

Prof. Fernando.

Introdução ao SNC.

O neurônio pós-ganglionar simpático na maioria das vezes libera noradrenalina. A exceção é o neurônio pós-ganglionar que age nas glândulas sudoríparas e no m. piloerector por meio da liberação de acetilcolina.

A noradrenalina age em receptores alfa-1, alfa-2 e beta-1 e não estimula significativamente o receptor beta-2. Este último, entretanto, é bastante susceptível à ação da adrenalina.

O receptor beta-1 é tão importante no coração que é também chamado de beta-1-cardíaco. Neste órgão, está localizado nos nodos AV e SA e na musculatura ventricular, sendo responsável por aumentar a força de contração e a frequência cardíaca, especialmente nas situações de alarme (na reação de luta e fuga).

O SNA possui duas estruturas curiosas:

➤ **Parassimpático:** o nervo vago é um nervo misto (sensitivo e motor) e pertence ao parassimpático. Ele desce a partir do tronco cerebral, passa pelo pescoço, e chega ao tronco e abdome onde controla a maioria das funções parassimpáticas por meio da liberação de acetilcolina. O vago não é considerado somente um nervo parassimpático porque possui fibras sensitivas/nociceptivas que vão conectar gânglios próximos dos órgãos.

➤ **Simpático:** um conjunto de fibras pré-ganglionares emerge da medula espinhal e libera acetilcolina na medula da adrenal. A seguir, a adrenal condicionada por situações de ameaça libera adrenalina. Considerando que a adrenalina é encontrada naturalmente no nosso sangue, não se deve admitir que sua liberação obedeça a um tudo ou nada, ou seja, que uma ameaça implica em grande liberação de adrenalina e que a ausência de perigo impeça a secreção do neurotransmissor. Assim, a liberação de adrenalina é contínua.

OBS: o córtex da adrenal libera corticóides (glicocorticóides e mineralocorticóides – aldosterona). São responsáveis pela liberação da aldosterona, hormônio também implicado na reação de alarme/defesa: a concentração baixa de sódio e o SARA. Ou seja, o mineralocorticóide está fora do controle da hipófise ao contrário dos glicocorticóides.

Receptores Adrenérgicos

Alfa-1

A noradrenalina (hormônio liberado pela fibra pós-ganglionar simpática) estimula receptores alfa-1 gerando, como principal efeito, vasoconstrição de artérias (principalmente arteríolas) e de veias, especialmente nas vísceras, pele e mucosas. Assim, este receptor alfa-1 promove um shunt para o coração, músculos e cérebro, ofertando mais sangue e nutrientes para a reação de luta. Além disso, o receptor alfa-1 responde por glicogenólise e lipólise, liberando “energia” no sangue.

Alfa-2

O receptor alfa-2 se tornou um elemento de confusão e o que era claro acabou ficando complicado. Muitos autores o tratam como um auto-receptor do terminal da fibra pós-ganglionar simpática. Seria uma espécie de sensor da concentração de noradrenalina na sinapse (entre a fibra terminal e a célula efetora/glândula/m. liso). Assim, retroalimentaria todo o ciclo produtivo da noradrenalina. Entretanto, estudos descobriram que ele está presente também na célula efetora. Considerando que seu papel ali é muito menos relevante, deve-se realmente entender o alfa-2 como um auto-receptor.

OBS: há também um auto-receptor beta que apresenta um efeito oposto e cujo papel é bem menos relevante.

Beta-2

O receptor beta-2 quando estimulado promove vasodilatação e broncodilatação (melhorando o fluxo aéreo).

Normalmente o sistema neuronal simpático que produz vasoconstrição é acionado em conjunto com o sistema neuro-endócrino simpático que produz vasodilatação em músculo esquelético, cérebro e em outras regiões onde essa vasodilatação é realmente mais necessária. Assim, há um maior aporte de sangue para o cérebro, coronárias e carótidas. Desse modo, conclui-se que a reação de fuga ou luta é um sistema consistente/adaptativo.

Realmente, a reação do indivíduo estressado é de luta física, mesmo que essa na maioria das vezes não seja posta em prática. A condição de estresse é prejudicial uma vez que promove elevação da PA. Além disso, o músculo cheio de sangue não entra em ação.

Beta 3 (???)

Atualmente, fala-se muito em um receptor beta-3 que estaria envolvido no metabolismo de lipídeos. Trata-se de um metaboreceptor que parece ter um efeito semelhante ao alfa-1.

Simpático X Parassimpático

O simpático é um sistema de consumo de energia, de movimentação e de enfrentamento.

O parassimpático é um sistema de contenção, causa bradicardia e diminui o consumo de energia.

Esses sistemas na maioria das vezes fazem a homeostasia atuando em direções opostas. Mas nem sempre é assim: a saliva é produzida tanto pela estimulação simpática (mais protéica) quanto pela parassimpática (mais líquida). No homem, o parassimpático responde pela ereção e o simpático pela ejaculação, ou seja, os dois sistemas possuem efeitos complementares.

Determinados sistemas fisiológicos possuem uma dominância simpática ou parassimpática e os dois exemplos mais importantes são:

- **TGI:** possui dominância parassimpática. É muito inervado pelo vago a não ser nas porções mais baixas.
- **Sistema Cardiovascular:** em seu conjunto possui uma hegemonia simpática. Os nodos SA e AV possuem tanto inervação simpática quanto parassimpática, com efeitos opostos. No ventrículo, salvo algumas espécies animais, o parassimpático não possui relevância, discutindo-se até se há essa inervação. O status contrátil do ventrículo é controlado pelo simpático e por mecanismos internos.

Na vasculatura a situação é ainda mais curiosa uma vez que não há inervação parassimpática, embora exista uma relativamente grande população de receptores muscarínicos. Pode-se provar este fato administrando acetilcolina a cobaias e analisando a vasodilatação produzida pela interação desse neurotransmissor com os receptores dos vasos. É importante mencionar que essa vasodilatação vai ser muito breve porque a pseudocolinesterase fulmina a ACh de administração exógena. Assim, os vasos são controlados pelo simpático com a seguinte complexidade: noradrenalina não age em receptores beta-2 ao passo que a adrenalina age.

O SNA no olho

O parassimpático provoca pupiloconstrição e foca o cristalino para perto.

O simpático provoca pupilodilatação e foca o cristalino para longe.

Receptores colinérgicos

Muscarínicos

A fibra pós-ganglionar parassimpática libera acetilcolina que age em receptores chamados muscarínicos. Estes são bloqueados pela atropina (alcalóide extraído de planta).

Subtipos:

M1 = apresenta população razoável no gânglio, mas quem predomina é o nicotínico.

M2 = possui ação importante no coração (M2-cardíaco).

M3 = envolvido principalmente com glândulas

Nicotínicos

Tanto no gânglio simpático quanto no parassimpático há liberação de acetilcolina pelas fibras pré-ganglionares. Nesses locais a ACh age em receptores nicotínicos.

OBS: os motoneurônios do córtex ou dos gânglios da base agem nos músculos esqueléticos liberando ACh que interage com receptores nicotínicos.

Etapas na transmissão neuroquímica

- 1) **Síntese do neurotransmissor:** geralmente o neurotransmissor é sintetizado perto do núcleo/corpo do neurônio e vai amadurecendo ao migrar para o axônio.
- 2) **Armazenagem do neurotransmissor.**
- 3) **Liberação do neurotransmissor por um potencial de ação.**
- 4) **Interação do neurotransmissor liberado com os receptores específicos das células efetoras.**
- 5) **Ação reguladora dos neurotransmissores nos auto-receptores do terminal neuronal.**
- 6) **Remoção rápida do neurotransmissor próximo dos receptores:**
No parassimpático existe uma colinesterase que é a enzima mais veloz conhecida: metaboliza 10^7 moléculas de ACh por segundo.
No simpático a noradrenalina é recaptada para o terminal pré-sináptico com gasto de energia. Trata-se de um sistema adaptativo porque a síntese de noradrenalina é custosa.
- 7) **Recuperação da célula efetora à condição que precedia a ação do neurotransmissor.**

Síntese e degradação de noradrenalina

A tirosina é captada ativamente pelos neurônios e no citosol sofre a ação de uma hidroxilase que forma um catecol (benzeno com duas hidroxilas próximas) e DOPA. A seguir, uma descarboxilase transforma a DOPA em Dopamina, um dos principais neurotransmissores excitatórios do sistema nervoso central. A Dopamina penetra no grânulo e sofre ação da dopamina-beta-hidroxilase, dando origem à Noradrenalina.

No sistema neuronal simpático essa síntese termina aqui e o grânulo dirige-se ao terminal do neurônio, onde vai ser exocitado. A seguir, a noradrenalina despejada na sinapse é rapidamente recaptada.

Na adrenal, 80% da noradrenalina produzida passa por uma outra etapa, a metilação da cabeça nitrogenada que termina com a formação da adrenalina. Esta tem propriedades diferentes da noradrenalina, especialmente na vasculatura.

A noradrenalina pode ser metabolizada pela MAO (monoaminoxidase) que oxida sua cabeça nitrogenada e que está presente na célula efetora e no fígado. E também pela COMT (catecol-o-metil-transferase) que metila a hidroxila-1 do grupo catecol.

Grande parte do neurotransmissor é recaptada e reaproveitada porque é um sistema de muitas etapas e de muito custo. Entretanto, uma pequena quantidade da noradrenalina é metabolizada pela MAO e pela COMT e eliminada pelo rim.

Quase 90% da noradrenalina que é metabolizada sofre ação tanto da MAO quanto da COMT e quando passa por esses dois sistemas origina o ácido vanilmandélico. Este ácido pode ser quantificado na urina (mais freqüente) e no sangue. Ele tem sido objeto de grandes estudos, principalmente, quando se trata de ansiedade e stress: quanto maior a intensidade dessas situações, maior a produção de ácido de vanilmandélico.

Síntese e Degradação de Acetilcolina

Nas sinapses colinérgicas do gânglio, do terminal parassimpático e do SNC, a ACh é rapidamente metabolizada pela acetilcolinesterase.

Colina é um aminoácido presente na dieta. É ativamente captada pelos neurônios e sofre ação da acetilcolina-transferase para formar a acetilcolina.

A ação dos neurotransmissores simpáticos e parassimpáticos tem duração diferente.