

Sistema Nervoso Autônomo (SNA):

Controle Farmacológico da Neurotransmissão Colinérgica

Princípios básicos

Profa. Dra. Sabrina F. de S. Lisboa

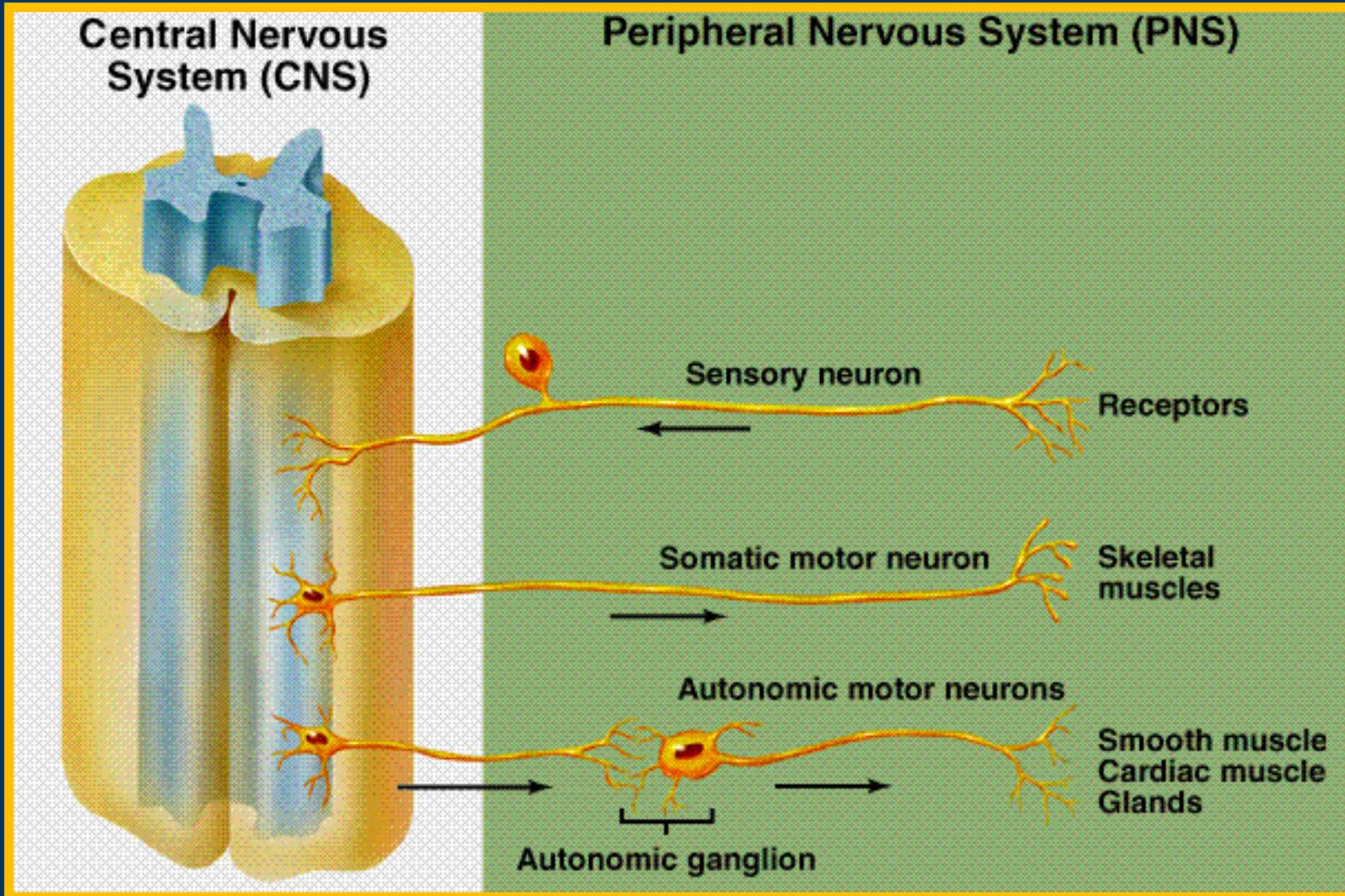
Objetivos

- Revisar conceitos básicos fundamentais da anatomia e fisiologia do sistema nervoso periférico;
- Discutir anatomia e funções do sistema nervoso autônomo (SNA), com foco no SNA Parassimpático;
- Discutir a Neurotransmissão colinérgica, com seus receptores e funções
- Discutir como se pode intervir farmacologicamente na NT Colinérgica

Próximas aulas

- Discutir intervenções farmacológicas, efeitos terapêuticos e adversos de drogas que atuam na Neurotransmissão Colinérgica:
 - Parassimpatomiméticos e parassimpatolíticos (ação direta)
 - Inibidores da acetilcolinesterase
 - Bloqueadores da junção neuromuscular

Sistema Nervoso Periférico



➔ Aferente

⎵ Eferente

Sistema Nervoso

Sistema Nervoso Periférico

Sistema Nervoso Central

Divisão Eferente

Divisão Aferente

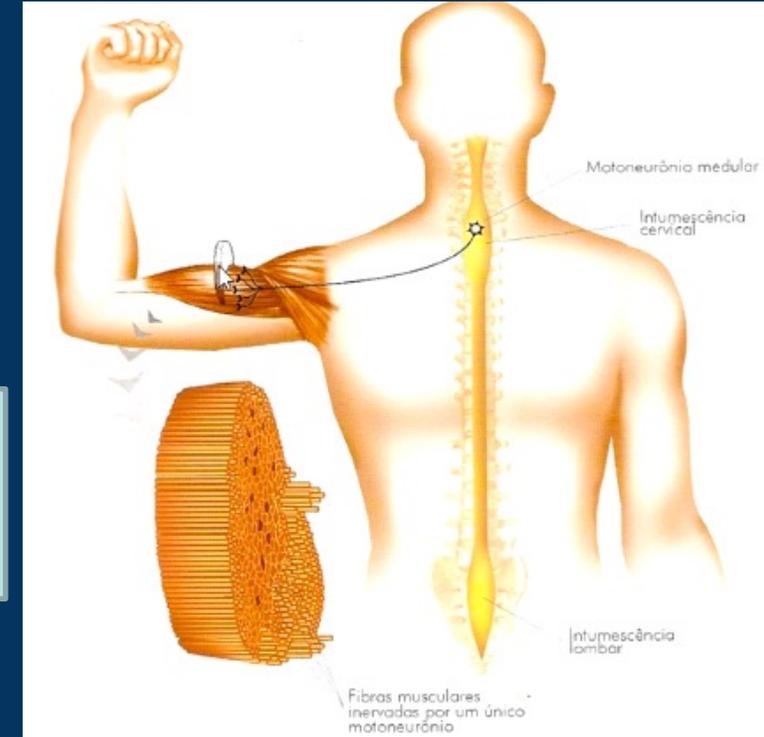
Sistema Nervoso Autônomo

Sistema Nervoso Somático

Simpático

Parassimpático

Entérico

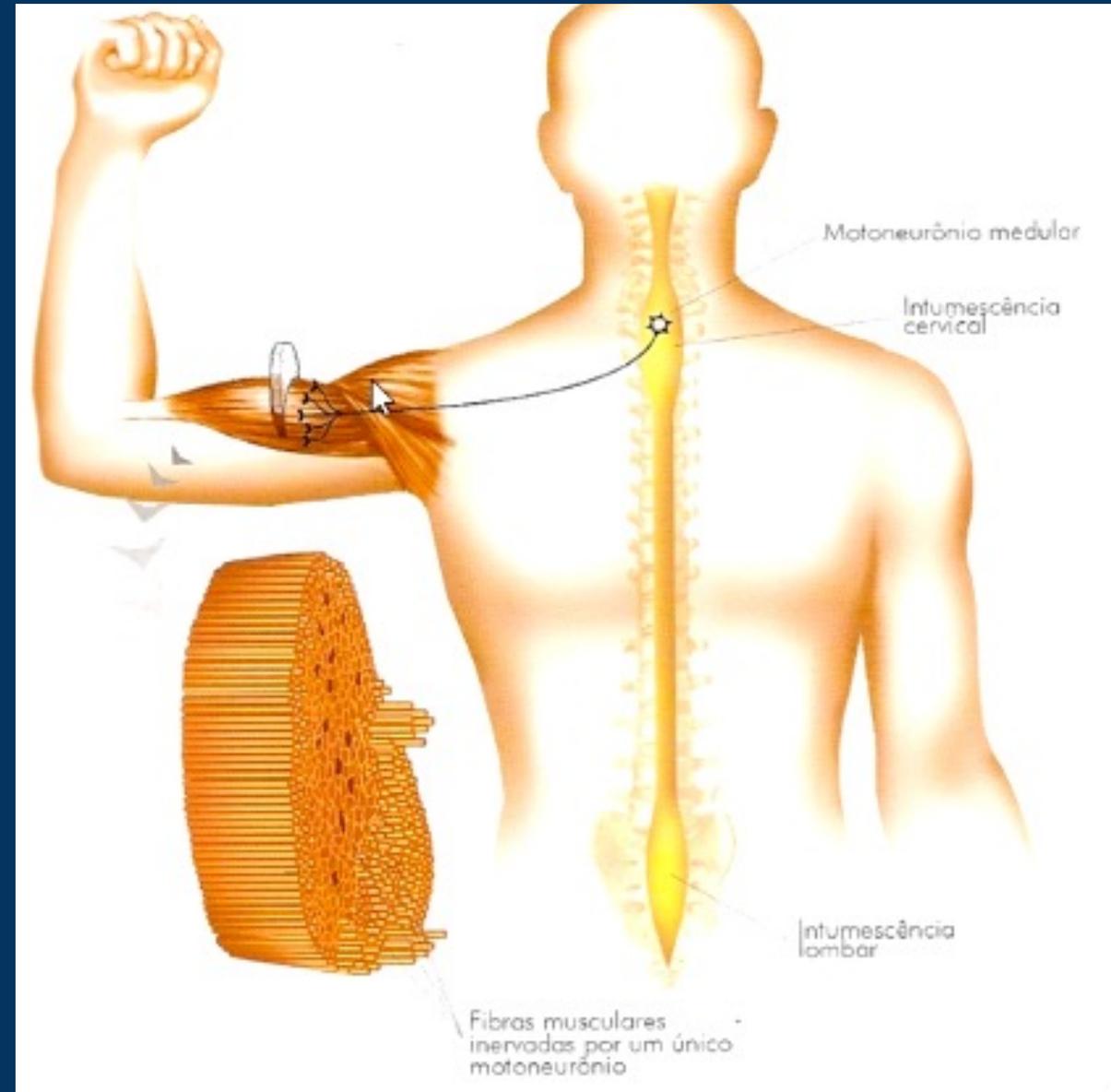


Sistema Nervoso Somático

- Corpos celulares no SNC
- Motoneurônio: um único longo axônio conduzirá o estímulo da medula à musculatura esquelética (junção neuromuscular)

Ciente dos estímulos sensoriais do meio ambiente

Planejamento consciente de nossas ações



Sistema Nervoso Autônomo

Do grego: Autonomic = self-governing
Que funciona independentemente da nossa vontade

SN Somático

Ciente dos estímulos sensoriais do meio ambiente
Planejamento consciente de nossas ações



SN Autônomo

Manutenção do ambiente interno e funções vitais



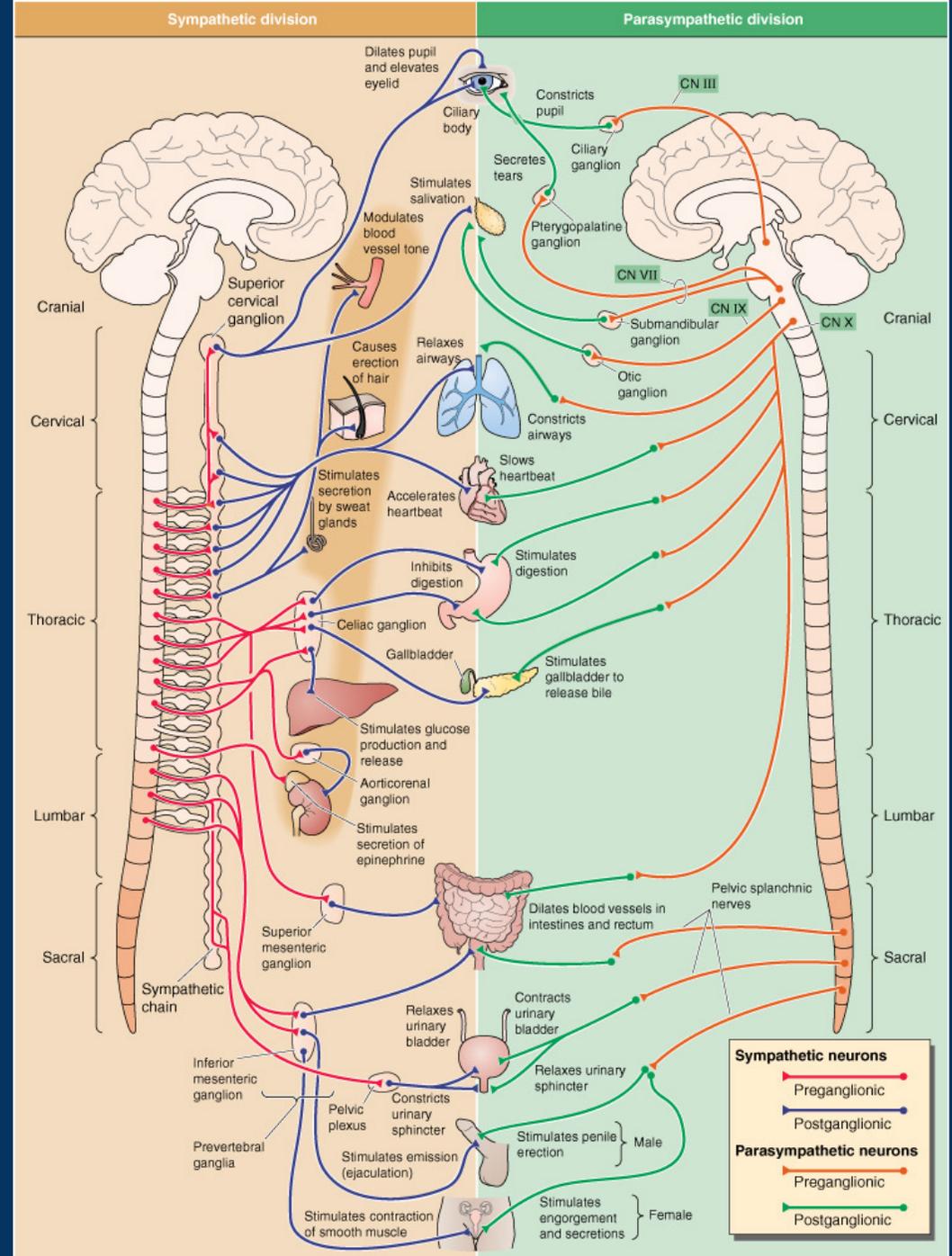
Vários processos que controlam nosso ambiente interno (atividades metabólica, cardiorrespiratória e visceral) ocorrem de forma inconsciente e involuntária

SN Autônomo:

Inervam todos os órgãos e tecidos*

ANATOMIA e FUNÇÕES

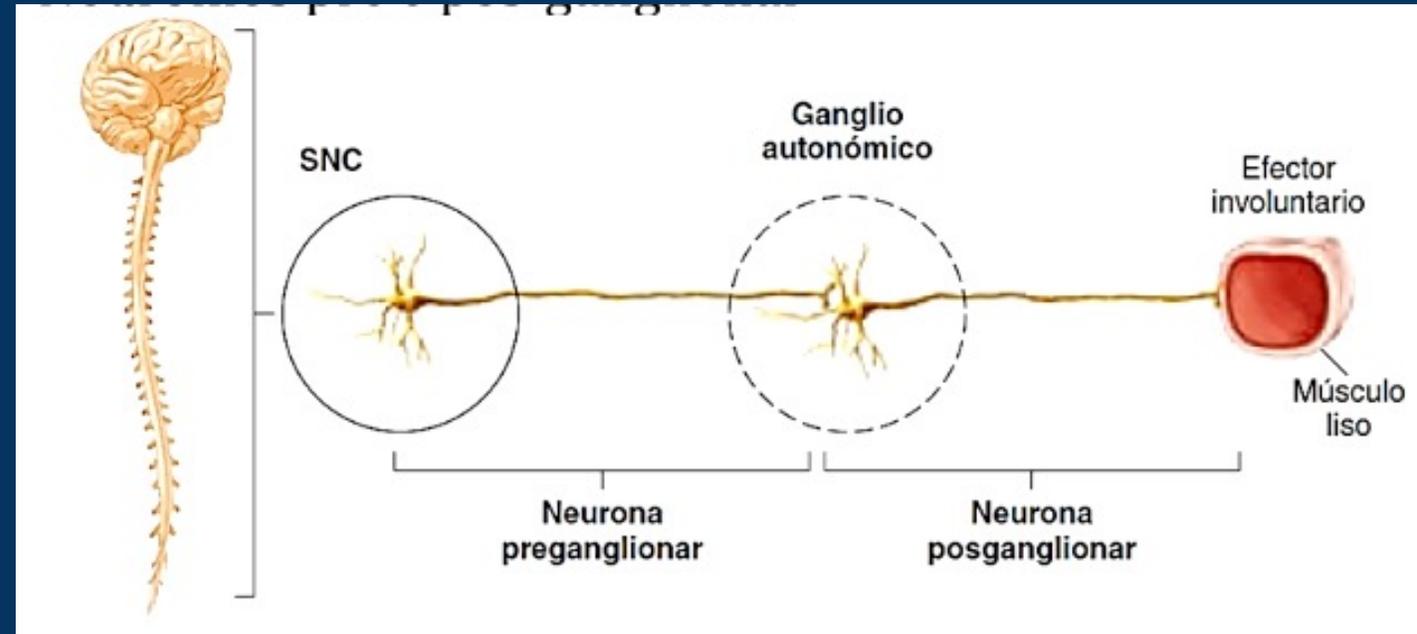
1. Transmite informações do SNC para o restante do corpo (exceto m. esquelético).
2. Regula as funções autônomas/sem controle consciente:
 - Contração e relaxamento da musculatura lisa
 - Batimentos cardíacos
 - Secreções exócrinas e algumas endócrinas
 - Processos metabólicos



Sistema Nervoso Autônomo

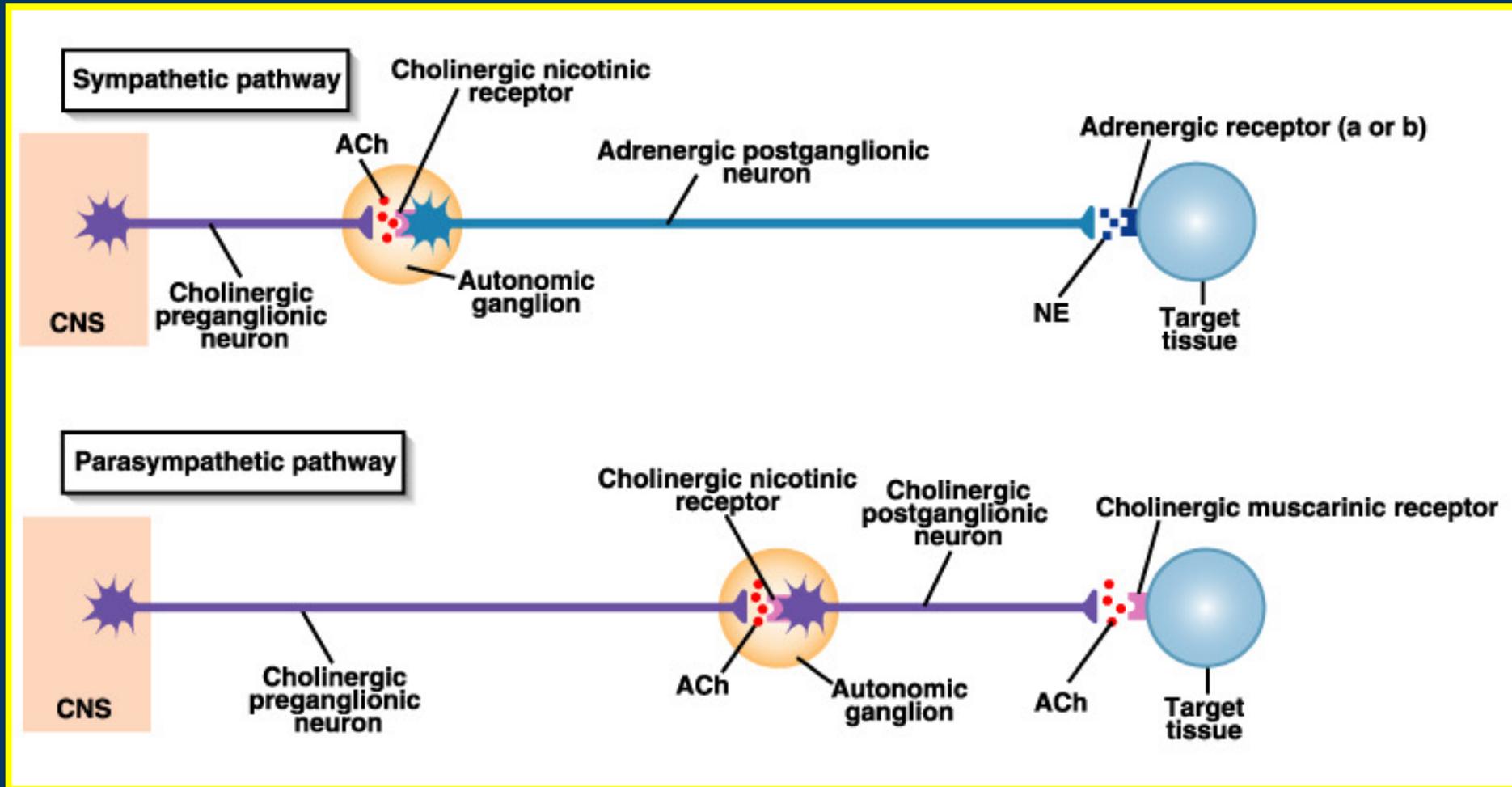
ANATOMIA

1. Constituídos por 2 neurônios em série#: Neurônio pré e pós-ganglionares
2. Gânglios autônomos fora do SNC
3. Gânglios possuem a terminação nervosa das fibras pré e os corpos celulares das fibras pós-ganglionares



*Gânglio: conjunto de corpos celulares fora do SNC

SN Autônomo: Simpático vs Parasimpático

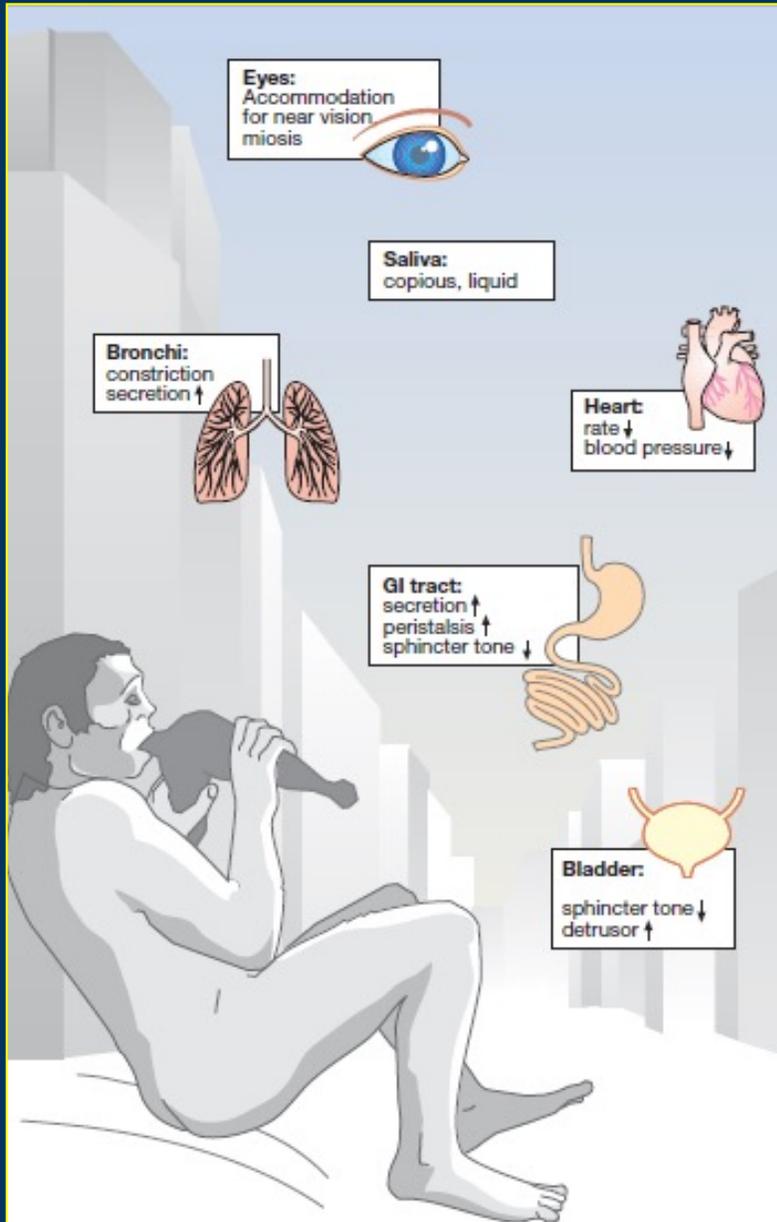


Parassimpático

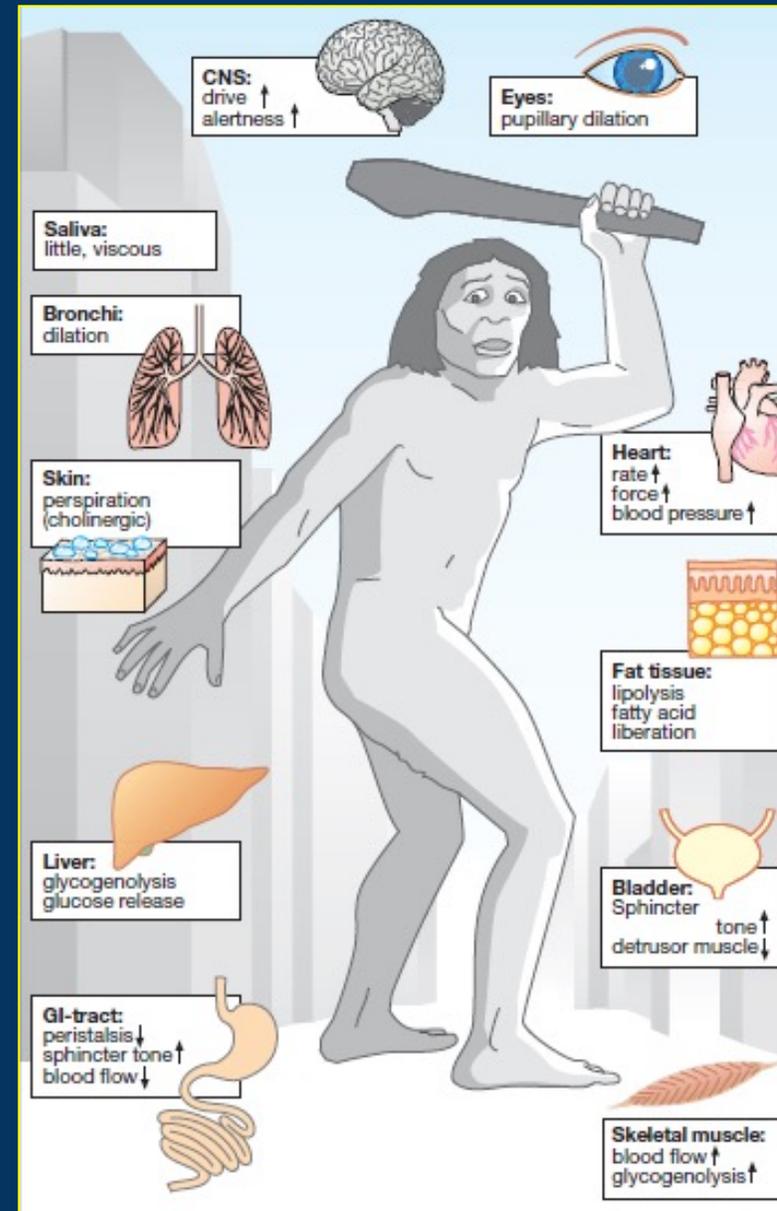
X

Simpático

“Descanso e digestão”



“Luta e fuga”

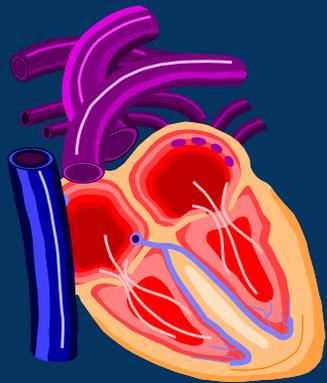


Ações opostas - Simpático e Parassimpático

Pupila Normal



S
Midríase



↑ F.C.

↑ contratilidade



Ações opostas - Simpático e Parassimpático

Pupila Normal

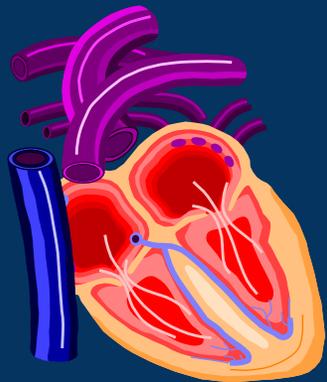
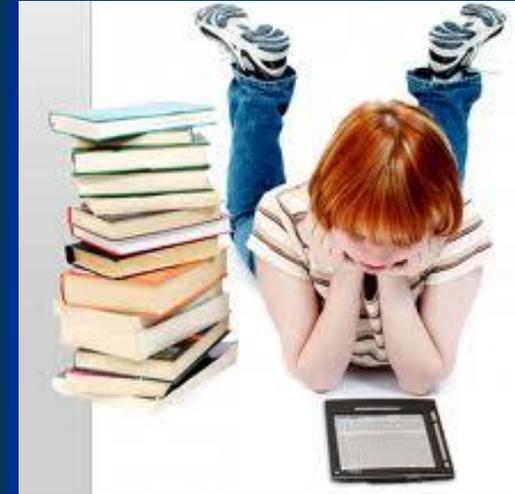


PS

Miose



Figura 1 - Criança com síndrome de Horner. Observar a ptose palpebral à esquerda e a miose



↓ F.C.

↓ contratilidade



Ações opostas - Simpático e Parassimpático

Pupila Normal



PS

Miose

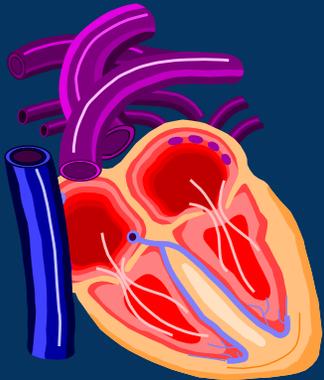


Figura 1 - Criança com síndrome de Horner. Observar a ptose palpebral à esquerda e a miose



S

Midríase



↓ F.C.

↓ contratilidade

↑ F.C.

↑ contratilidade

Ações semelhantes ou sinérgicas/integradas

		PS	S
glândula salivar	→	(+) secreção (líquida)	(+) secreção (viscosa)
órgãos sexuais 	→	(+) ereção	(+) ejaculação

Inervação seletiva

PS

músculo liso
brônquico

músculo ciliar
do olho

S



glândulas
sudoríparas

Supra-renal

Sistema nervoso autônomo Simpático



Estresse, ansiedade, Medo,
excitação
Luta e Fuga



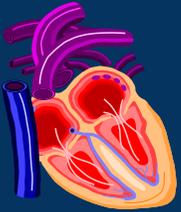
Sistema nervoso autônomo Simpático



Estresse, ansiedade, Medo,
excitação
Luta e Fuga



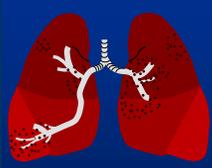
Midríase (contraí m. Radial Íris)
Relaxamento m. ciliar (adaptação p/ visão distante)



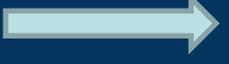
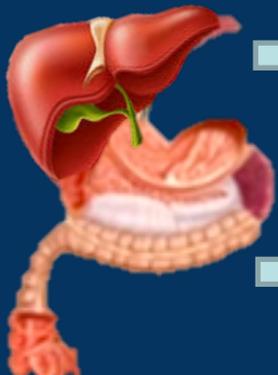
↑ F.C.
↑ contratilidade



Dilatação na m. esquelética
Contração na pele, mucosa e vísceras



Broncodilatação



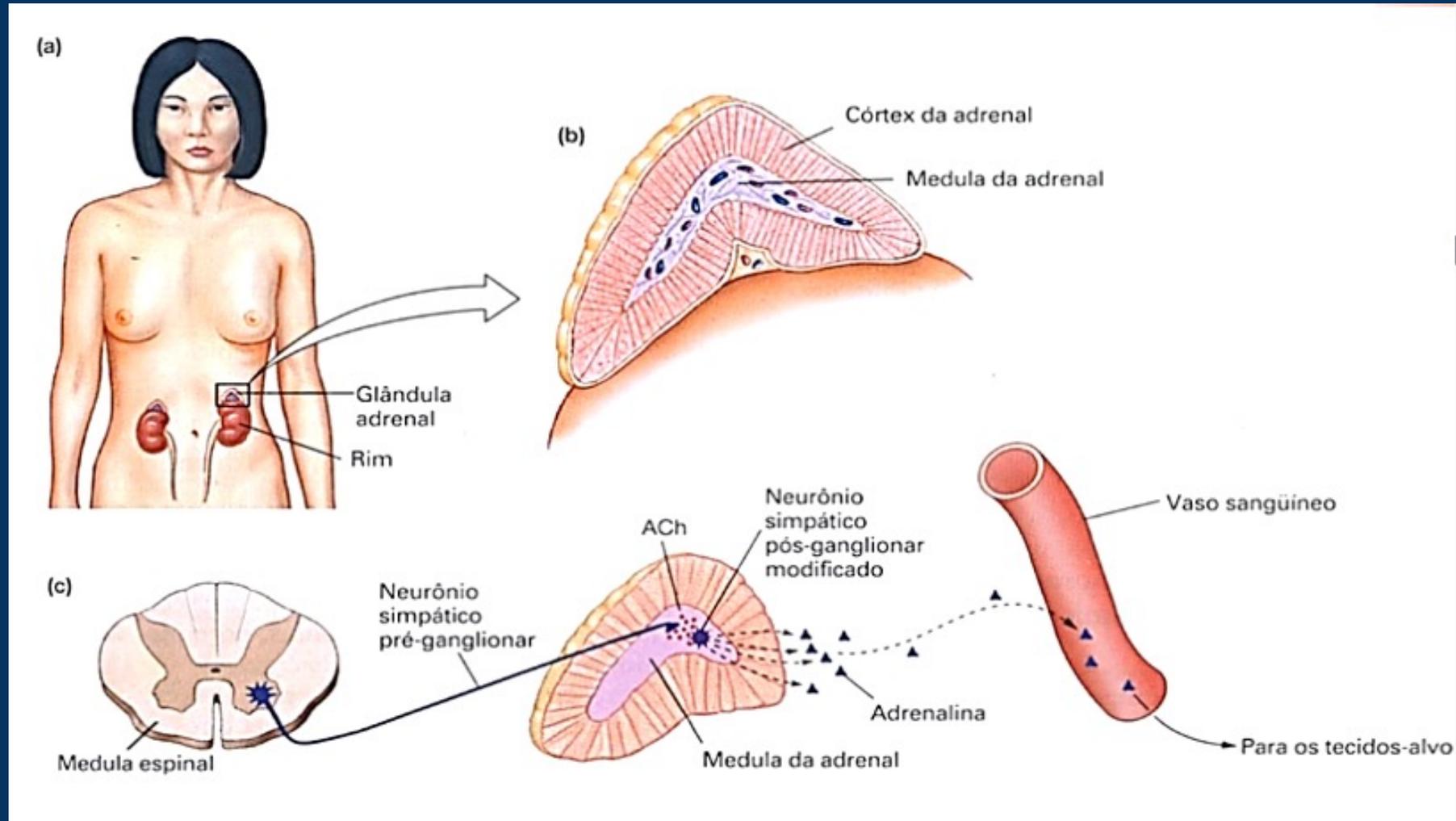
Gliconeogênese: síntese de glicose
Glicogenólise: liberação de glicose (+ glicogênio fosforilase: glicogênio → glicose 1P) e inibe síntese de glicogênio (-glicogênio sintase)



↓ Motilidade e secreções

SN Autônomo Simpático

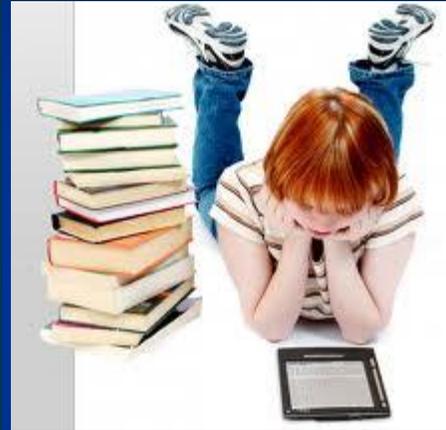
Glândulas suprarrenais - Gânglio modificado do simpático



Sistema nervoso autônomo Parassimpático



Ação conservadora a
protetora
(Atividades vegetativas)
Repouso e digestão



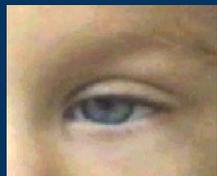
www.youtube.com/watch?v=wANxsM5Q36c

<https://www.jove.com/embed/player?id=10839&access=7stud89zoy&t=1&s=1&fpv=1>

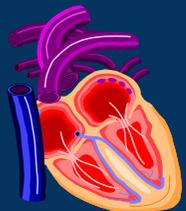
Sistema nervoso autônomo Parassimpático



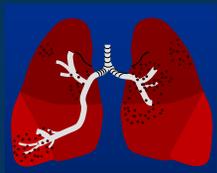
Ação conservadora a protetora
(Atividades vegetativas)
Repouso e digestão



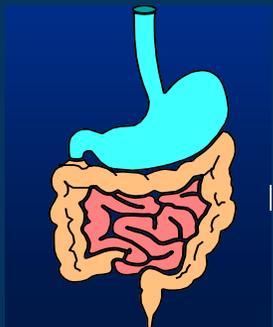
Miose (contraí m. Circular Pupilas e Relaxa m. radial íris)
Adaptação p/ visão de objetos próximos (curvatura lentes-cristalino
Contração m. ciliar)



↓ F.C.
↓ contratilidade



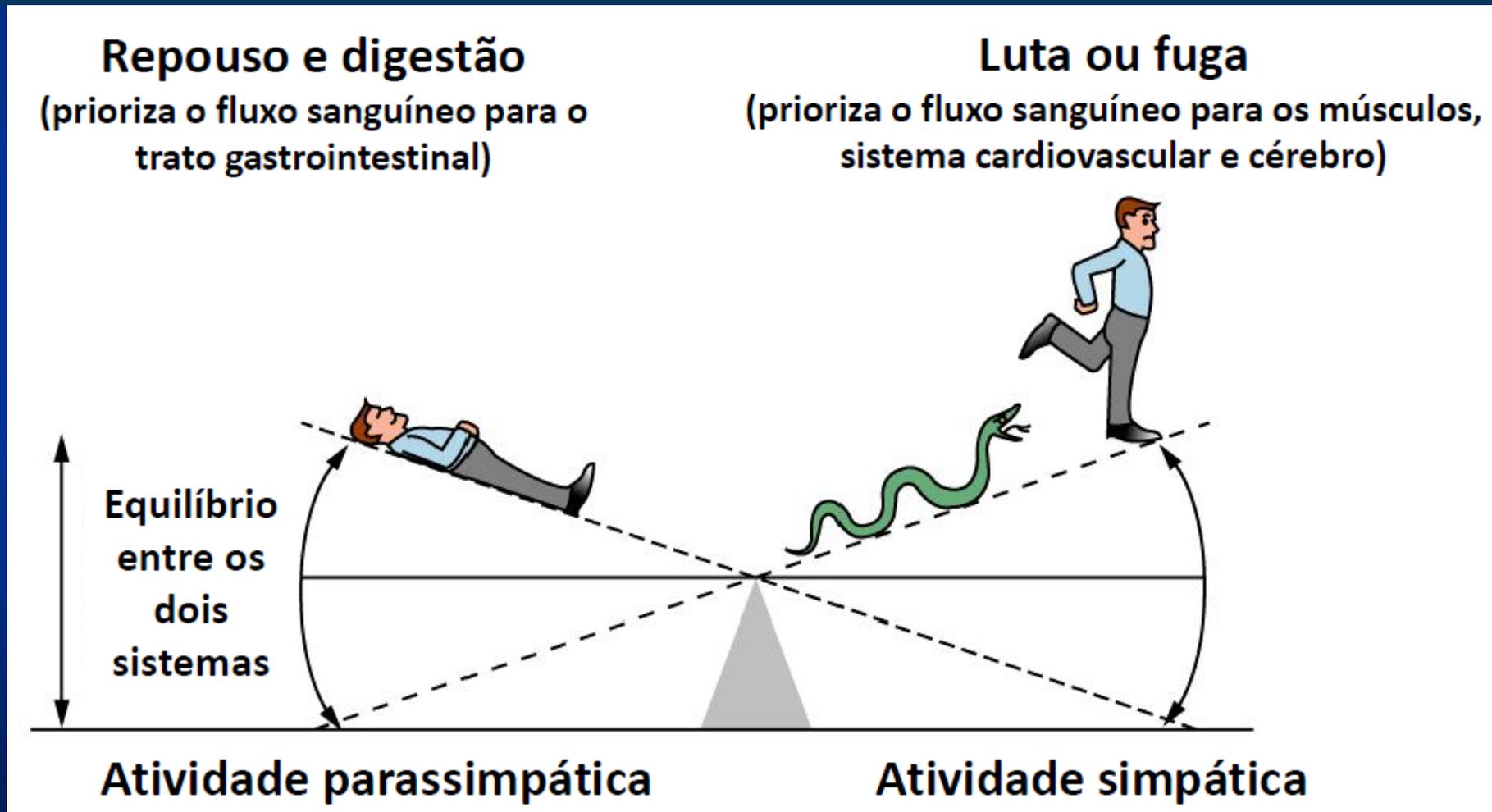
Broncoconstrição



↑ Motilidade
Dilatação esfínteres
+ secreção glândulas
+ secreção HCl

Parassimpático X Simpático

Atividade tônica e constante, que varia frente a estímulos

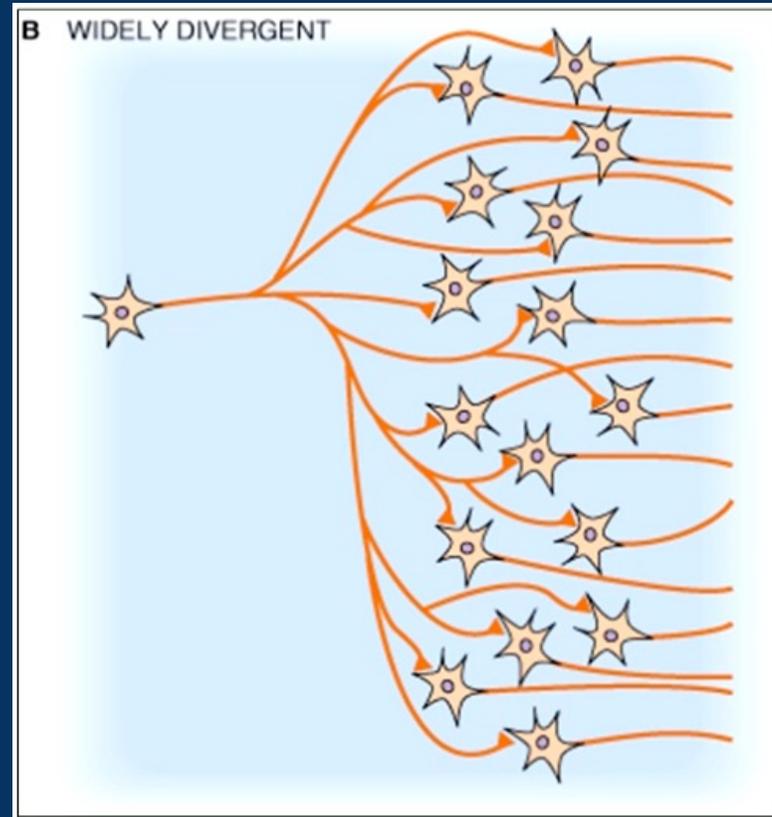
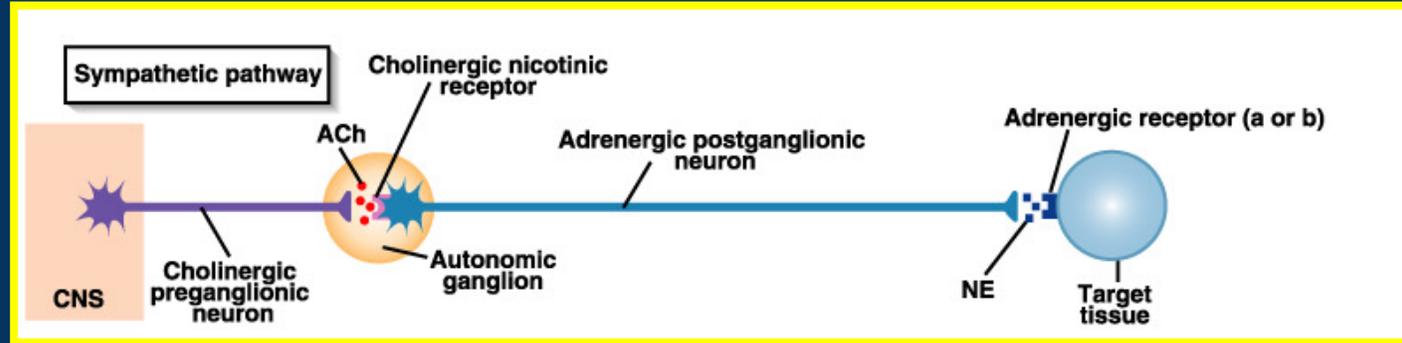
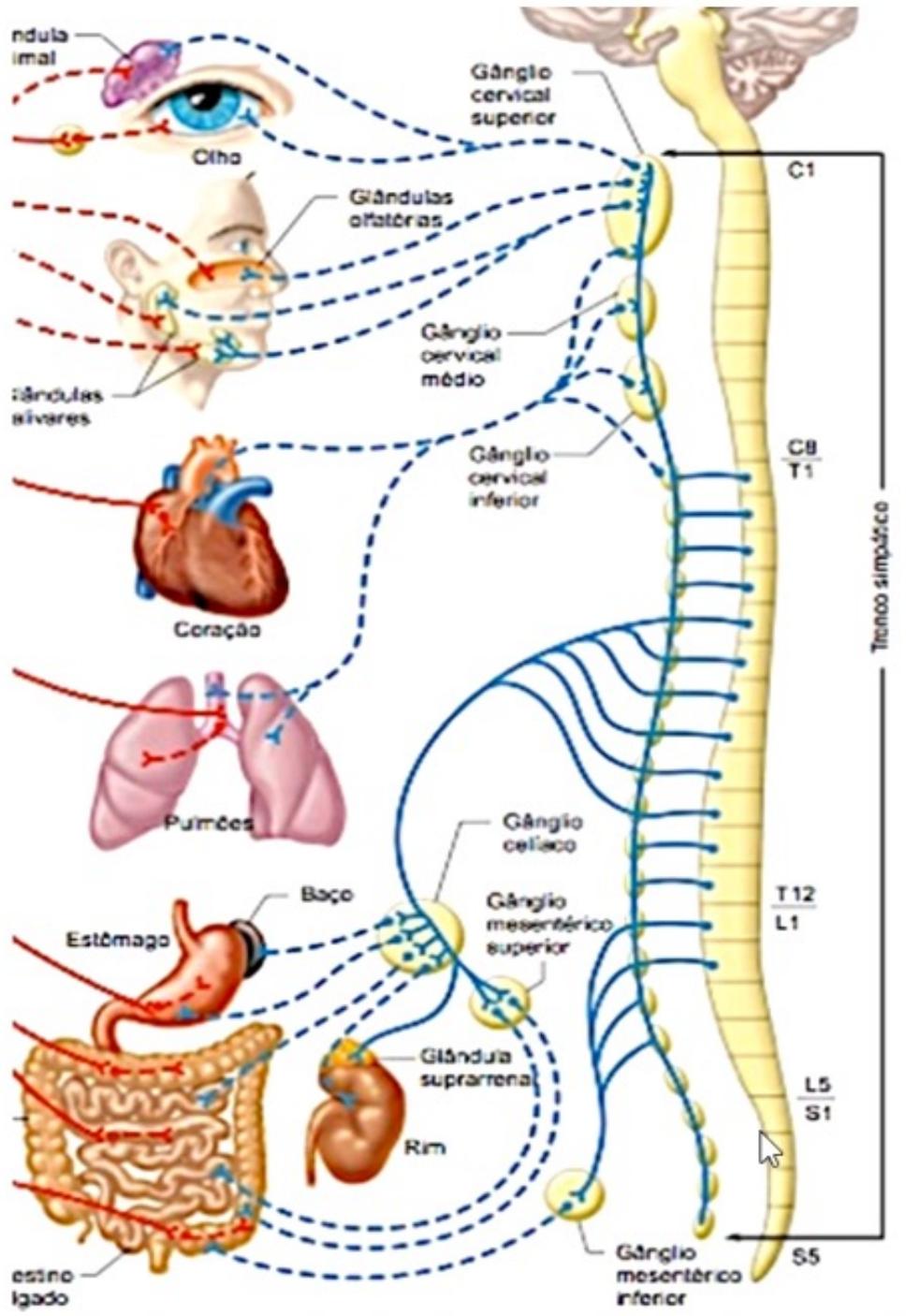


Sistema Nervoso Autônomo

EFETORES		ESTÍMULO	
		SIMPÁTICO	PARASSIMPÁTICO
OLHO	M. Radial da íris M. Circular da íris M. Ciliar do Cristalino	Contração (Midríase) - Relaxamento (visão dist.)	- Contração (Miose) Contração (visão próxima)
CORAÇÃO	Freqüência de batimentos Contratilidade Condução de estímulos	Aumenta (taquicardia) Aumenta Aumenta	Reduz (bradicardia) Reduz Reduz
ESTÔMAGO INTESTINO BEXIGA URETER	Tonus Motilidade Esfíncteres	Reduz Reduz Contração	Aumenta Aumenta Relaxamento
RESISTÊNCIA VASCULAR PERIFÉRICA		Aumenta	-
SECREÇÕES	Intestinais Brônquicas	Reduz Reduz	Aumenta Aumenta
SUDORESE		Localizada	Generalizada
SALIVAÇÃO		Secreção viscosa	Secreção aquosa

SN Autônomo Simpático

ANATOMIA

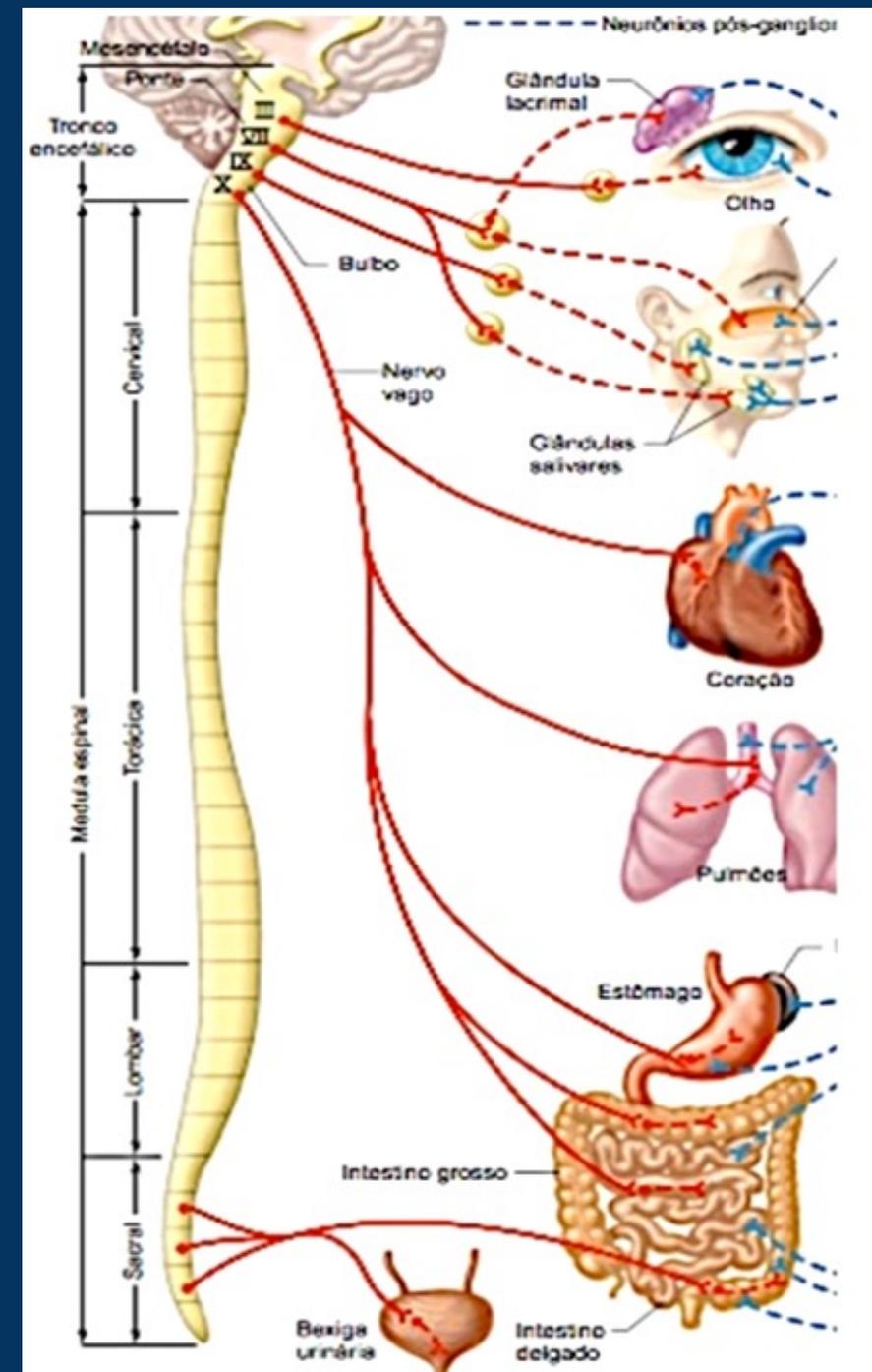


SN Autônomo Parassimpático

ANATOMIA

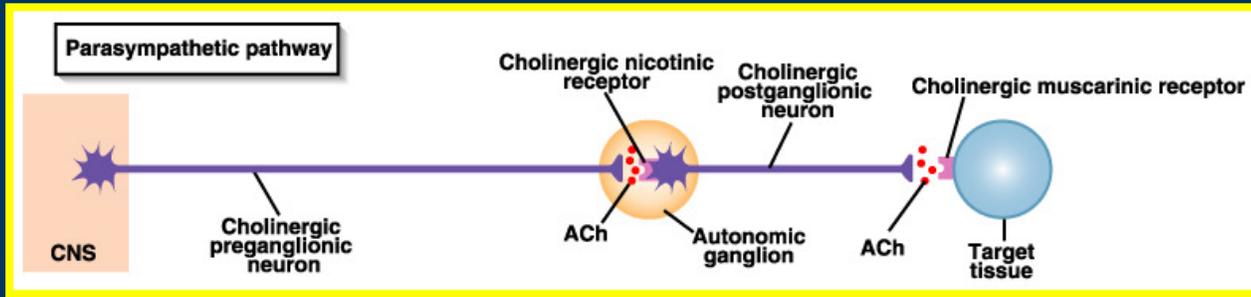
1. Efluxo craniano:
 - a. III n. oculomotor (olho)
 - b. VII n. facial (gl. lacrimais)
 - c. IX n. glossofaríngeo (gl salivares)
 - d. X vago (vísceras torácicas e abdominais):
~75% da inervação PS nas vísceras abdominais**
2. Efluxo sacral:
 - a. N. pélvico: vísceras pélvicas e abdominais

****PREDOMÍNIO: TÔNUS PARASSIMPÁTICO**

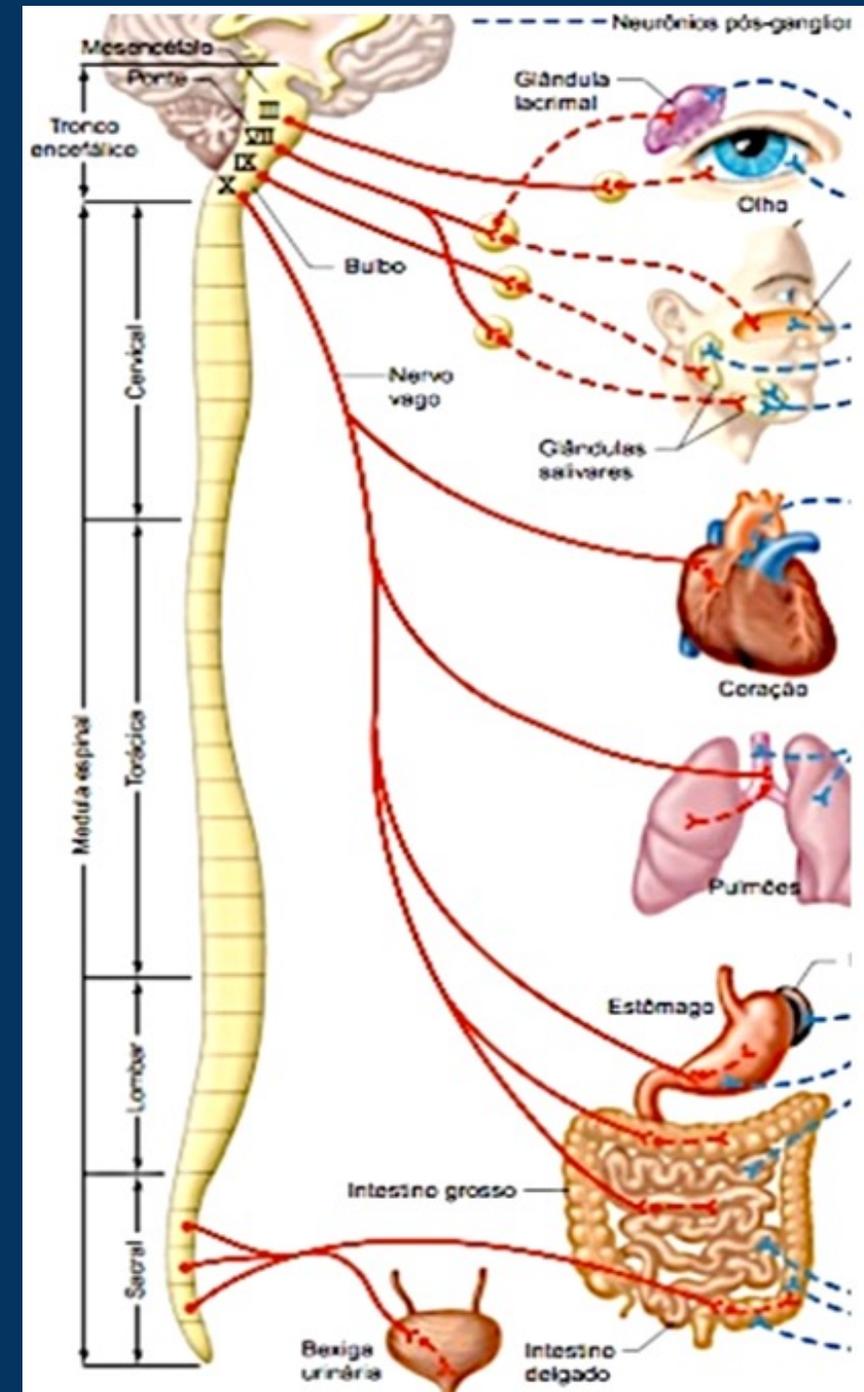
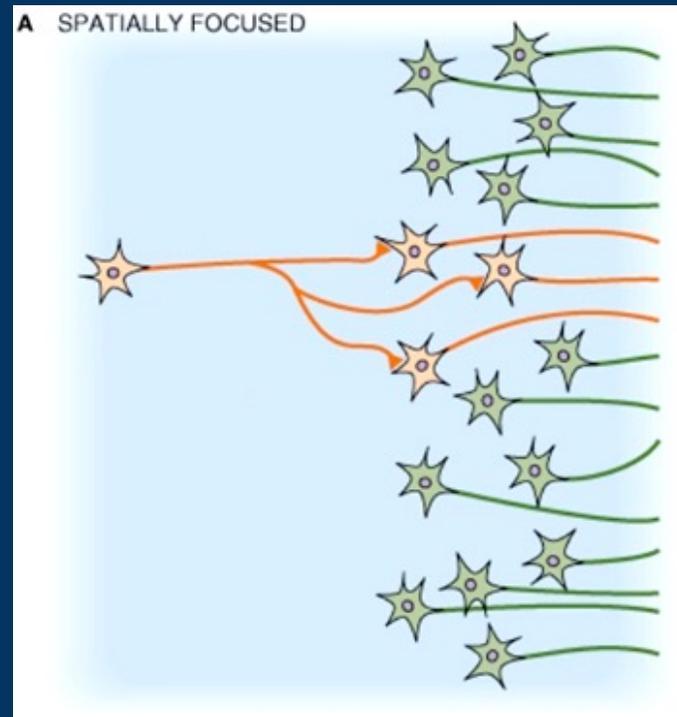


SN Autônomo Parassimpático

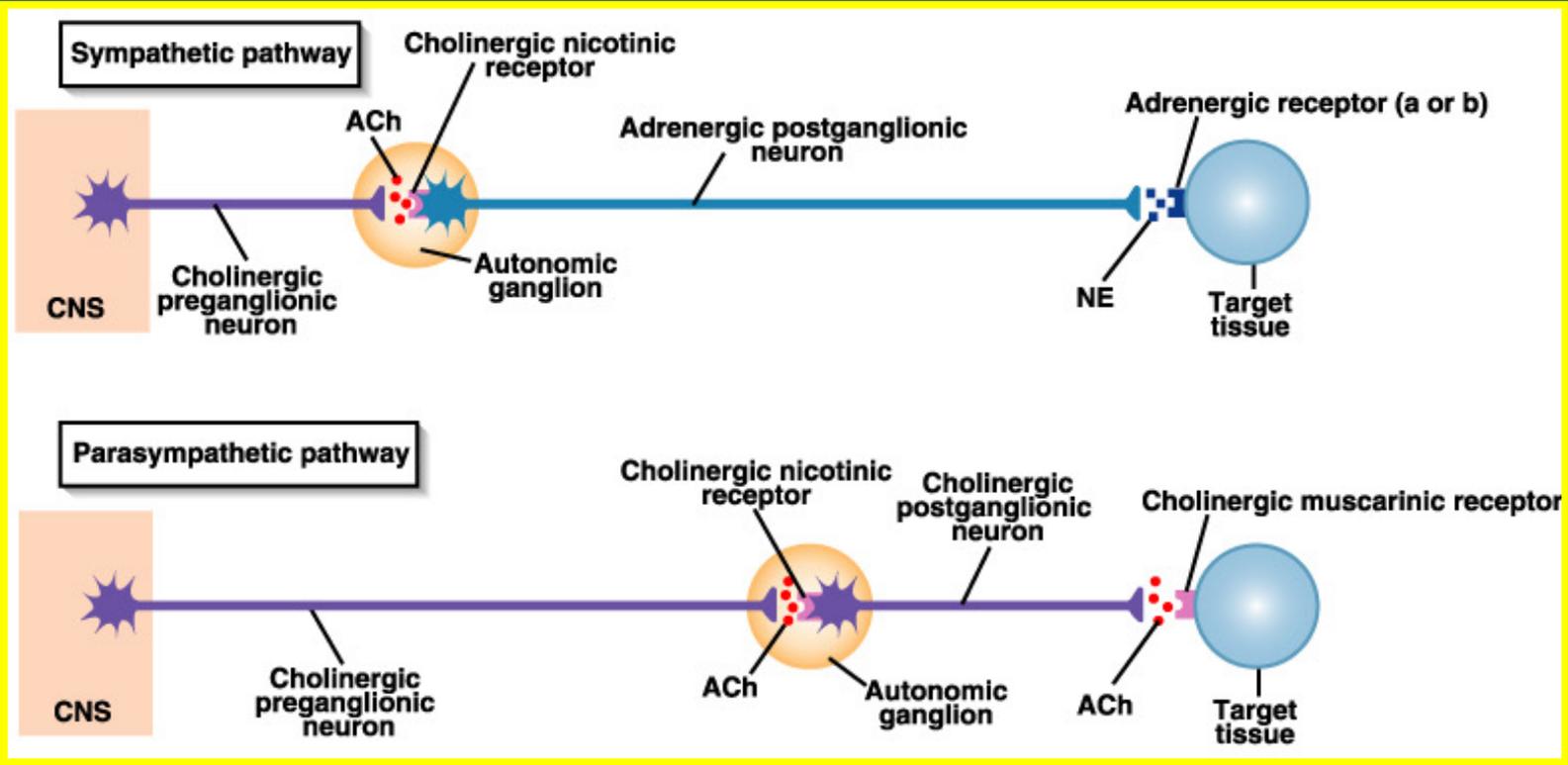
ANATOMIA



*Gânglios próximos ou no próprio órgão-alvo:
Descarga PS localizada → n. pós-ganglionares não são ramificados; órgão-específico



Neurotransmissores envolvidos no controle do SN Autônomo



Neurotransmissores envolvidos no controle do SN Autônomo

Principais neurotransmissores:

Acetilcolina (ACh) → Receptores Muscarínicos (M)
→ Receptores Nicotínicos (N)

Noradrenalina (NOR) → Receptores α
→ Receptores β

Neurotransmissores envolvidos no controle do SN Autônomo

Principais neurotransmissores:

Acetilcolina (ACh) → Receptores Muscarínicos (M)
Acetilcolina (ACh) → Receptores Nicotínicos (N)

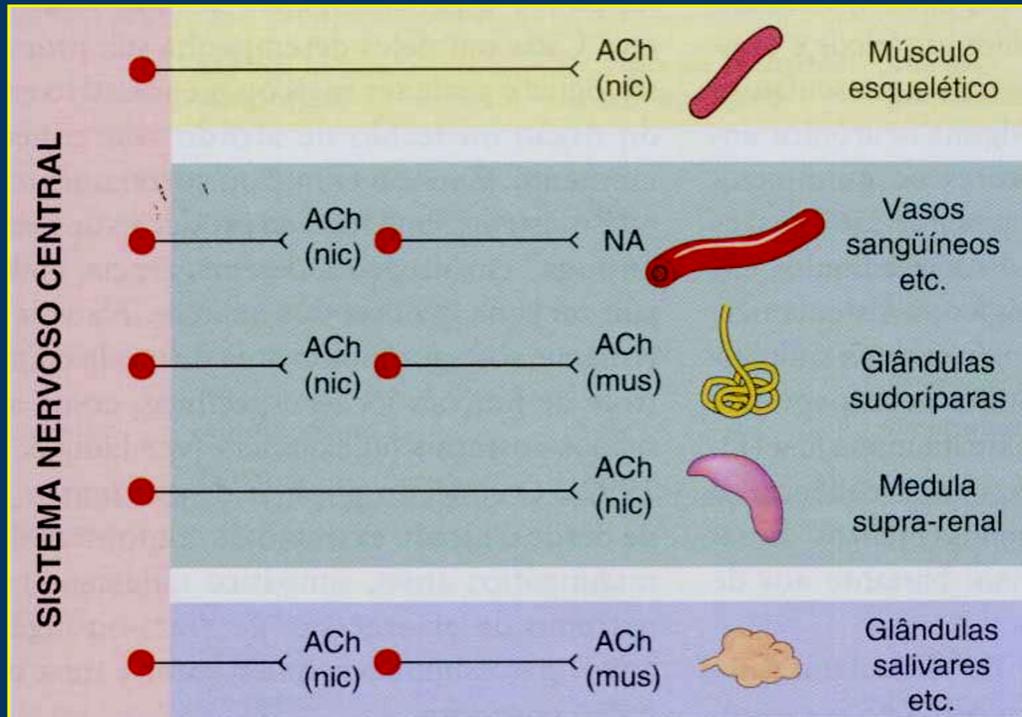
Noradrenalina (NOR) → Receptores α
Noradrenalina (NOR) → Receptores β

FARMACOLOGIA DA NEUROTRANSMISSÃO

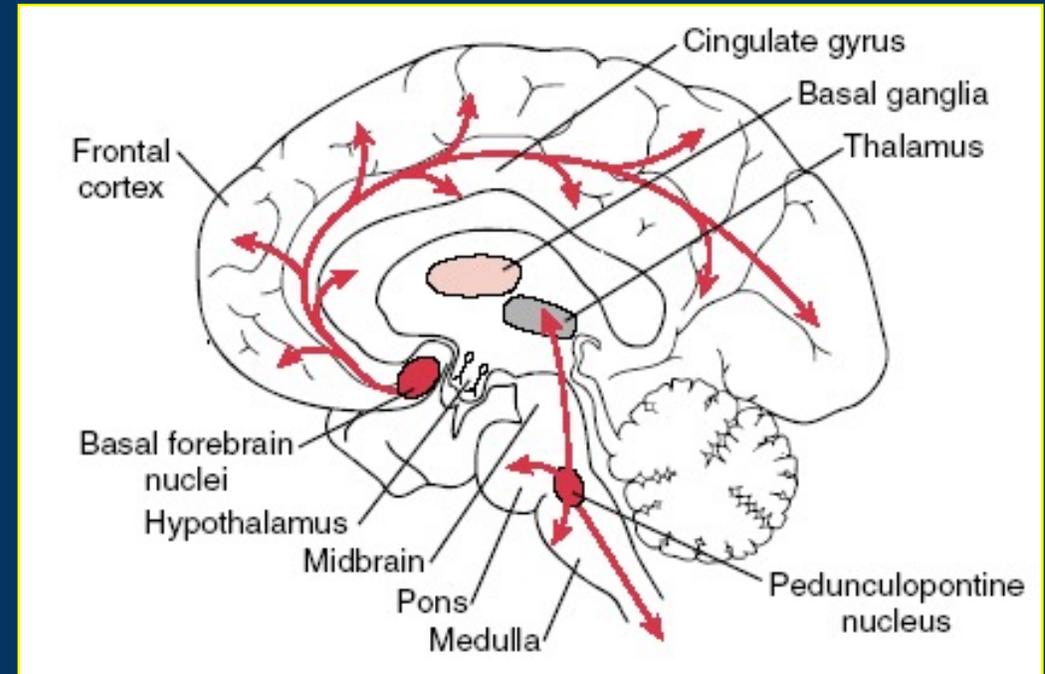
COLINÉRGICA

Fisiologia e Farmacologia da Neurotransmissão Colinérgica

S.N. Periférico

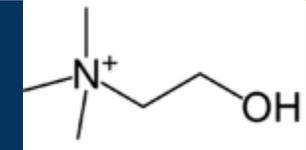
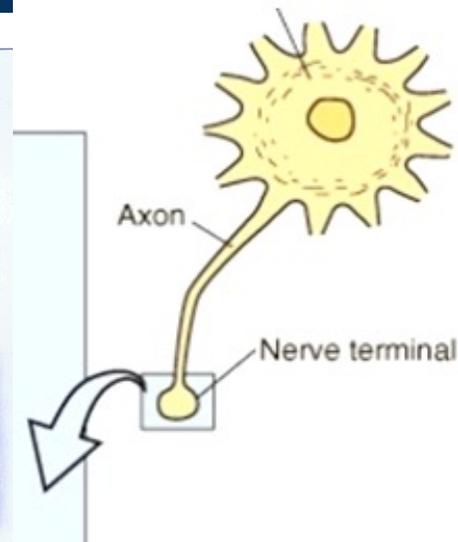


S.N. Central



Receptores muscarínicos e nicotínicos – efeitos cognitivos (memória e aprendizado), efeitos reforçadores (abuso), ciclo sono-vigília, êmese.

NT colinérgica e formas de intervenção farmacológica



Colina - nutriente essencial: alimentos (ovo, soja, arroz, etc) e síntese hepática

ChAT: colina-acetiltransferase

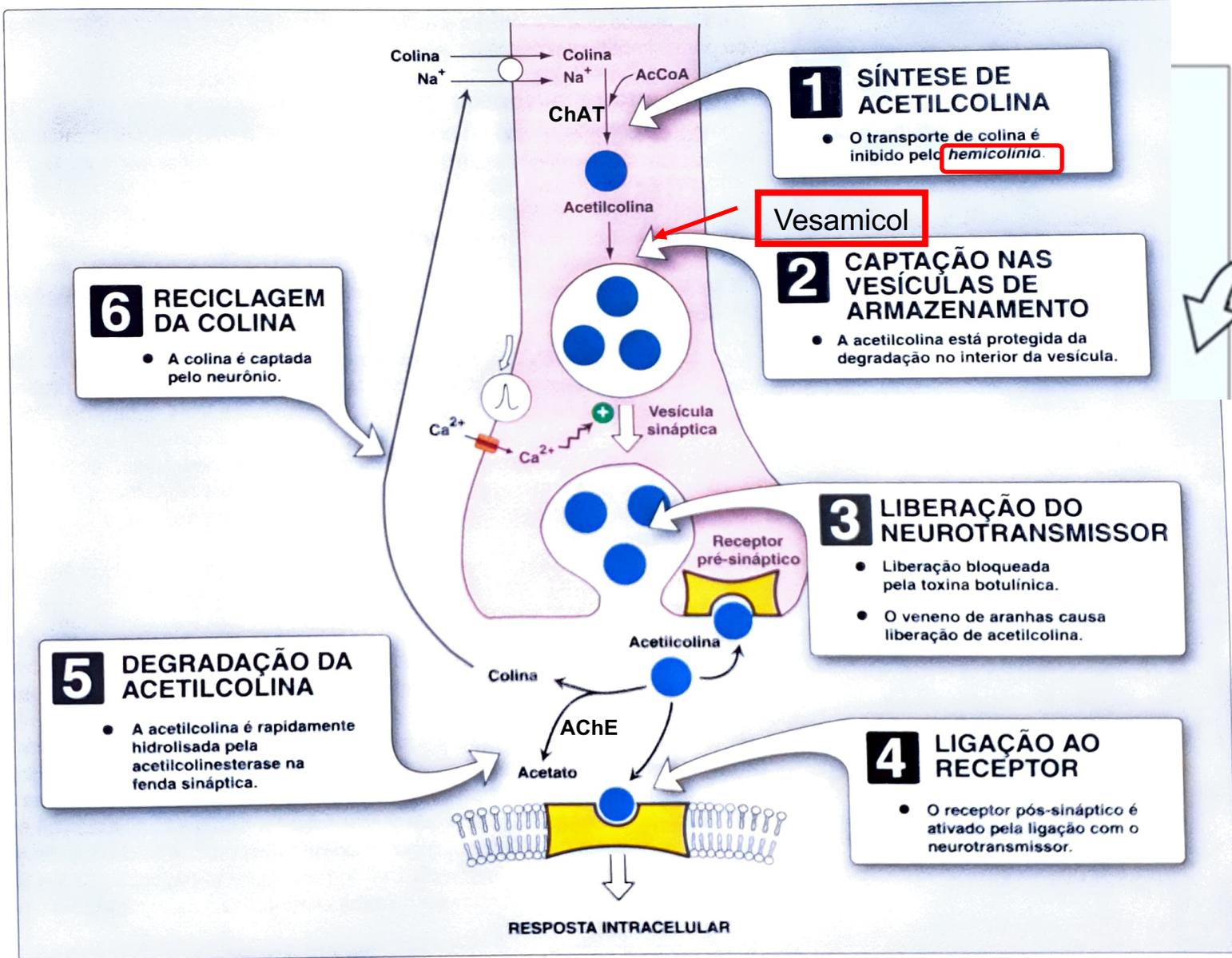
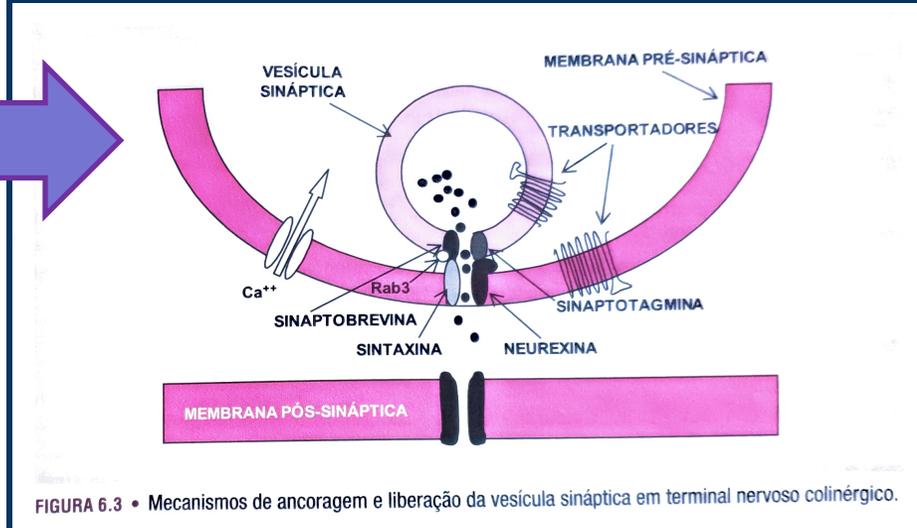
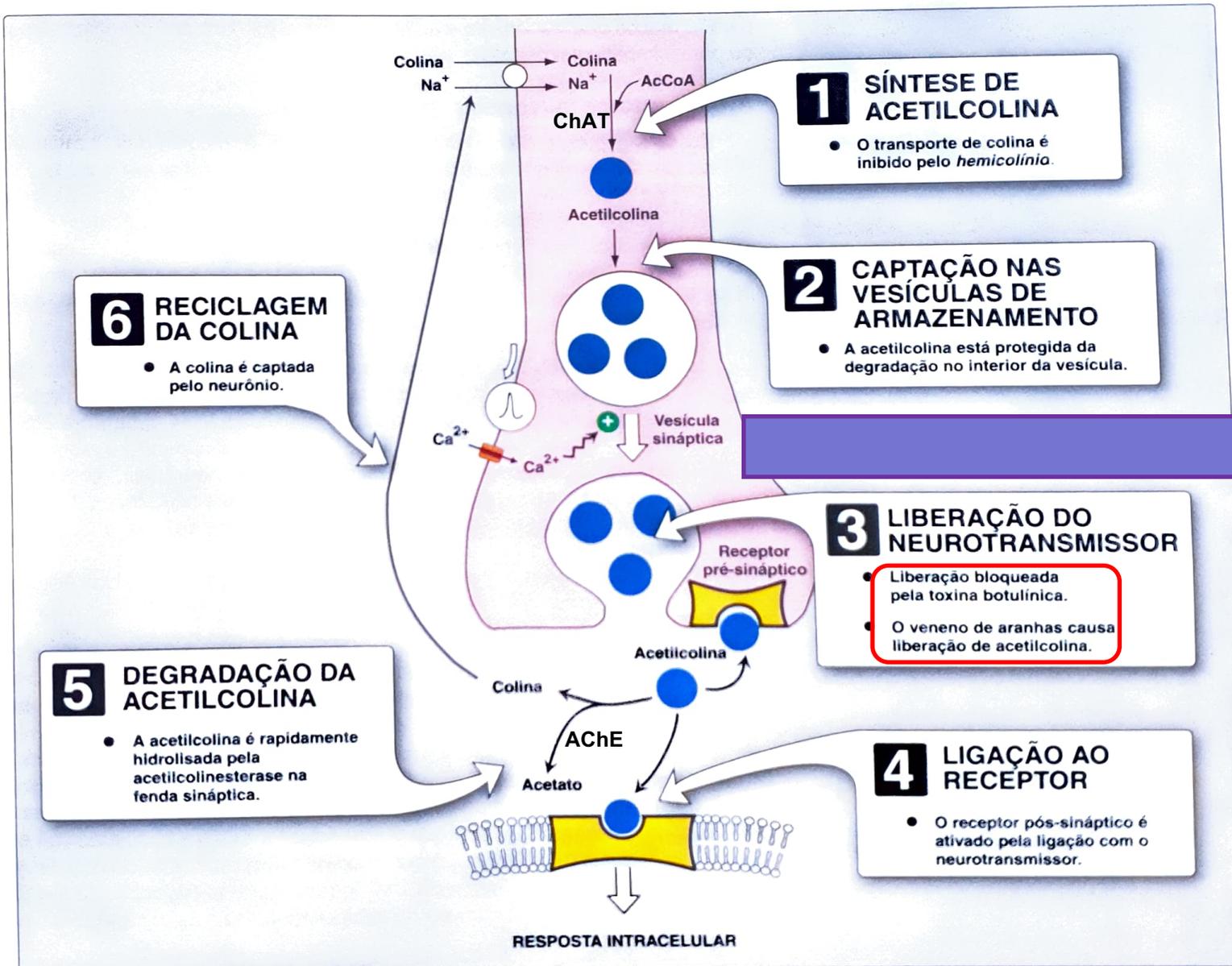


Figura 4.3 Síntese e liberação da acetilcolina do neurônio colinérgico. Finkel, Cubeddu, Clark. Farmacologia Ilustrada, 4ª ed

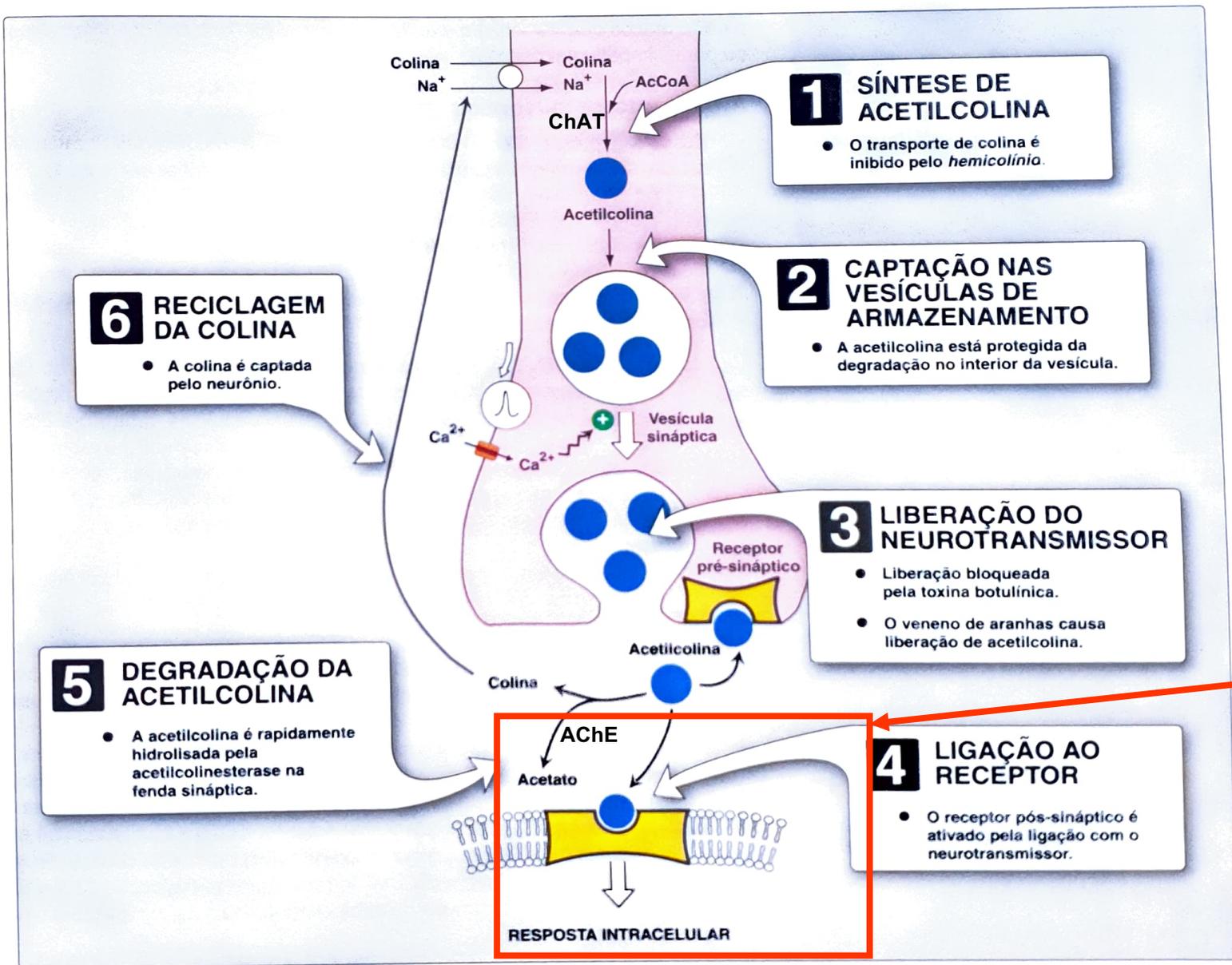
NT colinérgica e formas de intervenção farmacológica



Prado WA, Rosa AL. Farmacologia para Graduação em Odontologia - Série Farmacologia, Ed Atheneu 2014

Figura 4.3 Síntese e liberação da acetilcolina do neurônio colinérgico. Finkel, Cubeddu, Clark. Farmacologia Ilustrada, 4ª ed

NT colinérgica e formas de intervenção farmacológica



Agonistas
Antagonistas

Figura 4.3 Síntese e liberação da acetilcolina do neurônio colinérgico. Finkel, Cubeddu, Clark. Farmacologia Ilustrada, 4ª ed AChE: Acetilcolinesterase

NT colinérgica e formas de intervenção farmacológica

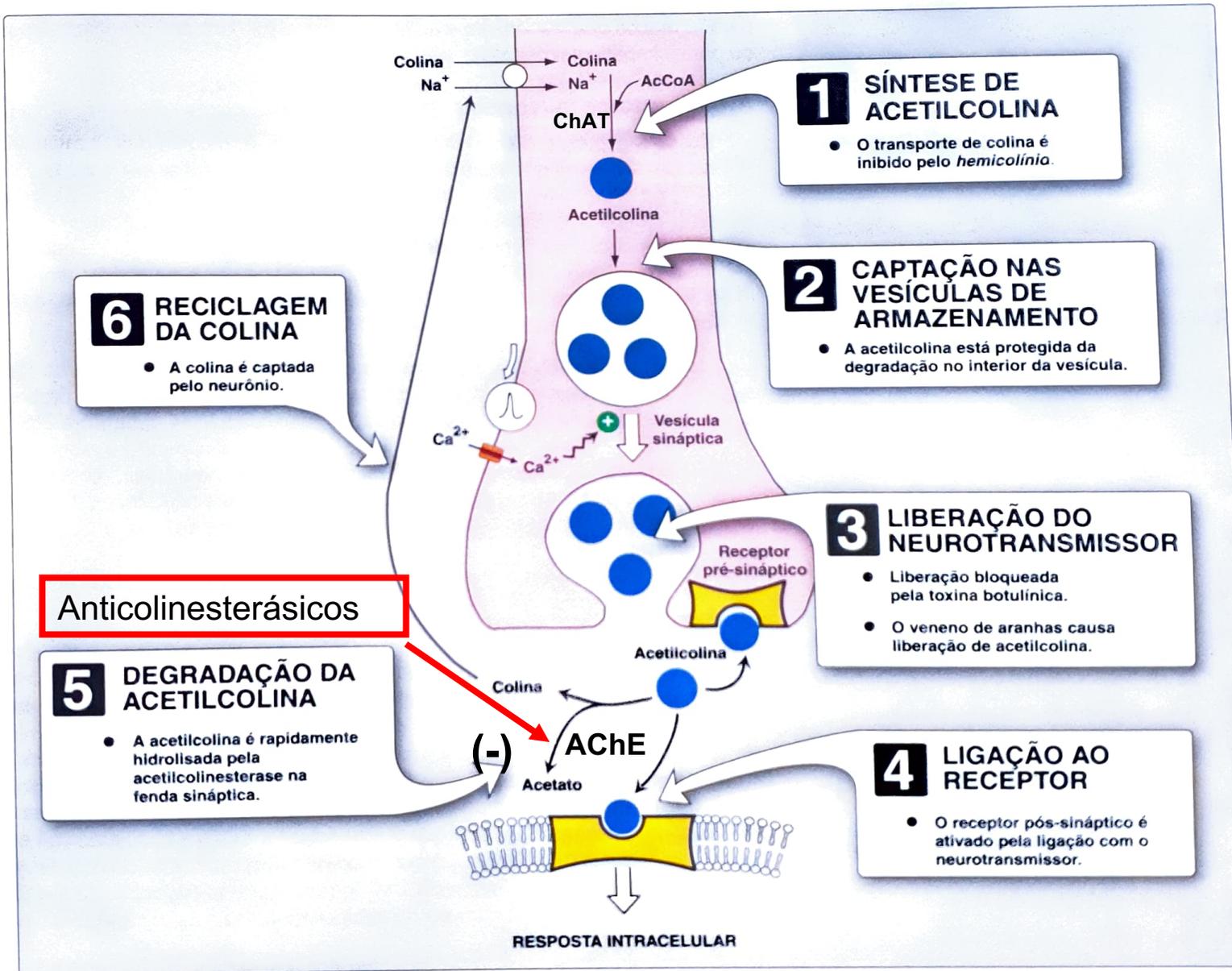
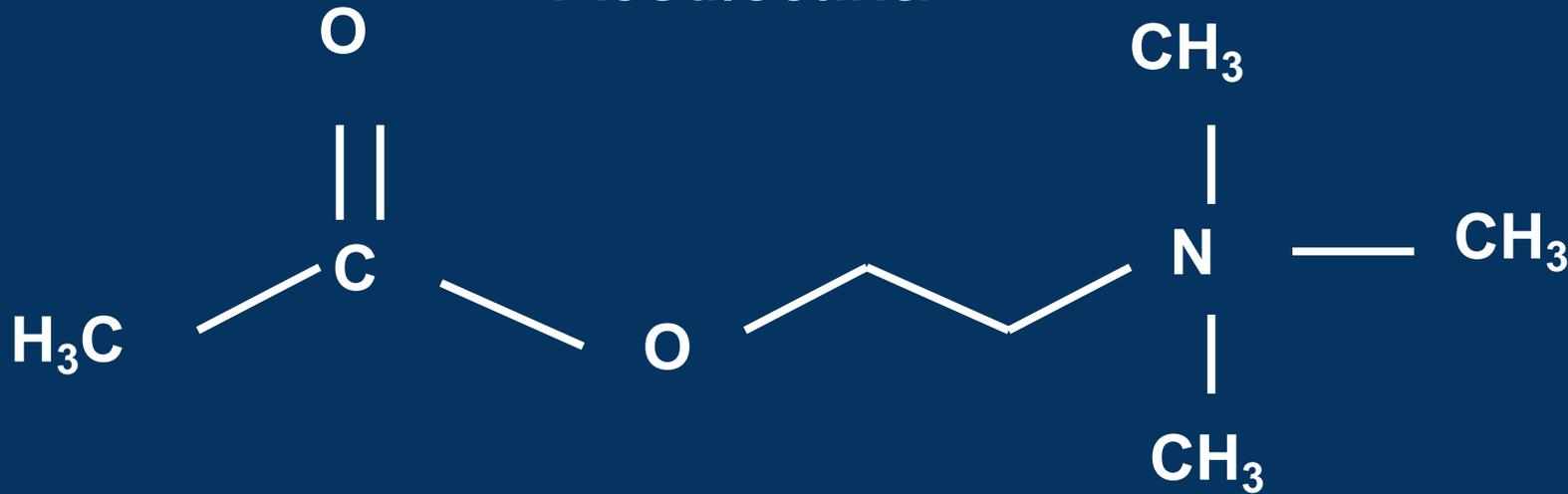


Figura 4.3 Síntese e liberação da acetilcolina do neurônio colinérgico. Finkel, Cubeddu, Clark. Farmacologia Ilustrada, 4ª ed

AChE: Acetilcolinesterase

Relação entre Estrutura e Atividade

Acetilcolina



Grupo éster
(carga -)



Hidrólise pela Colinesterase
(troca de -CH₃ por -NH₂ causa resistência
à Achase)

Grupo amônio
quaternário (carga +)

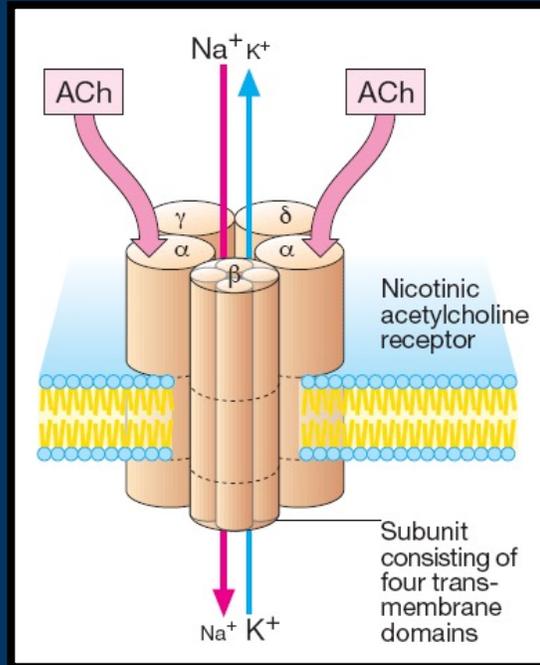


Essencial para atividade nos receptores (M e N) -
EFEITO: diferentes conformações espaciais

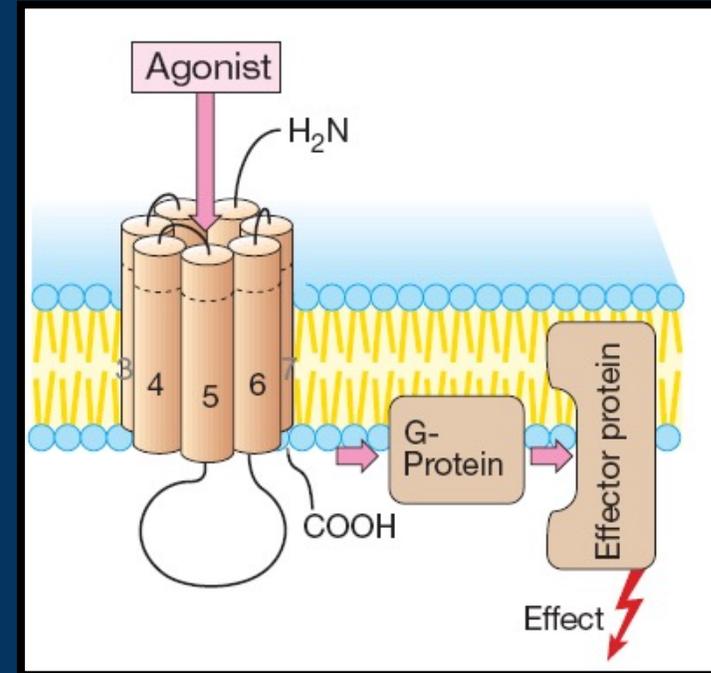
Receptores Colinérgicos

Ach

NICOTÍNICO



MUSCARÍNICO

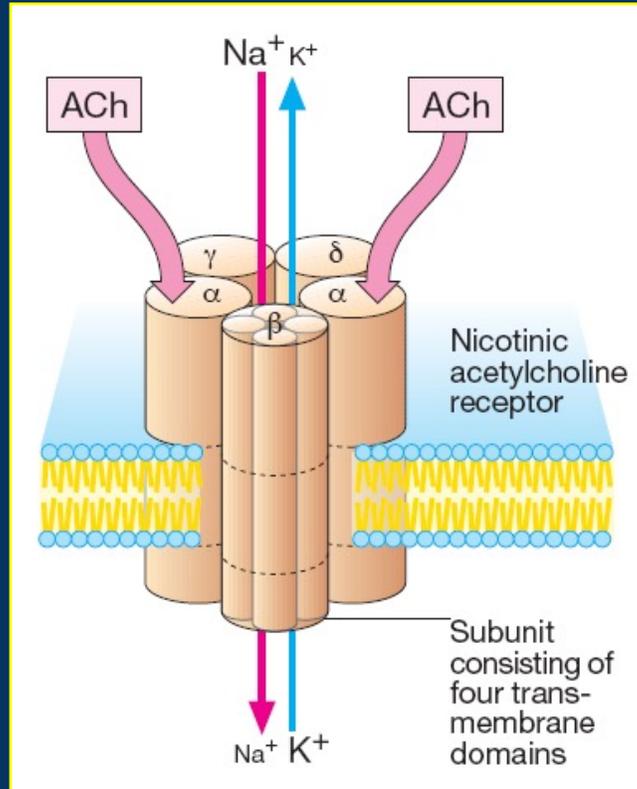


$N_M = JNM$
 $N_G = \text{gânglios}$
 $N_N = SNC$

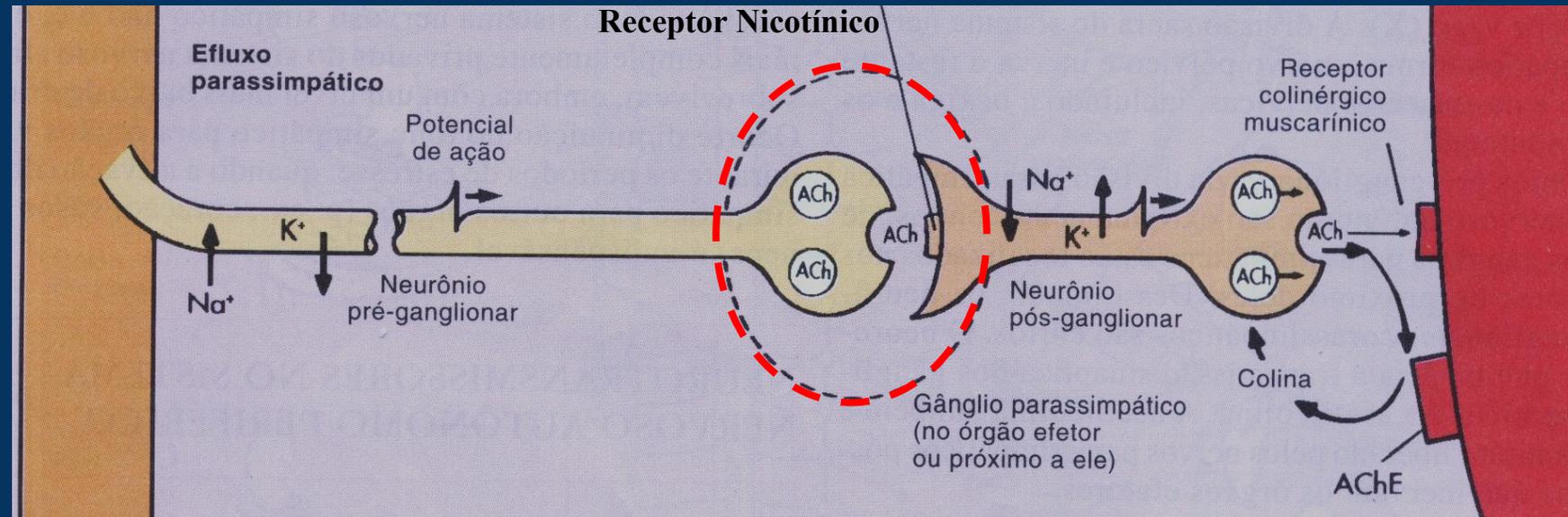
$\left. \begin{array}{l} N_M = JNM \\ N_G = \text{gânglios} \\ N_N = SNC \end{array} \right\} \uparrow Na^+, \uparrow Ca^{++}, \downarrow K^+$

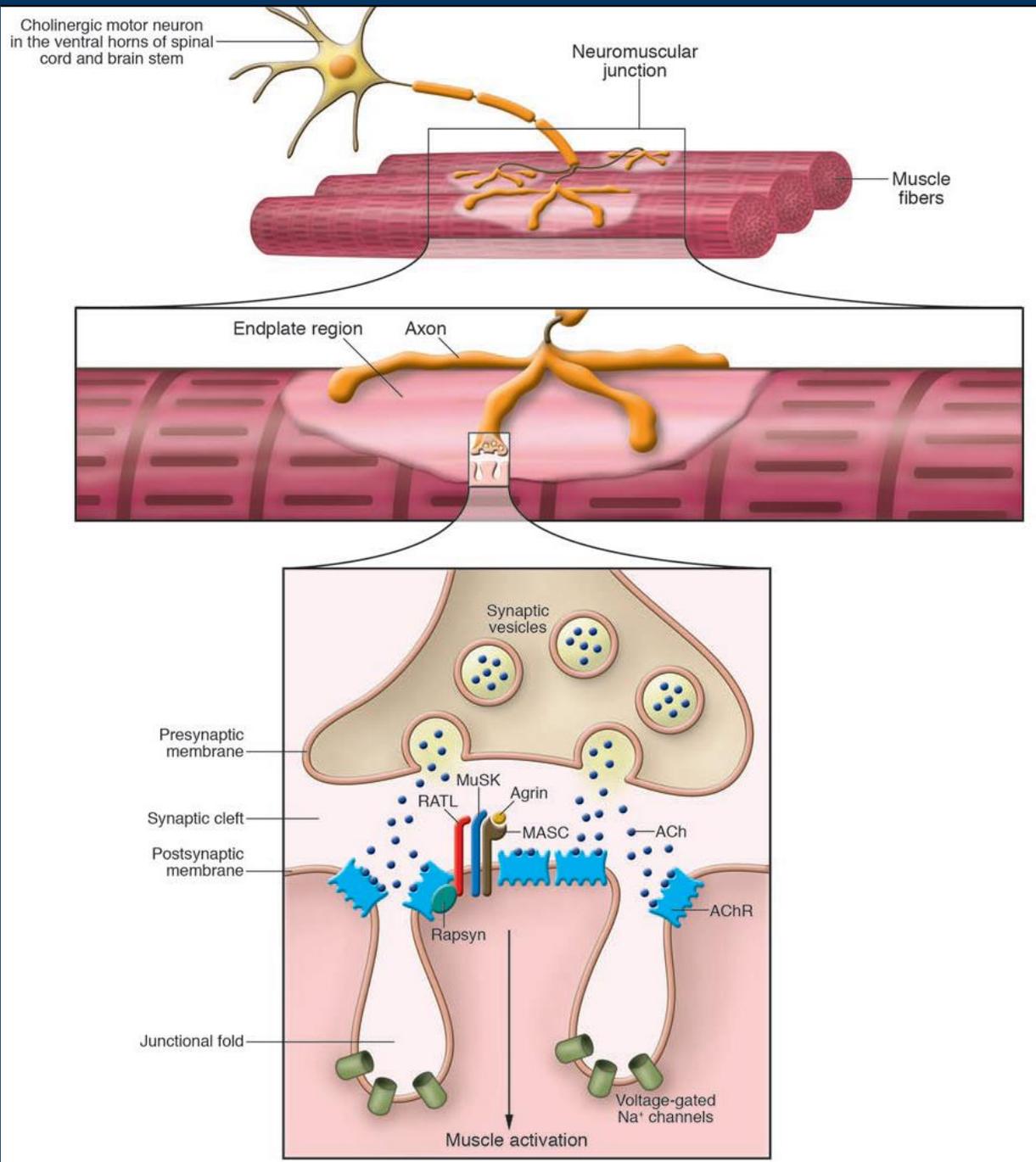
$M_1, M_3, M_5 = Gq (\uparrow Ca^{++})$
 $M_2, M_4 = Gi (\downarrow AMPc, \uparrow K^+)$

NICOTÍNICO



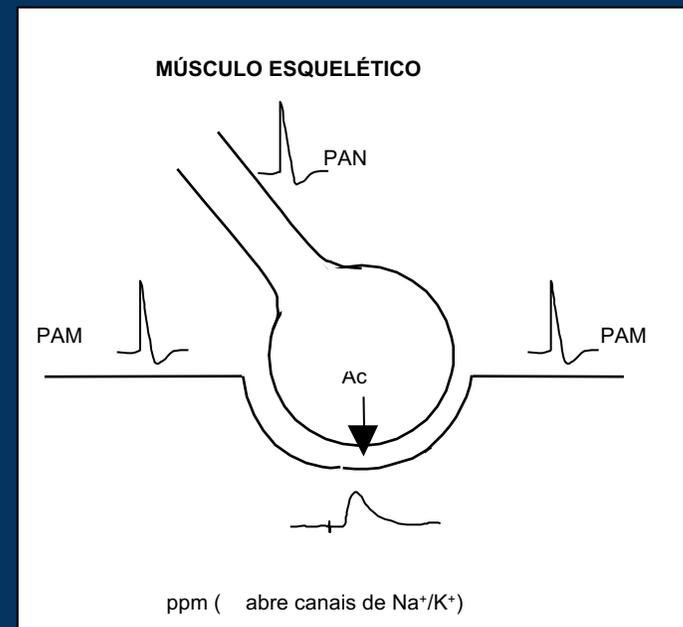
- Localização : todos os gânglios do SNA, medula da adrenal, JNM e SNC (N_M : muscular; N_N : neuronal)
- Principais efeitos: despolarização e estímulo ganglionar, secreção de catecolaminas (adrenal), contração muscular (JNM)
- Mecanismo: influxo de Na^+ despolariza a células, aumentando probabilidade de gerar um potencial de ação





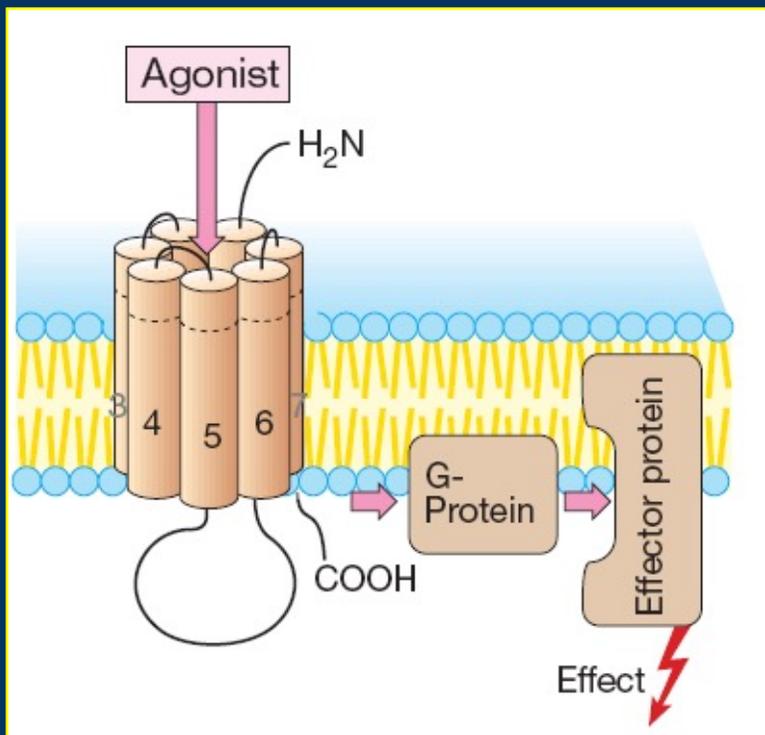
Receptores nicotínicos na JNM SNP Somático

- Mecanismo: influxo de Na⁺ despolariza a células, aumentando probabilidade de gerar um potencial de ação → Potencial de placa motora (CONTRAÇÃO)



PAN: PA do neurônio (não propagável)
 PAM: PA do músculo (propagável → contração)

MUSCARÍNICO



RECEPTOR	TECIDO	Tipo de receptor	MECANISMOS MOLECULARES
Muscarínico (M_1)	Neurônios do SNC/ células parietais gástricas	Gq	Estimulação de PLC com formação de IP_3 e DAG; aumento do Ca^{2+}
Muscarínico (M_2)	Miocárdio	Gi	Inibição da adenilatociclase
Muscarínico (M_3)	Músculo liso/ Glândulas/ endotélio vascular	Gq	Estimulação de PLC com formação de IP_3 e DAG; aumento do Ca^{2+}

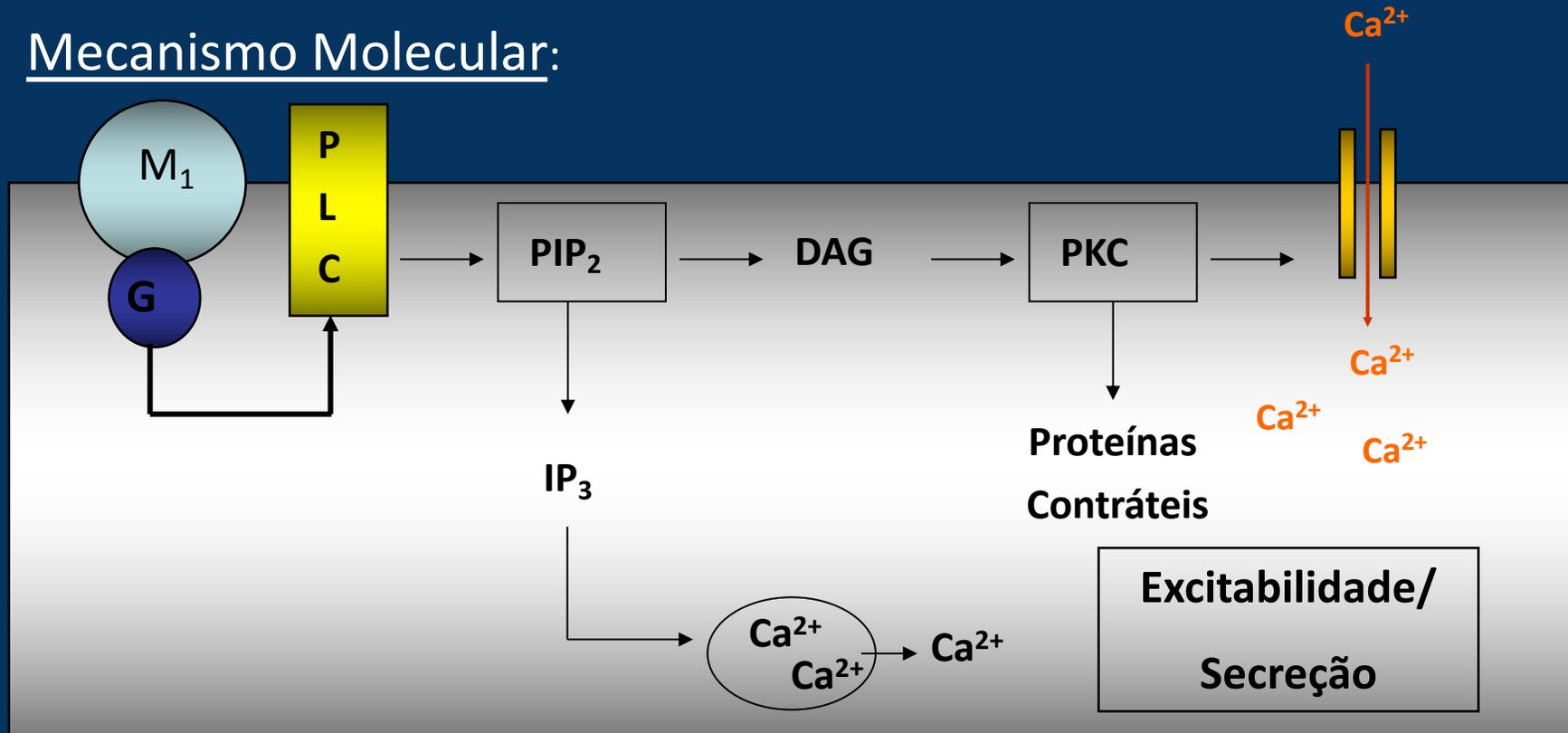
$M_1, M_3, M_5 = Gq (\uparrow Ca^{++})$
 $M_2, M_4 = Gi (\downarrow AMPc, \uparrow K^+)$

Receptor M_1 (“Neural”)

Localização: neurônios do SNC e periférico e nas glândulas do TGI

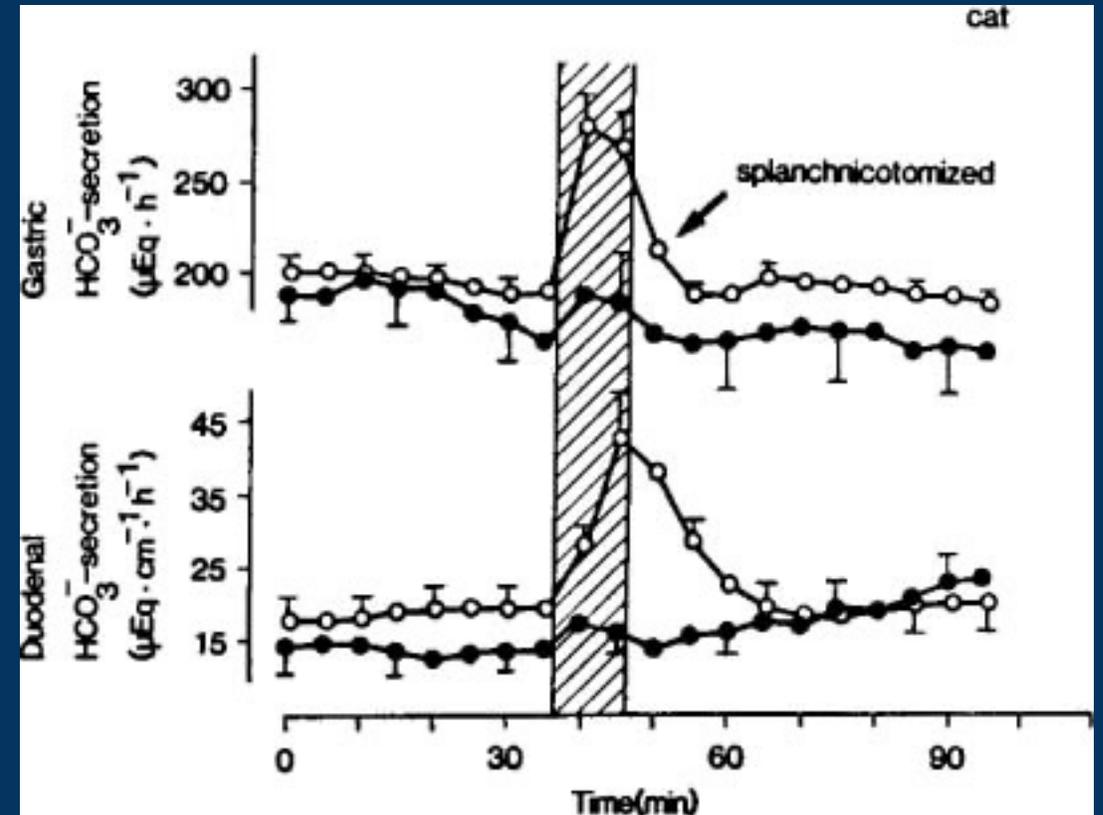
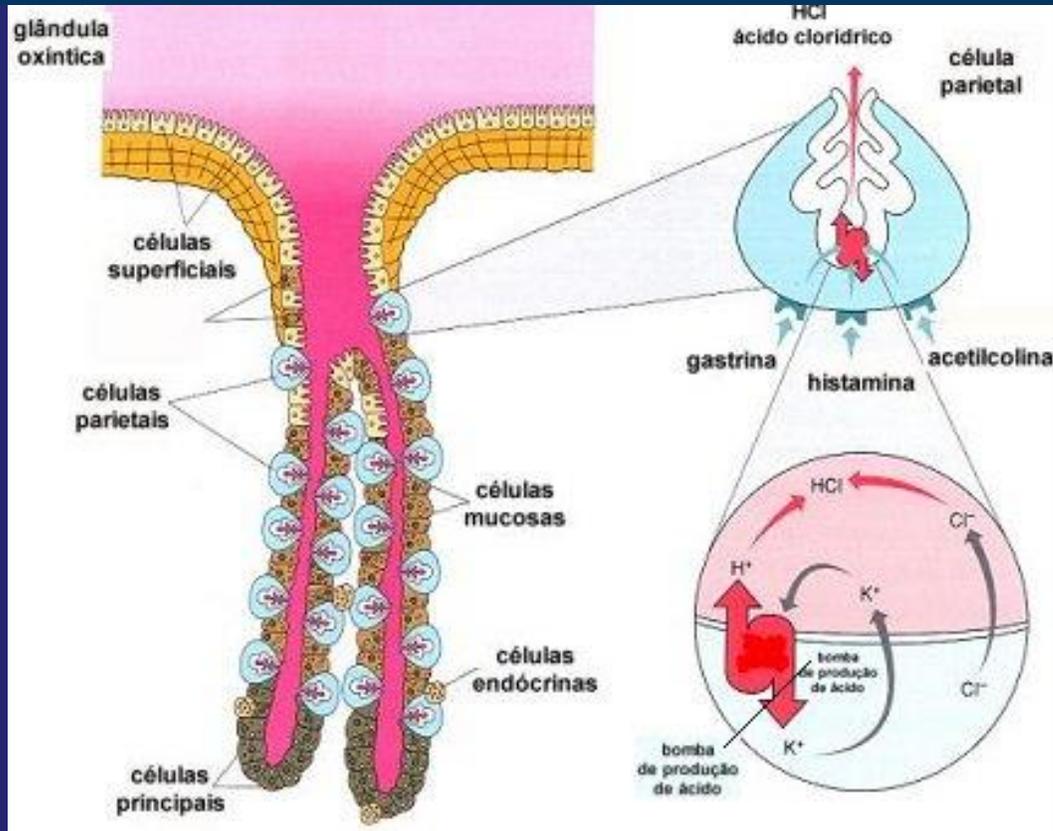
Efeitos Principais: secreção gástrica e excitação do SNC

Mecanismo Molecular:



Receptor M₁ (“Neural”)

Ach e Estimulação vagal induz secreção gástrica e duodenal



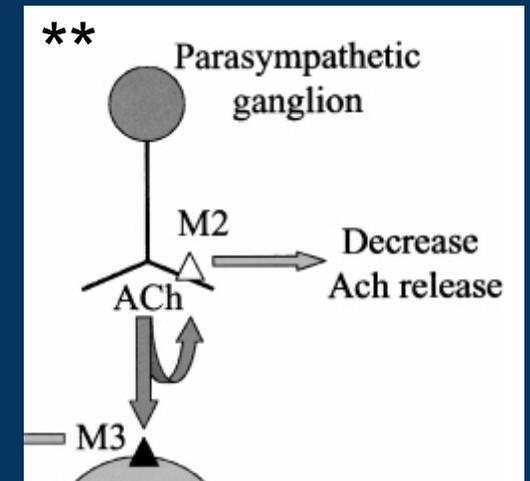
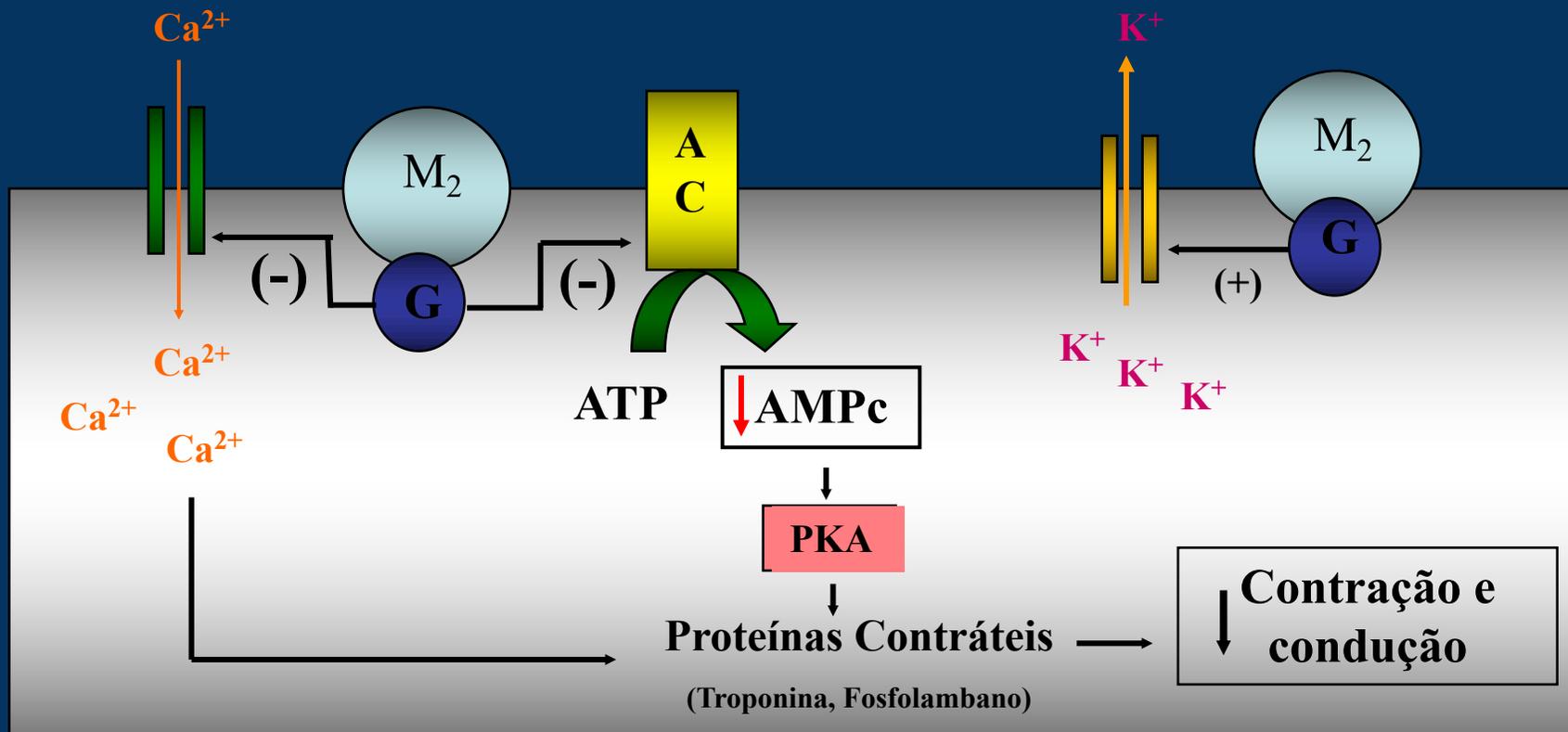
Resposta potencializada na ausência do simpático _ animal sem n. esplancnico

Receptor M₂ (“Cardíaco”)

Localização: átrio, nodo SA, nodo AV e ventrículo; terminal pré-sináptico**

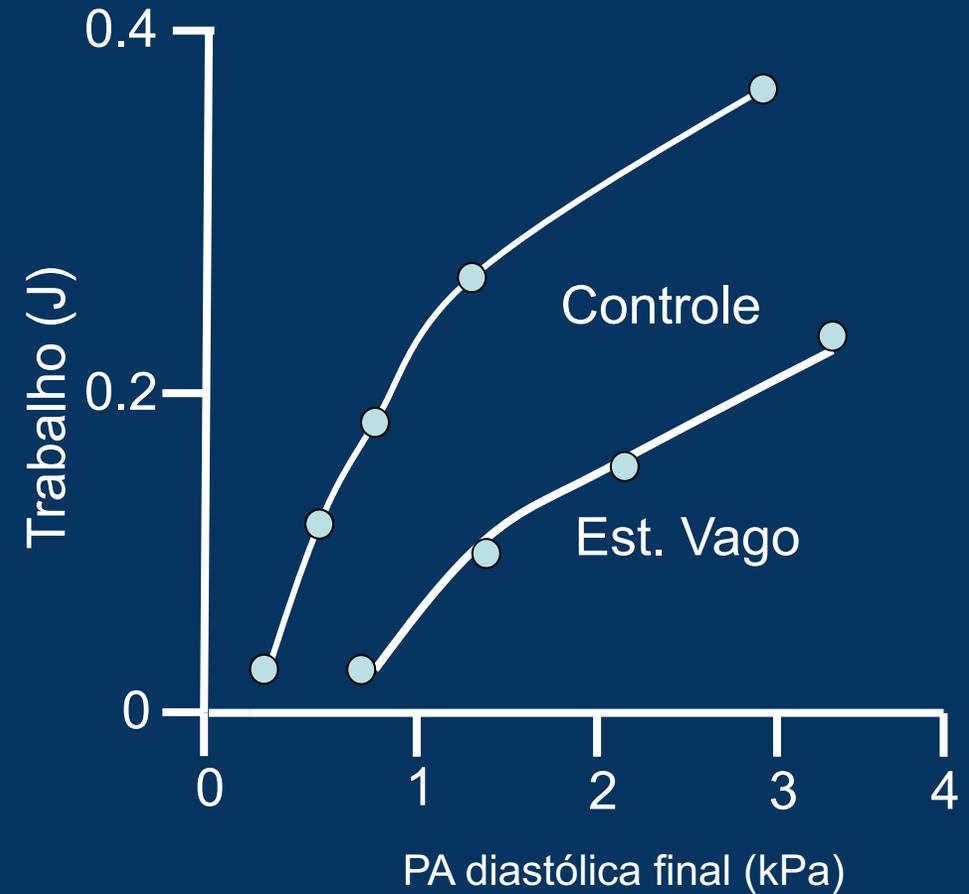
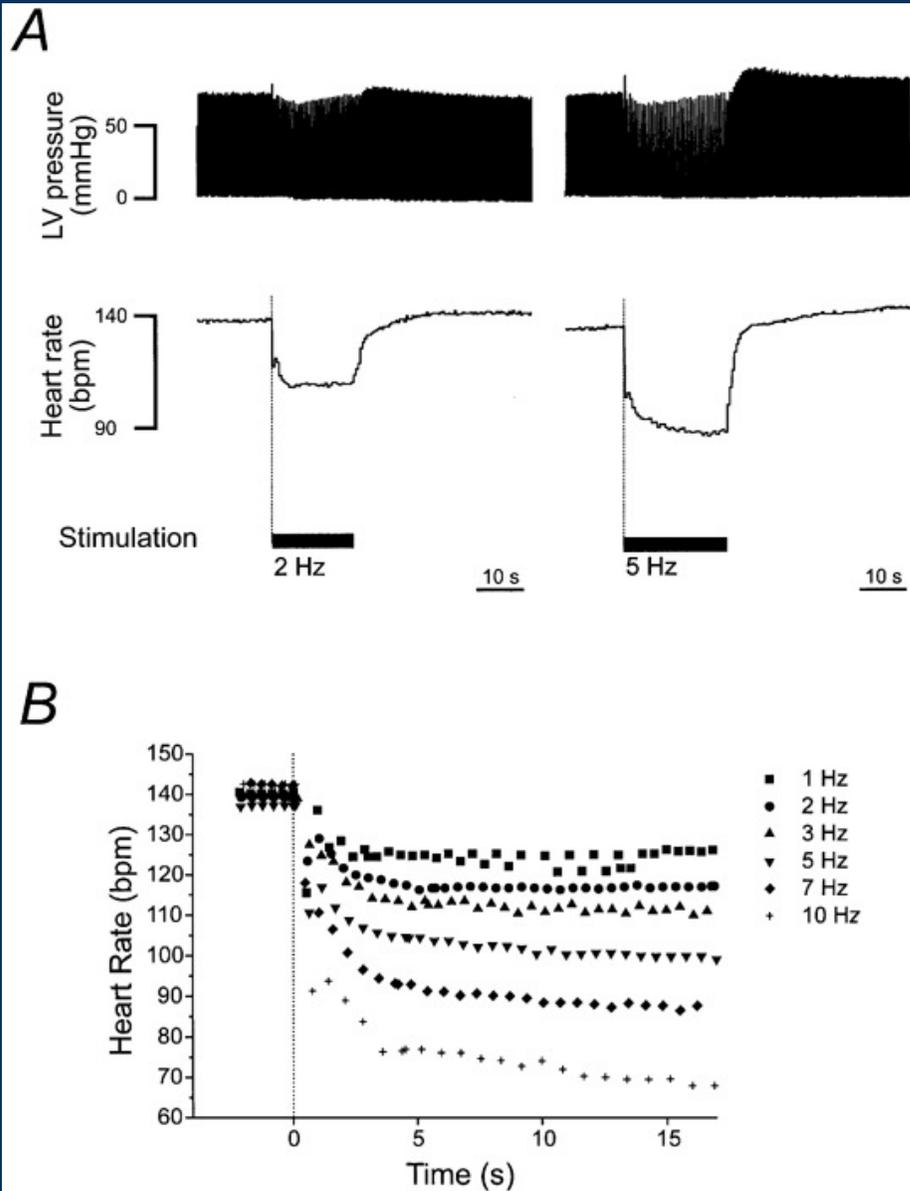
Efeitos Principais: redução da força contrátil, diminuição da excitabilidade

Mecanismo Molecular:



Receptor M₂ (“Cardíaco”)

Estimulação vagal diminui trabalho cardíaco

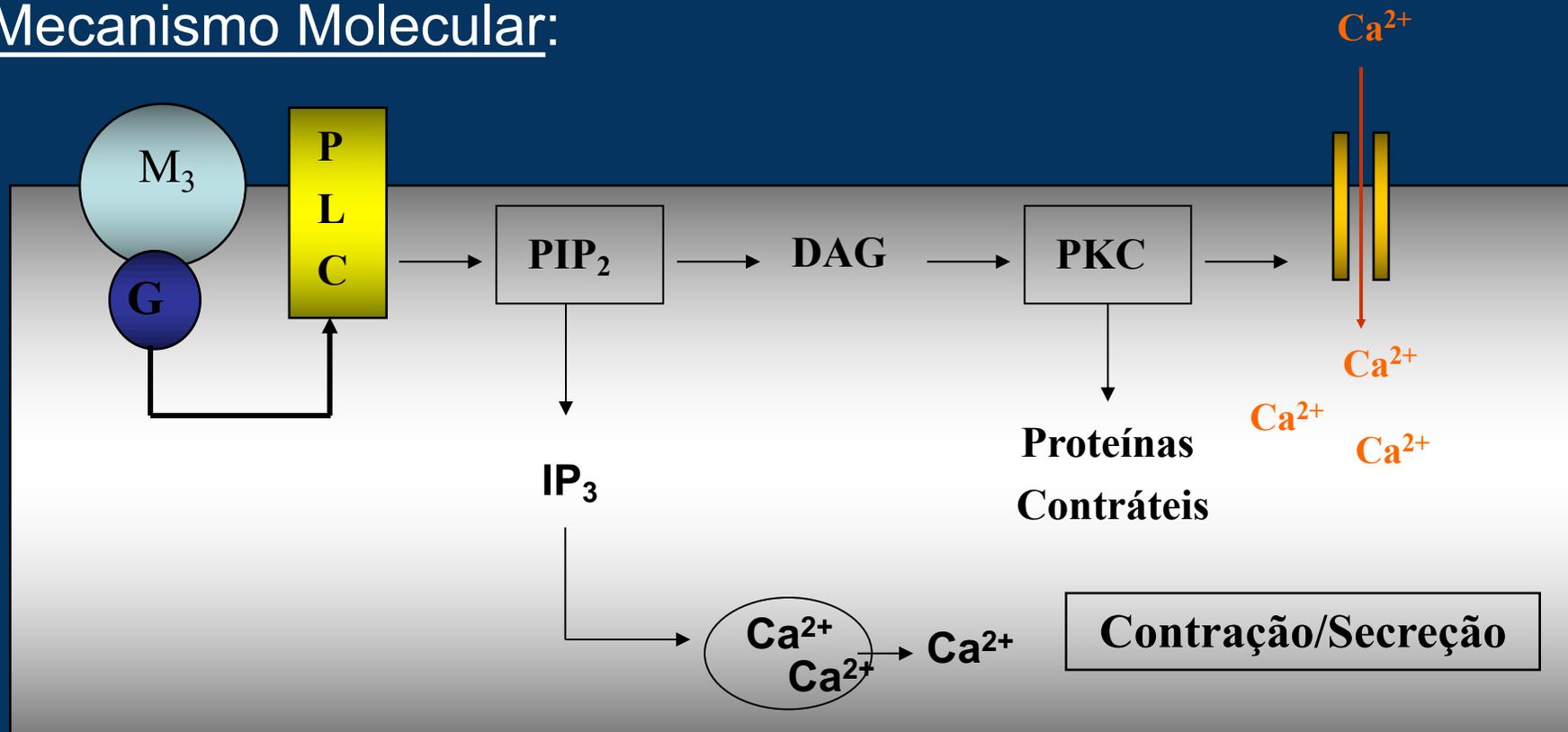


Receptor M₃ (“Glandular”)

Localização: glândulas exócrinas, músculo liso e endotélio vascular

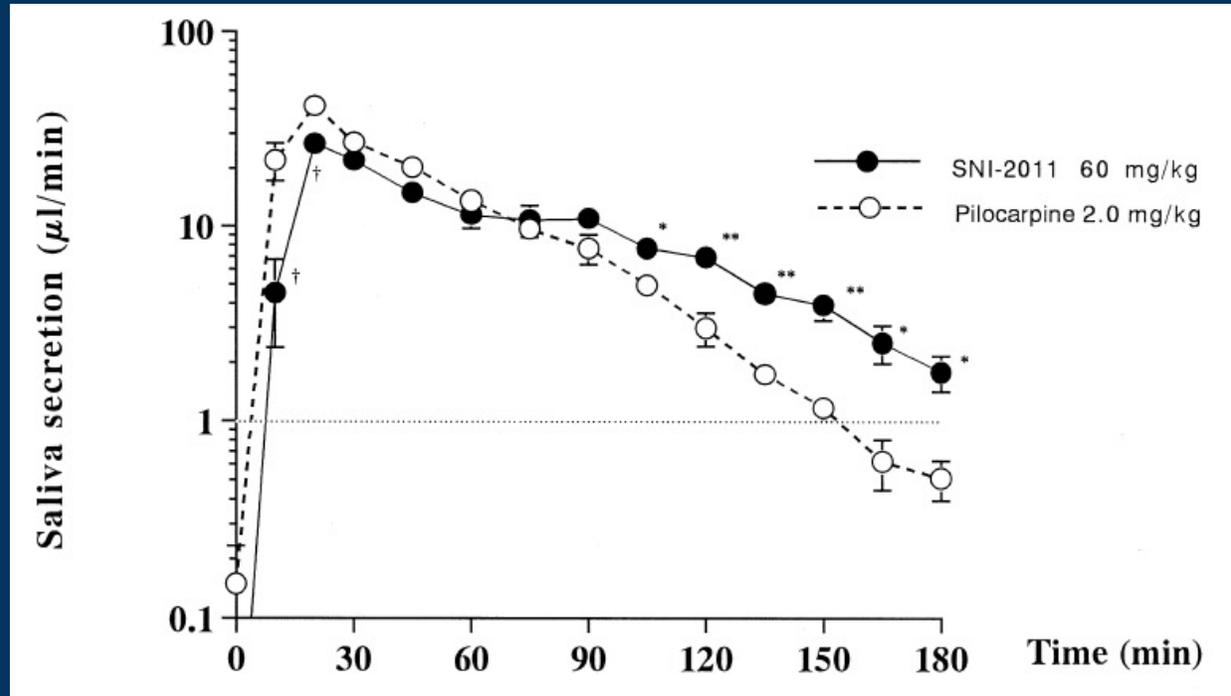
Efeitos Principais: secreção glandular (ex: salivar, brônquica, sudorípara), contração do músculo liso e **vasodilatação**

Mecanismo Molecular:



Receptor M₃ (“Glandular”)

Agonistas muscarínicos induzem secreção salivar

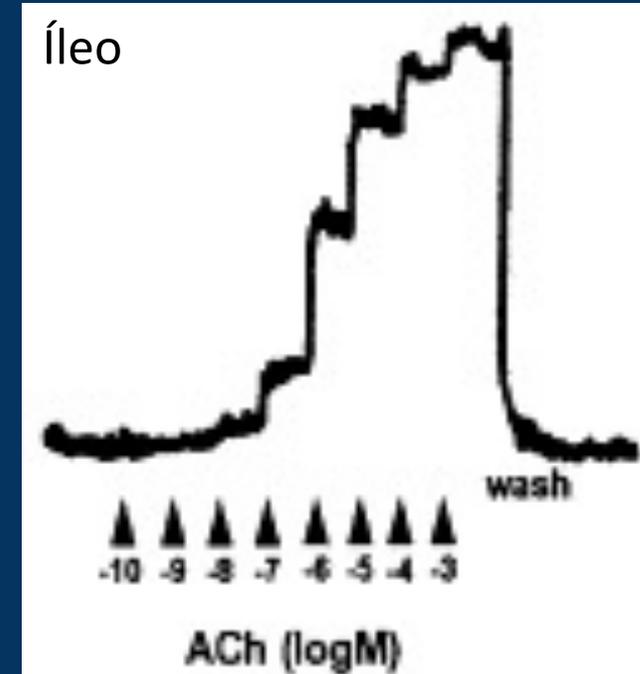
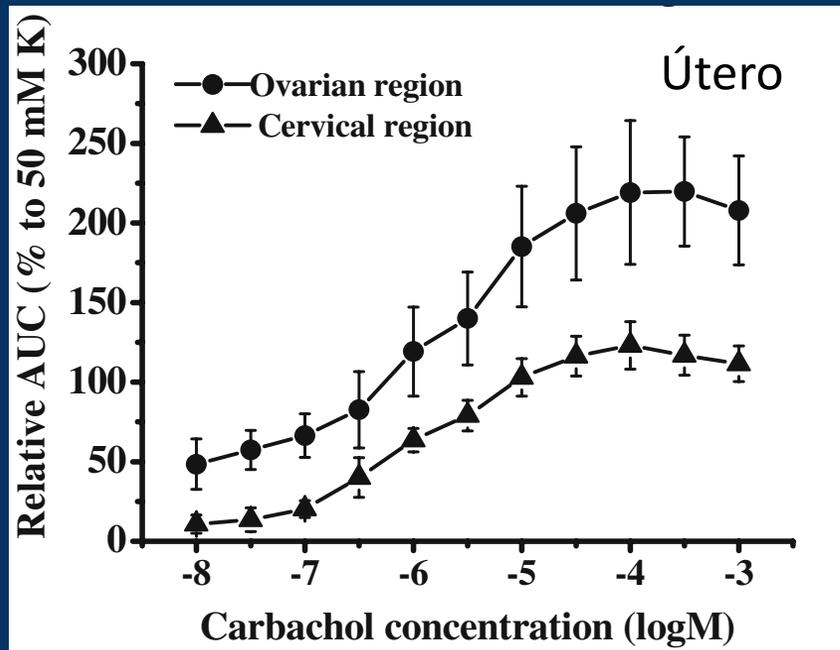


H. Masunaga et al. *European Journal of Pharmacology* 339 (1997) 1–9

Fig. 3. Comparison of the effects of SNI-2011 20 B, *ns*5., 40', *ns*5. and 60 v, *ns*5. mgrkg. and pilocarpine 0.66 l, *ns*5., 1.3 ^, *ns*5. and 2.0 ` , *ns*5. mgrkg. on salivary secretion in anaesthetized rats. The drugs were administrated intraduodenally. Saliva was collected during every 10 or 15 min period. Mean values, calculated as mlrmin, are shown with the vertical bars indicating S.E.M.)*P*-0.05,))*P*-0.01 significantly higher, †*P*-0.05, ††*P*-0.01 significantly lower, when compared with the value in the pilocarpine group.

Receptor M₃ (“Glandular”)

Ach e carbacol induzem contração do músculo liso visceral

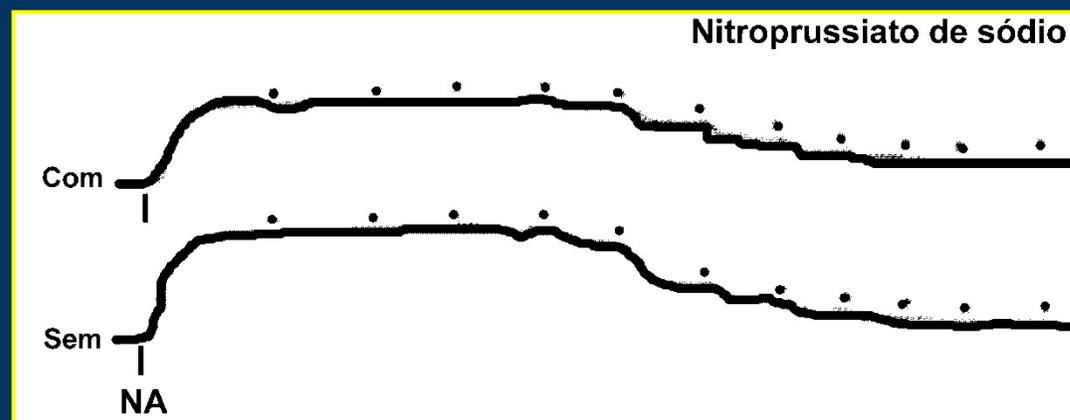
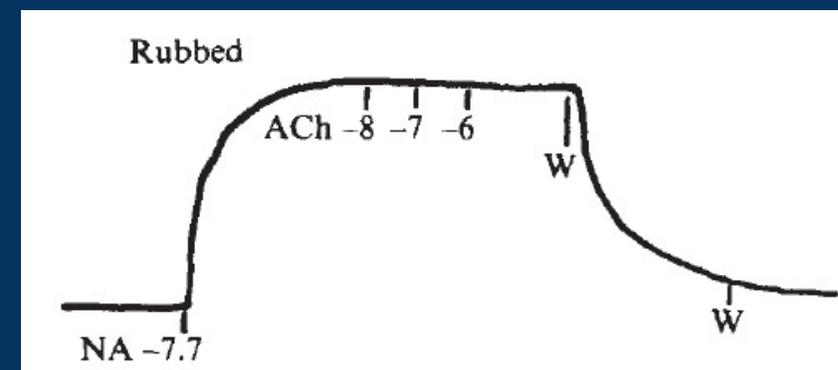
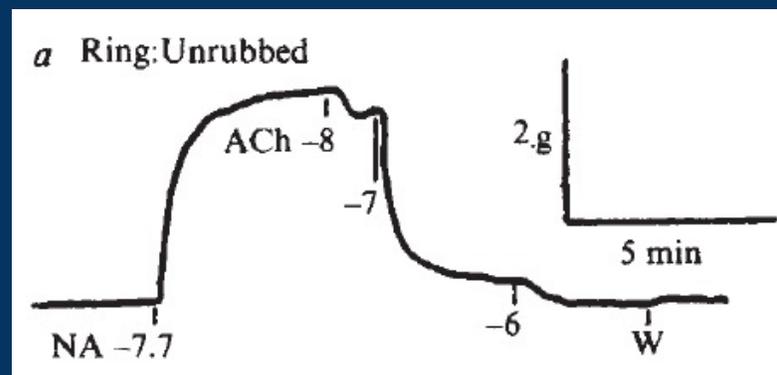
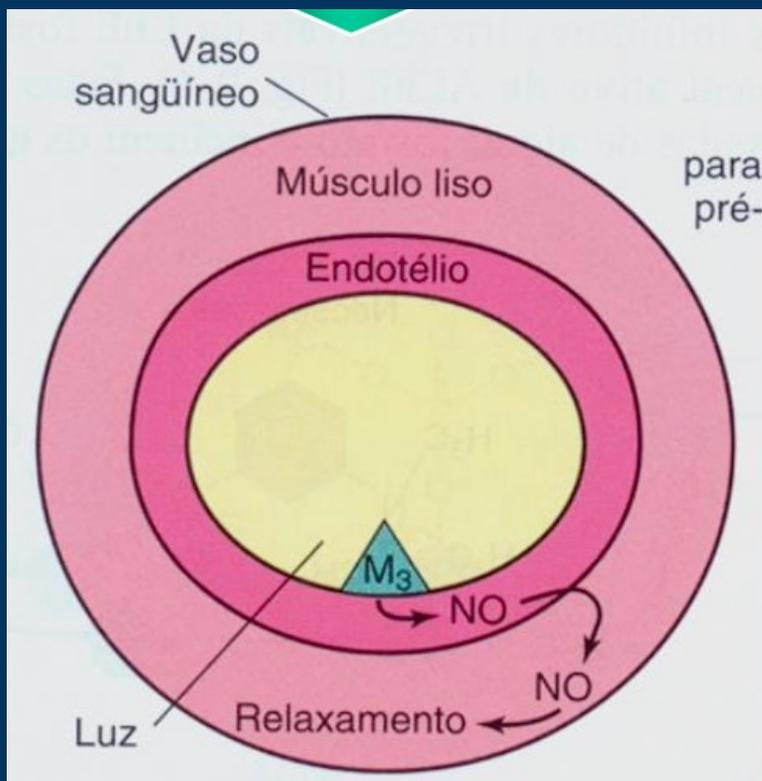


Concentration–response curves for carbachol in isolated muscle strips of the mouse uterus. Concentration–response curves of carbachol were compared between ovarian (circle) and cervical regions (triangle) of the mouse uterus (diestrous cycle). Mechanical responses to carbachol were normalized using the area under the curve of 50 mM high-K⁺-induced contraction (for 5 min) and expressed as relative changes in area under the curve (ordinate). Abscissa Concentration of carbachol (logM). Points represent the means of four or more experiments with SEM shown by vertical lines

Typical tracing of ileal longitudinal smooth muscle strips of control rats (upper) and of rats 36 h (middle) and 1 week (lower) after TNBS treatment. Spontaneous, electrically (EFS), KCl- and acetylcholine (ACh)-induced contractility of muscle strips is decreased 36 h after TNBS treatment, whereas they are increased 1 week after TNBS treatment.

Receptor M_3 _ mecanismo de vasodilatação

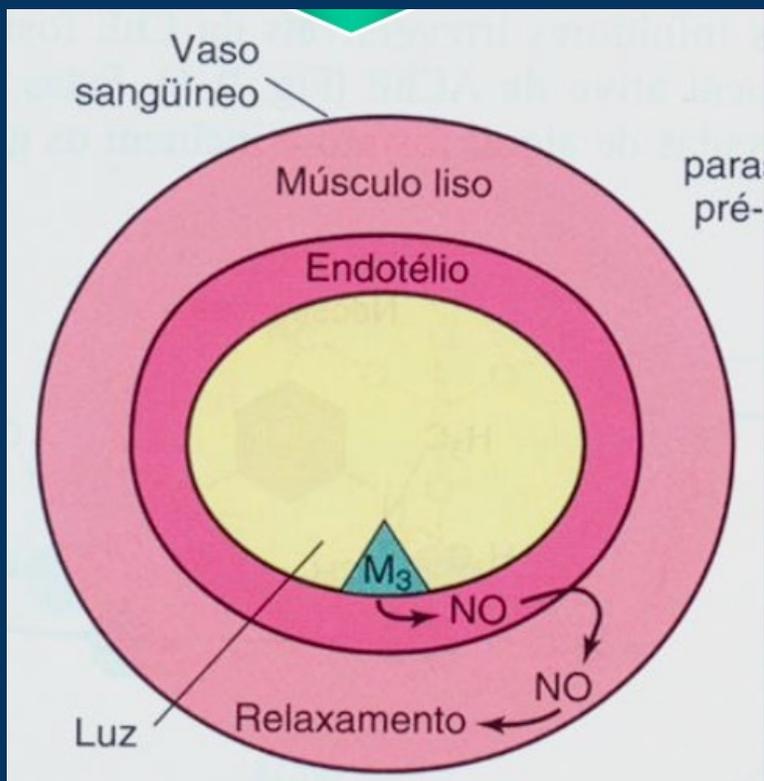
Ach induz relaxamento do músculo liso vascular dependente de fator derivado do endotélio (NO)



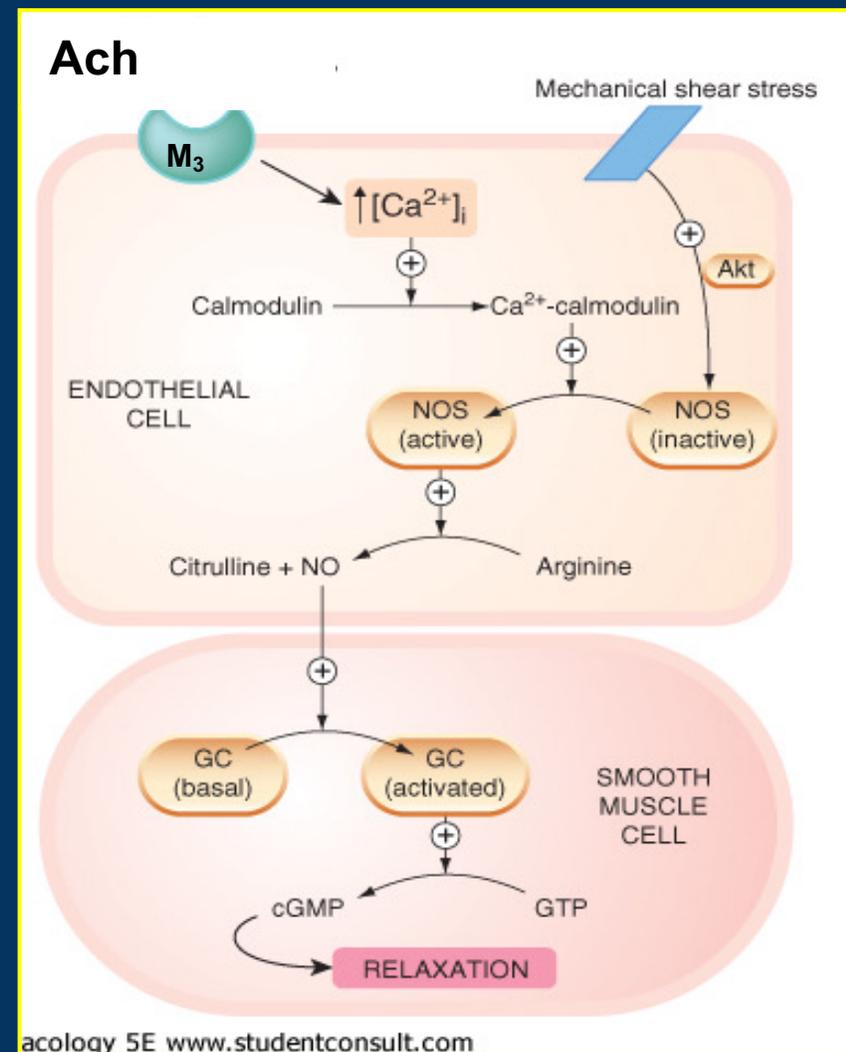
Não há inervação PS no vaso

Receptor M_3 _ mecanismo de vasodilatação

Ach induz relaxamento do músculo liso vascular dependente de fator derivado do endotélio (NO)



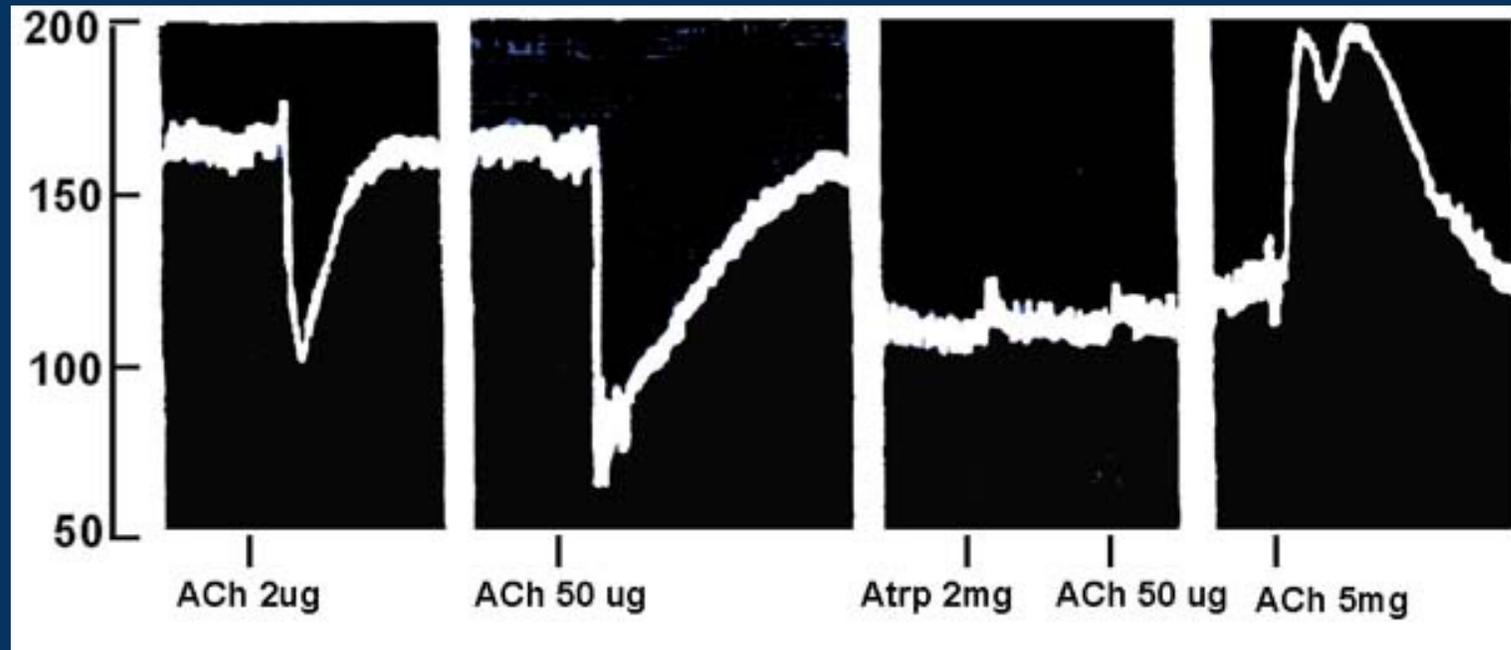
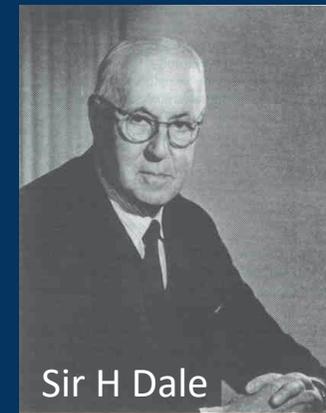
Não há inervação PS no vaso



2 tipos de receptores para a Ach

Dale, 1914 - Efeito de Ach = efeito estímulo vago

Efeito dual da Ach em alta dose após atropina



P.A. de gato (mmHg)

Receptores muscarínicos



Amanita muscaria

Dixon, 1907

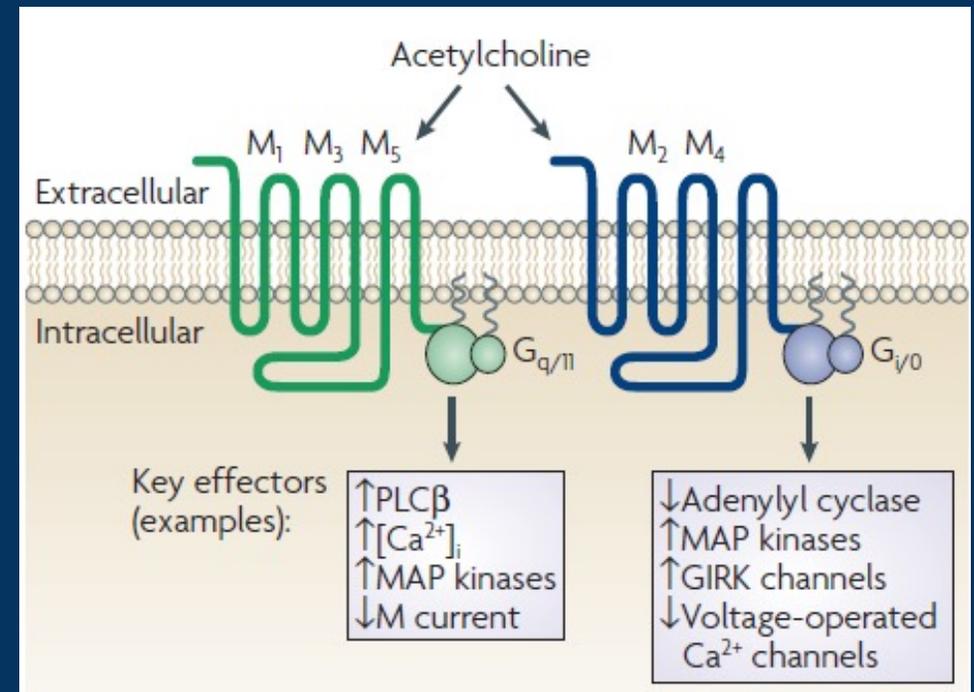
Muscarina (i.v.) = estim. vagal

Ach (e.v.) = muscarina



Parassimpatomimético

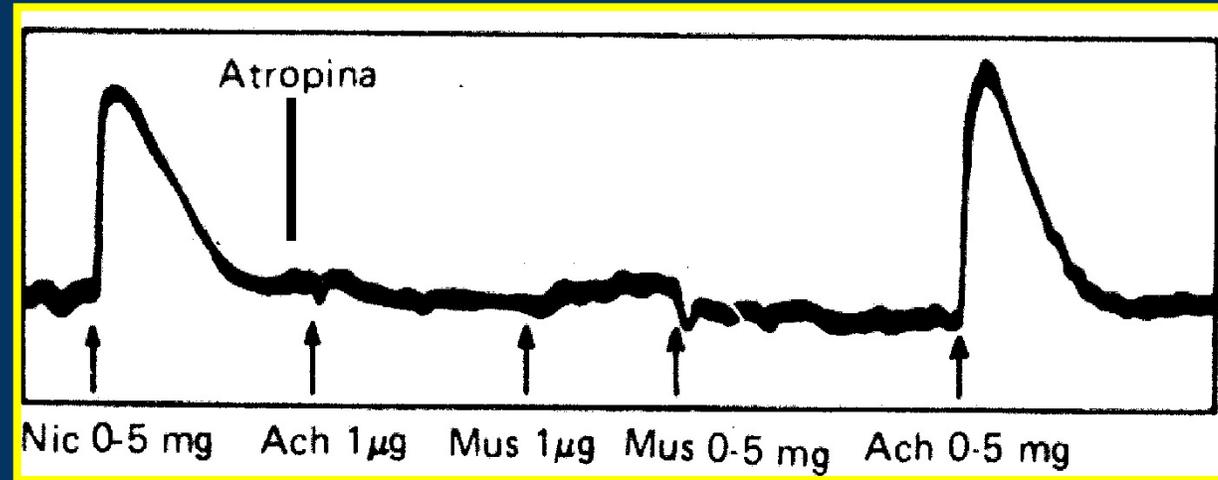
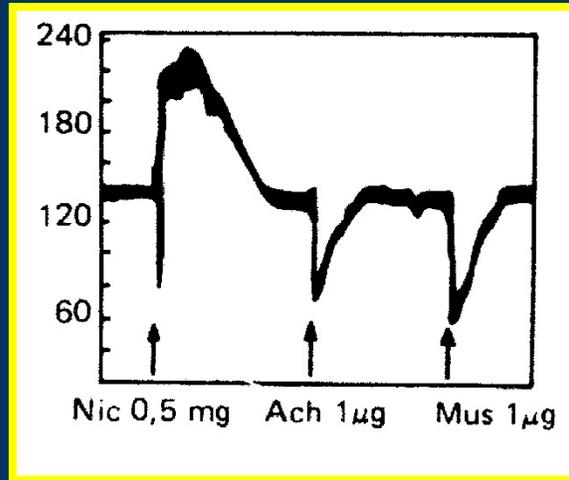
Efeitos muscarínicos da Ach



RECEPTOR	TECIDO	Tipo de receptor	MECANISMOS MOLECULARES
Muscarínico (M ₁)	neurônios do SNC/ células parietais gástricas	G _q	Estimulação de PLC com formação de IP ₃ e DAG; aumento do CA ²⁺
Muscarínico (M ₂)	Miocárdio	G _i	Inibição da adenilatociclase
Muscarínico (M ₃)	Músculo liso/ Glândulas/ endotélio vascular	G _q	Estimulação de PLC com formação de IP ₃ e DAG; aumento do CA ²⁺

2 tipos de receptores para a Ach

Efeitos muscarínicos e nicotínicos da Ach



Nicotiana tabaccum
Langley, 1905
Nicotina e curare



Amanita muscaria

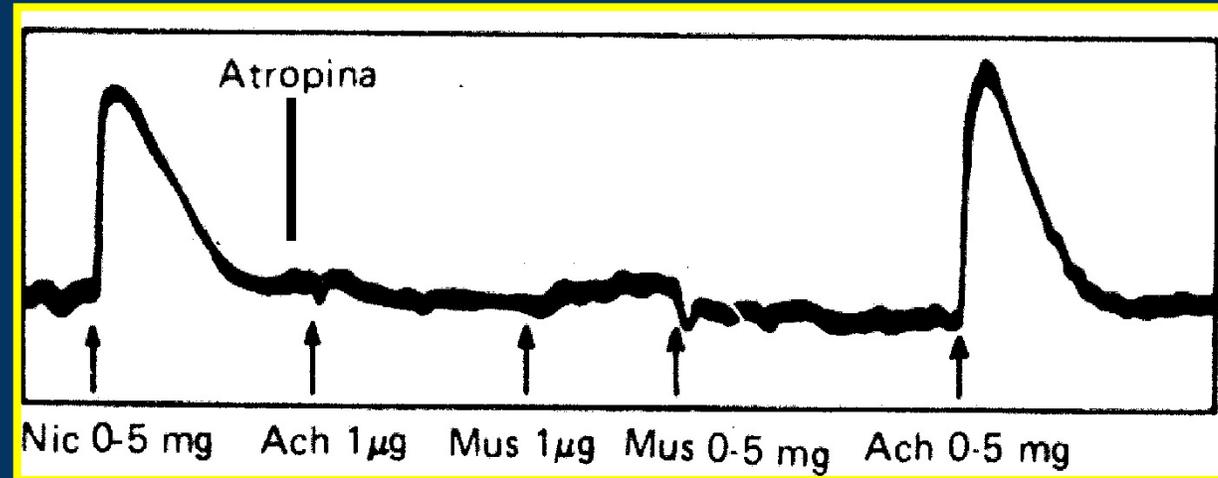
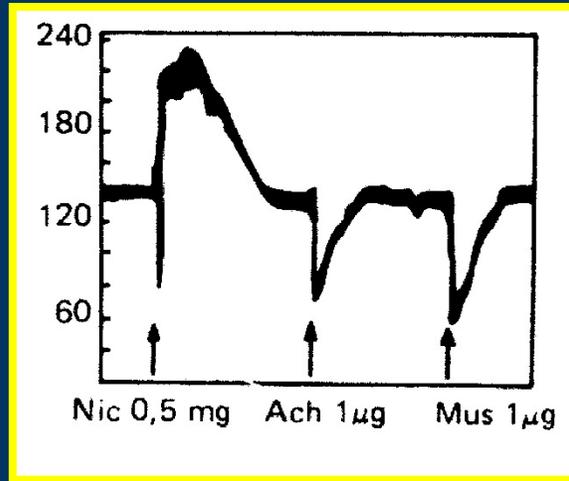
Dixon, 1907
Muscarina (i.v.) = estim. vagal
Ach (e.v.) = muscarina

*Muscarina - importância toxicológica: responsável pelo envenenamento após ingestão de várias espécies de cogumelos

Parassimpatomimético

2 tipos de receptores para a Ach

Efeitos muscarínicos e nicotínicos da Ach



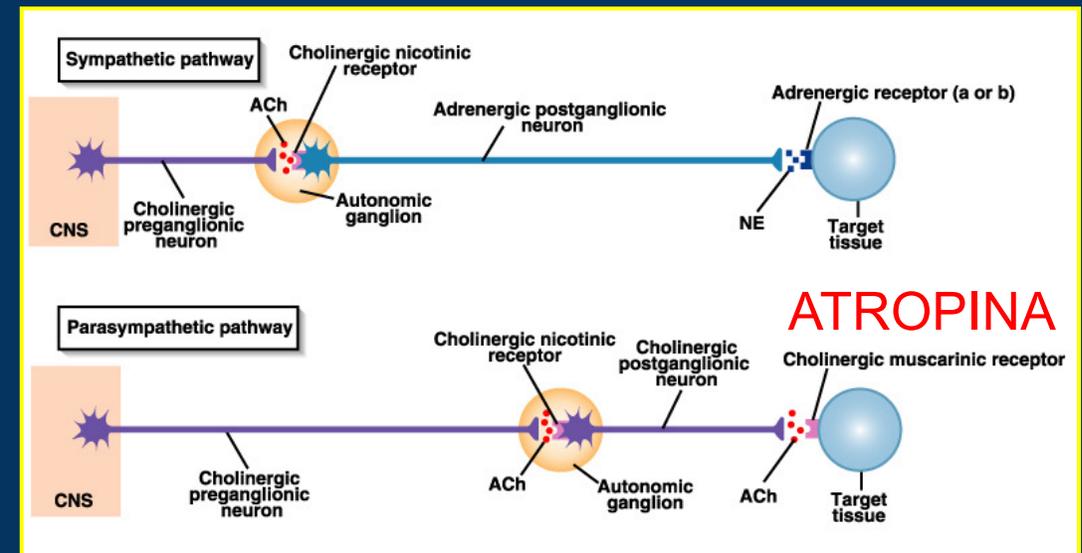
Nicotiana tabacum
Langley, 1905
Nicotina e curare



Amanita muscaria

Dixon, 1907
Muscarina (i.v.) = estim. vagal
Ach (e.v.) = muscarina

Parassimpatomimético



Farmacologia Integrada, Vol. II, 1991

Lembrem-se!

- A acetilcolina (Ach) é o neurotransmissor responsável pelas ações do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) PARASSIMPÁTICO (sistema responsável pelas ações necessárias para “Descanso e Digestão”).
- Nesse sistema, as ações finais da Ach, são mediadas pelos receptores MUSCARÍNICOS (M1, M2 e M3).
- **MAS...**
 - A Ach é o neurotransmissor liberado pelos neurônios motores (Sistema nervoso SOMÁTICO) no músculo esquelético (Junção neuromuscular) → veremos em próximas aulas
 - A Ach também é importante no SNA SIMPÁTICO, pois ela ativa os receptores NICOTÍNICOS localizados em TODOS os gânglios do SNA (Parassimpático e Simpático), além de serem os receptores na medula da adrenal que levam à liberação de adrenalina → ainda teremos aula sobre o SNA Simpático.

Bibliografia

- David E. Golan. Princípios de Farmacologia. 4ª ed
- Farmacologia para Graduação em Odontologia. Série Farmacologia). William Alves do Prado e Adalberto Luiz Rosa. Ed Atheneu.
- Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. Cap. 20; 13th