

HISTÓRIA E OUTRAS HISTÓRIAS

Quadro 14.1
Corpo, Cérebro e Mundo: um Equilíbrio Delicado

Suzana Herculano-Houzel



Quando a natureza inventou a membrana plasmática, surgiram organismos capazes de apresentar um ambiente interno bastante diferenciado do externo: são os seres vivos que conhecemos hoje, desde as bactérias até o homem. Mas como nada é de graça, mesmo a simples invenção de um ambiente interno tem o seu custo: a sobrevivência dos organismos depende da manutenção desse ambiente, não importa o que aconteça do lado de fora.

A constância do ambiente interno foi observada pelo fisiologista francês Claude Bernard (1813-1878), aprendiz de François Magendie (1783-1855), o pai da fisiologia experimental na França. Claude Bernard observou que a composição química do fluido corporal no qual as células vivem é em geral bastante estável, variando apenas dentro de uma faixa limitada, independentemente de quanto sejam grandes as mudanças no meio que envolve o organismo. A esse ambiente estável deu em 1865 o nome *milieu intérieur*, ou meio interno, expressão usada até hoje.

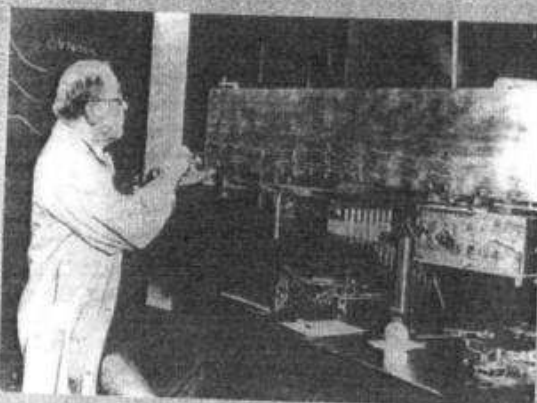
Tanto para organismos unicelulares quanto para pluricelulares, a manutenção do meio interno requer, além de seu autocontrole, reações adequadas a mudanças no ambiente externo. Em seres microscópicos, captar sinais sobre essas mudanças, comandar reações e executá-las através da simples difusão de moléculas é viável. Mas não nos macroscópicos: afinal, quanto maior é o organismo, mais problemático é depender da difusão para o trânsito de sinais, já que o tempo de difusão cresce com o quadrado da distância. Não é por coincidência então que todos os seres razoavelmente grandes, plantas inclusive, apresentam um sistema circulatório. Nem é coincidência que todos os animais possuem um sistema nervoso. Portanto, não é de se espantar que o sistema nervoso desempenhe um papel importante na manutenção do meio interno animal.

Ao que se sabe, Claude Bernard foi o primeiro a perceber que o equilíbrio químico do corpo pode ser controlado pelo sistema nervoso. Em 1849, Bernard descobriu que uma pequena lesão no assoalho do quarto ventrículo do cérebro do gato torna o animal temporariamente diabético. Mais tarde, em 1852, observou que o corte de um nervo no pescoço do coelho causa não somente constrição pupilar, como também rubor e aumento da temperatura da orelha.

O setor do sistema nervoso envolvido em funções como o controle do fluxo sanguíneo e do ritmo cardíaco foi descrito três décadas mais tarde pelos ingleses Walter Gaskell (1847-1914) e John Langley (1852-1925). Os dois estudaram em detalhes a estrutura do que Langley chamou "sistema nervoso autônomo". Mas foi o fisiologista americano Walter Cannon (1871-1945) quem demonstrou, já no século XX, como o sistema nervoso autônomo regula o meio interno do corpo.

Inicialmente, Cannon estudava os mecanismos da digestão, e não o sistema nervoso autônomo. Aplicando os recém-descobertos raios X, ele demonstrou, em 1912, que a dor da fome é devida a contrações do estômago semelhantes à câibra muscular. Ao observar que os movimentos estomacais e intestinais em seus animais de laboratório cessavam com a excitação emocional, seu interesse voltou-se para o sistema nervoso.

Cannon publicou com seus alunos uma longa série de estudos que mostravam que, sob



► **Figura.** No tempo de Walter Cannon (foto) não havia instrumentos eletrônicos, e o registro dos fenômenos fisiológicos era feito em "quimógrafos" — um tambor giratório dotado de papel coberto com fuligem, sobre o qual uma pena inscrevia os traçados do experimento. Foto de 1940 publicada em L.H. Marshall e H.W. Magoun (1998) *Discoveries in the Human Brain*. Humana Press, EUA.

condições de estresse emocional, o sistema nervoso simpático e a medula adrenal produzem adrenalina e noradrenalina. Por exemplo, observou que a excitação emocional é associada a uma ativação global do sistema nervoso simpático. Com a liberação de adrenalina na corrente sanguínea pela adrenal, sobem a pressão arterial e a taxa de açúcar no sangue, que por sua vez flui menos para as vísceras e mais para os músculos; todas essas alterações contribuindo para que o animal possa reagir rapidamente ao estímulo.

À primeira vista, todas essas alterações corporais parecem contrariar a noção de estabilidade do meio interno. No entanto, Cannon demonstrou que gatos desprovidos dos gânglios simpáticos mostram perturbações se criados sob estresse; somente se criados num ambiente sereno e uniforme esses animais podem levar uma vida normal. Para Cannon, isso sugeria que o sistema simpático-adrenal é responsável pela produção de ajustes viscerais finamente adequados à preservação do indivíduo através da mobilização de recursos fisiológicos. Era um conceito que ia além da noção de meio interno de Claude Bernard. Os estudos de Cannon culminaram na publicação, em 1932, do livro *A Sabedoria do Corpo*, onde ele deu o nome homeostasia às "reações fisiológicas coordenadas que mantêm constante a maioria dos estados do corpo... e que são características do organismo vivo".

Hoje se acredita que o sistema nervoso autônomo é o efetor de um sistema homeostático maior cujos "painéis de controle" ficam situados em vários núcleos do tronco encefálico, do hipotálamo e do prosencéfalo basal, supridos de sinais contínuos de todas as partes do organismo. Hoje também se reconhece que os pontos de ajuste homeostático podem sofrer mudanças ao longo da vida, e podem inclusive ser parcialmente influenciados pelo contexto em que os mecanismos sensitivos atuam. Por isso, o bioquímico Steven Rose propôs, em 1998, que se usasse a palavra "homeodinâmica" no lugar de homeostasia. Mas como você pode ver neste capítulo, o novo nome ainda não pegou...

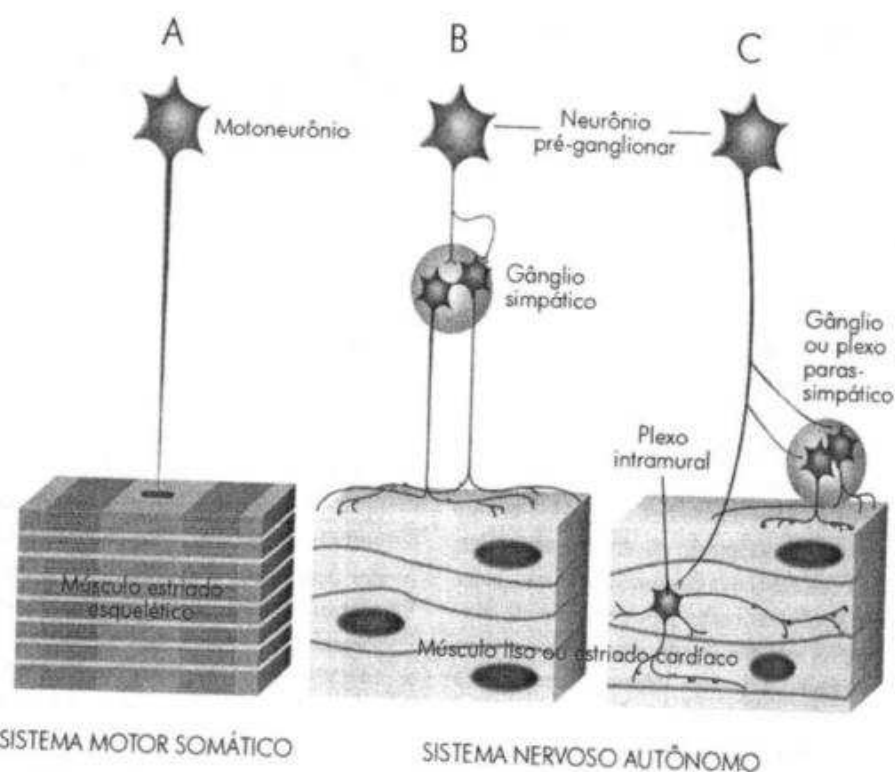
*Correio eletrônico: suzanaah@ism.com.br.

Há consenso entre os neurocientistas de que o SNA reúne um conjunto de neurônios situados na medula e no tronco encefálico, que através de gânglios periféricos controlam a musculatura lisa dos vasos sanguíneos, das vísceras digestivas e outros órgãos; a musculatura estriada do coração; e inúmeras glândulas exócrinas e endócrinas espalhadas por todo o corpo. Em função disso muitos autores consideram que o SNA é um sistema exclusivamente eferente, constituído de neurônios secretomotores e visceromotores. Uma análise fisiológica mais apurada, entretanto, revela que as funções autonômicas dependem de informações provenientes das vísceras sobre volume, pressão interna, tensão das paredes e parâmetros físicos e físico-químicos como temperatura, osmolaridade⁶ e outros. Como essas informações são veiculadas aos neurônios eferentes por receptores e suas fibras aferentes, surge a questão: que aferentes são esses? Serão componentes dos sistemas sensoriais (somestésico, principalmente)? Ou componentes específicos do SNA (aferentes autonômicos)? Essa questão gerou outra controvérsia de definição, porque um grupo de neurocientistas adota a primeira opção (os aferentes são sensoriais, não autonômicos), enquanto outro grupo prefere considerar que os aferentes viscerais são parte integrante do sistema nervoso autônomo. Também é complicado estabelecer os limites entre a parte central do SNA e outras regiões neurais que influenciam sua ação (o hipotálamo, por exemplo). Controvérsias terminológicas à parte, o que nos interessa é saber que o SNA: (1) não é realmente autônomo, mas depende do controle de regiões neurais supramedulares; (2) não funciona apenas através de comandos eferentes "cegos", mas modula sua operação a partir das informações veiculadas pelas vias aferentes viscerais.

O SNA TEM DIVISÕES: DUAS OU TRÊS?

Classicamente, o sistema nervoso autônomo é subdividido em dois grandes subsistemas: a divisão **simpática** e a divisão **parassimpática**. Esses nomes estranhos derivam da palavra grega que significa "harmonia, solidariedade", e se relacionam à idéia de que sua função é homeostática.

A organização básica dessas duas divisões inclui uma população de neurônios centrais situados no tronco encefálico e na medula, cujos axônios emergem do SNC e constituem nervos que terminam em uma segunda população de neurônios, estes periféricos, situados em gânglios ou distribuídos em plexos nas paredes das vísceras. Os axônios desses últimos inervam as estruturas efectoras já mencionadas. Considerando os gânglios como pontos de referência, chamamos os neurônios centrais (e seus axônios) de **pré-ganglionares**,



► **Figura 14.1.** O sistema nervoso autônomo (B e C) difere do sistema motor somático (A) pela existência de uma sinapse periférica entre a fibra eferente de origem central e a que inerva as células efetoras. Essa sinapse periférica se localiza em gânglios e plexos situados fora das vísceras ou em plexos situados no interior da parede visceral. B representa a organização básica da divisão simpática, e C a da divisão parassimpática.

e os periféricos de **pós-ganglionares**¹. Há uma diferença estrutural importante entre as duas divisões do SNA. O simpático possui axônios pré-ganglionares curtos que terminam em gânglios próximos à coluna vertebral (Figura 14.1) e axônios pós-ganglionares longos que se incorporam aos nervos periféricos e se estendem por todo o organismo até os órgãos-alvo. Ao contrário, no parassimpático as fibras pré-ganglionares é que são longas, terminando em gânglios ou plexos situados muito próximos ou mesmo na parede das vísceras, enquanto as fibras pós-ganglionares são curtas. Essa organização estrutural do SNA – com uma sinapse periférica entre o neurônio eferente central e o órgão-alvo – difere da organização do sistema motor somático (Figura 14.1), cujo neurônio eferente central (o motoneurônio) inerva diretamente o músculo estriado. As sinapses ganglionares permitem a ocorrência de divergência periférica no SNA, que não ocorre no sistema motor somático. Assim, o axônio de um único neurônio pré-ganglionar pode estabelecer sinapses com inúmeros neurônios pós-ganglionares. Como cada um

destes ramifica extensamente no território-alvo, a divergência se amplia, resultando em uma ação funcional difusa, diferente do comando muscular preciso e específico que caracteriza o sistema motor somático.

Outra característica de ambas as divisões do SNA que as distingue do sistema motor somático é a presença de sinapses modificadas entre o neurônio pós-ganglionar e a estrutura-alvo, seja uma fibra muscular lisa ou uma célula glandular (Figura 14.2). Os numerosos ramos das fibras simpáticas e parassimpáticas no território-alvo apresentam varicosidades em seqüência, como as contas de um colar, que ficam próximas mas geralmente não contíguas à célula-alvo como acontece nas sinapses neuromusculares. Essas varicosidades, examinadas ao microscópio eletrônico, apresentam inúmeras vesículas parecidas com as vesículas sinápticas. De fato, outros estudos demonstram que as vesículas contêm neurotransmissores, liberados ao meio extracelular pelos potenciais de ação originados no segmento inicial do axônio pós-ganglionar, e que despolarizam a membrana das varicosidades. As células-alvo apresentam receptores moleculares específicos para os neurotransmissores autonômicos, mas não há especializações pós-sinápticas. Os neurotransmissores geralmente se difundem por grandes distâncias (muitos micrômetros, em comparação com os poucos na-

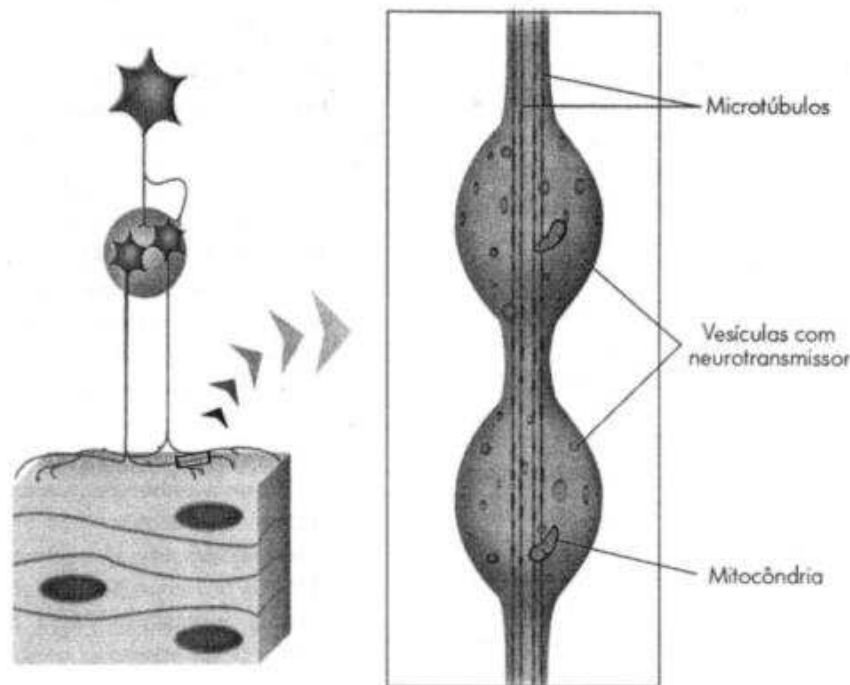
¹ Os corpos dos neurônios pós-ganglionares ficam nos gânglios, mas geralmente não são chamados ganglionares, como se poderia supor.

nômetros da fenda sináptica típica) até chegar aos receptores de várias células da região, e não só da mais próxima. Essa estrutura sináptica modificada contribui ainda mais para que a ação funcional do SNA seja difusa e extensa: por essa razão, os especialistas utilizam freqüentemente a denominação "sinapse não-direcionada" para qualificar os contatos neuroefetores do SNA.

O fisiologista Walter Cannon criou duas expressões mnemônicas na língua inglesa que durante muito tempo ilustraram as diferenças funcionais entre a divisão simpática e a parassimpática do SNA. Segundo ele, a função simpática seria *fight or flight* (lutar ou fugir), enquanto a parassimpática seria *rest and digest* (repousar e digerir). O primeiro trocadilho de Cannon se refere ao forte envolvimento da divisão simpática na homeostasia das situações de emergência, nas quais o indivíduo se confronta com a iminência de um ataque, por exemplo, perante o qual deverá exercer um grande esforço físico, seja para lutar ou para fugir. O segundo descreve a participação da divisão parassimpática na contínua homeostasia do dia-a-dia, em que o organismo realiza as funções normais do repouso fisiológico, em particular as digestivas. Embora tenham sido aceitas durante muito tempo, as pesquisas recen-

tes não autorizam que se levem ao extremo essas generalizações de Cannon, já que se demonstrou que a divisão simpática participa também da homeostasia "de repouso", bem como da divisão parassimpática da homeostasia "de emergência". Na verdade, a concepção prevalente atualmente é a de que ambas interagem continuamente na regulação do funcionamento orgânico.

Os fisiologistas que estudaram, nas últimas décadas, a inervação autonômica das vísceras digestivas ficaram surpresos com a complexidade que encontraram nas paredes do trato gastrointestinal. Descobriram nelas grande número de neurônios dispersos ou reunidos em pequenos gânglios ou plexos densamente interconectados. Nesses plexos é grande a variedade de tipos neuronais, inúmeros os neurotransmissores e respectivos receptores, e portanto diversas as propriedades funcionais, constituindo uma verdadeira rede de controle da motilidade digestiva e vascular. Essa surpreendente complexidade e variedade morfofuncional os levou a propor a existência de um terceiro subsistema do SNA, que denominaram **divisão gastroentérica**. Não obstante essa proposta, os estudos mais recentes têm tendido a considerar a "divisão" gastroentérica como uma rede multissináptica sob comando tanto da divisão simpática como da parassimpática.



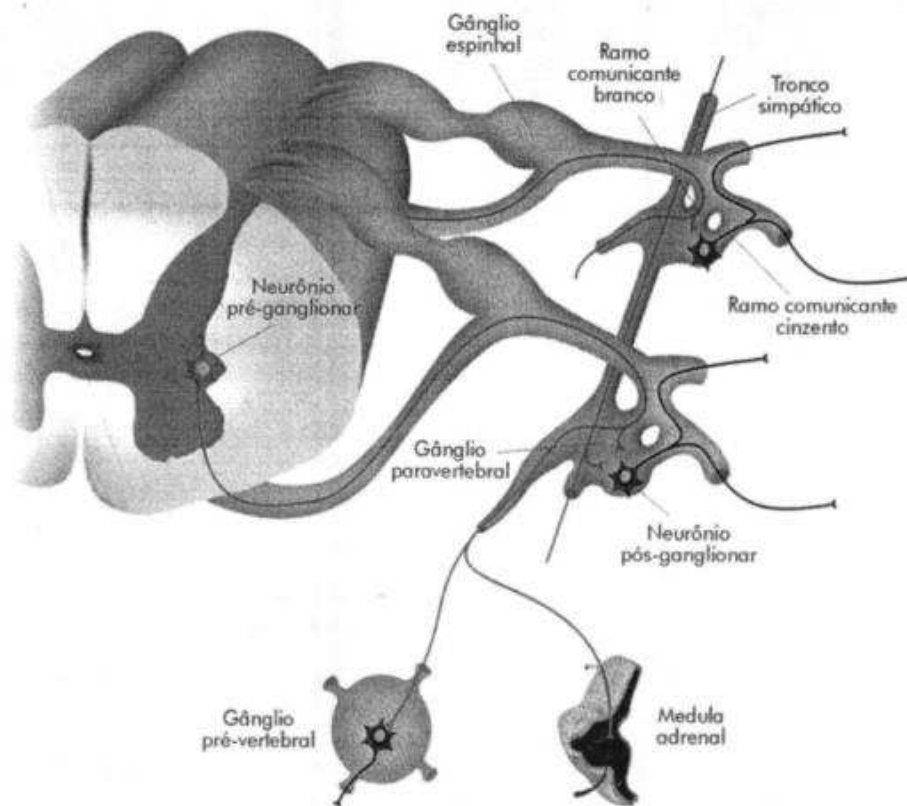
► **Figura 14.2.** Os axônios autonômicos pós-ganglionares não formam sinapses típicas com as células efetoras, como é o caso do sistema motor somático. Próximo a elas os axônios se ramificam bastante, e cada ramo terminal forma varicosidades com muitas vesículas que contêm neurotransmissores e neuromoduladores. Essas substâncias são liberadas no meio extracelular sob comando neural, mas têm que se difundir a uma certa distância para encontrar os receptores moleculares específicos na membrana das células efetoras.

ORGANIZAÇÃO DA DIVISÃO SIMPÁTICA

A grande maioria dos somas dos neurônios pré-ganglionares simpáticos humanos está localizada na chamada coluna intermédio-lateral da medula (Figura 14.3), bilateralmente entre os segmentos T1 e L2. São neurônios pequenos que emitem axônios mielinicos finos. Alguns desses axônios (os que controlam as vísceras torácicas, os vasos sanguíneos, as glândulas sudoríparas e os músculos piloerectores) emergem pelas raízes ventrais juntamente com os axônios motores somáticos, mas logo formam um desvio chamado ramo comunicante branco (tonalidade conferida pela mielina) e entram em um dos gânglios paravertebrais situados em ambos os lados da coluna, dentro dos quais formam sinapses com as células pós-ganglionares. Outros axônios pré-ganglionares (os que controlam as vísceras abdominais) seguem o mesmo caminho pelo ramo comunicante branco, mas atravessam os gânglios paravertebrais sem interrupção e vão estabelecer sinapses em um segundo grupo de gânglios chamados pré-vertebrais. Em ambos os casos, cada fibra simpá-

tica pré-ganglionar se ramifica para inervar cerca de 10 neurônios pós-ganglionares situados no mesmo gânglio ou em gânglios vizinhos. Os gânglios paravertebrais são interconectados por troncos nervosos por onde passam os ramos ascendentes e descendentes das fibras pré-ganglionares, e assim formam duas cadeias, uma em cada lado da coluna vertebral. Funcionalmente, modulam e transmitem a informação do neurônio pré para o pós-ganglionar. Já os gânglios pré-vertebrais são interconectados de maneira aparentemente desordenada sem formar cadeias, e por isso são muitas vezes chamados de plexos. Quase todos são estruturas ímpares, e não bilaterais. Além disso, são funcionalmente mais complexos, pois contêm fibras aferentes viscerais e interneurônios, constituindo um sofisticado sistema de controle ligado aos plexos intramurais^G (a divisão gastroentérica) das vísceras digestivas.

Os axônios pós-ganglionares simpáticos são amielínicos e muito finos. Emergem dos gânglios pelos ramos comunicantes cinzentos (tonalidade mais escura devido à falta de mielina) (Figura 14.3), que aca-



► **Figura 14.3.** As fibras pré-ganglionares simpáticas emergem da medula pela raiz ventral, misturadas às fibras motoras somáticas. Logo em seguida deixam os nervos espinhais pelos ramos comunicantes brancos e fazem sinapses com os neurônios pós-ganglionares. Os axônios pós-ganglionares da cadeia paravertebral retornam aos nervos espinhais pelos ramos comunicantes cinzentos, e depois se incorporam aos nervos periféricos, enquanto os dos gânglios pré-vertebrais formam nervos periféricos diretamente. Alguns axônios pré-ganglionares inervam diretamente a medula adrenal, que nesse sentido é um "gânglio simpático" modificado.

bam por se reunir a nervos periféricos mistos (como o isquiático) ou, em alguns casos, formar nervos exclusivamente autonômicos (como os cardíacos).

A segmentação da cadeia ganglionar (Figura 14.4) acompanha aproximadamente a segmentação vertebral (um gânglio para cada segmento) no que se refere ao controle das estruturas da pele do tronco e dos membros: vasos, glândulas e pêlos (Tabela 14.1). Não é assim para os gânglios mais craniais, que se fundem durante o desenvolvimento formando gânglios maiores que não mais refletem a segmentação vertebral. Esses gânglios emitem axônios que inervam os órgãos e as estruturas da cabeça, bem como algumas vísceras torácicas. Além disso, para as vísceras abdominais e pélvicas entram em cena os gânglios pré-vertebrais, que também não acompanham a segmentação vertebral (Figura 14.4 e Tabela 14.1).

A medula da glândula adrenal^G (ou supra-renal) é um caso especial que merece comentário à parte. Embriologicamente, esse tecido glandular deriva da crista neural (veja o Capítulo 2). Suas células, portanto,

são neurônios atípicos, desprovidos de prolongamentos e capazes de secretar catecolaminas (principalmente adrenalina). Como recebem inervação pré-ganglionar simpática (confira a Figura 20.8), assemelham-se a gânglios dessa divisão autonômica, sendo suas células secretoras verdadeiros neurônios pós-ganglionares cujo "neurotransmissor" é na verdade um hormônio que terá ação a distância através da circulação sanguínea, amplificando e generalizando os efeitos locais da ativação simpática.

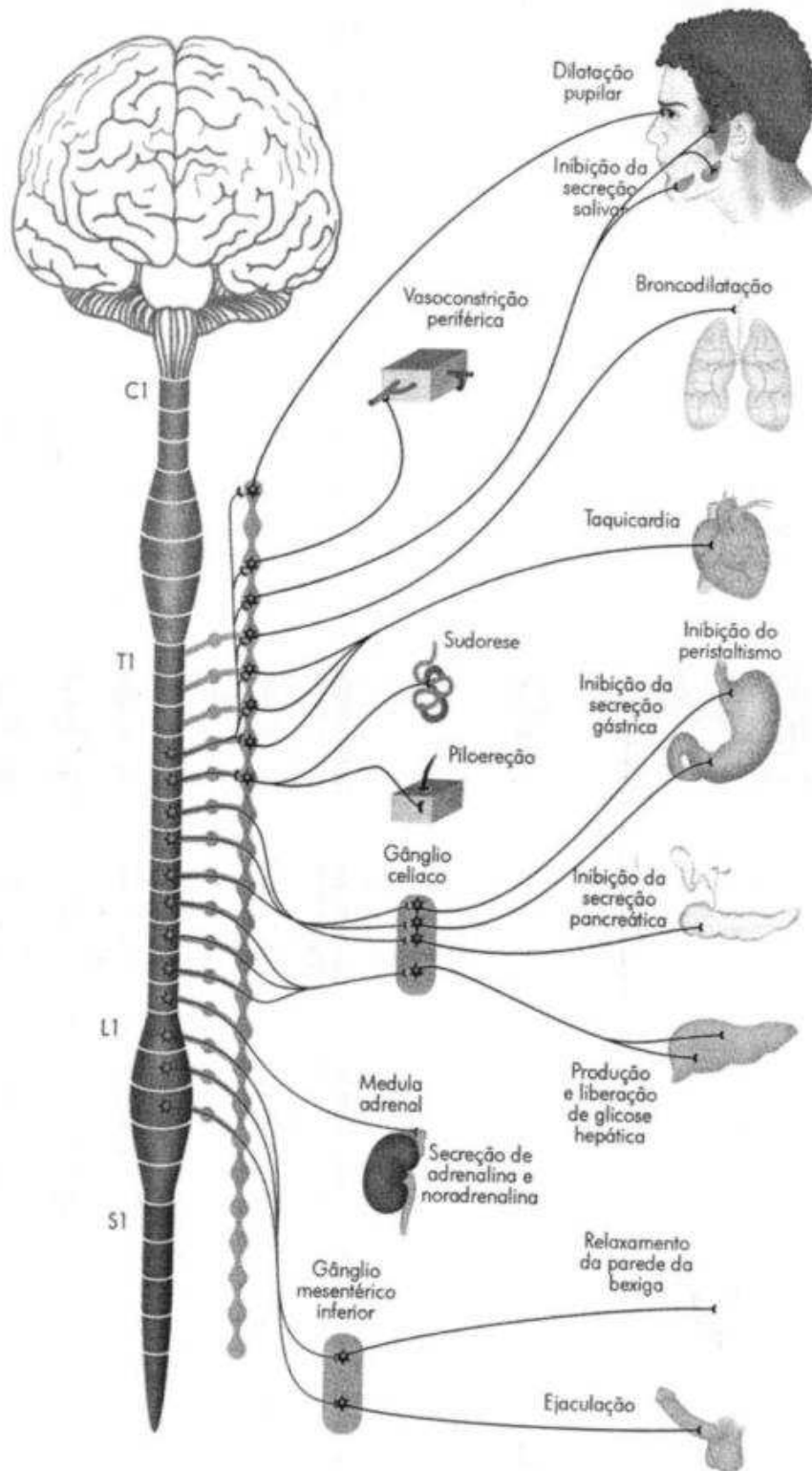
ORGANIZAÇÃO DA DIVISÃO PARASSIMPÁTICA

Diferentemente da divisão simpática, os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos estão localizados em dois setores bem separados (Figura 14.5): um conjunto de núcleos do tronco encefálico e a coluna intermédio-lateral da medula sacra (segmentos S2 a S4). Por essa razão, os neuroanatomistas comumente se referem ao parassimpático como a divisão craniosacra do SNA.

Tabela 14.1
Os Gânglios Simpáticos e seus Alvos*

<i>Cadeia ou Grupo</i>	<i>Gânglio</i>	<i>Principais Alvos</i>
Paravertebral	Cervical superior ou plexo solar	Musculatura lisa dos olhos, vasos dos músculos cranianos e vasos cerebrais; glândulas salivares, glândulas lacrimais
	Cervical médio	Musculatura estriada do coração, musculatura lisa dos pulmões e brônquios
	Cervical inferior ou estrelado	
	Torácicos	Musculatura estriada do coração; musculatura lisa dos pulmões, brônquios, vasos sanguíneos e pelos do tórax e membros superiores; glândulas sudoríparas
	Lombares	Musculatura lisa dos vasos sanguíneos e pelos do abdome e membros inferiores; glândulas sudoríparas
	Sacros	Musculatura lisa dos vasos sanguíneos e pelos da pelve; glândulas sudoríparas
Pré-vertebral	Celiaco	Musculatura lisa e glândulas do estômago, fígado, baço, rins e pâncreas
	Mesentérico superior	Musculatura lisa e glândulas do intestino delgado e colo ascendente
	Mesentérico inferior	Musculatura lisa e glândulas de parte do colo transverso
	Pélvico-hipogástrico	Musculatura lisa e glândulas do colo descendente e vísceras pélvicas
	Medula adrenal	—

* Não estão aqui incluídos os plexos intramurais das diferentes vísceras digestivas, bem como plexos nervosos do vago (n. X) no coração, pulmões e rins.



► **Figura 14.4.** Quase todos os órgãos do corpo são funcionalmente influenciados pelas fibras pós-ganglionares simpáticas (em vermelho). Estas se originam de neurônios situados na cadeia de gânglios paravertebrais (onde há também muitos interneurônios, não representados), e em gânglios pré-vertebrais. Os gânglios que parecem "vazios" na verdade alojam os neurônios pós-ganglionares que inervam os vasos sanguíneos de todo o corpo, bem como as glândulas sudoríparas e folículos pilosos da superfície cutânea. Os neurônios pré-ganglionares simpáticos (em azul) situam-se em segmentos torácicos e lombares da medula espinhal. Compare com a Tabela 14.1.

Os núcleos onde se situam os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos são relacionados aos nervos cranianos oculomotor (III), facial (VII), glossofaríngeo (IX) e vago (X). Você poderá encontrar maiores detalhes sobre os nervos cranianos no Capítulo 10. Como se pode supor, os três primeiros desses nervos cranianos suprem a inervação da cabeça, enquanto o nervo vago se encarrega de todo o corpo, exceto da região pélvica, que é inervada pelos neurônios pós-ganglionares sacros (Figura 14.5 e Tabela 14.2).

Os gânglios parassimpáticos cranianos são estruturas arredondadas bem delimitadas e se posicionam perto dos alvos correspondentes, como é característico da divisão parassimpática. O gânglio ciliar, por exemplo, fica atrás do globo ocular bem próximo ao nervo óptico, o pterigo-palatino fica dentro do osso craniano próximo às mucosas nasal e oral, e o submandibular e o ótico² ficam próximos às glândulas salivares.

ganglionares provenientes da coluna intermédio-lateral sacra. Em ambos os casos os gânglios são menores, mais numerosos e muito interconectados, sendo por isso chamados comumente de plexos. Alguns deles situam-se fora das vísceras correspondentes: é o caso dos gânglios cardíacos. A maioria fica no interior das paredes viscerais, formando os dois principais plexos intramurais já mencionados, que, além dos neurônios pós-ganglionares, contêm também neurônios sensoriais e interneurônios, sendo extensamente interconectados. Os neurônios pós-ganglionares propriamente ditos inervam a musculatura lisa do trato gastrointestinal e se responsabilizam pelos movimentos peristálticos^G que propõem o bolo alimentar. Mas sua atuação é modulada e organizada pelos demais neurônios que formam o plexo.

DIVISÃO GASTROENTÉRICA

A surpresa dos neurobiólogos que se dedicaram a estudar os neurônios do trato gastrointestinal foi

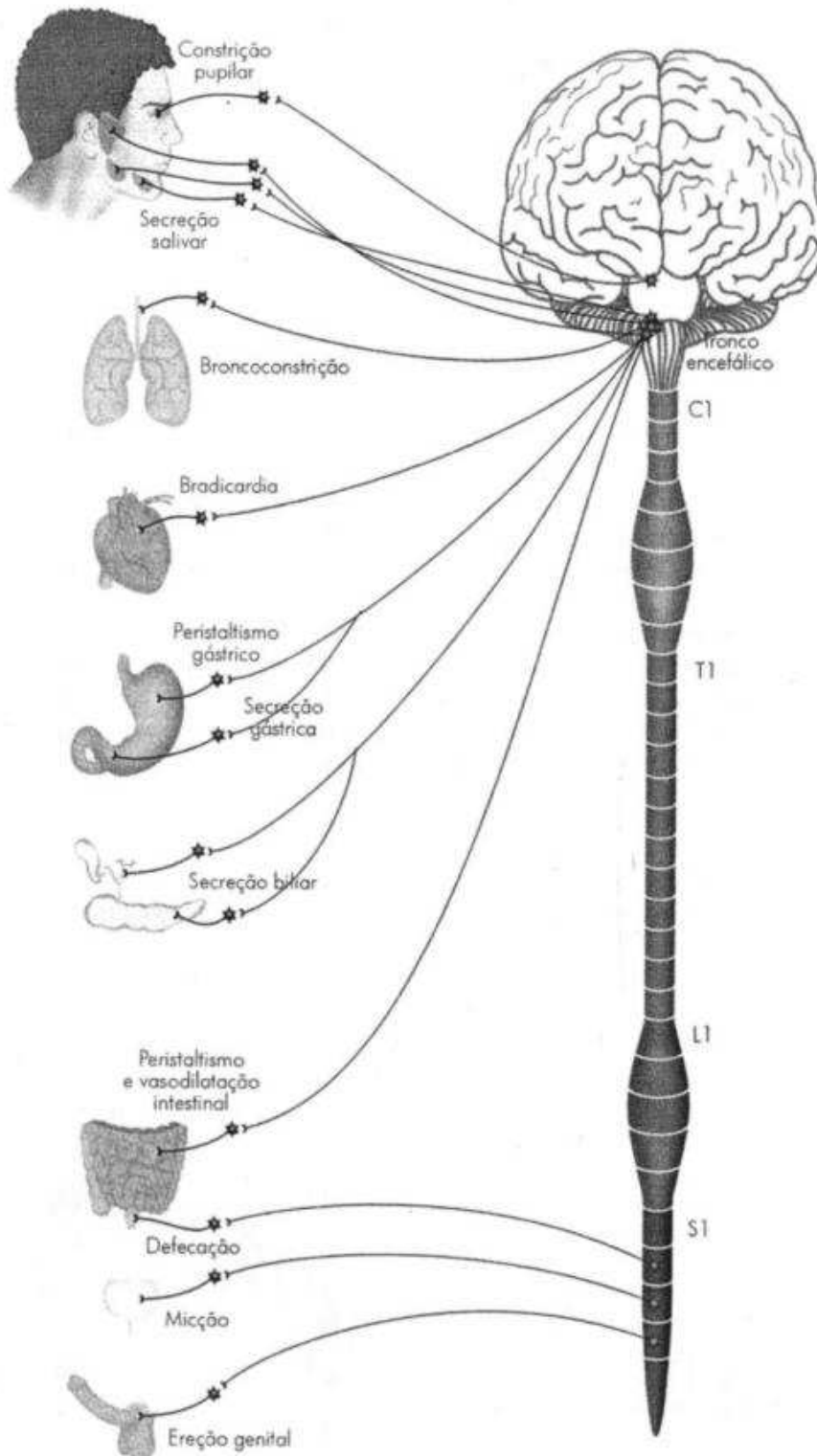
Tabela 14.2
Os Núcleos Parassimpáticos, seus Gânglios e seus Alvos

Núcleo Pré-ganglionar	Fibra Pré-ganglionar	Gânglio	Alvos
Nu. Edinger-Westphal	N. oculomotor (III)	Ciliar	Músculos ciliar e circular da íris
Nu. salivatório superior	N. facial (VII)	Pterigo-palatino	Glândulas lacrimais e mucosas nasais e palatais
		Submandibular	Glândulas salivares e mucosas orais
Nu. salivatório inferior	N. glossofaríngeo (IX)	Ótico	Parótida e mucosas orais
Nu. dorsal do vago e Nu. ambíguo ou ventral do vago	N. vago (X)	Gânglios parassimpáticos e plexos intramurais	Musculatura lisa e glândulas das vísceras torácicas (respiratórias e digestivas) e abdominais (digestivas até o colo ascendente), musculatura estriada da faringe, laringe e esôfago; musculatura estriada do coração
Coluna intermédio-lateral sacra (S2 a S4)	N. esplâncnicos pélvicos	Plexo pélvico	Colo transverso e descendente, vísceras pélvicas

Já os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos do corpo, inervados pelo nervo vago e seus ramos, ficam localizados em gânglios ou plexos situados próximo ou dentro da parede das vísceras torácicas e abdominais. O mesmo se passa com os neurônios pós-ganglionares pélvicos, inervados pelos nervos parassimpáticos esplâncnicos que alojam as fibras pré-

mesmo grande: eles encontraram um número estimado de cerca de 80 a 100 milhões de neurônios embutidos nas paredes dessas vísceras, nos seres humanos. Um número semelhante ao da medula espinhal! Puderam determinar que esses neurônios tão numerosos se concentram em dois plexos interconectados (Figura 14.6): o **mioentérico** ou plexo de Auerbach, localizado entre as camadas circular e longitudinal de músculo liso; e o **submucoso** ou plexo de Meissner, entre a camada circular de músculo liso e a camada mucosa.

² Não confunda o termo *óptico*, que se refere ao olho, com *ótico*, que se refere ao ouvido.



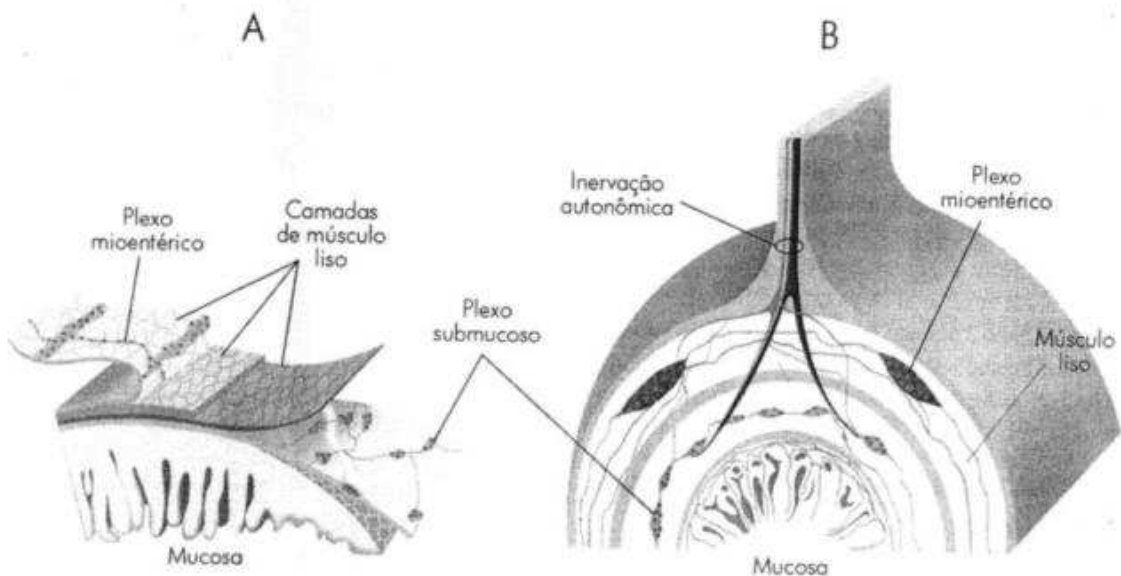
► **Figura 14.5.** Da mesma forma que no caso da divisão simpática, quase todos os órgãos do corpo são funcionalmente influenciados pelas fibras pós-ganglionares parassimpáticas (em vermelho). Estas se originam de neurônios situados em gânglios ou plexos situados próximo aos efetores. Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos (em azul) situam-se no tronco encefálico e em segmentos sacros da medula espinhal. Por isso a divisão parassimpática é conhecida também como craniosacra. Compare com a Tabela 14.2.

Nessa extensa rede encontraram neurônios eferentes que controlam a musculatura lisa, outros que comandam as glândulas produtoras de muco, e outros ainda que regulam o diâmetro de vasos locais. Nada de espantar, até aí. Só que os pesquisadores encontraram também neurônios sensoriais capazes de “medir” a tensão da parede e outros sensíveis a sinais químicos provenientes da luz⁶ dessas visceras. Os estudos fisiológicos mostraram o envolvimento do plexo mioentérico com a produção dos movimentos peristálticos das vísceras digestivas, e o submucoso com a secreção glandular, funções coerentes com a posição estratégica de cada um deles na parede.

Os movimentos peristálticos obedecem a uma seqüência ordenada. Em cada momento do trânsito do alimento, a musculatura lisa da região onde está o bolo alimentar apresenta-se relaxada e a parede mostra uma certa tensão de estiramento decorrente da presença do bolo. Ocorre então um anel de constrição da parede em um determinado ponto posicionado oralmente em relação ao bolo, e ao mesmo tempo um anel de relaxamento em posição anal relativamente ao bolo. O anel de constrição propõe o

bolo em direção ao anel de relaxamento, e este se transforma em uma região de estiramento da parede. O processo então se repete, e o bolo alimentar vai sendo deslocado adiante. De que modo esses movimentos rítmicos são controlados?

Descobriu-se que os neurônios mecanorreceptores dos plexos detectam o estiramento da parede causado pela chegada do bolo alimentar. Diretamente, ou através de interneurônios, promovem a inibição da musculatura lisa distal (o anel de relaxamento) e a contração da musculatura lisa proximal (o anel de constrição). Esse duplo efeito permite a ocorrência da peristalse. Os fisiologistas perceberam que, quando o trato é desnervado das fibras pré ou pós-ganglionares autonômicas, os movimentos peristálticos não cessam, mas se tornam menos rítmicos e mais desordenados. Concluíram que a divisão gastroentérica apresenta uma certa independência funcional do SNA, mas que por outro lado é este que lhe confere o ritmo certo, concatenando sua operação não apenas com as informações provenientes de todo o organismo, mas também com aquelas relacionadas à esfera emocional (quem já não teve uma cólica em alguma situação estressante?)



► **Figura 14.6.** Para muitos neurobiólogos, a rede de neurônios dos plexos intramurais das vísceras digestivas é tão complexa que merece ser considerada uma terceira divisão autonômica — a divisão entérica. Os plexos se situam entre as camadas circular e longitudinal de músculo liso (plexo mioentérico), ou adjacente à mucosa (plexo submucoso). A e B representam esquematicamente cortes transversais de uma víscera digestiva, mas em A as camadas foram separadas para melhor visualização da posição dos plexos. Modificado de J. Furness e M. Costa (1980) *Neuroscience*, 5: 1-20.

O ORGANISMO SOB CONTROLE

De que modo as divisões do SNA controlam o organismo? De que modo conseguem manter constante o meio interno, esse difícil equilíbrio homeostático?

O SNA dispõe de dois modos de controle do organismo: um modo reflexo e um modo de comando. O "modo reflexo" envolve o recebimento de informações provenientes de cada órgão ou sistema orgânico e a programação e execução de uma resposta apropriada. Por exemplo: durante uma refeição, os mecanorreceptores situados na parede do estômago indicam que ele está cheio. Imediatamente, tanto a divisão gastroentérica como a divisão parassimpática acionam os seus neurônios, e os efetores (fibras musculares lisas, células produtoras de ácido clorídrico, células produtoras de muco e de enzimas digestivas) entram em ação para lubrificar, dissolver, digerir e propeler adiante o bolo alimentar. Outro exemplo: quando você se levanta da cama subitamente, os mecanorreceptores situados na parede da aorta e das carótidas acusam uma tendência de queda da pressão arterial, e imediatamente acionam a divisão simpática que promove um pequeno aumento da frequência cardíaca e uma vasoconstrição periférica que reequilibrem a pressão. Os reflexos empregados nesse tipo de controle podem ser locais, isto é, situados na própria viscera, ou então centrais, quer dizer, envolvendo neurônios e circuitos do SNC.

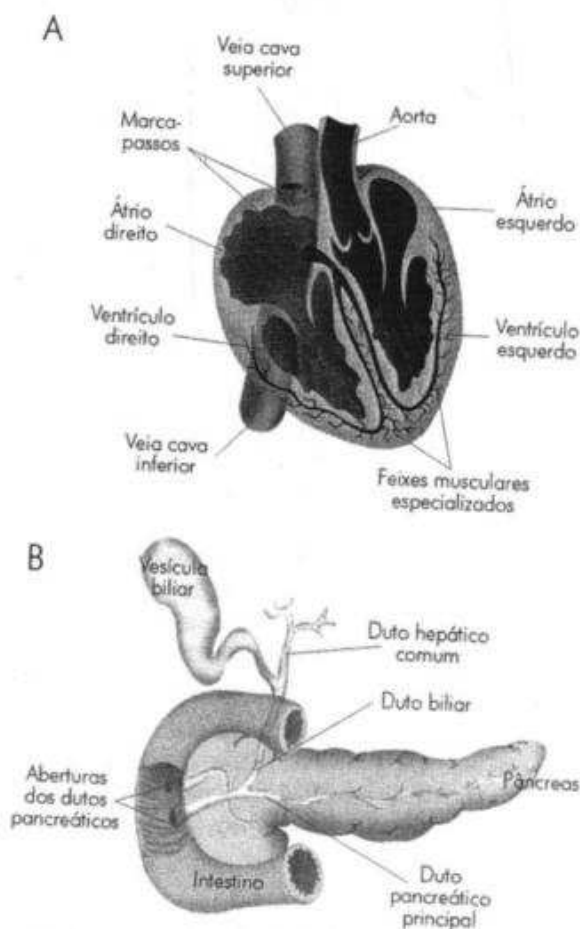
O "modo de comando" envolve a ativação do SNA por regiões corticais ou subcorticais, muitas vezes voluntariamente. Um exemplo ilustrativo: você pode ficar sexualmente excitado(a) com um simples pensamento, capaz por si só de ativar a divisão parassimpática que promove a vasodilatação nos corpos cavernosos^o do pênis e do clitóris. A lembrança de uma emoção pode provocar taquicardia, sudorese, salivação e muitas outras reações orgânicas, sem que haja necessariamente qualquer ativação sensorial ou aferente. Muitas vezes o SNA emprega simultaneamente o modo reflexo e o modo de comando. Outras vezes – como nos exemplos mencionados – só um deles entra em ação. Sobre a integração do SNA com o SNC como um todo, veja o Quadro 14.2.

OS EFETORES

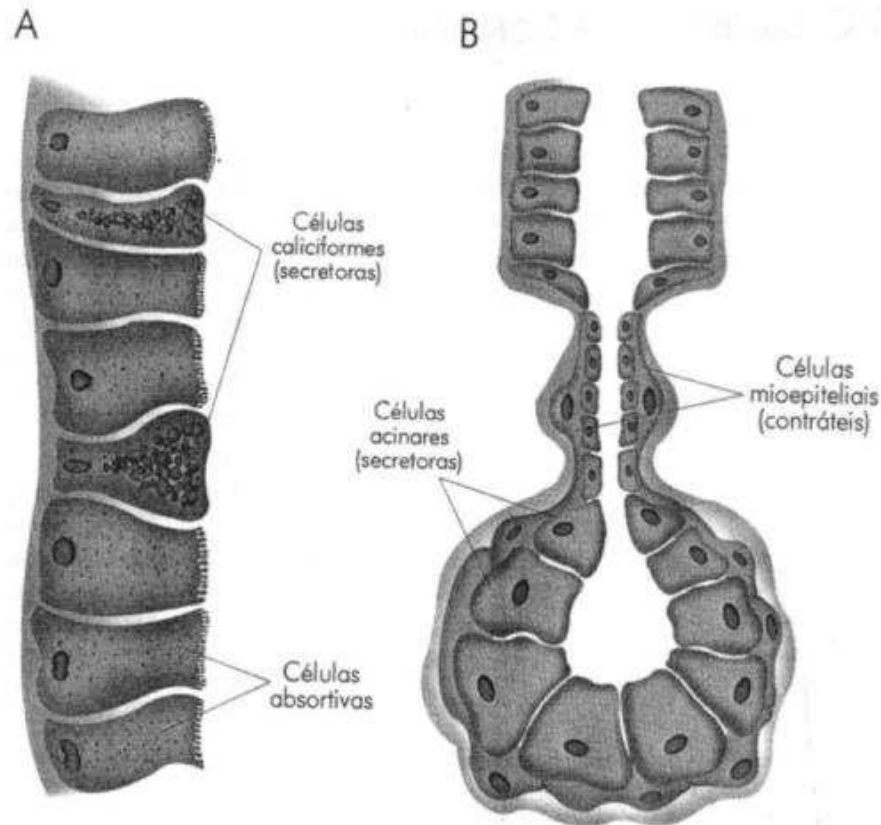
Efetores são células ou órgãos que realizam uma certa "tarefa" em resposta a uma mensagem química transmitida por via sináptica, difusional ou através da circulação sanguínea. Para reconhecer a mensagem, portanto, os efetores precisam expressar na superfície celular os receptores moleculares apropriados.

Os efetores do SNA recebem mensagens difusionais, porque os mensageiros químicos autonômicos (os neurotransmissores e neuromoduladores das fibras pós-ganglionares) não são tipicamente sinápticos nem veiculados pela circulação, mas sim liberados no meio extracelular, onde se difundem até os receptores. Os efetores, portanto, devem estar localizados nas proximidades dos terminais axônicos para que os seus receptores possam reagir com os mensageiros.

Existem apenas dois tipos de efetores autonômicos: células secretoras (glandulares) e células contráteis (musculares ou mioepiteliais). Ambos podem constituir órgãos específicos (como o pâncreas, que é uma grande glândula, e o coração, que é um órgão contrátil (Figura 14.7), ou então misturar-se a outros tecidos sem se reunir em órgãos. É o que acontece na parede do trato gastrointestinal, por exemplo, que con-



► **Figura 14.7.** O coração (A) e o pâncreas (B) são grandes órgãos efetores do SNA que contêm respectivamente células contráteis (as fibras musculares estriadas cardíacas), e células secretoras (as células pancreáticas exócrinas).



► **Figura 14.8.** A parede intestinal (A) e as glândulas salivares (B) são efetores mistos do SNA. No primeiro caso (A), células secretoras de muco coexistem na mucosa com células absorptivas, e estão próximas a fibras musculares lisas (não ilustradas). No segundo caso (B), células secretoras coexistem com células contráteis de natureza mioepitelial.

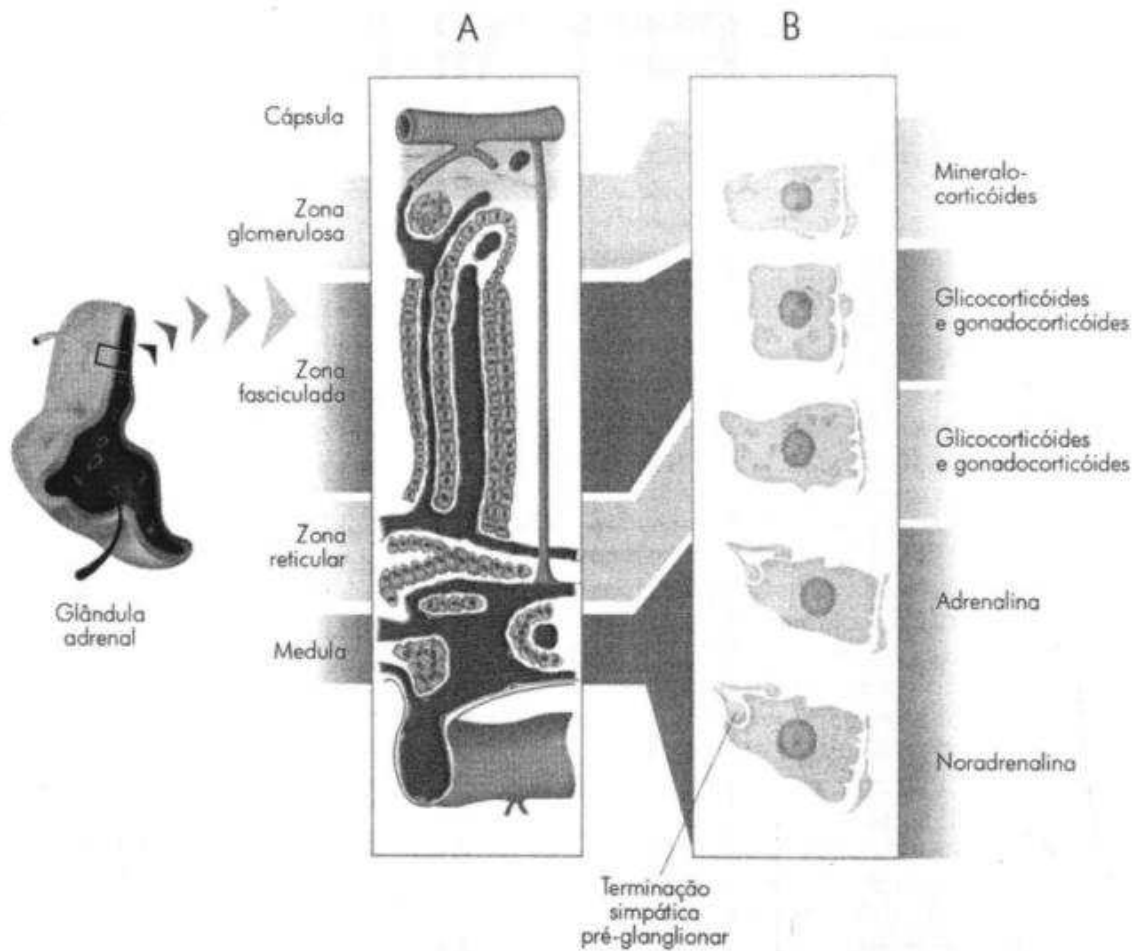
têm células isoladas produtoras de muco em meio a outras de função absorptiva (Figura 14.8A), e camadas de fibras musculares lisas interpostas a outras de diferentes funções (Figura 14.6). Em muitos casos, esses dois tipos de efetores estão juntos e cooperam, como acontece nas glândulas sudoríparas e lacrimais, por exemplo, em cujos dutos de secreção existem elementos contráteis (as células mioepiteliais) que ajudam a drenar o fluido secretado (Figura 14.8B). Em todos esses exemplos as fibras autonômicas pós-ganglionares se ramificam na intimidade do tecido que contém os efetores, para que os neurotransmissores liberados nas varicosidades axônicas possam alcançar por difusão os receptores.

Devemos mencionar novamente o caso da medula adrenal, cujas células secretoras, chamadas cromafins, são na verdade neurônios pós-ganglionares modificados (Figura 14.9). São neurônios porque se originam da

crista neural durante a vida embrionária, e são modificados porque não apresentam dendritos nem axônios. Sua função é tipicamente glandular, e por isso a medula adrenal é considerada uma das glândulas endócrinas³. Sob comando pré-ganglionar as células cromafins secretam adrenalina e noradrenalina, que são então distribuídas a alvos distantes através da circulação sanguínea. Como se verá adiante, a secreção sistêmica dessas catecolaminas reforça a ação mais localizada da divisão simpática nas situações de emergência.

A ação autonômica sobre os efetores glandulares é de dois tipos: (1) diretamente sobre as células secretoras, provocando a produção e a liberação dos produtos de secreção; e (2) indiretamente sobre a rede vascular da glândula, provocando alteração da circulação sanguínea local e desse modo influenciando o volume e a concentração do fluido secretado. Nas glândulas salivares, por exemplo, a atividade parassimpática provoca uma secreção fluida e copiosa, enquanto a ativação da divisão simpática produz uma saliva viscosa e rica em amilase. Isso porque a primeira atua diretamente sobre as células glandulares, enquanto a inervação simpática age também sobre os vasos causando vasoconstrição.

³ A medula adrenal está histologicamente associada à córtex adrenal. Ambas formam a glândula adrenal (ou supra-renal). Trata-se de uma situação semelhante à da hipófise, formada por uma parte de origem neural (a neuro-hipófise) e outra de origem não-neural (a adeno-hipófise).



► **Figura 14.9.** A glândula adrenal (à esquerda) apresenta dois componentes de origem embriológica distinta (A): córtex, com suas zonas histológicas específicas, e medula. A secreção hormonal nesses dois componentes difere bastante (B): as células do córtex adrenal secretam hormônios corticóides para a circulação sanguínea (em vermelho), enquanto as da medula secretam adrenalina e noradrenalina sob comando pré-ganglionar simpático. Os hormônios adrenérgicos da medula adrenal têm ação sistêmica que potencializa a ativação simpática dos órgãos.

Os efetores contráteis são bastante difundidos no organismo, especialmente as fibras musculares lisas, que promovem a motilidade do trato gastrointestinal, vias respiratórias, cristalino e íris, dutos urinários e bexiga, vários dutos glandulares, corpos cavernosos e toda a rede vascular (arterial e venosa). As fibras musculares lisas são células fusiformes mais curtas que as estriadas esqueléticas (Figura 14.10A). Como estas, são agrupadas em feixes; mas não são sincícios⁶ típicos, embora funcionem como tal porque são acopladas metabólica e eletricamente através de junções comunicantes (Figura 14.10B; sobre esse tipo de junção, veja o Capítulo 4). O acoplamento juncional é também típico das fibras miocárdicas (Figura 14.10B e C), e permite que a contração seja um evento sincronizado que envolve um grande número de fibras. As proteínas contráteis responsáveis pelo encurtamento das fibras lisas são semelhantes às das fibras estriadas, mas não se dispõem de modo regular como nestas, formando bandas. Ao contrário, parecem dispersas dentro do citoplasma. Na verdade, a contração dos

miofilamentos é transmitida a estruturas do citoesqueleto e acaba por provocar o encurtamento da célula como um todo. Além disso, a tensão e o movimento produzidos em uma fibra somam-se mecanicamente aos produzidos pelas fibras vizinhas, já que todas estão fortemente ligadas por junções que as tornam solidárias como um conjunto único.

A contração das células musculares lisas pode ser obtida pela ativação autonômica, mas também pode ocorrer espontaneamente em algumas delas. Nesse caso, as fibras que contraem espontaneamente são chamadas marca-passos e ditam um ritmo próprio à motilidade da víscera, que é apenas modificado ou regulado pela inervação autonômica. Muitos experimentos demonstram que as vísceras continuam dotadas de motilidade quando são denervadas. Entretanto, seus movimentos tornam-se desordenados e pouco eficientes, resultando em graves distúrbios funcionais. O trato gastrointestinal denervado torna-se expandido e incapaz de propelir adequadamente o bolo alimentar;

NEUROCIÊNCIA EM MOVIMENTO

Quadro 14.2

Funções Vegetativas: uma Visão Diferente

Cesar Timo-Iaria*



sistema nervoso, apesar de ser a mais complexa estrutura que se conhece em nosso planeta, produz apenas duas modalidades de funções: a *homeostase* e os *comportamentos*.

A *homeostase* consiste na regulação das várias funções que mantêm a estabilidade intrínseca do organismo animal: pressão arterial, pressão parcial de O_2 e de CO_2 no sangue, pH, temperatura, osmolaridade plasmática, concentração de hormônios, glicemia etc. Por isso, uma fração da atividade do sistema nervoso é mobilizada para controlar a homeostase. A descoberta dos ritmos biológicos não invalida o conceito de homeostase, visto que as oscilações tônicas da pressão arterial, da temperatura, da concentração de hormônios e de outras funções são ativamente programadas pelo sistema nervoso para se manter em níveis diferentes em função da hora, dia, semana ou mês. Por outro lado, todo comportamento, como caminhar, falar, vomitar, urinar ou qualquer outro que se caracterize por forte mobilização muscular, ou mesmo atividades mentais como prestar atenção, pensar ou sonhar, tem componentes efetores motores e vegetativos. Os componentes vegetativos não são correlatos nem conseqüências reflexas dos componentes motores, são parte integrante deles, *programados em paralelo com os componentes motores*. Mesmo quando pensamos, sempre imobilizamos a cabeça e/ou os olhos para fixar a atenção; quando sonhamos movimentamos os olhos, os lábios, a cabeça e os membros e contraímos os músculos timpânicos.

O sistema nervoso consome 20% do oxigênio inspirado, isto é, quase uma dezena de vezes mais do que a média do resto do organismo. Ainda que estejamos apenas pensando, bilhões de neurônios estão ativos, consumindo muita energia para produzir mediadores e moduladores, para ativar a bomba de sódio após a emissão de cada impulso nervoso e para manter seu metabolismo individual. Por isso, não é de estranhar que, quer quando pensamos, quer quando produzimos comportamentos com forte movimentação, deva sempre ocorrer aumento do fluxo sanguíneo nas regiões do sistema nervoso implicadas na gênese desses comportamentos, a fim de aumentar mormente o suprimento de glicose (da qual os neurônios e a glia extraem energia produzida pela hidrólise de ATP) e de oxigênio. Para que haja aumento do fluxo, é preciso dilatar os vasos nas regiões ativadas, mas para fornecer mais sangue para os territórios com alto fluxo é necessário aumentar a frequência cardíaca e/ou a contratilidade do miocárdio e a pressão arterial, caso contrário a pressão de perfusão do tecido mais ativo reduz-se e a atividade diminui. Para aumentar o fluxo de oxigênio o sistema nervoso intensifica a ventilação pulmonar, assim como aumenta a glicemia para que não falem substratos energéticos para os neurônios mais ativos. O incremento da pressão arterial, da ventilação e da glicemia, por sua vez, só é possível porque quando dado sistema central gera certo comportamento ele já envia impulsos para inibir os reflexos dos barorreceptores, de Hering-Breuer e de liberação de insulina, caso contrário seria impossível aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca, a ventilação e a glicemia.

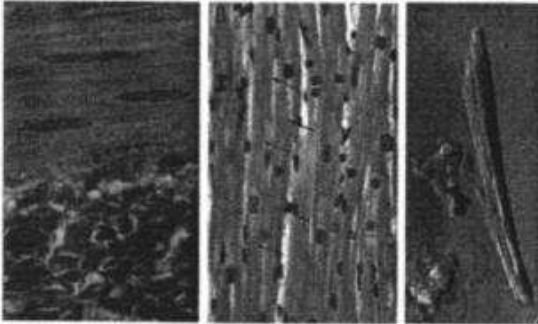
Por conseguinte, os sistemas neurovegetativos (que incluem o simpático, o parassimpático, o respiratório e o neuroendócrino) têm de ser levados em consideração, seja qual for o comportamento considerado, visto que os ajustes vegetativos de cada comportamento sempre dele fazem parte integrante.



► Figura. Professor Cesar Timo-Iaria

* Professor titular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Correio eletrônico: cetiana@usp.br

é o que ocorre na doença de Chagas, que apresenta lesão dos eferentes autonômicos e plexos intramurais, provocada pelo parasito (veja sobre isso o Quadro 14.3).



► **Figura 14.10.** As fibras musculares lisas (A) não apresentam estrias transversais como as cardíacas (B e C). A mostra um corte da parede intestinal, mostrando na parte de cima as fibras musculares lisas longitudinais, e na parte de baixo as circulares. B apresenta um corte de tecido cardíaco, com as setas apontando para os discos intercalares, bandas transversais específicas das fibras do coração. C mostra um miócito ventricular do coração de rato adulto, mantido in vitro para estudo farmacológico. Fotos A e B reproduzidas de M.H. Ross, E.J. Reith e L.J. Romrell (1993) *Histologia* (2a. ed. trad.). Editorial Médica Panamericana, Brasil. Foto C cedida por Margarete Manhães Trachez, do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ.

No coração, as células marca-passos são concentradas em regiões específicas, como os nódulos sinoatrial e atrioventricular (Figura 14.7). Essas finas fibras musculares especializadas são mais abundantemente inervadas do que as do miocárdio comum, o que representa uma organização mais eficiente para controlar o ritmo cardíaco.

ESTRATÉGIAS DE CONTROLE

Qualquer que seja o modo de controle – reflexo ou de comando –, o SNA emprega diferentes estratégias para comandar os efetores de maneira capaz de regular com precisão a função dos órgãos. E a função dos órgãos muitas vezes exige uma regulação bastante fina: basta pensar na seqüência bem ordenada dos movimentos peristálticos, sem a qual o bolo alimentar não seria propelido adiante, ou no preciso calibre das arteríolas, indispensável para determinar o fluxo sanguíneo a um determinado território do organismo.

A grande maioria dos órgãos e tecidos é inervada tanto pela divisão simpática como pela divisão parassimpática (Tabela 14.3). Neste caso, os axônios pós-ganglionares podem interagir para modular o efeito final (Figura 14.11). Essa interação pode ser de dois tipos: **antagonista** – a mais comum – ou **sinergista**.

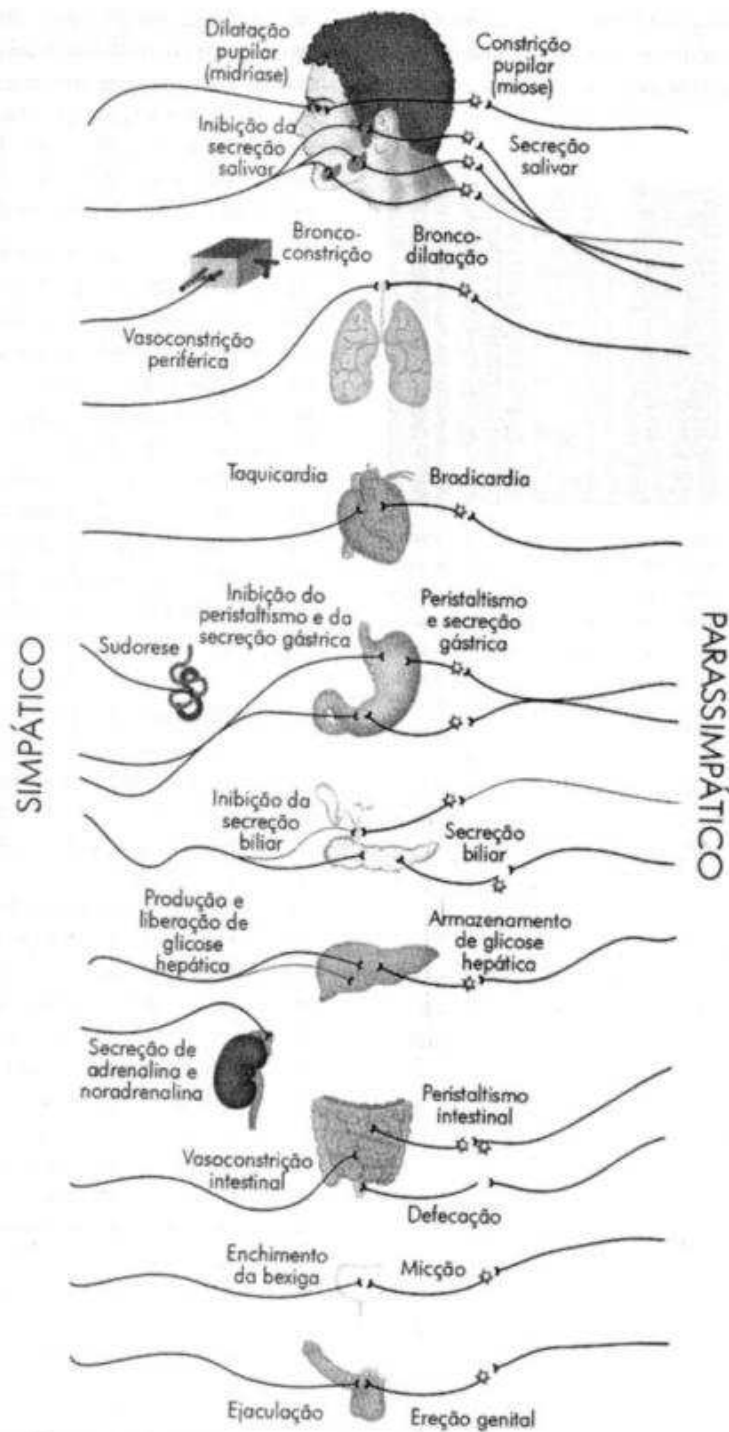
Na estratégia antagonista a ativação parassimpática provoca efeito contrário à ativação simpática; logo, quando a atividade de uma cresce, a da outra diminui. Na estratégia sinergista, por outro lado, ambas as divisões provocam o mesmo efeito. Em alguns casos, entretanto, a inervação autonômica é de um único tipo, e a estratégia de controle pode ser denominada **exclusiva**.

Um exemplo bastante ilustrativo da estratégia antagonista é o do coração. Esse órgão é inervado por fibras pós-ganglionares simpáticas dos gânglios cervical inferior e torácicos mais altos, e também por fibras pós-ganglionares parassimpáticas. Os fisiologistas podem, com facilidade, estimular eletricamente as fibras autonômicas de um e de outro sistema em animais e observar o efeito sobre o funcionamento do coração (Figura 14.12). O resultado é nítido: a estimulação simpática provoca taquicardia⁶ (e também aumento da força contrátil), enquanto a estimulação parassimpática tem efeito contrário, ou seja, bradicardia⁶. Logo, se é preciso acelerar o coração, a atividade simpática cresce e a parassimpática diminui.

A estratégia antagonista é empregada na maioria dos órgãos e tecidos (Tabela 14.3). No olho, por exemplo, a ativação simpática provoca dilatação pupilar (miídrise) por contração das fibras musculares lisas radiais da íris, enquanto a ativação parassimpática provoca contração da pupila (miose) pela contração das fibras circulares. Assim é regulado o diâmetro pupilar (veja o Capítulo 9). No sistema respiratório, o simpático provoca broncodilatação e o parassimpático constrição brônquica. O calibre dos brônquios e bronquíolos, tão importante para uma boa ventilação pulmonar, pode assim ser precisamente regulado. Na bexiga, a ativação parassimpática causa o esvaziamento vesical através da contração da musculatura lisa e do relaxamento do esfíncter interno⁴, enquanto a ativação simpática provoca o relaxamento da musculatura e o fechamento do esfíncter, favoráveis ao enchimento. O que caracteriza esses e os demais exemplos é a interação – no caso, de sinais contrários – entre a divisão simpática e a divisão parassimpática do SNA, capazes assim de executar uma regulação fina e precisa das funções orgânicas.

A estratégia sinergista é mais rara. O exemplo mais conhecido é o da inervação das glândulas salivares. Essas glândulas recebem fibras simpáticas e parassimpáticas, mas ambas provocam a secreção de saliva. No caso das glândulas sudoríparas, a inervação é exclusivamente simpática e provoca sudorese. No entanto, uma parte das fibras simpáticas expressa o neurotransmissor típico da divisão parassimpática (a acetilcolina – veja adiante), embora o efeito seja o mesmo.

⁴ Na bexiga (bem como no ânus) existe também um esfíncter externo, formado por fibras musculares estriadas e sujeito a controle voluntário. Por isso se consegue controlar a micção (e a defecação) de acordo com as circunstâncias sociais (dentro de certos limites, é claro...).



► **Figura 14.11.** A maioria dos órgãos recebe inervação autonômica dupla: simpática e parassimpática. Nesse caso, há interação entre ambas as divisões para o controle funcional, seja de natureza antagonista ou sinérgica. Em alguns órgãos a inervação e o modo de controle são exclusivos, como as glândulas sudoríparas e os vasos sanguíneos. As funções apresentadas ao lado de cada órgão são as que resultam da ativação das fibras correspondentes.

Finalmente, o exemplo típico da estratégia exclusiva é o dos vasos sanguíneos. Com algumas exceções, a musculatura lisa vascular é innervada exclusivamente pela divisão simpática, que mantém, em condições

normais, um estado relativamente constante de contração muscular chamado tônus simpático (ou tônus vascular). As variações de diâmetro necessárias à regulação da pressão arterial e do fluxo sanguíneo são

NEUROCIÊNCIA EM MOVIMENTO

Quadro 14.3

O Sistema Nervoso Autônomo sob Ataque

Conceição R. S. Machado*



eu interesse em Neurobiologia iniciou-se no segundo ano da graduação em Medicina, como monitora na disciplina de Neuroanatomia, coordenada pelo então recém-contratado Professor Angelo Machado. Nos anos seguintes, como bolsista de Iniciação Científica (CNPq) orientada por Angelo Machado, iniciei minhas atividades de pesquisa. Delas resultaram, em 1963, minha primeira publicação científica, na qual detectamos um fator na pineal capaz de ativar a síntese de mineralocorticóides pela glândula supra-renal. O professor e sua bolsista de IC constituíam, então, o esboço do que viria ser o laboratório de Neurobiologia do Departamento de Morfologia do ICB, UFMG. Após minha graduação em 1964 e doutoramento em 1965, iniciei estágio na Northwestern University, Chicago (1965-1968), trabalhando em ontogênese da inervação simpática e do ritmo circadiano da serotonina na pineal, e no controle do ritmo da melatonina pela inervação simpática. Foi época marcante na minha carreira, com publicações em revistas científicas como *Life Sciences*, *Brain Research*, *Science* e *Endocrinology*.

Entre as várias linhas de pesquisa que se desenvolviam no Laboratório de Neurobiologia, ao final da década de 70, passei a coordenar aquelas envolvendo lesões do sistema nervoso autônomo. Com métodos histoquímicos, ultra-estruturais e bioquímicos, verificamos que, paralelamente à intensa miocardite provocada pela fase aguda da doença de Chagas em ratos, ocorre desaparecimento quase total da inervação simpática e parassimpática do coração. Finda a fase aguda, encontramos gradual recuperação da inervação por novo crescimento axônico. Questionou-se, assim, a participação da auto-imunidade na lesão neuronal provocada pelo parasita, favorecendo-se a importância do processo inflamatório. Com a participação de alunos de pós-graduação e graduação, verificamos serem as lesões de neurônios simpáticos restritas às terminações nervosas pós-ganglionares, havendo preservação de corpos neuronais e de fibras pré-ganglionares. Procurando elucidar os mecanismos envolvidos na desnervação cardíaca, descartamos a participação do sistema complemento, usando o fator de veneno de cobra para depleção de C3. Verificamos que cepas de *T. cruzi* capazes de provocar miocardite intensa de curta duração induzem desnervação



► **Figura.** A. O átrio de um rato normal, visto ao microscópio eletrônico, apresenta terminais nervosos com varicosidades cheias de vesículas sinápticas pequenas e grandes, características de fibras noradrenérgicas (setas). Nos animais infectados com *Trypanosoma cruzi* na fase aguda, as vesículas se aglutinam (B) e depois desaparecem (C). Muitas vezes aparecem corpos densos (asterisco em C) característicos de terminações lesadas. A foto mostra Conceição Machado.

acentuada. Já cepas causadoras de miocardite branda de longa duração falham em provocar tal desnervação. Experimentos envolvendo depleção de linfócitos e granulócitos por irradiação-gama ou depleção de todos os leucócitos por tratamento com o imunossupressor ciclofosfamida mostraram que macrófagos estão envolvidos na lesão neuronal. Além disso, o tratamento dos ratos infectados com inibidores da sintase de óxido nítrico implicaram esse gás no mecanismo da lesão. Macrófagos de ratos em co-cultura com *T. cruzi* produzem altas concentrações de óxido nítrico, causando morte dos parasitas. Atualmente, estudamos a participação de fatores neurotróficos na regeneração das fibras nervosas autonômicas na doença de Chagas ou outros processos indutores de desnervação autonômica.

Em corações explantados de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva provocada por cardiomiopatia chagásica crônica ou outras cardiomiopatias dilatadas, verificamos que há desnervação parassimpática com desaparecimento acentuado de terminações nervosas colinérgicas atriais. Assim, a diminuição da atividade parassimpática do coração na insuficiência cardíaca não é apenas reflexa, como se pensava. Paralelamente ocorre desnervação simpática cardíaca. O processo de desnervação autonômica é mais rápido e intenso na cardiomiopatia chagásica, provavelmente por causa do processo inflamatório crônico.

* Professora titular do Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.
Correio eletrônico:
cmachado@mono.icb.ufmg.br.

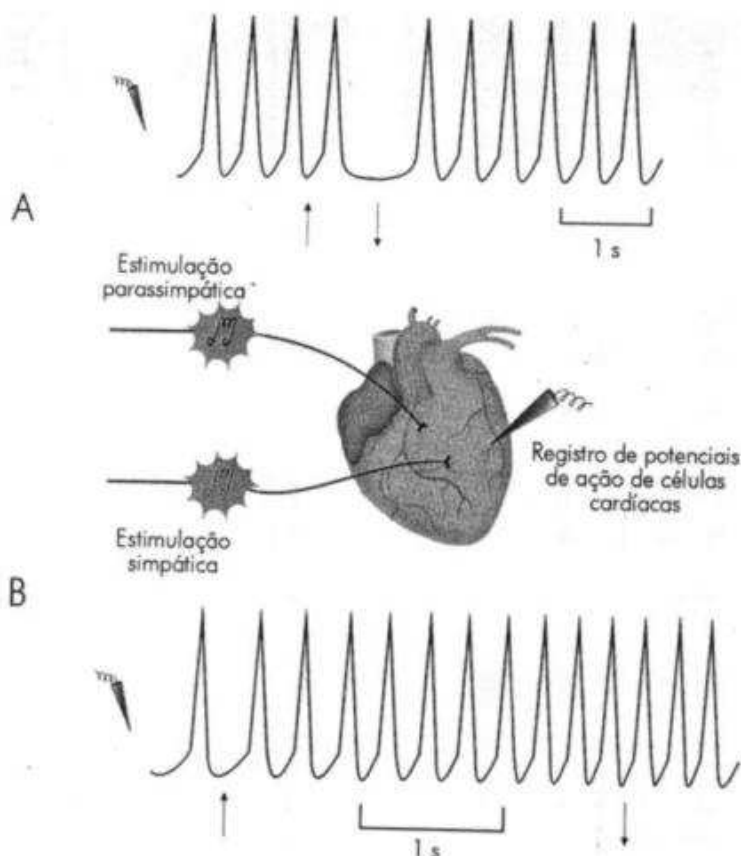
obtidas variando para mais ou para menos o tônus simpático. Quer dizer: quando as fibras pós-ganglionares simpáticas aumentam sua frequência de disparo, eleva-se o tônus vascular, ocorrendo vasoconstrição. Quando as fibras diminuem sua frequência de disparo de PAs, ocorre o oposto: vasodilatação.

A NEUROQUÍMICA AUTONÔMICA

Você pode perceber, pelo exame da Tabela 14.3, que a grande maioria dos órgãos é controlada através da estratégia antagonista. Estratégia de controle semelhante é empregada pelo sistema motor somático, como você pode conferir no Capítulo 12. Só que há uma diferença crucial entre a organização do sistema neuromuscular esquelético, de um lado, e a do sistema neuromuscular cardíaco e liso, de outro (Figura 14.13).

Os motoneurônios que comandam as fibras musculares esqueléticas fazem sempre a mesma coisa: produzem potenciais sinápticos excitatórios (despolarizantes) que resultam em contração muscular. Isso porque os receptores colinérgicos existentes na membrana pós-sináptica da placa motora são de um único tipo (nicotínico), e sempre despolarizantes. Desse modo, a inibição que é necessária para qualquer regulação funcional só pode ser obtida por interneurônios que alterem a excitabilidade dos motoneurônios (Figura 14.13A). Além disso, geralmente os músculo-esqueléticos se distribuem em torno de uma articulação, de modo que um grupo a move em um sentido (os agonistas e sinergistas) e outro a move no sentido contrário (os antagonistas). A "estratégia antagonista" do sistema motor somático, então, depende da distribuição dos músculos em torno das articulações, e não das fibras eferentes, que no fim das contas operam todas da mesma maneira.

Os motoneurônios que comandam as fibras musculares cardíacas e lisas têm de ser de tipos diferentes porque elas não movimentam articulações, mas sim tecidos moles com características mecânicas muito diversas de ossos articulados. Em alguns casos, como na íris, há fibras musculares "agonistas" e "antagonistas" relativamente separadas (radiais e circulares). Mas em outros casos, como no trato gastrointestinal e no coração (Figura 14.13B), "agonistas e antagonistas" estão misturadas. A natureza desenvolveu então um jeito de resolver esse problema: uma estratégia antagonista que se baseia nas diferenças neuroquímicas entre a divisão simpática e a divisão parassimpática, e não na disposição dos efetores. Os efetores (e não apenas as fibras musculares lisas, mas também as células glandulares) apresentam receptores para diferentes neurotransmissores, e estes sim é que são separados:



► **Figura 14.12.** Quando os fisiologistas estimulam um nervo parassimpático (A) registram menor frequência de potenciais de ação nas fibras musculares cardíacas (que provoca bradicardia). Quando estimulam um nervo simpático (B) ocorre o contrário: aumento da frequência de potenciais de ação cardíacos (que provoca taquicardia). Modificado de O.F. Hutter e W. Trautwein (1956) *Journal of General Physiology* 39: 715-733.

um tipo básico para a divisão simpática, outro para a divisão parassimpática.

A maioria das sinapses entre os neurônios pré e os neurônios pós-ganglionares de ambas as divisões é do tipo colinérgico (Figura 14.14A). Isso significa que os axônios pré-ganglionares empregam a acetilcolina como principal neurotransmissor, embora na membrana pós-sináptica dos neurônios pós-ganglionares se tenham encontrado tanto receptores nicotínicos como muscarínicos (veja maiores informações sobre receptores no Capítulo 4). Em alguns gânglios, além disso, há também sinapses noradrenérgicas e dopaminérgicas, bem como receptores para diversos neuropeptídeos, como a substância P e outros (Figura 14.14A). Como há interneurônios e fibras sensoriais em alguns gânglios, conclui-se que a transmissão da informação do neurônio pré para o neurônio pós-ganglionar pode não ser tão simples como se imaginava, mas sofrer também alguma modulação e processamento (Figura 14.14B).

A grande diferença entre as divisões do SNA está nos axônios pós-ganglionares. A divisão sim-

pática emprega a noradrenalina como principal neurotransmissor⁵, enquanto a divisão parassimpática utiliza a acetilcolina. Essa dualidade, entretanto, não é absoluta por duas razões: (1) as células efetoras apresentam tipos diferentes de receptores moleculares e (2) além dos neurotransmissores principais, as fibras pós-ganglionares empregam também diversos neuromoduladores. Essa variedade neuroquímica das fibras pós-ganglionares e seus alvos é que explica a variedade de efeitos que a ativação de uma mesma divisão autonômica provoca em diferentes alvos. Por conta disso, os neurofarmacologistas exploram muito bem essa diversidade neuroquímica para desenvolver drogas específicas para cada alvo, que não apresentem efeitos colaterais indesejáveis em outras regiões.

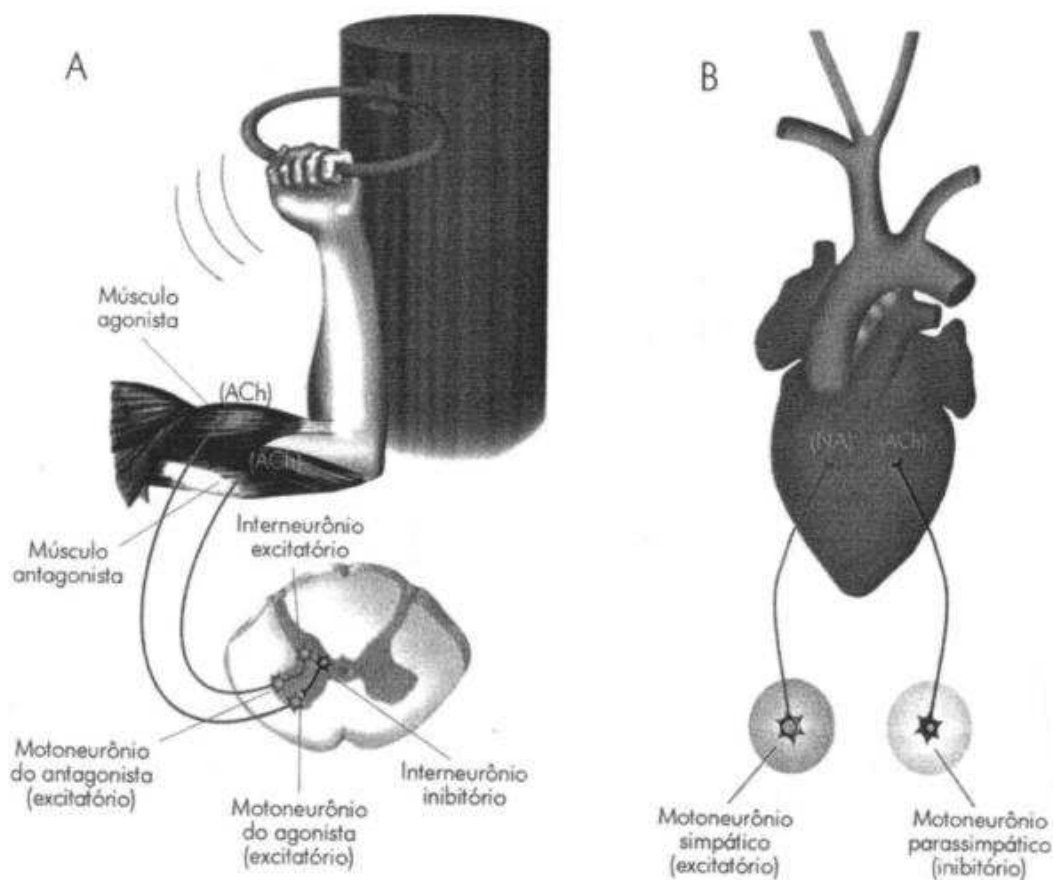
Considere, por exemplo, a inervação simpática do coração e dos vasos sanguíneos. No primeiro

⁵ Com exceção das glândulas sudoríparas, já mencionadas.

Tabela 14.3
Ações do Simpático e do Parassimpático

<i>Órgão ou Tecido</i>	<i>Ativação Simpática</i>	<i>Ativação Parassimpática</i>	<i>Mecanismo</i>
Bexiga	Enchimento (relaxamento da musculatura lisa e contração do esfíncter interno)	Esvaziamento (contração da musculatura lisa e relaxamento do esfíncter interno)	Antagonista
Brônquios	Broncodilatação (relaxamento da musculatura lisa)	Broncoconstrição (contração da musculatura lisa)	Antagonista
Coração	Taquicardia e aumento da força contrátil	Bradycardia e diminuição da força contrátil	Antagonista
Cristalino	Acomodação para longe (relaxamento do músculo ciliar)	Acomodação para perto (contração do músculo ciliar)	Antagonista
Esfíncteres digestivos	Fechamento (contração da musculatura lisa)	Abertura (relaxamento da musculatura lisa)	Antagonista
Fígado	Aumento de liberação de glicose	Armazenamento de glicogênio	Antagonista
Glândulas digestivas	Diminuição da secreção	Aumento da secreção	Antagonista
Glândulas lacrimais	Lacrimejamento (vasodilatação e secreção)	Diminuição do lacrimejamento (vasoconstrição)	Antagonista
Glândulas salivares	Salivação viscosa	Salivação fluida	Sinergista
Glândulas sudoríparas	Sudorese*	—	Sinergista ou exclusivo
Íris	Midríase (contração das fibras radiais)	Miose (contração das fibras circulares)	Antagonista
Órgãos linfóides (timo, baço e nodos)	Imunossupressão (redução da produção de linfócitos)	Imunostimulação (aumento da produção de linfócitos)	Antagonista
Pâncreas endócrino	Redução da secreção de insulina	Aumento da secreção de insulina	Antagonista
Pênis e clitóris	Supressão da ereção e do intumescimento após o orgasmo	Ereção e intumescimento (vasodilatação)	Antagonista
Tecido adiposo	Lipólise e liberação de ácidos graxos	—	Exclusivo
Trato gastrointestinal	Diminuição do peristaltismo (relaxamento da musculatura lisa)	Ativação do peristaltismo (contração da musculatura lisa)	Antagonista
Vasos sanguíneos em geral	Vasoconstrição	—	Exclusivo
Vasos sanguíneos pélvicos e de algumas glândulas (salivares, digestivas)	Vasoconstrição	Vasodilatação	Antagonista

* As glândulas sudoríparas possuem apenas inervação simpática, mas alguns terminais são colinérgicos, outros são adrenérgicos, e ambos provocam secreção glandular.



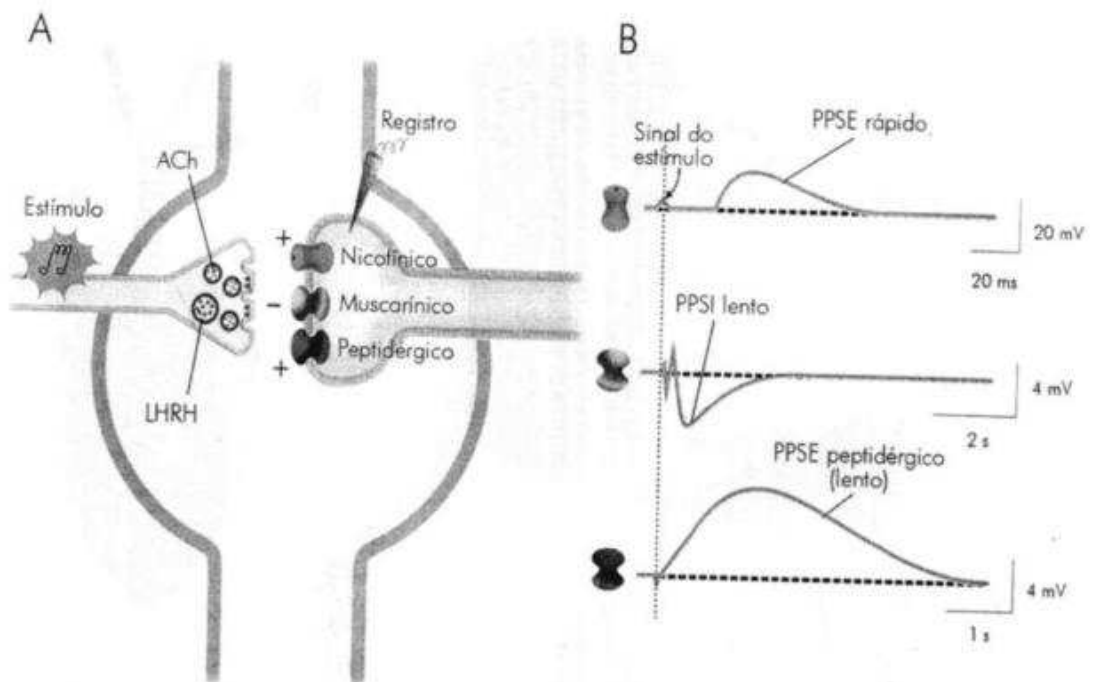
► **Figura 14.13.** A estratégia antagonista do sistema motor somático difere da do sistema nervoso autônomo. No primeiro (A), os efetores é que têm ação oposta, enquanto a inervação tem o mesmo efeito (contração muscular) porque o neurotransmissor é um só (ACh) e o receptor também (nicotínico). No segundo caso (B) a inervação tem efeitos opostos, porque os neurotransmissores e receptores do simpático são diferentes do parassimpático.

caso, os receptores adrenérgicos que as células cardíacas expressam são de um tipo chamado β . No caso dos vasos, entretanto, as fibras musculares lisas expressam receptores adrenérgicos de outro tipo (α). Isso permite que haja medicamentos exclusivamente vasodilatadores, e outros que atuam apenas sobre a frequência cardíaca. A variedade é ainda maior, pois o tipo α apresenta dois subtipos e o tipo β pelo menos três. Os receptores β do coração são do tipo β_1 , os das fibras lisas dos brônquios são β_2 e os do tecido adiposo são β_3 . Os asmáticos se beneficiam disso, pois podem fazer uso de medicamentos broncodilatadores (específicos para os receptores β_2) sem efeitos colaterais sobre a pressão arterial ou o metabolismo das gorduras.

Os alvos da divisão parassimpática não ficam atrás em variedade de receptores colinérgicos. O tipo prevalente é o muscarínico (M), já que os receptores nicotínicos (N) só são encontrados nos

gânglios. Mas há pelo menos três subtipos conhecidos. O subtipo M_1 existe nas glândulas do trato gastrointestinal, o M_2 no miocárdio e nas fibras musculares lisas em geral, e o subtipo M_3 é típico das glândulas salivares e lacrimais.

Os neuromoduladores que coexistem com os neurotransmissores principais nos terminais axônicos pós-ganglionares conferem ainda maior diversidade às ações simpáticas e parassimpáticas. Muitos deles são peptídeos: neuropeptídeo Y, galanina, dinorfina, peptídeo intestinal vasoativo e outros. Até as purinas, como a adenosina e o ATP, foram encontradas nesses terminais, com diferentes subtipos de receptores presentes nos efetores. Recentemente tornou-se famoso o óxido nítrico, que atua como neurotransmissor não convencional (pelo fato de ser um gás) nos vasos coronarianos e nos corpos cavernosos do pênis e do clitóris.



► **Figura 14.14.** A transmissão sináptica nos gânglios autonômicos é mais complexa do que se imaginava. **A.** Muitas sinapses são colinérgicas e contêm também moduladores peptídicos (como, por exemplo, o LHRH, um hormônio de liberação hipotalâmico). Os receptores pós-sinápticos são bastante variados, o que resulta em diferentes efeitos. **B.** A ativação do receptor nicotínico provoca um potencial pós-sináptico excitatório (PPSE) rápido (observe a escala à direita do gráfico). A ativação do receptor muscarínico provoca um potencial inibitório (PPSI) mais lento, e do receptor peptidérgico um PPSE ainda mais lento que os anteriores. Modificado de L. Y. Jan e Y.N. Jan (1986) *Trends in Neuroscience* 6: 320-325.

A SINFONIA DOS ÓRGÃOS

A analogia dos órgãos com uma orquestra já ficou batida, mas muitos ainda a utilizam para ilustrar o fato de que os órgãos, como os músicos de uma orquestra, podem tocar sozinhos mas precisam de um regente para lhes conferir o ritmo certo, a afinação adequada, a sincronia de pausas e entradas, a emoção. O SNA seria o maestro dos órgãos, conferindo-lhes coordenação para que funcionem em conjunto, de acordo com as necessidades de cada momento. A analogia falha a partir deste ponto, porque o SNA não opera isoladamente, e há todo um conjunto de regiões neurais encarregadas de articular sua função coordenadora com outros aspectos da vida do indivíduo, como o seu comportamento, as suas emoções, o seu raciocínio. A orquestra dos órgãos teria um maestro coletivo.

O ALTO COMANDO DAS FUNÇÕES ORGÂNICAS

Os neurônios pré-ganglionares podem ser considerados como a via final comum dos sistemas eferen-

tes de comando dos órgãos, do mesmo modo que os motoneurônios são a via final comum de comando dos músculos esqueléticos. Analogamente, as estações neurais de controle formam uma hierarquia descendente, as superiores regulando a função das inferiores, de modo semelhante ao modo de organização dos sistemas motores descrito no Capítulo 12.

Vários núcleos do tronco encefálico compõem um primeiro nível hierárquico, acima dos neurônios pré-ganglionares. Nessa região, especialmente no bulbo, estão neurônios que controlam a função cardiovascular, respiratória e digestiva. Um componente-chave desse nível de controle é o núcleo do trato solitário, porque recebe aferentes que participam de diversos reflexos: cardiovasculares, como os que regulam a pressão arterial; respiratórios, como os que regulam a frequência respiratória em função da concentração de oxigênio e CO_2 do sangue; e digestivos, como os que provocam movimentos peristálticos quando o alimento chega ao trato gastrointestinal. O núcleo do trato solitário, além disso, conecta-se com o nível hierárquico

imediatamente superior (veja, sobre esse núcleo, o Quadro 10.3). Alguns reflexos emergenciais são produzidos no tronco encefálico em resposta a informações periféricas, como a tosse, o espirro e o vômito, reações necessárias à expulsão de algo irritante ou tóxico que tenha sido aspirado ou ingerido.

O segundo nível hierárquico, superior ao primeiro, fica situado no mesencéfalo e no diencéfalo, e envolve o núcleo parabraquial, a grisea periaquedutal e o hipotálamo. Como essas regiões recebem conexões do núcleo do trato solitário, e por sua vez se conectam ao tálamo, córtex e amígdala, é nesse nível que se estabelece a articulação dos reflexos específicos com as reações homeostáticas gerais. Por exemplo, um comportamento complexo de medo ou de agressão pode incluir reações antecipatórias que preparem o organismo para um esforço energético maior: o coração e a respiração se aceleram, o peristaltismo gastrointestinal é interrompido, aumenta a glicogenólise⁶ hepática e o indivíduo se posiciona de modo característico, com os músculos tensos e em posição de "alerta". Comportamentos menos emergenciais também envolvem a participação dessas regiões, em particular do hipotálamo: é o caso dos chamados comportamentos motivados (tema principal do Capítulo 15), como por exemplo os de fome e de sede, estados que não só produzem diversas reações autonômicas destinadas a poupar energia metabólica e a evitar a perda de líquido, mas também ativam diversos hormônios com o mesmo objetivo homeostático.

Os comportamentos motivados também nos levam a buscar alimento e água ativamente, na geladeira, no supermercado ou na mata, dependendo das circunstâncias. Isso se passa com o envolvimento do nível hierárquico mais elevado de controle dos órgãos: o córtex cerebral e regiões prosencefálicas associadas, como a amígdala. É nesse último nível – especificamente nas regiões mais rostrais do córtex cingulado – que se dá a apreciação consciente das sensações viscerais e do paladar.

O CONTROLE DA DIGESTÃO

São numerosos os eventos que ocorrem no organismo desde quando o indivíduo sente fome e se prepara para comer até o momento em que defeca, eliminando os resíduos não absorvidos durante o trajeto do bolo alimentar.

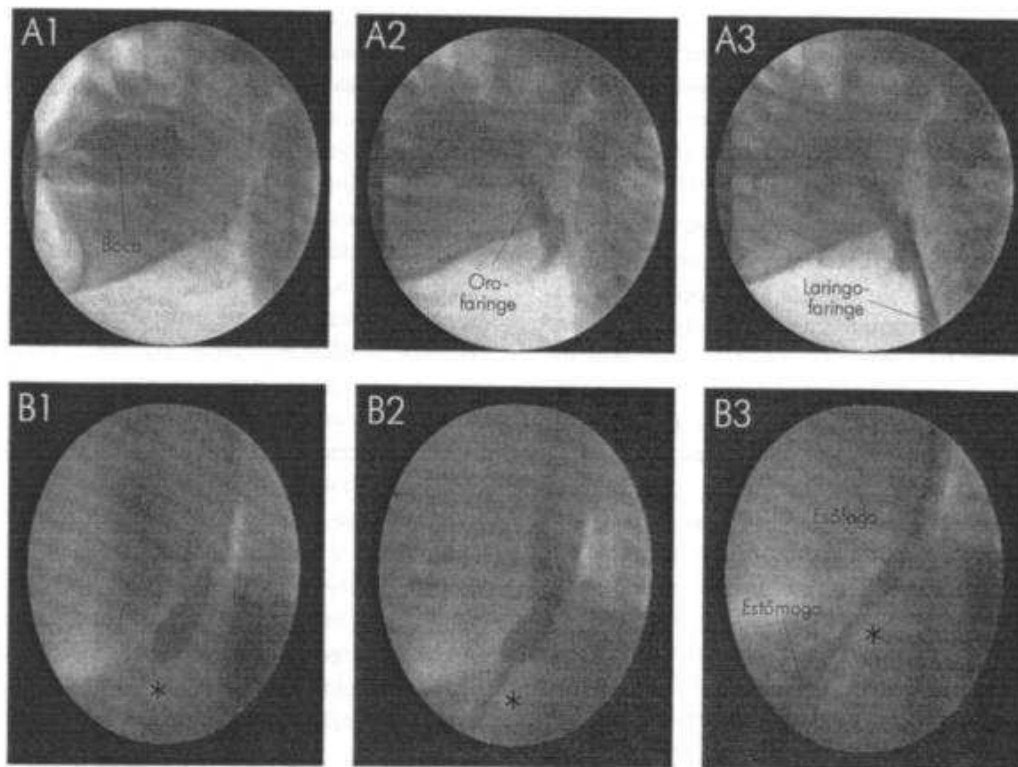
Tudo pode começar antes mesmo que o alimento seja ingerido, já que a fome e a simples imaginação da comida, ou a visão dela antes da ingestão, são capazes de provocar ativação autonômica, resultando em secreção salivar e gástrica, bem como movimentos peristálticos do estômago.

A presença do alimento na boca começa por ativar uma seqüência voluntária de movimentos de mastigação comandados por diversos nervos cranianos que contêm fibras motoras. Ao mesmo tempo, os aferentes gustatórios dos nervos facial (VII), glossofaríngeo (IX) e vago (X) informam – direta ou indiretamente – o núcleo do trato solitário da presença da comida. Este imediatamente ativa fibras pré-ganglionares parassimpáticas vagais, resultando na secreção de saliva. Em seguida o alimento umidificado, fragmentado e lubrificado é impelido em direção ao esôfago: é o fenômeno da deglutição, uma complexa seqüência de movimentos voluntários e involuntários que coordenam o bloqueio das vias respiratórias com a abertura do esfíncter esofágico superior (Figura 14.15). O terço superior do esôfago é revestido de fibras musculares estriadas, e daí em diante estas são substituídas por fibras lisas. Ao comando autonômico (predominantemente parassimpático) se adiciona o dos plexos intramurais, e surge um movimento peristáltico ordenado que leva o bolo alimentar adiante. O trânsito é facilitado pela secreção das glândulas mucosas.

Esse tipo de seqüência funcional se reproduz ao longo de todo o trato gastrointestinal, envolvendo as seguintes etapas (Figura 14.16): (1) detecção da presença do bolo alimentar através de mecanorreceptores sensíveis ao estiramento da parede visceral; (2) ativação parassimpática de glândulas com ação lubrificante e solubilizante (como as salivares e as glândulas mucosas de todo o trato); (3) ativação parassimpática e intramural de movimentos peristálticos em resposta à informação sensorial; esses movimentos incluem sempre uma região de relaxamento receptivo e um anel de contração proximal; (4) abertura e fechamento de esfíncteres⁶ (não ilustrada na Figura 14.16) sob comando coordenado do parassimpático, do simpático e dos plexos intramurais; (5) ativação parassimpática e intramural das glândulas digestivas situadas na parede gastrointestinal (como as glândulas oxínticas do estômago, por exemplo) e aquelas que constituem órgãos separados (como o pâncreas e o fígado); (6) interrupção da motilidade e da secreção, sob controle simpático.

Walter Cannon havia atribuído à divisão parassimpática do SNA uma atuação nas situações de repouso e digestão (*rest and digest*), em contraposição à do simpático nos momentos de luta ou fuga (*fight or flight*). Essa visão clássica foi acentuada com a idéia de que a

⁶ Os esfíncteres inicial e terminal do sistema digestório (esofágico superior e anal externo) são constituídos por fibras musculares estriadas, inervados por motoneurônios medulares e sujeitos a controle voluntário.



► **Figura 14.15.** O trajeto do bolo alimentar (mancha escura) pode ser acompanhado dinamicamente com imagens videofluoroscópicas desde a boca até a entrada no esfôgado (A1-A3), ao longo do esfôgado (não ilustrado) e depois na chegada ao esfíncter esofágico inferior (asterisco) até a entrada no estômago (B1-B3). Imagens de Milton Costa, Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ.

dualidade autonômica se estenderia aos seus mensageiros químicos: a acetilcolina no parassimpático e as catecolaminas no simpático. Agora vemos que não é bem assim. O parassimpático não trabalha sozinho na digestão: divide sua influência com reflexos locais coordenados pelos plexos submucoso e mioentérico (Figura 14.16: etapas 3, 5 e 7), com ações hormonais locais e sistêmicas (Figura 14.16: etapa 8), e com a atividade simpática que geralmente encerra os ciclos de motilidade e secreção. Além disso, nem sempre o neurotransmissor parassimpático com ação no trato gastrintestinal é a acetilcolina. Muito pelo contrário: é bastante freqüente a participação do peptídeo intestinal vasoativo (conhecido pela sigla inglesa VIP) no comando do peristaltismo e do movimento dos esfíncteres.

O CONTROLE DA CIRCULAÇÃO SANGÜÍNEA

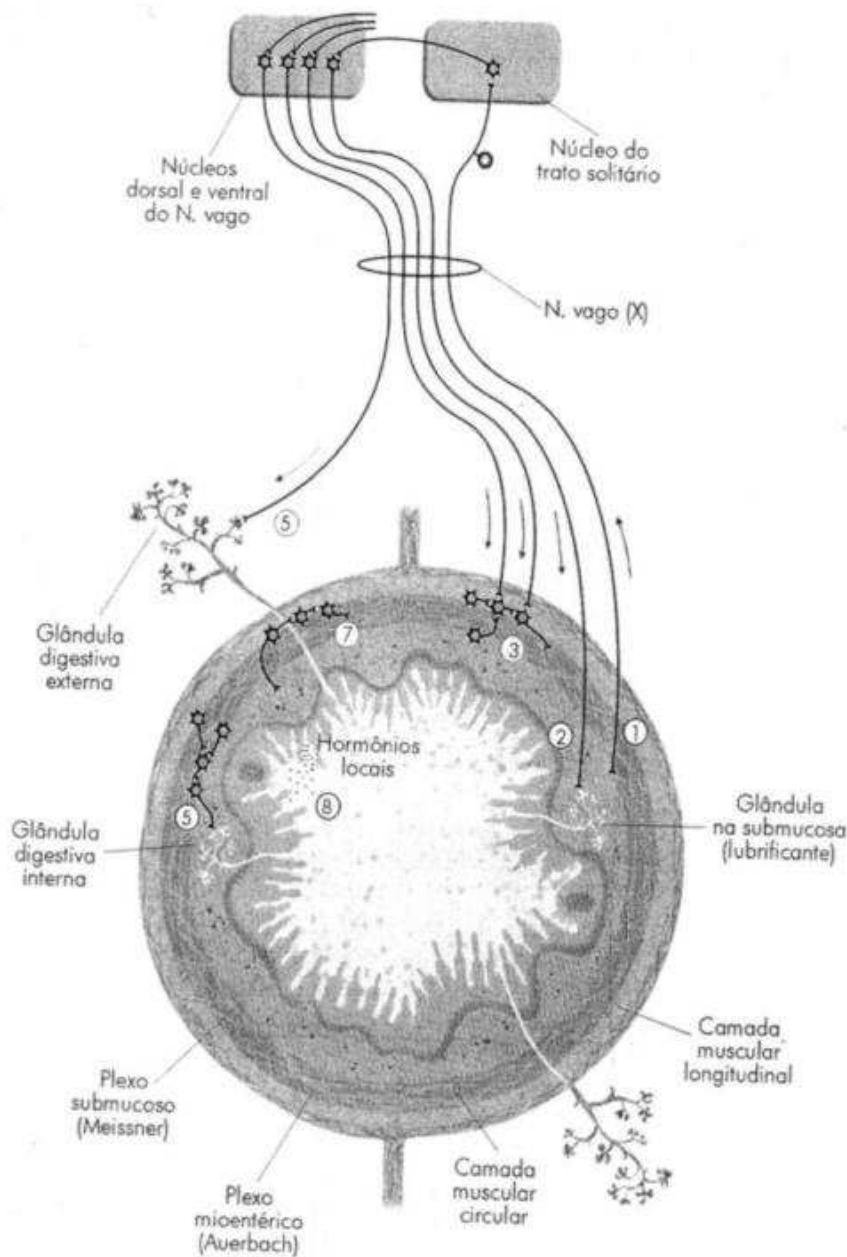
O controle da circulação do sangue envolve o coração e os vasos sanguíneos. Diferentemente do sistema digestório, que apresenta ciclos de motilidade e secreção em função da periódica ingestão de alimentos, o sistema circulatório precisa manter o sangue em constante movimento. Além disso, o sistema digestório é aberto, ou seja, o alimento entra por uma extremidade, é processado durante o trajeto e os resíduos

são eliminados na outra extremidade. Já o sistema circulatório é fechado, porque o sangue circula continuamente do coração aos tecidos e vice-versa.

O sistema circulatório, então, é dotado de uma bomba propulsora permanentemente ativa – o coração – e um sistema tubular de distribuição e coleta – a rede vascular. Não há movimentos peristálticos; os átrios se contraem antes dos ventrículos, mas ambos de uma vez só, e no final o sangue é ejetado para as artérias, depois para a rede capilar, e finalmente para as veias já no caminho de volta. É vantajoso para o organismo poder regular a freqüência e a força de contração do coração, porque nesse caso estará controlando a pressão e o fluxo de sangue propelido aos tecidos. Além disso, é vantajoso também regular o diâmetro de certos vasos distribuidores (chamados pelos fisiologistas de vasos de resistência) – as arteríolas – porque isso torna possível direcionar mais sangue para alguns tecidos do que para outros. A regulação desses parâmetros é exatamente uma função do SNA, mas, como veremos, ele também não age sozinho neste caso.

A pressão arterial é diretamente detectada por mecanorreceptores situados na parede da aorta e das carótidas, logo à saída do sangue do coração (Figura 14.17). São fibras aferentes que se ramificam dentro

CEM BILHÕES DE NEURÔNIOS



► **Figura 14.16.** O controle do sistema digestivo pelo SNA envolve diferentes etapas (numeradas de acordo com a descrição no texto).

da parede arterial, respondendo ao estiramento desta que, evidentemente, aumenta quando a pressão arterial se eleva. As fibras barorreceptoras (nome específico desses mecanorreceptores que detectam pressão) têm seus corpos celulares situados em gânglios parassimpáticos, dos quais emergem axônios que se incorporam aos nervos vago e glossofaríngeo, terminando no núcleo do trato solitário (Figura 14.17). Os neurônios deste núcleo têm dois alvos sobre os quais atuam de modo antagonista: os núcleos de origem do nervo vago (dorsal e ambíguo) e os núcleos bulbares de controle simpático. Quando a pressão arterial se eleva, aumenta a frequência de PAs conduzidos pelos barorrecepto-

res e também a frequência de PAs dos neurônios "solitários". Segue-se a ativação dos neurônios pré-ganglionares vagais (do núcleo dorsal e do ambíguo) e simultaneamente a inibição, através de interneurônios (em vermelho na Figura 14.17), dos neurônios bulbares que controlam os pré-ganglionares simpáticos. O resultado final é o aumento da atividade parassimpática e a diminuição da atividade simpática nos neurônios pós-ganglionares que terminam no miocárdio, reduzindo a frequência e a força contrátil do coração, e assim também a pressão arterial. Além disso, diminui a atividade dos neurônios simpáticos vasomotores, relaxando a parede dos vasos, provocando

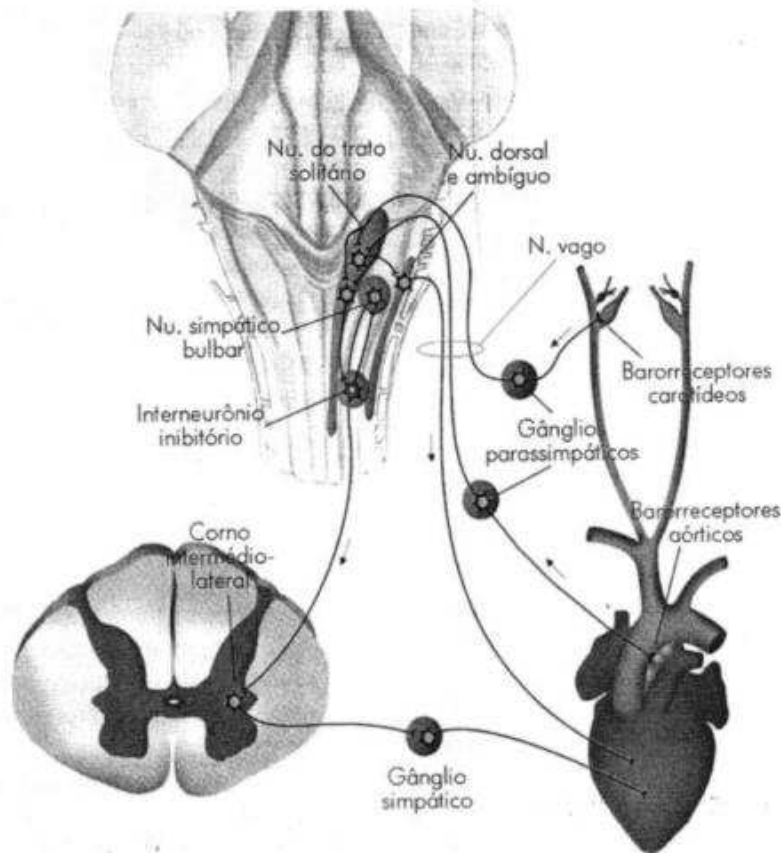
vasodilatação e contribuindo ainda mais para a redução da pressão. Esse intrincado reflexo autonômico é chamado **reflexo barorreceptor**.

Outros receptores participam também da regulação da pressão arterial, mas as vias eferentes são as mesmas. Trata-se de mecanorreceptores situados no coração, nos vasos coronários e no pericárdio, e quimiorreceptores situados na aorta e nas carótidas (corpos aórticos e carotídeos, mencionados no Capítulo 10). Há indícios de que outros quimiorreceptores existam também em órgãos importantes para a regulação da pressão arterial, como os rins.

O SNA é levado a alterar os parâmetros cardiovasculares não apenas em resposta reflexa à queda ou elevação da pressão arterial. Há situações comportamentais e emocionais em que isso ocorre. O "coração dispara", quando vivenciamos uma forte emoção, e a pressão pode se elevar até mesmo antecipatoriamente quando prevemos uma situação de estresse. Esses efeitos são produzidos pelas mesmas vias eferentes descritas, principalmente aquelas vinculadas ao sistema

simpático, ativadas particularmente pelo hipotálamo. É o modo de comando, que mencionamos acima. Nesse caso desempenha papel muito importante a amplificação sistêmica da ativação simpática regional, obtida pela secreção de catecolaminas pela medula adrenal. Circulando no sangue, as catecolaminas da adrenal podem atingir praticamente todos os alvos que expressam receptores adrenérgicos.

Um outro aspecto importante do controle autonômico do sistema cardiovascular refere-se à distribuição regional de sangue, necessária durante o exercício físico, por exemplo, situação em que é preciso privilegiar o suprimento sanguíneo dos músculos esqueléticos e dos pulmões, ou durante a digestão, quando é preciso privilegiar a irrigação das vísceras digestivas. O fluxo sanguíneo cerebral é particularmente suscetível a uma distribuição regional seletiva, ligada à maior atividade das regiões envolvidas com cada função (Capítulo 13). A distribuição regional seletiva do fluxo sanguíneo é obtida não apenas pela ativação topográfica de vias vasomotoras simpáticas específicas, mas também pela liberação local de hormônios, neurotrans-



► **Figura 14.17.** O reflexo barorreceptor é um dos modos de controle autonômico do sistema cardiovascular. Como o nome indica, tudo "começa" com a ativação dos barorreceptores aórticos e carotídeos, seguindo-se o processamento da informação no tronco encefálico e depois a ativação diferencial dos eferentes autonômicos que inervam o tecido cardíaco.

missores e outras substâncias vasoativas. Dentre eles destacam-se o óxido nítrico, a endotelina e a bradichinina, que têm participação na circulação coronariana; a angiotensina II e a vasopressina, que atuam sobre a circulação renal; a colecistocinina e a gastrina, que agem sobre a circulação das vísceras digestivas.

CONTROLE DA RESPIRAÇÃO

A tarefa principal do sistema de controle da respiração consiste em ajustar a ventilação pulmonar às condições metabólicas e ao comportamento do indivíduo. Parte importante dessa função é desempenhada pelos movimentos respiratórios, cuja frequência e profundidade podem ser regulados. Como os músculos respiratórios são estriados esqueléticos, estão sob comando de motoneurônios medulares e sob controle das vias descendentes descritas no Capítulo 12. Os parâmetros dos movimentos são determinados por regiões do tronco encefálico, a partir de informações provenientes de quimiorreceptores aórticos e carotídeos, bem como de mecanorreceptores situados nas paredes das vias aéreas. Além disso, como a respiração precisa ser coordenada com a fala, a mastigação, a deglutição, a postura e os movimentos corporais, um sem-número de informações de outras procedências acabam por influenciar também a gênese do ritmo respiratório mais adequado.

O papel do SNA no controle da respiração restringe-se à passagem do ar pelas vias aéreas. As duas divisões inervam as paredes da árvore respiratória e atuam sobre a musculatura lisa dos brônquios regulando o seu diâmetro e, assim, a passagem de ar. De um modo geral a divisão parassimpática é broncoconstritora, utilizando receptores muscarínicos expressos pelas fibras musculares lisas. A divisão simpática, entretanto, pode ter efeitos constritores ou dilatadores, segundo predomine a ativação de receptores β pela noradrenalina, ou de receptores α pela adrenalina. Muitos outros neurotransmissores e neuropeptídeos, e seus respectivos receptores, parecem atuar no controle do diâmetro das vias aéreas, como o VIP, o óxido nítrico e a substância P.

A inervação autonômica controla também as glândulas secretoras de muco, e assim contribui para a filtração do ar inspirado e a proteção do epitélio alveolar.

CONTROLE DA DIURESE E DA MICÇÃO

O sistema urinário tem como função essencial a formação de urina e sua excreção. A urina, como se sabe, é o resultado final da filtração do sangue que passa pelos capilares que formam os glomérulos⁶, seguida de reabsorção e secreção de componentes ao lon-

go dos túbulos renais. Esse processo é conhecido como diurese. Dos túbulos, a urina passa por um sistema de dutos que terminam canalizados pelos ureteres a um reservatório que se chama bexiga. A micção consiste na excreção da urina formada pelos rins e armazenada na bexiga.

Embora exista inervação simpática abundante nos vasos sanguíneos e nos túbulos renais, sua participação no controle da formação de urina não é essencial, uma vez que os rins denervados não são grandemente afetados em sua função, a não ser por um aumento moderado da excreção de Na^+ . Isso significa que a divisão simpática influi sobre a excreção urinária de Na^+ , seja produzindo vasoconstrição, que diminui o fluxo sanguíneo e a filtração glomerular, seja estimulando a secreção do hormônio renina, que ativa a produção de outros hormônios que, por sua vez, aumentam a reabsorção de Na^+ pelos túbulos renais.

Entretanto, o SNA tem um papel importante no controle da micção. A parede da bexiga recebe densa inervação parassimpática e simpática, ambas atuantes sobre a musculatura lisa. Esta está normalmente relaxada, com exceção da que forma o esfíncter interno, normalmente contraída. Essa configuração permite o enchimento gradativo da bexiga com a urina formada nos rins. O enchimento vai estirando a parede, e termina por ativar os mecanorreceptores aí situados. Entra então em funcionamento um arco reflexo que envolve principalmente o nervo vago e seus núcleos no tronco encefálico. Retornam pelo mesmo nervo vago comandos que resultam na contração da musculatura lisa vesical e no relaxamento do esfíncter interno. Nesse momento a micção fica contida apenas pela contração do esfíncter externo, constituído de fibras musculares estriadas sob comando voluntário exercido por neurônios da ponte (núcleo de Barrington) e motoneurônios da medula sacra. O núcleo de Barrington recebe informação sensorial sobre o enchimento da bexiga, bem como comandos do prosencéfalo relativos às condições socialmente adequadas para o relaxamento do esfíncter externo. O indivíduo pode, assim, escolher o momento e o local apropriados para urinar. O papel do simpático é ainda discutido, mas como as evidências disponíveis indicam que seja inibidor da musculatura lisa da parede e ativador do esfíncter interno, supõe-se que exerça a função de relaxar a bexiga durante o enchimento.

CONTROLE DO ATO SEXUAL

Todos sabemos que a seqüência de comportamentos que ocorrem antes e durante o ato sexual tem múltiplas determinações: sociais, racionais, emocionais, sensoriais, reflexas e talvez ainda outras. Na espécie

humana, esse múltiplo contorno extrapolou bastante a simples função reprodutora que caracteriza o ato sexual dos animais, e portanto um estudo completo dele não pode ser feito em poucas linhas.

Apenas alguns aspectos do ato sexual são controlados pelo SNA, envolvendo as duas divisões. A ereção do pênis e o ingurgitamento do clitóris e dos pequenos lábios da vagina devem-se à ativação parassimpática (através dos nervos pélvicos que se originam da medula sacra) dos corpos cavernosos, que se dilatam e permitem a entrada maciça de sangue. Recentemente se demonstrou que o óxido nítrico desempenha papel importante como mediador desse efeito vasodilatador, o que permitiu à indústria farmacêutica o desenvolvimento de medicamentos eficazes contra a impotência,

baseados na ativação da enzima de síntese desse neurotransmissor. O trânsito de esperma é produzido por ativação simpática que provoca a contração da próstata, vesículas seminais, epidídimos e canais deferentes. Na mulher, ocorre lubrificação do canal vaginal através da secreção de glândulas mucosas sob estimulação autonômica de natureza incerta. Ao final da cópula o simpático interfere para interromper a ereção, provocando vasoconstrição dos corpos cavernosos.

A genitália externa de ambos os sexos possui densa inervação somestésica que desempenha papel fundamental na excitação sexual. Entretanto, não são bem conhecidos os circuitos centrais que articulam as aferências sensoriais com os eferentes autonômicos e somáticos ativos durante o ato sexual.

GLOSSÁRIO

Adrenal: glândula endócrina adacente ao rim, constituída de uma região central (medula), que secreta catecolaminas, e uma região superficial (córtex), que secreta hormônios esteróides.

Bradycardia: diminuição da frequência cardíaca.

Corpos cavernosos: espaços intercomunicantes do pênis e do clitóris, que se enchem de sangue durante a excitação sexual.

Glândula endócrina: aquela cujos produtos (os hormônios) são secretados para o sangue, onde circulam para ter ação a distância. A hipófise e a tireóide são glândulas endócrinas.

Glândula exócrina: aquela cujos produtos são secretados para as cavidades dos órgãos, ou para o exterior do corpo. As glândulas sudoríparas e as salivares são exócrinas.

Glicogenólise: seqüência de reações bioquímicas que levam à produção de glicose a partir de glicogênio.

Glomérulo renal: novelo de capilares envolvido por uma cápsula, onde se dá a filtração do sangue para a produção de urina.

Luz: termo que indica a cavidade interna de uma víscera, de um vaso sangüíneo ou de um ventrículo encefálico.

Movimentos peristálticos: seqüência ondulatória de movimentos das vísceras, capaz de propeler o bolo alimentar no sentido da boca ao ânus.

Músculos piloerectores: musculatura lisa que "arrepia" os pêlos do corpo.

Osmolaridade: grandeza que mede a concentração de partículas dissolvidas em um certo volume de líquido, geralmente a água.

Plexos intramurais: conjuntos de neurônios localizados dentro das paredes do trato gastrointestinal.

Sincício: célula com muitos núcleos, geralmente formada durante o desenvolvimento pela fusão de várias células mononucleares embrionárias.

Taquicardia: aumento da frequência cardíaca.

SABER MAIS

LEITURA BÁSICA

- C. Timo-laria (1999). *Sistemas Neurovegetativos*. Capítulo 29 de *Fisiologia* (M. Mello Aires, org.), pp. 289-314. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, Brasil. Texto bastante detalhado e completo sobre o controle neural dos órgãos.
- T.L. Powley (1999). *Central Control of Autonomic Functions*. Capítulo 38 de *Fundamental Neuroscience* (M.J. Zigmond, F.E. Bloom, S.C. Landis, J.L. Roberts e L.R. Squire, orgs.), pp. 1027-1050. Academic Press, Nova York, EUA. Trata dos aspectos gerais do SNA.