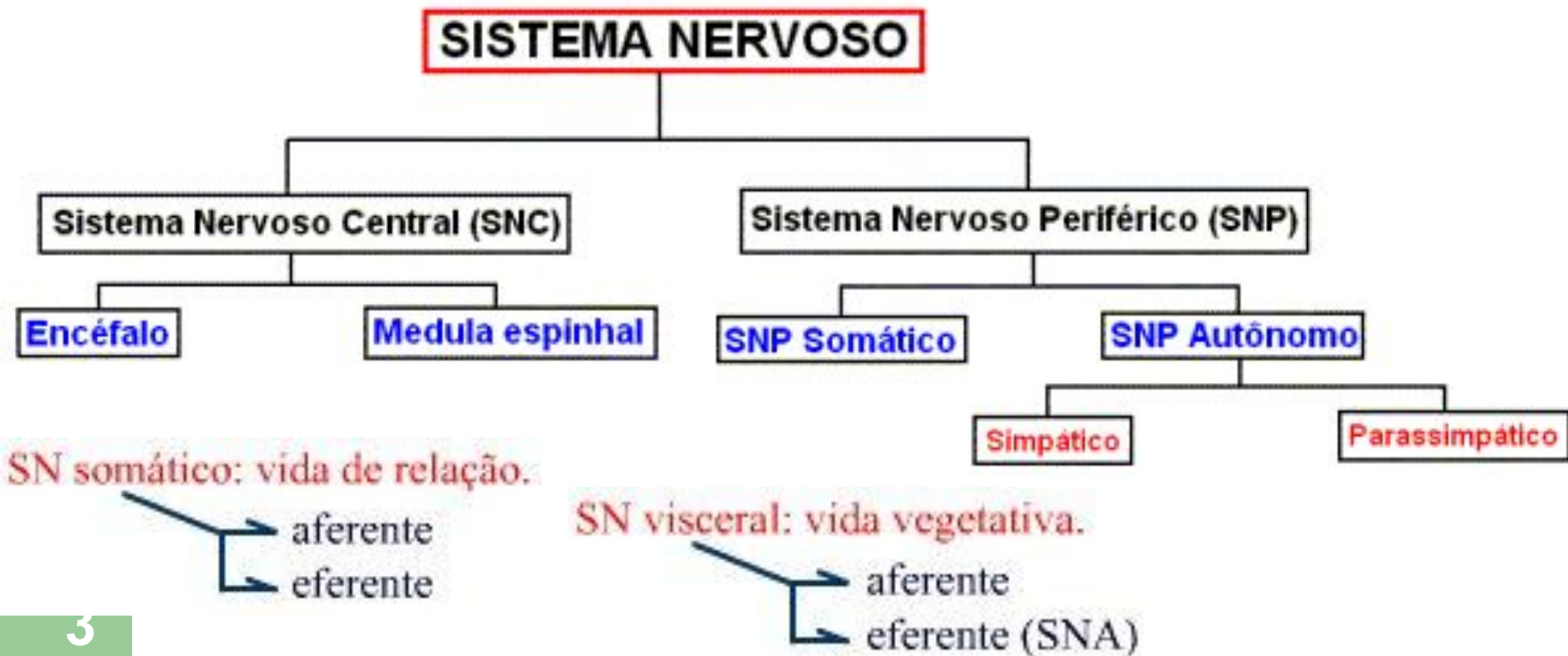


Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo

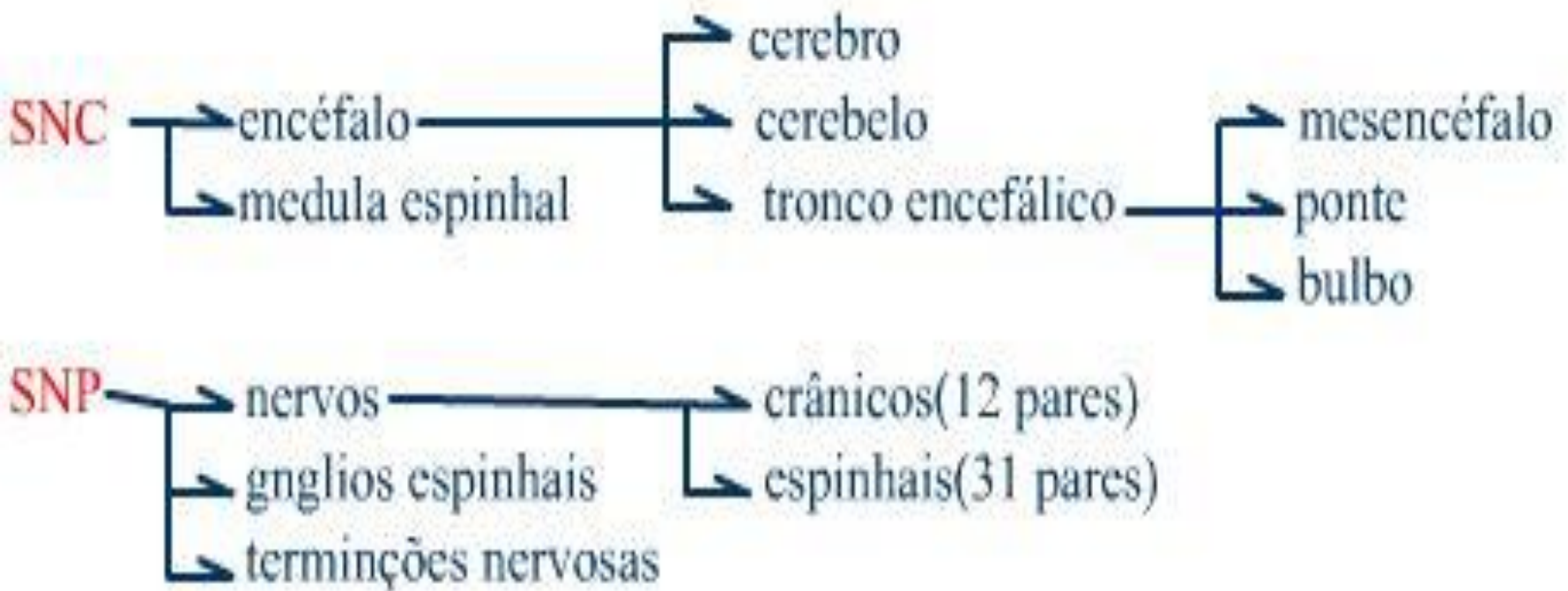
Prof. Renaldo Moreno

O sistema nervoso coordena três funções básicas: sensorial, integrativa e motora. É formado por componentes periféricos e centrais que controlam as funções orgânicas e a integração ao meio ambiente.

Sistema Nervoso Autônomo



Sistema Nervoso Autônomo



Introdução

- O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) tem papel central na manutenção do equilíbrio homeostático;
- Presente em quase todos os processos fisiológicos e fisiopatológicos;
- A ação de alguns fármacos no SNA interfere em muitos sistemas e situações clínicas;

Introdução

- Alguns fármacos podem aumentar ou diminuir a atividade do SNA;
- Esses efeitos podem ser desejáveis, portanto, terapêuticos ou indesejáveis (efeito adverso de medicamento usado com outro fim);
- O conhecimento da fisiologia facilita o entendimento farmacológico.

Papel Fisiológico do SNA

- Ajustes das funções vegetativas (fisiológicas).
- Relógios biológicos: ritmos circadianos, circamensais, sazonais etc.
- Simpático e parassimpático: antagônicos, mas não independentes.
- Efeitos da Estimulação Autonômica: dependem da situação e do efetor.

Papel Fisiológico do SNA

Em negrito = ações simpáticas
Sem negrito = ações parassimpáticas

GLOBO OCULAR

Contração do músculo radial da íris
(a pupila se dilata)
Contração do músculo circular da íris
(a pupila se contrai)
Contração do músculo ciliar
(o cristalino se acomoda para visão próxima)

TRAQUEIA E BRONQUÍOLOS

Dilata
Contraí, aumenta secreções

URETERES E BEXIGA URINÁRIA

Relaxa o músculo detrusor;
contração do trigono
e do esfíncter
Contração do detrusor; relaxamento
do trigono e do esfíncter

GENITÁLIA MASCULINA

Estimula a ejaculação
Estimula a ereção

GLÂNDULAS LACRIMAIS

Estimula secreção

GLÂNDULAS SALIVARES

Secreção viscosa, espessa
Secreção aquosa, abundante

CORAÇÃO

Aumento da frequência;
aumento da contratilidade
Diminuição da frequência
e da contratilidade

GASTRINTESTINAL

Diminuição da motilidade e do tono
muscular; contração de esfíncteres
Aumento da motilidade e do tono muscular

GENITÁLIA FEMININA

Relaxamento uterino

VASOS SANGÜÍNEOS (musculatura esquelética)

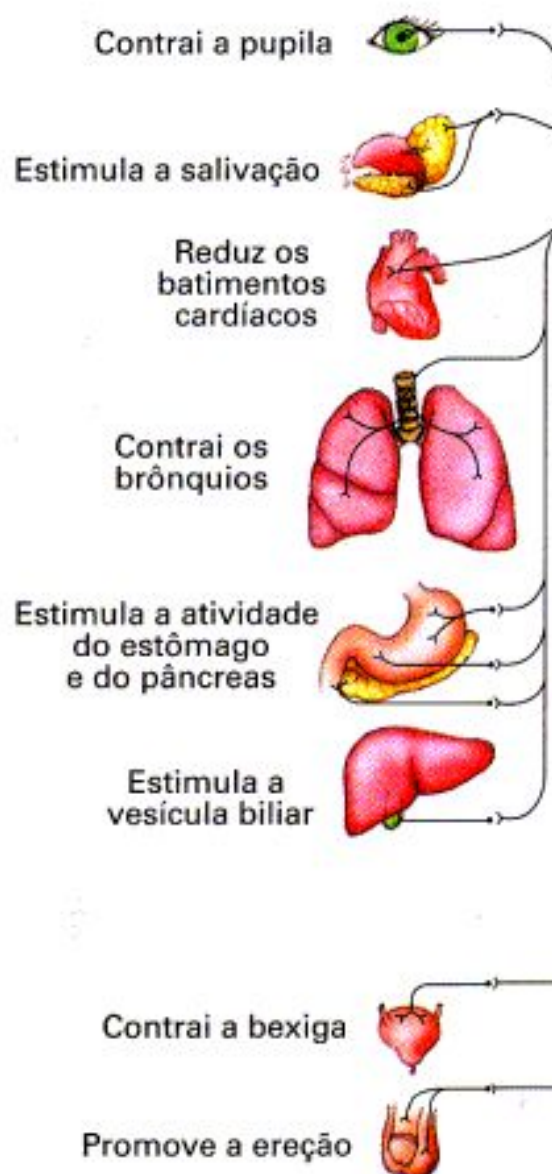
Dilatação

VASOS SANGÜÍNEOS (pele, membranas mucosas e área esplâncnica)

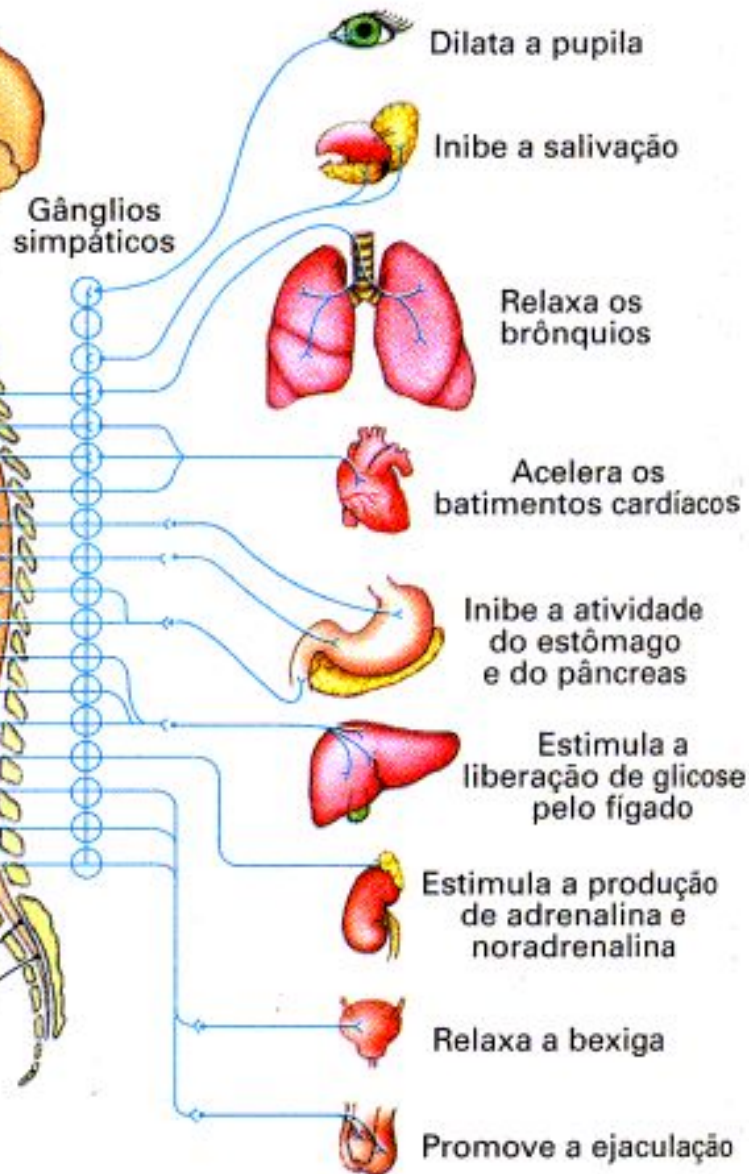
Constricção



Parassimpático

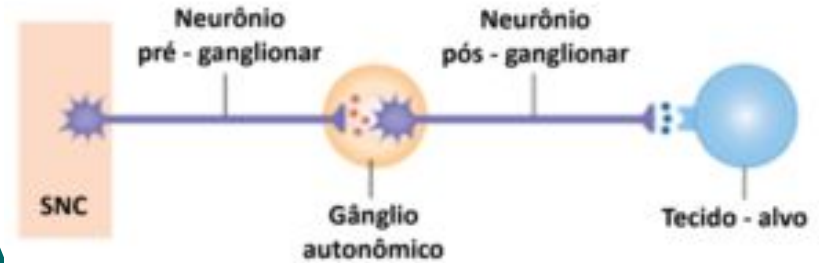


Simpático



Gânglios simpáticos

Anatomia do SNA



- Fibra pré-ganglionar: corpo localizado no SNC.
- Sinapse: gânglio do SNA.
- Fibra (nervo) pós-ganglionar.
- Parassimpático=craniossacral
- Simpático=toracolombar

Anatomia do SNA

- Porção cefálica do parassimpático: pares III, VII, IX e X.
- Porção sacral: S2, S3 e S4.
- Gânglios parassimpáticos: menores; junto ou dentro da víscera (efetor).
- Gânglios simpáticos: próximos à medula espinhal

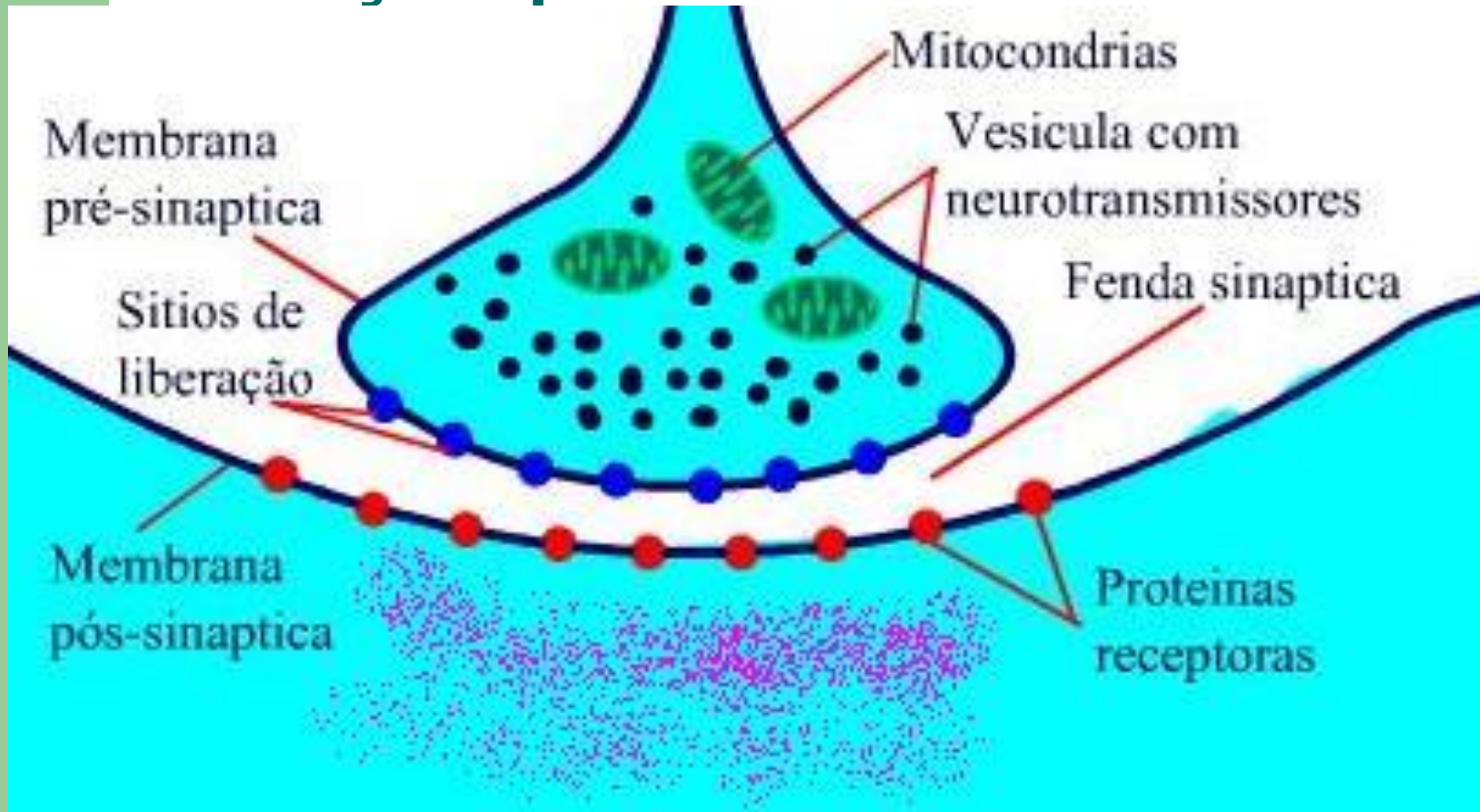
Anatomia do SNA

- A maioria dos tecidos recebe inervação simpática e parassimpática. Alguns órgãos efetores, como a medula suprarrenal (onde há produção de adrenalina), os rins, os músculos piloerectores e as glândulas sudoríparas, recebem somente inervação do sistema simpático.
- **Sistema Nervoso Entérico**: inerva o trato gastrointestinal (TGI), o pâncreas e a vesícula biliar; modulado tanto pelo sistema nervoso simpático quanto pelo parassimpático. Considerado por alguns como terceira divisão SNA.

Mediação química no SNA

- ACETILCOLINA (Ach)
- NORADRENALINA (NA).

Mediação química no SNA



Transmissão sináptica no SNA

- Sinapse química: SNC, gânglios vegetativos e junção neuroefetora;
- Porção pré-s >>> Neurotransmissor (NT) >>>> porção pós-s
- Receptores pós-sinápticos;
- Despolarização ou Hiperpolarização;
- Despolarização >>> potencial excitatório pós-s
- Hiperpolarização (por bloqueio dos recep) >>> potencial inibitório pós-s;
- Regulação da transmissão sináptica. Pré e pós-sináptica: falta do NT x Excesso do NT;

Neurotransmissores do SNA

- NT pré-ganglionar: **acetilcolina**. Tanto no simpático quanto no parassimpático
- NT pós-ganglionar parassimpático: **acetilcolina**.
- NT pós-ganglionar simpático: **noradrenalina**
- Outros neurotransmissores simpáticos: **dopamina** e **adrenalina** (diretamente na circulação pela medula adrenal).

Receptores do SNA

- Para a Acetilcolina >>> Receptores **nicotínicos** na sinapse pré-ganglionar, tanto Simpático quanto Parassimpático.
- Para a Acetilcolina >>> Receptores **muscarínicos** na sinapse pós-ganglionar do Parassimpático.

Receptores do SNA

- Receptores pós-ganglionares do sistema simpático (p/noradrenalina):
 - ✓ Alfa-adrenérgicos (1 e 2) - α
 - ✓ Beta-adrenérgicos (1 e 2) - β

Principais efeitos mediados pelos α e β - adrenoreceptores

- α_1
 - Vasoconstrição
 - Aumento da resistência periférica
 - Aumento da pressão arterial
 - Midríase
 - Contração do esfíncter urinário
- α_2
 - Inibição da liberação de noradrenalina
 - Inibição da liberação de insulina

Principais efeitos mediados pelos α e β - adrenoreceptores

- β_1
 - Taquicardia
 - Aumento da lipólise
 - Aumento de contratilidade do miocárdio
- β_2
 - Vasodilatação
 - Pequena diminuição da resistência periférica
 - Broncodilatação
 - Aumento da glicogenólise muscular e hepática
 - Aumento da liberação de glucagon (horm. Hiperglicemiante)
 - Relaxamento da musculatura lisa uterina

Sinapse adrenérgica

- Precursor: tirosina >>> hidroxilada em di-hidroxifenilalanina (Dopa)>>> dopamina >>> noradrenalina >>> adrenalina (suprarenal) >>> liberadas >>> parte é recaptada; parte desativada: monoamino oxidase (MAO) e catecol-orto-metil-transferase (COMT)

Sinapse colinérgica

- Colina + acetil-coenzima A >>> acetilcolina armazenada >>> liberada >>>> hidrolizada pela ***acetilcolinesterase***.

SNA - Abordagem Farmacológica

Estimulantes e Bloqueadores Ganglionares

- Difícil aplicação clínica, porque envolvem simpático e parassimpático;
- Estimulante clássico: nicotina (ligeiro estimulante do SNC);
- Bloqueador clássico: trimetafano (antihipertensivo).

SNA - Abordagem Farmacológica

- Simpaticomiméticos;
- Antagonistas do S. Simpático (simpaticolíticos);
- Parassimpaticomiméticos (colinérgicos);
- Parassimpaticolíticos (anticolinérgicos).

Classificação dos simpaticomiméticos seg. mecanismo de ação:

- **Estimulantes diretos dos receptores:**

adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, isoproterenol, agonistas beta-2 (seletivos, ex.: salbutamol. Asma; parto prematuro), fenilefrina, nafazolina etc.

- **Promotores da liberação de noradrenalina:** anfetaminas (protótipo) e derivados (anorexígenos), efedrina, metilfenidato (Ritalina®) etc.

- **Inibidores da recaptação de noradrenalina:** cocaína, imipramina etc.

Antagonistas do sistema simpático

- Antagonistas centrais (agonistas alfa-2)
- Bloqueadores ganglionares
- Depletivos do terminal simpático
- Bloqueadores alfa
- Bloqueadores beta (seletivos e não-seletivos)
- Bloqueadores alfa e beta

Antagonistas do sistema simpático

- **Antagonistas centrais** (agonistas alfa-2)
- Atuam diminuindo a estimulação simpática no SNC, ao se fixarem nos receptores pré-sinápticos alfa-2
- Ex.: clonidina, metildopa, guanabenz, guanfacina etc. Geralmente, empregados no tratamento da hipertensão arterial.

Antagonistas do sistema simpático

- **Bloqueadores ganglionares**
- Atuam diminuindo tanto a estimulação simpática como parassimpática.
- O efeito predominante depende do órgão considerado.
- Ex.: trimetafano.

Antagonistas do sistema simpático

- Depletivos do terminal simpático
- Substituem a noradrenalina nas vesículas pré-sinápticas.
- Mas não têm atividade intrínseca, bloqueando o estímulo.
- Ex.: reserpina, guanetidina, debrisoquina, betanidina etc.

Antagonistas do sistema simpático

- **Bloqueadores alfa-1 e alfa-2**
- A maioria age por antagonismo competitivo
- Exemplo de bloqueador alfa-1 adrenérgico: prazosim: vasodilatação arteriolar e de veias, com efeitos bradicárdico e hipotensor.
- Exemplo de bloqueador alfa-2 adrenérgico: ioimbina, usado como afrodisíaco.

Antagonistas do sistema simpático

- **Bloqueadores beta-adrenérgicos**
- Não-seletivos: bloqueiam beta 1 e 2, diminuindo a estimulação cardíaca, mas interferem na musculatura lisa periférica. Ex.: propranolol, timolol etc
- Seletivos: para receptores beta-1, atenolol, metoprolol, betaxolol etc.
- **Bloqueadores alfa-1 e beta**; ex: labetalol.

Parassimpaticomiméticos - Colinérgicos

- **Diretos**: que se acoplam a colinoceptores (muscarínicos e nicotínicos).
- Bradicardia, hipotensão, aumento das motilidades digestiva, biliar, urinária; secreções, broncoconstrição, miose etc. Ex.:
- 1- Esteres da colina: acetilcolina, metacolina, carbacol, betanecol etc.
- 2- Alcalóides e derivados: pilocarpina, muscarina, arecolina etc.

Parassimpaticomiméticos - Colinérgicos

- **Indiretos**: agem por inibição da acetilcolinesterase.
- Agentes reversíveis. De uso médico; Ex.: neostigmina, fisostigmina, edrofônio, ambemônio, demecário etc.
- Agentes irreversíveis. Inseticidas organofosforados: paration, malation, carbamatos. Gases tóxicos: tabun, sarin, somam etc. Isoflurofato (DFP).

Parassimpaticolíticos – anticolinérgicos

- São antagonistas competitivos de acetilcolina em receptores muscarínicos.
- Atropina e escopolamina são protótipos do grupo. Outros: homatropina, ciclopentolato, tropicamida, ipratrópio, propantelina etc.
- Muitos fármacos usados com outra finalidade têm efeitos anticolinérgicos: antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos etc.

Parassimpaticolíticos – anticolinérgicos

- Mediadores adrenérgicos, como a noradrenalina, inibem a liberação da acetilcolina fixando-se a receptores alfa-2 pré-sinápticos.
- Morfina e outros opióides também reduzem a liberação da acetilcolina ligando-se a receptores opióides pré-sinápticos.
- Toxina botulínica: liga-se a receptor não identificado na terminação parassimpática inibindo a exocitose da acetilcolina.

Conclusões

- Papel do SNA no desencadeamento, manutenção e tratamento de doenças
- Repercussão de numerosas situações clínicas sobre o SNA
- Importância Toxicológica
- Importância para todo entendimento da Farmacologia em geral