

- SISTEMA NERVOSO E CONTROLE AUTÔNOMICO

O sistema nervoso humano consiste em duas partes principais: o **sistema nervoso central (SNC)**, que consiste em encéfalo e medula espinal; e **sistema nervoso periférico (SNP)**, que consiste nos nervos que transmitem e recebem informação do SNC (**figura 1**).

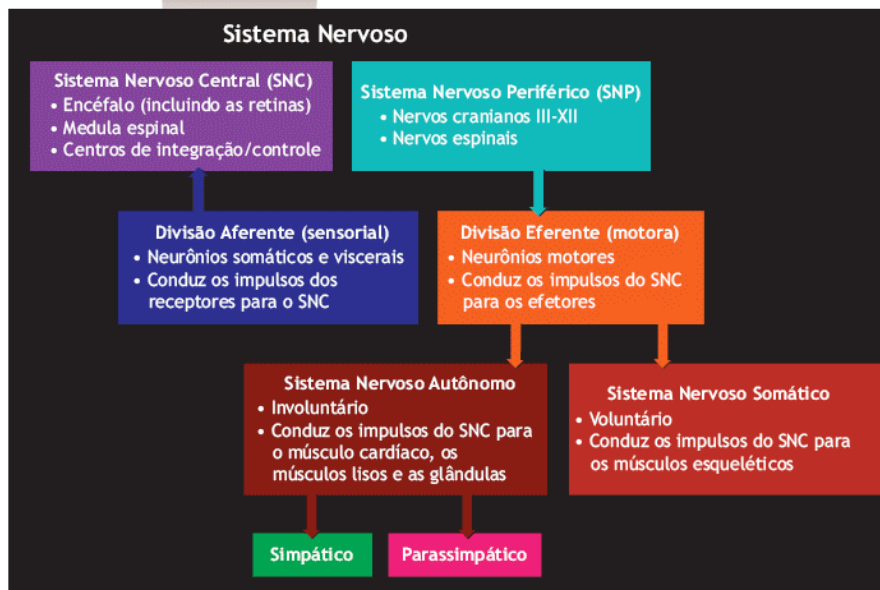
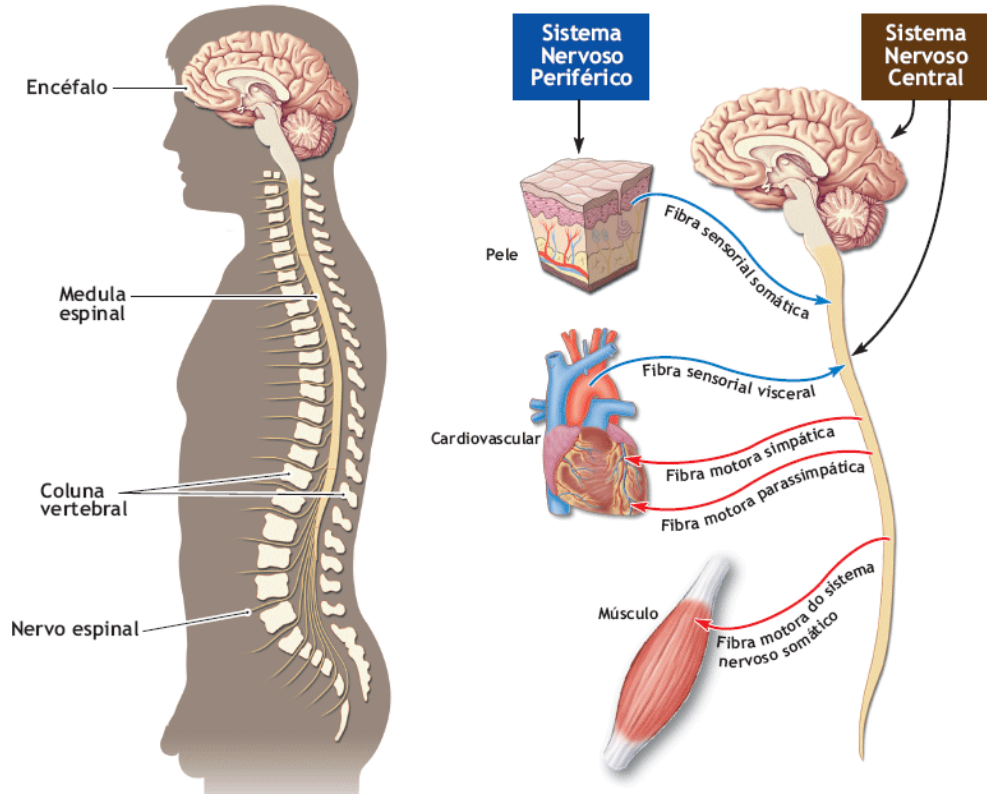


Figura 1. As duas divisões do sistema nervoso humano. O sistema nervoso central (SNC) contém o encéfalo (incluindo as retinas), a medula espinal e os centros de integração e de controle; os nervos cranianos e os nervos espinais constituem o sistema nervoso periférico (SNP). O SNP é subdividido em aferente (sensorial) e eferente (motor). A divisão eferente consiste em sistema nervoso somático e sistema nervoso autônomo (divisões simpática e parassimpática).

O encéfalo no SNC apresenta 6 áreas (bulbo, ponte, mesencéfalo, cerebelo, diencefalo e telencefalo). O tronco encefálico é composto pelas regiões do **bulbo, da ponte e do mesencéfalo**. Você deve se lembrar que na unidade anterior falamos sobre o **bulbo** e seu importante papel no controle do centro respiratório durante o exercício físico. A **ponte** funciona como conexão neural entre os dois hemisférios do **cerebelo**. O **mesencéfalo** se une ao **cerebelo** e liga a **ponte** com os hemisférios cerebrais. O **cerebelo** recebe sinais motores do comando central no córtex e é responsável por informações sensoriais dos receptores periféricos existentes nos músculos, nos tendões, nas articulações e na pele, assim como de órgãos visuais, auditivos e vestibulares. O **cerebelo** tem papel fundamental nos ajustes posturais, locomoção, manutenção do equilíbrio, percepções da velocidade do movimento corporal e outras funções de movimentos de natureza reflexa.

Tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo compõem as principais estruturas do **diencefalo**. O **hipotálamo**, por exemplo, tem diversas funções, como a regulação da taxa metabólica e da temperatura corporal, além de controlar modificações na pressão arterial e nas tensões dos gases sanguíneos. Lembra da unidade anterior, que discutimos sobre os quimiorreceptores periféricos que são sensíveis a concentração de oxigênio e à hipóxia? Em situações de modificação da pressão parcial de O₂, ocorre estímulo nos quimiorreceptores periféricos localizados na aorta e carótidas, que por sua vez aumenta a sinalização aferente e envia impulsos para o núcleo do trato solitário

(NTS) localizado no bulbo. O NTS estimula áreas hipotalâmicas para promover facilitação da resposta simpatoexcitatória, e assim, aumentar a resposta simpática para os músculos expiratórios.

A medula espinal (**figura 2**) é o principal canal de transmissão da informação de tudo que acontece entre a periferia e o sistema nervoso. Informações provenientes da pele, das articulações e dos músculos para o encéfalo ocorre por intermédio dos nervos espinais do SNP. A área central da medula espinal contém três tipos de neurônios: neurônios motores (motoneurônios), neurônios sensoriais e interneurônios. Os motoneurônios percorrem o corno ventral para inervar as fibras musculares estriadas esqueléticas. As fibras nervosas sensoriais (aferentes) penetram na medula espinal provenientes da periferia através do corno dorsal. Os receptores sensoriais têm sensibilidade “consciente” para cinestesia (como detecção da posição corporal), propriocepção (como a magnitude do esforço empregado no movimento), temperatura e as sensações de luz, som, olfato, paladar, tato e dor. Por outro lado, os receptores “inconscientes” respondem às alterações internas do corpo. Os quimiorreceptores, que você estudou na unidade anterior, e os barorreceptores (que reagem a pequenas modificações na pressão arterial) são exemplos desses receptores para que ocorra ajustes reflexos e involuntário.

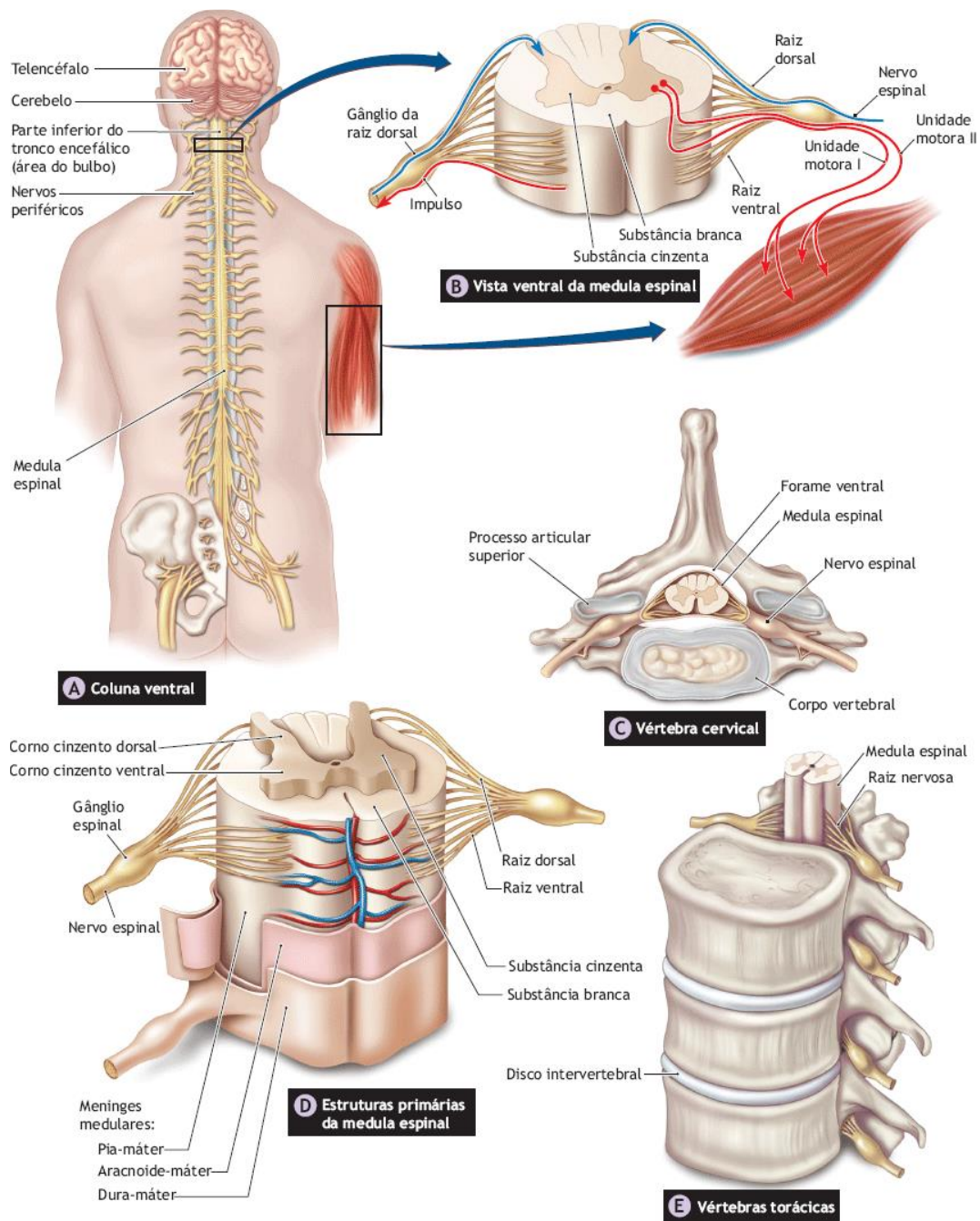


Figura 2. Anatomia do sistema nervoso central humano. (A) Medula espinal mostrando os nervos periféricos. (B) Vista ventral (anterior) de um corte da medula espinal ilustra as vias neurais das raízes dorsais e ventrais e o sentido dos impulsos neurais. (C) Corte transversal através de uma vértebra cervical. (D) Estruturas primárias da medula espinal. (E) Vista aumentada da junção de três corpos vertebrais torácicos.

Sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático:

O sistema nervoso autônomo (SNA) é subdividido em componentes simpático e parassimpático (**figura 1**). As regiões do bulbo, da ponte e do diencéfalo controlam o SNA. As fibras com origem na região bulbar do tronco encefálico controlam a pressão arterial, a frequência cardíaca e a ventilação pulmonar, enquanto as fibras nervosas com origem no hipotálamo superior regulam a temperatura corporal.

Um nervo se conecta à aproximadamente 250 milhões de fibras musculares existentes no corpo. Durante qualquer atividade muscular, a medula espinal representa o principal centro de processamento e de distribuição para o controle motor. A unidade motora constitui a unidade funcional do movimento. Cada fibra muscular recebe influxo de um único neurônio, sendo o motoneurônio o responsável por inervar muitas fibras musculares. A **figura 3** mostra uma única unidade motora alfa inervando diversas fibras, assim como o pool de motoneurônios alfa inervando um único músculo.

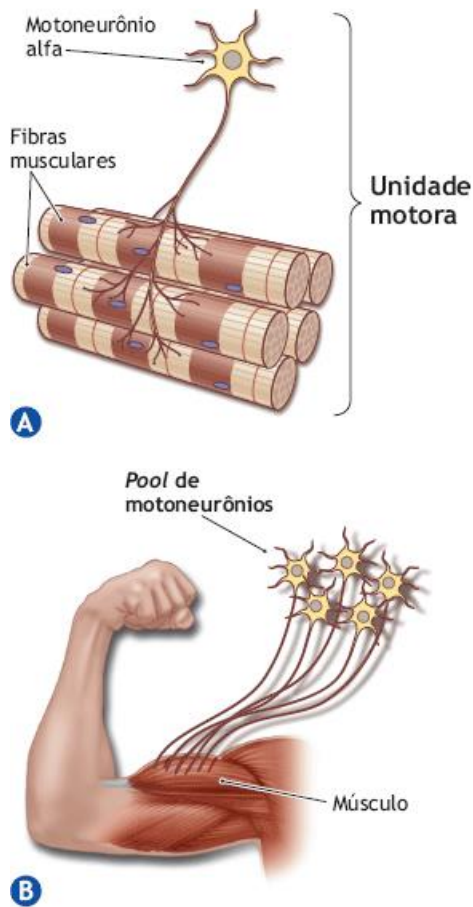


Figura 3. Unidade motora e reservatório (pool) de neurônios motores. (A) A unidade motora representa um motoneurônio alfa e as fibras que inerva. (B) O pool de neurônios motores representa todos os motoneurônios alfa que inervam um único músculo.

Toda contração muscular depende essencialmente de três fontes primárias de influxo para os motoneurônios alfa (unidades motoras): 1) Células ganglionares da raiz dorsal com axônios que inervam unidades sensoriais especializadas do fuso muscular. 2) Motoneurônios no encéfalo. 3) Interneurônios medulares excitatórios e inibitórios.

Quando um impulso nervoso chega até a junção neuromuscular, ocorre uma rápida liberação de acetilcolina na fenda sináptica. A acetilcolina é responsável por transformar um impulso

nervoso elétrico em um estímulo químico na membrana pós-sináptica. Após isso, ocorre o potencial de ação que percorre toda extensão da fibra muscular, penetrando no sistema de túbulos T até se propagar para as estruturas internas da fibra muscular a fim de preparar o mecanismo contrátil para a excitação (**figura 4**).

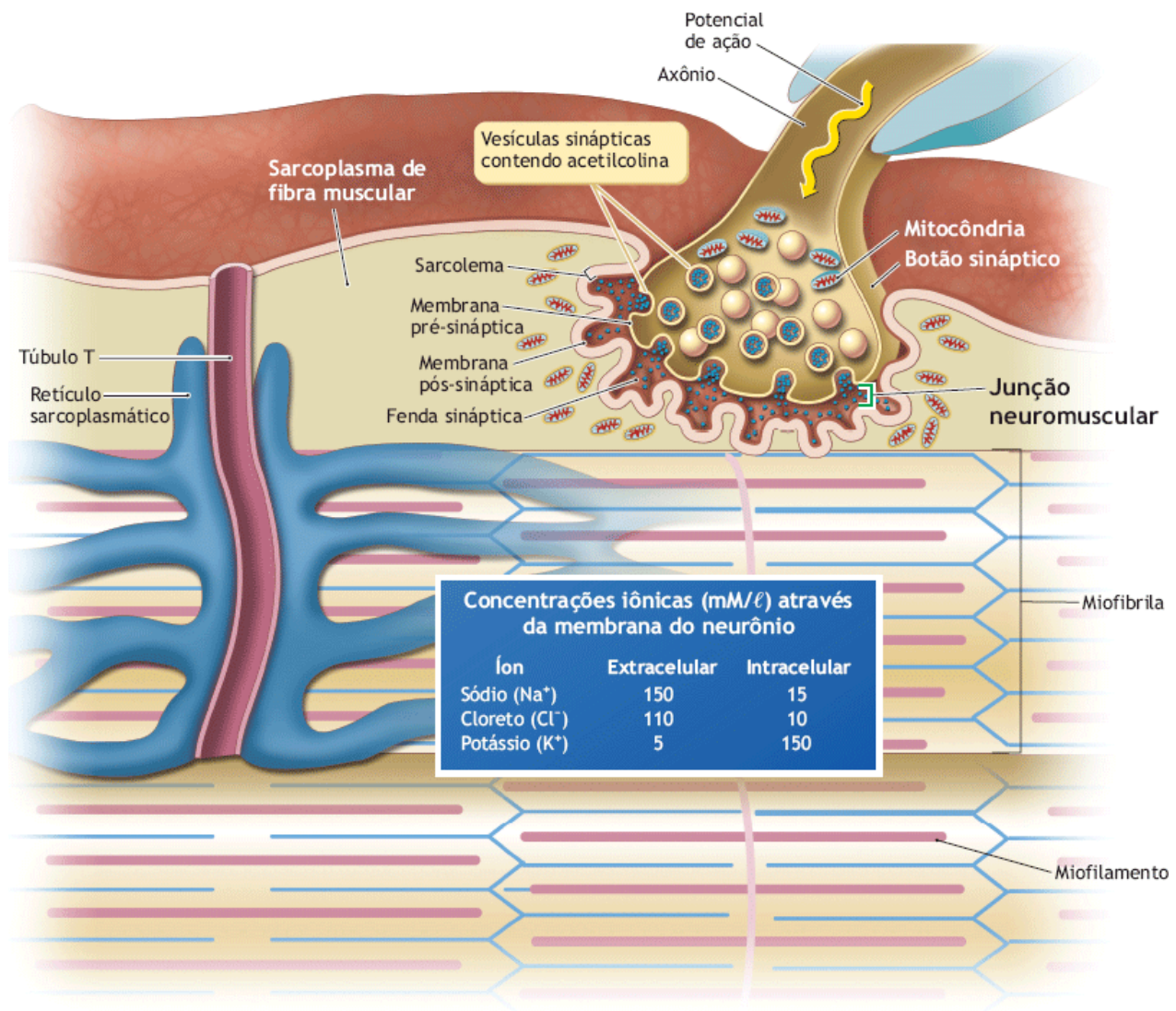


Figura 4. Junção neuromuscular com detalhes da área de contato pré-sináptica e pós-sináptica entre o neurônio motor e a fibra muscular que inerva. A tabela anexa mostra valores representativos para as concentrações iônicas através da membrana do motoneurônio.

- Resposta Aguda e Crônica do Exercício Físico no Controle Cardíaco

Sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático:

Agora que relembramos conceitos básicos sobre a organização do SNC e SNP, incluindo o SNA (simpático e parassimpático), vamos começar a entender como que ocorre as respostas agudas quando nos exercitamos. Temos que lembrar que o exercício físico é um grande estresse metabólico e que necessita de ajustes rápidos do SNA para que reflexamente ocorra ajustes do sistema cardiopulmonar e cardiovascular. Esse sistema reflexo, também conhecido como reação de luta ou fuga, só ocorre, pois, temos um mecanismo antecipatório que prepara o nosso SNA a reagir rapidamente. Quando voluntariamente você contrai o músculo esquelético para realizar algum movimento, um ajuste entre fibras nervosas aferentes e eferentes entram em ação rapidamente. Todo o ajuste da circulação e ventilação durante o exercício para manter o aporte de oxigênio para os músculos, depende do balanço autonômico e da interação ergorreflexa.

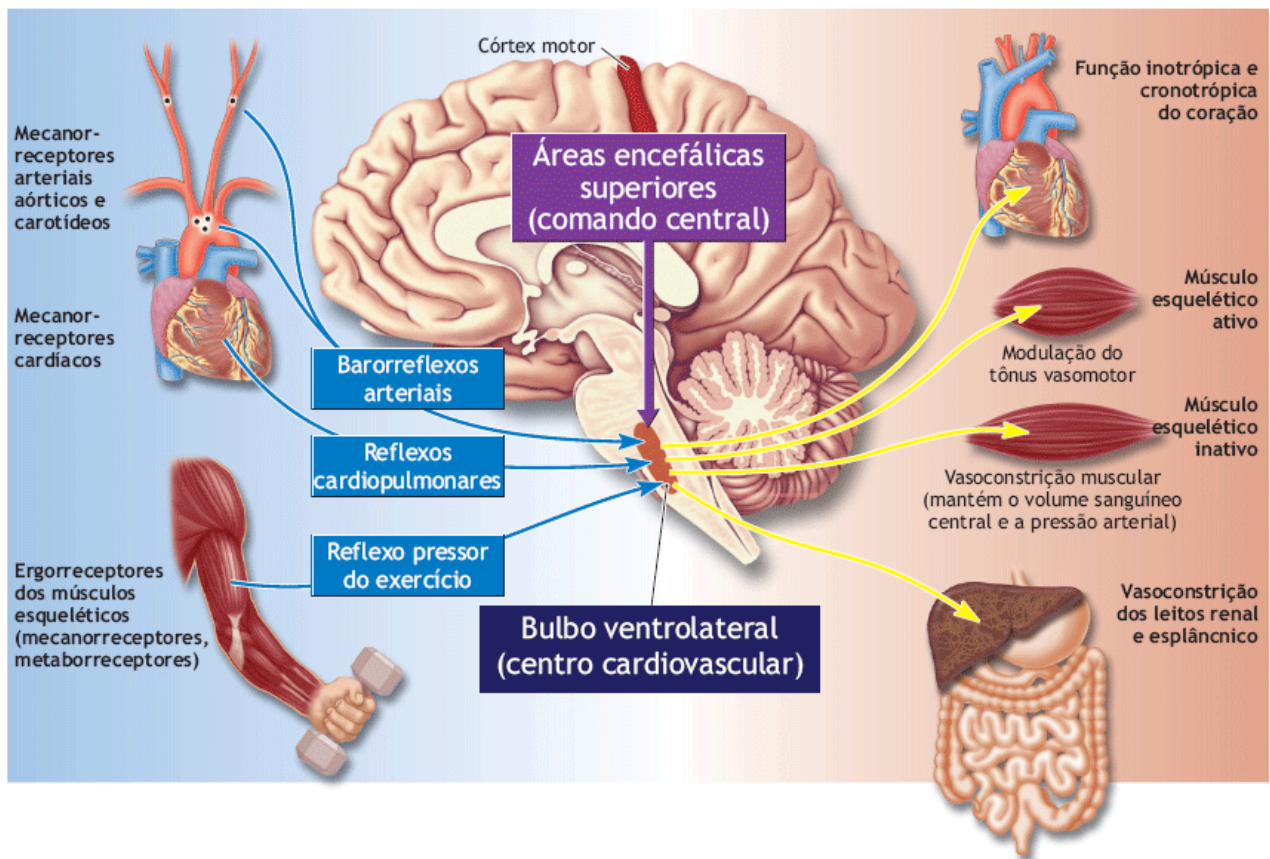
No início do exercício, o córtex motor estabelece um nível basal da atividade eferente simpática e parassimpática, que é modulado pelos sinais originados dos receptores das articulações, dos tendões e dos músculos. Os receptores musculares ativam aferências nervosas conhecidas como fibras do tipo III e IV que, por sua vez, induzem ajustes cardiovasculares pelo aumento da atividade nervosa simpática (ANS) em resposta às condições mecânicas e metabólicas do músculo exercitado. Esses receptores musculares também são conhecidos como mecanorreceptores, devido a ação da contração mecânica do músculo esquelético durante o exercício físico.

Além do mecanorreceptor, o metaborreceptor no músculo esquelético também tem papel aferente fundamental durante o exercício para estimular respostas reflexas (ou metaborreflexa). Você deve se lembrar das unidades anteriores que o exercício aumenta a acidose tecidual e outros

produtos, como adenosina e fosfato, por exemplo. Esse estímulo químico envia sinais aferentes por fibras não mielinizadas do tipo IV, sensíveis a metabólitos, especialmente à acidose, a prostaglandinas e bradicininas. Esse estímulo aumenta diretamente a ANS, importante durante o exercício físico. A maioria das fibras aferentes dos grupos III e IV entra na medula espinhal via corno dorsal.

Quando o sinal aferente vindo o reflexo pressor do exercício chega no comando central (mais especificamente no bulbo), ocorre rápida resposta de aumento da ANS que inervam os nós sino atrial (SA) e atrioventricular, os átrios e os ventrículos (**figuras 5 e 6**). Esse mecanismo autonômico faz com que o sistema nervoso simpático libere catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que agem acelerando a despolarização do nó SA e fazem o coração aumentar os batimentos (efeito cronotrópico). As catecolaminas fazem também aumentar a contratilidade miocárdica (efeito inotrópico) aumentando o volume de sangue bombeado pelo coração em cada contração.

Quando o exercício é interrompido, passamos a depender do retorno parassimpático (ou vagal) e redução da ANS. Os neurônios parassimpáticos pré-ganglionares estão localizados dentro do tecido do tronco encefálico e nos segmentos inferiores da medula espinhal. Quando estimulados, os neurônios parassimpáticos liberam acetilcolina, que retarda o ritmo da descarga sinusal e torna a frequência cardíaca mais lenta. De fato, no início e durante o exercício físico de baixa a moderada intensidade, a frequência cardíaca aumenta mais por inibição da estimulação parassimpática, do que pelo aumento da ANS. Em intensidades mais elevadas, podemos observar o aumento mais significativo da ANS que passa a predominar nessa situação. A **figura 7** ilustra a organização química, anatômica e funcional das divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo.



Condição	Ativador	Resposta
Resposta "antecipatória" pré-exercício	A ativação do comando central a partir do córtex motor e da área superior do encéfalo acarreta aumento no efluxo simpático e inibição recíproca da atividade parassimpática	Alteração da frequência cardíaca; maior contratilidade miocárdica; vasodilatação no músculo esquelético e cardíaco (fibras colinérgicas); vasoconstrição em outras áreas, especialmente pele, intestino, baço, fígado e rins (fibras adrenérgicas); elevação da pressão arterial
Exercício	Supressão parassimpática no início e durante o exercício de baixa intensidade; estimulação simpática pregressa no exercício mais intenso; retroalimentação (<i>feedback</i>) reflexa a partir dos receptores mecânicos e químicos que monitoram a ação muscular; alterações na condição metabólica local devidas a hipoxia, ↓pH, ↑Pco ₂ , ↑ADP, ↑Mg ²⁺ , ↑Ca ²⁺ e ↑temperatura causam vasodilatação autorreguladora no músculo ativo	Dilatação adicional da árvore vascular muscular
	Efluxo adrenérgico simpático contínuo em combinação com epinefrina e norepinefrina provenientes da medula suprarrenal	Constricção concomitante da árvore vascular nos tecidos inativos para manter uma boa pressão de perfusão em todo o sistema arterial. A ação da bomba muscular e a vasoconstrição visceral combinam-se para facilitar o retorno venoso e manter o volume sanguíneo central

Figura 5. Regulação neural do sistema cardiovascular durante a atividade física.

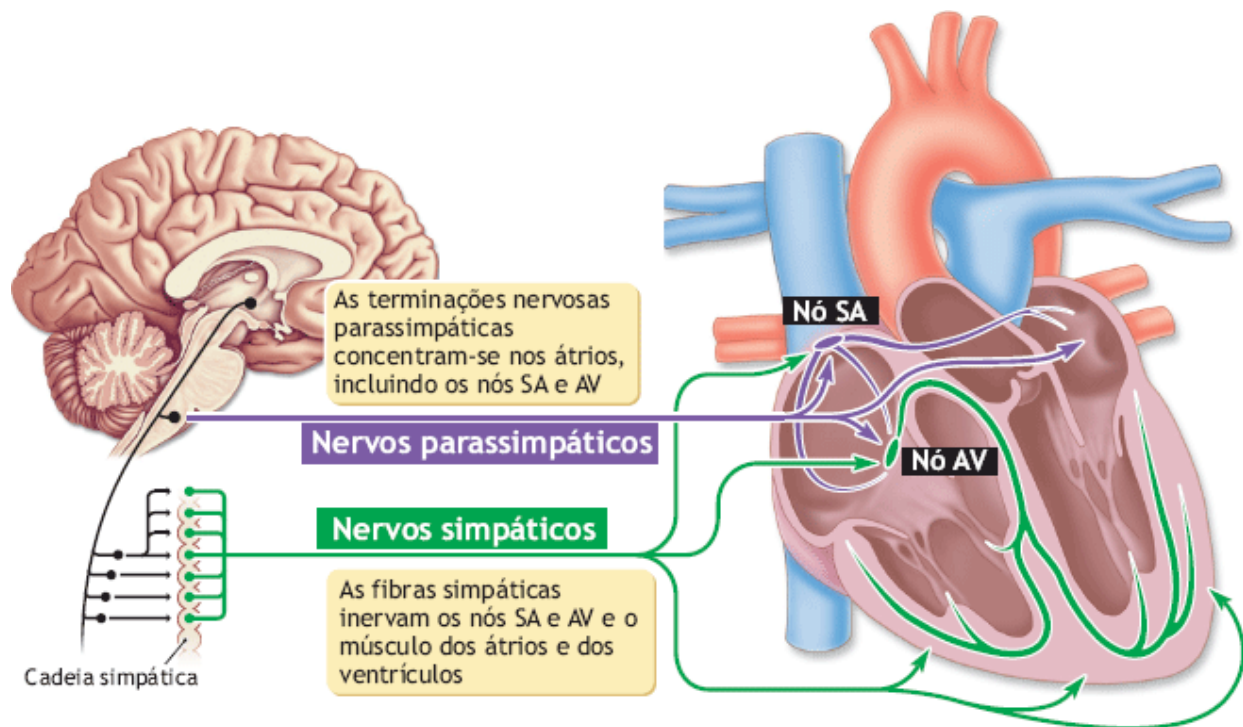


Figura 6. Distribuição das fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas que se dirigem ao miocárdio.

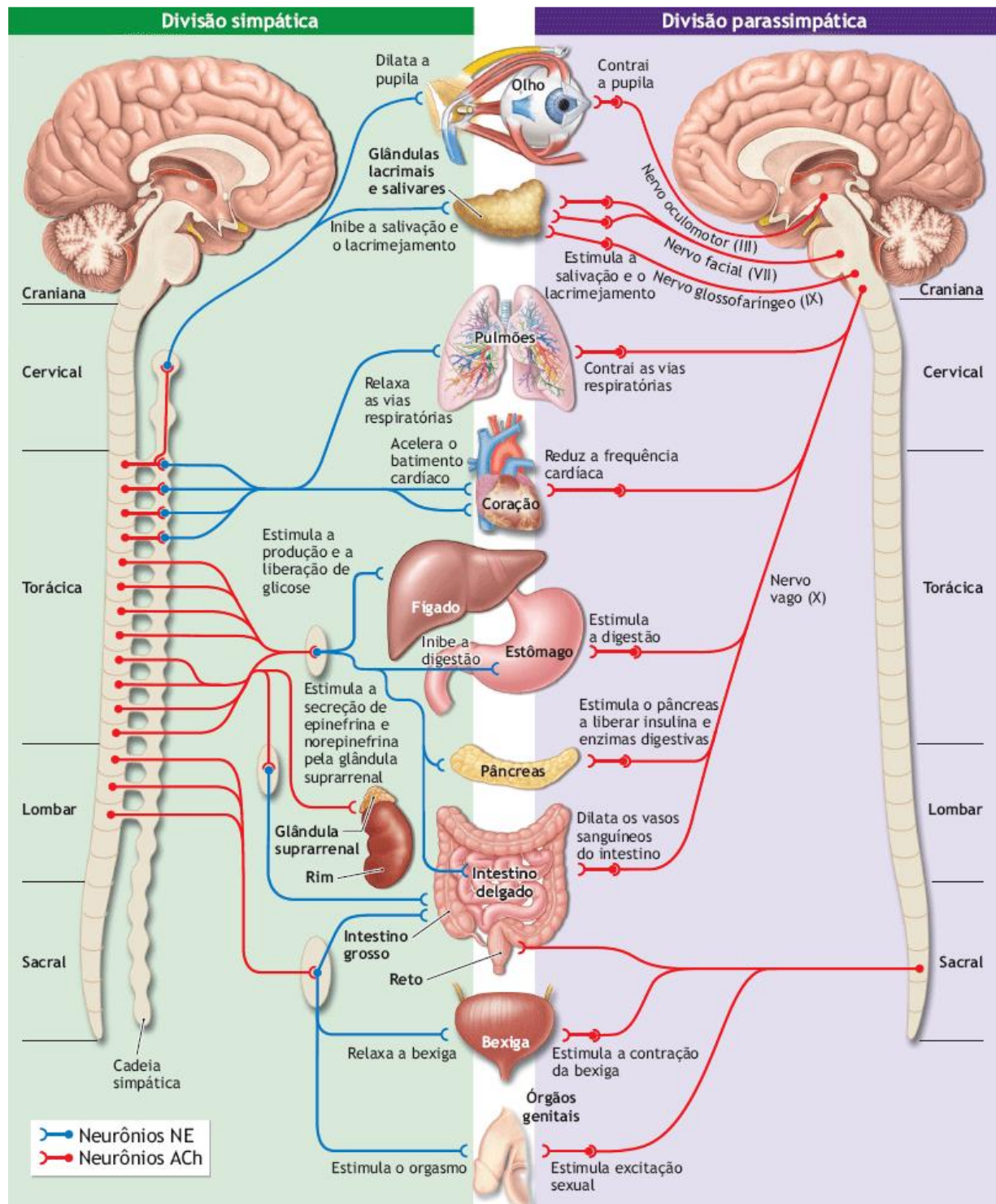


Figura 7. Vista esquemática da organização química, anatômica e funcional das divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo.

Variabilidade da frequência cardíaca:

Podemos medir o controle autonômico simpático e parassimpático cardíaco, assim como o controle autonômico simpático periférico muscular por métodos invasivos e não invasivos. Com a técnica da microneurografia (**figura 8**) é possível mensurar a atividade muscular eferente simpática diretamente no nervo fibular. Como se trata de uma técnica invasiva e dependente de pessoas treinadas, ela é uma boa técnica apenas para estudos científicos. Por outro lado, com a aquisição de um eletrocardiograma (ECG) é possível a mensuração autonômica cardíaca pela variação do intervalo R-R (**figura 9**). Uma variação grande no intervalo R-R reflete um balanço saudável entre os componentes simpático e parassimpático cardíaco. Por outro lado, variações pequenas desse intervalo podem refletir um sinal autonômico cardíaco disfuncional, com aumento do risco de doenças cardíacas como a insuficiência cardíaca e o infarto agudo do miocárdio.

Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

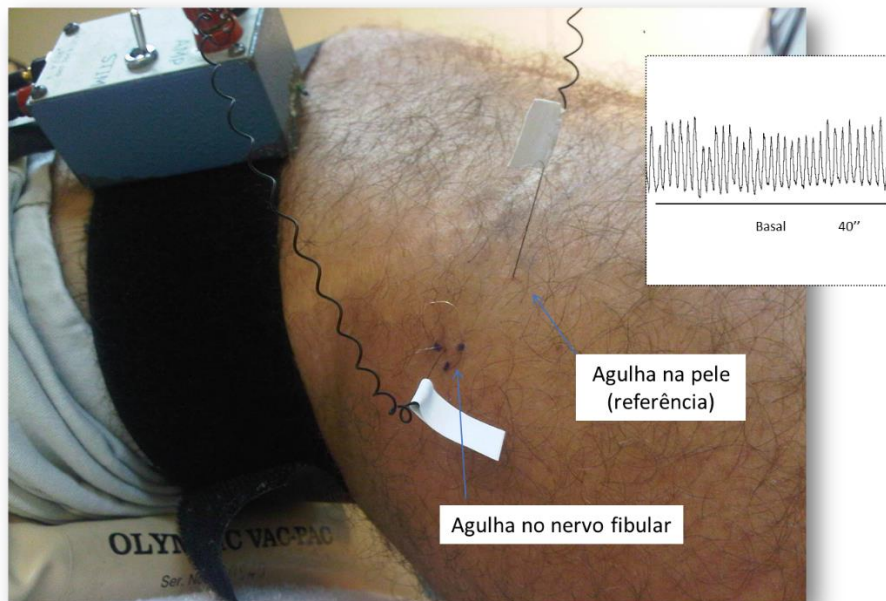


Figura 8. Técnica de microneurografia para medida direta da atividade nervosa simpática muscular.

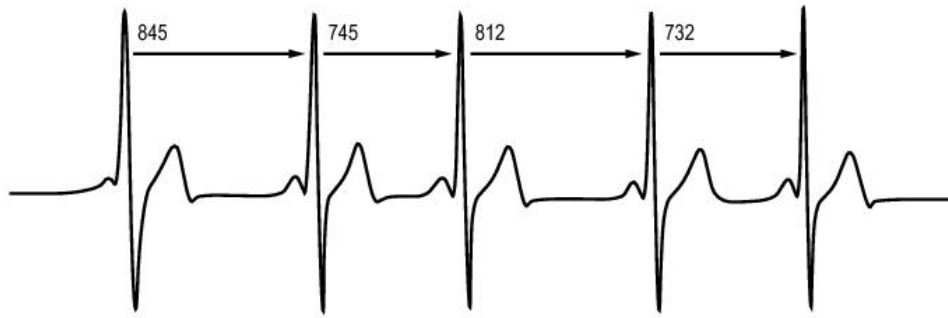


Figura 9. Intervalo R-R do eletrocardiograma para mensuração autonômica simpática e parassimpática cardíaca. Os números acima refletem a variabilidade em milissegundos entre um intervalo R e outro.

Interessantemente, o exercício físico crônico, ou seja, aquele realizado por meses e anos, tem grande influência na melhora do controle autonômico cardíaco. Vamos parar aqui e fazer uma reflexão usando um exemplo: vamos imaginar um homem sedentário, jovem e com sobrepeso, que apresenta uma frequência cardíaca média em repouso de 80 batimentos por minuto (bpm). Ele começa a fazer um programa de treinamento, incluindo exercícios aeróbios (caminhada e corrida leve). Após 6 meses do início do programa, agora ele apresenta uma frequência cardíaca média em repouso de 65 bpm. O que fez a frequência cardíaca de repouso diminuir 15 bpm? Como você explicaria esse fenômeno para o seu paciente?

Débito cardíaco:

O débito cardíaco (DC) é o volume de sangue bombeado pelo coração durante um período de 1 minuto. Ele depende de dois fatores: da frequência cardíaca e do volume sistólico de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo ($\text{Débito cardíaco} = \text{Frequência cardíaca} \times \text{Volume sistólico}$). Em repouso, se o ventrículo esquerdo bombeia aproximadamente 70 mL de sangue, e considerarmos uma frequência cardíaca de 70 batimentos por minuto, teremos um DC de quase 5 litros por minuto

(DC = $70 \times 70 = 4,900$ mL/min). As mulheres apresentam um DC médio 25% menor quando comparadas aos homens.

O exercício físico, principalmente o treinamento aeróbio, aumenta a influência da acetilcolina, com aumento da atividade parassimpática, o que faz reduzir a frequência cardíaca em repouso. Ao mesmo tempo, observa-se uma redução da atividade simpática cardíaca. Essa modulação autonômica é a responsável por exemplo, pela acentuada bradicardia observada em atletas. Com a redução da frequência cardíaca em repouso, você deve estar imaginando que essa mudança no cronotropismo cardíaco poderia influenciar o DC, uma vez que sabemos que o DC depende de duas variáveis: Frequência cardíaca \times Volume sistólico. Porém, o DC não se altera em atletas ou pessoas muito bem condicionadas. Pare agora e pense: quais seriam as explicações para que o DC se mantenha normal, mesmo com a grande alteração da frequência cardíaca de repouso?

Dois fatores ajudam a explicar o grande volume sistólico e a baixa frequência cardíaca dos atletas treinados: 1) Tônus vagal aumentado (parassimpático) e impulso simpático reduzido, que diminuem a frequência cardíaca. 2) Aumento do volume sanguíneo, da contratilidade miocárdica e da complacência (capacidade de se distender em resposta à pressão; redução da rigidez cardíaca) do ventrículo esquerdo.

Durante o exercício físico, o DC se altera para atender a demanda metabólica. Quando maior a intensidade do exercício, maior será o DC. Em pessoas sedentárias, o DC durante exercício pode aumentar 4 vezes em relação ao repouso, enquanto em atletas, o DC aumenta quase 8 vezes acima do valor de repouso. Essa diferença é explicada pelo grande volume sistólico em atletas a cada batimento cardíaco. Um exemplo ajuda a entender melhor essa diferença:

Sedentário: $195 \text{ bpm} \times 113 \text{ mL} = 22.000 \text{ mL}$

Atleta: $195 \text{ bpm} \times 179 \text{ mL} = 35.000 \text{ mL}$

Durante o repouso e na transição para o exercício físico, ocorre grandes modificações no sistema cardiovascular. Essa modificação do DC gera uma redistribuição do fluxo sanguíneo, como ilustrado na **figura 10**. Observe que a massa absoluta de tecido muscular em repouso recebe aproximadamente o mesmo volume de sangue dos rins (figura 9A). No exercício físico intenso, cerca de 84% do DC é desviado para os músculos ativos.

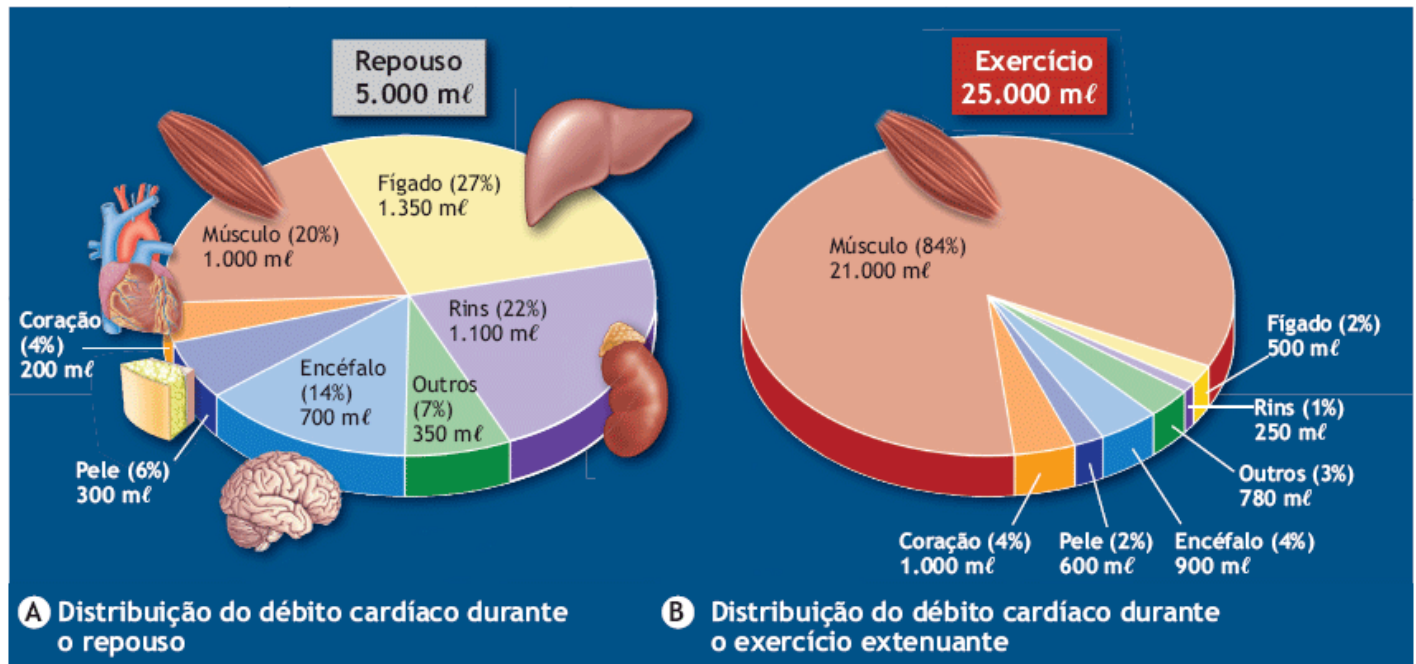


Figura 10. Distribuição relativa do débito cardíaco durante o repouso e (B) durante o exercício aeróbico intenso.

- Resposta Aguda e Crônica do Exercício Físico no Controle da Pressão Arterial

Sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático – Controle barorreflexo (ajuste rápido):

Durante o repouso, a pressão arterial (PA) é controlada batimento a batimento cardíaco por mecanorreceptores conhecidos como barorreceptores. Eles estão estrategicamente localizados na aorta e nas carótidas. Durante o exercício, os barorreceptores também atuam constantemente para corrigir a PA a todo momento. O mesmo mecanismo reflexo que discutimos anteriormente acontece quando estimulamos o músculo esquelético durante o exercício e sua ação sobre a resposta da PA.

Sinais nervosos gerados pelo músculo (aférente), levam à ativação do centro cardiovascular, que por sua vez é responsável por aumentar a PA durante o esforço. Isso só é possível devido a redução da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática (**Figura 5**). Um vídeo explicando o mecanismo de ação do barorreceptor pode ser visto aqui: <https://www.youtube.com/watch?v=X3BCFOlk1oQ>

Durante o exercício físico, a PA continua sendo regulada efetivamente, porém em níveis mais altos. Isso ocorre devido a neutralização do mecanismo de feedback do barorreflexo arterial ou de uma regulação mais alta de seu limiar e/ou de sua sensibilidade, em parte por causa da ativação do comando central.

Controle hormonal (sistema renina-angiotensina-aldosterona – SRAA):

O barorreflexo é o mecanismo rápido de ajuste da PA a cada batimento cardíaco. Além dele, temos ajustes da PA que ocorre por mecanismos hormonais, como o SRAA. O aumento da atividade nervosa simpática durante o exercício induz vasoconstrição renal. O fluxo sanguíneo renal reduzido estimula os rins a liberarem a enzima renina. A maior concentração de renina ativa a produção de angiotensina II. A angiotensina II estimula vasoconstrição arterial e secreção adrenocortical de aldosterona, que faz os rins reterem sódio e excretarem potássio. Isso faz com que ocorra expansão do volume plasmático e elevação da pressão arterial. Esse mecanismo tardio de controle da PA colabora com o barorreflexo no ajuste hemodinâmico durante o esforço físico. O mecanismo do SRAA no controle da PA pode ser visto no vídeo: <https://www.youtube.com/watch?v=6EUSEa6Lw8g>

- Resposta Aguda e Crônica do Exercício Físico no Controle Vasomotor

Sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático:

Conforme falamos anteriormente, a transição do repouso para o exercício provoca mudanças rápidas do fluxo sanguíneo. Isso é possível pelo aumento da atividade nervosa simpática e redução do tônus vagal (parassimpático). Essa alteração autonômica faz o fluxo sanguíneo ser direcionado para a musculatura ativa e aumentar a vasoconstrição em tecidos menos importantes nesse momento. A liberação de catecolaminas durante o exercício tem papel fundamental sobre os receptores alfa (α) e beta (β) adrenérgicos. A adrenalina se liga em ambos os receptores, α e β , causando vasoconstrição e vasodilatação, respectivamente.

De fato, a resposta vasodilatadora é mediada predominantemente pelos receptores β_2 -adrenérgicos em comparação aos receptores do subtipo β_1 . O monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) é a principal via para a resposta vasodilatadora à estimulação β -adrenérgica. Além disso, a acetilcolina promove vasodilatação por ativação de receptores muscarínicos presentes nas células endoteliais (falaremos sobre endotélio a seguir). A **figura 11** (**USAR SOMENTE A ILUSTRAÇÃO B**) ilustra o mecanismo vasodilatador do sistema nervoso autonômico durante o exercício físico.

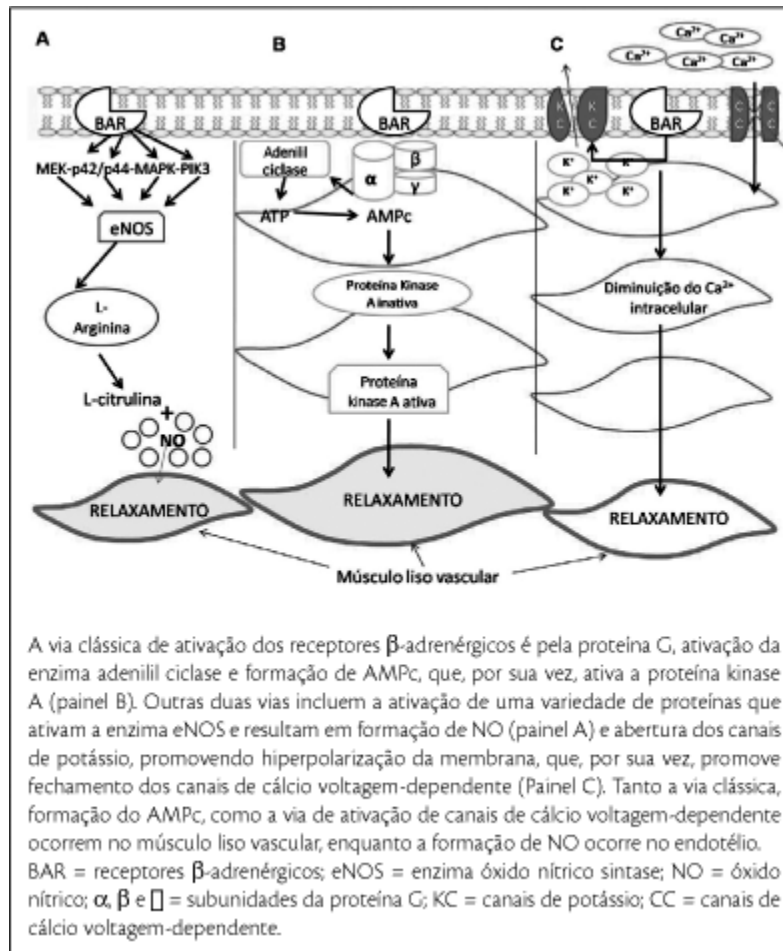


Figura 11. Mecanismo vasodilatador do sistema nervoso autônomo durante o exercício físico.

Tensão de cisalhamento (*shear stress*):

O aumento do DC, da atividade nervosa simpática e do fluxo sanguíneo durante o exercício físico, promove um grande aumento da força de tensão do sangue sobre a camada íntima do vaso sanguíneo. Essa tensão, também conhecida como tensão de cisalhamento (*shear stress*) é o principal mecanismo de estímulo das células endoteliais. O endotélio que cobre toda a camada íntima do vaso é responsável pela produção de fatores relaxantes e contráteis. Entre os fatores contráteis, os principais são a prostaglandina, a tromboxana, a angiotensina II, a endotelina-1 e os ânions superóxido ou espécies reativas de oxigênio (ROS). Os principais fatores relaxantes

derivados do endotélio são o óxido nítrico (NO), o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e a prostaciclina.

O NO é o fator relaxante derivado do endotélio mais estudado na literatura. O relaxamento da musculatura lisa vascular pelo NO envolve a estimulação da enzima guanilil ciclase com o consequente aumento na produção de GMP cíclico. Durante o exercício físico e o aumento do *shear stress*, ocorre ativação das proteínas de membrana que fosforilam a enzima eNOS, que passa a produzir NO. O exercício físico eleva diretamente a atividade da enzima antioxidante (SOD) ou reduz a atividade da enzima oxidante (NADPH oxidase), que aumenta a biodisponibilidade do NO para a célula muscular lisa. O NO produzido na célula endotelial migra para a musculatura lisa, gerando a formação de GMPc, que induz a redução do cálcio intracelular, promovendo o relaxamento do músculo liso vascular (**figura 12**).

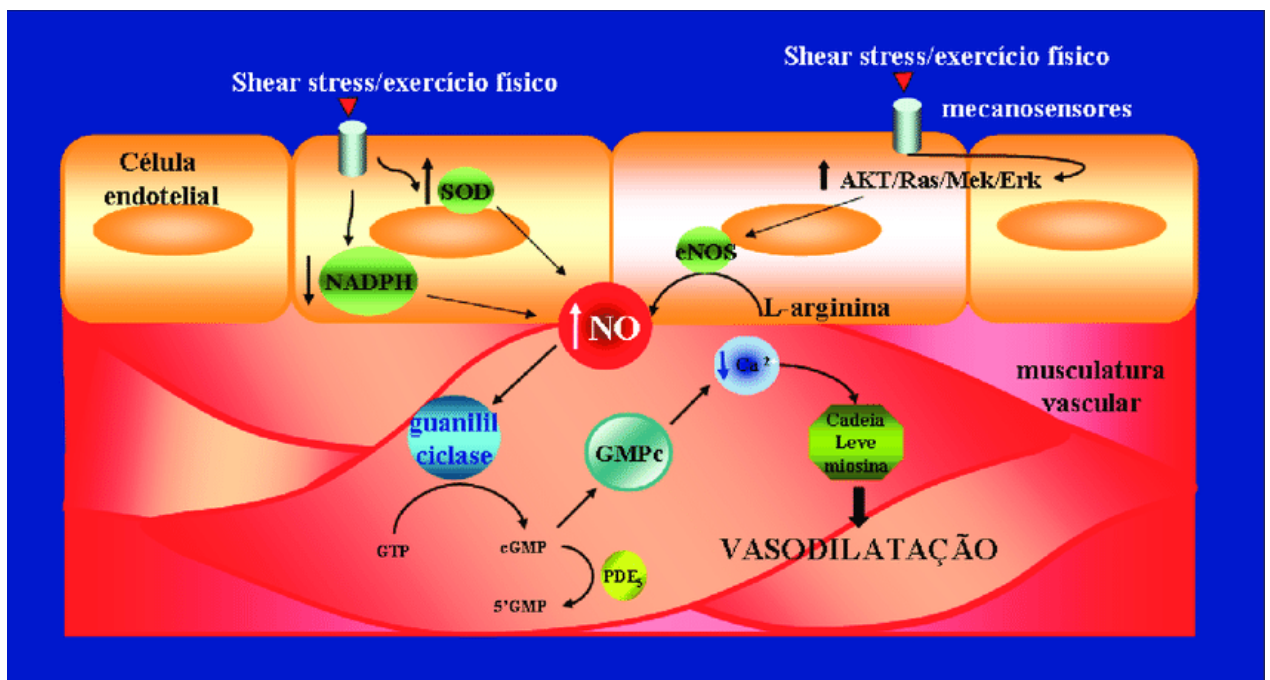


Figura 12. Produção do NO e sua vasodilatação no músculo liso (<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/YXvqxVnMVDVYp96FsgH6Ggg/?format=pdf&lang=pt>).