

SNA Parassimpático (Parassimpaticomiméticos)

Soraia K P Costa

scosta@icb.usp.br - Sala 337 – ICB-I/USP

Objetivos

1. Introdução: estrutura e função do Sistema Nervoso.
2. Comparar brevemente Anatomia e Fisiologia Básicas entre Sistema Nervoso Autônomo Simpático e **Parassimpático**.
3. Síntese e liberação de Acetilcolina e **Farmacologia** dos seus receptores (muscarínicos e nicotínicos) na neurotransmissão em sinapses colinérgicas e ganglionares autonômicas.
4. Efeitos das drogas **parassimpaticomiméticas** na transmissão colinérgica e **estimuladores ganglionares**.

Sistema Nervoso

Sistema Nervoso Periférico

Sistema Nervoso Central

Nervos (aferente) Sensoriais

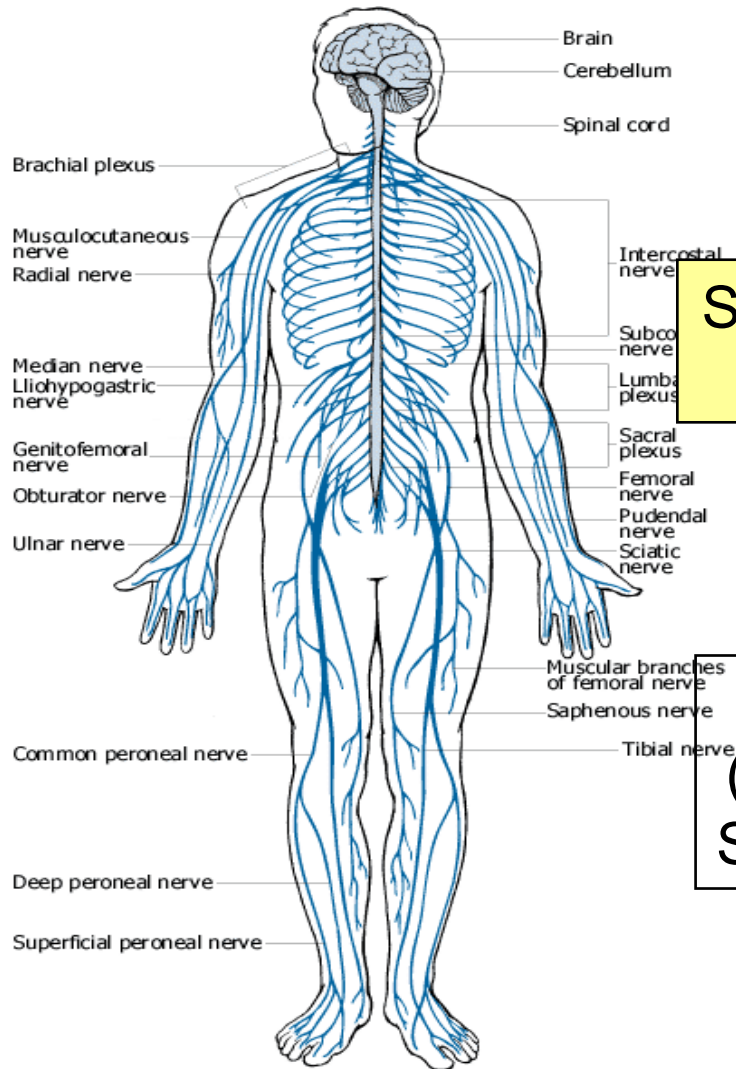
Nervos (eferente) Autonômicos

Nervos (eferente) Somáticos

Simpático

Parassimpático

Entérico



Funções do Sistema Nervoso Periférico

Nervos Aferentes (Sensoriais):

- Responsáveis pela transmissão da informação da periferia para o SNC (*direta*)

Nervos Eferentes Somático (Motores):

- Transportam informações do SNC para os músculos esqueléticos (voluntário) – (*direta*)

Nervos Eferentes (Autonômicos):

- Compreende coletivamente o Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Conhecidos como “agentes executores” pois através deles o SNC exerce o controle da maior parte dos sistemas corporal. – (*interrompida*)

Estrutura - Sistema Nervoso Periférico

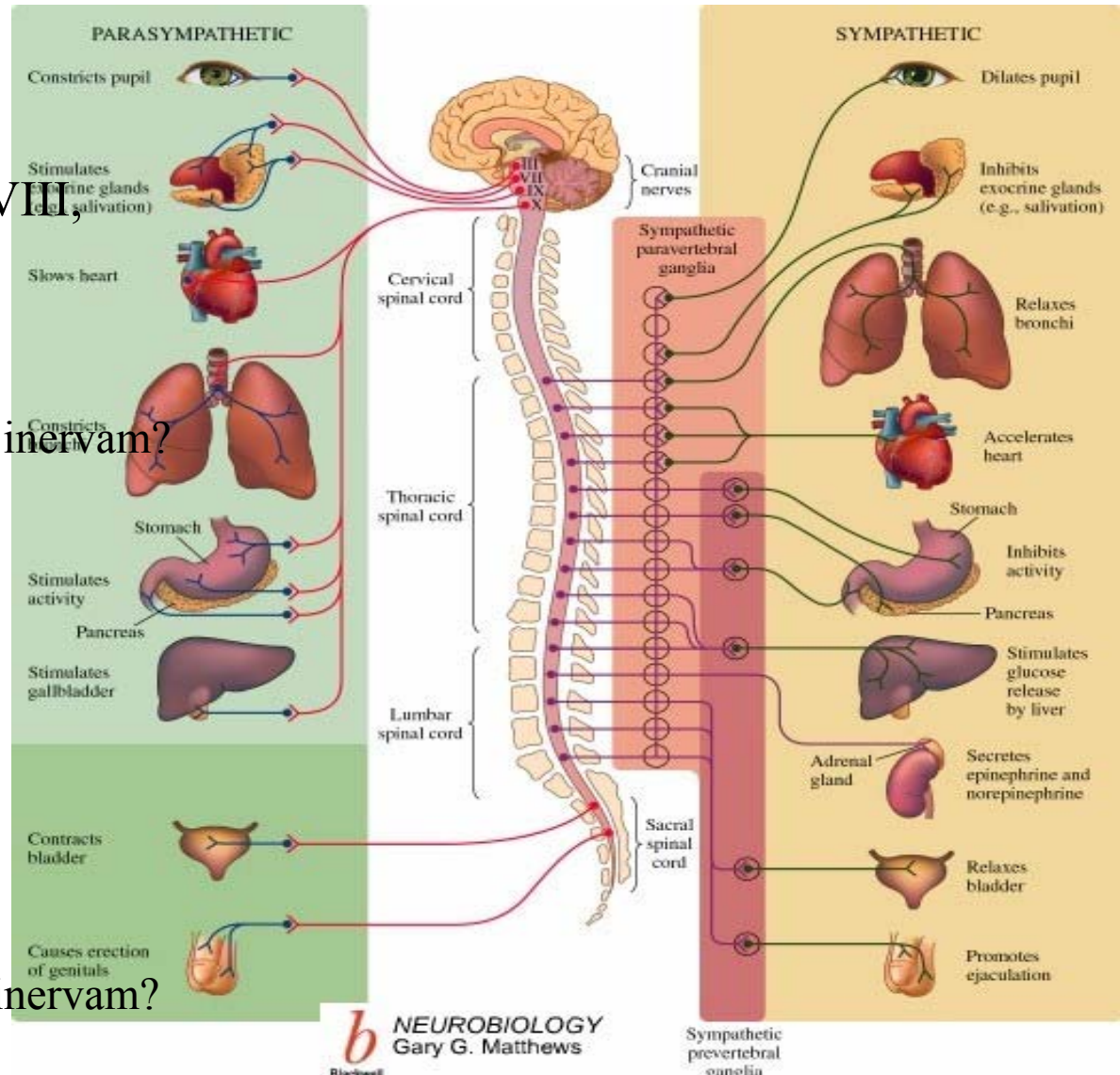
A) Nervos Cranianos (12 pares)

- I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII.

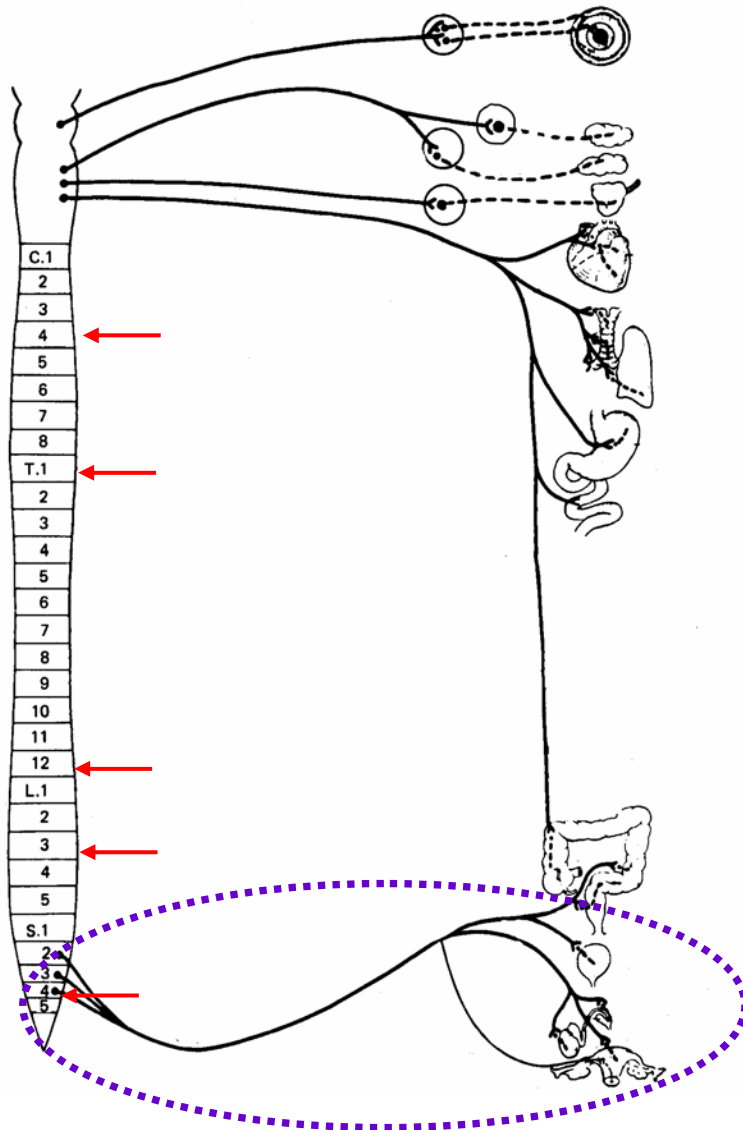
- Quais órgãos os nervos PS inervam?

B) Nervos Espinhais (31 pares)

- Cervical (8 pares),
- Torácico: 12 pares,
- Lombares (5 pares),
- Sacral (5 pares)
- Coccígeo (1 par).
- Quais órgãos os nervos PS inervam?



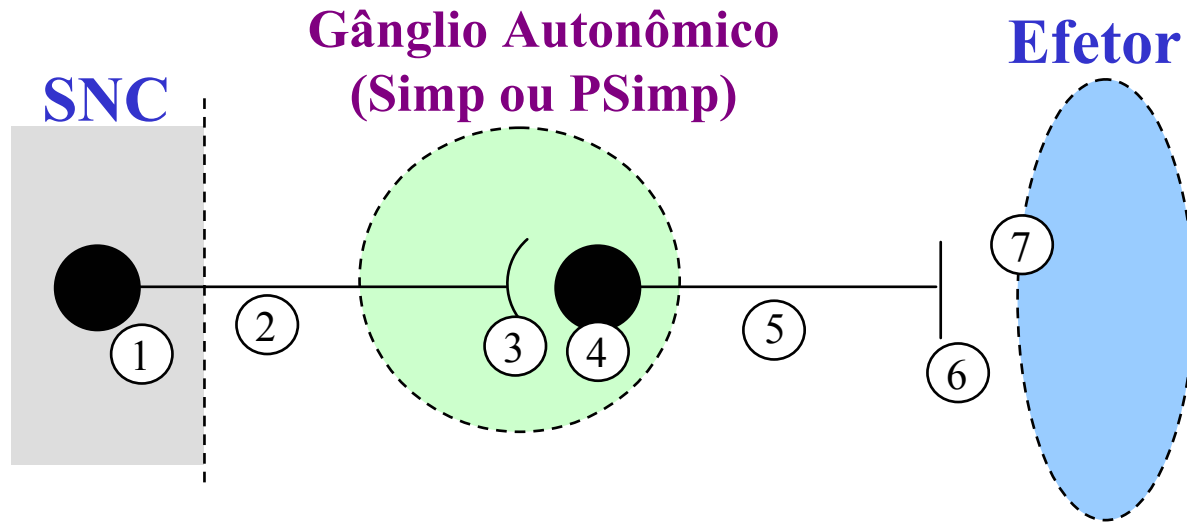
Nervos Espinhais: são organizados em plexos (grupos de nervos)



Objetivos

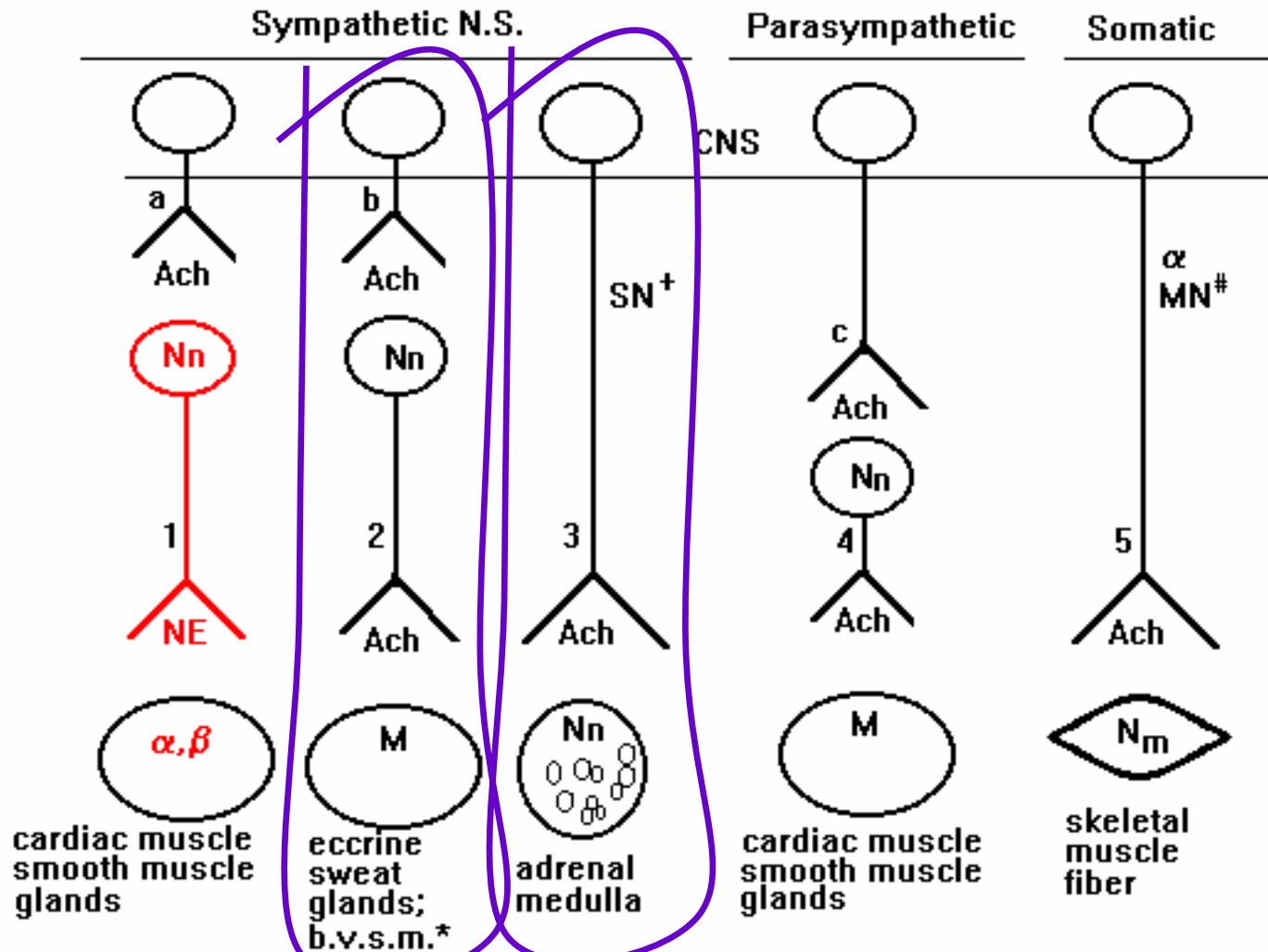
- 1. Breve Introdução: Estrutura e Função do Sistema Nervoso.**
- 2. Comparar brevemente Anatomia e Fisiologia Básicas entre Sistema Nervoso Autônomo Simpático e **Parassimpático**.**
- 3. Síntese e liberação de Acetilcolina e **Farmacologia** dos seus receptores (muscarínicos e nicotínicos) na neurotransmissão em sinapses colinérgicas e ganglionares autonômicas.**
- 4. Efeitos dos agonistas muscarínicos (**parassimpaticomiméticas**) na transmissão colinérgica e **estimuladores ganglionares**.**

Comparação estrutura entre nervos Simpático e Parassimpático



	Simpático	Parassimpático
1. Corpo cel neurônio pre-ganglionar	torácico ou segmento lombar	Medula ou sacral
2. Axônio pre-ganglionar	Axônio curto	Axônio longo
3. Transmissor ganglionar	Acetilcolina	Acetilcolina
4. Receptor ganglionar	Nicotínico	Nicotínico
5. Axônio neurônio pós-ganglionar	Axônio longo	Axônio curto
6. Transmissor - Junção neuroefetora	Noradrenalina	Acetilcolina
7. Receptor da junção neuroefetora	α ou β adrenérgico	Muscarínico

Exceções...entre Simpático e PSimpático



*blood vessels of skeletal muscle

#alpha motor neuron

+splanchnic nerve

Sistema Nervoso Autônomo (eferente)

...Resumindo a fisiologia e anatomia do SNP (Simp e PSimp)

Simpático

Predomina
principalmente durante
'respostas ativas'
stress, luta e fuga



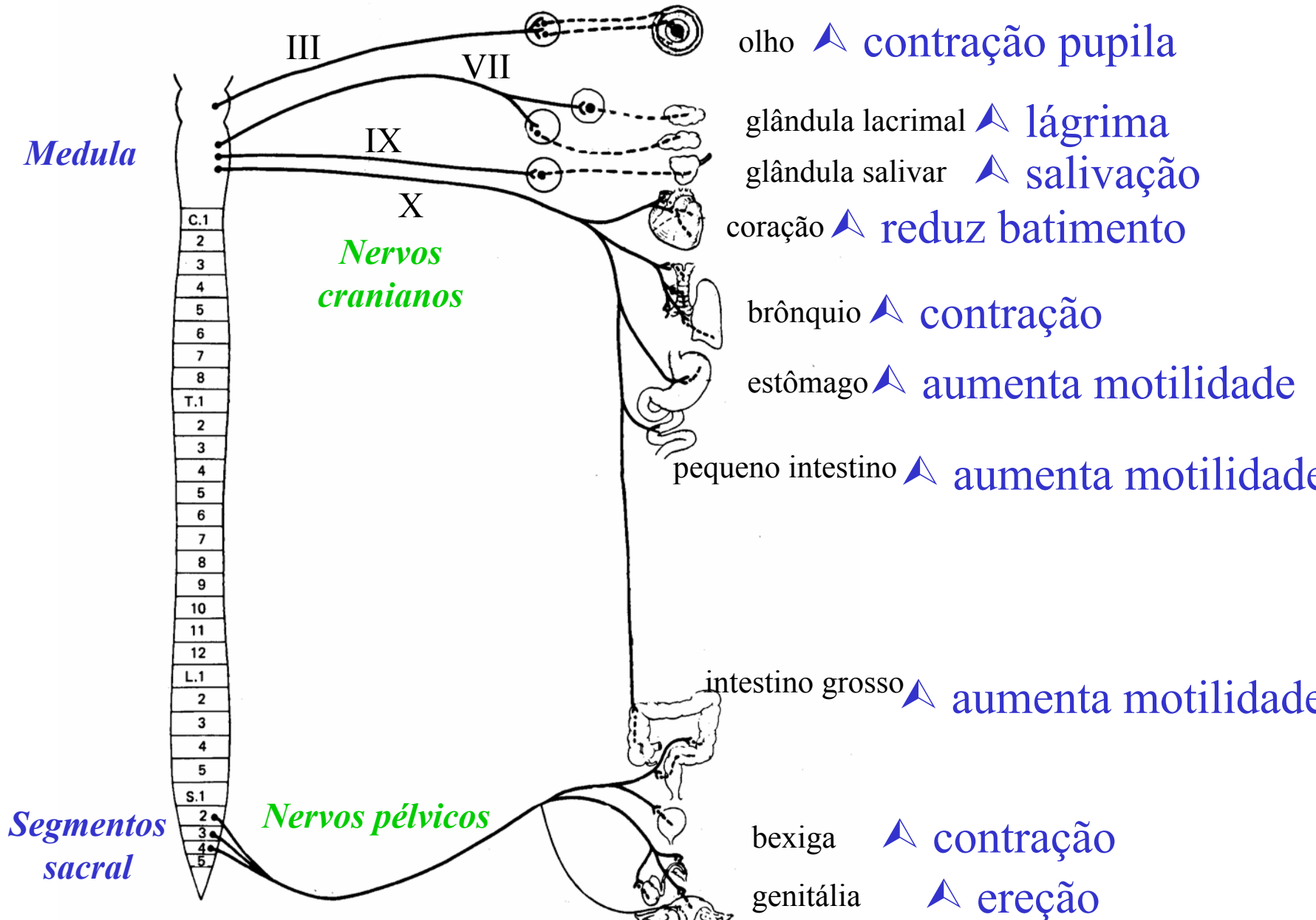
Sistema Nervoso Autônomo (eferente)

Parasimpático

Predomina
principalmente durante
'respostas passivas'
*saciedade, repouso e
digestão*



Sistema Nervoso **Parassimpático**



Sistema Nervoso Autônomo (eferente)

‘possui ambos componentes: sensorial e motor’

Entérico

PROPOSED FUNCTIONAL ORGANIZATION

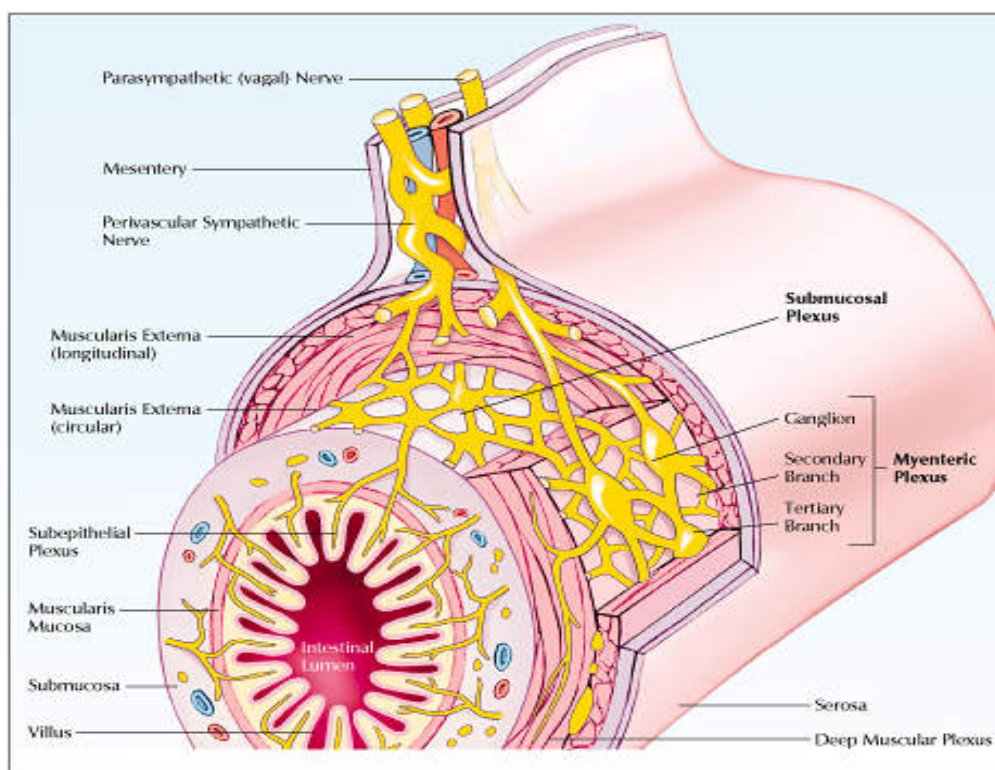
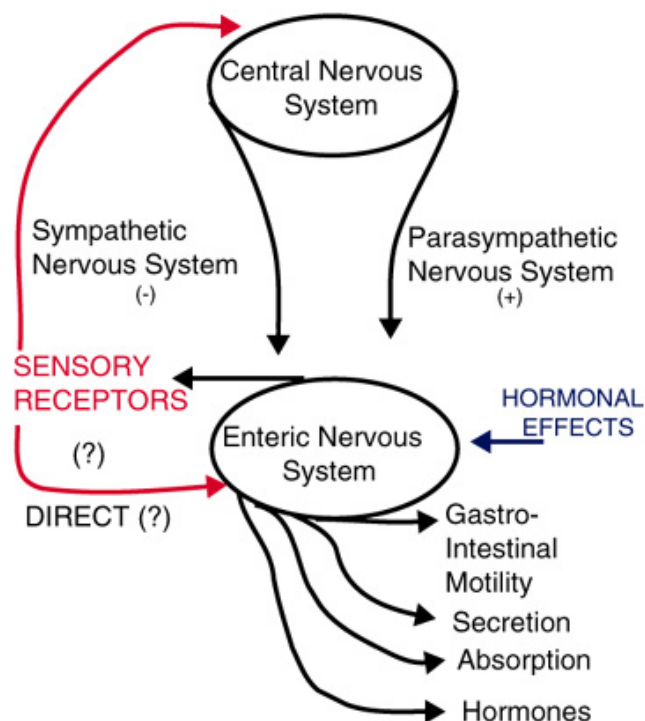


Figure 3. The enteric nervous system is composed of two ganglionated plexuses. The larger myenteric plexus, situated between the circular and longitudinal layers of the muscularis externa, contains the neurons responsible for motility and for mediating the enzyme output of adjacent organs. The smaller submucosal plexus contains sensory cells that “talk” to the motor neurons of the myenteric plexus, as

well as motor fibers that stimulate secretion from epithelial crypt cells into the gut lumen. Other anatomical landmarks of note include parasympathetic (vagal) fibers entering the bowel in the mesentery, perivascular sympathetic input to the gut, and the subepithelial plexus of nerve fibers in the lamina propria of the mucosa. (Adapted from Gershon and Erde, 1981)

O sistema nervoso entérico funciona independentemente do SNC. Porém é altamente dependente/influenciado pelo SNA (simpático e parassimpático).

Parassimpático vs Simpático

Olho:

Pupila

contração

dilatação

músculo ciliar

contração

pouco efeito

glândula lacrimal

secreta lágrima

pouco efeito

Glândula Salivar:

secreção

secreção

Coração:

frequência

reduz

aumento

força

pouco efeito

aumento

Vaso sanguíneo:

pouco efeito

contração

Brônquio:

contração

relaxa

Trato GI:

músculo longitudinal

contração

relaxa

esfínters

relaxa

contração

glândula

secreção

pouco efeito

Bexiga:

parede (detrusor)

contração

relaxa

esfínter

relaxa

contração

Útero

grávido

pouco efeito

contração

normal

pouco efeito

relaxa

Órgãos sexuais

ereção

ejaculação, tumescência

Rins

pouco efeito

secreção renina

Fígado

pouco efeito

mobilização glicose

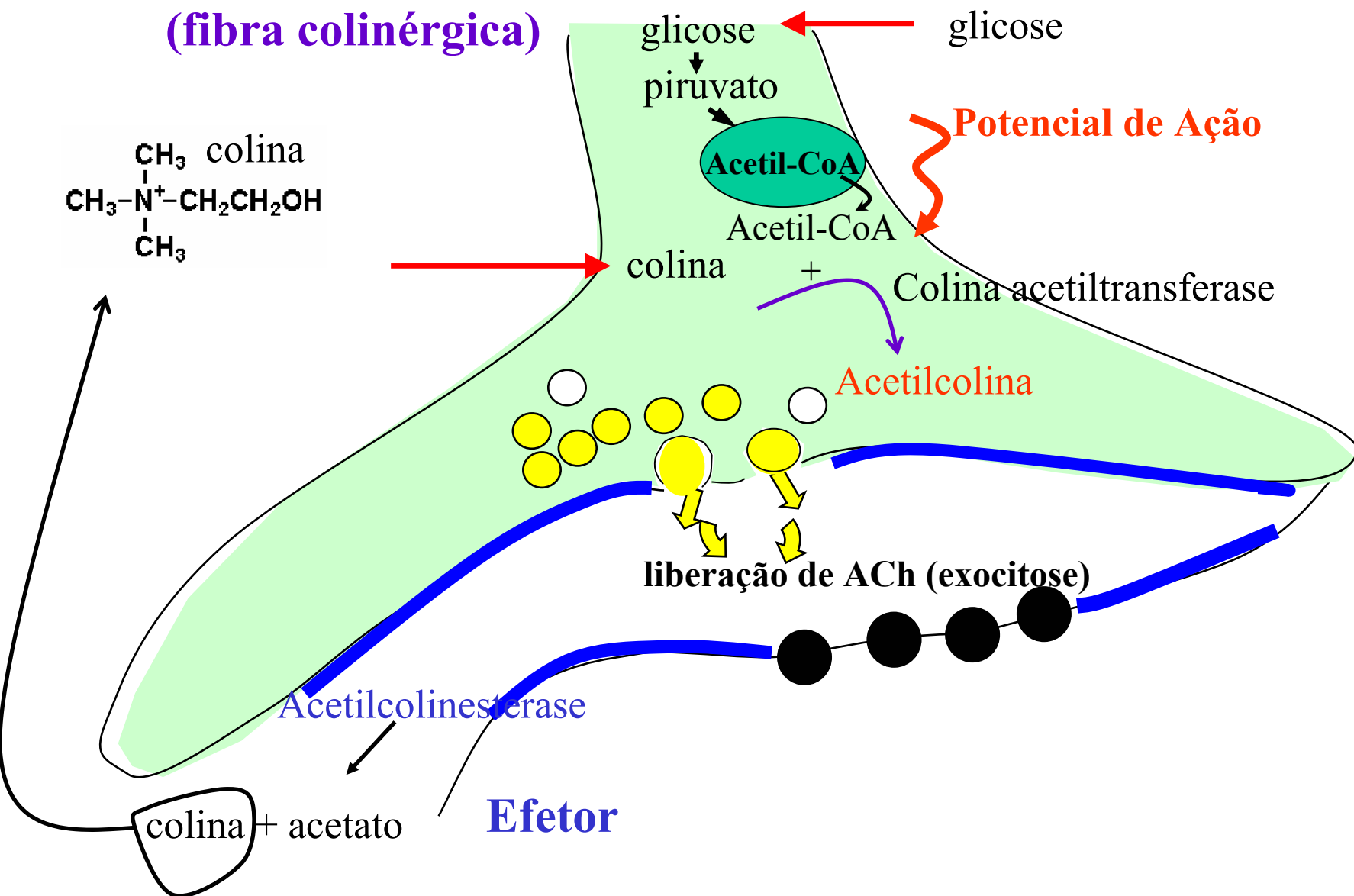
Objetivos

- 1. Breve Introdução: Estrutura e Função do Sistema Nervoso.**
- 2. Comparar Anatomia e Fisiologia Básicas do SNA Simpático com o Parassimpático (PS).**
- 3. Síntese e liberação de Acetilcolina e Farmacologia dos seus receptores (muscarínicos e nicotínicos) na neurotransmissão em sinapses colinérgicas e ganglionares autonômicas.**
- 5. Efeitos das drogas parassimpaticomiméticos na transmissão colinérgica e estimuladores ganglionares.**

Etapas na Transmissão Neuroquímica

1. Síntese do Transmissor
2. Armazenamento
3. Liberação por um potencial de ação
4. Interação do transmissor com os receptores na célula efetora (alteração-resposta)
5. Remoção rápida do transmissor da vizinhança dos receptores
6. Recuperação da célula efetora ao estado inicial.

Síntese, Armazenamento, Liberação e Remoção da ACh



Tipos de Receptores para ACh



(Ionotrópico) **NICOTÍNICO**

Nn

Gânglio Auton.
Medula adrenal

Nm

Placa terminal
JNM

(Metabotrópico) **MUSCARÍNICO**

M1

Gânglio Auton.
Tecido gástrico

M2

Músculo
cardíaco

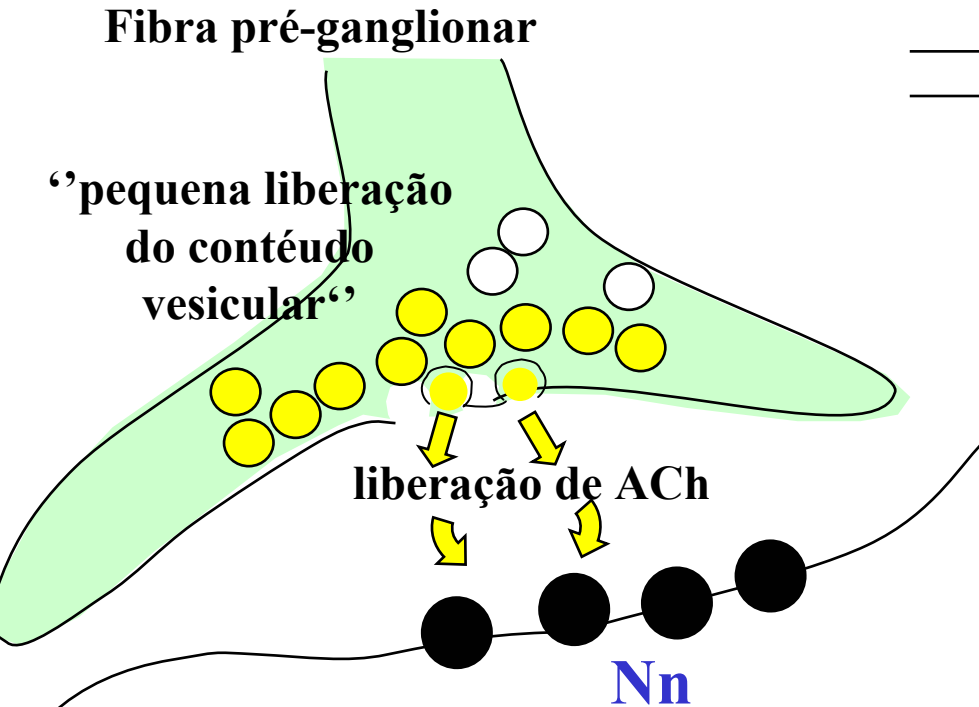
M3

Músculo liso,
Glândulas

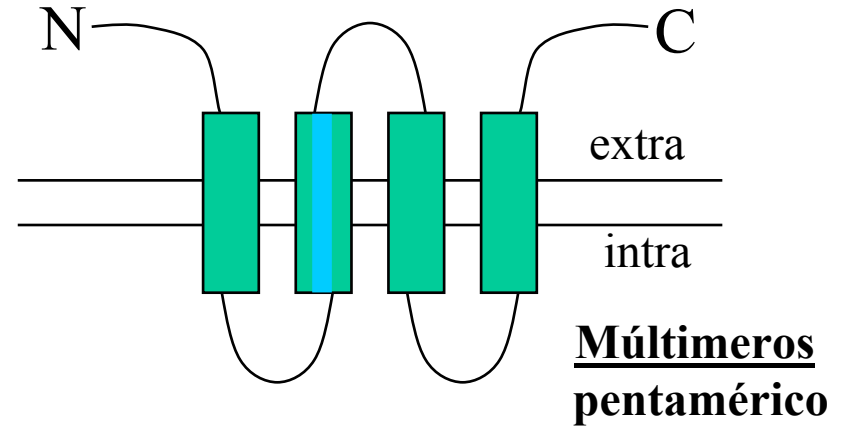
M4, M5

SNC??

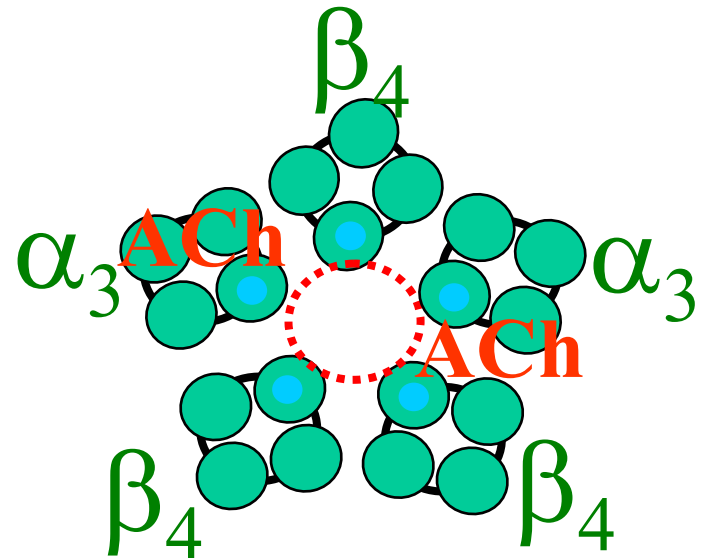
Neurotransmissão Colinérgica no Gânglio Autônomo



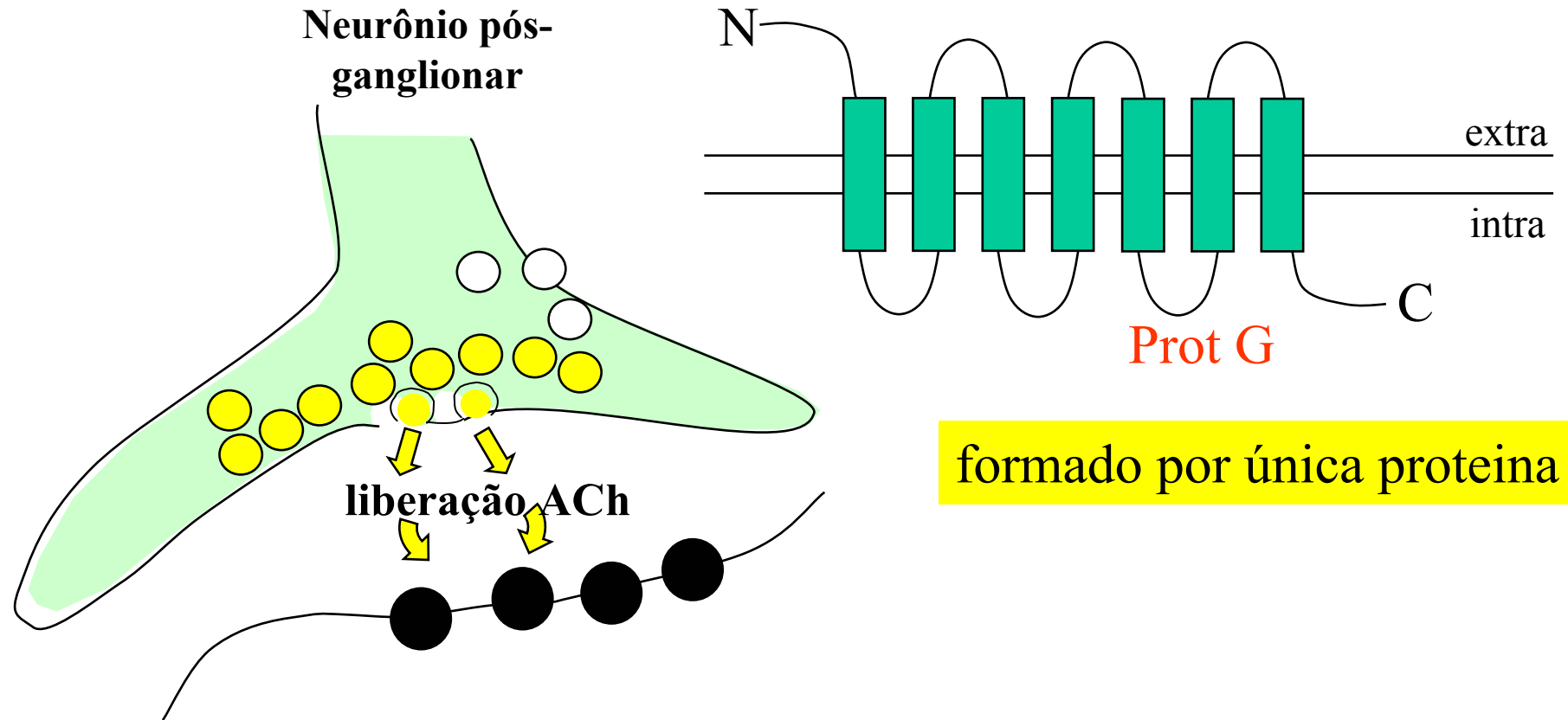
Os receptores presentes na membrana pós-sináptica dos dendritos do neurônio pós-ganglionar são NICOTÍNICOS (Nn).



Cinco subunidades formam o canal catiônico não específico

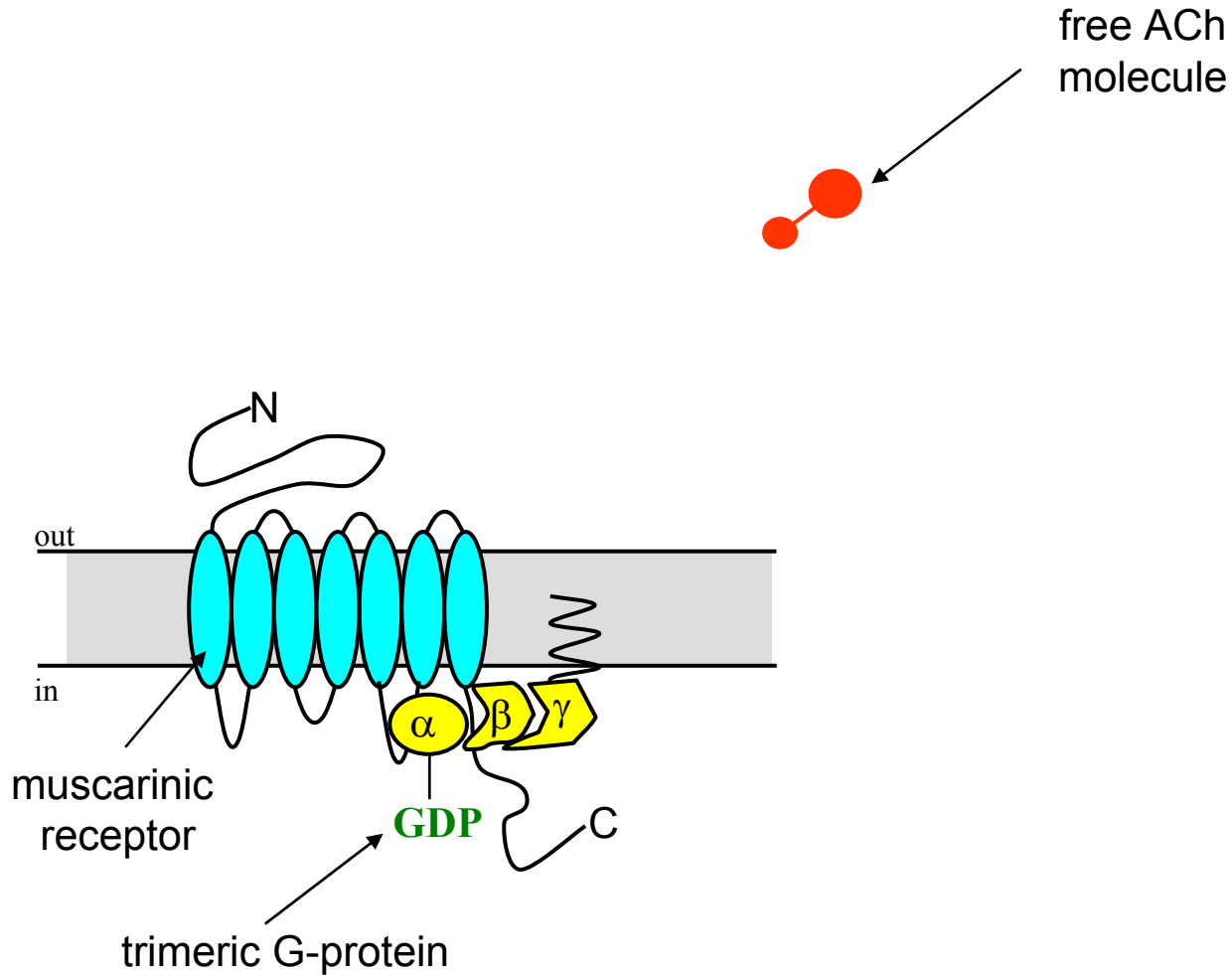


Neurotransmissão Colinérgica na Junção Neuro-efetora

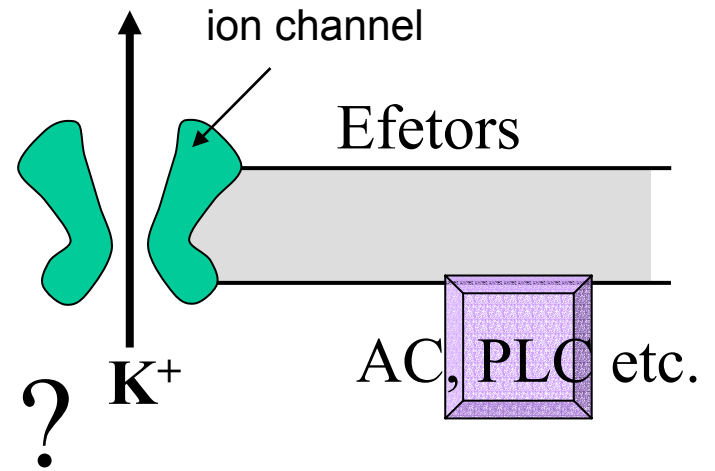
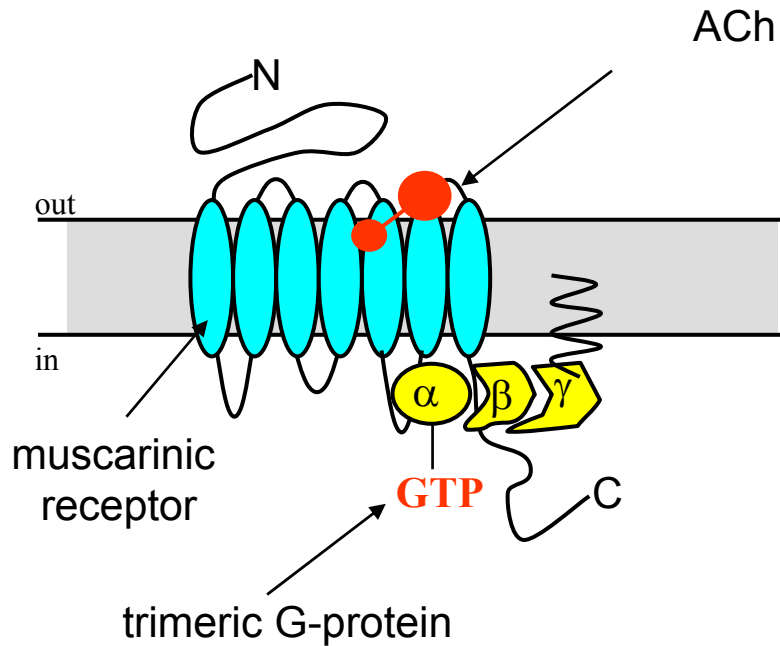


Os receptores pós-sinápticos na membrana das células da junção neuro-efetora ganglionar das fibras parassimpáticas são **MUSCARÍNICOS**.

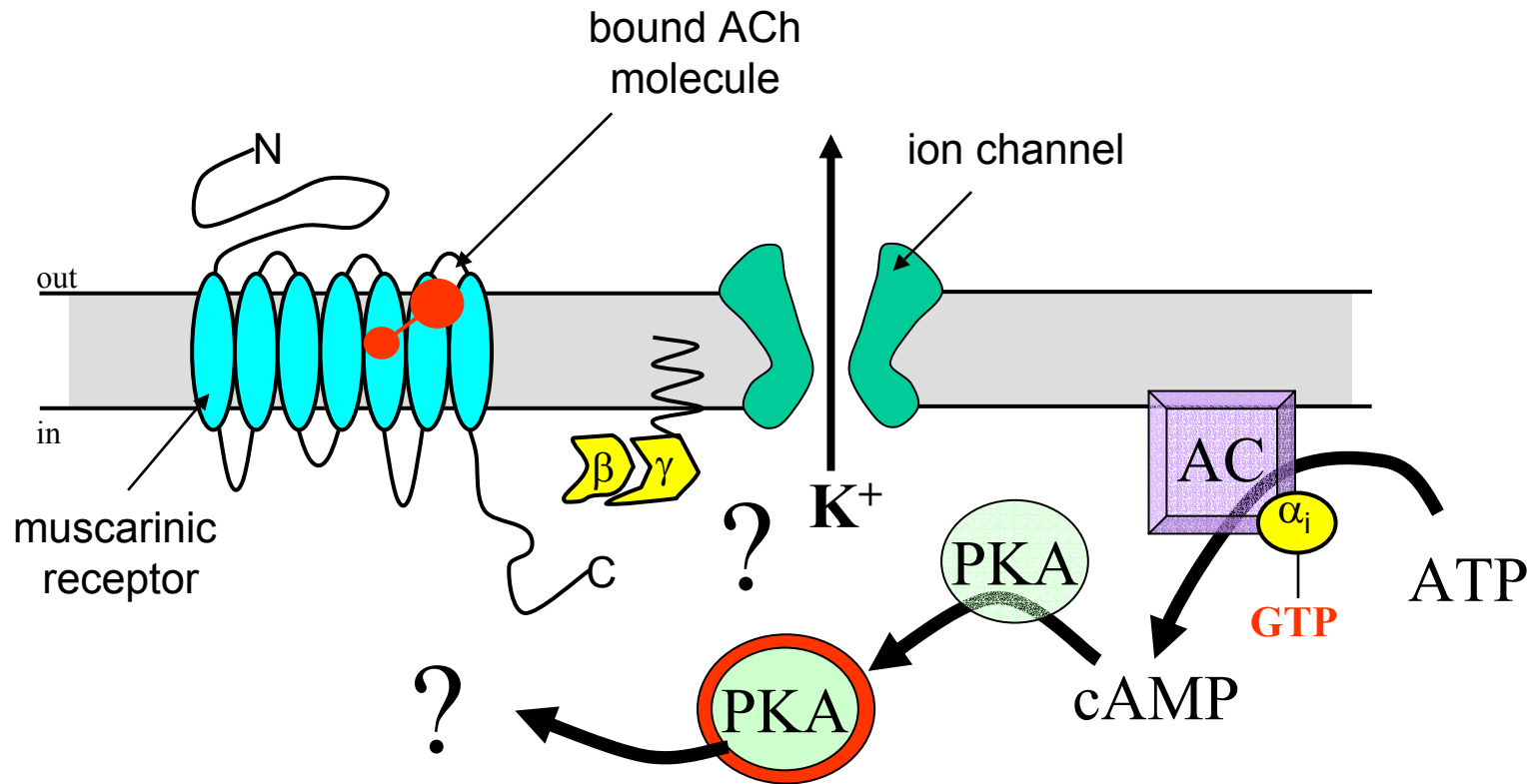
Mecanismo de Transdução de Sinais



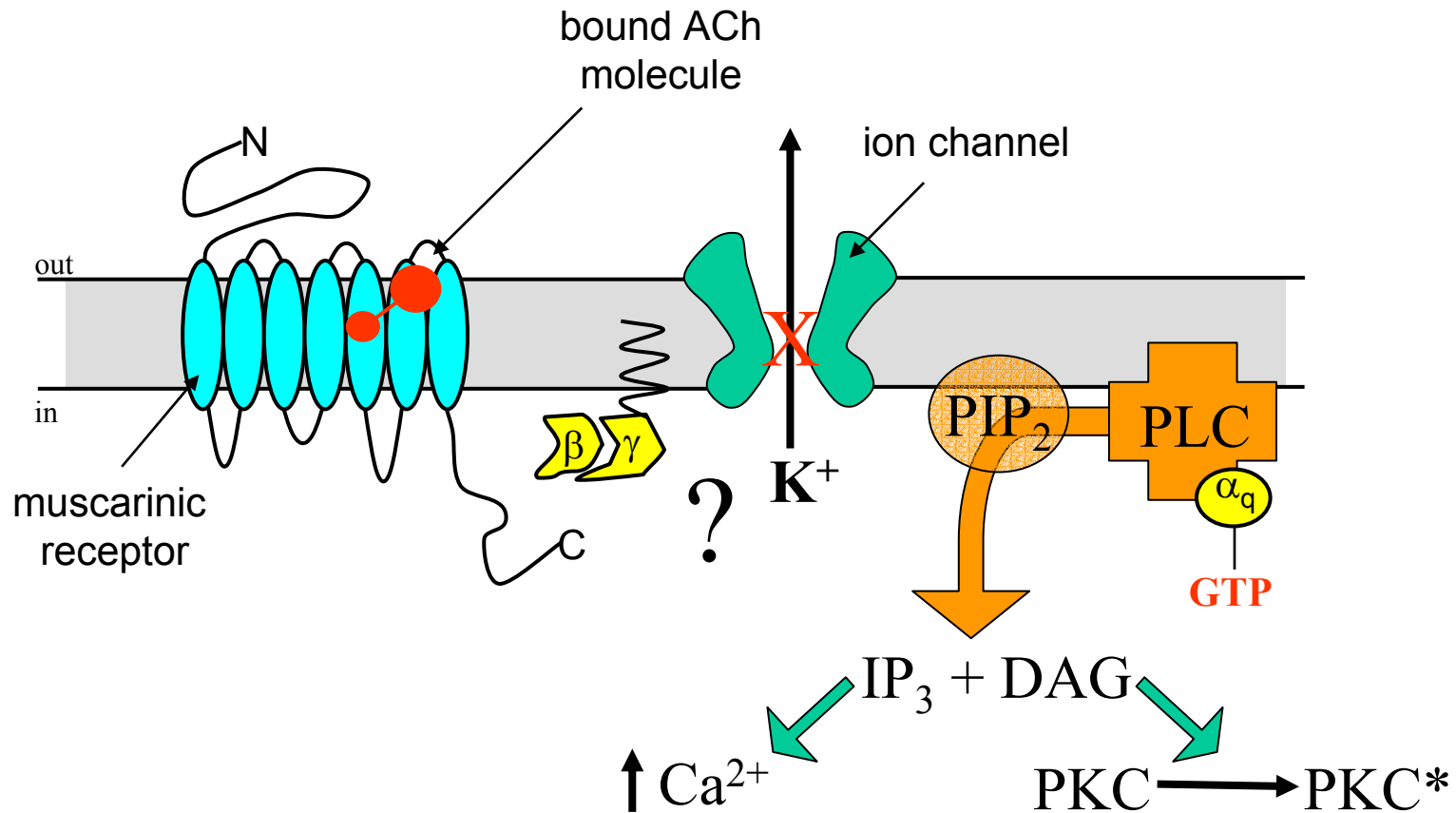
Mecanismo de Transdução de Sinais



e.g. M_2 (cardiac) coupled via G_i



e.g. M_3 (smooth muscle, glands) coupled via G_q



M1	geralmente G_q/G_{11}	Ativa PLC	$\uparrow [Ca^{2+}]_i$, $\uparrow PKC$ fecha canais K^+ (M corrente)
M2	geralmente G_i	Inibe adenilato ciclase	$\downarrow cAMP$, $\downarrow PKA$ Abre canais K^+ (G_{IRK})
M3	geralmente G_q	Ativa PLC	$\uparrow [Ca^{2+}]_i$, $\uparrow PKC$, $\uparrow cGMP$
M4	presume-se G_i	Inibe adenilato ciclase	
M5	presume-se G_q/G_{11}	Ativa PLC	

Consequências Fisiológicas da Estimulação dos Receptores Muscarínicos

- Redução frequência cardíaca (M2) e vasodilatação (M3) (cels endoteliais – **(NÃO depende do PSimpático)**).
- Aumento salivação e lacrimejamento (M3)
- Contração do músculo liso (M3) levando ao aumento da motilidade gástrica, contração da bexiga e broncoconstrição.
- Aumento suco gástrico (M1) e secreção do muco (M3)
- Constrição da pupila e contração do músculo ciliar (M3)
- Promove sudorese (M3) (**NÃO é PSimpaticomimético)**)
- Efeitos centrais - excitação, aumento memória (M1), tremor (M2)

Objetivos

- 1. Breve Introdução: Estrutura e Função do Sistema Nervoso.**
- 2. Comparar Anatomia e Fisiologia Básicas do SNA Simpático com o Parassimpático (PS).**
- 3. Síntese e liberação de Acetilcolina e Farmacologia dos seus receptores (muscarínicos e nicotínicos) na neurotransmissão em sinapses colinérgicas e ganglionares autonômicas.**
- 5. Efeitos das drogas parassimpaticomiméticos na transmissão colinérgica e estimuladores ganglionares.**

Conceitos

Colinérgicas: influenciam a atividade dos receptores colinérgicos. Mimetizam ou bloqueiam as ações da ACh.

Seis categorias:

- i) Agonistas Muscarínicos – **mimetizam**
- ii) Antagonistas Muscarínicos – bloqueiam
- iii) Estimuladores Ganglionares – **mimetizam**
- iv) Bloqueadores Ganglionares – bloqueiam respostas
- v) Bloqueadores Neuromusculares – bloqueiam ACh
- vi) Inibidores Colinesterase – **previnem degradação da ACh**

Parassimpaticomiméticas: Drogas que produzem respostas de órgãos terminais semelhantes às produzidas pelo estímulo do nervo parassimpático. Pertencem ao grupo de substâncias conhecidas como **Colinomiméticas** (atuam de forma direta ou indireta nos locais dos receptores colinérgicos para produzir suas respostas).

Agentes Colinomiméticos



```
graph TD; A[Agentes Colinomiméticos] --> B[Ação Direta]; A --> C[Ação Indireta]; B --> D[Agonistas do Receptor]; C --> E[Inibidores da Colinesterase]; D --> F["Ésteres da Colina (betanecol, carbacol, metacolina)"]; D --> G["Alcalóides (pilocarpina, muscarina, oxotremorine, nicotina)"]; E --> H["Carbamatos (neostigmina, fisostigmina)"]; E --> I["Organofosfatos (isofluorato, ecotiofato)"];
```

Ação Direta

Agonistas do Receptor

Ésteres da Colina
(betanecol,
carbacol, metacolina)

Alcalóides
(pilocarpina, muscarina,
oxotremorine, nicotina)

ACETILCOLINA

Ação Indireta

Inibidores da Colinesterase

Carbamatos
(neostigmina,
fisostigmina)

Organofosfatos
(isofluorato,
ecotiofato)

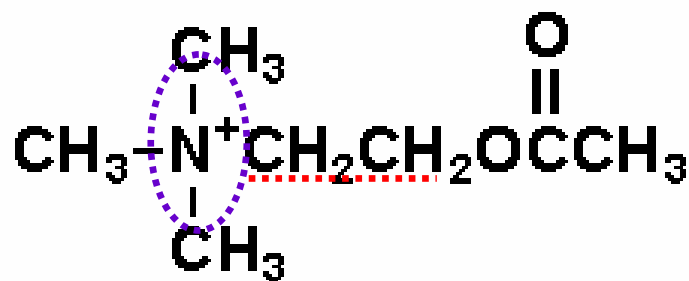
COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO DIRETA (Sintéticos)

(ÉSTERES DA COLINA)

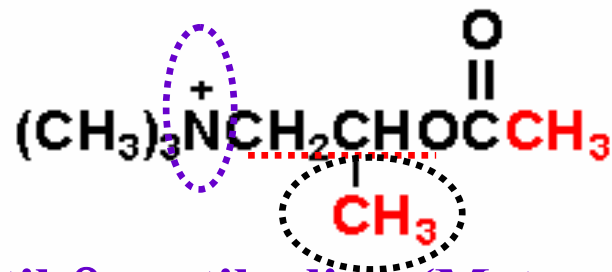


Síntese de Drogas Parassimpaticomiméticas

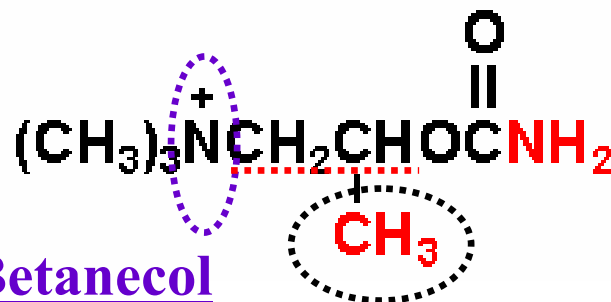
❖ Modificações na estrutura da molécula ACh levaram ao desenvolvimento de compostos derivados de ésteres da colina clinicamente mais importantes do que a ACh.



Acetilcolina



Acetil-β-metilcolina (Metacolina)



Betanecol

Usos Terapêuticos - Agonistas Derivados dos Ésteres da Colina



TGI/Urinário

❖ - **Betanecol (*Urecholine*) *** – trata retenção urinária (pós operatório e neurogênica) e atua como estimulador da motilidade gastrointestinal (vias oral ou s.c.).

Odontologia

❖ **Cevimeline (*Evoxac*)** – sialogogo (xerostomia=boca seca)

* Resistente à ação da colinesterase

Usos Terapêuticos - Agonistas Derivados dos Ésteres da Colina



Oftalmologia

- ❖ **Cloreto de ACh (*Miochol*)** - miose rápida (ex.: cirurgia catarata)
- ❖ **Carbacol (*isopto cachol*)** - glaucoma (reduz pio) e causa miose (cirurgia oftálmica)

Diagnóstico

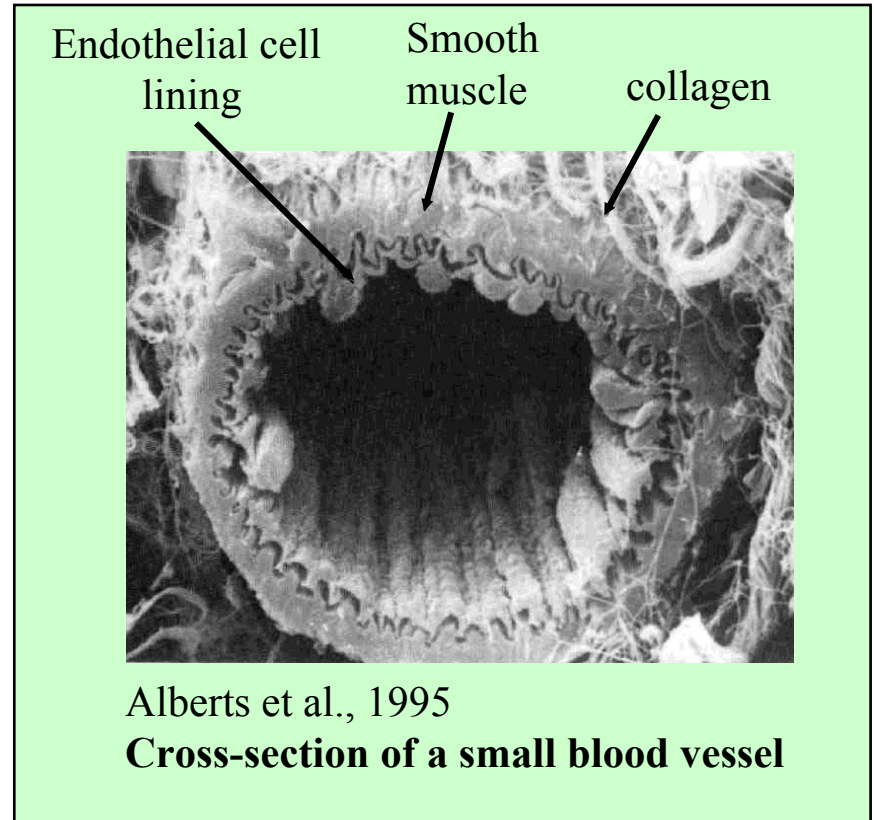
- ❖ **Metacolina*** – instrumento de diagnóstico (ex.: disautonomia, envenenamento pelo alcalóide Beladona e teste de reatividade das vias aéreas em indivíduos asmáticos).

* Resistente à ação da colinesterase

Vasodilatação

Agonistas muscarínicos atuam via receptores (M3) nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos. As Cels endoteliais em seguida liberam óxido nítrico (NO) no músculo liso vascular causando assim relaxamento.

A importância fisiológica dos receptores muscarínicos nas cels endoteliais ainda não é muito compreendida.



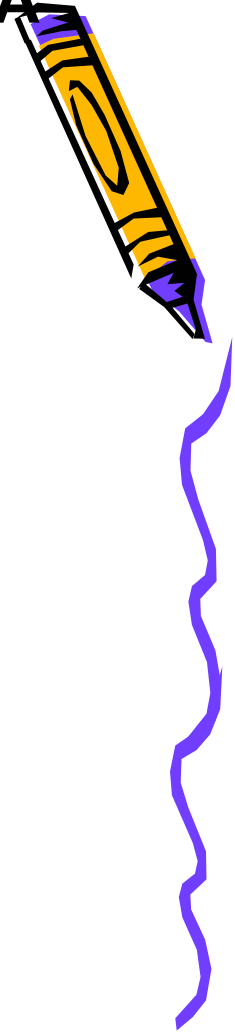
Contra-indicação - Agonistas Derivados dos Ésteres da Colina



- ❖ **Hipertiroidismo (causa arritmia)**
- ❖ **Asma (aumenta reatividade das vias aéreas)**
- ❖ **Insuficiência Coronariana (aumenta queda da resistência periférica)**
- ❖ **Úlcera péptica (aumenta atividade TGI/secção HCl)**
- ❖ **Obstrução mecânica da bexiga ou TGI (força o esvaziamento)**

TOXICIDADE DOS ÉSTERES DA COLINA

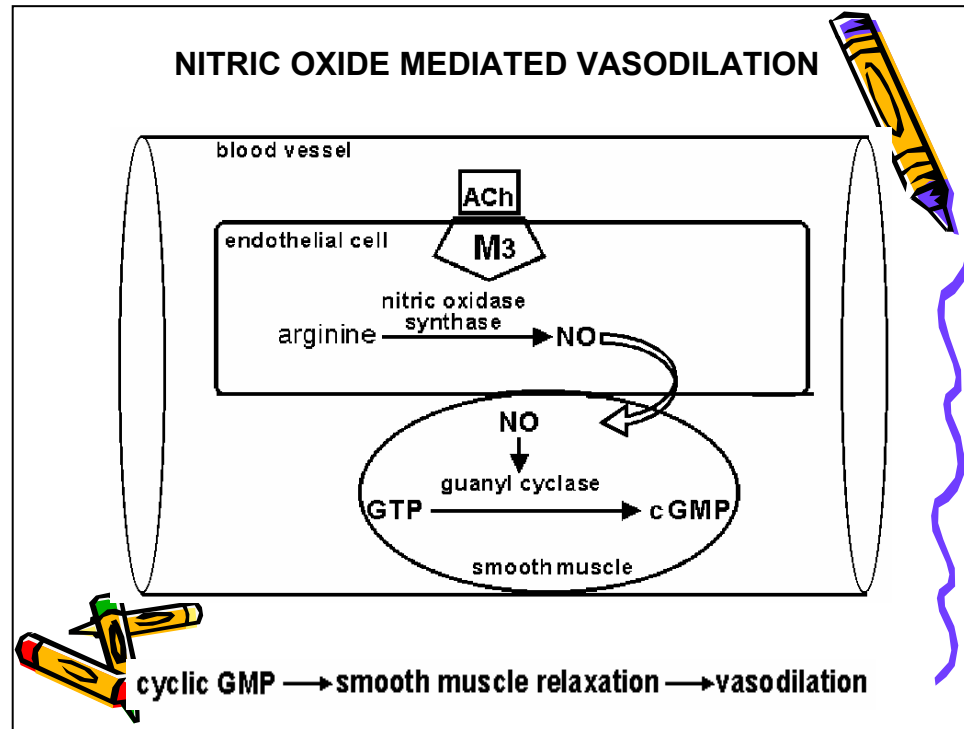
- ❖ Rush cutâneo
- ❖ Sudorese (diaphoresis)
- ❖ Cólicas abdominais
- ❖ Contrações bexiga
- ❖ Espasmos na acomodação visual
- ❖ Miose
- ❖ Cefaléia
- ❖ Salivação
- ❖ Broncoespasmo
- ❖ Lacrimejamento
- ❖ Hipotensão
- ❖ Bradicardia



....próxima aula

ALCALÓIDES COLINÉRGICOS





Ach acts at M3 site, causing activation of nitric oxide synthase. NO diffused to smooth muscle activating guanyl cyclase and changing GTP to cGMP to cause vasodilation.

Principais Funções do SNA Parassimpático

- Favorece a conservação de energia
- Reduz frequência cardíaca
- Promove secreção glandular
- Protege a retina do excesso de luz
- Promove o esvaziamento de cavidades
- Favorece descanso e reparação
- Antagoniza fisiologicamente o SNA Simpático