

24

CAPÍTULO

VIAS INTEGRATIVAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO NO CONTROLE DO TRATO GASTROINTESTINAL

Izabela Martina Ramos Ribeiro
Vagner Roberto Antunes

24.1 ANATOMIA FUNCIONAL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A expressão “sistema nervoso autônomo” (SNA) foi proposta inicialmente no início do século 20 para descrever um sistema de nervos que regulam a função de todos os tecidos e órgãos inervados ao longo do corpo, o que compreende a inervação das glândulas, vísceras, vasos sanguíneos e alguns outros tecidos. Esta é sinônimo do termo “sistema nervoso vegetativo” que já se tornou obsoleta. Apesar desta denominação, hoje sabemos que o SNA, não é totalmente autônomo

e que suas funções são coordenadas pelas regiões superiores do sistema nervoso central (SNC).

O SNA é comumente dividido em três partes: sistema nervoso simpático, sistema nervoso parassimpático e sistema nervoso entérico, constituído pelos plexos intramurais em uma intrincada rede de neurônios que se situam na parede das vísceras e que participam do controle de várias funções dos órgãos ali localizados.

A divisão entre alças simpática e parassimpática do SNA foi baseada no arranjo neuroanatômico desde suas aferências que partem do sistema nervoso central até atingirem os tecidos-alvo e foi separada desta forma, obedecendo alguns critérios, tais como: i) a distribuição dos órgãos inervados; ii) os efeitos opostos a partir da estimulação dos nervos; iii) o desenvolvimento embrionário; e iv) os efeitos provocados por substâncias exógenas (ex: adrenalina, pilocarpina, atropina) nos órgãos efetores.

Os neurônios simpáticos e parassimpáticos que inervam os órgãos-alvo têm sua origem no SNC tanto no tronco cerebral quanto na medula espinal, enviando seus axônios para estruturas agrupadas de corpos celulares denominadas gânglios, sendo desta forma denominados “neurônios pré-ganglionares”. A partir dos gânglios, uma nova série de axônios se projeta em direção aos órgãos inervados, quando são então denominados “neurônios pós-ganglionares”. Há uma diferença estrutural entre as duas divisões do SNA, sendo que a alça simpática possui axônios pré-ganglionares curtos que terminam em gânglios localizados próximos à coluna vertebral e seus axônios pós-ganglionares são longos e se incorporam a nervos periféricos se estendendo por todo o organismo até chegarem aos órgãos-alvo. Por outro lado, a alça parassimpática caracteriza-se por apresentar axônios pré-ganglionares que emergem do SNC e fazem suas sinapses ganglionares próximo aos órgãos-alvo, desta forma, suas fibras pré-ganglionares são longas. Seus gânglios e plexos estão situados próximos aos órgãos-alvo ou até mesmo na parede das vísceras e portanto suas fibras pós ganglionares são curtas. Essas diferenças estruturais na organização espacial das fibras pré e pós ganglionares estão demonstradas na **Figura 24.1**.

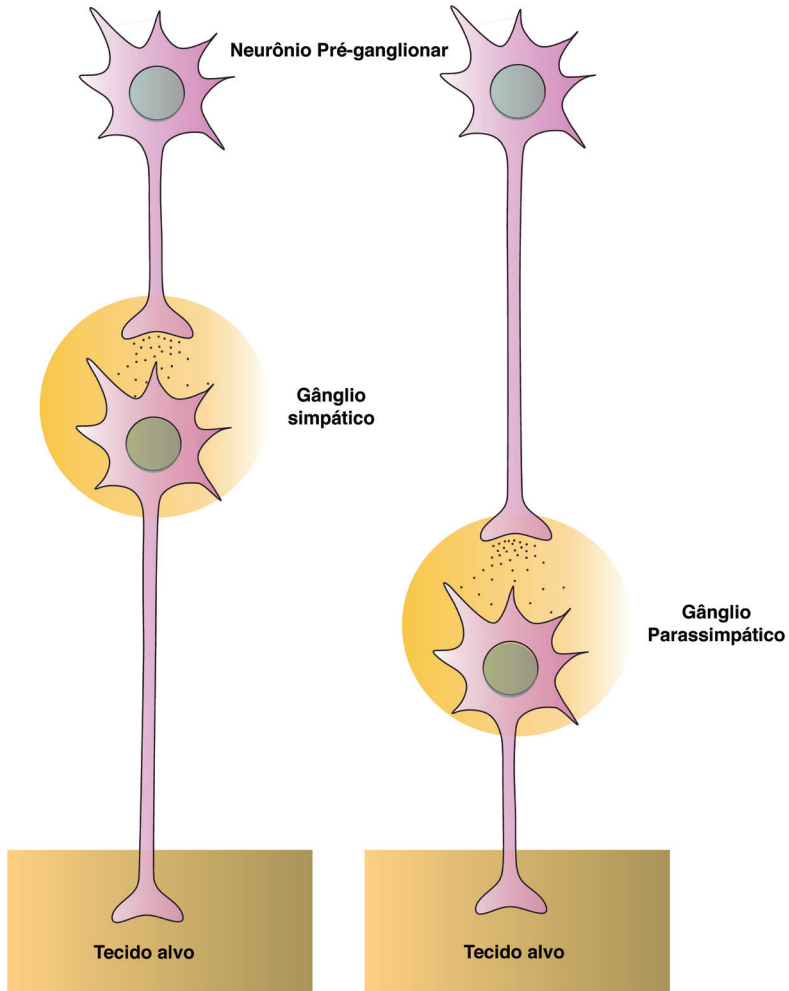


Figura 24.1 – Diferenças estruturais na organização espacial das fibras pré e pós-ganglionares do Sistema nervoso autônomo.

Essa organização estrutural do SNA (uma sinapse periférica entre o SNC e o órgão-alvo) permite que o axônio de um só neurônio pré-ganglionar estabeleça sinapses com inúmeros neurônios pós-ganglionares. Por sua vez, cada um destes neurônios se ramifica no território-alvo, resultando em uma ação funcional difusa.

A transmissão dos sinais a partir dos neurônios pré-ganglionares para os neurônios pós-ganglionares e destes para os órgão-alvo é feita por meio de sinap-

se química. Todos os neurônios pré-ganglionares (simpáticos e parassimpáticos) são colinérgicos e usam acetilcolina como neurotransmissor. Já a neurotransmissão pós-ganglionar não é exclusiva de um neurotransmissor, mas utiliza diversos co-transmissores como o polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP), óxido nítrico (NO), noradrenalina (NA) etc.

As ações das alças simpática e parassimpática do SNA, são geralmente rápidas e antagônicas e, por esse motivo, não é incomum encontrar referências às funções da alça simpática como “funções de luta e fuga” do inglês *fight or flight*, enquanto se referem às funções parassimpáticas como *rest and digest*, ou seja, “repouso e digestão”. Essas descrições se referem principalmente ao fato de que há um reconhecido envolvimento da alça simpática na homeostasia das situações de emergência, enquanto descreve a atuação parassimpática nas funções de homeostasia no repouso fisiológico, em particular as funções digestivas. Contudo, embora tenha sido amplamente aceita por um longo período, essa generalização da atividade do SNA não é mais aceita, pois inúmeros estudos demonstram que a alça simpática também participa da “homeostasia de repouso”, enquanto a atividade parassimpática é muito importante em diversas situações de “emergência”. Mais importante ainda destacar que as duas alças do SNA interagem continuamente na regulação das funções do organismo de maneira controlada e direcionada.

Neste capítulo uma ênfase será concedida ao controle central das funções gastrointestinais. Os neurônios que se originam centralmente projetando-se para o trato gastrointestinal são responsáveis pela manutenção das funções de digestão e absorção dos nutrientes provindos dos alimentos ingeridos, secreção, motilidade intestinal e defecação, mecanismos de defesa e perfusão vascular.

A inervação autonômica das vísceras digestivas é complexa. Um grande número de neurônios pode ser encontrado de maneira dispersa ou reunida em plexos ou gânglios onde coexistem vários tipos de neurônios, diversos neurotransmissores e receptores distintos, o que caracteriza uma difusa e importante ação funcional na motilidade digestiva e vascular. Foi exatamente o aprofundamento dos estudos nessa complexidade e variedade morfofuncional que levou os fisiologistas a propor uma terceira divisão do SNA: a divisão **gastroentérica** sendo esta, uma divisão controlada tanto pela alça simpática, quanto pela parassimpática do SNA.

As pesquisas acerca desta nova divisão do SNA levou os cientistas a verificarem uma extensa rede de neurônios localizados na parede das vísceras dividindo-se em dois plexos distintos porém, interconectados: o plexo **mioentérico** (localizado entre as camadas circular e longitudinal de músculo liso) e relacionado com a produção dos movimentos peristálticos e o plexo **submucoso** (localizado entre a camada circular de músculo liso e a camada mucosa), relacionado com a secreção glandular.

Nessa rede de neurônios além dos neurônios eferentes que controlam a musculatura lisa, as glândulas produtoras de muco e o diâmetro dos vasos

sanguíneos locais, foi descrita uma outra rede de neurônios sensoriais (aférentes) responsáveis por gerar informações acerca da tensão da parede das vísceras, bem como neurônios capazes de processar informações químicas provenientes das vísceras. Esses neurônios são responsáveis pelo fornecimento de importantes informações químicas e mecânicas acerca dos estados dos órgãos viscerais a centros superiores localizados no SNC. Nesses centros, as informações são processadas e respostas reflexas são geradas a fim de corrigir ou atuar na manutenção de importantes funções viscerais. A transmissão da informação sensorial dos órgãos viscerais até o SNC, bem como as respostas eferentes geradas nos centros superiores a fim de controlar as funções viscerais serão tratadas a seguir.

24.2 TRANSMISSÃO DA INFORMAÇÃO SENSORIAL – DO ÓRGÃO AO CÉREBRO

O SNA dispõe de dois modos diferentes de controle das funções do organismo, um “modo reflexo”, que envolve o recebimento de informações provenientes dos órgão ou sistema e a programação e execução de uma resposta apropriada. Desta forma, os reflexos podem ser apenas locais, ou seja, situados nas próprias vísceras ou exigir uma ação central, envolvendo desta forma transmissão neuronal e circuitos do SNC. Outra forma de controle utilizada pelo SNA para manutenção das funções vitais é o denominado “modo comando” que envolve a ativação do SNA por meio de regiões corticais ou subcorticais do SNC. De qualquer forma, tanto respostas reflexas em sua maioria, quanto as respostas de comando tem origem em regiões centrais, as quais se projetam através uma série de poucas ou várias interconexões (dependendo da sua natureza simpática ou parassimpática) até os órgãos-alvo.

A inervação aferente do trato gastrointestinal envolve os nervos vago e esplâncnicos e utilizam diversos tipos de transduções especializadas de sinais mecânicos e químicos provenientes dos órgãos ali localizados até o SNC, onde as informações são processadas e uma resposta efetora é então gerada, caracterizando uma alça reflexa importante na manutenção das funções gastrointestinais.

A transmissão da informação proveniente do trato gastrointestinal pode ascender até o SNC tanto pela alça parassimpática (neurotransmissão vagal) quanto pela via simpática (neurotransmissão simpática) dependendo, dessa forma, da origem e do tipo de estímulo percebido.

24.2.1 NEUROTRANSMISSÃO VAGAL

Aproximadamente 85% das fibras nervosas do nervo vago (décimo par dos nervos cranianos) são aferente e na sua maioria não mielinizadas. Esses aferentes

monitoram eventos mecânicos e químicos relacionados com o trato gastrointestinal. Os aferentes vagais exibem especificidade quanto aos estímulos que os afetam, podendo esses ser estímulos mecânicos (distensão, contração, cisalhamento) ou químicos (mudanças na composição dos gases, estímulos osmóticos, mudanças na concentração de glicose, prótons, íons, proteínas etc).

Os aferentes vagais ascendem as informações provindas das vísceras até um importante núcleo sensitivo visceral localizado no bulbo chamado de Núcleo do Trato Solitário (NTS). O NTS é responsável por uma importante função integrativa dos sinais provindo das vísceras. A partir deste núcleo, uma série de interneurônios se projetam para importantes núcleos na medula espinal, tronco cerebral, hipotálamo e prosencéfalo, também recebendo *inputs* sinápticos de todas essas áreas.

24.2.2 NEUROTRANSMISSÃO SIMPÁTICA

Os receptores sensoriais simpáticos estão situados na camada serosa, nos menestrais, na parede de alguns órgãos e na mucosa gastrointestinal. A maior parte desses aferentes sensoriais parece ser mecanorreceptora e reagem contra distensão e contração dos órgãos, enquanto alguns também reagem a estímulos químicos que ocorrem, por exemplo, durante processos inflamatórios ou isquêmicos de alguns órgãos. Esses são denominados “aferentes polimodais” por não sinalizarem eventos específicos. A atividade desses aferentes pode estar relacionada com nocicepção e desconforto.

As informações provindas dos aferentes simpáticos localizados nas vísceras ascendem através da medula espinal em direção aos núcleos de controle autonômico localizados no cérebro e são, desta forma, denominados *aferentes espinais* ou *aferentes simpáticos*. Ambos termos identificam o início de uma via reflexa que resultará controle autônomo para a região em foco.

Os aferentes espinais viscerais se conectam com neurônios de segunda ordem na substância cinzenta da medula espinal e se projetam para centros supraespinais localizados no tronco cerebral (bulbo rostral ventrolateral, bulbo ventromedial, núcleo caudal da Rafe, região A5 da ponte), hipotálamo (núcleo paraventricular do hipotálamo e hipotálamo lateral) e tálamo.

24.3 TRANSMISSÃO DA RESPOSTA EFERENTE – DO CÉREBRO AO ÓRGÃO

24.3.1 NEUROTRANSMISSÃO VAGAL

Os neurônios pré-motores parassimpáticos que se projetam para neurônios pré-ganglionares, tem sua origem em um núcleo bulbar denominado de núcleo motor dorsal do vago (DMV- da sigla em inglês *dorsal motor of the vagus*). A partir do DMV a resposta efetora é processada ao nível do gânglio localizado próxi-

mo ao órgão-alvo e neste a informação é então recebida e a resposta processada. A **Figura 24.2** resume a neurotransmissão vagal provinda de áreas superiores do SNC e suas sinapses daí até o órgão-alvo.

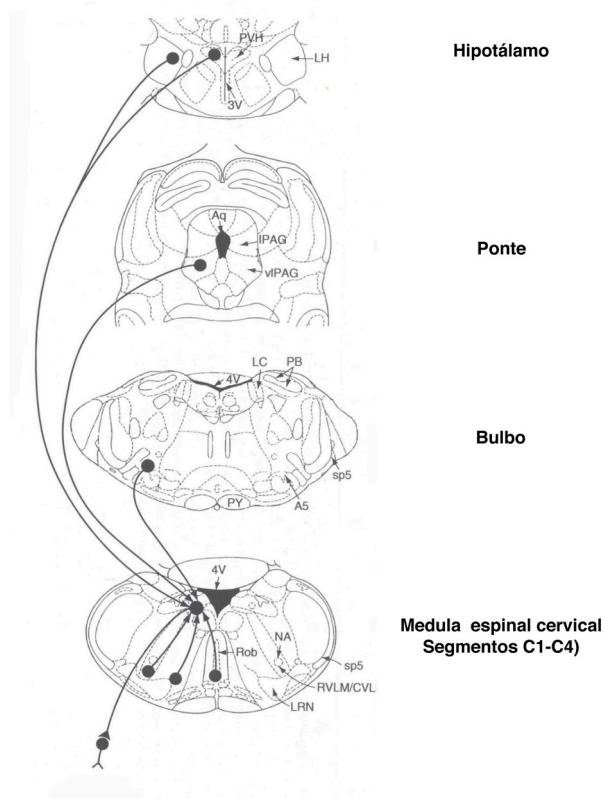


Figura 24.2 – Neurônios pré-motores de neuronios pré-ganglionares parassimpáticos que se projetam para vias aéreas e pâncreas. Núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH); Hipotálamo lateral (LH); Terceiro ventrículo (3V) Substância cinzenta periaquedutal (IPAG); Aqueduto cerebral (Aq); Locus Ceruleus (LC); Parabraquial (PB); Área A5 (A5); Trato piramidal (PY); Quarto ventrículo (4V); Núcleo obscuro (Rob); Bulbo rostral ventro medial (RVLM); Bulbo caudal ventro lateral (CVL); Neurônios noradrenérgicos (NA). Imagem publicada no livro “The Integrative Action of the Autonomic Nervous System- Neurobiology of Homeostasis” de autoria de Wilfrid Jänig. Editora Cambridge, 2006, atualizada para esta publicação.

24.3.2 NEUROTRANSMISSÃO SIMPÁTICA

Os neurônios pré-motores simpáticos estão em diversos núcleos pontinos (núcleo parabraquial, Kölliker-fuse, Barrington), substância cinzenta periaquedutal, núcleos hipotalâmicos e do telencéfalo (núcleo preóptico, complexo amigdalóide, ínsula, córtex infralímbico e córtex propício medial). Destes núcleos, diversos neurônios se projetam para a coluna intermediolateral da medula espinal do 5º

ao 9º nível torácico adentrando o gânglio celíaco. A inervação simpática do trato gastrointestinal superior é feita via nervos esplâncnicos. A **Figura 24.3**, resume a neurotransmissão simpática provinda de áreas superiores do SNC e suas sinapses até o órgão-alvo.

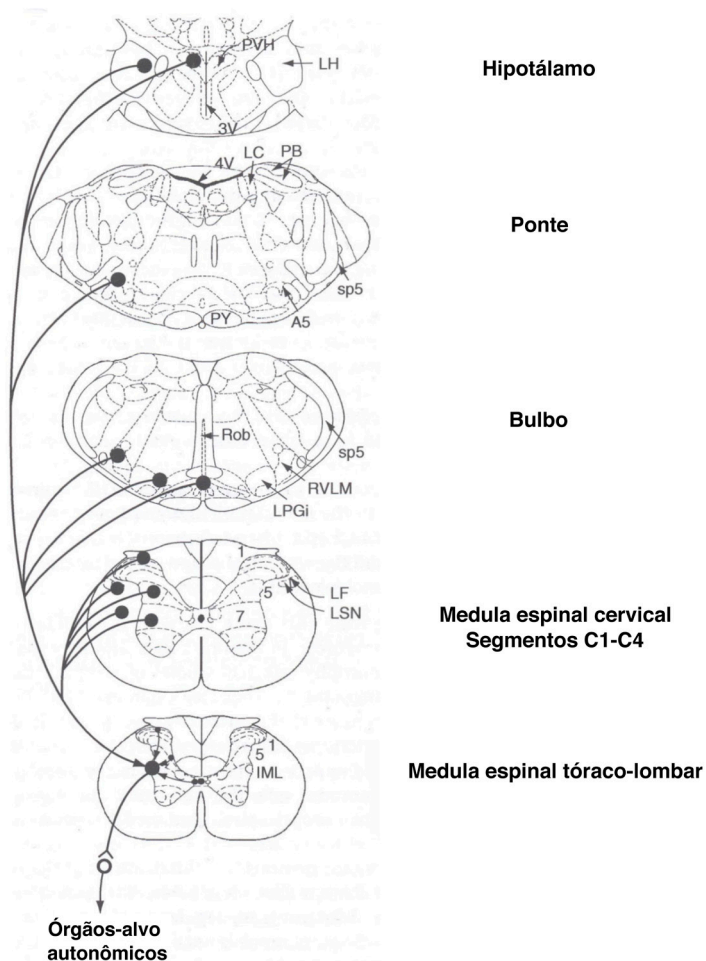


Figura 24.3 – Neurônios pré-motores no tronco cerebral e hipotálamo, interneurônios e neuronios proprioespinais se projetando para neuronios pré-ganglionares simpáticos. Bulbo rostral centro medial (RVLM); Área A5; Hipotálamo Lateral (LH); Núcleo paraventricular do hipotálamos (PVH); Funiculo lateral (LF); Núcleos espano-laterais (LSN); Segmentos cervicais (c1 a c4); Olivas inferiores (IO); Trato piramidal (PY); Trato trigeminal piramidal (sp5); Terceiro ventrículo (3V); Quarto ventrículo (4V); Coluna intermédio-lateral (IML); Locul Ceruleus (LC); Núcleo parabraquial (PB). Imagem publicada no livro "The Integrative Action of the Autonomic Nervous System- Neurobiology of Homeostasis" de autoria de Wilfrid Jänig. Editora Cambridge, 2006, atualizada para esta publicação.

É importante salientar o fato de que a maioria dos órgãos e tecidos é inervada tanto pela divisão simpática quanto pela parassimpática do SNA. Neste caso, os neurônios pós-ganglionares de ambas as alças podem interagir para modular um efeito final. Essa interação pode ser feita de modo antagônico (mais comum) ou sinérgico.

A forma antagônica da ação do SNA é a mais conhecida. Nesta estratégia, a ativação simpática, por exemplo, causa no órgão um efeito oposto à ativação parassimpática. Um exemplo claro é a ação do SNA no controle da glicemia. Um aumento da atividade dos neurônios pré-motores parassimpáticos localizados no DMV, promove um aumento dos disparos do nervo vago para o fígado, o que culmina com uma queda na produção hepática de glicose. Já a ativação da alça simpática promove efeito oposto, aumentando a concentração de glicose provinda do fígado, tanto por uma ação direta neste órgão quanto por ações conjuntas de hormônios contrarreguladores da glicemia em órgãos como pâncreas e adrenal.

A forma sinérgica de ação do SNA, por outro lado é mais rara. Neste caso, tanto a ativação simpática quanto a parassimpática promovem efeitos similares. Um exemplo clássico é a inervação das glândulas salivares onde ambas respostas culminam com o aumento na secreção de saliva.

No entanto, alguns territórios possuem uma inervação exclusiva simpática, como é o caso dos vasos sanguíneos. Neste caso, a atividade simpática é responsável pela manutenção de um tônus vasomotor basal e as variações desse tônus responsáveis pela vasodilatação e vasoconstrição exclusivamente são feitas pelo aumento ou pela diminuição do tônus simpático.

O **Quadro 24.1** mostra as ações das ativações simpática e parassimpática, bem como o mecanismo de ação do sistema nervoso autônomo em cada um dos órgãos viscerais.

Quadro 24.1 – Efeitos da ativação simpáticas ou parassimpáticas nos órgãos-alvo.

Órgão ou Tecido	Ativação Simpática	Ativação Parassimpática	Mecanismo
Bexiga	Enchimento (relaxamento da musculatura lisa e contração do esfíncter interno)	Esvaziamento (contração da musculatura lisa e relaxamento do esfíncter interno)	Antagonista
Esfínteres 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 fluída	Sinergista
Pâncreas endócrino	Redução da secreção de insulina	Aumento da secreção de insulina	Antagonista
Trato gastrointestinal	Diminuição do peristaltismo (relaxamento da musculatura lisa)	Ativação do peristaltismo (contração da musculatura lisa)	Antagonista

Modificada de: Lent, R. *Cem bilhões de Neurônios*, 1ª edição, Editora Atheneu, 2001

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TEFF, K. L. Visceral Nerves: Vagal and sympathetic innervation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 32(5): 2008.
2. BUHMANN, H.; ROUX, C. W.; BUETER, M. The gut-brain axis in obesity. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 28, 2014.
3. KIRKUP, A. J.; BRUNSDEN, A. M.; GRUNDY, D. Receptors and Transmission in the Brain-Gut Axis: Potention for Novel Therapies. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 280, 2001.

4. GRUNDY, D. Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent. *Gut*. 51(suppl I), 2002.
5. RAYBOULD. Visceral perception: sensory transduction in visceral afferents and nutrients. *Gut*. 51(suppl I), 2002.
6. LLEWELLYN-SMITH; VERBENE, A. J. M. **Central Regulation of Autonomic Functions**. 2 ed. Oxford: Oxford University Press, 2011.
7. WILFRID, J. **The Integrative Action of the Autonomic Nervous System - Neurobiology of Homeostasis**. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
8. LENT, R. **Cem bilhões de Neurônios**. São Paulo, Editora Atheneu, 2001.

