

Sistema Colinérgico e Anestesia

Gastão Fernandes Duval Neto, TSA¹

DUVAL NETO G F - Parasympathetic nervous system and anesthesia.

Key Words: CHOLINERGIC SYSTEM; PARASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

O conhecimento da anatomia, bioquímica e fisiologia do sistema nervoso autônomo (adrenérgico colinérgico), particularmente dos sítios juncionais, receptores, vias aferentes e eferentes, é um pré-requisito para o entendimento da Farmacologia de muitas das drogas utilizadas em anestesia clínica.

O sistema nervoso autônomo tem sido denominado de sistema involuntário, por regular as funções fisiológicas de maneira automática, isto é, sem controle consciente, mantendo, dessa forma, a homeostase do organismo. O sucesso de qualquer procedimentos anestésico depende de uma perfeita manutenção da homeostase do organismo, durante o trauma anestésico/cirúrgico, através do controle da resposta autônoma ao mesmo.

fisiologicamente, o sistema nervoso autônomo possui duas funções básicas:

- Manter o meio interno do organismo com capacidade de garantir uma função ótima de seus órgãos e sistemas.

Preparar e capacitar o organismo de defesas durante os períodos de agressão que ponham em risco a homeostase orgânica¹.

Anatomofisiologia

Classicamente o sistema nervoso autônomo tem sido descrito como tendo duas divisões:

Sistema Nervoso Autônomo Simpático (adrenérgico)

Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático (colinérgico)

O sistema colinérgico exerce suas ações sobre as estrutura orgânicas através da liberação de um neurotransmissor: acetilcolina. Essa porção do sistema nervoso autônomo e responsável pela manutenção e/ou restauração de níveis energéticos durante situações de pré ou pós-estresse, garantindo dessa forma o funcionamento normal de órgãos e sistemas, mantendo a homeostase do organismo, através do equilíbrio entre o sistema adrenérgico/colinérgico (Tabela I).

Tabela 1- Efeitos opostos do sistema colinérgico/adrenérgico

Órgão/função	Adrenérgico	Colinérgico
Coração		
Frequência	+++	- - -
Inotropismo	+++	-
Condução	+++	- -
Musculatura lisa		
Vascular	+++,- -	-
Brônquica	- -	+++
G.I.	- -	++
Esfíncteres	++,-	- -
Biliar	- -	++
Útero	++,-	+,-
Íris	- -	++
Geniturinária	- -	++
Esfíncteres	++	- -
Glândulas		
Respiratórias	- -	+++
Sudoríparas	++	0
Salivares	±	++
Gástricas	- -	++

Adaptado ref 1

Estruturação anatômica do sistema colinérgico

O sistema colinérgico se origina de dois níveis do sistema nervoso: cranial e medular sacral^{1,2}.

¹ Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas - UFPEL.

Correspondência para Gastão Fernandes Duval Neto
Rua Gen. Telles, 645/302
96010 - Pelotas - RS

Recebido em 7 de março de 1991
Aceito para publicação em 16 de março de 1991
© 1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Origem cranial as fibras pré-ganglionares craniais têm sua origem nos núcleos de quatro pares de nervos cranianos.

- III par craniano (óculo-motor)
- VII par craniano (facial)
- IX par craniano (glossofaríngeo)
- X par craniano (vago)

Nervo óculo-motor: suas fibras pré-ganglionares se originam no mesencéfalo, núcleo Edinger-Westphal, fazendo sinapse no gânglio ciliar ao nível da órbita, dirigindo-se para a íris (esfíncter muscular da íris - miose) e corpo ciliar (contração durante acomodação para visão próxima).

Nervo facial: suas fibras pré-ganglionares se originam no núcleo do nervo facial, formando o nervo corda do tímpano, fazendo sinapse em gânglios das glândulas salivares submandibulares e submaxilares, bem como com o gânglio esfenopalatino, innervando as glândulas lacrimais (hipersecreção).

Nervo glossofaríngeo: suas fibras pré-ganglionares fazem sinapse no gânglio ótico, dando a inervação da glândula parótida (hipersecreção) e glândulas mucosas do nariz, boca e faringe (hipersecreção).

Nervo vago: suas fibras pré-ganglionares se originam na medula oblonga no núcleo dorsal do vago e núcleo "ambigus". O X par craniano é responsável por 75% da atividade do sistema colinérgico, através da

inervação do coração, pulmão, esôfago, estômago, intestino delgado, porção proximal do cólon, fígado, vesícula, pâncreas e porção superior dos ureteres³.

Origem sacral: as fibras pré-ganglionares se originam na substância cinzenta do corno intermediolateral dos segmentos S₂, S₃, S₄ medulares.

Em contraste com o sistema adrenérgico, no sistema colinérgico as fibras pré-ganglionares passam diretamente para o órgão que vão innervar. O corpo celular da fibra pós-ganglionar está situado em gânglio próximo ou no interior da víscera innervada, que geralmente não é visível. A proximidade entre o gânglio e a víscera limita a distribuição da inervação por muitos órgãos, sendo que, assim, a resposta ao estímulo colinérgico é limitada em extensão. Por exemplo, a bradicardia por aumento de tônus vagal pode acontecer sem a concomitante alteração da salivação ou da motilidade intestinal^{2, 3}.

Tradicionalmente, o sistema nervoso autônomo tem sido revisado somente na sua porção periférica eferente (motor), mas é importante lembrar que o sistema colinérgico é, também, constituído de vias aferentes, as quais se originam em estrutura viscerais, constituindo-se como a primeira linha de arcos reflexos (vide receptores cardiovasculares),

• Neurotransmissão e neurotransmissores

Através do neurotransmissor, acetilcolina, o impulso nervoso colinérgico evoca respostas da musculatura lisa, da musculatura cardíaca, da musculatura estriada voluntária, das glândulas exócrinas, dos neurônios pós-sinápticos, os quais liberam neurotransmissores específicos (ex.: catecolaminas) e de neurônios pré-sinápticos, os quais inibem setores do sistema adrenérgico⁴.

Síntese

A acetilcolina é sintetizada nos terminais nervosos colinérgicos, na região pré-sináptica. A colina tem origem na dieta e é absorvida por transporte ativo através da membrana do terminal nervoso. O acetato é originário da acetilcoenzima A (Acetil-CoA) derivada do metabolismo intermediário. A acetilcolina se forma pela ação de uma enzima, a colinoacetilase, a qual está presente na mitocôndria. Essa enzima catalisa a acetilação da colina com acetilcoenzima A para produzir acetilcolina. A acetilcolina formada é estocada em vesículas claras e pequenas no terminal nervoso. Cada vesícula contém em torno de 10.000 mols. da substância^{4, 5}.

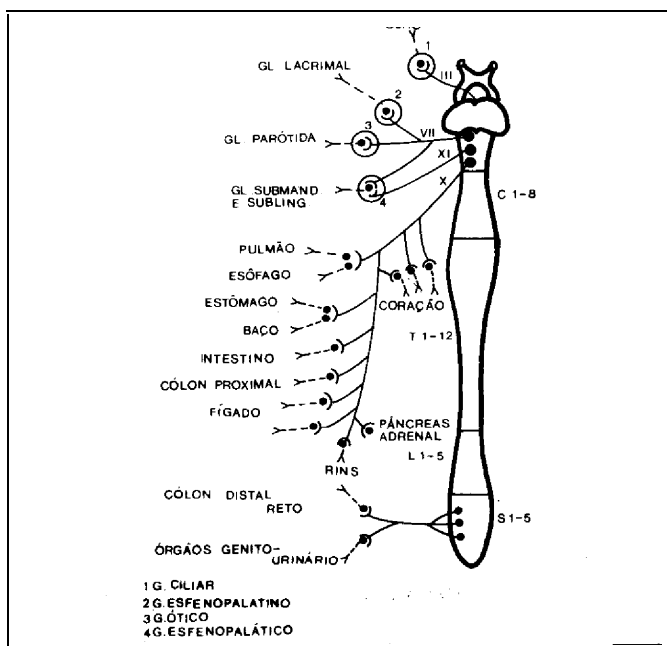


Fig. 1 Distribuição de nervos colinérgicos.

Liberação

O potencial de ação neuronal e o ativador do fenômeno de liberação de acetilcolina dos terminais nervosos colinérgicos. O potencial de ação possibilita a entrada de Ca^{++} para o interior desse terminal, através da membrana celular. Essa entrada se dá pela interação com proteínas especiais, que formam canais iônicos, os quais conectam o meio interno com o meio externo da célula nervosa. Possivelmente esses canais de Ca^{++} estejam localizados lateralmente as zonas ativas da membrana dos neurônios colinérgicos. A zona ativa é o local dessa membrana onde as vesículas se fundem com a mesma, liberando a acetilcolina, através do fenômeno denominado exocitose^{6,7}.

Os canais protéicos por onde passa o Ca^{++} são abertos por alteração de voltagem (voltagem dependente), a qual é gerada pelo potencial de ação do axônio colinérgico (alteração na concentração de Na^+/K^+ no intra e extracelular). Existem dois tipos de canais de Ca^{++} , um de condução rápida e um de condução lenta. O canal de condução rápida de Ca^{++} é o envolvido na liberação do neurotransmissor do sistema colinérgico. Esse canal é sensível à concentração de cátions inorgânicos divalentes, como por exemplo o Mg^{++} e outros, os quais, em concentrações altas, podem bloquear a liberação de acetilcolina. Em contraste com os canais de condução lenta do Ca^{++} , eles não são afetados por drogas bloqueadoras da condutância desse íon, como por exemplo o verapamil, a nifedipina e o diltiazem, drogas que devido a isso não alteram a liberação de acetilcolina

O mecanismo pelo qual a entrada de Ca^{++} estimula a liberação de acetilcolina não é totalmente conhecido, mas trabalhos científicos recentes, realizados com anticorpos de alta especificidade, têm identificado um grupo de proteínas especializadas, que inclui a sinaptofisina e a sinapsina I, as quais estão envolvidas nesse processo de exocitose. O Ca^{++} dentro do terminal nervoso ativa essas proteínas de maneira direta ou reagindo primeiro com outras proteínas como a calmodulina e/ou calcitonina, o que desencadeia um processo de direcionamento das vesículas para as zonas ativas da membrana neuronal, possibilitando o fenômeno de exocitose, com a liberação do neurotransmissor na fenda sináptica ou junção neuroefetora. A membrana vesicular fica temporariamente fundida com a membrana celular, sendo após reciclada e preenchida com acetilcolina, tornando-se apta a participar de novo processo de liberação⁸⁻¹⁰.

Diferentemente do sistema adrenérgico, continuamente são liberadas pequenas quantidades de acetil-

colina do terminal nervoso colinérgico, mesmo sem estimulação nervosa, resultando em pequenas despolarizações espontâneas da membrana pós-sináptica, conhecidas como potenciais em miniatura de placa terminal.

Metabolismo

A capacidade de um receptor modular a função do órgão efetor é dependente da rápida recuperação de sua função após estimulação. Devido a isso, o neurotransmissor precisa ser rapidamente removido das vizinhanças do receptor. No caso da acetilcolina, a remoção ocorre através da rápida hidrólise pela acetilcolinesterase. Essa enzima é encontrada no neurônio, na junção neuromuscular e em vários tecidos do organismo.

A acetilcolina é um composto amônio quaternário que possui uma porção catiônica ligada a um grupo éster por uma cadeia de dois átomos de carbono. A acetilcolina se liga à acetilcolinesterase através de dois sítios. Um sítio é específico para cargas positivas da porção amônia quaternária, o sítio aniônico. O outro é específico para porção éster. Esses sítios específicos de ligação servem para orientar a acetilcolina no sentido da hidrólise. A porção éster forma uma ligação covalente com a enzima, através da acetilação da mesma, que rompe a ligação éster da acetilcolina. A enzima acetilada reage com H_2O , liberando a enzima ativa e ácido acético. Os produtos da hidrólise da acetilcolina são: colina livre, ácido acético e enzima ativa^{4,7,11}.

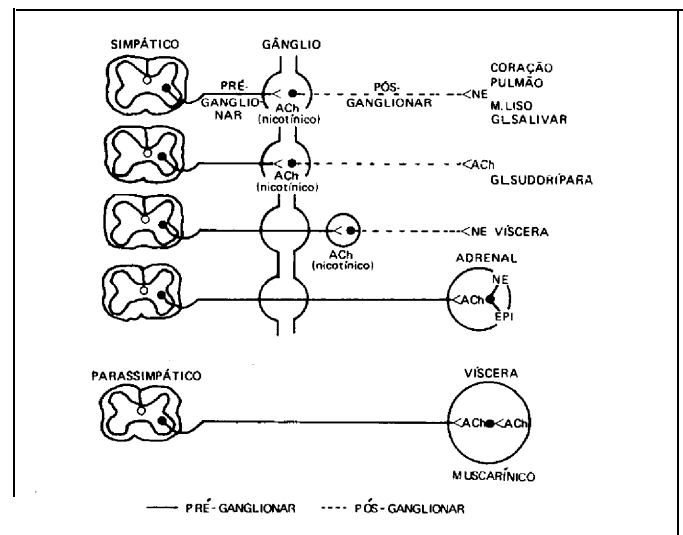


Fig. 2

A acetilcolina participa da neurotransmissão do sistema nervoso autônomo em quatro locais diferentes:

como primeiro mensageiro na transmissão de impulsos nervosos em todas as sinapses colinérgicas;

- nos gânglios do sistema adrenérgico;
- na junção neuroefetora do músculo estriado voluntário;
- no terminal adrenérgico pré-sináptico.

Receptores

Os receptores têm sido definidos operacionalmente como macromoléculas celulares, nas quais o neurotransmissor ou as drogas se ligam, desencadeando respostas fisiológicas dos neuroefetores. Esses receptores são diferenciados por sua localização anatômica e/ou por sua afinidade aos vários agonistas ou antagonistas⁷.

Segunda Dale¹², os receptores colinérgicos podem ser divididos em dois grandes grupos:

- Receptores nicotínicos
- Receptores muscarínicos

Receptores colinérgicos nicotínicos

São proteínas pentaméricas (cinco subunidades), que se estrutura de forma cilíndrica, cruzando a membrana, conectando o interior com o exterior do neurônio, configurando o que se denomina de complexo receptor/canal iônico. Normalmente esses canais estão fechados, mas se a acetilcolina reage com os sítios específicos da porção externa do complexo protéico, a proteína sofre alterações conformacionais, que levam a abertura do cilindro central da mesma (canal iônico), permitindo o trânsito de cátions, obedecendo gradiente de concentração. Durante essa abertura, o Na⁺ e o Ca⁺⁺ entram para o interior e o K⁺ sai para o exterior da célula, gerando o potencial de ação na membrana pós-sináptica⁷.

A composição protéica do receptor colinérgico é de cinco subunidades (duas subunidades alfa, uma subunidade beta, uma subunidade gama e uma subunidade delta), sendo que as duas subunidades alfa e que são os sítios de ligação com os agonistas e antagonistas da acetilcolina. Essa ligação é do tipo competitivo¹³,

Os receptores colinérgicos nicotínicos podem ser encontrados principalmente em dois locais:

- Na junção mioneural em músculos esqueléticos.
- Nos gânglios autônomos (+ medula da supra-renal).

Os receptores colinérgicos nicotínicos estão presentes em sinapses ganglionares dos sistemas adrenérgico e colinérgico. Ambas as sinapses são esti-

muladas por nicotina e congêneres, o que resulta em ativação de fibras pós-ganglionares dos dois sistemas. Nesses gânglios a nicotina possui uma resposta dual, isto é, em concentrações baixas produz estimulação, enquanto que em altas concentrações produz bloqueio ganglionar. Durante estimulação ganglionar adrenérgica produz hipertensão arterial e taquicardia, devido à liberação de norepinefrina e epinefrina da medula da supra-renal (Fig. 2). Em altas concentrações pode produzir hipotensão arterial e fraqueza muscular, funcionando como bloqueador neuromuscular^{4,14}.

Resumindo os subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos:

Receptores nicotínicos musculares (Nm)

- *Localização*: junção mioneural.
- *Resposta*: despolarização de fibras pós-ganglionares, por abrir os canais iônicos do complexo receptor canal iônico.
- *Antagonismo*: bloqueadores neuromusculares adespolarizantes.

Receptores nicotínicos neuronais (Nn)

- *Localização*: gânglio autônomo e medula da supra-renal.
- *Resposta*: no gânglio e a despolarização da fibra pós-sináptica e na medula da supra-renal é a secreção de catecolaminas.
- *Antagonismo*: bloqueadores ganglionares (trimetafan)⁷.

O neurotransmissor colinérgico aparentemente não possui especificidade quanto a ação em receptores nicotínicos ou muscarínicos. Somente através do uso de antagonistas específicos podem ser diferenciados os dois tipos de receptores. Todos os agonistas colinérgicos possuem em sua estrutura química um grupamento amônia quaternário e uma porção capaz de estabelecer ligações hidrogeniônicas com outros compostos. A distância entre esses dois setores da molécula é que determina se a referida droga é agonista muscarínica ou nicotínica. Se a distância é de 5,9A, deve ser nicotínica, se a distância é de 4,4A, deve ser muscarínica¹.

Receptores colinérgicos muscarínicos

São glicoproteínas com peso molecular em torno de 80.000, sendo que a sua função é mediada pela interação com a proteína G, a qual induz alterações na função da membrana celular de vários órgãos efetores. As respostas pós-excitação de receptores muscarínicos é lenta, podendo ter características exci-

tatórias ou inibitórias, não sendo necessariamente ligadas a alterações de permeabilidade iônica.

Três tipos de receptores colinérgicos muscarínicos são bem definidos:

M_1 - encontrados em gânglios autônomos (despolarização) e glândulas secretoras (hipersecreção).

M_2 - encontrados predominantemente no miocárdio (vide receptores cardiovasculares) e musculature lisa (contração).

M_3 - encontrados na musculatura lisa (contração) e glândulas secretoras (hipersecreção)⁷.

A estimulação desses receptores pode resultar em bradicardia, diminuição do inotropismo, broncoconstrição, miose, sialorréia, hipermotilidade gastrointestinal e aumento de secreção gástrica.

Receptores adrenérgicos muscarínicos

Os receptores muscarínicos podem existir fora das fibras pós-ganglionares do sistema colinérgico, podendo ser encontrados na membrana pré-sináptica de terminais nervosos adrenérgicos no miocárdio, vasos coronarianos e sistema vascular periférico. Esses receptores são denominado adrenérgicos muscarínicos, devido a sua localização, embora sejam estimulados pela acetilcolina. A estimulação desses receptores resulta em inibição da liberação da norepinefrina, de maneira semelhante a causada pelos receptores α_2 adrenérgicos (Fig. 3). O bloqueio da atividade muscarínica desses receptores remove a inibição da liberação de norepinefrina, aumentando a atividade adrenérgica no organismo (atropina, galamina, pancurônio etc.)¹⁵⁻¹⁸.

A ação da acetilcolina nos receptores pré-sinápticos pode ser muito forte na atividade inibitória da liberação de norepinefrina, alterando marcadamente a

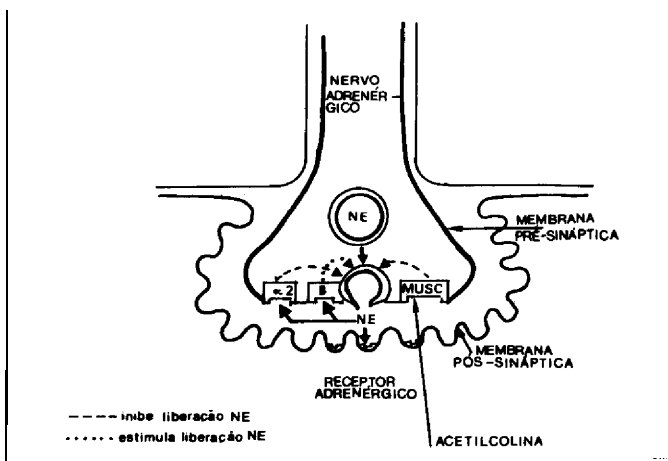


Fig.3 Receptor pré-sináptico muscarínico

fisiologia de alguns órgãos inervados pelo sistema nervoso autônomo, como, por exemplo, o sistema cardiovascular¹⁹.

Receptores cardiovasculares (vias aferentes colinérgicas)

A função da circulação é suprir as células do organismo de material nutritivo e delas retirar os produtos originários do seu catabolismo. Isso é realizado através da constante renovação do sangue que perfunde os capilares, local onde se processa esse fenômeno. Além das necessidades metabólicas teciduais, que regulam o fluxo sanguíneo tecidual, há a necessidade de uma integração do sistema cardiovascular com o fluxo sanguíneo através de via nervosa reflexógena, da qual o sistema colinérgico participa, principalmente nos seus ramos aferentes e eferentes (receptores e vias vagais aferentes e eferentes)²⁰.

As fibras colinérgicas aferentes se originam em receptores (químico e barorreceptores), os quais estão distribuídos nos átrios, ventrículos, pericárdio, tecido conectivo, adventícia vascular, arco aórtico, seio carotídeo, artérias pulmonares e outros. Essas fibras são todas mielinizadas e constituintes dos nervos vago e glossofaríngeo, com exceção das fibras de químico e barorreceptores do seio carotídeo e de paredes ventriculares, as quais são amielínicas. Os vários reflexos do sistema cardiovascular controlam a pressão arterial, débito e frequência cardíaca em situações de normalidade e de stress (anestésico/cirúrgico), podendo ser ativados ou deprimidos por drogas ou técnicas durante um ato anestésico²⁰.

Receptores cardíacos atriais

Segundo Paintal²¹, os receptores atriais são de dois tipos:

Tipo A - descargas correlacionadas com contração dos átrios e aparecem logo após a onda P do ECG ou após a onda a da curva de pressão atrial. A sua excitação depende diretamente do grau de tensão desenvolvida durante a sístole atrial.

Tipo B - descargas correlacionadas com a onda v da curva de pressão dos átrios. A sua excitação depende diretamente do grau, velocidade e duração do enchimento desses átrios.

Receptores cardíacos ventriculares

Suas descargas estão correlacionadas com o grau de distensão das paredes ventriculares durante a sístole, respondendo aos aumentos dessa pressão

com bradicardia e hipotensão arterial (reflexo de Bezold-Jarisch).

Para o melhor entendimento e correlação entre a fisiologia e aspectos clínicos, o anesthesiologista deve dividir os baro-receptores em:

- Arteriais e venosos.

Hering e outros demonstraram que alterações na frequência cardíaca evocadas pela alteração na pressão arterial são dependentes de baro-receptores localizados no seio carotídeo e arco aórtico. Esses sensores de pressão reagem com a distensão do segmento aórtico ou carotídeo resultante de variações da pressão arterial. Os impulsos originados a esse nível chegam ao centro vasomotor medular alto através do sistema colinérgico aferente (nervo glossofaríngeo - aórtico e vago - carotídeo). O aumento da estimulação desses receptores, após o aumento da pressão arterial, inibe o sistema adrenérgico no seu ramo eferente do arco reflexo. O relativo aumento do tônus vagal causa vasodilatação, bradicardia e hipotensão arterial. Em situações de hipertensão arterial grave pode haver um real aumento do tônus vagal^{22, 23}.

O reflexo barorreceptor arterial pode ser pesquisado clinicamente através da manobra de Valsalva. Essa manobra aumenta a pressão intratorácica através da expiração forçada contra a glote fechada. Como resposta, acontece um aumento momentâneo da pressão arterial, devido ao volume sanguíneo intratorácico, que é forçado para o interior do átrio direito (pré-carga). Mantido o aumento dessa pressão, o retorno venoso diminui, reduzindo o débito cardíaco, com conseqüente queda da pressão arterial. Reflexivamente se desencadeiam taquicardia e vasoconstrição periférica. Após a manobra encerrada acontece uma breve hipertensão arterial devido à vasoconstrição sistêmica e ao retorno venoso aumentado, com discreta bradicardia. Essa manobra pode ser utilizada pelo anesthesiologista com o objetivo de avaliar a estabilidade do sistema nervoso autônomo. Ela pode estar alterada em pacientes fazendo uso de drogas que modificam a fisiologia desse sistema (anti-hipertensivos, beta-bloqueadores etc.)^{4,22}.

Os baro-receptores venosos são muito importantes na regulação do débito cardíaco. Estão localizados no átrio direito e nos grandes vasos venosos, os quais, quando distendidos por aumento de pressão venosa, desencadeiam taquicardia. Os sensores venosos, de maneira diferente dos arteriais, não alteram o tônus vascular arterial. A distensão desses receptores venosos aumenta a frequência cardíaca, agindo de maneira oposta aos barorreceptores arteriais.

Enquanto os receptores venosos se relacionam com a pré-carga (distensão atrial causada pela pres-

são venosa), os arteriais o fazem com a pós-carga (resistência vascular periférica - pressão arterial). A pré e pos-carga produzem efeitos opostos sobre o débito cardíaco; devido a isso os dois tipos de receptores também apresentam efeitos opostos sobre esse débito, quando submetidos a estímulos semelhantes, como, por exemplo, a pressão⁴.

Reflexo de Bainbridge - e o aumento da frequência cardíaca em resposta ao aumento da volemia. Esse reflexo se dá em conseqüência da ativação de barorreceptores venosos²³. O coração denervado (transplantado) responde a infusão de volume com aumento de frequência cardíaca, sendo esse fato pouco explicável.

Coração

O coração é innervado pelos dois sistemas: colinérgico e adrenérgico. A inervação colinérgica é dada por ramos diretos do nervo vago ou por ramificações de seu ramo recorrente os quais originam os nervos cardíacos superiores e inferiores, respectivamente (Fig. 1). Essas fibras colinérgicas trafegam no coração innervando o nodosinoatrial, atrioventricular, apresentando discreta participação na inervação da musculatura atrial. Esse tipo de inervação praticamente não atinge os ventrículos e, se o faz, é de maneira muito esparsa, sem significado fisiológico.

A inervação colinérgica aferente tem sua origem em químio e baro-receptores, como já foi revisado no setor de receptores cardiovasculares.

Através da inervação colinérgica, o sistema nervoso autônomo pode alterar a fisiologia cardíaca, modificando os seguintes parâmetros:

- Frequência cardíaca (cronotropismo)
- Força de contração miocárdica (inotropismo)
- Fluxo sanguíneo coronariano⁴.

Frequência cardíaca: durante a manutenção de um volume sistólico de ejeção constante, o débito cardíaco é função linear da frequência cardíaca. Essa frequência é determinada primariamente pela ritmicidade dada pelo nodosinoatrial, resultante da despolarização espontânea das células P componentes do marcapasso cardíaco (Fase IV). O controle intrínseco da despolarização do nodo sinoatrial é afetado por fatores extrínsecos neuro-humorais. Os fatores neurais colinérgicos e adrenérgicos são de grande importância no processo de automatismo do nodosinoatrial. O sistema colinérgico, através do seu neurotransmissor (acetilcolina), causa hiperpolarização celular, com conseqüente decréscimo na curva de despolarização diastólica espontânea das células P do nodosinoatrial (Fase IV). Esse efeito é atribuído a um aumento na

condutância do K^+ através da membrana dessas células, causado pela acetilcolina²⁴.

Trabalho realizado por Higgins²⁵ mostra a predominância do sistema colinérgico em relação ao adrenérgico no controle do cronotropismo, o que leva à bradicardia em oposição ao aumento do tônus do mesmo. Os reflexos desencadeados por barorreceptores são predominantemente transportados por fibras colinérgicas aferentes e, quando estimulados, levam à bradicardia.

O estímulo colinérgico muito intenso pode levar a um bloqueio total na despolarização diastólica espontânea (parada sinusal) dos nodos sinoatrial e atrioventricular⁵.

Em relação às arritmias, a estimulação vagal (estímulo do seio carotídeo) ou as drogas vagotônicas reduzem a vulnerabilidade do coração à fibrilação ventricular, diminuem a frequência de extra-sístoles ventriculares e podem abolir taquicardias ventriculares, principalmente em situações de tônus adrenérgico aumentado^{5,26,27}.

A ação antiarrítmica do sistema colinérgico pode ser o resultado da:

- Diminuição das necessidades de O_2 pelo miocárdio, devido à sua atividade cronotrópica e inotrópica negativas.

- Inibição da liberação de catecolaminas através da ativação de receptores adrenérgicos muscarínicos pré-sinápticos (Fig. 3)⁵.

Força de contração: um dos fatores determinantes do volume sistólico de ejeção e a contratilidade do miocárdio, a qual é uma propriedade intrínseca da célula miocárdica. O inotropismo é determinado primariamente pela disponibilidade de Ca^{++} intracelular. Com a despolarização celular acontece a entrada de uma pequena quantidade desse cátion para o interior da célula, fato que estimula a liberação de uma quantidade adicional do mesmo, de sítios de estocagem, como, por exemplo, o reticulossarcoplasmático. O Ca^{++} ligando-se à troponina desloca a tropomiosina de seu sítio de ligação com a actina, e as pontes cruzadas entre a actina e a miosina são formadas. Se uma elevada concentração desse cátion existe, um maior número de pontes cruzadas são formadas, o que leva a um inotropismo positivo. Os agentes com propriedade inotrópicas positivas (metilxantinas, catecolaminas, amrinona) aumentam a disponibilidade de Ca^{++} intracelular, enquanto que os inotrópicos negativos, de maneira direta ou indireta, têm efeito oposto, como é o caso do aumento do tônus colinérgico^{18,28}.

É importante salientar que a atividade do sistema colinérgico ou de drogas colinérgicas sobre o inotropismo cardíaco é discreta, principalmente pela sua distribuição anatômica, que é praticamente ausente a

nível ventricular, quando comparada com a sua presença marcante nos nodos sinoatrial e atrioventricular⁴.

O bloqueio colinérgico pode dobrar a frequência cardíaca, sem alterar a contratilidade do ventrículo esquerdo⁴.

O aumento do tônus colinérgico pode reduzir a tensão ventricular máxima desenvolvida pelo ventrículo esquerdo (dP/dT) e o inotropismo em 10-20%; entretanto, a alteração desse parâmetro é insignificante em relação à alteração da frequência cardíaca causada pelo sistema colinérgico durante o mesmo padrão de estímulo⁴.

Circulação coronariana: diferentes segmentos do leito vascular arterial coronariana reagem de maneira diversa aos estímulos metabólicos e farmacológicos. Os vasos de grosso calibre, encontrados em áreas epicárdicas, chamados vasos de condutância, contribuem muito pouco para a resistência coronariana total e são sujeitos ao controle do sistema nervoso autônomo para regulação de seu calibre. Os vasos de pequeno calibre, encontrados na intimidade do músculo cardíaco, denominado de vasos de resistência, contribuem de maneira marcante para resistência vascular coronariana total e são sujeitos ao controle de calibre pelas necessidades metabólicas miocárdicas locais. Essa auto-regulação é perdida durante a hipóxia tecidual, sendo que nessa situação a inervação autônoma começa a ter ação nos vasos coronarianos de resistência²⁹.

Investigações científicas antigas, realizadas em animais anestesiados e submetidos a cirurgia com tórax aberto, demonstravam que a estimulação do sistema colinérgico e adrenérgico exercia somente um discreto efeito na resistência vascular coronariana^{30,32}. Entretanto, trabalhos científicos recentes, realizados em animais conscientes, mostram que a estimulação autonômica pode influenciar profundamente o fluxo sanguíneo coronariano (adrenérgico e colinérgico). A estimulação do sistema colinérgico pode indiretamente estimular o sistema adrenérgico (Fig. 2), levando à vasoconstrição de artérias coronarianas de grosso calibre. Por essa razão, os agentes parassimpaticomiméticos, como a metacolina, têm sido citados como vasoconstritores da vascularização desse território; em contraste, as drogas parassimpaticolíticas, como a atropina, podem produzir dilatação desses vasos coronarianos epicárdicos. A estimulação ou bloqueio de receptores α -adrenérgicos localizados em artérias coronarianas de grosso calibre (condutância) alteram significativamente o fluxo coronariano total^{17,31}.

Shepherd publicou um trabalho de revisão¹⁷ sobre

espasmo de artérias coronárias, expondo o seguinte:

Os receptores α e β estão presentes em artérias coronarianas de cães, as quais são expostas à norepinefrina liberada dos terminais nervosos adrenérgicos. Em condições de normalidade, essas artérias relaxam devido à predominância de receptores β , adrenérgicos, enquanto que a constrição aparece na presença de antagonistas β -adrenérgicos. As artérias coronárias também possuem inervação colinérgica. Quando esses terminais nervosos são ativados, liberam acetilcolina, a qual atua em receptores adrenérgicos muscarínicos (fig. 3), localizados em terminais nervosos adrenérgicos, reduzindo o débito de norepinefrina e, dessa forma, diminuindo a intensidade do relaxamento vascular mediado pelos receptores β -adrenérgicos ativados. Desse modo, os agonistas muscarínicos podem precipitar espasmo coronariano. Se as células da musculatura lisa vascular coronariana se tornam hipóxicas, sua responsividade a estimulação β -adrenérgica é perdida e a resposta vasoconstritora é exacerbada. Os digitálicos (ouabaína) previnem a predominância do efeito β -adrenérgico da norepinefrina. Dessa forma, após a utilização dos mesmos, a liberação dessa catecolamina dos terminais adrenérgicos pode levar a vasoconstrição ao invés de vasodilatação coronariana¹⁷⁻³³.

Resumindo a atividade do sistema colinérgico sobre a vascularização coronariana podemos dizer o seguinte:

O sistema colinérgico participa da inervação de vasos coronarianos. A ativação dessas fibras, como por exemplo, por químico ou barorreceptores, causa vasodilatação coronariana. Os terminais adrenérgicos coronarianos possuem receptores muscarínicos pré-sinápticos, os quais, quando ativados pela acetilcolina, reduzem o débito de norepinefrina nesses terminais adrenérgicos. Essa ação da acetilcolina é prevenida pela atropina, fato que é uma indicação da natureza muscarínica dos receptores adrenérgicos pré-sinápticos.

Se o sistema adrenérgico e colinérgico é ativado simultaneamente, a acetilcolina liberada pelo último pode diminuir a quantidade de neurotransmissor (norepinefrina) liberada pelo primeiro, resultando em decréscimo da atividade β -adrenérgica, dessa forma diminuindo a vasodilatação coronariana. Estudos *in vitro* confirmam os dados acima^{32,34}.

• Pulmão

O pulmão recebe inervação colinérgica e adrenérgica. O sistema colinérgico aborda essa víscera através do nervo vago (Fig. 1)³.

As inervações adrenérgica e colinérgica praticamente não possuem ação na vascularização pulmonar. O fenômeno de vasoconstrição hipóxica reflexa parece ser o mais importante fator de regulação de fluxo sanguíneo pulmonar, o qual não é mediado pelo sistema nervoso autônomo, mas é regulado por alterações metabólicas locais³⁵⁻³⁷.

O sistema colinérgico promove broncoconstrição através de reflexos rápidos que alteram o calibre da via aérea na presença de estímulos ou substâncias irritantes. Esse reflexo colinérgico é constituído de fibras vagais aferentes e fibras vagais eferentes pré e pós-ganglionares³⁸.

Drogas e técnicas que alteram a fisiologia cardiovascular através do sistema colinérgico

• Bloqueios espinais

Alguns autores relatam achados clínicos de hipotensão arterial acompanhados de bradicardia durante bloqueios regionais realizados na raque³⁹. Esse fato é explicado quando a altura do bloqueio atinge níveis torácicos (T₁-T₄, fibras eferentes simpáticas cardioaceleradoras), sendo que, nessa situação, a bradicardia é resultante de um aumento relativo do tônus colinérgico, mediado através do nervo vago.

Estudos recentes postulam que a bradicardia durante anestesia epidural lombar esta mais relacionada com o grau de hipotensão arterial do que com a altura do bloqueio. Isso é explicado pelos autores a partir do fato de que a principal causa de hipotensão arterial pós-bloqueio na raque (epidural ou subaracnóide) é a diminuição de retorno venoso. Teoricamente a hipotensão arterial deveria desencadear taquicardia como resposta ao estímulo de barorreceptores arteriais, todavia a bradicardia e o evento clínico mais freqüente nessa situação. A maioria dos trabalhos justifica essa alteração de freqüência cardíaca através de uma predominância de barorreceptores venosos em relação aos arteriais e que os primeiros, quando submetidos a hipotensão arterial, por diminuição de retorno venoso, com queda de pressão venosa, respondem dessa forma^{40, 41}. Essa situação pode ser agravada por hipovolemia e/ou mudanças bruscas de posição em pacientes submetidos a esse tipo de bloqueio regional (resposta paradoxal ao reflexo de Bainbridge).

Os mecanismos de resposta à hipotensão arterial de outras causas contrastam com o citado acima, devido a serem os últimos mediados através de estímulo humoral, o que leva à taquicardia como resposta⁴.

Espasmo coronariano

O sistema colinérgico pode estar envolvido em casos de espasmo coronariano.

A circulação coronariana possui inervação colinérgica através de fibras vagais e de receptores adrenérgicos muscarínicos (Fig. 3).

Endo⁴² mostrou que o sistema colinérgico ativado pode desencadear espasmo coronariano em humanos, sendo a explicação para esse fenômeno a baixa do débito de norepinefrina dos feixes nervosos adrenérgicos, causada pelo aumento de acetilcolina, o que diminui a atividade de receptores β_1 -adrenérgicos, os quais são vasodilatadores do sistema arterial coronariano.

Segundo a literatura, o maior elo de ligação entre a isquemia miocárdica aguda, conseqüente ao espasmo coronariano e as alterações da atividade colinérgica e adrenérgica aferentes do coração, são os químio e baro-receptores existentes a esse nível⁴³. Durante a sístole, o miocárdio isquêmico ativa os receptores localizados no ventrículo esquerdo, os quais vão estimular fibras vagais amielínicas aferentes (colinérgicas) e fibras adrenérgicas medulares aferentes. Dessa forma muitos pacientes apresentam sinais de distúrbios autônomos durante isquemia aguda do miocárdio. As isquemias ou os infartos localizados na porção inferior do ventrículo esquerdo freqüentemente apresentam sinais de aumento do tônus vagal (colinérgico), incluindo bradicardia e hipotensão arterial; por outro lado, as alterações isquêmicas ou os infartos de parede anterior do ventrículo esquerdo apresentam mais freqüentemente sinais de hiperatividade adrenérgica, como taquicardia e hipertensão arterial (Fig. 4)^{44,45}.

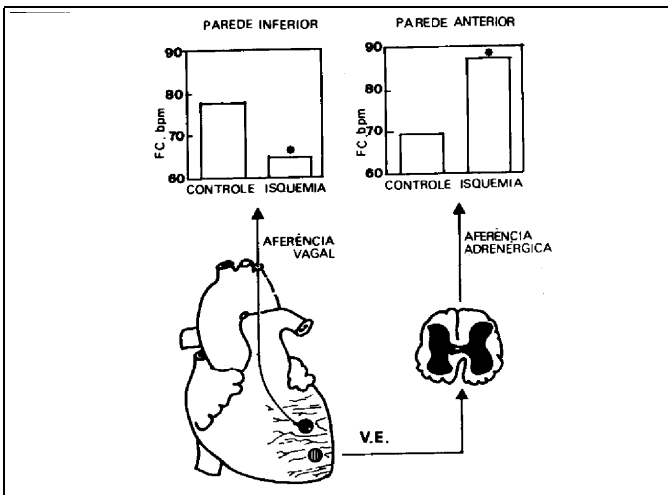


Fig. 4 Inervação aferente do coração (Refs. 44,45).

Estudos realizados em animais mostram que a maioria dos receptores e vias colinérgicas aferentes está localizada em parede pósterio-inferior ventricular esquerda, enquanto que as adrenérgicas estão predominantemente em parede anterior ventricular esquerda^{45,46}.

A isquemia coronariana aguda causada por espasmo coronariano pode desencadear arritmias cardíacas graves, podendo ser a causa de morte súbita por taquicardia ou fibrilação ventricular. As alterações eletrofisiológicas e metabólicas que acontecem no miocárdio isquêmico são complexas e incluem alterações do potencial de membrana, aumento de automatismo, tendência à condução nervosa mais lenta, fatores que favorecem o mecanismo de reentrada.

Os reflexos autônomos pós-alterações isquêmicas podem ser os responsáveis pela geração de arritmias ventriculares graves. Quando área isquêmica atinge a parede anterior e a parede inferior do ventrículo esquerdo acontece a ativação de fibras autônomas cardíacas aferentes (Fig. 5). Esse estímulo é transportado por fibras vagais amielínicas que vão ao centro vasomotor, causando a depressão do mesmo. Concomitantemente, fibras adrenérgicas são estimuladas e vão ao centro vasomotor causando a sua excitação. A partir desse centro, a depressão causada pela via eferente colinérgica (vagal) e a simultânea excitação causada pela via eferente adrenérgica (desequilíbrio autônomo), chegando ao tecido nervoso de condução intracardiaco e fibras miocárdicas, podem alterar a homogeneidade dos potenciais elétricos e períodos refratários das mesmas, possibilitando o aparecimento de arritmias ventriculares, como, por exemplo, taquicardia e/ou fibrilação ventricular⁴⁷. A

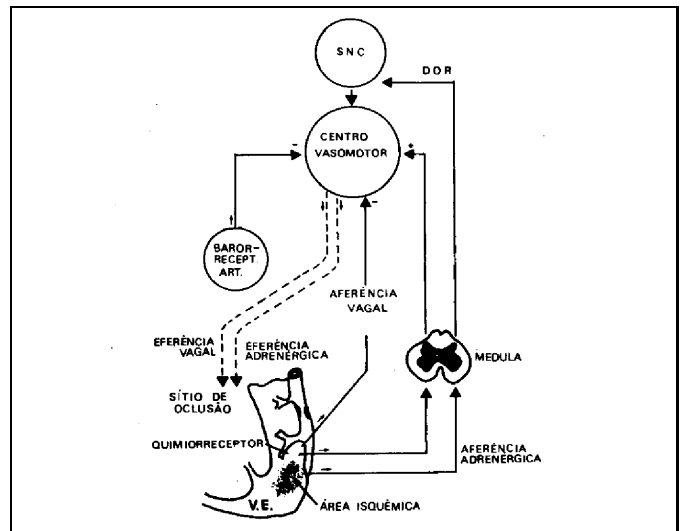


Fig. 5 Oclusão coronariana: reflexos arritmogênicos (Ref. 47).

suspensão abrupta da administração, no período pré-operatório, de nitratos e bloqueadores dos canais de condução lenta do cálcio podem precipitar espasmos coronarianos agudos (angina de Prinzmetal)^{48,49}.

E importante salientar o que já foi visto anteriormente, que em corações com parede anterior de ventrículo esquerdo normal, a estimulação do sistema colinérgico (vagal), por ativar receptores muscarínicos, prolonga os períodos refratários efetivos, antagonizando as respostas adrenérgicas e, dessa forma, podendo prevenir ou tratar arritmias ventriculares⁵.

Bloqueadores neuromusculares

Através de sua ação no sistema nervoso autônomo, os bloqueadores neuromusculares exercem vários efeitos sobre o aparelho cardiovascular. Tanto o sistema adrenérgico como o colinérgico podem ser estimulados ou deprimidos pela interação com receptores nicotínicos ou muscarínicos situados em várias localizações, os quais são denominado de sítios colinoceptivos e onde a acetilcolina exerce suas ações fisiológicas (Tabela II).

Tabela II - Bloqueadores neuromusculares: efeitos autonômicos

Drogas	Gânglio autônomo	R. muscarínicos cardíacos	Liberação histamina
Succinilcolina	Estimula	Estimula	Discreta
d-Tubocurarina	Bloqueia	Zero	Moderada
Galamina	Zero	Bloqueio intenso	Zero
Pancurônio	Zero	Bloqueio leve	Zero
Atracúrio	Zero	Zero	Discreta
Vecurônio	Zero	Zero	Zero

Adaptado ref. 1

Todos os bloqueadores neuromusculares interagem com os sítios colinoceptivos quando utilizadas, de maneira experimental, em doses muito altas. Entretanto, nas doses empregadas em clínica, os efeitos colaterais são geralmente menores, devido a que a curva dose/resposta para as propriedade nicotínicas e muscarínicas desse grupo de drogas é bastante separada das curvas dose/resposta para propriedade bloqueadoras da junção neuromuscular, o que confere uma grande margem de segurança autonômica para algumas dessas drogas⁵⁰.

A margem de segurança é calculada através da relação entre a dose ED₉₅ para bloqueio neuromuscular e a dose ED₉₅ para efeito autônomo (Tabela III).

Tabela III-Bloqueadores neuromusculares: margem de segurança

Droga	Vago	G. simpático	L de histamina
d-Tubocurarina	0,6	2,0	1,0
Pancurônio	3,0	250	Zero
Atracúrio	16	40	3,0
Vecurônio	20	> 250	Zero
Galamina	0,6	>100	Zero

Adaptado ref 1

. Mecanismos específicos de interação entre bloqueadores neuromusculares e sistema colinérgico

Estímulo ganglionar: e mais freqüente com a utilização de succinilcolina, podendo resultar em taquicardia e hipertensão arterial. Essa ativação se dá através de receptores localizados em células ganglionares que ativam o sistema adrenérgico (Fig. 2)^{51,52}. A atropina potencializa esse efeito (taquicardia e hipertensão arterial), sendo que, em alguns casos, a não administração prévia de anticolinérgicos pode resultar em bradicardia e hipotensão arterial⁵³.

Bloqueio ganglionar: a d-tubocurarina causa bloqueio ganglionar em concentrações muito próximas das concentrações utilizadas clinicamente, podendo potencializar, dessa forma, a hipotensão arterial que ela causa com a liberação de histamina^{54,55}.

Bloqueio de receptores muscarínicos: o bloqueio vagal produzido por bloqueio de receptores muscarínicos a nível do nodo sinoatrial no coração acontece após a administração de pancurônio e galamina. A curva dose/resposta para as propriedade vagolíticas do pancurônio situa-se a direita da curva de seus efeitos bloqueadores neuromusculares, mas muito próxima dessa^{56,57}. Dessa forma, as doses clínicas utilizadas dessa droga bloqueadora neuromuscular têm parcial ação vagolítica, causando aumentos moderados de freqüência cardíaca (10-15 bpm), quando doses altas são empregadas⁵⁷⁻⁵⁹. Essa ação é restrita aos receptores do nodo sinoatrial, não atingindo intestino, bexiga, brônquios e pupilas.

Bloqueio de receptores adrenérgicos muscarínicos: dois mecanismos são propostos para esse tipo de bloqueio. O primeiro é o bloqueio de receptores muscarínicos existentes em um intemeurônio dopaminérgico dentro de uma via responsável por atividade inibitória às células ganglionares adrenérgicas, o que resulta em alteração no processo de modulação do tráfico de estímulos através dos gânglios adrenérgicos⁶⁰. O segundo é o bloqueio de receptores

muscarínicos existentes nos terminais adrenérgicos, o que remove o mecanismo *feed-back* negativo que regula a liberação de catecolaminas (Fig. 3)^{61,62}.

Ambos os mecanismos acima não contribuem somente para elevação da frequência cardíaca, normalmente observada com a utilização de doses clínicas de pancurônio, mas exacerbam as respostas hemodinâmicas aos estímulos intensos, como laringoscopia e intubação traqueal, durante anestesia superficial (taquicardia e hipertensão arterial).

A inibição da recaptção de catecolaminas nos terminais adrenérgicos causada pela administração do pancurônio potencializa as alterações hemodinâmicas acima citadas.

Os bloqueadores neuromusculares de ação intermediária (vecurônio e atracúrio) são destituídos de atividade autonômica, quando utilizadas em doses clínicas.

Drogas e técnicas que alteram a fisiologia pulmonar através do sistema colinérgico

Anestésicos inalatórios

O halotano é conhecido como um broncodilatador de vias aéreas constrictas e considerado o agente anestésico de escolha em pacientes com doença broncoespástica. Entretanto, é importante lembrar de sua atividade depressora cardiovascular e sensibilização do miocárdio à ação de catecolaminas. O maior efeito do halotano em situações de broncoespasmo é a depressão de arcos reflexos colinérgicos, ao nível do sistema nervoso central⁶³⁻⁶⁶.

Estudo utilizando isoflurano na concentração de 1.5 MAC mostrou que o mesmo é tão efetivo quanto o halotano na prevenção de broncoconstrição de origem alérgica e não alérgica (reflexa colinérgica)⁶⁶. Semelhante fato foi detectado com a utilização de enflurano⁶⁷. Devido a isso os dois anestésicos inalatórios podem ser utilizados como drogas alternativas em pacientes com doença broncoespástica.

Anticolinesterásicos

Agentes como a neostigmina, que são utilizados no antagonismo dos bloqueios neuromusculares despolarizantes, podem desencadear broncoespasmos por aumentarem o tônus colinérgico, podendo ser prevenidos ou atenuados pela administração prévia de atropina⁶⁸.

Anestésicos Locais

A administração endovenosa de anestésicos locais tem sido utilizada para tratar bromespasmo durante anestesia⁶⁹. Estudo realizado por Hirshman⁷⁰ em cães, com modelo experimental simulando broncoespasmo de origem reflexógena (aumento do tônus colinérgico), mostrou que a lidocaína, administrada por via endovenosa, previne o referido reflexo. A lidocaína administrada por via inalatória (aerossol) não oferece vantagem sobre a administração endovenosa, podendo, em alguns casos, ser a causa de broncoespasmo (ação irritativa direta)⁷¹.

A lidocaína utilizada imediatamente antes da intubação traqueal (1-3 mg/kg EV) é uma droga utilizável na profilaxia do broncoespasmo reflexo, provocado pela instrumentação da via aérea. A bupivacaína não oferece vantagens sobre a lidocaína nessa área⁷².

Anticolinérgicos

Algumas drogas parassimpaticolíticas são efetivas na prevenção e/ou reversão de broncoespasmo reflexo, através do bloqueio do ramo eferente do mesmo. As doses de atropina utilizadas como pré-medicação não previnem a broncoconstrição reflexa, enquanto que doses mais elevadas produzem paraefeitos indesejáveis, como, por exemplo, taquicardia intensa. A atropina administrada por via inalatória (100 mg/ml de solução) provoca menos paraefeitos e tem uma duração de ação maior do que a via endovenosa.

Novos agentes parassimpaticolíticos, como o brometo de ipratropium, são mais efetivos na reversão do broncoespasmo reflexo e agem por mais tempo do que a atropina⁷³.

Farmacologia do sistema nervoso autônomo

Estimulante ganglionares

O protótipo desse grupo de drogas é a nicotina, a qual causa múltiplos paraefeitos, sendo somente utilizada em área científica experimental.

Bloqueadores ganglionares

Foram utilizadas como anti-hipertensivos (crises hipertensivas agudas e hipertensão arterial crônica) antes do advento de drogas bloqueadoras adrenérgicas com atividade mais seletiva. Somente uma droga desse grupo, o trimetafan (arfonad), tem sido utilizada na prática clínica, com o intuito de estabelecer hipotensão arterial, tanto durante crises hipertensivas

como na obtenção de hipotensão controlada. O efeito hipotensivo do trimetafan é devido ao bloqueio ganglionar, vasodilatação periférica por ação direta e liberação de histamina. Essa droga desencadeia taquiflaxia (ou refratariedade), isto é, o uso prolongado requer doses crescentes para obtenção do mesmo grau de hipotensão arterial^{1,74}.

O trimetafan é metabolizado por hidrólise através da pseudocolinesterase plasmática.

• Agonistas colinérgicos

Os únicos agonistas colinérgicos que têm utilidade clínica são os agonistas muscarínicos, os quais são geralmente derivados da acetilcolina. Os principais representantes desse grupo de drogas são os ésteres da colina (metilcolina, betanecol e carbacol), que possuem como propriedade em comum a grande resistência à hidrólise pela colinesterase plasmática, o que permite a sua utilização sistêmica, sem que a sua ação farmacológica seja abreviada pelo processo de metabolização⁷⁵.

A metilcolina e o betanecol são agonistas muscarínicos, com mínima atividade nicotínica, enquanto que o carbacol tem efeito muscarínico e nicotínico⁷⁵.

Carbacol: utilizado em instilação tópica capilar. A combinação de seu efeito bloqueador ganglionar e muscarínico resulta em constrição rápida da pupila, dessa forma podendo ser utilizado em casos de glaucoma (Fig. 1)⁷⁵.

Betanecol: utilizado de maneira sistêmica como estimulante da musculatura lisa gastrointestinal e geniturinária (Fig. 1)⁷⁵.

Os anticolinérgicos são utilizados como agonistas colinérgicos em casos em que há a necessidade da manutenção de uma ação farmacológica prolongada. Esse grupo de drogas é usado clinicamente na reversão do bloqueio neuromuscular causado por drogas bloqueadoras neuromusculares adespolarizantes e em casos de miastenia gravis.

• Antagonista colinérgicos

Os antagonistas colinérgicos podem ser nicotínicos ou muscarínicos.

O antagonistas nicotínicos são as drogas bloqueadoras ganglionares (já revisadas) e drogas bloqueadoras neuromusculares (não são objetivo dessa revisão).

Os antagonistas muscarínicos mais utilizados em clínica anestesiológica são a atropina, a escopolamina e o glicopirrolato, sendo que as suas principais ações farmacológicas são a inibição de secreções

brônquicas, salivares, pancreáticas e gastrointestinais, aumento da frequência cardíaca, relaxamento da musculatura traqueobrônquica e gastrointestinal⁷⁶ (Tabela IV).

As ações antimuscarínicas variam de intensidade de uma droga em relação a outra, isso porque a inibição da transmissão não é uniforme, pois depende do grau de afinidade e de penetrabilidade da droga em relação aos receptores muscarínicos⁷⁷.

Tabela IV - Comparação de drogas antimuscarínicas

	Duração		SNC	Tônus G.I.	Acidez gástrica	Secreção aérea	via FC
	IV	IM					
Atropina	15-30m	2-4h	++	--	-	-	+ ++++
Escopolamina	45 m	4-6h	+++	-	-	----	+ -O+
Glicopirrolato	3h	6-8h	O	---	---	---	+O

Adaptado Ref 4

Os efeitos antimuscarínicos dos derivados atropínicos se devem a uma inibição competitiva com acetilcolina a nível de receptores muscarínicos existentes em órgãos inervados por terminações nervosas pós-ganglionares colinérgicas e de receptores adrenérgicos muscarínicos (bloqueio competitivo)⁵.

A atropina e a escopolamina possuem ações antieméticas. Entretanto, a atropina reduz a pressão de abertura da esfíncter inferior do esôfago, o que, teoricamente, aumenta o risco de regurgitação passiva⁷⁷.

A atropina e a escopolamina produzem uma bradicardia paradoxal quando administradas em pequenas doses. Esse efeito é mais evidente com a escopolamina, a qual, por outro lado, causa menos taquicardia em doses maiores, fato que pode ser benéfico em casos de pacientes com reservas cardíacas limitadas (isquemias coronariana, insuficiência cardíaca etc.)^{5,77}. A bradicardia referida acima parece ser causada por uma ação central desse grupo de drogas, por inibição do centro cardioinibidor medular. Esse fenômeno tem sido identificado de maneira experimental em animais vagotomizados, fato que põe em dúvida o mecanismo proposto⁵.

A atropina deve ser evitada em situações nas quais não se deseja o aumento da frequência cardíaca, como, por exemplo, em tireotoxicose, feocromocitoma, doenças cardíacas isquêmicas e valvulares (estenose mitral). Na presença de hipertermia, essas drogas devem ser utilizadas com cuidado, pela possibilidade de diminuir a sudorese, através do bloqueio

da ação muscarínica de acetilcolina nas glândulas sudoríparas (Fig. 2).

Os derivados da beladona (atropina e escopolamina) têm atividade sobre o sistema nervoso central, as quais não são semelhantes. A atropina possui características estimulante, produzindo excitação e delírio, enquanto que a escopolamina produz sedação^{1,77}. A combinação de opiáceos, particularmente a morfina, com a escopolamina pode ser utilizada no sentido de obter sedação sem a concomitante depressão cardiorrespiratória. A atropina e a escopolamina, por serem aminas terciárias, atravessam com facilidade a barreira hematoencefálica, exercendo os efeitos acima citados sobre o sistema nervoso central. O glicopirrolato, que é uma droga antimuscarínica sintética, a qual se caracteriza como uma amina quaternária, não atravessa a barreira hematoencefálica, sendo destituída de atividade farmacológica no sistema nervoso central. Devido a isso tem sido utilizada em clínica anestesiológica, principalmente no sentido de bloquear as ações muscarínicas resultantes da atividade dos anticolinesterásicos, durante a reversão de

bloqueios neuromusculares adespolarizantes (Tabela IV)^{78,79}.

CONCLUSÃO

A resposta neuro-endócrina-metabólica do organismo humano ao estresse anestésico/cirúrgico tem sido de interesse aos estudos de pesquisadores de ciências básicas e à atividade de anesthesiologistas clínicos.

O presente estudo teve como objetivo a revisão da anatomia, fisiologia, bioquímica e Farmacologia do sistema colinérgico e a sua correlação com as alterações acima referidas, sugerindo técnicas que utilizam essa porção do sistema nervoso autônomo como substrato para efetivação de suas atividade farmacológicas e que, dessa forma, podem alterar essas respostas peri-operatórias.

DUVAL NETO G F - Sistema colinérgico e anestesia

Unitermos: SISTEMA COLINÉRGICO; SISTEMA PARASSIMPÁTICO

REFERÊNCIAS

- Merin R G - Autonomic Nervous System Pharmacology, em Anesthesia, Ed. Miller RD. New York: Churchill-Livingstone, 3ª edição, 1990:471-504.
- Warwick R, Williams P L - The Autonomic Nervous System, em Gray's Anatomy, Eds. Warwick R, Williams P L. Philadelphia: W B Saunders 1973: 322-380.
- Koizumi K, Brooks CC- The Autonomic Nervous System and its Role in Controlling Visceral Activities, em Medical Physiology. Ed. Mount Castle: St. Louis, C V Mosby 1974: 783-780.
- Durrett L R, Lawson N W - Autonomic Nervous System Physiology and Pharmacology, em Clinical Anesthesia. Ed. Barash P, New York: Lippincott Company 1989:165-226.
- Flack W E - Cholinergic and Anticholinergic Agents, em Drugs Interactions in Anesthesia. Eds. Smith NT, Corbacio A. Philadelphia: Lea Febiger 1986:160.
- Miller R - Multiples calcium channels and neural functions. Science 1987; 235:46-50.
- Lefkowitz R J, Hoffman B B, Taylor P - Neurohumoral Transmission: The autonomic and Somatic Motor Nervous System, em The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. New York: Pergamon Press, 8ª ed. 1990: 84-119.
- Standaert F G - Neuromuscular Physiology, em Anesthesia. Ed. Miller RD. New York: Churchill-Livingstone. 3ª ed. 1990: 659-684.
- Zimmerman H - Cellular and Molecular Basis of Synaptic Transmission. NATO Advances Sciences Institute Series: Cell Biology, Vol. 21, Berlin: Springer-Verlag 1988:234.
- Valtorte F, Jahn R, Fesce R - Synaptophysin at the frog neuromuscular function: its incorporation into the axolema and recycling after intense quantal secretion. J Cell Biol 1988:107.
- Wood M- Cholinergic and Parasympathomimetic Drugs, em Drugs and Anesthesia. Ed. Wood M, Baltimore: Williams & Wilkins 1982:111.
- Dale H H - The action of certain esters of choline and their relation to muscarine. J Pharmacol Exp Ther 1914; 6:147-190.
- Numa S, Noda M, Takahashi H - Molecular Structure of the Acetylcholine Receptor, Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1983; 48: 57-69.
- Guyton A C - The Autonomic Nervous System: The Adrenal Medula, em Textbook of Medical Physiology, Ed. Guyton AC, Philadelphia: W B Saunders 1986: 606-612.
- Fugii A M, Vatner S F - Autonomic Mechanisms Regulating Myocardial Contractility in Conscious Animals. Pharmacol Ther 1985; 29:221.
- Manger W M - Catecholamines in Normal and Abnormal Cardiac Function, em Advances in Cardiology. Ed. Kellerman JJ, New York: Karger 1982: 30-32.
- Sheperd J T, Vanhoutte P M - Spasm of the coronary arteries: causes and consequences. Mayo Clin Proc 1985; 60:33.
- Reardon D P, Bailey J C - Parasympathetic effects on electrophysiologic properties of cardiac ventricular tissues. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 1200.
- Fuder H - Selected aspectos of presynaptic modulation of noradrenaline release from the heart. J Cardiovasc Pharmacol 1985;7(Supl. 5): 52.
- Krieger E - Integração Cardiovascular, em Fisiologia Cardiovascular, Ed. Krieger Ed. Rio de Janeiro: BYK Fundo Editorial Procienc 1976:315-369.
- Paintal A S - Cardiovascular Receptors, em Enteroreceptors, Ed. Neil E, Berlin: Springer-Verlag 1972:245-300.
- Takehima R, Dohi S - Circulatory responses to baroreflexes in Valsalva maneuver, coughing, swallowing, and nasal stimulation during acute cardiac sympathectomy by epidural blockade in awake humans. Anesthesiology 1985; 63:500.
- Berne R M, Levy M N - Coronary Circulation and Cardiac Metabolism, em Cardiovascular Physiology. Ed. Berne RM, St. Louis: CV Mosby 1977:221.
- Thys D M, Kaplan JA - Cardiovascular Physiology, em Anesthesia, Ed. Miller R D, New York: Churchill-Livingstone, 3ª ed., 1990:564.

25. Higgins C B, Vatner R C, Braunwald E - Parasympathetic control of the heart. *Pharmacol Rev* 1973; 25:119.
26. Lown B, Verier R C - Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 249:1165.
27. Lorentzen D - Pacemaker- induced ventricular tachycardia reversion to normal sinus rhythm by carotid massage. *JAMA* 1976; 235:282.
28. Kruger J W- Fundamental mechanism that govern cardiac function: A short review of sarcomere mechanics. *Heart Failure* 1988; 4:137.
29. Braunwald E - A symposium: Experimental and clinical aspects of coronary vasoconstriction. *Am J Cardiol* 1985; 56:9.
30. Hillis L D, Braunwald E - Coronary-artery spasm, *N Engl J Med* 1978; 299(13): 695.
31. Vatner S F - Regulation of coronary resistance vessels and large coronary arteries. *Am J Cardiol* 1985; 56: 16E.
32. Hillis D L, Braunwald E - Coronary arteries spasm. *N Engl J Med* 1978; 299(13): 699.
33. Cooke J P, Shanberg T, Shepherd J T, Vanhoutte P M - Ouabain reserves beta-adrenergic predominance in isolated canine coronary arteries (abstract). *Fed Proc* 1984; 43:899.
34. Cohen R A, Shepherd J T, Vanhoutte P M - Neurogenic cholinergic prejunctional inhibition of sympathetic beta-adrenergic relaxation in the canine coronary artery. *J Exp Ther* 1984; 229:417-421.
35. Benumof J L - The Pulmonary Circulation, em *Thoracic Anesthesia*. Ed. Kaplan JA, New York: Churchill-Livingstone 1983:249.
36. Benumof JL - One-lung ventilation and hypoxic pulmonary vasoconstriction: implications and anesthetic management. *Anesth Analg* 1985; 64:821.
37. Carlsson A J, Bindslev L - Hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in the human lung. *Anesthesiology* 1987; 66:312.
38. Hirschman C A - Airway reactivity in human: anesthetic implications. *Anesthesiology* 1983; 58:170-177.
39. Greene N M - The Cardiovascular System, em *Physiology of Spinal Anesthesia*. Ed. Greene NM, New York: Krieger Publishing 1976:43.
40. Greene NM- Perspectives in spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1982:7-55.
41. Baron J F, Decauz-Jacolot A, Edouard A - Influence of venous return on baroreflex control of heart rate during epidural anesthesia in humans, *Anesthesiology* 1986; 64:188.
42. Endo M, Hirosawa K, Kaneko N - Prinzmetal's variant angina: coronary arteriogram and left ventriculogram during angina attack induced by metacholine. *N Engl J Med* 1976; 294:252.
43. Mark AL, Mancia G - Cardiopulmonary baroreflexes in humans, em *Handbook of Physiology: a critical, comprehensive presentation of physiology knowledge and concepts, section 2, Vol. 3, part 2, Bethesda, Maryland, American Physiological Society* 1983; 795813.
44. Perez-Gomes F, Garcia-Aguado A - Origin of ventricular reflexes caused by coronary arteriography. *Br Heart J* 1977; 39:967.
45. Perez-Gomes F, DeRios R M, Garcia-Aguado A - Prinzmetal's angina: reflex cardiovascular response during episodes of pain. *Br Heart J* 1979; 42: 81.
46. Pantridge J F, Adgey A A J, Webb S W - Acute Coronary Attack, em *Clinical Cardiology Monographs*, New York: Grune & Stratton 1975:57-88.
47. Vanhoutte P M, Cohen R A - Calcium-entry blockers and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 99A-103A.
48. Cohen D J, Foley R W, Ryan J M - Intraoperative coronary artery spasm successfully treated with nitroglycerin and nifedipine. *Ann Thorac Surg* 1983; 36:97.
49. Engelman R M, Hadji-Rouson 1, Breyer R H - Rebound vasospasm after coronary revascularization in association with calcium antagonism withdrawal. *Ann Thorac Surg* 1984; 37:469.
50. Miller R D, Savarese J J - Pharmacology of Muscle Relaxants and their Antagonists, em *Anesthesia*. Ed. Miller RD, New York: Churchill-Livingstone 1990:389-436.
51. Galindo A, Davis T B- Succinylcholine and cardiac excitability. *Anesthesiology* 1962; 23:32.
52. Goat VA, Feldman S A - The dual action of suxamethonium on isolated rabbit heart, *Anesthesia* 1972; 27:149.
53. Yasuda I, Hirano T, Amaka K - Chronotropic effects of succinylmonocholine on sinoatrial node. *Anesthesiology* 1982; 57:289.
54. Hughes R, Chapple D J - Effects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents on autonomic mechanisms in cats. *Br J Anesth* 1976; 48:59.
55. Moss J, Resow C E, Savarese J J - Role of histamine in the hypotensive actions of d-tubocurarine in humans. *Anesthesiology* 1981; 55:19.
56. Tammisto T, Welling 1- Effects of alcuronium and d-tubocurarine on blood pressure and heart rate: clinical comparison. *Br J Anesth* 41:317.
57. Marshall I G- The ganglion blocking and vagolytic action of three short-acting neuromuscular blocking agents in the cat. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25:530.
58. Miller R D, Eger E II, Stevens W C - Pancuronium induced tachycardia in relation to alveolar halothane, dose of pancuronium, and prior atropine. *Anesthesiology* 1975; 42:352.
59. Stoelting R K - The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in cats anesthetized patients. *Anesthesiology* 1972; 36:612.
60. Gardier R W, Trevdos E J, Jackson D B - Effects of gallamine and pancuronium on inhibitory transmission in cat sympathetic ganglion. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 204:46.
61. Vercruysee P, Hangreefs G, Vanhoutte P M - Influence of skeletal muscle relaxants on the prejunctional effects of acetylcholine in adrenergically-innervated blood vessels. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978; 232:350.
62. Docherty J R, McGrath J C - Sympathomimetic effects of pancuronium bromide on the cardiovascular system of the pithed rat. *Br J Pharmacol* 1978; 64:589.
63. Colgan F J - Performance of lungs and bronchi during inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 1965; 26:778.
64. Hickey R F, Grof P D, Nadel J A - The effects of halothane and cyclopropane on total pulmonary resistance in dogs. *Anesthesiology* 1969; 31:334.
65. Karenaga S, Takeda K - Differential effects of halothane on airway nerves and muscle. *Anesthesiology* 1984; 60:309.
66. Hirshman C A, Dowes H - Mechanism of action of inhalation anesthesia on airways. *Anesthesiology* 1982; 56:111.
67. Hirshman C A, Bergman N A - Halothane and enflurane protect against bronchospasm in an asthma dog model. *Anesth Analg* 1978; 57:629.
68. Miller MM, Fish JE, Patterson R- Methacholine and physostigmine airway reactivity in asthmatic and non-asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 116.
69. Brandus V, Joffe S, Wolff W I - Bronchial spasm during general anesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1970; 17:269.
70. Dowes H, Gerber N. Hirshman C A - IV lignocaine in reflex and allergic bronchoconstriction. *Br J Anaesth* 1980; 52:873.
71. Dowes H, Hirshman C A - Lidocaine aerosols do not prevent allergic bronchoconstriction. *Anesth Analg* 1981; 60:28.
72. Dowes H, Hirshman C A, Leon D A - Comparison of local anesthetics as bronchodilators aerosols, *Anesthesiology* 1983; 58:216.
73. Petrie G R, Palmar K - Comparison of aerosol ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis and asthma. *Br Med J* 1975; 1:430.
74. Taylor P - Agents Acting at the Neuromuscular Junction and Autonomic Ganglia, em *Goodman Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds. Gilman AC, Goodman LS, Rall RW, Murad F, New York, Macmillan 1990:166.
75. Taylor P - Cholinergic Agonist, em *Goodman Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds. Goodman LS, Gilman AC, Rall TW, Murad F,

New York, Macmillan 1990:122.

76. Stoelting R K - Anticholinergic Drugs, Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, Ed. Stoelting R K, Philadelphia: J B Lippincott 1987:232.
77. Brown J H - Atropine, scopolamine and related antimuscarine drugs, em Goodman Gilman's Basis Therapeutics, Eds. Gilman AC, Goodman LS, Rall TW, Murad F, New York, MacMillan 1990:150.
78. Mirakhor R K, Dundee J W, Clarke R S T - Glycopyrrolate-neostigmine mixture for antagonism of neuromuscular block: comparison with atropine neostigmine mixture. Br J Anesth 1977; 49:825.
79. Baraka A, Winnie A - Glycopyrrolate-neostigmine and atropine-neostigmine mixtures affect post anesthetic arousal times differently. Anesth Analg