

Edno Magalhães,  
E.A.\* **Sistema nervoso  
autônomo**

São revistos os principais aspectos básicos de anatomofisiologia e farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo, emprestando-se especial destaque ao estudo das drogas atuantes sobre esta parte do Sistema Nervoso, mais comumente relacionadas com a atividade clínica do anestesiolegista.

### Generalidades

Sendo o organismo um conjunto de órgãos e tecidos de funções e estruturas diversas, para que haja harmonia de trabalho torna-se necessária a existência dos chamados sistemas de integração, os quais são representados pelo sangue, glândulas endócrinas e sistema nervoso. Cabe a estes sistemas ativar, coordenar, sincronizar e controlar o organismo, através das influências sanguíneas, hormonais e nervosas, fazendo do mesmo uma unidade funcional.

O sistema nervoso, além de prover a integração dos órgãos entre si, controla as funções do organismo em relação ao meio.

Funcionalmente o sistema nervoso subdivide-se em: sistema nervoso somático, cerebrospinal ou voluntário e em sistema autônomo, visceral, vegetativo ou involuntário.

Utilizando-se o critério topográfico é possível por em destaque a diferenciação entre as porções periféricas e centrais. Assim, teríamos o sistema nervoso geral ou total, subdividido em sistema nervoso central (SNC), representado por encéfalo e medula, e sistema nervoso periférico (SNP) representado pelos nervos cerebrospinais (cranianas e espinhais) e pelo sistema nervoso autônomo (SNA).

Interessa particularmente ao estudo que iremos desenvolver, a última subdivisão das duas classificações apresentadas, o sistema nervoso autônomo (SNA).

### Definição

É a parte do sistema nervoso que controla as funções viscerais do corpo. Ou seja, funções não dependentes do controle voluntário: circulatórias, respiratórias, secretórias, alimentares (digestivas, intestinais) e geniturinárias.

### Sistema Nervoso Autônomo

Recebido em 7.12.79

Aceito para publicação em 11.1.80

\* Membro do CET-SBA do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF.

### Anátomo-fisiologia

Anatomicamente as subdivisões do sistema nervoso originam-se das mesmas células primordiais, desenvolvem-se conjuntamente, são constituídas pelas mesmas unidades básicas (neurônios), associam-se em arcos reflexos similares, possuem partes centrais e periféricas e estão sempre relacionadas umas com as outras.<sup>2,9</sup> Assim é que o SNA é constituído por partes centrais localizadas no cérebro, cerebelo, bulbo e medula e partes periféricas formadas por:

- duas cadeias Ganglionares para vertebrais
- plexos e seus ramos
- plexos pré-vertebrais
- plexos viscerais
- plexos vasculares
- fibras autônomas eferentes

A parte central do SNA é representada principalmente pelo hipotálamo, o qual através de suas relações com SNA e a hipófise mantém a estabilidade do meio interno favorecendo ao organismo existir nas mais diferentes condições ambientais externas. As funções dos sistemas somático (voluntário) e autônomo (visceral) são integradas e interdependentes, sendo este interrelacionamento comandado pelo hipotálamo. O controle central destes dois sistemas tem níveis comuns também na medula, no tronco cerebral e até no córtex. Por isto as ações motoras do sistema nervoso somático são acompanhadas de respostas viscerais e as atividades viscerais podem modificar reações somáticas<sup>1, 3, 6, 9</sup>.

Vistas as principais semelhanças e relações entre os sistemas somático e visceral, necessário se faz estabelecer as diferenças fundamentais entre estes dois sistemas e seus componentes.

O sistema nervoso somático é o responsável pelo relacionamento do organismo com o meio. Assim é que a sua via aferente conduz os impulsos originados em receptores periféricos aos centros nervosos informando-lhe o que se passa no meio ambiente. Por outro lado a sua via eferente leva o comando dos centros nervosos aos músculos esqueléticos dando como resultado movi-

mentos que levam a um maior relacionamento ou integração com o meio externo. O SNA relaciona-se com a inervação das estruturas viscerais, integrando suas atividades no sentido da manutenção da constância do meio interno. A sua parte aferente conduz a áreas específicas do SNC os impulsos originados em receptores das vísceras. Por outro lado a sua parte eferente conduz os impulsos provenientes de centros nervosos até as estruturas viscerais (glândulas, músculos lisos ou músculo cardíaco). Os nervos motores do sistema visceral suprem todas as estruturas do corpo, exceto o músculo esquelético que tem inervação somática. As uniões sinápticas mais distais no arco reflexo autônomo ocorrem nos gânglios que estão inteiramente fora do SNC, enquanto as sinapses dos nervos somáticos localizam-se totalmente no seu interior. Os nervos autônomos formam plexos periféricos, o que não se verifica com os somáticos. Os nervos motores que vão para os músculos esqueléticos são mielinizados, enquanto os autônomos pós-ganglionares, em geral, não o são. Ao contrário das que se originam em receptores somáticos, a maior parte das fibras viscerais conduz impulsos que não se tornam conscientes (ex.: impulsos que chegam continuamente ao SNC informando sobre a pressão arterial e o teor de oxigênio do sangue). A sensibilidade visceral é mais difusa que a somática, não permitindo localização precisa. Assim, é possível identificar a dor num determinado segmento da mão, mas não é possível especificar em que ponto se localiza a dor em uma alça intestinal. Os impulsos nervosos que seguem pelo sistema nervoso somático eferente terminam em músculo estriado esquelético, sendo, portanto, voluntário. Os impulsos que seguem pelo SNA terminam em músculo cardíaco, liso ou glândula. Por isto o SNA é involuntário. No somático o SNC é ligado ao órgão efetuator por apenas um neurônio, cujo corpo, localiza-se na coluna anterior da medula, saindo o axônio pela raiz anterior e terminando em placas motoras nos músculos estriados esqueléticos. No SNA o SNC é ligado ao órgão efetuator por dois neurônios tendo um deles o corpo no SNC e o outro o seu corpo localizado no SNP: Por outro lado não existem placas motoras na terminação das fibras do SNA<sup>7,9</sup>.

## Organização geral do SNA

Os elementos principais da parte periférica do SNA são representados por neurônios pré e pós-ganglionares. Os corpos dos neurônios pré-ganglionares localizam-se no tronco encefálico, onde se agrupam, formando os núcleos de origem de alguns pares cranianos (III, VII, IX e X) e na medula onde ocorrem de T<sub>1</sub> a L<sub>2</sub> e em S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> a S<sub>4</sub>. Na porção toraco-lombar (T<sub>1</sub> até L<sub>2</sub>) da medula os neurônios pré-ganglionares se agrupam formando a chamada *coluna lateral*, entre as colunas

anterior e posterior da substância cinzenta. O axônio do neurônio pré-ganglionar é mielinizado e constitui a chamada *fibra pré-ganglionar* por estar situada antes de um gânglio onde faz sinapse com o neurônio pós-ganglionar. Os corpos dos neurônios pós-ganglionares situam-se nos gânglios do SNA. O axônio do neurônio pós-ganglionar é amielinizado e constitui a *fibras pós-ganglionar*, que termina nas vísceras em contato com glândulas, músculo liso ou cardíaco. Nos gânglios do SNA é muito variada a proporção entre fibras pré e pós-ganglionares, sendo comum a sinapse de uma fibra pré-ganglionar com grande número de fibras pós-ganglionares<sup>7,9</sup>.

## Divisões do SNA

O SNA divide-se em duas partes distintas segundo critérios anatômicos, fisiológicos e farmacológicos: sistema nervoso simpático e parasimpático. (fig. 1).

## Constituição do sistema nervoso simpático

A principal formação anatômica do simpático é uma dupla cadeia de gânglios situados de cada lado da coluna vertebral em toda sua extensão denominados *gânglios paravertebrais*, nos quais ocorrem as sinapses ganglionares simpáticas (final da fibra pré-ganglionar e início da pós-ganglionar). A distribuição destes gânglios em relação aos segmentos da coluna vertebral é a seguinte: porção cervical - *cervical superior, médio e inferior*. Este último usualmente fundido com o primeiro torácico formando o *gânglio estrelado*. Na porção lombar existem três a cinco gânglios, na sacral quatro a cinco e coxígea apenas um gânglio, no qual terminam as duas cadeias simpáticas de cada lado<sup>9</sup>.

A partir de T<sub>5</sub> originam-se os chamados *nervos esplâncnicos maior e menor* que penetram na cavidade abdominal terminando nos *gânglios pré-vertebrais: celíaco, aórticos-renais, mesentéricos superior e inferior*.

Os cordões nervosos que ligam a cadeia ganglionar simpática à medula são chamados *ramos comunicantes brancos e cinzentos*.

A localização da cadeia ganglionar simpática faz com que a fibra pós-ganglionar simpática realize extenso trajeto até o órgão afetado.

## Destino e trajeto das fibras pré e pós ganglionares simpáticas

No sistema simpático as fibras pré-ganglionares saem da medula pelos ramos comunicantes brancos para fazer sinapse com as pós-ganglionares em um gânglio:

- a) paravertebral situado no mesmo nível de saída da medula;
- b) paravertebral acima ou abaixo do

- nível de saída da medula;
- c) pré-vertebral (através dos nervos esplâncnicos).

**PARASSIMPÁTICO**  
(Craniossacral)

**SIMPÁTICO**  
(Toracolombar)

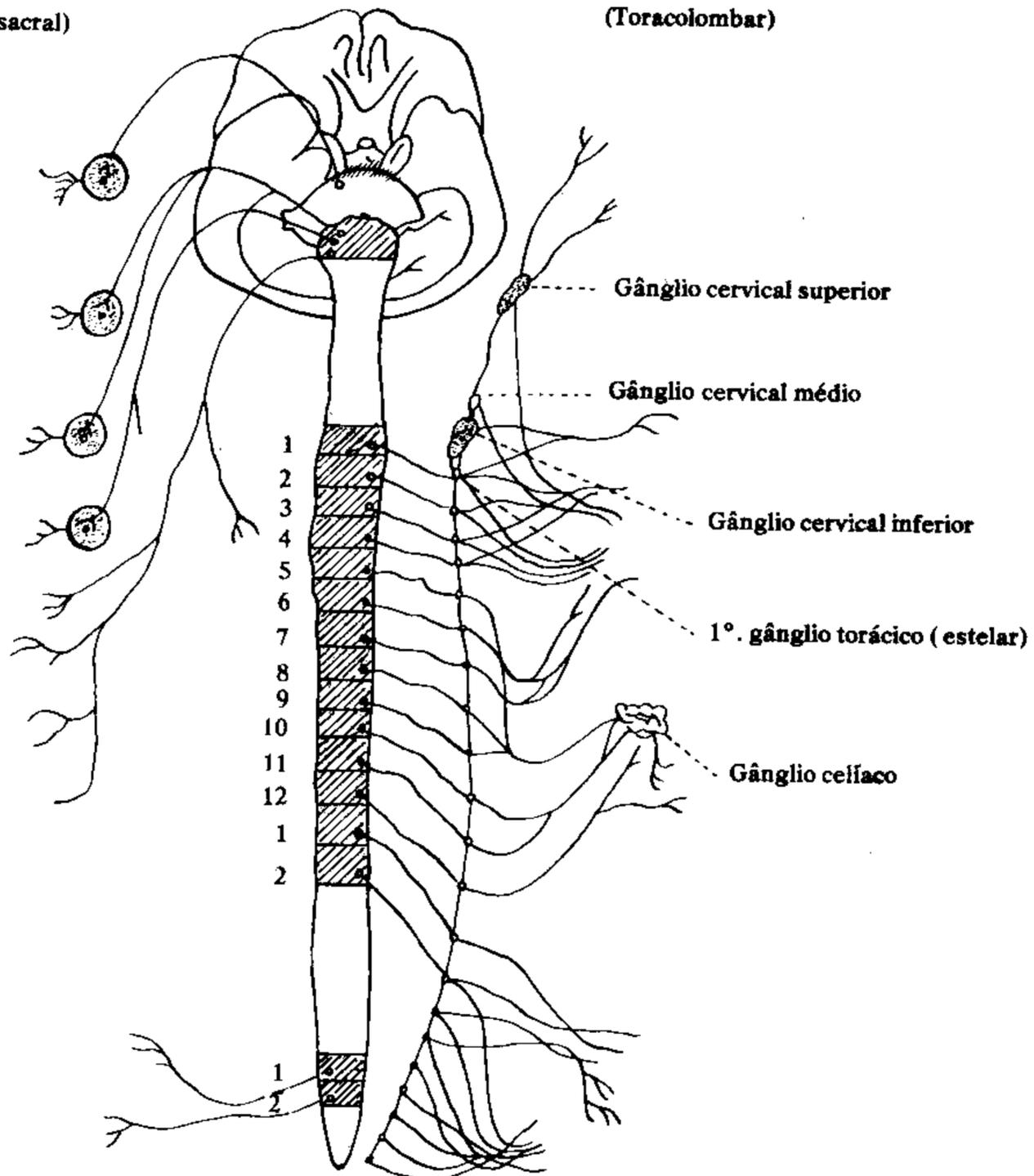


Figura 1 - Origens do simpático e do parassimpático.<sup>9</sup>

As fibras pós-ganglionares simpáticas, partindo dos gânglios para a pré-vertebrais, dirigem-se sempre para uma glândula, músculo liso ou cardíaco (fig. 2): por meio de:

- a) um nervo espinal,
- b) um nervo independente, ou
- c) uma artéria<sup>7</sup>

### Constituição do sistema nervoso parassimpático

Também chamado divisão craniossacral, está subdividida em duas partes: cranial e sacral.

A parte cranial do sistema nervoso parassimpático é constituída por alguns núcleos do tronco encefálico, gânglios e fibras nervosas

em relação com alguns nervos cranianos podendo ser assim resumidas a origem, trajeto e destino das suas fibras pré e pós-ganglionares:

1 - Originando-se do núcleo Edinger-Westphal sai uma fibra pré-ganglionar e através do terceiro par craniano (oculomotor) faz sinapse no gânglio ciliar com uma fibra pós-ganglionar que vai inervar o esfíncter da pupila e músculo ciliar;

2) - Originando-se do núcleo salivatório superior sai uma fibra pré-ganglionar através do sétimo par craniano (facial) faz sinapse no gânglio submandibular que vai inervar as glândulas submandibular e sublingual;

3 - Originando-se do núcleo salivatório inferior sai uma fibra pré-ganglionar através do nono par craniano (glossofaríngeo) faz sinapse no gânglio ótico com uma fibra pós-ganglionar que vai inervar a glândula parótida.

4 - Originando-se do núcleo lacrimal sai uma fibra pré-ganglionar através do sétimo par craniano (facial) e faz sinapse no gânglio ptérido palatino com uma fibra pós-ganglionar que vai inervar a glândula lacrimal.

5 - Originando-se no núcleo dorsal do vago sai uma fibra pré-ganglionar através do décimo par craniano (vago ou pneumogástrico) e faz sinapse em glândulos nas vísceras torácicas,

abdominais próximas, com fibras pós-ganglionares que vão inervar vísceras torácicas e abdominais.

Na parte sacral do sistema nervoso parassimpático as fibras pré-ganglionares saem da medula pelas raízes ventrais de S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> e S<sub>4</sub> passam ao tronco destes nervos de onde se destacam para formar os nervos esplâncnicos os quais

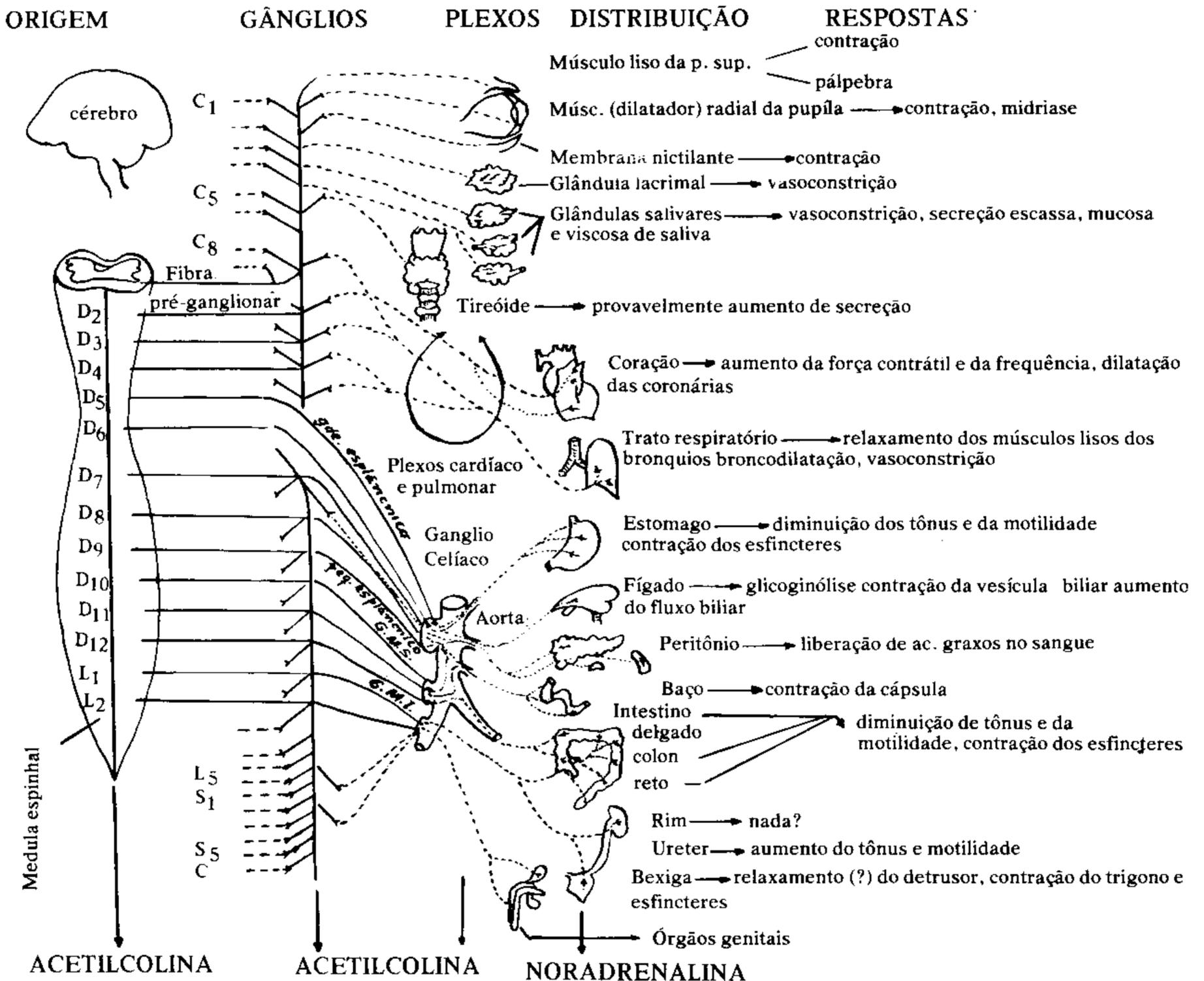


Figura 2 - Fisiologia do simpático. <sup>9</sup>

fazem sinapse em gânglios dos plexos pélvicos com fibras pós-ganglionares que irão inervar colon distal, reto, bexiga, ureter e órgãos genitais (fig.3) <sup>7</sup>.

**Diferenças entre o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático**

Do ponto de vista anatômico existem as seguintes diferenças entre o sistema simpático

e o parassimpático:

a) posição dos neurônios pré-ganglionares: no simpático localizam-se na medula entre T<sub>1</sub> e L<sub>2</sub>. No parassimpático localizam-se no tronco encefálico e na medula sacral (S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> e S<sub>4</sub>).

b) posição dos neurônios pós-ganglionares: no simpático estão localizados longe da víscera a ser inervada. No parassimpático localizam-se próximos da víscera ou no seu próprio corpo.

c) tamanho das fibras pré-ganglionares: no simpático elas são curtas e no parassimpático longas.

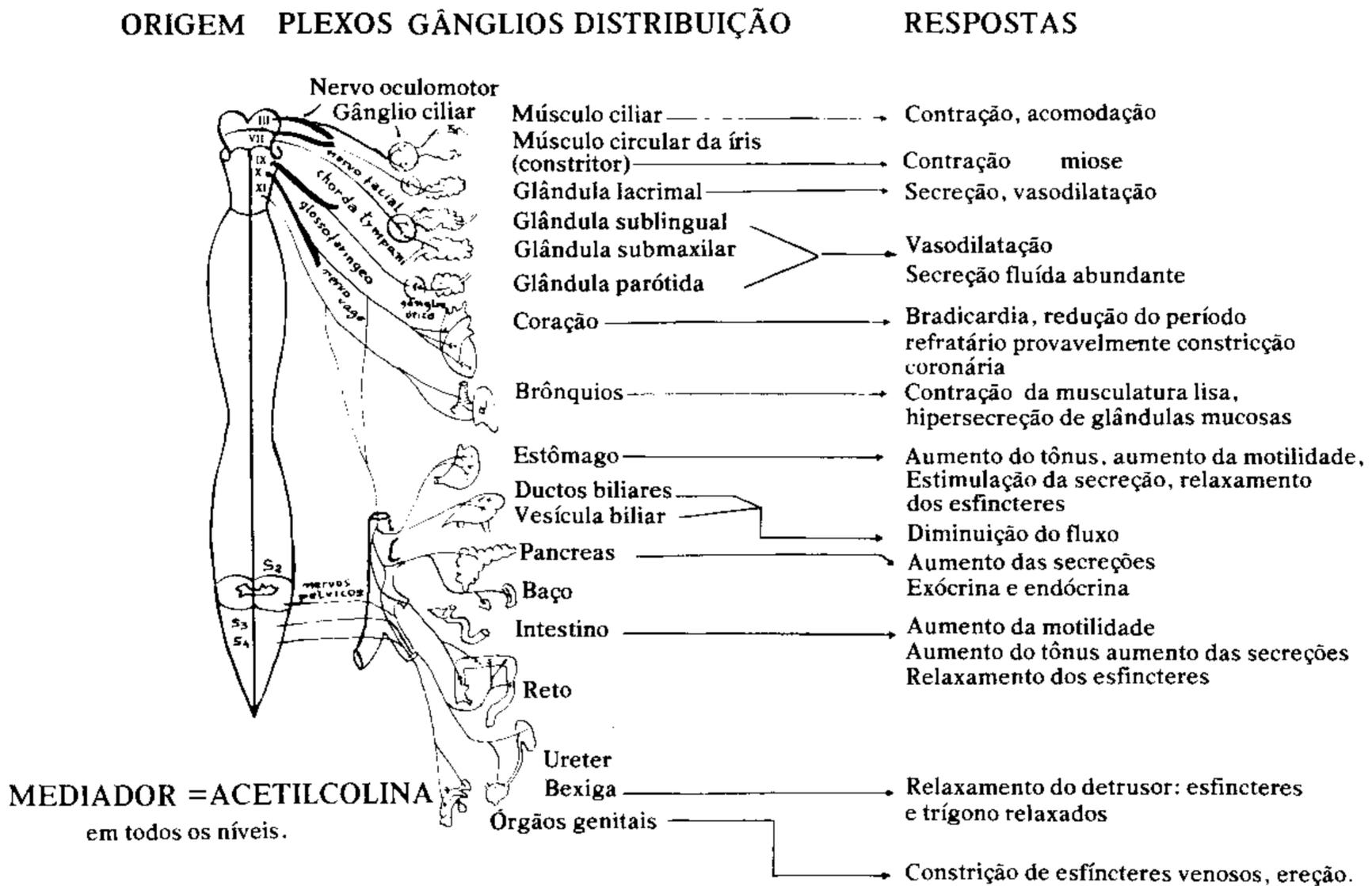


Figura 3 - Fisiologia do parassimpático. <sup>9</sup>

d) tamanho das fibras pós-ganglionares: no simpático são longas e no parassimpático curtas.

e) sinapses: no simpático geralmente uma fibra pré-ganglionar faz sinapse com grande número de fibras pós-ganglionares. No parassimpático habitualmente uma pré-ganglionar faz sinapse com um número relativamente pequeno de fibras pós-ganglionares.

f) ultra-estruturas das fibras pós-ganglionares: estudos recentes de microscopia eletrônica destacam a existência de vesículas granulares pequenas nos terminais das fibras pós-ganglionares simpáticas, o que não se verifica nas fibras pós-ganglionares parassimpáticas.

Do ponto de vista fisiológico é também possível estabelecer diferenças entre os sistemas nervosos simpático e parassimpático. De modo geral os sistemas simpático e parassimpático tem ações antagônicas em determinados órgãos. Entretanto isto não ocorre em todos os casos, sabe-se atualmente que existem órgãos nos quais há predominância do simpático e outros nos quais predomina o parassimpático. Assim, a pupila, os brônquios, o coração, o canal alimentar, os esfínteres do canal alimentar e a bexiga recebem inervação simpática e parassimpática verificando-se nesses órgãos que os efeitos são antagônicos. Exemplo: sobre pupila e brônquios o efeito simpático é traduzido por dilatação, enquanto o efeito parassimpático é de contração. Por outro lado existem órgãos inervados, principalmente pelo

simpático; vasos sanguíneos e glândulas sudoríparas, e órgãos principalmente parassimpático: glândulas salivares, gástricas, exócrinas do pâncreas e genitalha externa. Nestes órgãos as variações de funcionamento ficam na dependência de uma maior ou menor atividade do sistema principal responsável pela sua inervação.

Uma das principais diferenças fisiológicas entre os dois sistemas é que em geral, no sistema simpático as ações são difusas atingindo vários órgãos simultaneamente. No parassimpático a maioria dos seus reflexos é muito específica <sup>6, 7, 9</sup>.

### Tônus simpático e parassimpático

É taxa basal de atividade respectivamente dos sistemas simpático e parassimpático, os quais estão continuamente ativos. É o tônus que permite ao simpático e parassimpático, isoladamente, aumentar ou diminuir a atividade de um determinado órgão. Exemplo: quase todos os vasos sanguíneos do corpo estão habitualmente contraídos graças ao tônus simpático. A inibição desses tônus permite que os vasos sejam dilatados. Assim, é possível produzir vasoconstricção e vasodilatação atuando única e exclusivamente sobre o simpático <sup>6</sup>.

As diferenças farmacológicas entre simpático e parassimpático estão relacionadas

com a ação de drogas. Por isto serão demonstradas durante o estudo da farmacologia do SNA

## Farmacologia do SNA

Para melhor entrosamento da fisiologia do SNA com a sua farmacologia e conseqüente entendimento, faz-se necessária a recapitulação dos conceitos de *arcos reflexos* e *sinapse* ou *junção sináptica*.

### Sinapse

É a região de contato ou contigüidade onde se realiza transmissão a partir do neurônio pré para o pós-sináptico. É um conjunto de estruturas destinadas a transmissão de informações através da síntese, armazenamento, liberação, utilização e inativação de um mediador químico. Quando então falamos em sinapse admitimos a transmissão nervosa através de uma substância química (neurotransmissor). Excepcionalmente pode haver transmissão nervosa apenas por intermédio do potencial elétrico (sem neurotransmissor). Neste caso a junção não é chamada de sinapse e sim de *efapse* <sup>9</sup>.

As sinapses unem neurônio a neurônio ou neurônio a órgão terminal ( fibra muscular ou célula glandular).

Estruturalmente uma sinapse pode ser dividida em: região pré-sináptica representada pelo axônio de um neurônio e região pós-sináptica representada por outro neurônio ou uma célula efetora. Entre as duas regiões existe um espaço, a *fenda sináptica* onde se encontra líquido extracelular <sup>12</sup>.

Dentre as diversas estruturas existentes nas regiões pré e pós-sinápticas, com papel importante na transmissão sináptica cabe destacar pela sua importância (fig. 4):

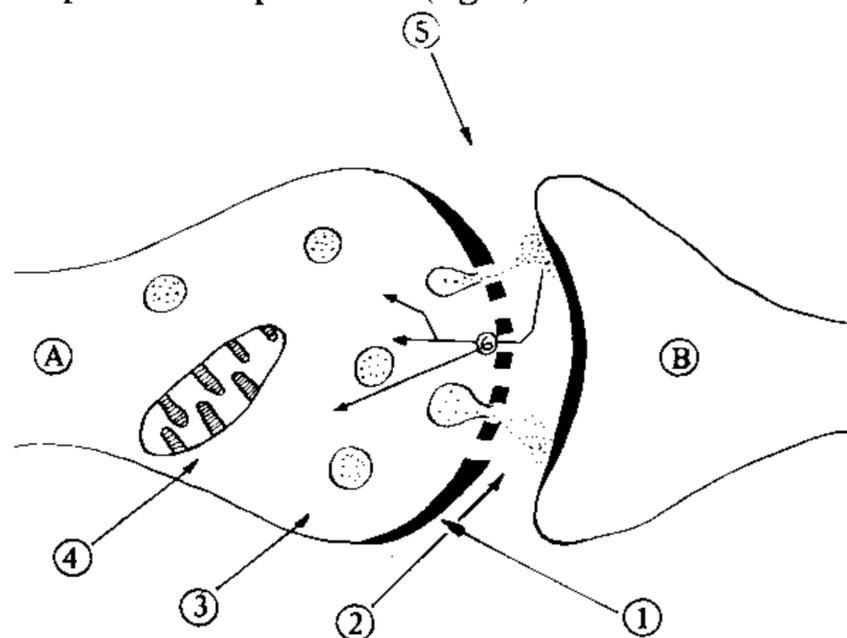


Figura 4 - Sinapse interneuronal(Valzelli).A- terminal nervoso axonal pré-sináptico; B- região pós-sináptica; 1-membrana pré-sináptica; 2- neurotransmissor; 3- vesículas pré-sinápticas; 4- mitocôndrias, onde está o MAO; 5- fenda sináptica; 6- recaptação do neurotransmissor. <sup>9</sup>

a) vesículas sinápticas (na região pré-sináptica) contendo neurotransmissor,

b) receptores específicos para interagir com o neurotransmissor ou determinadas drogas,

c) a membrana pré-sináptica (que é a membrana do próprio axônio),

d) a membrana pós-sináptica (que pode ser de uma fibrila muscular, de um outro neurônio ou de uma célula glandular),

e) o líquido intracelular e,

f) o líquido extracelular (na fenda sináptica).

A grosso modo pode-se dizer que neurotransmissor é substância química liberada pela transmissão nervosa. Alcançando os seus receptores na célula pós-sináptica interage com eles desencadeando as respostas musculares (contração e relaxamento) e glandulares (secreção ou inibição). Os neurotransmissores depois de utilizados são rapidamente inativados por processos enzimáticos, sofrem recaptação para as vesículas de depósito ou difundem-se para locais distantes da sinapse.

Dos neurotransmissores atualmente conhecidos, dois serão bastante discutidos no estudo da farmacologia do SNA: a acetilcolina que caracteriza os nervos colinérgicos ou parassimpáticos e a noradrenalina que caracteriza os nervos adrenérgicos ou simpáticos.

O impulso nervoso é um potencial elétrico que, na transmissão sináptica, é chamado potencial de ação, pela sua capacidade de propagar-se e provocar uma resposta.

Resumidamente a transmissão sináptica pode ser dividida nas seguintes etapas:

- 1 - chegada do potencial de ação ao terminal axônico
- 2 - liberação do transmissor
- 3 - combinação do neurotransmissor com o receptor
- 4 - produção de potencial pós-sináptico
- 5 - início da atividade pós-sináptica
- 6 - respostas musculares, glandulares e metabólicas
- 7 - inativação do neurotransmissor

Os receptores farmacológicos fazem parte de macromoléculas, de natureza proteica, capazes de interagir com moléculas de drogas resultando dessa interação o efeito farmacológico de estimulação ou inibição <sup>8,9</sup>.

Vimos então que para haver uma resposta farmacológica a uma estimulação nervosa é necessário a interação de uma droga com o receptor e conseqüente ativação deste. A droga capaz de provocar esta seqüência, ou seja que tenha afinidade e eficácia em relação ao receptor chama-se *agonista*. Por outro lado, se uma droga ocupa o receptor mas não o ativa (tem afinidade mas não tem eficácia) chama-se *antagonista*.

Arcos reflexos - são os mecanismos através dos quais o organismo reage a qualquer momento a modificações do meio ambiente e do seu interior. Um arco compõe-se principalmente de (figs. 5 6): <sup>10</sup>

a) receptor fisiológico - que recebe o estímulo formado do meio ambiente ou nas próprias vísceras;

b) via aferente - fibra nervosa que leva o estímulo ao encéfalo e medula;

c) via eferente - fibra nervosa que vem do neuroeixo e se dirige a periferia onde estão os efetores;

d) células ou órgãos efetadores representados por células de músculos, glândulas e muitas vezes por sistemas metabólicos.

As respostas musculares são de contração ou relaxamento; as glandulares de secreção ou falta de secreção e as metabólicas podem ser observadas em diferentes tipos de células em todo o organismo (néfrons, hepatócitos, etc.).

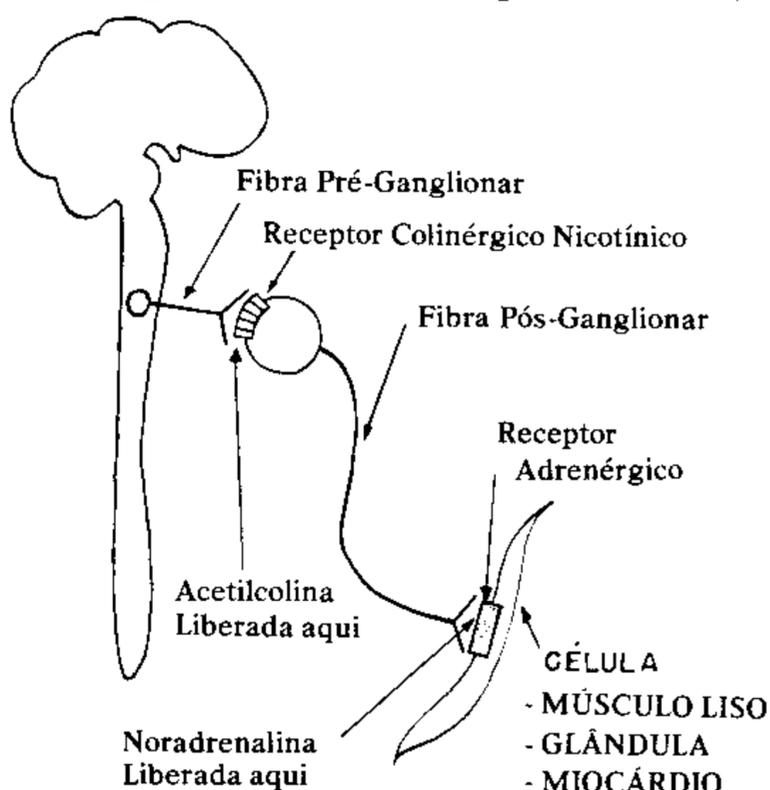


Figura 5 - Arco reflexo autônomo simpático: via eferente. <sup>10</sup>

Os músculos efetores do sistema somático ou voluntário são *estriados*. Os do autônomo ou involuntário são *lisos*.

Todo órgão que possuir musculatura lisa, glândulas ou a fibra miocárdica pode responder a estímulo e às drogas autônomas: Esquematicamente estes órgãos estariam distribuídos da seguinte maneira:

a) que possuem musculatura lisa: olhos, vasos sanguíneos, brônquios, trato gastrintestinal, cápsula esplênica, ureteres, músculo detrusor da bexiga, canal deferente e útero.

b) glândulas (endócrinas e exócrinas): salivares, nasofaríngeas, brônquicas, mucosas, gastrintestinais, pâncreas, adrenais e fígado.

c) miocárdio.

Um órgão pode possuir mais de um tipo de efector, ou apenas um (exemplo: vaso sanguíneo - só fibra lisa, estômago - fibra lisa mais

glândula). A resposta dos *efetores* (estimulação ou inibição) decorre da ativação dos *receptores* situados na sua superfície ou no interior das suas células, pelo *neurotransmissor* ou *mediador neural*.

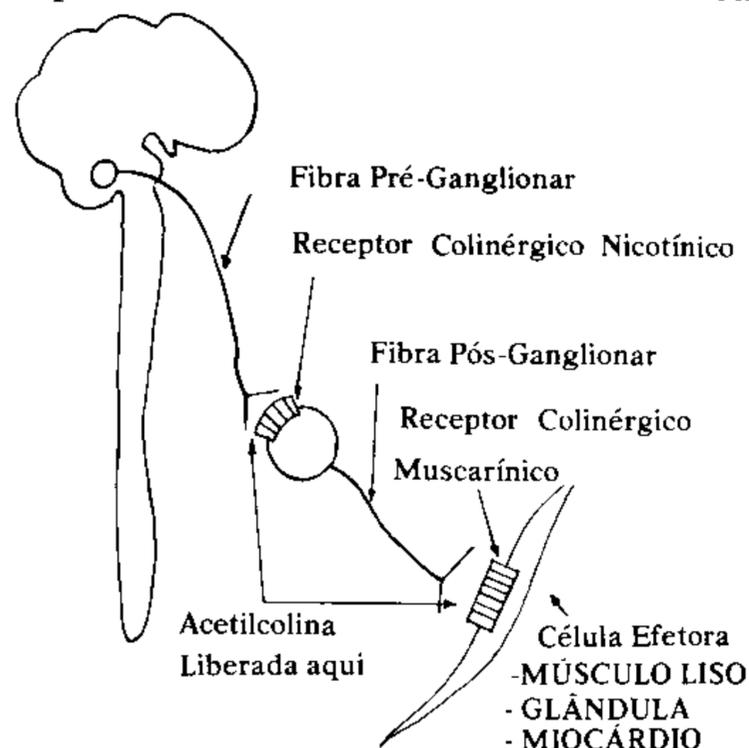


Figura 6 - Arco reflexo autônomo parassimpático: via eferente.

Para realizar as suas funções o SNA precisa receber estímulos de diversos órgãos, transmitindo depois aos mesmos os impulsos apropriados, completando-se assim o *arco reflexo autônomo*, composto de: <sup>10</sup>

- neurônio aferente (receptor),
- neurônio aferente ou intercalar e
- neurônio conector (efector)

No arco somático ou voluntário existe apenas um neurônio eferente, que vai diretamente do SNC até o músculo estriado (efector). No arco reflexo autônomo existem dois neurônios eferentes. O primeiro saindo do SNC vai até um ponto intermediário - gânglio nervoso, onde faz sinapse com o segundo neurônio, que saindo do gânglio vai inervar músculo liso, glândulas ou coração (efector). O neurônio situado entre o SNC e o gânglio é chamado pré-ganglionar. O neurônio que vai do gânglio ao efector é chamado pós-ganglionar.

O gânglio nervoso é formado por um conglomerado de neurônios constituindo-se num ponto de reunião e redistribuição dos mesmos possuindo importantes funções de integração nervosa. Os gânglios da divisão toracolombar do SNA são chamados *simpáticos* e os da divisão craniosacral, *parassimpáticos*.

Para entendimento do estudo da farmacologia do SNA, determinados aspectos devem ser enfatizados:

A) no arco reflexo autônomo existem dois tipos de receptores: um na extremidade periférica da via aferente, sensitiva, para captar estímulos - receptor fisiológico; e outro localizado principalmente no região pós-sináptica, da via eferente, para receber o neurotransmissor - *receptor farmacológico*.

B) as conexões entre neurônios e entre estes e outros efetores são realizadas pelas *sinapses* as quais se caracterizam pela sua localização (ganglionar e neuroefetora) e pelo tipo de neurotransmissor nela encontrado. Na sinapse neuroefetora (entre fibra pós-ganglionar e órgão efector) simpático o neurotransmissor responsável pela transmissão é a *noradrenalina*. Nas outras sinapses periféricas do SNA, o neurotransmissor é a acetilcolina (sinapses ganglionares simpática e parassimpática, e sinapse neuroefetora parassimpática).

C) as ações e efeitos das drogas autônomas são observadas através da via eferente do SNA. O influxo eferente do SNA pode ser interrompido cirurgicamente (simpatectomia ou vagotomia) ou por meio de medicamentos (simpaticolíticos, parassimpaticolíticos ou ganglioplégicos) para evitar a resposta dos efetores. É também possível exacerbar a ação nervosa sobre os efetores (simpático ou parassimpaticomiméticos) ou iniciar essa ação (antiadrenérgicos e anticolinérgicos diretos) com o auxílio de certas drogas.

### Sinapse colinérgica

Assim chamada por ter como neurotransmissor a acetilcolina, é encontrada nos seguintes locais:

— Entre neurônio pré e pós-ganglionar dos sistemas simpático e parassimpático (sinapse ganglionar)

— Entre neurônio pós-ganglionar parassimpático e célula de músculo liso, miocárdio ou glândula.

O estudo dos fenômenos que ocorrem no ciclo da acetilcolina permitem entender melhor as funções e a farmacologia da sinapse colinérgica. Este ciclo é composto pelas seguintes etapas: biossíntese, armazenamento, liberação e inativa-

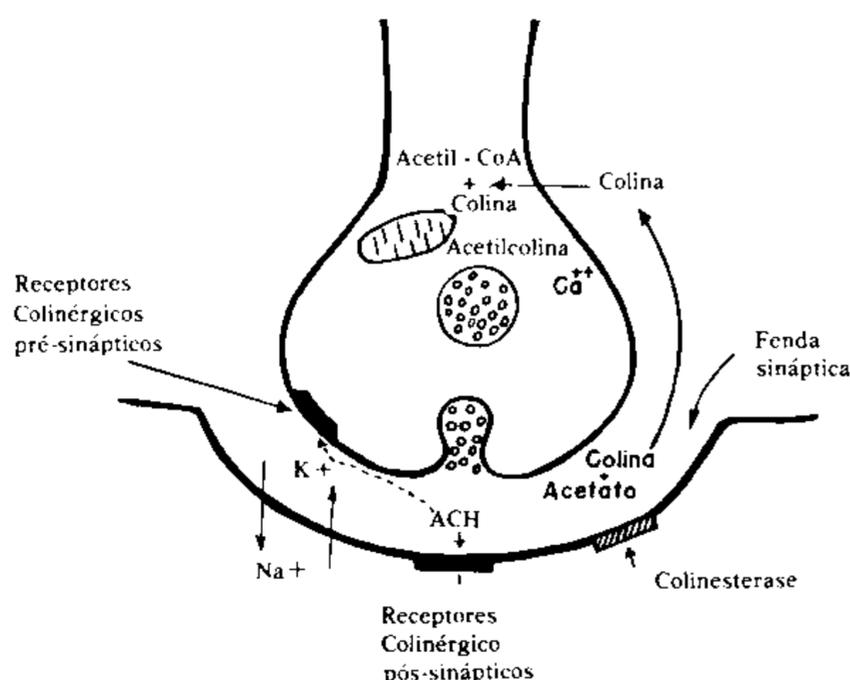


Figura 7 - Sinapse colinérgica. 4

ção. O conjunto dos fenômenos que ocorrem nestas etapas do ciclo da acetilcolina tem como finalidade a transmissão do influxo nervoso e a consequente obtenção de uma resposta do órgão efector.

A biossíntese da acetilcolina ocorre no próprio neurônio a partir da acetilcoenzima -A e da colina, que se combinam em reação catalisada pela enzima colina-o-acetil transferase (fig. 7).<sup>10</sup>

Após a sua formação a acetilcolina é armazenada no terminal axônico em vesículas sinápticas. O processo desta estocagem não é ainda claramente conhecido.

Para realizar a liberação da acetilcolina armazenada, a vesícula sináptica incorpora a sua membrana à do terminal axônico também chamada membrana pré-sináptica. Desta maneira, ao romper-se, a vesícula sináptica lança o seu conteúdo diretamente na fenda sináptica. A liberação da acetilcolina ocorre de duas maneiras:

A) em pequenas quantidades chamadas *quanta*, liberação esta que ocorre espontaneamente e de modo contínuo, sendo incapaz de dar origem a um potencial de ação da membrana pós-sináptica, não provocando resposta do órgão nem atividade elétrica em outro neurônio.

B) liberação de grandes quantidades provocada pelo potencial de ação pré-sináptico. Este tipo de liberação condiciona potencial de ação pós-sináptico e em consequência resposta do órgão efector ou ativação de outro neurônio.

De tudo que se tem estudado sobre a liberação da acetilcolina até os dias atuais alguns pontos já estão bem definidos e aceitos. Dentre eles, podemos citar:

1 - A liberação da acetilcolina varia diretamente com a concentração do cálcio e inversamente com a concentração do magnésio.

2 - A liberação da acetilcolina pode ser influenciada por drogas que interferem na concentração intracelular do cálcio.

3 - O impulso nervoso atravessando o axônio, ao chegar às vesículas sinápticas no terminal axônico, acelera a liberação da acetilcolina. Este potencial de ação despolariza a membrana pré-sináptica, e isto aumenta a condutância do cálcio, que penetra no interior do axônio. Esta tomada do cálcio pelo axônio representa então uma fase intermediária entre a despolarização da membrana do terminal axônio e a liberação da acetilcolina.

A inativação da acetilcolina é realizada por hidrólise enzimática e a enzima responsável por esta inativação é a acetilcolinesterase que se origina na membrana pós sináptica e está presente em todos os órgãos efetores ou em seus líquidos circundantes. Neste processo, que se realiza na fenda sináptica, aproximadamente metade da colina produzida é recaptada pelo terminal axônico para reutilização na bio-síntese da acetilcolina.

A acetilcolina liberada difunde-se através da fenda sináptica por uma distância de 100 a 500 Å, para combinar-se com grupamentos químicos especializados (macromoléculas) localizadas na membrana pós-sináptica e que constituem os chamados *receptores colinérgicos*, *colinomiméticos* ou ainda *colinoceptivos*. O complexo resultante da combinação da acetilcolina ao seu receptor provoca um aumento da permeabilidade iônica da membrana pós-sináptica. Esta alteração de permeabilidade pode ocorrer de duas maneiras:

A) Aumento generalizado de permeabilidade a todos os tipos de íons, resultando em despolarização localizada na membrana ou em um potencial excitatório pós-sináptico. Se a sinapse for neuroefetora este potencial de ação provocará resposta de contração muscular ou de secreção glandular.

B) Aumento seletivo da permeabilidade apenas para íons menores (exemplo: potássio) resultando em estabilização da membrana ou sua hiperpolarização, constituindo um potencial inibidor pós-sináptico. Um potencial deste tipo se opõe a potenciais excitatórios iniciados em outras fontes neurônicas no mesmo tempo e local. O resultado (impulso propagado ou outras respostas) dependerá da soma algébrica desses efeitos.

Os receptores colinérgicos são classificados em *Nicotínicos* e *Muscarínicos*. São nicotínicos os receptores encontrados:

A) Na sinapse colinérgica entre neurônio e músculo estriado (placa mioneural).

B) Na sinapse colinérgica ganglionar (entre neurônios pré e pós-ganglionar) em ambos os sistemas simpático e parassimpático.

Os receptores muscarínicos são aqueles encontrados nas sinapses colinérgicas:

A) neuromiocárdica

B) neuromuscular lisa

C) neuroglandular

D) neuroneuronal, no Sistema Nervoso Central

As bases para a distinção dos receptores colinérgicos se fundamentam nos clássicos conhecimentos dos efeitos de alcalóides, muscarina e nicotina sobre as uniões colinérgicas. Os efeitos colinomiméticos de certas substâncias incluindo a acetilcolina nas células efetoras autônomas são, por convenção, referidos como efeitos muscarínicos. Graças aos conhecimentos clássicos de que a nicotina em baixas doses causa estimulação de gânglios e certas placas terminais motoras, provocando paralisia em altas doses, esses efeitos da acetilcolina e outras substâncias, são chamados nicotínicos. 3, 4, 6, 9

## Drogas

Há vários grupos de drogas que agem de maneira idêntica a acetilcolina, que exa-

cerbam as suas ações, ou que antagonizam seus efeitos. De acordo com os seus efeitos e mecanismo de ação estas drogas são classificadas em:

**Colinérgicos** - Também chamados parassimpaticomiméticos ou colinomiméticos, são drogas que agem de modo similar à acetilcolina, que é o principal representante deste grupo. Podemos chamar de estimulantes do parassimpático.

**Anticolinérgicos** - Também chamados parassimpaticolíticos, colinolíticos, ou vagolíticos, são substâncias que se opõem a ação da acetilcolina. Podemos chamá-las de bloqueadores do parassimpático.

Ambos os grupos são divididos em *Diretos* e *Indiretos*, atuando direta ou indiretamente sobre os receptores.

Os colinérgicos diretos e os indiretos são ainda subdivididos em *Nicotínicos* e *Muscarínicos* de acordo com o tipo de receptor atingido pela sua ação. Os efeitos muscarínicos são aqueles observados nas células efetoras do sistema parassimpático. Os efeitos nicotínicos são observados nas sinapses ganglionares do SNA e na junção neuromuscular da musculatura esquelética.

São drogas colinérgicas diretas muscarínicas, além da acetilcolina, os éteres da colina (metacolina, carbacol, betanecol) e alguns alcalóides naturais e drogas correlatas (pilocarpina, muscarina, arecolina, acedlidina, oxitremorina). Com exceção da pilocarpina que é usada em Oftalmologia, os colinérgicos diretos muscarínicos tem utilização clínica limitada. Os efeitos muscarínicos se traduzem clinicamente por estimulação dos receptores colinérgicos em músculos lisos e glândulas: aumento das secreções brônquicas, sudorese, sialorréia, lacrimejamento, bradicardia, hipotensão, incontinência urinária, e miose.

Como a acetilcolina e algumas outras substâncias podem atuar na sinapse colinérgica ganlionar e na junção neuromuscular, aceita-se que as drogas colinérgicas podem ser muscarínicas e/ou nicotínicas.

As drogas colinérgicas indiretas são representadas pelos anticolinesterásicos, os quais, inibindo a colinesterase favorecem maior concentração de acetilcolina na sinapse colinérgica, condicionando ação mais intensa e prolongada da mesma sobre os receptores colinérgicos.

Os anticolinesterásicos são classificados em: reversíveis e irreversíveis. Os reversíveis de uso clínico bastante difundido, com ação mais seletiva sobre músculos e sem ação no SNC são representados pelas seguintes substâncias: fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, edrofônio, ambenônio, demecário e benzopirínio.

Além do uso clínico em Anestesiologia já bastante conhecido, estas drogas têm utilização clínica em outras especialidades.

Exemplos: tratamento de atonia gastrointestinal e vesical, de glaucoma e miastenia

gravis. Na placa motora a neostigmina possui também ação de natureza nicotínica direta.

Os anticolinesterásicos irreversíveis têm ação predominante nos efetores autônomos e no SNC. Têm maior lipossolubilidade que os reversíveis. São representados pelos derivados organofosforados (diisopropilfluorofosfato, isopropil-M-fluorofosfato, dimetil-4-nitrofenilfluorofosfato, tetraetilpirofosfato). São utilizados em agricultura como defensivos agrícolas. Representam fonte comum de intoxicação grave no homem, ensejando o quadro de crise colinérgica que se constitui de manifestações muscarínicas e nicotínicas.

São manifestações muscarínicas: broncoconstrição, contração intestinal, bradicardia, miose, hipotensão, incontinência urinária, sudorese, lacrimejamento, sialorréia e hipersecreção brônquica. As manifestações nicotínicas se traduzem clinicamente por: fasciculação muscular, taquicardia e hipertensão arterial.

A intoxicação pelos anticolinesterásicos organofosforados, além da crise colinérgica causa outros efeitos decorrentes da ação sobre o SNC: tremores, confusão mental, insônia, convulsões e depressão respiratória.

Os organofosforados combinam-se com a colinesterase formando um derivado estável que não age sobre a acetilcolina. A base do tratamento consiste em bloquear os efeitos colinérgicos e reativar a colinesterase. São utilizados respectivamente a atropina e a pralidoxina (contrathion).

### Anticolinérgicos

São drogas que inibem, reduzem ou bloqueiam as respostas decorrentes do estímulo colinérgico. São também classificados em diretos e indiretos. São diretos os anticolinérgicos que atuam como antagonistas competitivos da acetilcolina. Isto é, tem afinidade pelos receptores colinérgicos mas não têm atividade intrínseca.

Dependendo da localização dos receptores sobre os quais irão atuar, os anticolinérgicos diretos podem ser classificados como antimuscarínicos e antinicotínicos.

São bastante variadas e conhecidas as aplicações dos anticolinérgicos diretos (oftalmologia, anestesia, neurologia ou clínica geral.). Os principais representantes deste grupo de drogas são: atropina, homatropina e escopolamina. Além destes estão em uso nos dias atuais grande número de derivados sintéticos e semisintéticos: dicitolmina, metantelina, oxifenônio, propantelina, diremanil e adifemina.

Os anticolinérgicos indiretos não competem com a acetilcolina junto aos receptores colinérgicos. Atuam interferindo na síntese, estocagem e liberação da acetilcolina. Tem grande importância em pesquisas de farmacologia, em-

bora não sejam utilizados clinicamente. São exemplos: hemicolinio, anestésicos locais, neomicina e outros antibióticos. São todos considerados como anticolinérgicos indiretos por reduzirem a liberação de acetilcolina. É conhecido o fato de que a toxina botulínica é capaz de bloquear o mecanismo de liberação da acetilcolina em todas as fibras colinérgicas, sendo por isto considerada como anticolinérgico indireto. 3, 6, 9

### Sinapse adrenérgica

Assim chamada por ter como neurotransmissor a noradrenalina, é encontrada no SNA ao nível das sinapses neuroefetoras do Sistema Simpático (unindo neurônio pós-ganglionar simpático e célula efetora de músculo liso, miocárdio e glândula).

As funções e a farmacologia da Sinapse Adrenérgica são melhor entendidas através do estudo do ciclo da noradrenalina. (fig.8).

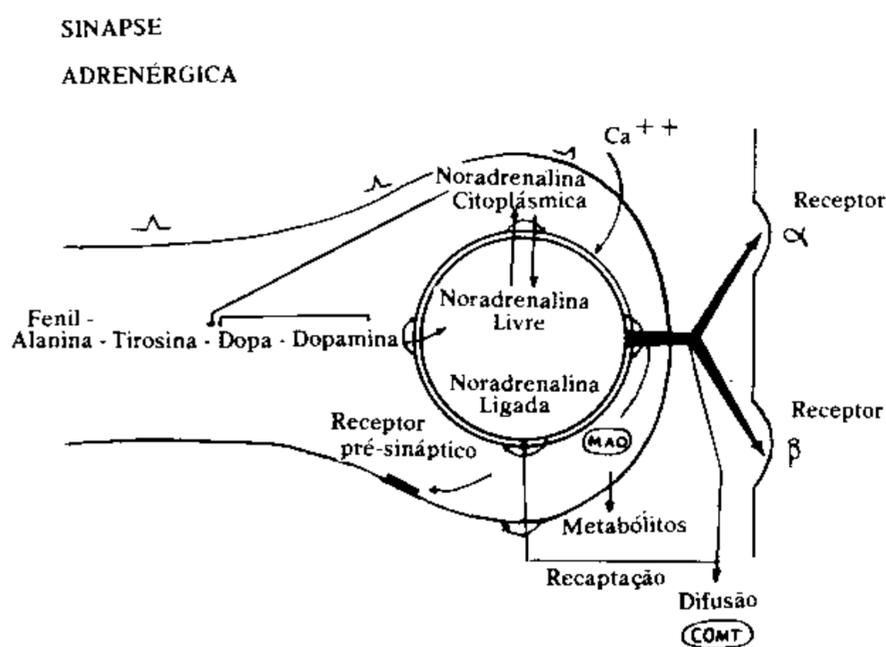


Figura 8 - Ciclo da noradrenalina. 9

### Biossíntese

A noradrenalina é sintetizada no próprio neurônio adrenérgico graças à ação catalisadora de várias enzimas: tirosina-hidroxilase, dopadescarboxilase, dopaminaoxidase, hetahidroxilase, finiletanolamina, n-metil-transferase. Graças a estas enzimas, ocorre a seguinte cadeia de reações químicas: 1) oxidação da fenilalanina originando a tirosina; 2) oxidação da tirosina para produzir Dopa; 3) descarboxilação da Dopa formando-se Dopamina; 4) oxidação da Dopamina

resultante em noradrenalina; 5) finalmente, a metilação da noradrenalina origina a adrenalina.

Os principais locais da bio-síntese das chamadas catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina) são a medula da adrenal e as fibras simpáticas adrenérgicas. Esta bio-síntese ocorre de maneira contínua e mecanismos diversos de adaptação controlam não só a síntese mas também a liberação e as respostas a estas catecolaminas. Por esta razão a quantidade de catecolaminas encontrada nos tecidos é relativamente constante.

### Armazenamento

Após a sua síntese a noradrenalina é estocada ligada a ATP e proteínas heterogêneas formando um complexo inativo, no interior de vesículas encontradas no terminal adrenérgico e na medula adrenal. Nestas vesículas de depósito e nos terminais axônicos também se encontra noradrenalina livre ou fracamente ligada. No interior destas vesículas também se encontra a dopamina, beta-hidroxilase responsável pela transformação de dopamina em noradrenalina.

### Liberação

A liberação da noradrenalina pode ocorrer de três modos:

A) Em resposta à chegada de um potencial de ação ao terminal axônico. Esta é a forma de liberação que provoca resposta do efector. A despolarização da membrana axônica pré-sináptica provocada pelo potencial de ação aumenta a permeabilidade ao cálcio e inicia a liberação da noradrenalina na fenda sináptica.

B) Liberação contínua e espontânea de pequenas quantidades, incapazes de provocar resposta da célula efectora.

C) Pode ocorrer ainda perda espontânea de noradrenalina das vesículas pré-sinápticas para o axoplasma, onde é inativada pelo monoamina-oxidase.

### Inativação

A inativação da noradrenalina ocorre por processo enzimático através das enzimas Catecol-O-Metiltransferase (COMT) que atua principalmente sobre as catecolaminas circulantes, e Monoamina Oxidase (MAO) encontrada no axoplasma do neurônio, ou por processo de recaptção específica que retira o neurotransmissor da fenda sináptica armazenando novamente nas vesículas sinápticas. Este último processo (recaptção), que é o mais importante na remoção da noradrenalina do seu local de ação, funciona também

como meio de suplementação da bio-síntese do neurotransmissor adrenérgico.

De maneira semelhante à que ocorre com a acetilcolina na sinapse colinérgica, a noradrenalina após atravessar a fenda sináptica, combina-se com macromoléculas especiais localizadas principalmente no miocárdio, nas glândulas e nas fibras musculares lisas, que foram originalmente classificadas por Ahlquist em 1948, em receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos. Apesar de não existir ainda uma identificação anatômica desses receptores, a sua concepção representa um ótimo modelo farmacológico para explicação das ações dos agonistas e antagonistas no SNA. Os receptores adrenérgicos estão amplamente distribuídos por todo organismo. Mais recentemente alguns autores têm procurado ampliar a classificação original de Ahlquist, já se falando em receptores  $\beta_1$  (coração) e  $\beta_2$  (brônquios). De um modo geral há predomínio de um dos dois tipos de receptores nas células efectoras dos diversos órgãos. Assim, os  $\alpha$  receptores predominam nos vasos da pele, das mucosas, dos rins e do intestino enquanto os  $\beta$  receptores predominam nos brônquios, no coração e nas artérias e arteríolas dos músculos esqueléticos. No que concern à resposta de órgãos efectores ao estímulo dos receptores  $\alpha$  adrenérgico, onde em geral excitatória, com exceção do intestino, onde a resposta ao estímulo é inibitória e as respostas dos receptores  $\beta$  são em geral inibitórias, com exceção do coração, onde é excitatória. Quando no mesmo órgão existem receptores  $\alpha$  e  $\beta$  as respostas serão excitatórias ou inibitórias do acordo com o tipo predominante.

É também bastante conhecido nos dias atuais o fato de que as drogas simpatomiméticas ou adrenérgicas variam na sua seletividade de ação em relação aos receptores adrenérgicos. O exemplo classicamente citado é o das catecolaminas:

Noradrenalina - ação predominante sobre  $\alpha$  receptores e pequena ação estimulante  $\beta$   
Adrenalina - ação equilibrada sobre  $\alpha$   $\beta$  receptores;  
Isoproterenol - ação exclusiva sobre  $\beta$  receptores.

Modernamente, é aceita a explicação de que a combinação do neuromediador adrenérgico com o receptor propicia a formação do 3,5 monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico) que funciona então como «segundo mediador» provocando de acordo com o tipo de célula ativada, as mais variadas respostas.

As drogas antiadrenérgicas também exibem seletividade de ação, existindo assim os  $\beta$  e anti  $\alpha$  que podem agir diretamente sobre os receptores ou indiretamente, impedindo que o neurotransmissor alcance o receptor 3, 6, 9, 11.

## Drogas

Existem vários grupos de drogas que atuam de forma semelhante à da noradrenalina, que aumentam os seus efeitos ou a antagonizam. De acordo com o seu mecanismo de ação e seus efeitos estas drogas são assim classificadas:

### Drogas simpatomimétricas ou adrenérgicas

São drogas que provocam efeitos semelhantes ao da estimulação dos nervos simpáticos adrenérgicos.

De acordo com o local e modo de ação as drogas adrenérgicas podem ser classificadas em *diretas*, quando agem diretamente nos receptores adrenérgicos; *indiretas* quando atuam interferindo com a bio-síntese, armazenamento, liberação, recaptação ou inativação natural do neurotransmissor e *mistas* quando atuam das duas maneiras (nos receptores e no ciclo da noradrenalina). Dependendo do receptor ativado todas as substâncias pertencentes a estes grupos poder ser qualificadas como  $\alpha$  ou  $\beta$  ou  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos (estimulam simultaneamente receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos). São exemplos:

1) de adrenérgicos diretos: adrenalina, noradrenalina, isoproterenol;

2) de adrenérgicos indiretos: tiramina, efedrina, anfetamina, inibidores da MAO (fenelzina, tranilcipromina);

3) de adrenérgicos mistos: metaraminol, efedrina, anfetamina;

4) de  $\alpha$  adrenérgicos: fenilefrina e metoxamina;

5) de  $\beta$  adrenérgicos: isoproterenol, orciprenalina, terbutalina, salbutamol;

6) de  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos simultâneos: adrenalina, noradrenalina, dopamina, efedrina, anfetamina.

O conhecimento da distribuição e tipos de receptores  $\alpha$  e  $\beta$  facilita bastante o entendimento dos mecanismos de ação e respostas dos efeitos a essas drogas. Sumariamente poderíamos dizer que os vários tipos de receptores  $\alpha$  e  $\beta$  estão assim distribuídos:

—  $\alpha$  receptores excitatórios - em músculo liso (de vasos sanguíneos, músculo radial da íris, canal deferente, cápsula esplênica, esfínteres do trato digestivo) e em glândulas salivares submandibulares:

—  $\alpha$  receptores inibitórios - na musculatura lisa da parede gastrointestinal:

—  $\beta$  receptores excitatórios - no coração;

—  $\beta$  receptores inibitórios - em músculo liso (de brônquios, parede gastrointestinal, vasos sanguíneos de músculos esqueléticos e do miocárdio)<sup>3, 6, 9</sup>.

## Drogas antiadrenérgicas simpaticolíticas ou adrenalíticas

São drogas capazes de bloquear, reduzir ou impedir as respostas decorrentes do estímulo aos receptores adrenérgicos. Estas drogas podem atuar diretamente nos receptores adrenérgicos por antagonismo competitivo - antiadrenérgico diretos; ou de maneira indireta reduzindo a síntese, armazenamento ou liberação de noradrenalina - antiadrenérgicos indiretos.

Os antiadrenérgicos diretos estão classificados em  $\alpha$  e  $\beta$  bloqueadores, dependendo do seu sítio seletivo de ação.

### $\alpha$ Bloqueadores

Clorpromazina, fenoxibenzamina, dibenamina, fentolamina, tolazolina, dihidroergotoxina, azapetine, são os mais conhecidos. As aplicações clínicas dessas drogas são ainda limitadas e baseiam-se principalmente nos efeitos de vasodilatação e hipotensão por elas causadas. Em clínica têm sido utilizadas em algumas situações como: reação excessiva a um vasopressor, manuseio de feocromocitoma, choque ou crise tireotóxica.

### $\beta$ Bloqueadores

Dicloroisoproterenol, oxiprenolol, pronetalol, metoprolol, propranolol, practolol, pindolol e alprenolol são os mais conhecidos, sendo os quatro últimos os de maior utilização clínica. Há uma tendência grande de ampliação do uso clínico destas drogas, tendo em vista a grande atividade de pesquisa farmacológica atualmente desenvolvida com vistas ao controle médico dos seus efeitos secundários. É fato já bastante conhecido atualmente, que modificações introduzidas na estrutura química destas substâncias permite obtenção de seletividade de ação com relação aos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . Este fato assume importância capital em clínica, se atentarmos para os principais efeitos e atividades orgânicas mediados pelos beta receptores:

a) Efeitos cardíacos e lipolíticos - mediados por  $\beta_1$ .

b) Efeitos sobre a glicogenólise muscular e sobre a fibra lisa brônquica e vascular - mediados por  $\beta_2$ .

Graças à sua ação geral sobre as propriedades básicas do miocárdio e as suas consequências, os  $\beta$  bloqueados são nos dias atuais bastante utilizados em Cardiologia no tratamento de angina, arritmias e hipertensão arterial. O seu uso em Anestesiologia é ainda bastante limitado.

Os antiadrenérgicos indiretos, não atuam diretamente sobre receptores adrenérgicos. As drogas representantes deste grupo têm mecanismo de ação variado, através do qual interferem com atividade adrenérgica, bloqueando ou reduzindo os efeitos da ativação simpática. Desta maneira, causam hipotensão arterial, bradicardia e depressão psíquica (ação no SNC). Em vista desses efeitos, os antiadrenérgicos indiretos são clinicamente muito utilizados em Cardiologia e Psiquiatria. Os principais representantes são:

1) alfametildopa que inibindo a dopa-descarboxilase impede a síntese de noradrenalina.

2) reserpina - causa esgotamento dos depósitos de noradrenalina, adrenalina e serotonina, bloqueia a recaptação da noradrenalina pelas vesículas pré-sinápticas e impede ainda a sua fixação ao ATP no interior das vesículas.

3) guanetidina - provoca esgotamento ou depleção dos depósitos periféricos de catecolaminas.

4) bretílio - o seu mecanismo de ação não é ainda bastante conhecido. Sabe-se que não causa depleção dos depósitos de noradrenalina, aceitando-se que a sua ação se concentra nas terminações adrenérgicas periféricas<sup>3, 6, 9</sup>.

### **Sinapse ganglionar**

Como ocorre nas sinapses neuro-eletoras adrenérgicas e colinérgicas, também ao nível das sinapses ganglionares atuam substâncias diversas, condicionando bloqueio ou estímulo da passagem do impulso através do gânglio.

### **Summary**

#### **Autonomic nervous system**

This is a review of anatomy, physiology and pharmacology of Autonomic Nervous System, with special reference to drugs with actions on this section of the Nervous System,

### **Estimulantes ganglionares**

Estas substâncias apesar de apresentarem grande interesse em experimentação e pesquisa de farmacologia de transmissão ganglionar, não têm utilização clínica importante. Podem ser citados como exemplos: nicotina, lobelina, tetrametilamônio e metacolina. Os antecolinesterásicos também podem funcionar como estimulantes ganglionares, bloqueando a colinesterase ganglionar.

### **Bloqueadores ganglionares ou ganglioplégicos**

De uso clínico bem difundido podem ser exemplificados por: tetraetilamônio, hexametônio, pentolínio, pentametônio, pentidina e trimetafan. Como num bloqueio ganglionar pode estar comprometida a transmissão pós-ganglionar adrenérgica ou colinérgica, as alterações fisiológicas decorrentes dependem do sistema (Simpático ou Parassimpático) predominante nos diversos órgãos e territórios do corpo. Assim por exemplo, das implicações adrenérgicas do bloqueio ganglionar decorrem redução do tônus arteriolar, queda da resistência periférica e da pressão arterial, aumento do fluxo sanguíneo periférico e da temperatura cutânea. Ocorrem também dilatação venosa com redução de retorno venoso e do débito cardíaco. No que concerne aos órgãos cujo tônus usualmente predominante é o parassimpático, verifica-se em decorrência do bloqueio ganglionar: taquicardia, midríase, cicloplegia, redução do tônus intestinal, retenção urinária e anidrose.

especially those related to the clinical practice of Anesthesiology.

### **Agradecimento**

O autor agradece a valiosa colaboração recebida do Departamento de Audiovisual da Seção de Seleção e Treinamento de Pessoal do Hospital de Base do Distrito Federal, especialmente do seu desenhista Sr. Orlando Pereira.

## Referências bibliográficas

01. Burn JH - The Autonomic nervous system, Oxford, Blackwell Scientific publications, 1971.
02. Delmas A - Vias e Centros Neurais. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1972.
03. Goodman LS & Gilman A - As Bases Farmacológicas da Terapêutica, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1973.
04. Goth A - Farmacologia Médica, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1975.
05. Green JH - Introduction to Human Physiology, Oxford University Press, Londres, 1968.
06. Guyton AC - Estrutura e Função do Sistema Nervoso, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1974.
07. Machado A - Neuroanatomia Funcional, Livraria Atheneu Rio de Janeiro, 1977.
08. McLennan H - Synaptic transmission, WB Saunders, Philadelphia, 2ª Ed, 1970.
09. Silva P - As Bases Farmacológicas do Sistema Nervoso Autônomo, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1977.
10. Sutherland VC - Synopsis of Pharmacology, WB Saunders, Philadelphia, 1970.
11. Turner P - Clinical Aspects of Autonomic Pharmacology, J Lippincott, Philadelphia, 1969.
12. Valzelli L - Psychopharmacology. Spectrum Publications, New York, 1973.
13. Zaimis E - Pharmacology of the Autonomic Nervous System. Ann Rev Pharmacol, 4: 365, 1964.

## Mortalidade entre anesthesiologistas

Lew EA - Mortality experience among anesthesiologists, 1954 - 1976.

Anesthesiology 51: 195, 1979.

Foi examinada a mortalidade entre os membros da American Society of Anesthesiologists (ASA) no período compreendido entre 1954 e 1976, com a finalidade de determinar se a exposição prolongada ao halotano ou outros agentes anatólicos causa aumento desta mortalidade por câncer, doenças hepáticas e renais, em comparação a outros médicos americanos.

Todos os membros da ASA, incluindo ativos, inativos e aqueles afastados por falta de pagamento de anuidades, foram investigados. Dos 637 casos de morte entre anesthesiologistas do sexo masculino no período de 1954 a 1976, foram obtidos atestados de óbito em 610. A taxa de mortalidade (por todas as causas) até 1960 foi igual a 84% do valor esperado, relativamente a médicos americanos de todas as categorias. Entre os anes-

tesiólogos do sexo masculino relacionados em 1967, a taxa de mortalidade continuou abaixo (93%) da esperada para a população médica americana.

Verificou-se alta taxa de suicídios em membros da ASA com menos de 55 anos, ou seja, cerca de 6% das mortes entre anesthesiologistas americanos nesta faixa etária tiveram como causa o suicídio.

Em um grupo relativamente pequeno de anesthesiologistas do sexo feminino, a taxa de mortalidade global foi também inferior à esperada para a população médica geral (75 a 85% desta). De um total de 33 mortes entre mulheres até 1960, 15 foram atribuídas a vários tipos de câncer.

Os resultados não indicaram mortalidade mais elevada entre os anesthesiologistas pela combinação de todos os tipos de câncer. Na opinião do autor, a alta incidência de suicídios em indivíduos com menos de 55 anos, parece constituir o maior problema de saúde entre os anesthesiologistas americanos.

(Nocite, JR)