

# 11

## Divisão Eferente do Sistema Nervoso: controle motor autonômico e somático

**Como muitas células do sistema nervoso autônomo atuam em conjunto, elas precisam renunciar à sua independência para funcionar como um todo, de modo integrado.**

Otto Appenzeller e Emilio Oribe, em *The Autonomic Nervous System*, 1997.

### TÓPICOS ABORDADOS E OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

#### O sistema nervoso autônomo 359

**11.1** Descrever o papel fisiológico do sistema nervoso autônomo e de suas divisões.

**11.2** Comparar e diferenciar as características anatômicas e neuroquímicas das divisões simpática e parassimpática.

**11.3** Descrever os processos de síntese e degradação dos neurotransmissores autonômicos.

**11.4** Descrever a organização estrutural e os produtos secretados pela medula da glândula suprarrenal.

#### O sistema motor somático 371

**11.5** Descrever a organização estrutural da junção neuromuscular.

**11.6** Comparar a anatomia, os neurotransmissores e os receptores do

sistema motor somático com aqueles dos sistemas simpático e parassimpático.

### CONHECIMENTOS BÁSICOS

**170** Receptores de membrana

**168** Neurotransmissores

**171** Sistemas de segundos mensageiros

**206** Catecolaminas

**181** Regulação para cima e para baixo (*up* e *down-regulation*)

**184** Controle tônico e antagonista

**228** Organização do sistema nervoso

**229** Estrutura do neurônio

**232** Sinapses

**231** Nervos

**240** Potenciais de ação

**261** Potenciais sinápticos lentos

Fibras musculares e terminações dos neurônios motores na região das junções neuromusculares.

O piquenique estava ótimo. Você agora está sonolento, deitado na grama, sob os raios quentes do sol da primavera, digerindo a sua refeição. De repente, sente algo se movendo sobre a sua perna. Você abre os olhos e, assim que eles se ajustam ao brilho da luz, você vê uma cobra de aproximadamente 1 metro de comprimento deslizando sobre o seu pé. Mais por instinto do que por razão, você chuta a cobra para longe e pula rapidamente para cima da mesa de piquenique mais próxima, o lugar mais seguro naquele momento. Você está respirando profundamente e seu coração está acelerado.

Em menos de um segundo, o seu corpo passou de um estado tranquilo de repouso e digestão para um estado de pânico e agitação. Como isso foi possível? A resposta está na reação reflexa de luta ou fuga, integrada e coordenada pelo sistema nervoso central (SNC) e realizada pela porção eferente do sistema nervoso periférico (SNP). Os neurônios eferentes levam comandos rápidos do SNC para os músculos e glândulas do nosso corpo. Essa informação é levada pelos *nervos*, que são feixes de axônios. Alguns nervos, chamados de *nervos mistos*, também transportam informações sensoriais através das fibras aferentes (p. 231).

A porção eferente do SNP pode ser subdividida na parte composta pelos **neurônios motores somáticos**, os quais controlam os músculos esqueléticos, e na parte composta pelos **neurônios autonômicos**, os quais controlam os músculos liso e cardíaco, diversas glândulas e parte do tecido adiposo. O sistema motor somático e o sistema nervoso autônomo são algumas vezes chamados de divisões voluntária e involuntária do sistema nervoso, respectivamente. Entretanto, essa diferenciação nem sempre é verdadeira. A maior parte dos movimentos controlados pelo sistema motor somático é voluntária e consciente. No entanto, alguns movimentos reflexos que dependem da musculatura esquelética, como a deglutição e o reflexo patelar, são involuntários. Os reflexos autonômicos são, sobretudo, involuntários, mas é possível utilizar um treinamento em bioretroalimentação para aprender a modular algumas funções autonômicas, como frequência cardíaca e pressão arterial.

Iniciaremos o nosso estudo da divisão eferente do SNP examinando o sistema nervoso autônomo. A seguir, estudaremos o sistema motor somático, como preparação para o estudo dos músculos (Capítulo 12).

## SOLUCIONANDO O PROBLEMA | Um vício poderoso

Todos os dias, mais de 1,3 bilhão de pessoas no mundo consome intencionalmente uma substância química que mata cerca de 5 milhões de pessoas por ano. Por que essas pessoas estariam se envenenando intencionalmente? Se você pensou que esta substância química é a nicotina, já acertou parte da resposta. A nicotina, uma das mais de 4 mil substâncias químicas encontradas no tabaco, tem grande poder de produzir dependência. A dependência é tão poderosa que somente 20% dos fumantes são capazes de parar de fumar na primeira tentativa. Shanika, fumante há 6 anos, está tentando parar de fumar pela segunda vez. Dessa vez, suas chances são melhores, pois ela marcou uma consulta com um médico para discutir todas as opções disponíveis para ajudá-la a vencer a dependência à nicotina e ao cigarro.

## O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A divisão autônoma do sistema nervoso eferente (sinteticamente, *sistema nervoso autônomo*) também é conhecida, na literatura mais antiga, como *sistema nervoso vegetativo*, com base na observação de que sua função não está sob controle voluntário. Os termos *autonômico* ou *autônomo* têm a mesma raiz e significam *independente* (“governar a si próprio”). O sistema nervoso autônomo também é denominado *sistema nervoso visceral*, devido ao controle que exerce sobre os órgãos internos ou vísceras.

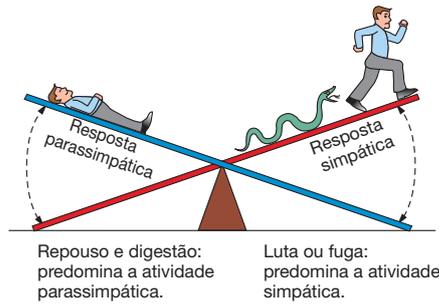
O sistema nervoso autônomo é subdividido em **divisões simpática e parassimpática** (comumente chamadas de *sistema nervoso simpático* e *sistema nervoso parassimpático*). As primeiras descrições do sistema simpático foram feitas pelo médico grego Cláudio Galeno (130–200 d.C.), famoso por sua compilação de anatomia, fisiologia e medicina, como eram conhecidas na época. Como resultado de suas dissecações, Galeno propôs que os “espíritos animais” fluíam do cérebro para os tecidos através de nervos ociosos, criando “simpatia” entre as diferentes partes do corpo. A “simpatia” de Galeno, posteriormente, deu origem ao nome da subdivisão simpática do sistema nervoso. O prefixo *para-*, adicionado à divisão parassimpática, significa *ao lado de* ou *junto a*.

Os sistemas simpático e parassimpático podem ser diferenciados anatomicamente, mas não há uma maneira simples de separar as ações dessas duas divisões do sistema nervoso autônomo sobre os seus órgãos-alvo. A melhor forma de distinguir as duas divisões é de acordo com o tipo de situação na qual elas estão mais ativas. A cena do piquenique, no início do capítulo, ilustra os dois extremos nos quais as divisões simpática e parassimpática atuam. Se você está descansando tranquilamente após uma refeição, o parassimpático está no comando, assumindo o controle de atividades rotineiras, como a digestão. Consequentemente, os neurônios parassimpáticos são, às vezes, considerados como controladores das funções de “repouso e digestão”.

Em contrapartida, o simpático está no comando durante situações estressantes, como o aparecimento da cobra, que é uma ameaça em potencial. O exemplo mais marcante da ativação simpática é a resposta generalizada de **luta ou fuga**, na qual o cérebro dispara uma descarga simpática maciça e simultânea em todo o corpo. Quando o corpo se prepara para lutar ou fugir, o coração acelera, os vasos sanguíneos dos músculos das pernas, dos braços e do coração dilatam, e o fígado começa a liberar glicose para fornecer energia para a contração muscular. Nessa situação, quando a vida está em perigo, a digestão torna-se um processo de menor importância, e o sangue é desviado do trato gastrointestinal para os músculos esqueléticos.

A descarga simpática maciça, que ocorre em situações de luta ou fuga, é mediada pelo hipotálamo e é uma reação corporal generalizada em resposta a um evento crítico. Se você já se assustou com o barulho de uma freada brusca ou com um barulho repentino no meio da escuridão, então você sabe muito bem o quão rapidamente o sistema nervoso pode influenciar os diversos sistemas fisiológicos. Entretanto, a maioria das respostas simpáticas não são reações generalizadas de luta ou fuga e, o que é mais importante, a ativação de uma via simpática não ativa automaticamente todas as outras.

Contudo, o papel do sistema nervoso simpático nas atividades da vida cotidiana é tão importante quanto a resposta de luta ou fuga. Por exemplo, uma função essencial do simpático é o controle do fluxo sanguíneo tecidual. Durante a maior par-



**FIGURA 11.1** O sistema nervoso autônomo. A homeostasia depende de um equilíbrio dinâmico entre as divisões autônomas.

te do tempo, o controle autônômico das funções corporais atua como uma “gangorra”, alternando “subidas e descidas” (aumento e redução de atividade) entre as divisões simpática e parassimpática. Dessa forma, as duas divisões cooperam para manter a sintonia-fina de diversos processos fisiológicos (FIG. 11.1). Apenas ocasionalmente, como no exemplo da luta ou fuga, a gangorra desloca-se apenas para um extremo ou para o outro.

**REVISANDO CONCEITOS**

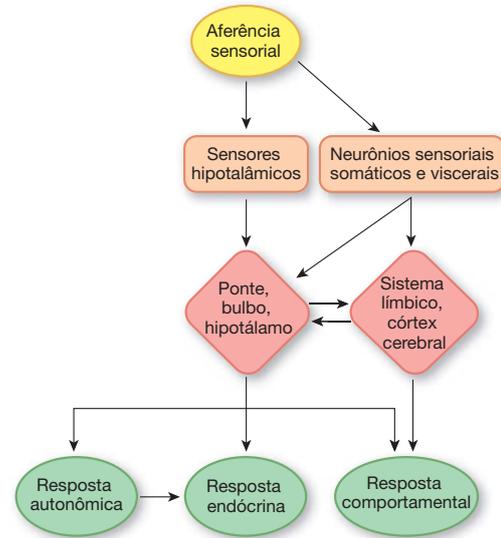
1. Quais os dois componentes da divisão aferente do sistema nervoso?
2. O sistema nervoso central é formado pelo \_\_\_\_\_ e pela \_\_\_\_\_.

**Os reflexos autônômicos são importantes para a manutenção da homeostasia**

O sistema nervoso autônomo trabalha em estreita colaboração com o sistema endócrino e com o sistema de controle dos comportamentos (p. 291) para manter a homeostasia no corpo. A informação sensorial proveniente do sistema somatossensorial e dos receptores viscerais segue para os centros de controle homeostático, localizados no hipotálamo, na ponte e no bulbo (FIG. 11.2). Esses centros monitoram e regulam funções importantes, como a pressão arterial, a temperatura corporal e o equilíbrio hídrico (FIG. 11.3).

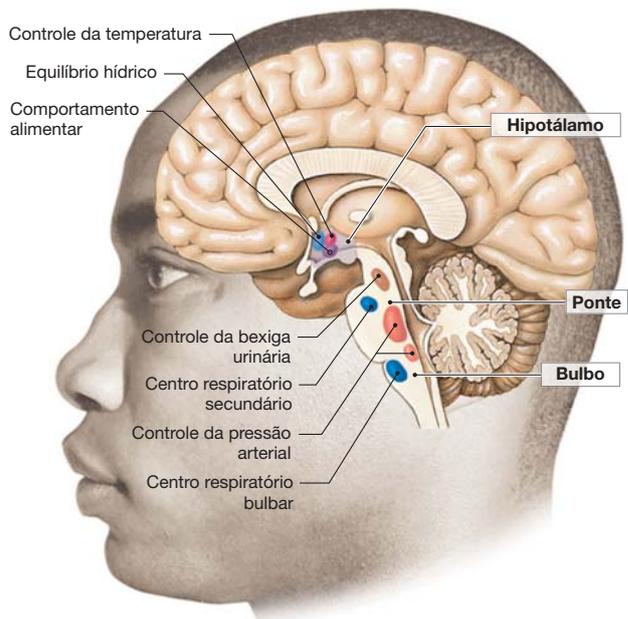
O hipotálamo também contém neurônios que funcionam como sensores, como os *osmorreceptores*, que monitoram a osmolaridade, e os *termorreceptores*, que monitoram a temperatura corporal. Os impulsos motores do hipotálamo e do tronco encefálico produzem respostas autônômicas, endócrinas e comportamentais, como beber, procurar alimento e regular a temperatura (sair de um local quente, vestir um casaco). Essas respostas comportamentais são integradas em centros encefálicos responsáveis pelos comportamentos motivados e pelo controle do movimento.

Além disso, a informação sensorial integrada no córtex cerebral e no sistema límbico pode produzir emoções que influenciam as respostas autônômicas, como ilustra a Figura 11.2. Ficar vermelho de vergonha, desmaiar ao ver uma agulha de injeção e a sensação de “frio na barriga” são todos exemplos de influências emocionais sobre as funções autônômicas. A compreensão dos mecanismos de controle hormonal e autônômico dos sistemas corporais é a chave para entender a manutenção da homeostasia em praticamente todos os órgãos do corpo.



**FIGURA 11.2** Integração da função autônômica. O hipotálamo, a ponte e o bulbo iniciam respostas autônômicas, endócrinas e comportamentais.

Alguns reflexos autônômicos podem ocorrer independentemente das influências encefálicas. Estes *reflexos espinais* (Fig. 9.7, p. 285) incluem a micção, a defecação e a ereção peniana – funções corporais que podem ser influenciadas por vias descendentes do encéfalo, mas não necessitam obrigatoriamente dessas informações descendentes. Por exemplo, as pessoas com lesão da medula espinal que perdem a comunicação entre o encéfalo e a medula espinal podem conservar alguns reflexos espinais, mas perdem a capacidade de percebê-los ou controlá-los.



**FIGURA 11.3** Centros de controle autônômico.

## SOLUCIONANDO O PROBLEMA

Os neurocientistas aprenderam que os comportamentos aditivos se desenvolvem porque certas substâncias químicas atuam no cérebro como reforçadores positivos, gerando dependências física e psicológica. A nicotina é uma droga de abuso que aumenta a liberação de dopamina nos centros de recompensa do cérebro, produzindo a sensação de prazer. Com o tempo, o cérebro também começa a associar os aspectos sociais do tabagismo com o prazer, uma resposta condicionada que torna difícil o abandono do vício. Se o fumante parar de fumar, ele pode sofrer os sintomas físicos desagradáveis da abstinência, incluindo letargia, fome e irritabilidade.

**P1:** Para evitar os sintomas da abstinência, as pessoas não param de fumar, o que resulta em níveis sanguíneos cronicamente elevados de nicotina. A nicotina liga-se aos receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR). Qual é a resposta usual das células cronicamente expostas a concentrações elevadas de uma molécula sinalizadora? (Dica: p. 181.)

359

361

363

367

371

373

## O mecanismo de controle antagonista é uma característica do sistema nervoso autônomo

As divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo apresentam as quatro propriedades de controle da homeostasia descritas por Walter Cannon: (1) preservação das condições do meio interno, (2) regulação para cima ou para baixo (*up* ou *down-regulation*) por controle tônico, (3) controle antagonista e (4) sinais químicos com diferentes efeitos em diferentes tecidos (p. 182).

Muitos órgãos internos estão sob *controle antagonista*, no qual uma das divisões autônomas é excitatória, e a outra, inibidora (ver tabela à direita na Fig. 11.5). Por exemplo, a inervação simpática aumenta a frequência cardíaca, e a estimulação parassimpática a diminui. Consequentemente, a frequência cardíaca pode ser regulada alterando-se as proporções relativas dos controles simpático e parassimpático.

As glândulas sudoríparas e a musculatura lisa da maioria dos vasos sanguíneos são exceções à inervação antagonista dupla. Esses tecidos são inervados somente pela divisão simpática e dependem estritamente do controle tônico (aumento ou redução desse “tônus simpático”).

As duas divisões autônomas normalmente atuam de modo antagonístico no controle de um determinado tecido-alvo. Entretanto, às vezes, eles atuam de maneira cooperativa em diferentes tecidos para atingir um objetivo. Por exemplo, o aumento do fluxo sanguíneo necessário para a ereção peniana está sob o controle da divisão parassimpática, porém a contração muscular necessária para a ejeção do sêmen é controlada pela divisão simpática.

Em algumas vias autonômicas, a resposta do tecido-alvo é determinada pelos receptores específicos para os neurotransmissores. Por exemplo, a maior parte dos vasos sanguíneos contém apenas um tipo de *receptor adrenérgico* (p. 256), cuja ativação produz a contração da musculatura lisa (vasoconstrição). Todavia, alguns vasos sanguíneos também contêm um segundo tipo de receptor

adrenérgico que produz relaxamento da musculatura lisa (vasodilatação). Os dois tipos de receptores são ativados pelas catecolaminas noradrenalina e adrenalina (p. 206). Assim, nesses vasos sanguíneos, quem determina a resposta é o tipo de receptor adrenérgico, e não o sinal químico (neurotransmissor) por si só (p. 182).

## REVISANDO CONCEITOS

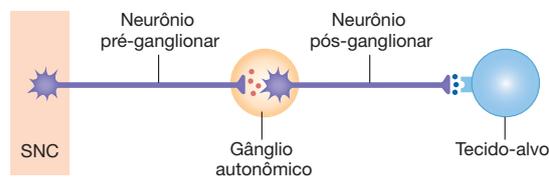
3. Defina homeostasia.

## As vias autonômicas são formadas por dois neurônios eferentes dispostos em série

Todas as vias autonômicas (simpáticas e parassimpáticas) são formadas por dois neurônios em série (FIG. 11.4). O primeiro neurônio, chamado de **pré-ganglionar**, sai do sistema nervoso central (SNC) e projeta-se para um **gânglio autonômico**, localizado fora do SNC. No gânglio, o neurônio pré-ganglionar faz sinapse com um segundo neurônio, chamado de neurônio **pós-ganglionar**. O corpo celular do neurônio pós-ganglionar localiza-se no gânglio autonômico, e o seu axônio projeta-se para o tecido-alvo. (Um *gânglio* é um conjunto de corpos celulares de neurônios localizados fora do SNC. O conjunto equivalente localizado dentro do SNC é conhecido como *núcleo* [p. 233]).

A *divergência* (p. 260) é uma característica importante das vias autonômicas. Em geral, cada neurônio pré-ganglionar que chega em um gânglio faz sinapse com 8 a 9 neurônios pós-ganglionares. Alguns podem fazer sinapse com até 32 neurônios pós-ganglionares. Cada neurônio pós-ganglionar pode inervar um alvo diferente, ou seja, um único sinal do SNC pode afetar simultaneamente um grande número de células-alvo.

Na visão tradicional da divisão autônoma, os gânglios autonômicos eram considerados simplesmente uma estação de retransmissão que transferia os sinais dos neurônios pré-ganglionares para os neurônios pós-ganglionares. Contudo, hoje se sabe que os gânglios são mais do que um simples conjunto de terminais axonais e corpos neuronais: eles também contêm neurônios que se localizam completamente dentro do próprio gânglio. Esses neurônios permitem que os gânglios autonômicos atuem como minicentros de integração, recebendo sinais sensoriais da periferia do corpo e modulando sinais motores autonômicos para os tecidos-alvo. Provavelmente, essa disposição permite que um reflexo seja integrado totalmente dentro de um gânglio, sem o envolvimento do SNC. Esse padrão de controle também está presente no sistema nervoso entérico (p. 228), que será discutido no capítulo do sistema digestório (Capítulo 21).



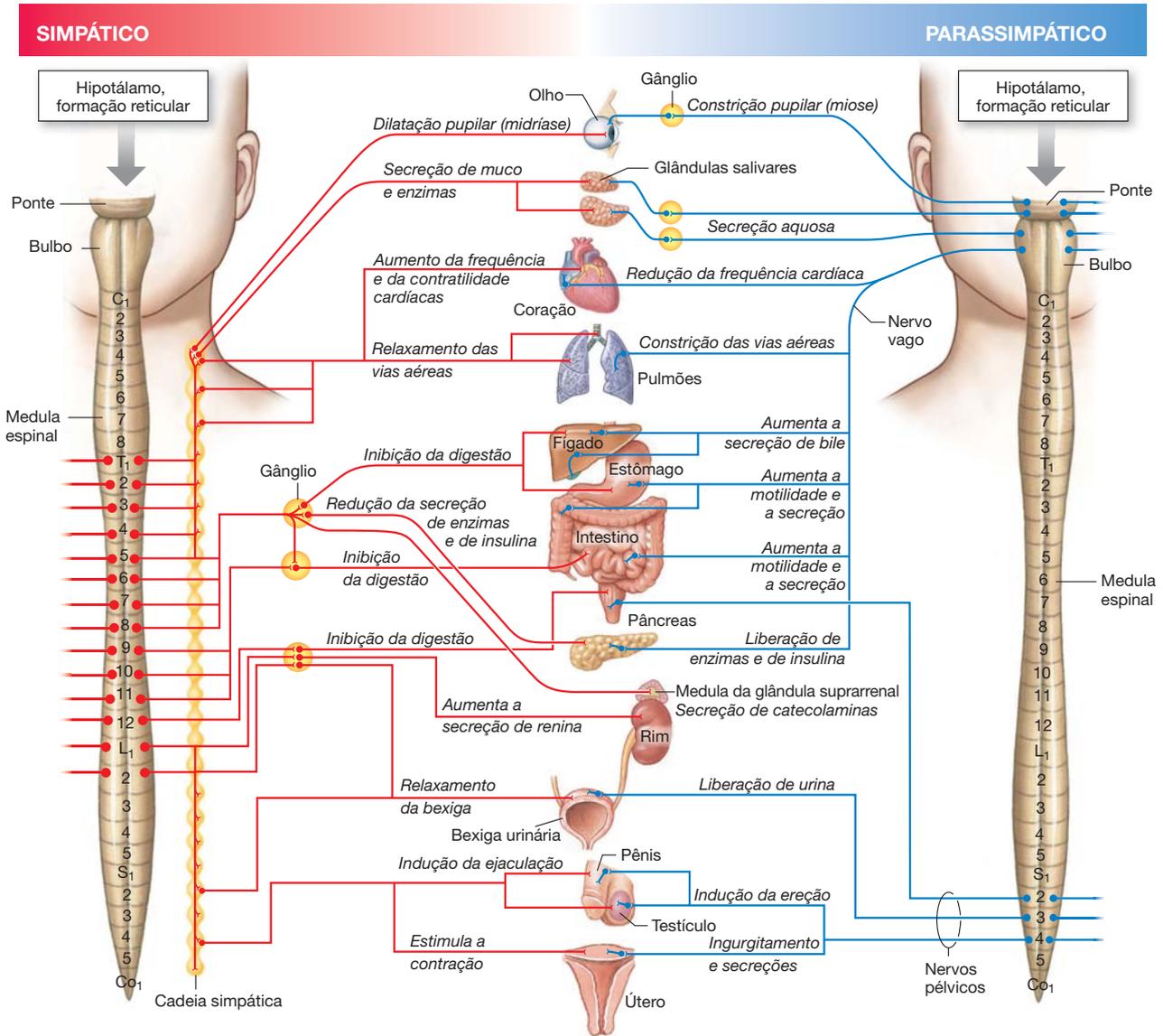
**FIGURA 11.4** Vias autonômicas. As vias autonômicas são formadas por dois neurônios que fazem sinapse em um gânglio autonômico.

# O sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo possui duas divisões: a divisão simpática e a divisão parassimpática.

**LEGENDA**

- Simpático
- Parassimpático



Característica	Simpático	Parassimpático
Local de origem no SNC	Segmentos torácicos e lombares da medula espinal	Tronco encefálico e segmentos sacrais da medula espinal
Localização dos gânglios	Próximo à medula espinal	Próximos ou sobre os órgãos-alvo
Vias	Neurônios pré-ganglionares curtos e pós-ganglionares longos	Neurônios pré-ganglionares longos e pós-ganglionares curtos

FIGURA 11.5 Divisões simpática e parassimpática.

## Respostas simpáticas e parassimpáticas

Apesar de as divisões simpática e parassimpática normalmente inervarem os mesmos órgãos e tecidos, geralmente elas produzem efeitos opostos.

Órgão efetor	Resposta simpática	Receptor adrenérgico	Resposta parassimpática**
Pupila	Dilatação	$\alpha$	Constricção
Glândulas salivares	Muco, enzimas	$\alpha$ e $\beta_2$	Secreção aquosa
Coração	Aumenta a frequência e a força de contração	$\beta_1$	Redução da frequência
Arteríolas e veias	Constricção Dilatação	$\alpha$ $\beta_2$	--
Pulmões	Dilatação dos bronquíolos	$\beta_2^*$	Constricção dos bronquíolos
Trato digestório	Diminui a motilidade e a secreção	$\alpha$ , $\beta_2$	Aumenta a motilidade e a secreção
Pâncreas exócrino	Diminui a secreção de enzimas	$\alpha$	Aumenta a secreção de enzimas
Pâncreas endócrino	Inibe a secreção de insulina	$\alpha$	Estimula a secreção de insulina
Medula da glândula suprarrenal	Secreta catecolaminas	--	--
Rim	Aumenta a secreção de renina	$\beta_1$	--
Bexiga urinária	Retenção da urina	$\alpha$ , $\beta_2$	Liberação de urina
Tecido adiposo	Mobilização dos lipídeos	$\beta_3$	--
Órgãos sexuais masculinos e femininos	Ejaculação (homem)	$\alpha$	Ereção
Útero	Depende do estágio do ciclo	$\alpha$ , $\beta_2$	Depende do estágio do ciclo
Tecido linfóide	Normalmente inibidora	$\alpha$ , $\beta_2$	--
	*Somente adrenalina hormonal.		**Todas as respostas parassimpáticas são mediadas por receptores muscarínicos.

### Q QUESTÕES DA FIGURA

1. Qual a vantagem de a cadeia simpática possuir gânglios interligados?
2. Quais são os órgãos controlados de maneira antagônica pelas divisões simpática e parassimpática? Quais são controlados de maneira cooperativa, com as duas divisões contribuindo para a mesma função?

## SOLUCIONANDO O PROBLEMA

O médico de Shanika a parabenizou por mais uma tentativa para parar de fumar. Ele explicou que a probabilidade de sucesso é maior quando o fumante usa uma combinação de estratégias de mudança de comportamento associada ao tratamento farmacológico. Atualmente, existem três tipos de tratamentos farmacológicos utilizados no combate ao tabagismo: terapia de reposição de nicotina, bupropiona e vareniclina. A bupropiona é um inibidor da recaptação de monoaminas (dopamina, serotonina e noradrenalina) pelos neurônios, mimetizando os efeitos da nicotina. A vareniclina liga-se aos receptores colinérgicos do tipo nicotínico (nAChR). Os receptores nicotínicos são encontrados em todo o sistema nervoso, e evidências sugerem que a ativação dos nAChR pela nicotina em certas regiões do encéfalo tem um papel-chave na dependência à nicotina.

**P2:** Os receptores colinérgicos são classificados como nicotínicos ou muscarínicos, com base nas moléculas agonistas que se ligam a eles. O que ocorre em uma célula pós-sináptica quando a nicotina, em vez da ACh, liga-se ao receptor colinérgico nicotínico?

359 361 363 367 371 373

## As divisões simpática e parassimpática originam-se em regiões diferentes

Como as duas divisões autônomas diferem anatomicamente? As principais diferenças anatômicas são (1) o ponto de origem da via no SNC e (2) a localização dos gânglios autonômicos. Como mostrado na FIGURA 11.5, a maioria das vias simpáticas (em vermelho) tem origem nas regiões torácica e lombar da medula espinal. Os gânglios simpáticos são encontrados principalmente em duas cadeias dispostas ao longo de ambos os lados da coluna vertebral, com gânglios adicionais ao longo da aorta descendente. Nervos longos (formados pelos axônios dos neurônios pós-ganglionares) projetam-se dos gânglios para os tecidos-alvo. Tendo em vista que a maior parte dos gânglios simpáticos se localiza próximo da medula espinal, as vias simpáticas normalmente possuem neurônios pré-ganglionares curtos e neurônios pós-ganglionares longos.

Muitas vias parassimpáticas (mostradas em azul na Fig. 11.5) se originam no tronco encefálico, e seus axônios deixam o encéfalo por vários nervos cranianos (p. 288). Outras vias parassimpáticas se originam na região sacral (próxima à extremidade inferior da medula espinal) e controlam os órgãos pélvicos. Em geral, os gânglios parassimpáticos estão localizados muito próximos ou sobre a parede dos órgãos-alvo. Conseqüentemente, os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos possuem axônios longos, ao passo que os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos possuem axônios curtos.

A inervação parassimpática direciona-se primariamente para a cabeça, o pescoço e os órgãos internos. O principal nervo parassimpático é o **nervo vago** (nervo craniano X), o qual contém cerca de 75% de todas as fibras parassimpáticas. Esse nervo conduz tanto informação sensorial dos órgãos internos para o encéfalo, quanto informação parassimpática eferente do encéfalo para os órgãos.

A *vagotomia* é um procedimento no qual o nervo vago é cirurgicamente seccionado. Foi uma técnica experimental utilizada no século XIX e início do século XX para estudar os efeitos do sistema nervoso autônomo sobre diferentes órgãos. Durante algum tempo, a vagotomia foi o tratamento preferencial para úlceras gástricas, uma vez que a remoção da inervação parassimpática diminui a secreção de ácido pelo estômago. Entretanto, esse procedimento tem muitos efeitos colaterais indesejáveis e foi substituído por tratamentos farmacológicos que têm ações mais específicas.

## REVISANDO CONCEITOS

- Um nervo que conduz tanto informações sensoriais quanto motoras é chamado de nervo \_\_\_\_\_.
- Cite, em ordem, os nomes das quatro regiões da medula espinal, iniciando com a região mais próxima ao tronco encefálico.

## O sistema nervoso autônomo utiliza diversos sinais químicos

As divisões simpática e parassimpática podem ser diferenciadas neuroquimicamente por seus neurotransmissores e receptores, utilizando-se as regras apresentadas abaixo e na figura FIGURA 11.6:

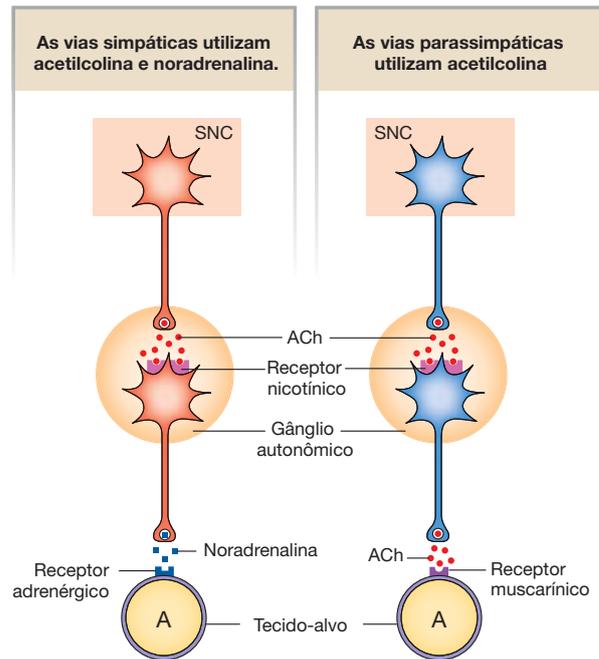
- Tanto os neurônios pré-ganglionares simpáticos quanto os parassimpáticos liberam acetilcolina (ACh) como neurotransmissor, o qual atua sobre os *receptores colinérgicos nicotínicos* (nAChR) dos neurônios pós-ganglionares (p. 257).
- A maioria dos neurônios pós-ganglionares simpáticos secreta noradrenalina (NA), a qual atua sobre os *receptores adrenérgicos* das células-alvo.
- A maioria dos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos secreta acetilcolina, a qual atua sobre os *receptores colinérgicos muscarínicos* (mAChR) das células-alvo.

No entanto, existem algumas exceções a essas regras. Alguns neurônios pós-ganglionares simpáticos, como aqueles que inervam as glândulas sudoríparas, secretam ACh, em vez de noradrenalina. Por isso, esses neurônios são chamados de *neurônios simpáticos colinérgicos*.

Um pequeno número de neurônios autônomicos não secreta nem noradrenalina, nem acetilcolina, sendo conhecidos como *neurônios não adrenérgicos não colinérgicos*. Algumas das substâncias químicas que eles utilizam como neurotransmissores incluem a substância P, a somatostatina, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), a adenosina, o óxido nítrico e o ATP. Os neurônios não adrenérgicos não colinérgicos são associados às divisões simpática ou parassimpática de acordo com o local onde suas fibras pré-ganglionares saem da medula espinal.

## As vias autonômicas controlam os músculos liso e cardíaco e as glândulas

Os alvos dos neurônios autônomicos são os músculos liso e cardíaco, muitas glândulas exócrinas, algumas glândulas endócrinas, tecidos linfáticos e parte do tecido adiposo. A sinapse entre um neurônio pós-ganglionar autônomico e a sua célula-alvo é cha-



### QUESTÕES DA FIGURA

- Identifique os:
  - neurônios colinérgicos;
  - neurônios adrenérgicos;
  - neurônios pré-ganglionares;
  - neurônios pós-ganglionares.
- Qual das vias apresenta os neurônios pré-ganglionares mais longos? (Dica: ver Fig. 11.5.)

**FIGURA 11.6** Neurotransmissores e receptores simpáticos e parassimpáticos.

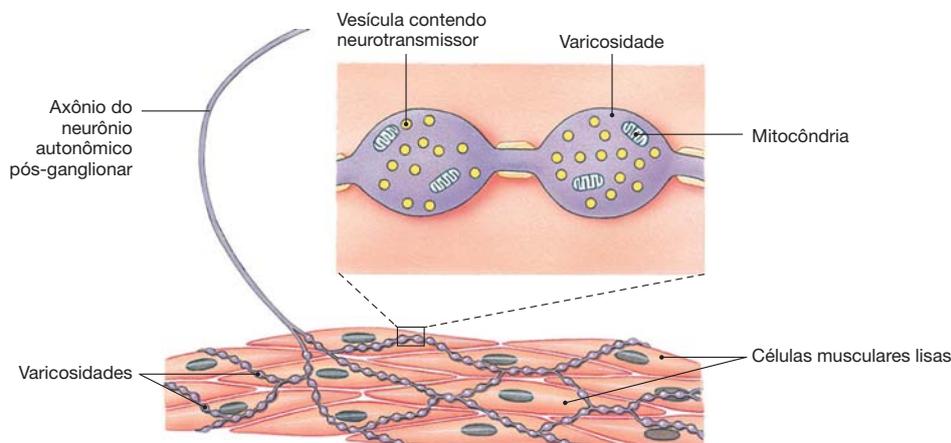
mada de **junção neuroefetora** (lembre-se que os alvos também são chamados de efetores).

A estrutura de uma sinapse autônoma difere daquela descrita pelo modelo clássico de sinapse (Fig. 8.2f, p. 230). As terminações distais dos axônios pós-ganglionares possuem uma série de áreas alargadas, similares às contas de um colar (Fig. 11.7a). Cada uma dessas dilatações bulbosas (“contas”) é chamada de **varicosidade** (*varicoso*: anormalmente aumentado; inchado) e contém vesículas preenchidas com neurotransmissor.

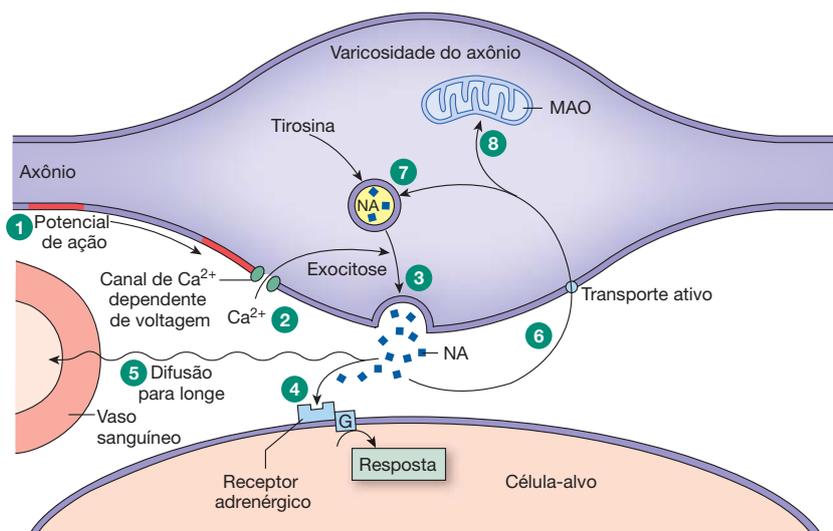
Os terminais ramificados do axônio estendem-se ao longo da superfície do tecido-alvo, porém a membrana subjacente da célula-alvo não possui aglomerados de receptores em locais específicos. Em vez disso, o neurotransmissor é simplesmente liberado no líquido intersticial para se difundir até o local onde os receptores estiverem localizados. O resultado é uma forma de comunicação menos direta do que aquela que ocorre entre um neurônio motor somático e o músculo esquelético. A liberação difusa do neurotransmissor autônomico permite que um único neurônio pós-ganglionar possa afetar uma grande área do tecido-alvo.

A liberação dos neurotransmissores autônomicos está sujeita a diferentes tipos de modulação. Por exemplo, as varicosidades simpáticas contêm receptores para hormônios e para sinais parácrinos, como a histamina. Esses moduladores podem

(a) As varicosidades dos neurônios autonômicos liberam neurotransmissores sobre a superfície das células-alvo.



(b) Liberação e remoção da noradrenalina (NA) na junção neuroefetora simpática.



- 1 O potencial de ação chega na varicosidade.
- 2 A despolarização abre canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem.
- 3 O influxo de  $Ca^{2+}$  desencadeia a exocitose das vesículas sinápticas.
- 4 A NA liga-se ao receptor adrenérgico na célula-alvo.
- 5 A ativação do receptor cessa quando a NA se difunde para longe da sinapse.
- 6 A NA é removida da sinapse.
- 7 A NA pode ser recolocada dentro das vesículas para ser liberada novamente.
- 8 A NA é metabolizada pela monoaminoxidase (MAO).

FIGURA 11.7 Sinapses autonômicas.

facilitar ou inibir a liberação do neurotransmissor. Alguns neurônios pré-ganglionares fazem a coliberação de neuropeptídeos e acetilcolina. Os neuropeptídeos atuam como neuromoduladores, produzindo potenciais sinápticos lentos que modificam a atividade dos neurônios pós-ganglionares (p. 261).

### Os neurotransmissores autonômicos são sintetizados no axônio

Os principais neurotransmissores autonômicos, acetilcolina e noradrenalina, são sintetizados nas varicosidades do axônio (Fig. 11.7b). Ambos são moléculas pequenas, facilmente sintetizadas por enzimas citoplasmáticas. Os neurotransmissores sintetizados nas varicosidades são empacotados em vesículas sinápticas como forma de armazenamento.

A liberação de neurotransmissores segue o padrão encontrado em outras células: despolarização – sinalização pelo cálcio – exocitose (p. 159). Quando um potencial de ação atinge a varicosidade, os canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem abrem-se, o  $Ca^{2+}$  entra no neurônio, e o conteúdo das vesículas sinápticas é liberado por exocitose. Após ser liberado na sinapse, o neurotransmissor difunde-se pelo líquido intersticial até encontrar um receptor na célula-alvo ou se afasta da sinapse.

A concentração de neurotransmissor na sinapse é um fator importante no controle autonômico de um alvo: a maior concentração de neurotransmissor está associada a uma resposta mais potente ou mais duradoura. A concentração de neurotransmissor em uma sinapse é influenciada por sua taxa de degradação ou de remoção (Fig. 11.7b). A ativação do receptor pelo neurotransmissor termina quando o neurotransmissor: (1) difunde-se para

longe da sinapse, (2) é metabolizado por enzimas no líquido extracelular ou (3) é transportado ativamente para dentro das células próximas à sinapse. A recaptação pelas varicosidades permite que os neurônios reutilizem o neurotransmissor.

Esses passos estão representados para a noradrenalina na Figura 11.7b. A noradrenalina é sintetizada na própria varicosidade, a partir do aminoácido tirosina. Uma vez liberada na sinapse, a noradrenalina pode combinar-se com um receptor adrenérgico na célula-alvo, difundir-se para longe ou ser transportada de volta para a varicosidade. Dentro do neurônio, a noradrenalina reciclada pode ser novamente acondicionada dentro de vesículas ou ser degradada pela **monoaminoxidase (MAO)** – a principal enzima responsável pela degradação das catecolaminas. (Ver Fig. 8.20, p. 260 para uma representação similar em relação à acetilcolina.)

A **TABELA 11.1** compara as características dos dois principais neurotransmissores autonômicos.

## Os receptores autonômicos possuem diversos subtipos

O sistema nervoso autônomo utiliza poucos neurotransmissores, mas é capaz de diversificar as suas ações devido à existência de múltiplos subtipos de receptores, associados a diferentes sistemas de segundos mensageiros. A divisão simpática utiliza dois tipos de receptores adrenérgicos com vários subtipos. A divisão parassimpática utiliza cinco variedades de receptores colinérgicos muscarínicos.

**Receptores simpáticos** As vias simpáticas secretam catecolaminas que se ligam a receptores adrenérgicos nas células-alvo. Os receptores adrenérgicos são de dois tipos:  $\alpha$  (alfa) e  $\beta$  (beta), com alguns subtipos para cada um deles. Os **receptores alfa** – o tipo mais comum de receptor simpático – respondem fortemente à noradrenalina e apenas fracamente à adrenalina (**TAB. 11.2**).

Os três subtipos principais de receptores  $\beta$  diferem em suas afinidades pelas catecolaminas. Os **receptores  $\beta_1$**  respondem igualmente à noradrenalina e à adrenalina. Os **receptores  $\beta_2$**  são mais sensíveis à adrenalina do que à noradrenalina. Curiosamente, os receptores  $\beta_2$  não são inervados (nenhum neurônio simpático termina próximo a eles), o que limita a sua exposição ao neurotransmissor noradrenalina. Os **receptores  $\beta_3$** , encontrados principalmente no tecido adiposo, são inervados e mais sensíveis à noradrenalina do que à adrenalina.

**Vias associadas aos receptores adrenérgicos** Todos os receptores adrenérgicos são receptores acoplados à proteína G, em vez de canais iônicos (p. 174). Isso faz o início da resposta da célula-alvo ser um pouco mais lento, embora possa persistir por um período de tempo mais prolongado do que aquele normalmente associado ao sistema nervoso. Os efeitos metabólicos duradouros de algumas vias autonômicas resultam da modificação de proteínas existentes ou da síntese de novas proteínas.

Os diferentes subtipos de receptores adrenérgicos utilizam diferentes vias de segundos mensageiros (Tab. 11.2). Os **receptores  $\alpha_1$**  ativam a fosfolipase C, levando à produção de inositol trifosfato ( $IP_3$ ) e diacilglicerol (DAG) (Fig. 6.8b, p. 175). O DAG ativa uma sequência (“cascata”) de fosforilações de proteínas. O  $IP_3$  provoca a abertura de canais de  $Ca^{2+}$ , produzindo sinais intracelulares com o uso de  $Ca^{2+}$ . Em geral, a ativação de receptores  $\alpha_1$  produz contração muscular ou secreção por exocitose. Os receptores  $\alpha_2$  diminuem o AMP cíclico intracelular e produzem relaxamento da musculatura lisa (trato gastrointestinal) ou diminuição da secreção (pâncreas).

Todos os receptores  $\beta$  aumentam o AMP cíclico e ativam a fosforilação de proteínas intracelulares. A resposta da célula-alvo, então, depende do subtipo de receptor e da via específica ativada na célula-alvo. Por exemplo, a ativação dos receptores  $\beta_1$  intensifica a contração muscular cardíaca, porém a ativação dos receptores  $\beta_2$  produz relaxamento da musculatura lisa de muitos órgãos.

**Vias parassimpáticas** Como regra, os neurônios parassimpáticos liberam ACh sobre seus alvos. Como mencionado anteriormente, as junções neuroefetoras da divisão parassimpática possuem receptores colinérgicos muscarínicos (p. 254). Todos os receptores muscarínicos são receptores acoplados à proteína G. A ativação desses receptores ativa vias de segundos mensageiros, algumas das quais produzem a abertura de canais de  $K^+$  ou de  $Ca^{2+}$ . A resposta tecidual à ativação de um receptor muscarínico varia de acordo com o subtipo do receptor (existem pelo menos cinco subtipos de receptores muscarínicos).

## REVISANDO CONCEITOS

- Em que organela a maior parte do  $Ca^{2+}$  intracelular é armazenada?
- Qual enzima (a) converte o ATP em AMPc? (b) Ativa o AMPc? (Fig. 6.8a, p. 175.)

**TABELA 11.1** Neurotransmissores autonômicos pós-ganglionares

	Divisão simpática	Divisão parassimpática
<b>Neurotransmissor</b>	Noradrenalina (NA)	Acetilcolina (ACh)
<b>Tipos de receptores</b>	$\alpha$ e $\beta$ -adrenérgicos	Colinérgico muscarínico
<b>Sintetizado a partir da</b>	Tirosina	Acetil-CoA + colina
<b>Enzima de inativação</b>	Monoaminoxidase (MAO) nas mitocôndrias da varicosidade	Acetilcolinesterase (AChE) na fenda sináptica
<b>Presença de transportadores na membrana da varicosidade para</b>	Noradrenalina	Colina

**TABELA 11.2** Propriedades dos receptores adrenérgicos

Receptor	Encontrado no(a)	Sensibilidade	Efeito sobre os sistemas de segundos mensageiros
$\alpha_1$	Maioria dos tecidos-alvo simpáticos	NA > A*	Ativa a fosfolipase C
$\alpha_2$	Trato gastrointestinal e pâncreas	NA > A	Diminui o AMPc
$\beta_1$	Músculo cardíaco, rim	NA = A	Aumenta o AMPc
$\beta_2$	Alguns vasos sanguíneos e músculo liso de alguns órgãos	A > NA	Aumenta o AMPc
$\beta_3$	Tecido adiposo	NA > A	Aumenta o AMPc

\*NA, noradrenalina; A, adrenalina.

## A medula da glândula suprarrenal secreta catecolaminas

A **medula da glândula suprarrenal** (ou adrenal) é um tecido neuroendócrino associado ao sistema nervoso simpático. Durante o desenvolvimento, o tecido neural destinado a secretar as catecolaminas noradrenalina e adrenalina divide-se em duas entidades funcionais: a divisão simpática do sistema nervoso, a qual secreta noradrenalina, e a medula da glândula suprarrenal, a qual secreta principalmente adrenalina.

A medula da glândula suprarrenal forma a porção mais interna das *glândulas suprarrenais*, as quais se localizam sobre o polo apical de cada rim (Fig. 11.8a). Assim como a glândula hipófise, cada glândula suprarrenal é constituída, de fato, por duas glândulas com diferentes origens embrionárias que se fusionam durante o desenvolvimento (Fig. 11.8b). A porção mais externa, o *córtex da glândula suprarrenal*, é uma glândula endócrina verdadeira, com origem epitelial, que secreta hormônios esteroides (p. 80). A medula da glândula suprarrenal, que forma a pequena porção central da glândula, desenvolve-se a partir do mesmo tecido embrionário que origina os neurônios simpáticos e é uma estrutura neurosecretora.

A medula da glândula suprarrenal é descrita frequentemente como um *gânglio simpático modificado*. Os neurônios pré-ganglionares simpáticos projetam-se da medula espinal para a medula da glândula suprarrenal, onde fazem sinapse (Fig. 11.8c). Entretanto, os neurônios pós-ganglionares não possuem axônios, que normalmente se projetariam para as células-alvo. Em vez disso, esses corpos celulares sem axônios, denominados *células cromafins*, secretam o neuro-hormônio adrenalina diretamente no sangue. Em resposta a sinais de alerta provenientes do SNC, a medula da glândula suprarrenal libera grandes quantidades de adrenalina para ser distribuída por todo o corpo, como parte da resposta de luta ou fuga.

### REVISANDO CONCEITOS

- A medula da glândula suprarrenal é mais parecida com a adeno-hipófise ou com a neuro-hipófise? Explique.
- Tente prever se as células cromafins possuem receptores de ACh nicotínicos ou muscarínicos.

## Agonistas e antagonistas autonômicos são importantes na pesquisa e na medicina

O estudo das duas divisões do sistema nervoso autônomo tem se tornado mais fácil com os avanços da biologia molecular. Os genes de muitos receptores autonômicos e seus subtipos estão sendo clonados, permitindo aos pesquisadores a criação de receptores mutantes e o estudo de suas propriedades. Além disso, os pesquisadores têm descoberto ou sintetizado várias moléculas agonistas e antagonistas (TAB. 11.3). Agonistas e antagonistas com ação direta se combinam com o receptor-alvo para mimetizar ou bloquear a ação do neurotransmissor. Agonistas e antagonistas com ação indireta atuam alterando a secreção, a recaptação ou a degradação dos neurotransmissores.

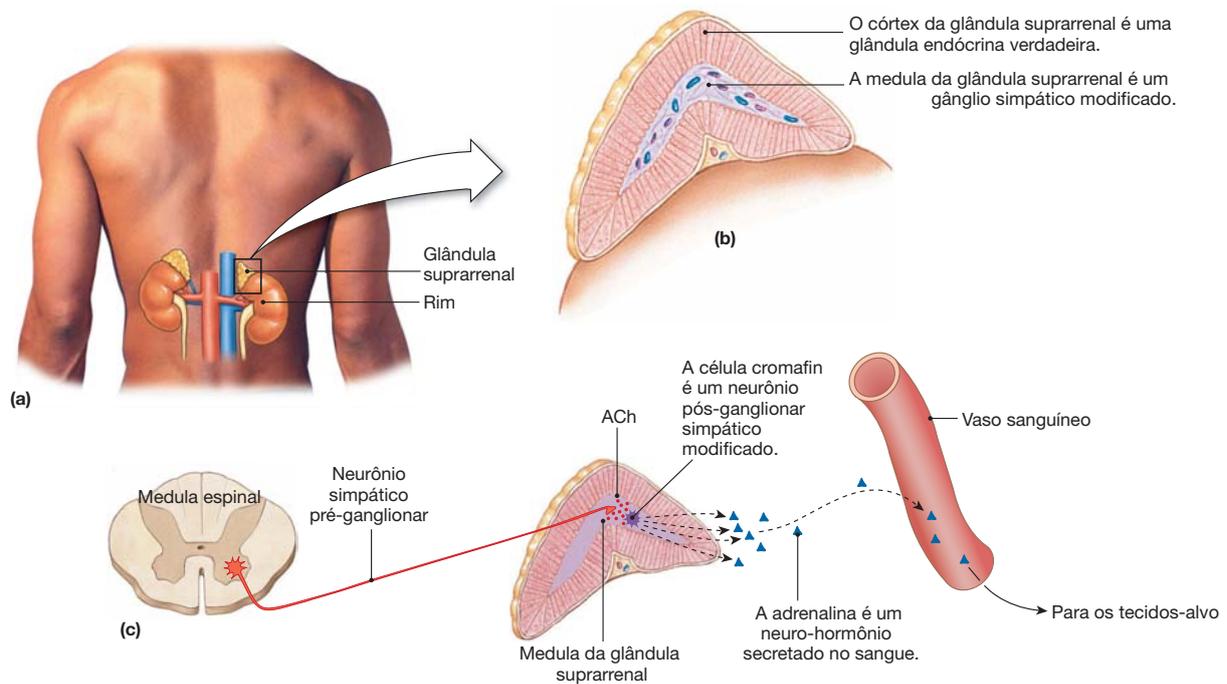
Por exemplo, a cocaína é um agonista indireto que bloqueia a recaptação de noradrenalina nos terminais nervosos adrenérgicos, prolongando, assim, o efeito excitatório da noradrenalina na célula-alvo. Isso é demonstrado pelo efeito tóxi-

### SOLUCIONANDO O PROBLEMA

A ação da nicotina sobre os nAChR (receptores colinérgicos nicotínicos) é complicada. Normalmente, a exposição crônica das células a um agonista do receptor, como a ACh ou a nicotina, faz a célula regular os seus receptores para baixo (*down-regulation*). Entretanto, um estudo que examinou encéfalos provenientes de autópsias verificou que sujeitos fumantes possuem mais receptores nAChR em suas membranas celulares do que os não fumantes. Esse aumento no número de receptores, ou regulação para cima (*up-regulation*) (p. 181), normalmente ocorre quando as células são expostas de forma crônica a antagonistas dos receptores.

**P3:** Apesar de a nicotina e a ACh atuarem a curto prazo como agonistas dos receptores nicotínicos (nAChR), a exposição prolongada dos receptores à ACh fecha, ou dessensibiliza, o canal. Explique como isso poderia explicar a regulação para cima (*up-regulation*) dos nAChR observada em fumantes.

**P4:** Cite outro canal iônico que se abre em resposta a um estímulo, mas é inativado, fechando-se rapidamente depois disso (p. 245)?



**FIGURA 11.8** A medula da glândula suprarrenal. A medula da glândula suprarrenal secreta noradrenalina no sangue.

co da cocaína sobre o coração, pois a vasoconstrição dos vasos sanguíneos cardíacos, induzida pelo simpático, pode levar a um infarto do miocárdio. Os inibidores da colinesterase, chamados de *anticolinesterásicos*, são antagonistas indiretos que bloqueiam a degradação da ACh prolongando a meia-vida de cada molécula de ACh. Os *inseticidas organofosforados* tóxicos, como o paration

e o malation, são anticolinesterásicos. Eles matam os insetos por produzirem contração sustentada dos músculos respiratórios, impossibilitando a respiração.

Muitos fármacos utilizados no tratamento da depressão são agonistas com ação indireta que atuam nos transportadores de neurotransmissores presentes na membrana (antidepressivos

TABELA 11.3 Agonistas e antagonistas dos receptores de neurotransmissores				
Tipo de receptor	Neurotransmissor	Agonista	Antagonista	Agonista/antagonista indireto
<b>Colinérgicos</b>	Acetilcolina			<i>Inibidores da AChE*</i> : neostigmina
Muscarínicos		Muscarina	Atropina, escopolamina	
Nicotínicos		Nicotina	$\alpha$ -bungarotoxina (somente no músculo), TEA (tetra-etilamônio; somente nos gânglios), curare	
<b>Adrenérgicos</b>	Noradrenalina (NA), adrenalina			<i>Estimuladores da liberação de NA</i> : efedrina, anfetaminas. <i>Inibidor da recaptação de NA</i> : cocaína
Alfa ( $\alpha$ )		Fenilefrina	“alfa-bloqueadores”	
Beta ( $\beta$ )		Isoproterenol, albuterol	“Beta-bloqueadores”: propranolol ( $\beta_1$ e $\beta_2$ ), metoprolol (apenas $\beta_1$ )	

\*AChE, acetilcolinesterase.

tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina) ou em sua metabolização (inibidores da monoamina oxidase). Os fármacos antidepressivos mais antigos que atuam no transporte e metabolismo da noradrenalina (antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO) podem ter efeitos colaterais relacionados a suas ações sobre o sistema nervoso autônomo, incluindo problemas cardiovasculares, constipação, problemas urinários e disfunção sexual. Os inibidores da recaptação de serotonina têm menos efeitos colaterais autonômicos. Alguns dos fármacos mais modernos influenciam a ação de ambos os neurotransmissores, noradrenalina e serotonina.

Muitos dos fármacos mais novos foram desenvolvidos a partir de estudos de agonistas e antagonistas. A descoberta dos receptores adrenérgicos  $\alpha$  e  $\beta$  levou ao desenvolvimento de fármacos que bloqueiam apenas um dos tipos de receptores. Os fármacos conhecidos como  $\beta$ -bloqueadores forneceram uma poderosa ferramenta para o tratamento da hipertensão, atualmente uma das doenças mais comuns nos Estados Unidos. Os primeiros antagonistas dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos tinham muitos efeitos colaterais indesejáveis, mas atualmente é possível produzir fármacos que atuam sobre subtipos específicos dos receptores. Por exemplo, a tansulosina (Flomax®) é um bloqueador dos receptores alfa-1A-adrenérgicos, encontrados principalmente na musculatura lisa da próstata e da bexiga urinária. O relaxamento desses músculos ajuda a diminuir os sintomas urinários do aumento da próstata.

## Disfunções primárias do sistema nervoso autônomo são incomuns

As doenças e disfunções do sistema nervoso autônomo são relativamente raras. A lesão direta (trauma) dos centros de controle hipotalâmicos pode alterar a capacidade do corpo de manter o equilíbrio hídrico ou de regular a temperatura. A disfunção simpática generalizada, ou *disautonomia*, pode resultar de doenças sistêmicas, como câncer e diabetes melito. Há também algumas condições, como a *atrofia de múltiplos sistemas*, na qual há degeneração dos centros de controle da função autonômica, localizada no SNC.

Em muitos casos de disfunção simpática, os sintomas se manifestam principalmente no sistema circulatório, pois a redução da estimulação simpática sobre os vasos sanguíneos (“redução do tônus simpático”) resulta em pressão arterial anormalmente baixa. Outros sintomas proeminentes de patologias simpáticas incluem *incontinência* urinária, que é a perda do controle sobre a bexiga, ou *impotência*, que é a incapacidade de produzir ou manter uma ereção peniana.

Ocasionalmente, os pacientes sofrem de disfunção autonômica primária quando há degeneração dos neurônios simpáticos. Em face da redução crônica dos impulsos simpáticos, os tecidos-alvo fazem uma regulação para cima (*up-regulation*) (p. 181), colocando mais receptores na membrana celular para maximizar a resposta da célula à noradrenalina disponível. Esse aumento na abundância de receptores leva à *hipersensibilidade de desnervação*, um estado em que a administração exógena de agonistas adrenérgicos produz uma resposta maior do que a esperada.

## FOCO CLÍNICO



### Diabetes: neuropatia autonômica

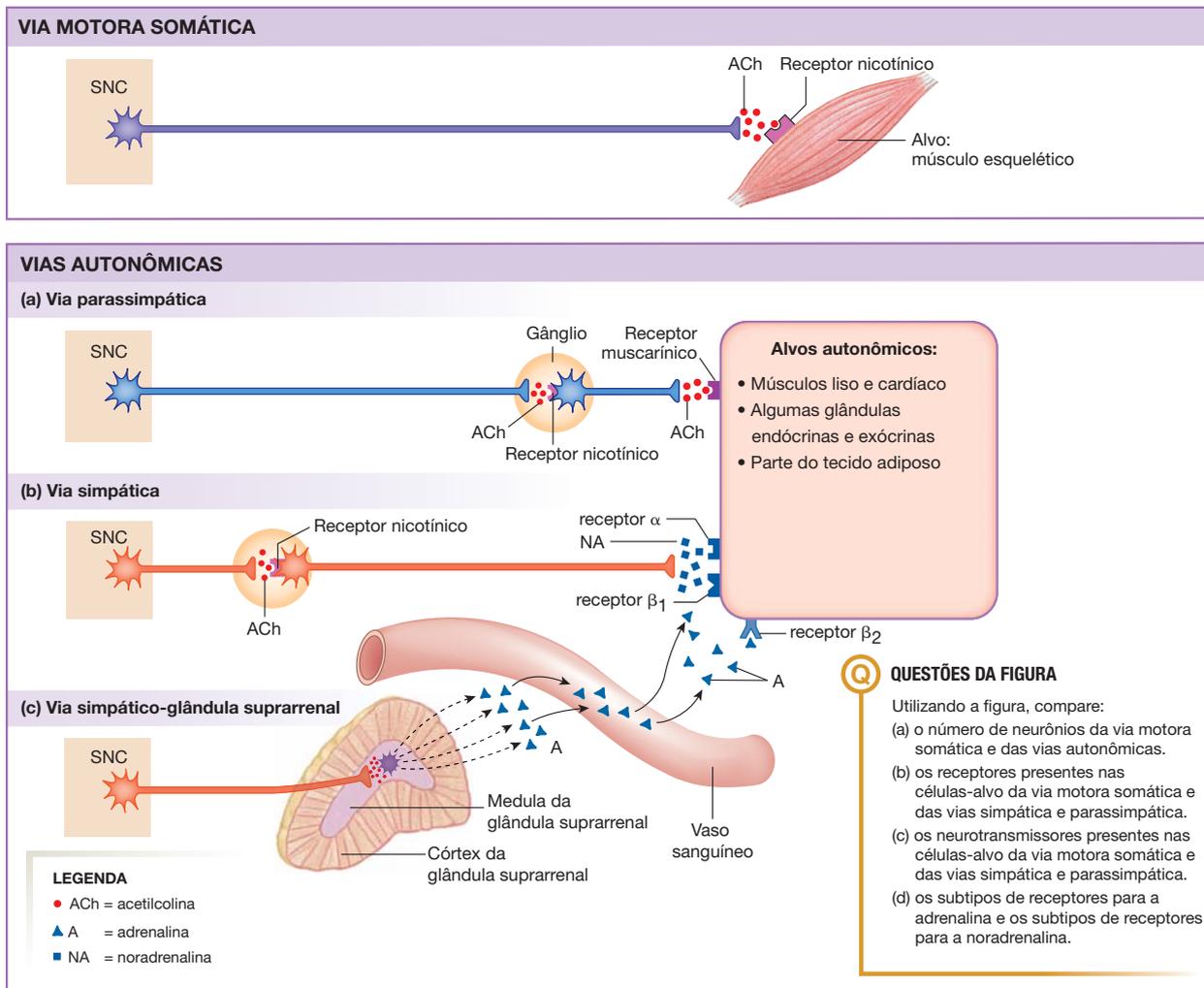
As disfunções primárias do sistema nervoso autônomo são raras, mas a condição secundária, chamada de **neuropatia autonômica diabética**, é bastante comum. Essa complicação do diabetes geralmente inicia como uma neuropatia sensorial, com formigamento e perda da sensibilidade das mãos e dos pés. Em alguns pacientes, a dor é o sintoma primário. Cerca de 30% dos pacientes diabéticos desenvolvem neuropatias autonômicas, que se manifestam por disfunções dos sistemas circulatório, digestório, urinário e genital (frequência cardíaca anormal, constipação, incontinência, impotência). A causa da neuropatia diabética ainda não está clara. Os pacientes com níveis glicêmicos cronicamente elevados estão mais propensos a desenvolver neuropatias, porém a via metabólica envolvida ainda não foi identificada. Outros fatores que contribuem para a neuropatia incluem estresse oxidativo e reações autoimunes. Atualmente, não há cura para a neuropatia diabética e a única forma de prevenção é o controle dos níveis glicêmicos. O único recurso para os pacientes é o uso de fármacos que controlam os sintomas.

## Resumo das divisões simpática e parassimpática

Conforme foi discutido, as divisões do sistema nervoso autônomo possuem algumas características em comum, mas distinguem-se por outras. A maioria dessas características está resumida na **FIGURA 11.9** e comparada na **TABELA 11.4**.

1. Ambas as vias simpática e parassimpática consistem em dois neurônios (pré-ganglionar e pós-ganglionar) dispostos em série. Uma exceção a essa regra é a medula da glândula suprarrenal, na qual os neurônios simpáticos pós-ganglionares foram modificados, formando um órgão neuroendócrino.
2. Todos os neurônios autonômicos pré-ganglionares secretam acetilcolina que se liga a receptores nicotínicos. A maioria dos neurônios simpáticos secreta noradrenalina sobre receptores adrenérgicos. A maioria dos neurônios parassimpáticos secreta acetilcolina que se liga a receptores colinérgicos muscarínicos.
3. As vias simpáticas originam-se nas regiões torácica e lombar da medula espinal. As vias parassimpáticas deixam o SNC pelo tronco encefálico e pela região sacral da medula espinal.
4. A maioria dos gânglios simpáticos localiza-se próximo à medula espinal (são *paravertebrais*). Os gânglios parassimpáticos estão localizados próximos ou dentro dos órgãos-alvo.
5. A divisão simpática controla funções importantes em situações de estresse ou emergência (luta ou fuga). A divisão parassimpática predomina durante atividades de repouso e digestão.

## Divisões eferentes do sistema nervoso



Comparação entre as divisões eferentes somática e autônoma		
	SISTEMA MOTOR SOMÁTICO	SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO
Número de neurônios na via eferente	1	2
Neurotransmissor/receptor na sinapse neurônio-alvo	ACh/nicotínico	ACh/muscarínico ou NA/ $\alpha$ - ou $\beta$ -adrenérgico
Tecido-alvo	Músculo esquelético	Músculos liso e cardíaco; algumas glândulas endócrinas e exócrinas; algum tecido adiposo
Neurotransmissor liberado a partir de	Terminais axonais	Varicosidades e terminais axonais
Efeitos no tecido-alvo	Exclusivamente excitatório: contração muscular esquelética	Excitatório ou inibidor
Componentes periféricos (encontrados fora do SNC)	Apenas os axônios	Axônios pré-ganglionares, gânglios e neurônios pós-ganglionares
Resumo da função	Postura e movimento	Funções viscerais, incluindo controle da motilidade e secreção das vísceras; controle do metabolismo

TABELA 11.4 Comparação entre as divisões simpática e parassimpática

	Simpática	Parassimpática
<b>Ponto de origem no SNC</b>	Do primeiro segmento torácico ao segundo segmento lombar da medula espinal	Mesencéfalo, bulbo e segundo ao quarto segmentos sacrais da medula espinal
<b>Localização dos gânglios periféricos</b>	Basicamente na cadeia simpática paravertebral; três gânglios mais afastados, localizados ao longo da aorta descendente	Sobre os órgãos-alvo ou próximos a eles
<b>Estrutura da qual o neurotransmissor é liberado</b>	Varicosidades	Varicosidades
<b>Neurotransmissor liberado na sinapse com o órgão-alvo</b>	Noradrenalina (neurônios adrenérgicos)	ACh (neurônios colinérgicos)
<b>Forma de inativação do neurotransmissor na sinapse</b>	Recaptação para a varicosidade, difusão	Degradação enzimática, difusão
<b>Receptor presente na célula-alvo</b>	Adrenérgico	Colinérgico muscarínico
<b>Sinapse ganglionar (neurotransmissor e receptores)</b>	ACh atuando em receptores nicotínicos	ACh atuando em receptores nicotínicos
<b>Sinapse neurônio-alvo (neurotransmissor e receptores)</b>	NA atuando em receptores $\alpha$ ou $\beta$ -adrenérgicos	ACh atuando em receptores colinérgicos muscarínicos

## O SISTEMA MOTOR SOMÁTICO

As vias motoras somáticas, que controlam a musculatura esquelética, diferem das vias autonômicas anatômica e funcionalmente (ver tabela na Fig. 11.9). As vias motoras somáticas são constituídas por um neurônio único que se origina no SNC e projeta seu axônio até o tecido-alvo, que é sempre um músculo esquelético. As vias motoras somáticas são sempre excitatórias, diferentemente das vias autonômicas, que podem ser excitatórias ou inibidoras.

### A via motora somática é formada por um único neurônio

Os corpos celulares dos neurônios motores somáticos estão localizados no corno ventral da medula espinal (p. 284) ou no encéfalo. Esses neurônios possuem um axônio único e longo que se projeta até o músculo esquelético alvo (Fig. 11.9). Esses axônios mielinizados podem ter um metro de comprimento ou mais, como no caso dos neurônios motores somáticos que inervam os músculos esqueléticos dos pés e das mãos.

Os neurônios motores somáticos ramificam-se perto dos seus alvos. Cada ramo divide-se em um conjunto de terminais axonais alargados, os quais se dispõem sobre a superfície da fibra muscular esquelética (Fig. 11.10a). Essa estrutura ramificada permite que um único neurônio motor controle várias fibras musculares ao mesmo tempo.

A sinapse entre um neurônio motor somático e uma fibra muscular esquelética é chamada de **junção neuromuscular** (JNM) (Fig. 11.10b). Assim como todas as outras sinapses, a JNM tem três componentes: (1) o terminal axonal pré-sináptico do neurônio motor, contendo vesículas sinápticas e mitocôndrias, (2) a fenda sináptica e (3) a membrana pós-sináptica da fibra muscular esquelética.

Além disso, a junção neuromuscular inclui extensões das células de Schwann, as quais formam uma camada delgada que recobre a superfície dos terminais axonais. Durante anos, imaginou-se que essa camada de células simplesmente fornecesse isolamento para acelerar a condução do potencial de ação, mas, hoje, sabe-se que as células de Schwann secretam diversas moléculas sinalizadoras químicas. Essas moléculas sinalizadoras desempenham um papel essencial na formação e na manutenção das junções neuromusculares.

No lado pós-sináptico da junção neuromuscular, a membrana da célula muscular situada em frente ao terminal axonal se modifica formando a **placa motora terminal**, uma série de dobras

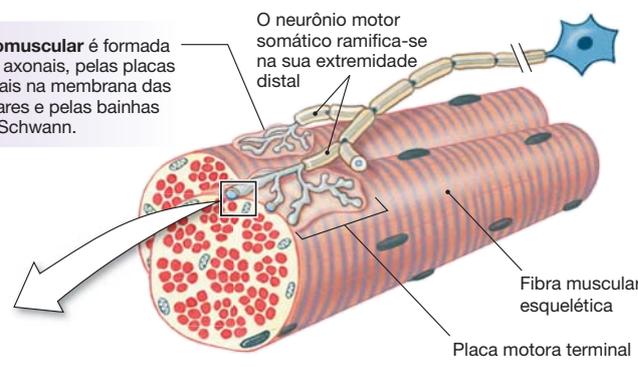
## SOLUCIONANDO O PROBLEMA

Após discutir as opções com seu médico, Shanika decide usar os adesivos de nicotina, uma forma de terapia de reposição de nicotina. Esses adesivos permitem ao ex-fumante diminuir gradualmente os níveis de nicotina no corpo, prevenindo os sintomas de abstinência durante o período em que as células estão regulando os seus receptores para baixo (*down-regulation*), de volta ao número normal. Ao ler o folheto informativo do adesivo, Shanika percebe a advertência para manter os adesivos longe do alcance de crianças. Uma overdose de nicotina (muito improvável quando o adesivo é usado conforme indicado) pode resultar em paralisia completa dos músculos respiratórios (que são músculos esqueléticos, como o diafragma e os intercostais).

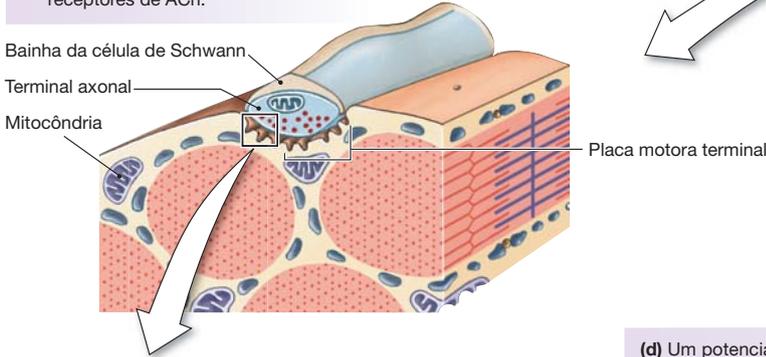
**P5:** Por que a exposição a níveis elevados de nicotina pode causar paralisia dos músculos respiratórios?

# Neurônios motores somáticos e a junção neuromuscular

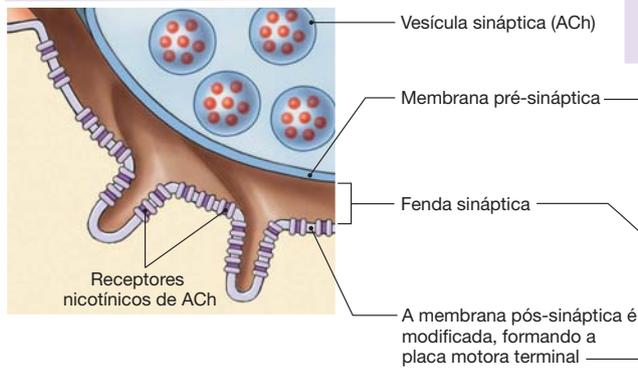
(a) A **junção neuromuscular** é formada pelos terminais axonais, pelas placas motoras terminais na membrana das células musculares e pelas bainhas das células de Schwann.



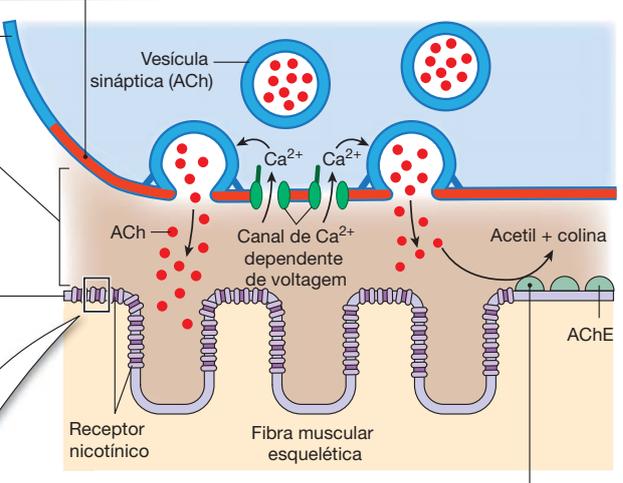
(b) A **placa motora terminal** é uma região da membrana da célula muscular que contém altas concentrações de receptores de ACh.



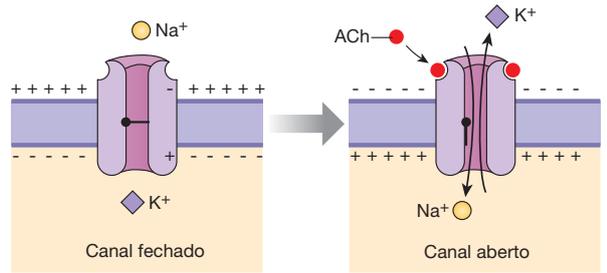
(c) **Junção neuromuscular**



(d) Um potencial de ação atinge o terminal axonal, causando a abertura de canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem. O influxo de cálcio provoca a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica e a subsequente liberação de ACh na fenda sináptica.



(e) O receptor colinérgico nicotínico liga-se a duas moléculas de ACh abrindo um canal para cátions monovalentes não específico. A abertura do canal permite a passagem de  $Na^+$  e  $K^+$ . O influxo de  $Na^+$  resultante leva à despolarização da fibra muscular.



A acetilcolina (ACh) é metabolizada pela acetilcolinesterase (AChE).

ou sulcos da membrana que se parecem com calhas rasas (Fig. 11.10b, c). Ao longo da borda superior de cada dobra, os receptores nicotínicos para a ACh (nAChR) agrupam-se em uma zona ativa. Entre o axônio e o músculo, a fenda sináptica é preenchida com uma matriz fibrosa, cujas fibras colágenas mantêm o terminal axonal e a placa motora terminal no alinhamento adequado. A matriz também contém **acetilcolinesterase (AChE)**, a enzima que rapidamente inativa a ACh formando acetil e colina (p. 258).

## REVISANDO CONCEITOS

10. O corno ventral da medula espinal, que contém os corpos celulares dos neurônios motores somáticos, é constituído de substância branca ou cinzenta?

## A junção neuromuscular possui receptores nicotínicos

Como ocorre em todos os neurônios, os potenciais de ação que atingem o terminal axonal provocam a abertura de canais de  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes de voltagem presentes na membrana plasmática. O cálcio difunde-se para o interior da célula, a favor do seu gradiente eletroquímico, desencadeando a liberação da ACh contida nas vesículas sinápticas. A acetilcolina difunde-se pela fenda sináptica e combina-se com os receptores nicotínicos (nAChR), que são canais iônicos, presentes na membrana da célula muscular esquelética (Fig. 11.10d).

Os canais nAChR do músculo esquelético são similares, mas não idênticos, aos receptores nicotínicos de ACh encontrados nos neurônios. Essa diferença é ilustrada pelo fato de que a toxina do veneno de uma serpente, conhecida como  *$\alpha$ -bungarotoxina*, liga-se aos receptores nicotínicos dos músculos esqueléticos, mas não aos receptores presentes nos gânglios autonômicos. As proteínas que formam os nAChR musculares e neuronais possuem cinco subunidades circundando um poro central. Entretanto, o músculo esquelético tem isoformas contendo as subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , e  $\epsilon$ , ao passo que os nAChR neuronais possuem apenas isoformas contendo as subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ . Essas isoformas formadas pelas subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  dos nAChR podem se tornar dessensibilizadas, provocando o fechamento do canal após a exposição prolongada à ACh ou a outros agonistas.

Os receptores colinérgicos nicotínicos são canais iônicos dependentes de ligante (canais quimiossensíveis) que possuem dois sítios de ligação para a ACh (Fig. 11.10e). Quando a ACh se liga ao receptor, o portão do canal abre e permite o fluxo de cátions

monovalentes através do canal. No músculo esquelético, o influxo resultante de sódio despolariza a fibra muscular, disparando um potencial de ação que leva à contração da célula muscular esquelética.

A ação da acetilcolina na placa motora terminal do músculo esquelético é sempre excitatória, produzindo contração muscular. Não há inervação antagonista com a função de relaxar os músculos esqueléticos. Em vez disso, o relaxamento ocorre quando os neurônios motores somáticos são inibidos dentro do SNC, impedindo a liberação de ACh sobre as células musculares esqueléticas. Discutiremos posteriormente como a inibição das vias motoras somáticas participa do controle dos movimentos corporais.

Os neurônios motores somáticos fazem muito mais do que simplesmente gerar contrações: eles são necessários para manter os músculos saudáveis. “Use-o ou perca-o” é um clichê bastante apropriado para a dinâmica da massa muscular, pois a interrupção da transmissão sináptica na junção neuromuscular tem efeitos devastadores sobre todo o corpo. Sem a comunicação entre o neurônio motor e o músculo, os músculos esqueléticos responsáveis pelos movimentos e pela manutenção da postura enfraquecem, da mesma forma que os músculos esqueléticos envolvidos na respiração. Nos casos mais graves, a perda da função respiratória pode ser fatal, a menos que o paciente seja colocado sob ventilação artificial. A *miastenia grave*, uma doença caracterizada pela perda dos receptores de ACh, é a doença mais comum da junção neuromuscular.

## REVISANDO CONCEITOS

11. Compare o mecanismo de abertura e a seletividade iônica dos canais receptores de acetilcolina presentes na placa motora terminal com os canais iônicos presentes ao longo do axônio dos neurônios motores somáticos.
12. Um indivíduo não fumante que mastiga um chiclete contendo nicotina pode perceber um aumento na frequência cardíaca, uma função controlada por neurônios simpáticos. Se os neurônios simpáticos pós-ganglionares secretam noradrenalina, e não ACh, como a nicotina pode afetar a frequência cardíaca?
13. Os pacientes com miastenia grave possuem deficiência de receptores de ACh em seus músculos esqueléticos e, como resultado, têm fraqueza muscular. Por que a administração de um agente anticolinérgico (inibidor da acetilcolinesterase) melhora a função muscular desses pacientes?

## SOLUCIONANDO O PROBLEMA CONCLUSÃO

### Um vício poderoso

Dessa vez, Shanika está realmente determinada a parar de fumar, pois seu avô, fumante por muitos anos, acabou de ser diagnosticado com câncer de pulmão. Quando o adesivo de nicotina sozinho não é capaz de impedir o desejo de Shanika por um cigarro, ela utiliza os comprimidos de bupropiona, indicados pelo médico como parte do tratamento. Além disso, Shanika frequenta aulas de mudança comportamental, nas quais ela aprende a evitar situações que podem aumentar a probabilidade de fumar, além de aprender a substituir o cigarro por outras atividades, como mascar chiclete. Após seis meses de tratamento, Shanika orgulhosamente informa à sua família que acredita ter abandonado o hábito de fumar.

Estudos controlados com o fármaco bupropiona (Zyban<sup>®</sup>) mostraram que a sua utilização praticamente dobra a taxa de sucesso em abandonar o cigarro, em comparação com o grupo placebo. Por isso, a bupropiona tem sido considerada a primeira escolha para o tratamento. O agonista do nAChR, vareniclina (Chantix<sup>®</sup>), pode ajudar a acabar com o vício, mas acarreta um risco de sérios efeitos colaterais adversos sobre o sistema circulatório, o que tem reduzido a utilização desse fármaco. Dois fármacos que atuam sobre receptores canabinoides (p. 257) foram eficazes em ensaios clínicos, porém foram retirados do mercado após os usuários exibirem sérios efeitos colaterais psicológicos. Uma vacina contra a nicotina está atualmente sendo testada nos Estados Unidos. Para testar seu conhecimento, compare as suas respostas com as informações resumidas na tabela a seguir.

(continua)

## SOLUCIONANDO O PROBLEMA CONCLUSÃO

## Continuação

Pergunta	Fatos	Integração e análise
<b>P1:</b> Qual é a resposta usual das células cronicamente expostas a concentrações elevadas de uma molécula sinalizadora?	Uma célula exposta a concentrações elevadas de uma molécula sinalizadora fará uma regulação para baixo ( <i>down-regulation</i> ) de seus receptores para aquela molécula específica.	A regulação para baixo ( <i>down-regulation</i> ) dos receptores permite que a célula responda normalmente, mesmo que a concentração do ligante esteja elevada.
<b>P2:</b> O que ocorre em uma célula pós-sináptica quando a nicotina, em vez da ACh, liga-se ao receptor colinérgico nicotínico?	A nicotina é um agonista da ACh. Os agonistas mimetizam a atividade do ligante.	A ligação da nicotina aos nAChR abrirá esses canais iônicos na célula pós-sináptica, levando à despolarização da célula. Este é o mesmo efeito produzido pela ligação da ACh.
<b>P3:</b> Apesar de a nicotina e a ACh atuarem a curto prazo como agonistas dos receptores nicotínicos (nAChR), a exposição prolongada dos receptores à ACh fecha, ou dessensibiliza, o canal. Explique como isso poderia explicar a regulação para cima ( <i>up-regulation</i> ) dos nAChR observada em fumantes.	A exposição crônica a um agonista normalmente produz uma regulação para baixo ( <i>down-regulation</i> ). A exposição crônica a um antagonista normalmente produz uma regulação para cima ( <i>up-regulation</i> ). Os canais nAChR abrem-se quando expostos inicialmente a um agonista, mas fecham-se se a exposição for prolongada.	Embora a nicotina atue como um agonista a curto prazo, ela parece desempenhar o mesmo efeito de um antagonista após uma exposição a longo prazo. Com os dois efeitos descritos aqui, isto é, antagonismo e dessensibilização, a atividade da célula diminui. Subsequentemente, a célula regula para cima ( <i>up-regulation</i> ) o número de receptores, em uma tentativa de restaurar a atividade normal.
<b>P4:</b> Cite outro canal iônico que se abre em resposta a um estímulo, mas é inativado, fechando-se rapidamente depois disso (p. 245)?	Os canais de Na <sup>+</sup> dependentes de voltagem presentes no axônio abrem e, em seguida, são inativados, quando uma comporta de inativação fecha o poro do canal.	N/A
<b>P5:</b> Por que a exposição a níveis elevados de nicotina pode causar paralisia dos músculos respiratórios?	Os receptores nicotínicos são encontrados na junção neuromuscular, que controla a contração dos músculos esqueléticos. O diafragma e os músculos intercostais que controlam a respiração são músculos esqueléticos.	Os receptores nicotínicos da junção neuromuscular não são tão sensíveis à nicotina quanto aqueles do SNC e dos gânglios autonômicos. Entretanto, quantidades excessivamente elevadas de nicotina ativarão os nAChR da placa motora terminal, fazendo as fibras musculares despolarizarem e contraírem. A presença contínua de nicotina mantém esses canais iônicos abertos, e o músculo permanece despolarizado. Nesse estado, o músculo é incapaz de contrair novamente, resultando em paralisia.

359

361

363

367

371

373

## RESUMO DO CAPÍTULO

O sistema nervoso autônomo e o sistema motor somático são vias eferentes do sistema nervoso periférico. A *comunicação* entre as vias sensorial e eferente como SNC depende basicamente da sinalização química e das *interações moleculares* entre os neurotransmissores e os seus receptores. A *homeostasia* requer vigilância constante dos parâmetros corporais pelo sistema nervoso, trabalhando em conjunto com os sistemas endócrino e imune. À medida que fomos estudando a função dos demais sistemas corporais, continuaremos a discutir os princípios de comunicação e coordenação integrada.

## O sistema nervoso autônomo

1. A porção eferente do sistema nervoso periférico consiste em **neurônios motores somáticos**, que controlam a musculatura esquelética, e **neurônios autonômicos**, que controlam a musculatura lisa, a musculatura cardíaca, muitas glândulas, o tecido linfóide e parte do tecido adiposo. (p. 359)
2. O sistema nervoso autônomo é subdividido nas **divisões simpática e parassimpática**. (p. 359; Tab. 11.4)
3. A manutenção da homeostasia corporal depende de um equilíbrio entre o controle autonômico, o controle endócrino e as respostas comportamentais. (p. 359; Fig. 11.2)
4. O sistema nervoso autônomo é controlado por centros superiores do hipotálamo, da ponte e do bulbo. Alguns reflexos autonômicos são reflexos espinais. Muitos desses reflexos podem ser modulados por sinais provenientes do encéfalo. (p. 360; Fig. 11.3)
5. As duas divisões autônomas demonstram as propriedades da homeostasia de Cannon: manutenção do meio interno, controle tônico, controle antagonista e respostas teciduais variáveis. (p. 361)
6. Todas as vias autonômicas são formadas por um **neurônio pré-ganglionar** que deixa o SNC e faz sinapse com um **neurônio pós-ganglionar** em um **gânglio autonômico**. O gânglio autonômico pode modular e integrar as informações que passam através dele. (p. 361; Fig. 11.4)
7. A maioria das vias simpáticas se origina nas regiões torácica e lombar da medula espinal. A maioria dos gânglios simpáticos se

- localiza próximo à medula espinal ou ao longo da aorta descendente. (p. 363; Fig. 11.5)
- As vias parassimpáticas originam-se no tronco encefálico ou na região sacral da medula espinal. Os gânglios parassimpáticos estão localizados sobre ou muito próximos de seus órgãos-alvo. (p. 363; Fig. 11.5)
  - Os neurotransmissores autonômicos principais são a **acetilcolina** e a **noradrenalina**. Todos os neurônios pré-ganglionares secretam ACh sobre **receptores colinérgicos nicotínicos**. Via de regra, os neurônios pós-ganglionares simpáticos secretam noradrenalina sobre **receptores adrenérgicos**, ao passo que os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos secretam ACh sobre **receptores colinérgicos muscarínicos**. (p. 364; Fig. 11.6; Tab.11.1)
  - A sinapse entre um neurônio autonômico e suas células-alvo é chamada de **junção neuroefetora**. (p. 364)
  - As terminações dos axônios autonômicos pós-ganglionares possuem **varicosidades**, a partir das quais o neurotransmissor é liberado. (p. 364; Figs. 11.7, 11.8)
  - A **medula da glândula suprarrenal** secreta adrenalina e é controlada por neurônios pré-ganglionares simpáticos. (p. 367; Fig. 11.8)
  - Os receptores adrenérgicos são receptores acoplados à proteína G. Os receptores  $\alpha$  respondem mais fortemente à noradrenalina. Os **receptores  $\beta_1$**  respondem igualmente à noradrenalina e à adrenalina.

- Os **receptores  $\beta_2$**  não estão associados a neurônios simpáticos e respondem mais fortemente à adrenalina. Os **receptores  $\beta_3$**  respondem mais fortemente à noradrenalina. (p. 366; Fig. 11.9; Tab. 11.2)
- Os receptores colinérgicos muscarínicos também são receptores acoplados à proteína G. (p. 366)

## O sistema motor somático

- As vias motoras somáticas, as quais controlam os músculos esqueléticos, possuem um único neurônio que se origina no SNC e termina em um músculo esquelético. Os neurônios motores somáticos são sempre excitatórios e produzem contração muscular. (p. 371; Fig. 11.9)
- Um único **neurônio motor somático** controla várias fibras musculares esqueléticas ao mesmo tempo. (p. 371)
- A sinapse entre um neurônio motor e uma fibra muscular esquelética é chamada de **junção neuromuscular**. A membrana da célula muscular é modificada, formando uma **placa motora terminal** que contém altas concentrações de receptores nicotínicos de ACh. (p. 371; Fig. 11.10)
- A ligação da ACh aos receptores nicotínicos abre canais de cálcio. O influxo resultante de  $\text{Na}^+$  despolariza a fibra muscular. A acetilcolina liberada na fenda sináptica é degradada pela enzima **acetilcolinesterase**. (p. 371; Fig. 11.10)

## QUESTÕES PARA REVISÃO

Além da resolução destas questões e da checagem de suas respostas na p. A-14, reveja os Tópicos abordados e objetivos de aprendizagem, no início deste capítulo.

### Nível um Revisando fatos e termos

- Nomeie as duas divisões eferentes do sistema nervoso periférico. Que tipo de efetores cada uma controla?
- O sistema nervoso autônomo é algumas vezes chamado de sistema nervoso \_\_\_\_\_. Por que esse termo também é apropriado? Liste algumas funções controladas pelo sistema nervoso autônomo.
- Quais as duas divisões do sistema nervoso autônomo? Como essas duas divisões podem ser diferenciadas anatômica e fisiologicamente?
- Qual é a glândula endócrina neurosecretora intimamente relacionada à divisão simpática?
- Os neurônios que secretam acetilcolina são chamados de neurônios \_\_\_\_\_, ao passo que aqueles que secretam noradrenalina são chamados de neurônios \_\_\_\_\_ ou \_\_\_\_\_.
- Cite quatro coisas que podem ocorrer com os neurotransmissores autonômicos após serem liberados na fenda sináptica.
- A principal enzima responsável pela degradação das catecolaminas é a \_\_\_\_\_, abreviada como \_\_\_\_\_.
- O que é a acetilcolinesterase? Descreva a sua ação.
- As vias motoras somáticas:
  - são excitatórias ou inibidoras?
  - são formadas por um único neurônio ou por um neurônio pré-ganglionar e um neurônio pós-ganglionar?
  - fazem sinapse com glândulas, com os músculos liso e cardíaco ou com a musculatura esquelética?
- Que tipo de receptor é encontrado na célula pós-sináptica em uma junção neuromuscular?

### Nível dois Revisando conceitos

- Qual é a vantagem da divergência das vias neurais no sistema nervoso autônomo?
- Compare e diferencie:
  - junções neuroefetoras e junções neuromusculares.
  - receptores alfa, beta, muscarínicos e nicotínicos. Descreva onde cada um é encontrado e os ligantes que se ligam aos mesmos.
- Compare e diferencie:
  - gânglios autonômicos e núcleos do SNC.
  - a medula da glândula suprarrenal e a glândula neuro-hipófise.
  - terminais axonais e varicosidades.
- Mapa conceitual.** Utilize os seguintes termos para fazer um mapa comparando o sistema motor somático e as divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo. Você pode adicionar outros termos.

- acetilcolina
- receptor alfa
- receptor beta
- receptor colinérgico
- glândula endócrina
- gânglio
- receptor nicotínico
- via de um neurônio
- músculo esquelético
- sistema motor somático
- via de dois neurônios

- tecido adiposo
- sistema nervoso autônomo
- músculo cardíaco
- divisão eferente
- glândula exócrina
- receptor muscarínico
- noradrenalina
- divisão parassimpática
- músculo liso
- divisão simpática

15. Se um receptor na célula-alvo é um receptor \_\_\_\_\_ (utilize os itens da coluna à esquerda), o(s) neurônio(s) que libera(m) neurotransmissor sobre esses receptores deve(m) ser \_\_\_\_\_ (utilize todos os itens apropriados na coluna à direita).

(a) colinérgico nicotínico	1. neurônio motor somático
(b) $\alpha$ -adrenérgico	2. neurônio pré-ganglionar autonômico
(c) colinérgico muscarínico	3. neurônio pós-ganglionar simpático
(d) $\beta$ -adrenérgico	4. neurônio pós-ganglionar parassimpático

16. Os gânglios contêm corpos celulares de (escolha todos que se aplicam):

- neurônios motores somáticos.
- neurônios pré-ganglionares autonômicos.
- interneurônios.
- neurônios pós-ganglionares autonômicos.
- neurônios sensoriais.

**Nível três Solucionando problemas**

17. Se o canal do receptor nicotínico permite o fluxo tanto de  $Na^+$  quanto de  $K^+$ , por que motivo o influxo de  $Na^+$  excede o efluxo de  $K^+$ ? (Dica: p. 238.)

18. Você descobriu um neurônio que inerva uma célula endócrina do intestino. Para aprender mais sobre esse neurônio, você coloca uma substância marcadora na sinapse com a célula endócrina. O marcador é captado pelo neurônio e transportado em uma vesícula, por transporte axonal retrógrado, até o corpo do neurônio.

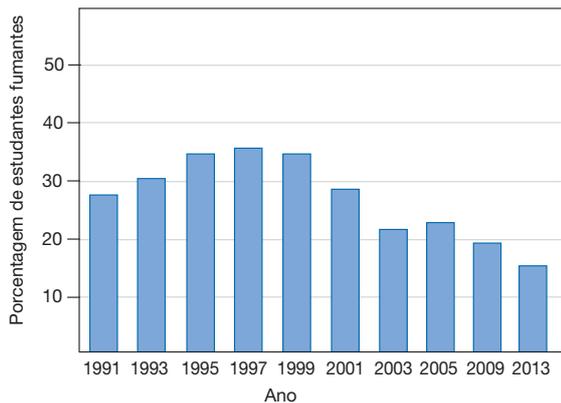
- Por qual processo, provavelmente, o marcador foi captado para dentro do terminal axonal?
- O corpo celular do neurônio está localizado em um gânglio muito próximo à célula endócrina. A qual divisão do sistema nervoso periférico este neurônio provavelmente pertence? (Seja o mais específico possível.)
- Que neurotransmissor você acha que seria secretado pelo neurônio sobre a célula endócrina?

19. Os índios Huaorani da América do Sul usam zarabatanas para atirar setas envenenadas com curare em macacos. O curare é uma toxina vegetal que se liga aos receptores nicotínicos de ACh, inativando-os. O que acontece aos macacos atingidos por uma dessas setas envenenadas?

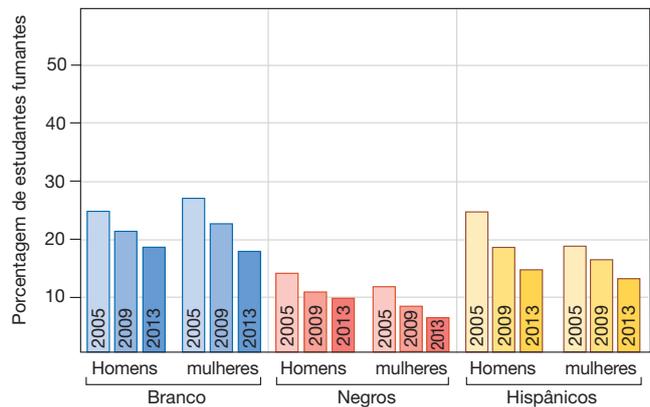
**Nível quatro Problemas quantitativos**

20. Os Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos (CDC) realizam bianualmente a Pesquisa de Risco Comportamental para Jovens (YRBS, Youth Risk Behaviour Surveys), na qual pedem a estudantes do ensino médio que autorrelatem comportamentos de risco, como consumo de álcool e fumo. Os gráficos seguintes foram criados a partir de relatos sobre o fumo de cigarro entre estudantes norte-americanos do ensino médio. Um *fumante atual* é definido como aquele que fumou um cigarro por pelo menos um dia nos 30 dias anteriores à pesquisa (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6104.pdf>)

- O que você pode dizer sobre o fumo de cigarro entre estudantes do ensino médio no período de 1991 a 2011?
- Quais são os estudantes do ensino médio com maior probabilidade de se tornarem fumantes? E os menos suscetíveis?



Porcentagem de estudantes que relataram fumar atualmente (1991-2013).



Porcentagem de estudantes em 2005, 2009 e 2013 que relataram estar fumando no período da pesquisa, separados por gênero e raça/etnia.

\*Outras raças/etnias não foram mostradas devido aos números apurados serem muito baixos para uma análise estatística significativa.