
REVISITANDO A FISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO: O QUE HÁ DE NOVO?

MARIA CLÁUDIA IRIGROYEN¹, FERNANDO DOS SANTOS¹, VERA FARAH², KÁTIA DE ANGELIS³

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(2):09-15
RSCESP (72594)-2118

O sistema nervoso autônomo (SNA), descrito no início do século passado, é definido como sendo o sistema de neurônios motores que inervam as glândulas e a musculatura lisa e cardíaca, sendo fundamental para a manutenção do equilíbrio do organismo, definindo esta situação com o termo “homeostasia”. Atualmente, entretanto, reconhece-se que este sistema também apresenta neurônios sensoriais (neurônios aferentes), que transmitem as informações recebidas de receptores sensoriais autonômicos, principalmente viscerais, para o sistema nervoso central. O termo autônomo, hoje consagrado, vem da ideia de que este sistema atuava somente de forma autônoma; no entanto, hoje se admite que a atividade deste sistema é gerada, ou pelo menos supervisionada, pelo sistema nervoso central. A ativação e a desativação tônicas e reflexas de seus dois componentes, simpático e do parassimpático, determinam em condições fisiológicas ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, contribuindo para a estabilização e manutenção da pressão arterial sistêmica durante diferentes situações fisiológicas, ampliando a capacidade de adaptação e sobrevivência do organismo. Neste contexto, o termo disautonomia se refere àquelas condições em que a função autonômica se modificou de maneira a contribuir negativamente para a saúde. Estas mudanças têm sido quantificadas e têm permitido estimar a contribuição da hiperatividade simpática na instalação e na manutenção da doença cardiovascular. Neste artigo, são revisados aspectos anatômicos e funcionais do sistema nervoso simpático e parassimpático, destacando os principais métodos de avaliação do SNA, bem como o papel da hiperatividade simpática como mecanismo desencadeador e de agravamento de disfunções cardiovasculares.

Descritores: anatomia, doenças cardiovasculares, fisiologia, sistema nervoso autônomo, sistema nervoso simpático.

FACING A SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM PHYSIOLOGY: WHAT'S NEW?

The autonomic nervous system (ANS) described at the beginning of the last century is defined as the system of motor neurons that innervate glands as well as smooth and cardiac muscles essential for maintaining the body's balance, defining this situation with the term “homeostasis”. Currently, however it is recognized that this system also provides sensory neurons (afferent neurons) that transmit information received from sensory autonomic receptors mainly visceral to the central nervous system. The use of the term autonomic comes from the idea that this system acts only in autonomic way; however, nowadays it is accepted that the activity of this system is generated or at least supervised by the central nervous system. The tonic and reflex activation and deactivation of both of its components, the sympathetic and the parasympathetic system, can determine adjustments in cardiac output and peripheral vascular resistance contributing to the stabilization and maintenance of systemic blood pressure during different physiological situations, expanding the capacity of adaptation and survival of the organism. In this context, the term dysautonomia refers to those conditions in which autonomic function was changed in a way that negatively contribute to health. These changes have been quantified and have allowed to estimate the contribution of sympathetic hyperactivity in the installation and maintenance of cardiovascular disease. In this manuscript anatomical and functional, sympathetic and parasympathetic nervous system aspects are reviewed, highlighting key evaluation methods of ANS and the role of sympathetic overactivity as a trigger and as a worsening mechanism that can contribute to cardiovascular dysfunctions.

Descriptors: anatomy, autonomic nervous system, cardiovascular diseases, physiology, sympathetic nervous system.

¹ Laboratório de Hipertensão Experimental. Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. (InCor) FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

² Laboratório de Fisiofarmacologia Metabólica Cardiovascular e Renal. Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil.

³ Laboratório de Fisiologia Translacional. Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Cláudia Irigoyen. Laboratório de Hipertensão Experimental. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44, Subsolo, Bloco I, Cerqueira César. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 05403-900.

E-mail: maria.irigoyen@incor.usp.br

É consenso que a hiperatividade simpática está presente na gênese, desenvolvimento e/ou manutenção de doenças cardiovasculares. Adicionalmente, se tem presente que o desbalanço entre atividade simpática e parassimpática no controle das funções fisiológicas tem papel fundamental em diversas doenças, sendo a disautonomia caracterizada pela condição na qual a função autonômica alterada afeta adversamente a saúde^{1,2}. Neste artigo, revisaremos aspectos anatômicos e funcionais do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático, destacaremos os principais métodos de avaliação do sistema nervoso autônomo e discutiremos o papel da hiperatividade simpática como mecanismo desencadeador e de agravamento de disfunções cardiovasculares.

ANATOMIA E FISILOGIA DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO

O sistema nervoso autônomo, descrito inicialmente no início do século passado por Langley^{3,4} e Canon⁵, é definido como sendo o sistema de neurônios motores que inervam as glândulas e a musculatura lisa e cardíaca, sendo fundamental para a manutenção do equilíbrio do organismo, definindo esta situação com o termo “homeostasia”. Atualmente, é consenso que o sistema nervoso autônomo (SNA) também apresenta neurônios sensoriais (neurônios aferentes) que transmitem (através de potenciais de ação) as informações recebidas de receptores sensoriais autonômicos, principalmente viscerais, para o sistema nervoso central (SNC).

É interessante notar que, antigamente, acreditava-se que o SNA atuava somente de forma autônoma, ou seja, sem a necessidade de comandos do SNC para exercer suas funções. No entanto, atualmente sabe-se que esse sistema tem sua atividade gerada no SNC, ou em ações mais simples pode ter apenas a supervisão do SNC, tornando questionável a nomenclatura “autônomo”. Dessa forma, foi introduzido o conceito de que esse sistema é parte integrante do sistema neurovegetativo, juntamente com o neuroendócrino e o respiratório⁶.

Geralmente, as duas grandes subdivisões do sistema nervoso autônomo, simpático e parassimpático, inervam os mesmos órgãos viscerais, porém, produzindo efeitos opostos, sendo que o sistema nervoso simpático é ativado em situações de “luta ou fuga”, promovendo ações que preparam o organismo para enfrentar uma crise real (estar na frente de um cão feroz) ou imaginária (o estresse de um bom aluno antes de uma prova), demandando gasto energético, enquanto o sistema nervoso parassimpático é acionado nos momentos de descanso e restauração de energia, sendo mais relacionado à manutenção das condições do organismo, estando envolvido no processo de digestão, micção, secreções glandulares. Uma característica funcional importante do SNA é a sua eficiência em responder a estímulos, alterando de forma intensa e rápida as funções viscerais. Por ação do SNA, os valores de frequência cardíaca (FC) (3-5 segundos) e de pressão arterial (PA) (10 a 15 segundos) de repouso podem ser duplicados em poucos segundos.

Tanto o SNS como o parassimpático consistem em duas populações de neurônios arranjados em série e conectados através de sinapses periféricas. O primeiro neurônio (pré-ganglionar) tem seu corpo celular no SNC e seu axônio estende-se até um gânglio autonômico (uma coleção de corpos celulares de neurônios fora do SNC), onde se origina o segundo neurônio (pós-ganglionar), cujo axônio se estende até o órgão efetor. Assim sendo, a definição das divisões simpática e parassimpática é baseada nos arranjos neuro-anatômicos das vias eferentes a partir do sistema nervoso central até a chegada nos órgãos alvo periféricos. Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares da divisão parassimpática se originam no encéfalo, nos núcleos de quatro nervos cranianos do tronco encefálico (III, VII, IX, X) e de três segmentos sacrais da medula espinal (S2, S3, S4) (divisão crânio-sacral). É importante destacar que o décimo nervo craniano é denominado nervo vago, sendo responsável por aproximadamente 70% da inervação parassimpática no organismo, incluindo coração, pulmões, esôfago, estômago, intestino, fígado e pâncreas⁷⁻⁹ (Figura 1).

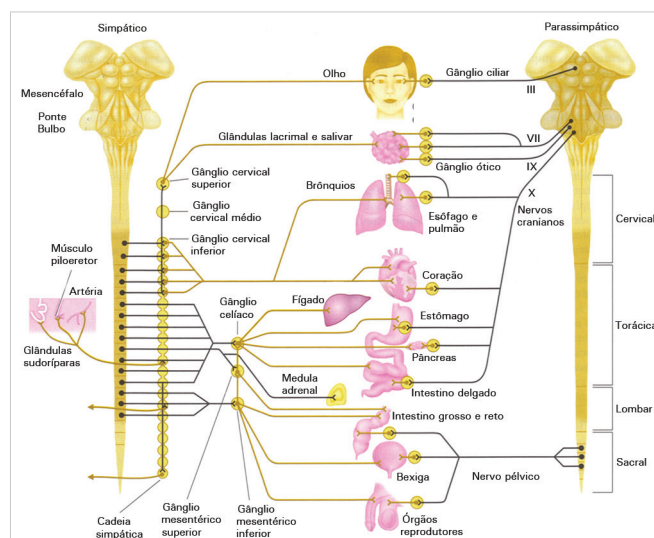


Figura 1. Características gerais dos sistemas nervoso simpático e parassimpático. Modificado de Aires MM. Fisiologia, 2012⁶.

Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares da divisão simpática se originam nos segmentos torácicos (T1 a T12) e lombares (L1 e L2) da medula espinal (divisão tóraco-lombar) (Figura 1). Além disso, a divisão parassimpática apresenta seus gânglios próximos ou nos próprios órgãos efetores viscerais, enquanto os gânglios simpáticos estão localizados próximos da medula espinal. Assim sendo, o comprimento das fibras pré-ganglionares e pós-ganglionares também diferem entre as duas divisões autonômicas. A divisão parassimpática apresenta fibras pré-ganglionares longas e pós-ganglionares curtas, enquanto na divisão simpática o comprimento das fibras pré-ganglionares é curto e o das fibras pós-ganglionares é longo⁷⁻⁹.

A transmissão dos sinais neuronais autonômicos pré-ganglionares para os neurônios pós-ganglionares, assim como dos pós-ganglionares até o órgão efector, é química. Sendo assim, outra diferença importante entre essas duas divisões autonômicas é quanto aos neurotransmissores liberados durante a ativação desses sistemas. Embora todos os neurônios pré-ganglionares sejam colinérgicos, sendo a acetilcolina o seu neurotransmissor, os neurotransmissores liberados nas fibras pós-ganglionares diferem entre esses dois sistemas. Todos os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos são potencialmente colinérgicos e contêm a enzima colina acetiltransferase¹⁰. Entretanto, nem todos os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos parecem usar a acetilcolina como neurotransmissor. Os principais efeitos de algumas vias pós-ganglionares parassimpáticas parecem ser mediados por co-transmissores como, por exemplo, o óxido nítrico e o polipeptídeo intestinal vasoativo, os quais são sintetizados nesses mesmos neurônios. A maioria dos neurônios simpáticos são adrenérgicos e usam a noradrenalina como neurotransmissor. Entretanto, alguns neurônios simpáticos pós-ganglionares são colinérgicos¹¹.

Os receptores adrenérgicos podem ser do tipo alfa (α_1 e α_2) ou beta (β_1 , β_2 , β_3) (Tabela 1). Embora existam exceções, a ativação dos receptores α_1 e β_1 induz excitação (α_1 : vasoconstrição e aumento da sudorese nas palmas das mãos e nas solas dos pés; β_1 : aumento da força e frequência de contração ventricular, degradação de triacilgliceróis no tecido adiposo); enquanto a estimulação dos receptores α_2 e β_2 produz inibição (α_2 : vasodilatação em alguns vasos sanguíneos e diminuição da secreção de insulina; β_2 : dilatação das vias aéreas e glicogenólise hepática). Por sua vez, os receptores β_3 presentes no tecido adiposo quando estimulados levam à produção de calor (termogênese). As fibras pré-ganglionares simpáticas também fazem sinapse com a medula das adrenais, que liberam catecolaminas (noradrenalina e adrenalina) diretamente no sangue (cerca de 80% de adrenalina e 20% de noradrenalina). Os receptores colinérgicos são divididos em nicotínicos (pré-ganglionares) e muscarínicos (pós-ganglionares parassimpáticos)⁶.

A divisão simpática é mais complexa do que a parassimpática, em parte por inervar mais órgãos, pois, além de suprir as vísceras das cavidades internas do corpo, também supre todas as estruturas das vísceras superficiais do corpo, ou seja, da porção somática, como, por exemplo, as glândulas sudoríparas e os músculos eretores dos pelos, além de suprir toda a musculatura lisa das artérias e veias. A maioria dos neurônios simpáticos pós-ganglionares são agregados nos gânglios paravertebrais ou pré-vertebrais. Os gânglios paravertebrais estão localizados lateralmente à coluna vertebral e são conectados entre si, estabelecendo uma cadeia ganglionar paralela à coluna vertebral, formando o tronco simpático. Os gânglios pré-vertebrais (celíaco, aórtico renal, mesentérico superior e mesentérico inferior) estão localizados na frente da coluna vertebral. Assim sendo, todos os gânglios simpáticos estão localizados distantes de seus órgãos efetores, e, portanto, seus axônios são longos^{7,12}.

Tabela 1. Efeitos da ativação simpática e parassimpática em órgãos alvo*.

Órgão	Ativação Simpática	Receptor
Músculo Cardíaco	Aumento da frequência cardíaca	B_1
	Aumento da contratilidade	B_1
Artérias em:		
Pele de tronco e membros	Vasoconstrição	α_1
Pele e mucosa facial	Vasoconstrição	α_1
Vísceras	Vasoconstrição	α_1
Músculo esquelético	Vasoconstrição	α_1
Coração (coronárias)	Vasoconstrição	α_1
Tecido intracranial	Vasoconstrição	α_1
Glândulas salivares	Vasoconstrição	α_1
Veias	Vasoconstrição	α_1

* Adaptada de: Jänig W. Neurobiology of Homeostasis, 2006.

As células e os órgãos efetores do SNS são a musculatura lisa de todos os órgãos como, por exemplo, dos vasos sanguíneos, o músculo cardíaco e algumas glândulas, como as salivares e sudoríparas. Além disso, o SNS também inerva o tecido adiposo, os hepatócitos, a glândula pineal e os órgãos linfáticos, como o timo e baço. No sistema cardiovascular, a noradrenalina liberada no coração modifica o débito cardíaco (DC) por alteração da força de contração das fibras miocárdicas e/ou a FC. Além disso, a inervação simpática cardíaca pode ser considerada generalizada (nodos, paredes atriais e ventriculares, feixe de His e fibras de Purkinje), possibilitando alterações na frequência e força de contração ventricular. Por sua vez, o vago inerva apenas os nodos, o que determina uma ação direta do sistema nervoso parassimpático somente sobre a FC. Nos vasos de resistência da circulação sistêmica, a liberação de noradrenalina modifica o estado contrátil do músculo liso vascular, induzindo normalmente vasoconstrição, com consequente aumento da resistência vascular periférica⁶. Além disto, o simpático pode exercer efeito trófico sobre as células musculares lisas e miocárdicas¹³.

É importante lembrar que respostas reflexas do SNS permitem ajustes do DC e da resistência vascular periférica, contribuindo para a estabilização e manutenção da PA sistêmica durante diferentes situações fisiológicas. Nesse contexto, sabe-se que pelos menos três arcos reflexos principais estão envolvidos na modulação da atividade simpática para coração e vasos, ligados aos pressorreceptores arteriais (alta pressão), aos receptores cardiopulmonares (baixa pressão) e aos quimorreceptores arteriais.

Neste sentido, a manutenção da PA envolve um controle rígido mediado tanto por mecanismos periféricos quanto centrais, sendo os pressorreceptores arteriais, um dos

principais responsáveis pelo ajuste momento a momento da pressão arterial. Os pressorreceptores são mecanorreceptores constituídos por terminações nervosas livres que se situam na adventícia de grandes vasos (aorta e carótida) e que são estimuladas por deformações das paredes desses vasos, normalmente provocadas pela onda de pressão, e pelas características mecano-elásticas da parede. Na pressão basal, os pressorreceptores descarregam de forma intermitente e sincrônica com a pressão sistólica, na dependência das variações instantâneas da deformação e da tensão vascular induzidas pela PA.

Durante elevações da PA, há grande deformação da parede e ativação dos pressorreceptores que geram os potenciais de ação. Os sinais são conduzidos ao SNC, especificamente ao núcleo do trato solitário (NTS) via nervo glossofaríngeo (fibras carotídeas) e vago (fibras aórticas). Neurônios secundários do NTS excitam neurônios pré-ganglionares do parassimpático localizados no núcleo dorsal motor do vago e no núcleo ambíguo, que, por sua vez, se projetam (eferentes vagais) aos neurônios pós-ganglionares intramurais situados no coração, determinando aumento da atividade vagal e queda da FC.

Os tônus simpáticos para o coração, rins e vasos, por outro lado, são reduzidos, uma vez que outros neurônios do NTS, quando estimulados por aumento da PA, excitam o bulbo ventrolateral caudal, que inibe os neurônios pré-motores simpáticos do bulbo ventrolateral rostral. Ocorre, assim, redução da contratilidade cardíaca e bradicardia e, também, queda da resistência vascular periférica e renal, que levam à redução da PA^{14,15}.

Os receptores cardiopulmonares incluem três grupos de receptores que são ativados por mudanças na pressão nas câmaras cardíacas¹⁶. O primeiro grupo de receptores, localizado nas junções veno-atriais, é ativado pelo enchimento e pela contração atrial. Esses receptores são conectados ao SNC por fibras vagais mielinizadas. A distensão mecânica das junções veno-atriais provoca um aumento na FC devido à elevação da atividade simpática para o nodo sino-atrial sem alterar a atividade das fibras eferentes vagais para o coração ou das fibras simpáticas para o miocárdio. O aumento reflexo da FC ajuda a manter o volume cardíaco relativamente constante durante aumentos no retorno venoso. A distensão mecânica do átrio causa um aumento no débito urinário de água pelo rim. A diurese é secundária à inibição da secreção do hormônio antidiurético e à redução da atividade simpática renal.

O segundo grupo de receptores cardiopulmonares estão difusamente distribuídos através de todas as câmaras do coração, cujas aferências não mielinizadas trafegam pelo vago, comportam-se, quando ativadas, como os mecanorreceptores carotídeos e aórticos, reduzindo a atividade simpática e aumentando a atividade do vago para o coração. A modulação na atividade simpática varia de um território para outro, mas é especialmente importante na regulação da resistência vascular renal. Em algumas situações, os aferentes vagais não mielinizados podem reforçar (na hemorragia) ou se opor (insuficiência cardíaca) à ação dos mecanorreceptores arteriais.

O terceiro grupo de aferentes cardiopulmonares, também difusamente distribuídos por todas as câmaras cardíacas, trafega junto aos aferentes cardíacos simpáticos até a medula espinhal. São aferentes mielinizados e não mielinizados (a maioria) e são ativados por estímulos mecânicos ou por substâncias químicas aplicadas diretamente no epicárdio. Sua importância funcional não está clara, mas parecem ser ativados por estímulos químicos provenientes de áreas isquêmicas do miocárdio, quando também ocorre sensação dolorosa.

Os quimiorreceptores periféricos têm sido menos estudados que os pressorreceptores, mas eles representam um importante grupo de aferências que participam do controle da função autonômica. As trocas gasosas nos pulmões e a excreção de ácidos e base pelos rins são responsáveis pela manutenção em níveis adequados dos valores de pressão parcial de oxigênio (PO_2) e pressão parcial de gás carbônico (PCO_2) e concentração de íons hidrogênio (pH).

São os quimiorreceptores localizados estrategicamente no circuito arterial (corpúsculos aórticos e carotídeos) que detectam os aumentos ou as quedas de PO_2 , PCO_2 e/ou pH e desencadeiam respostas homeostáticas para corrigir essas variações. Além disso, quedas da PO_2 e do pH e/ou elevações de PCO_2 , por exemplo, alteram a frequência dos potenciais das aferências quimiossensíveis que se projetam no NTS, no SNC, determinando alterações na PA. Também a estimulação dos quimiorreceptores aumenta a frequência e a amplitude da respiração, provocando aumento da ventilação que restaura os gases sanguíneos e traz o pH aos valores normais.

No rato, a remoção dos quimiorreceptores carotídeos (os quimiorreceptores aórticos não têm influência funcional) determina hipotensão, provavelmente pela diminuição do tônus simpático periférico¹⁷. Dessa forma, tem sido sugerido que os quimiorreceptores possuam uma influência tônica excitatória sobre o controle cardiovascular, contribuindo para a manutenção da PA e, pelo menos em parte, da resistência vascular periférica.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

Vários são os métodos invasivos e não invasivos utilizados para avaliar a função simpática e parassimpática. Entre eles, a determinação das catecolaminas, a microneurografia, a sensibilidade barorreflexa, a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial nos domínios do tempo e da frequência (análise espectral) podem ser considerados os mais utilizados² e serão brevemente descritos a seguir.

Determinação da concentração de catecolaminas: essa medida é amplamente usada, tendo duas importantes limitações: 1) não fornece informações sobre a função simpática regional, somente sistêmica; 2) a concentração plasmática de noradrenalina depende não só do tônus simpático e de liberação de noradrenalina, mas também de remoção do neurotransmissor do plasma.

Spillover de noradrenalina: este método consiste na infusão de norepinefrina marcada por *tritium* em concentração conhecida, acompanhada da coleta de amostras de sangue, por exemplo, do seio coronário e das veias renais, o que permite medir a liberação do neurotransmissor do coração e dos rins. É uma das formas mais seguras de se estudar a função simpática regional¹⁸.

Bloqueio autonômico farmacológico: o bloqueio farmacológico do coração com atropina e propranolol (ou atenolol) pode ser utilizado tanto na experimentação animal quanto na clínica para quantificar as influências do simpático e parassimpático na FC (tônus); além disso, o duplo bloqueio farmacológico (atropina + propranolol) permite a determinação da frequência cardíaca intrínseca ou de marca-passo. Bloqueadores ganglionares também podem ser utilizados para avaliação do componente neurogênico global e controle cardiovascular¹⁹.

Microneurografia de uma única fibra ou multifibra: permite o registro direto da atividade nervosa simpática pós-ganglionar do leito vascular cutâneo ou muscular. Esta técnica mostra em tempo real a natureza dinâmica da atividade simpática eferente e seu controle reflexo. Os nervos tibiais e peroneiros são os locais preferidos para a inserção dos eletrodos para a avaliação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM). A atividade simpática muscular exibe um padrão de descargas diferente para a condição basal e em resposta a diversos estímulos emocionais ou físicos²⁰. Apesar de obtermos a medida direta da atividade simpática, essa técnica apresenta limitações específicas, tais como: 1) a experiência do investigador e treinamento para a aquisição de sinais com alto padrão de qualidade; 2) a dependência que a amplitude dos disparos possui com relação à posição onde são colocados os eletrodos; 3) a ANSM medida a nível local (musculatura esquelética) pode não refletir as alterações das regiões renal e cardíaca; 4) a permanência do indivíduo em posição estacionária pode limitar o protocolo experimental de interesse, como, por exemplo, durante a realização de exercício dinâmico.

Sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores: este reflexo pode ser ativado pelo estímulo mecânico dos corpos carotídeos, manobra de Valsalva, mudanças posturais e injeção de drogas, os quais induzem modificações de pressão arterial que devem ocasionar modificações da frequência cardíaca e é uma excelente medida de função autonômica²¹. A sensibilidade do controle reflexo da FC comandada pelos pressorreceptores pode ser avaliada por meio das respostas de bradicardia ou taquicardia desencadeadas pela infusão de drogas vasoativas como fenilefrina e nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina, respectivamente.

Variabilidade da PA e da FC: uma maneira estritamente não invasiva, e livre de riscos para avaliação do controle autonômico cardiovascular, é a análise da variabilidade da FC e da PA. A FC instantânea, mensurada pela duração entre sucessivos intervalos RR, apresenta certa variabilidade natural. “Variabilidade da FC” (VFC) é o termo utilizado para descrever

as diferenças entre sucessivos valores de intervalo cardíaco (ou FC instantânea) e pode ser analisada tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência. A análise da VFC no domínio do tempo extrai características estatísticas das séries de sucessivos valores do intervalo cardíaco (séries temporais ou tacograma), gerando vários índices de variabilidade, como: mRR (média dos intervalos RR); SDNN (desvio padrão do tacograma); RMSSD (raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos RR consecutivos); NN50 (número de diferenças entre intervalos RR consecutivos superiores a 50 ms), entre outros²². A análise da VFC no domínio da frequência baseia-se na identificação e quantificação de ritmos presentes em séries temporais de intervalo cardíaco (tacogramas).

A análise espectral é, sem dúvida, o método no domínio da frequência mais utilizado para avaliação da VFC, tendo se tornado um instrumento valioso na avaliação do sistema cardiovascular. Baseando-se no cálculo da magnitude das oscilações da FC, usualmente chamada de densidade espectral de potência (PSD, do inglês *power spectral density*), presentes em função de suas frequências. O espectro da VFC em humanos mostra a presença de oscilações em três faixas de frequências distintas: 1) muito lentas, < 0,04 Hz, ou oscilações de muito baixa frequência (VLF, do inglês *very low frequency*); 2) lentas, entre 0,04 e 0,15 Hz, ou de baixa frequência (LF, do inglês *low frequency*); e 3) rápidas, entre 0,15 e 0,40 Hz, ou de alta frequência (HF, do inglês *high frequency*). A análise espectral pode ser aplicada, também, a outros sinais biológicos, como pressão arterial²³ ou atividade elétrica de nervos autonômicos²⁴, havendo uma perfeita correspondência entre os componentes oscilatórios desses parâmetros e aqueles observados na FC. Na análise espectral da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPA), o componente LF é considerado um marcador da modulação simpática vascular²³, o qual é expresso, exclusivamente, em unidades absolutas, uma vez que a variabilidade total da pressão arterial não se altera durante a excitação simpática. Fatores humorais, como óxido nítrico, fator natriurético atrial, catecolaminas e, sobretudo, o sistema renina-angiotensina, participam na gênese da variabilidade do componente VLF do intervalo cardíaco e da pressão arterial. Além disso, existem evidências de que mecanismos neurais reflexos, mediados pelos pressorreceptores arteriais, também participam na modulação dessas oscilações.

O componente LF do espectro de VPA corresponde às ondas de Mayer, e é usualmente considerado como uma expressão da modulação simpática sobre os vasos e o coração. Com relação à FC, encontra-se bem estabelecido que manobras, nas quais sabidamente há aumento na atividade simpática (mudança postural, estresse mental, hemorragias), tanto clínica como experimentalmente, interferem, sobremaneira, na potência do espectro da FC na faixa de LF. Por exemplo, o ortostatismo súbito, tanto passivo como ativo, é invariavelmente acompanhado, em adolescentes ou adultos saudáveis, por um aumento relativo da PSD, do espectro na faixa de LF, e diminuição da potência, na faixa de HF.

FISIOLOGIA INTEGRATIVA DO SIMPÁTICO: ANTIGOS E NOVOS CONCEITOS

Analisando a organização e as funções tônicas e dos reflexos cardiovasculares descritas previamente nesta revisão, nota-se que a ativação e a desativação tônicas e reflexas do simpático e do parassimpático em condições fisiológicas determinam ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, contribuindo para a estabilização e manutenção da PA sistêmica durante diferentes situações fisiológicas, ampliando a capacidade de adaptação e sobrevivência do organismo^{15,19}. Adicionalmente, o simpático também contribui para o crescimento da parede vascular, influenciando, em consequência, os fatores estruturais. As mudanças vasculares induzidas pela elevação prévia da atividade simpática, como hipertrofia da célula muscular lisa, provavelmente contribuem para a manutenção da pressão arterial elevada²⁵. Neste sentido, a Figura 2 destaca doenças nas quais se observa alterações da função simpática. De fato, são várias as condições de disautonomia que envolvem hiperatividade simpática, tais como a hipertensão arterial, o infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca^{1,2}.

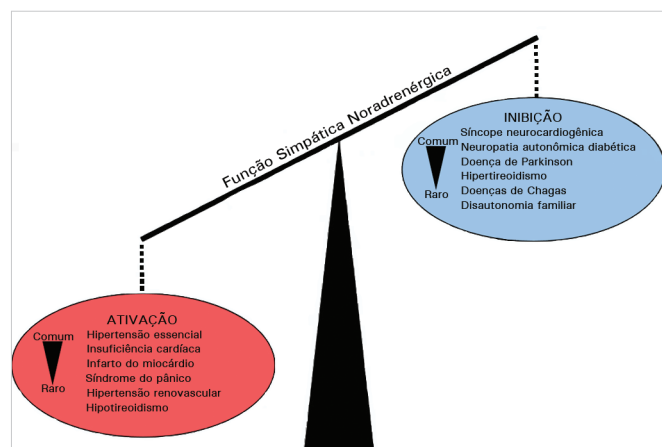


Figura 2. Disautonomias que envolvem alterações da função simpática. Modificado de De Angelis et al., 2004².

Mais recentemente, o grupo de pesquisadores coordenados pelo Dr. Tracey tem publicado artigos que demonstram o papel do SNA como modulador de respostas inflamatórias em alguns processos de doenças^{26,27}. Um artigo publicado na *Nature* mostrou que a descarga vagal eferente sobre o baço inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias e a inflamação sistêmica, identificando uma função imunológica do nervo vago em modelo experimental²⁸. Além disto, uma revisão publicada na *Nature* mostrou evidências que moléculas bioativas (inflamatórias) secretadas pelos adipócitos (e macrófagos infiltrados neste tecido) podem levar ao estresse oxidativo e à disfunção endotelial, aumentando o risco cardiovascular²⁹. De fato, recentemente evidenciamos que o consumo crônico de frutose em camundongos induziu aumento

da modulação simpática cardíaca e vascular, a qual precedeu alterações em leptina, resistência à insulina ou perfil lipídico plasmático³⁰.

Reforçando estes estudos experimentais, Hellstrom³¹, em artigo publicado na *Medical Hypotheses*, apresentou evidências de que o desenvolvimento de um grupo de doenças, como hipertensão, diabetes e doença cardíaca isquêmica, é favorecido pelo aumento da atividade simpática neural, resultando em disfunção endotelial, dislipidemia, resistência à insulina, inflamação e estresse oxidativo²⁸. Ou seja, mesmo antes da doença estabelecida, na simples presença de fatores de risco, já se observa disfunção do SNA (aumento do simpático e/ou redução do parassimpático). Estes achados em conjunto reforçam a hipótese de que alterações na função simpática possa ser o fator desencadeador da secreção de biomoléculas envolvidas na gênese das disfunções cardiometabólicas.

Concluindo, quando falamos em disfunção autonômica estamos nos referindo àquelas condições nas quais a função autonômica se modificou de maneira a contribuir negativamente para a saúde. Essas mudanças têm sido quantificadas pelas diferentes formas de medida da atividade autonômica, já descritas anteriormente e, em especial, a atividade simpática, que tem permitido estimar a contribuição desse sistema nas alterações associadas à doença cardiovascular e apontado para a hiperatividade simpática na fisiopatologia da hipertensão e da insuficiência cardíaca, conforme será discutido nos capítulos seguintes.

REFERÊNCIAS

1. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, Straus SE, Eisenhofer G. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med.* 2002;137(9):753-63. PMID: 12416949 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00011>
2. De Angelis K, Santos MSB, Irigoyen MC. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. *Rev Soc Cardiol Rio Gd Sul.* 2004;13(3).
3. Langley JN. The autonomic nervous system. *Brain.* 1903;26(1):1-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/26.1.1>
4. Langley JN. The sympathetic and related nervous system of vertebrates (autonomic nervous system). *Ergeb Physiol.* 1903;27(2):818-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02320963>
5. Cannon WB. *The Wisdom of the body.* Nova Iorque: W.W. Norton; 1939. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-193907000-00031>
6. Cravo S, Baldo VC. Sistemas neurovegetativos. In: Aires MM, ed. *Fisiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. p.347-51.
7. Pick J. *The autonomic nervous system: morphological, comparative, clinical and surgical aspects.* Lippincott: Philadelphia; 1970. p.293.
8. Gray H. *Gray's Anatomy.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1918.
9. Brodal P. *The central nervous system: structure and function.* 2th ed. New York: Oxford; 1998.
10. Keast JR, Luckensmeyer GB, Schemann M. All pelvic neurons in male rats contain immunoreactivity for the synthetic enzymes of either noradrenaline or acetylcholine. *Neurosci Lett.* 1995;196(3):209-12. PMID: 7501285 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11874-V](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(95)11874-V)
11. Jänig W. *The integrative action of the autonomic nervous system: neurobiology of homeostasis.* Edinburgh: Cambridge University Press; 2006. p.213-87.
12. Baron R, Jänig W, McLachlan EM. On the anatomical organization of the lumbosacral sympathetic chain and the lumbar splanchnic nerves of the cat--Langley revisited. *J Auton Nerv Syst.* 1985;12(4):289-300. PMID: 3998394 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0165-1838\(85\)90044-X](http://dx.doi.org/10.1016/0165-1838(85)90044-X)

13. Victor RG, Mark AL. The sympathetic nervous system in human hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven; 1995. p.755-73.
14. Michelini LC. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. In: Aires MM, ed. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. p.566-85.
15. Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, Michelini LC. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2003;13(1):20-45.
16. Shepperd JT, Vanhoutte PM. The human cardiovascular system: facts and concepts. New York: Raven Press;1979.
17. Irigoyen MC, Moreira ED, Cestari IA, Krieger EM. The relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure after selective denervation of baroreceptors and chemoreceptors. Braz J Med Biol Res. 1991;24(2):219-22.
18. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. Physiol Rev. 1990;70(4):963-85. PMID: 1977182
19. Franchini KG, Krieger EM. Bradycardic responses to vagal stimulation and methacholine injection in sinoaortic denervated rats. Braz J Med Biol Res. 1989;22(6):757-60. PMID: 2695197
20. Wallin BG, Fagius J. Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. Ann Rev Physiol.1988;50:565-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ph.50.030188.003025>
21. Ferrer MT, Kennedy WR, Sahinen F. Baroreflexes in patients with diabetes mellitus. Neurology. 1991;41(9):1462-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.9.1462>
22. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93(5):1043-65. PMID: 8598068 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
23. Stauss HM. Power spectral analysis in mice: What are the appropriate frequency bands? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;292(2):R902-3. PMID: 17038437
24. Pagani M, Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. J Hypertens. 2000;18(12):1709-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-200018120-00002>
25. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. Hypertension. 1990;16(1):89-101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.16.1.89>
26. Tracey KJ. The inflammatory reflex. Nature. 2002;420(6917):853-9. PMID: 12490958 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature01321>
27. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Clin Invest. 2007;117(2):289-96. PMID: 17273548 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI30555>
28. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature. 2000;405(6785):458-62. PMID: 10839541 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35013070>
29. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Nature. 2006;444(7121):875-80. PMID: 17167476 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature05487>
30. De Angelis K, Senador DD, Mostarda C, Irigoyen MC, Morris M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;302(8):R950-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00450.2011>
31. Hellstrom HR. The altered homeostatic theory: A hypothesis proposed to be useful in understanding and preventing ischemic heart disease, hypertension, and diabetes--including reducing the risk of age and atherosclerosis. Med Hypotheses. 2007;68(2):415-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2006.05.031>