GUYTON & HALL

FUNDAMENTOS DE FISIOLOGIA



SAUNDERS

ELSEVIER

HALL

TRADUÇÃO DA 12ª EDIÇÃO

Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia

12ª Edição

John E. Hall, PhD

Arthur C. Guyton Professor and Chair, Department of Physiology and Biophysics, Associate Vice Chancellor for Research, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi

SAUNDERS

Copyright

© 2012 Elsevier Editora Ltda.

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-4543-1

Copyright © 2012, 2006, 2001, 1998 by Saunders Inc., an imprint of Elsevier Inc. This edition of Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology, 12th edition, by John E. Hall, is published by arrangement with Elsevier Inc.

ISBN: 978-1-4160-5451-1

Capa

Folio Design

Editoração Eletrônica

Rosane Guedes

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar

20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ
Rua Quintana, nº 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
sac@elsevier.com.br

Preencha a ficha de cadastro no final deste livro e receba gratuitamente informações sobre os lançamentos e promoções da Elsevier.

Consulte também nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

NOTA

O conhecimento médico está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e na terapia à base de fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada fármaco a ser administrado, para verificar a dose recomendada, o método e a duração da administração e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base na experiência e contando com o conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um individualmente. Nem o editor nem o autor assumem qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas ou a propriedade originada por esta publicação.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

H184f

Hall, John E. (John Edward), 1946-

Fundamentos de Guyton e Hall fisiologia / John E. Hall ; [ilustrações por Michael Schenk e Walter Cunningham ; tradução Maria Inês Correa ... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2012.

752 p. : il. ; 21 cm

Tradução de: Pocket companion to Guyton and Hall text-book of medical physiology, 12th ed

Livro de bolso para uso conjunto com: Tratado de fisiologia médica, 12. ed., 2011

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-352-4543-1

1. Fisiologia humana - Manuais, guias, etc. 2. Fisiopatologia - Manuais, guias, etc. I. Guyton, Arthur C. 1919-2003. II. Título. III. Título: Guyton e Hall fisiologia. IV. Título: Fisiologia.

11-6530.

CDD: 612

CDU: 612

29.09.11

30.09.11

030006


CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

Revisão Científica e Tradução

Revisão Científica

Alex Christian Manhães (Caps. 49 a 52, 54 a 61)

Professor Adjunto do Departamento de Ciências Fisiológicas do

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, do Centro

Biomédico da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Graduação em Medicina (UERJ), Mestrado em Biofísica (UFRJ) e

Doutorado em Biologia [Neurofisiologia] (UERJ)

Anderson Ribeiro Carvalho (Caps. 9 a 13, 37 a 44, 84)

Professor do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia

do Rio de Janeiro (IFRJ)

Doutor em Fisiopatologia (UERJ)

Claudio de Azevedo Canetti (Caps. 32 a 36)

Formado em Ciências Biológicas pela UERJ

Mestrado e PhD em Farmacologia pela Faculdade de Medicina

de Ribeirão Preto (USP)

Pós-doutorado pela Universidade de Michigan, EUA

Claudio Filgueiras (Caps. 4 a 8, 25 a 31)

Professor Adjunto do Departamento de Ciências Fisiológicas do

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, do Centro

Biomédico da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Doutor em Biologia pela Universidade do Estado do Rio de

Janeiro

Paolo Villela (Caps. 14 a 24)

Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia

Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de

Janeiro (UFRJ)

Professor de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Grande Rio (Unigranrio)

Patricia Lisboa (Caps. 62 a 83)

Professora Adjunta do Departamento de Ciências Fisiológicas do

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, do Centro

Biomédico da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Graduação em Ciências Biológicas (UERJ), Mestrado em Ciências (UFRJ) e Doutorado em Ciências (UFRJ)

Yael de Abreu Villaça (Caps. 1 a 3, 45 a 48, 53, Índice)

Professora do Departamento de Ciências Fisiológicas do Instituto

de Biologia Roberto Alcântara Gomes, do Centro Biomédico da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Graduação em Ciências Biológicas (UERJ), Mestrado em Biologia
(UERJ) e Doutorado em Biologia (UERJ),
Pós-doutorado em Toxicologia do Desenvolvimento

Tradução

Alexandre Soares (Caps. 45, 46, 80)

Formado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de
Janeiro (UFRJ)
Especialista em Clínica Médica e Endocrinologia pelo Instituto
Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE - RJ)
Carlos André Oighenstein (Caps. 65, 66, 84)
Especialista em Língua Inglesa pela Pontifícia Universidade
Católica do Rio de Janeiro (PUC/RJ)
Claudia Coana (Caps. 25 a 28)
Tradutora
Danielle Branco (Caps. 62 a 64)
Licenciatura em Ciências Biológicas
Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Biologia Humana
Experimental (UERJ)

Mestranda pelo Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia
Clínica e Experimental (UERJ)
Edianez Chimello (Caps. 43, 44)
Tradutora
Maria Inês Corrêa Nascimento (Caps. 29 a 31, 37 a 42)
Bacharel em Letras (Tradução Bilíngue) - PUC/RJ
Patrícia Dias Fernandes (Caps. 1 a 8, 32 a 36, 67 a 73, Índice)
Professora Associada de Farmacologia do Programa de Desenvolvimento de Fármacos do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da UFRJ
Pós-doutora em Imunologia pelo Departamento de Imunologia
da USP
Mestre e Doutora em Química Biológica pelo Departamento de
Bioquímica Médica da UFRJ
Biomédica pela Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Patrícia Lisboa (Caps. 74 a 79)
Professora Adjunta do Departamento de Ciências Fisiológicas
do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Centro
Biomédico da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Graduação em Ciências Biológicas (UERJ), Mestrado e Doutorado em Ciências (UFRJ)
Raimundo Rodrigues Santos (Caps. 54 a 61)
Médico Especialista em Neurologia e Neurocirurgia

Mestre em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de

Janeiro (UERJ)

Silvia Spada (Caps. 47, 48)

Especialização em Tradução (cursos extracurriculares) pela

Universidade de São Paulo (USP)

Bacharel em Letras pela Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências

Humanas da USP

Soraya Imon de Oliveira (Caps. 9 a 24)

Biomédica pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Especialista em Imunopatologia e Sorodiagnóstico pela

Faculdade de Medicina da UNESP

Doutora em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas

da Universidade de São Paulo (ICB-USP)

Taís Fontoura de Almeida (Caps. 49 a 53, 81 a 83)

Mestre em Patologia pela Universidade Federal da Bahia

Doutora em Patologia pela Universidade Federal da Bahia

Pós-doutora no Departamento de Histologia, Universidade do

Estado do Rio de Janeiro

Colaboradores

Thomas H. Adair, PhD

Professor of Physiology and Biophysics, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi

Fisiologia da Membrana, do Nervo e do Músculo, (Capítulos 4 a 8)

Respiração, (Capítulos 37 a 42)

Fisiologia da Respiração, do Espaço e do Mergulho em Alto Mar, (Capítulos 43, 44)

Fisiologia Gastrointestinal, (Capítulos 62 a 66)

David J. Dzielak, PhD

Professor of Surgery, Professor of Health Sciences, Associate Professor of Physiology and Biophysics, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi

Células Sanguíneas, Imunidade e Coagulação Sanguínea, (Capítulos 32 a 36)

O Sistema Nervoso: A. Princípios Gerais e Fisiologia Sensorial, (Capítulos 45 a 48)

O Sistema Nervoso: B. Os Sentidos Especiais, (Capítulos 49 a 53)

O Sistema Nervoso: C. Neurofisiologia Motora e Integrativa, (Capítulos 54 a 59)

John E. Halll, PhD

Arthur C. Guyton Professor and Chair, Department of Physiology and Biophysics

Associate Vice Chancellor for Research, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi

Introdução à Fisiologia: A Célula e a Fisiologia Geral, (Capítulos 1 a 3)

A Circulação, (Capítulos 14 a 19)

Fluidos Corporais e Rins, (Capítulos 25 a 31)

O Sistema Nervoso: C. Neurofisiologia Motora e Integrativa, (Capítulos 60 e 61)

Metabolismo e Regulação da Temperatura, (Capítulos 67 a 73)

Endocrinologia e Reprodução, (Capítulos 79 a 83)

Thomas E. Lohmeier, PhD

Professor of Physiology and Biophysics, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi

Endocrinologia e Reprodução, (Capítulos 74 a 78)

R. Davis Manning, PhD

Professor of Physiology and Biophysics, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi

O Coração, (Capítulos 9 a 13)

A Circulação, (Capítulos 20 a 24)

Fisiologia do Esporte, (Capítulo 84)

Apresentação

A fisiologia humana é a disciplina que une as ciências básicas à medicina clínica. É integrativa e abrange desde o estudo das moléculas e dos componentes subcelulares até o estudo dos sistemas de órgãos e suas interações, o que nos permite sermos seres humanos. Como a fisiologia humana é uma disciplina em rápida expansão e de âmbito abrangente, a vasta quantidade de informações potencialmente aplicáveis à prática da medicina pode ser esmagadora. Portanto, um de nossos objetivos ao escrever este "livro de bolso" foi filtrar essa enorme quantidade de informações e apresentá-la em um livro pequeno o suficiente para ser transportado com facilidade e utilizado com frequência, mas que contenha os princípios básicos da fisiologia necessários ao estudo da medicina.

Este manual destina-se a acompanhar o livro *Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica*, 12ª edição, mas não deve ser utilizado como seu substituto. Ele foi idealizado para servir como uma concisa visão geral dos fatos e conceitos mais importantes do *Tratado*, apresentado de maneira a facilitar a rápida compreensão dos princípios fisiológicos básicos. Algumas das mais importantes características deste manual são:

- Foi planejado para servir de guia aos estudantes que desejam revisar um grande volume de material do *Tratado* com rapidez e eficiência. Os títulos das seções expressam de maneira sucinta os principais conceitos dos parágrafos. Assim, ao estudar primeiro os títulos dos parágrafos, o estudante pode revisar rapidamente muitos dos principais conceitos do *Tratado*.
- O índice equipara-se ao do *Tratado*, e os principais tópicos trazem remissivas às páginas do livro-texto. Esse livro foi atualizado em paralelo com o *Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica*, 12ª edição.
- O tamanho do livro foi restrito para se adaptar ao fácil transporte, funcionando como fonte de informações imediata, quando necessário.

Ainda que o conteúdo do livro compreenda os fatos mais importantes necessários ao estudo da fisiologia, não possui os detalhes enriquecedores dos conceitos fisiológicos ou exemplos clínicos de fisiologia anormal do *Tratado*. Portanto, recomendamos que esse livro seja usado em conjunto com o *Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica,* 12ª edição.

Sou grato a cada um dos colaboradores por seu cuidadoso trabalho. Os autores colaboradores foram selecionados por seu conhecimento de fisiologia e sua habilidade em apresentar com eficácia as informações aos estudantes.

Envidamos os melhores esforços para tornar este livro o mais preciso possível e esperamos que ele seja valioso para o estudo da fisiologia. Seus comentários e sugestões sobre maneiras de melhorar o livro são sempre muito bem-vindos.

John E. Halll, PhD

Jackson, Mississippi

Table of Contents

Cover

Copyright

Revisão Científica e Tradução

Colaboradores

Apresentação

UNIDADE I: Introdução à Fisiologia: A Célula e Fisiologia Geral

- CAPÍTULO 1: Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do “Ambiente Interno”
- CAPÍTULO 2: Célula e suas Funções
- CAPÍTULO 3: Controle Genético da Síntese Proteica, Função Celular e Reprodução Celular

UNIDADE II: Fisiologia da Membrana, do Nervo e do Músculo

- CAPÍTULO 4: Transporte de Substância através de Membranas Celulares

CAPÍTULO 5: Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação

CAPÍTULO 6: Contração do Músculo Esquelético

CAPÍTULO 7: Excitação do Músculo Esquelético: Transmissão Neuromuscular e Acoplamento Excitação-Contração

CAPÍTULO 8: Excitação e Contração do Músculo Liso

UNIDADE III: O Coração

CAPÍTULO 9: Músculo Cardíaco, O Coração Como Bomba e Função das Valvas Cardíacas

CAPÍTULO 10: Excitação Rítmica do Coração

CAPÍTULO 11: Eletrocardiograma Normal

CAPÍTULO 12: Interpretação Eletrocardiográfica das Anomalias do Músculo Cardíaco e do Fluxo Sanguíneo Coronário: Análise Vetorial

CAPÍTULO 13: Arritmias Cardíacas e sua Interpretação Eletrocardiográfica

UNIDADE IV: Circulação

CAPÍTULO 14: Visão Geral da Circulação: Biofísica da Pressão, Fluxo e Resistência

CAPÍTULO 15: Distensibilidade Vascular e Funções dos Sistemas Arterial e Venoso

CAPÍTULO 16: Microcirculação e Sistema Linfático: Trocas de Líquido no Capilar, Fluido Intersticial e Fluxo de Linfa

CAPÍTULO 17: Controle Local e Humoral do Fluxo Sanguíneo Tecidual

CAPÍTULO 18: Regulação Neural da Circulação e Controle Rápido da Pressão Arterial

CAPÍTULO 19: Papel dos Rins no Controle a Longo Prazo da Pressão Arterial e na Hipertensão: O Sistema Integrado para Regulação da Pressão Arterial

CAPÍTULO 20: Débito Cardíaco, Retorno Venoso e Suas Regulações

CAPÍTULO 21: Fluxo Sanguíneo Muscular e Débito Cardíaco Durante o Exercício; a Circulação Coronária e a Doença Cardíaca Isquêmica

CAPÍTULO 22: Insuficiência Cardíaca

CAPÍTULO 23: Válvulas e Bulhas Cardíacas; Defeitos Cardíacos Valvulares e Congênitos

CAPÍTULO 24: Choque Circulatório e Seu Tratamento

UNIDADE V: Fluidos Corporais e Rins

CAPÍTULO 25: Compartimentos dos Fluidos Corporais: Fluidos Extracelular e Intracelular; Edema

CAPÍTULO 26: Produção de Urina pelos Rins: I. Filtração Glomerular, Fluxo Sanguíneo Renal e o Controle de Ambos

CAPÍTULO 27: Produção de Urina pelos Rins: II. Reabsorção e Secreção Tubulares

CAPÍTULO 28: Concentração e Diluição da Urina; Regulação da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

CAPÍTULO 29: Regulação Renal de Potássio, Cálcio, Fosfato e Magnésio: Integração de Mecanismos Renais para o Controle do Volume Sanguíneo e do Volume do Líquido Extracelular

CAPÍTULO 30: Regulação do Equilíbrio Ácido-Base

CAPÍTULO 31: Diuréticos e Doenças Renais

UNIDADE VI: Células Sanguíneas, Imunidade e Coagulação Sanguínea

CAPÍTULO 32: Hemácias, Anemia e Policitemia

CAPÍTULO 33: Resistência do Corpo à Infecção: I. Leucócitos, Granulócitos, Sistema Monócito-Macrófago e Inflamação

CAPÍTULO 34: Resistência do Corpo à Infecção: II. Imunidade e Imunidade Inata Alérgica

CAPÍTULO 35: Tipos Sanguíneos; Transfusão; Transplante de Tecido e Órgãos

CAPÍTULO 36: Hemostasia e Coagulação Sanguínea

UNIDADE VII: Respiração

CAPÍTULO 37: Ventilação Pulmonar

CAPÍTULO 38: Circulação Pulmonar, Edema Pulmonar, Liquido Pleural

CAPÍTULO 39: Princípios Físicos da Troca Gasosa; Difusão de Oxigênio e Dióxido de Carbono Através da Membrana Respiratória

CAPÍTULO 40: Transporte de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Sangue e nos Liquidos Teciduais

CAPÍTULO 41: Regulação da Respiração

CAPÍTULO 42: Insuficiência Respiratória – Fisiopatologia, Diagnóstico, Oxigenoterapia

UNIDADE VIII: Fisiologia da Aviação, do Espaço e do Mergulho em Alto Mar

CAPÍTULO 43: Fisiologia da Aviação, das Altitudes Elevadas e do Espaço

CAPÍTULO 44: Fisiologia do Mergulho em Alto Mar e Outras Condições Hiperbáricas

UNIDADE IX: O Sistema Nervoso: A. Princípios Gerais e Fisiologia Sensorial

CAPÍTULO 45: Organização do Sistema Nervoso, Funções Básicas das Sinapses e Neurotransmissores

CAPÍTULO 46: Receptores Sensoriais, Circuitos Neuronais para o Processamento da Informação

CAPÍTULO 47: Sensações Somáticas: I. Organização Geral, os Sentidos Tátil e de Posição

CAPÍTULO 48: Sensações Somáticas: II. Dor, Cefaleia e Sensações Térmicas

UNIDADE X: O Sistema Nervoso: B. Os Sentidos Especiais

CAPÍTULO 49: O Olho: I. Óptica da Visão

CAPÍTULO 50: O Olho: II. Funções Receptora e Neural da Retina

CAPÍTULO 51: O Olho: III. Neurofisiologia Central da Visão

CAPÍTULO 52: O Sentido da Audição

CAPÍTULO 53: Os Sentidos Químicos – Gustação e Olfação

UNIDADE XI: O Sistema Nervoso: C. Neurofisiologia Motora e Integrativa

CAPÍTULO 54: Funções Motoras da Medula Espinal; os Reflexos Medulares

CAPÍTULO 55: Controle da Função Motora Cortical e pelo Tronco Cerebral

CAPÍTULO 56: Contribuições do Cerebelo e dos Núcleos da Base para o Controle Motor Geral

CAPÍTULO 57: Córtex Cerebral, Funções Intelectuais do Cérebro, Aprendizado e Memória

CAPÍTULO 58: Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro – O Sistema Límbico e o Hipotálamo

CAPÍTULO 59: Estados da Atividade Cerebral – Sono, Ondas Cerebrais, Epilepsia, Psicoses

CAPÍTULO 60: O Sistema Nervoso Autônomo e a Medula da Suprarrenal

CAPÍTULO 61: Fluxo Sanguíneo Cerebral, Líquido Cerebrospinal e Metabolismo Cerebral

UNIDADE XII: Fisiologia Gastrointestinal

CAPÍTULO 62: Princípio Geral da Função Gastrointestinal – Motilidade, Controle Nervoso e Circulação Sanguínea

CAPÍTULO 63: Propulsão e Mistura do Alimento no Trato Alimentar

CAPÍTULO 64: Função Secretora do Trato Alimentar

CAPÍTULO 65: Digestão e Absorção no Trato Gastrointestinal

CAPÍTULO 66: Fisiologia dos Transtornos Gastrointestinais

UNIDADE XIII: Metabolismo e Regulação da Temperatura

CAPÍTULO 67: Metabolismo dos Carboidratos e Formação de Trifosfato de Adenosina

CAPÍTULO 68: Metabolismo Lipídico

CAPÍTULO 69: Metabolismo Proteico

CAPÍTULO 70: O Fígado Como um Órgão

CAPÍTULO 71: Equilíbrio da Dieta; Regulação da Alimentação; Obesidade e Fome; Vitaminas e Minerais

CAPÍTULO 72: Energéticos e Taxa Metabólica

CAPÍTULO 73: Regulação da Temperatura Corporal e Febre

UNIDADE XIV: Endocrinologia e Reprodução

CAPÍTULO 74: Introdução à Endocrinologia

CAPÍTULO 75: Hormônios Hipofisários e seu Controle pelo Hipotálamo

CAPÍTULO 76: Hormônios Metabólicos da Tireoide

CAPÍTULO 77: Hormônios Adrenocorticais

CAPÍTULO 78: Insulina, Glucagon e Diabetes Melito

CAPÍTULO 79: Paratormônio, Calcitonina e Metabolismo de Cálcio e Fosfato, Vitamina D, Osso e Dente

CAPÍTULO 80: Funções Reprodutivas e Hormonais do Homem (e Função da Hipófise)

CAPÍTULO 81: Fisiologia Feminina Antes da Gravidez e Hormônios Femininos

CAPÍTULO 82: Gravidez e Lactação

CAPÍTULO 83: Fisiologia Fetal e Neonatal

UNIDADE XV: Fisiologia do Esporte

CAPÍTULO 84: Fisiologia do Esporte

Índice

UNIDADE I
Introdução à Fisiologia: A Célula e Fisiologia Geral

CAPÍTULO 1

Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do "Ambiente Interno"

O objetivo da fisiologia é a compreensão da *função* dos organismos vivos e seus componentes. Na fisiologia humana, estamos preocupados com as características do corpo humano que permitem sentir o meio ambiente, movimentar-se, pensar, comunicar, reproduzir e realizar todas as funções que nos possibilitam sobreviver e desenvolver como seres vivos.

A fisiologia humana é um assunto amplo que inclui as funções das moléculas e componentes subcelulares; tecidos; órgãos; sistemas corporais, tais como o sistema cardiovascular; e a interação e comunicação entre eles. A fisiologia

caracteriza-se por procurar integrar as funções de todas as partes do corpo humano para compreendê-lo como um todo. A vida humana baseia-se nesse funcionamento total, que é muito mais complexo do que a soma das funções de células, tecidos e órgãos individualmente.

As Células São as Unidades Vivas do Corpo.

Cada órgão é um agregado de muitas células unidas por estruturas intercelulares de suporte. Todo o corpo contém cerca de 75 a 100 trilhões de células, cada uma adaptada para realizar funções específicas. Estas funções são coordenadas por diversos sistemas regulatórios que atuam em células, tecidos, órgãos e sistemas corporais.

Embora as células do corpo sejam diferentes umas das outras em suas funções específicas, todas possuem certas características básicas. Por exemplo, (1) o oxigênio se combina com produtos da quebra da gordura, carboidratos ou proteínas para liberar energia necessária ao funcionamento normal das células; (2) a maioria das células tem a capacidade de se reproduzir e, sempre que são destruídas, as remanescentes, com frequência, geram novas células, até que o número apropriado seja restaurado; e (3) as células são banhadas em fluido extracelular, cujos constituintes são controlados de forma precisa.

Mecanismos “Homeostáticos” dos Principais Sistemas Funcionais (p. 4)

Essencialmente, todos os órgãos e tecidos do corpo realizam funções que ajudam a manter os constituintes do fluido

extracelular relativamente constantes, uma condição chamada de *homeostasia*. A maior parte da nossa discussão sobre fisiologia tem como foco os mecanismos pelos quais células, tecidos e órgãos contribuem para a homeostasia.

Transporte do Fluido Extracelular e Sistemas de Mistura – o Sistema Circulatório Sanguíneo

O fluido extracelular é transportado através do corpo em dois estágios. O primeiro é o movimento do sangue em todo o *sistema circulatório* e o segundo é o movimento do fluido entre os capilares e as células. O sistema circulatório mantém os fluidos internos continuamente misturados por bombas sanguíneas através do sistema vascular. À medida que o sangue passa através dos capilares, uma grande porção se difunde para o fluido intersticial que se encontra entre as células e do fluido intersticial para os capilares, permitindo a troca contínua de substância entre as células e o fluido intersticial e entre o fluido intersticial e o sangue.

Origem dos Nutrientes no Fluido Extracelular

- O *sistema respiratório* fornece oxigênio para o corpo e remove o dióxido de carbono.
- O *sistema gastrointestinal* digere alimentos e absorve vários nutrientes, incluindo carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos, para o fluido extracelular.
- O *fígado* altera a composição química de substâncias absorvidas para formas mais utilizáveis, e outros tecidos do corpo (p. ex., células adiposas, rins, glândulas endócrinas)

modificam as substâncias absorvidas ou as armazenam até que sejam necessárias.

- O *sistema musculoesquelético* consiste de músculos esqueléticos, ossos, tendões, articulações, cartilagens e ligamentos. Sem esse sistema, o corpo não poderia se locomover para um local apropriado a fim de obter os alimentos necessários para a nutrição. Esse sistema também fornece proteção aos órgãos internos e suporta o corpo.

Remoção dos Produtos Finais do Metabolismo (p. 5)

- O *sistema respiratório* não somente fornece oxigênio para o fluido extracelular como também remove o dióxido de carbono produzido pelas células, liberado a partir do sangue dentro dos alvéolos e então para o ambiente externo.
- Os *rins* excretam a maioria dos produtos da degradação, exceto dióxido de carbono. Os rins têm papel principal na regulação da composição do fluido extracelular por meio do controle da excreção de sais, água e produtos da degradação das reações químicas das células. Por meio do controle dos volumes de fluidos corporais e suas composições, os rins também regulam o volume de sangue e a pressão sanguínea.
- O *fígado* elimina certos produtos da degradação produzidos no corpo, assim como substâncias tóxicas ingeridas.

Regulação das Funções Corporais

- O *sistema nervoso* direciona a atividade do sistema muscular, proporcionando assim a locomoção. Ele também controla as funções de diversos órgãos internos por meio do sistema nervoso autônomo, nos permitindo sentir o ambiente interno e externo e sermos pessoas inteligentes para obter as condições mais vantajosas para a sobrevivência.
- Os *sistemas hormonais* controlam a maioria das funções metabólicas das células, tais como crescimento, taxa de metabolismo e atividades especiais associadas à reprodução. Os hormônios são secretados na corrente sanguínea e transportados para os tecidos para auxiliar na regulação da função celular.

Proteção do Corpo

- O *sistema imune* fornece ao corpo os mecanismos de defesa que o protegem contra invasores externos, tais como bactérias e vírus, aos quais o corpo é exposto diariamente.
- O *sistema tegumentar*, composto principalmente pela pele, fornece proteção contra ferimentos, defesa contra invasores externos e proteção dos tecidos subjacentes contra a desidratação. A pele também serve para regular a temperatura corporal.

Reprodução

O *sistema reprodutivo* permite a formação de novos seres humanos. Mesmo esta pode ser considerada uma função homeostática porque gera novos corpos nos quais trilhões de células adicionais podem existir em um ambiente interno bem regulado.

Sistemas de Controle do Corpo (p. 6)

O corpo humano possui milhares de sistemas de controle que são essenciais para a homeostasia. Por exemplo, os sistemas genéticos operam em todas as células para controlar as funções intracelulares assim como as extracelulares. Outros sistemas de controle funcionam dentro de órgãos ou através de todo o corpo para controlar as interações entre os órgãos.

A regulação da concentração de oxigênio e de dióxido de carbono no fluido extracelular é um bom exemplo dos múltiplos sistemas de controle que funcionam conjuntamente. Por exemplo, o sistema respiratório funciona em associação com o sistema nervoso. Quando a concentração de dióxido de carbono aumenta acima do normal, o centro respiratório é estimulado, fazendo com que a pessoa respire rápida e profundamente. Isso aumenta a expiração do dióxido de carbono e assim o remove do sangue e do fluido extracelular até que a concentração retorne ao normal.

Variações Normais de Importantes Constituintes do Fluido Extracelular

A Tabela 1-1 mostra alguns dos constituintes do fluido extracelular junto com seus valores normais, variações normais e limites máximos que podem vigorar por curtos períodos sem provocar a morte. Note os estreitos limites dessas variações; níveis fora desses limites normalmente são a causa ou o resultado de doenças.

Tabela 1-1 Alguns importantes constituintes e características físicas do fluido extracelular, faixa normal de controle e limites não letais aproximados para curtos períodos.

Parâmetro	Unidades	Média dos valores normais	Variações normais	Limites não letais aproximados
Oxigênio	mmHg	40	35-45	10-1.000
Dióxido de carbono	mmHg	40	35-45	5-80
Íon sódio	mmol/L	142	138-146	115-175
Íon potássio	mmol/L	4,2	3,8-5,0	1,5-9,0
Íon cálcio	mmol/L	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0
Íon cloreto	mmol/L	108	103-112	70-130
Íon bicarbonato	mmol/L	28	24-32	8-45
Glicose	mg/dL	85	75-95	20-1.500
Temperatura corporal	°F (°C)	98,4 (37,0)	98-98,8 (37,0)	65-110
Ácido-base	pH	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0

Características dos Sistemas de Controle

A Maioria dos Sistemas de Controle do Corpo Funciona por Retroalimentação Negativa.

Para a regulação da concentração de dióxido de carbono, uma alta concentração de dióxido de carbono no fluido extracelular aumenta a ventilação pulmonar, o que reduz a concentração de dióxido de carbono para níveis normais. Esse é um exemplo de *retroalimentação negativa*; qualquer

estímulo que tente alterar a concentração de dióxido de carbono é neutralizado por uma resposta *negativa* ao estímulo inicial.

O grau de efetividade com o qual o sistema de controle mantém as condições constantes é determinado pelo *ganho* da retroalimentação negativa. Esse ganho é calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Ganho} = \text{Correção}/\text{Erro}$$

Alguns sistemas de controle, como os que regulam a temperatura corporal, têm ganhos de retroalimentação tão altos quanto -33, o que significa que o grau de correção é 33 vezes maior do que um erro remanescente.

Sistemas de Controle de Alimentação Antecipam as Mudanças.

Devido às muitas interconexões entre os sistemas de controle, o controle total de uma função corporal em particular pode ser mais complexo do que se pode explicar pela simples retroalimentação negativa. Por exemplo, alguns movimentos do corpo ocorrem tão rapidamente que não existe tempo suficiente para que os sinais nervosos viajem de algumas partes periféricas do corpo para o cérebro e então de volta a tempo para controlar os movimentos. Assim, o cérebro utiliza o controle *feed-forward* para proporcionar a contração muscular necessária. Os sinais nervosos sensoriais das partes que se movem avisam ao cérebro se um movimento apropriado, como previsto, foi corretamente realizado. Se não foi, o cérebro corrige o *feed-forward* enviado aos músculos na

próxima vez que o movimento for necessário. Isso também é chamado de *controle adaptativo*, que é, de certa forma, a retroalimentação negativa atrasada.

A Retroalimentação Positiva Algumas Vezes Pode Causar Ciclo Vicioso e Morte, e Outras Vezes Pode Ser Útil.

Um sistema que possui retroalimentação positiva responde a uma perturbação com alterações que amplificam a perturbação e assim levam à instabilidade em vez de estabilidade. Por exemplo, a hemorragia severa pode reduzir a pressão sanguínea a um nível tão baixo que o fluxo sanguíneo para o coração é insuficiente para manter o bombeamento cardíaco normal; como resultado, a pressão sanguínea cai, reduzindo ainda mais o fluxo para o coração e causando ainda mais debilidade cardíaca. Cada ciclo dessa retroalimentação repete-se, o que se chama de *retroalimentação positiva* ou *ciclo vicioso*.

Em alguns casos, o corpo utiliza a retroalimentação positiva em seu favor. Um exemplo é a geração de sinais nervosos. Quando a membrana da fibra nervosa é estimulada, uma pequena saída de íons sódio das células causa a abertura de mais canais, mais sódio entra e há mais alteração no potencial de membrana e assim por diante. Dessa forma, uma pequena saída de sódio da célula se torna uma explosão de entrada de sódio no interior da fibra nervosa, o que cria o potencial de ação nervoso.

Resumo – Automaticidade do Corpo (p. 9)

O corpo possui cerca de 75 a 100 trilhões de células organizadas dentro de várias estruturas funcionais, as maiores chamadas de *órgãos*. Cada estrutura funcional ou órgão tem um papel na manutenção do ambiente interno constante. Enquanto a homeostasia é mantida, as células continuam a viver e a funcionar apropriadamente. Assim, cada célula se beneficia da homeostasia e, por sua vez, contribui com sua quota no que diz respeito à manutenção da homeostasia. Essa interação recíproca fornece *automaticidade* contínua do corpo até que um ou mais sistemas funcionais percam sua habilidade em contribuir com sua cota da função. Quando essa perda ocorre, todas as células do corpo sofrem. Uma disfunção extrema leva à morte, enquanto uma disfunção moderada leva a uma doença.

CAPÍTULO 2

Célula e suas Funções

Organização da Célula (p. 11)

A Figura 2-1 mostra uma célula típica, incluindo o *núcleo* e o *citoplasma*, os quais estão separados pela *membrana nuclear*. O citoplasma é separado do *fluido intersticial*, que envolve a célula por meio da *membrana celular*. As substâncias que compõem a célula são chamadas de *protoplasma*, o qual é composto principalmente pelo seguinte:

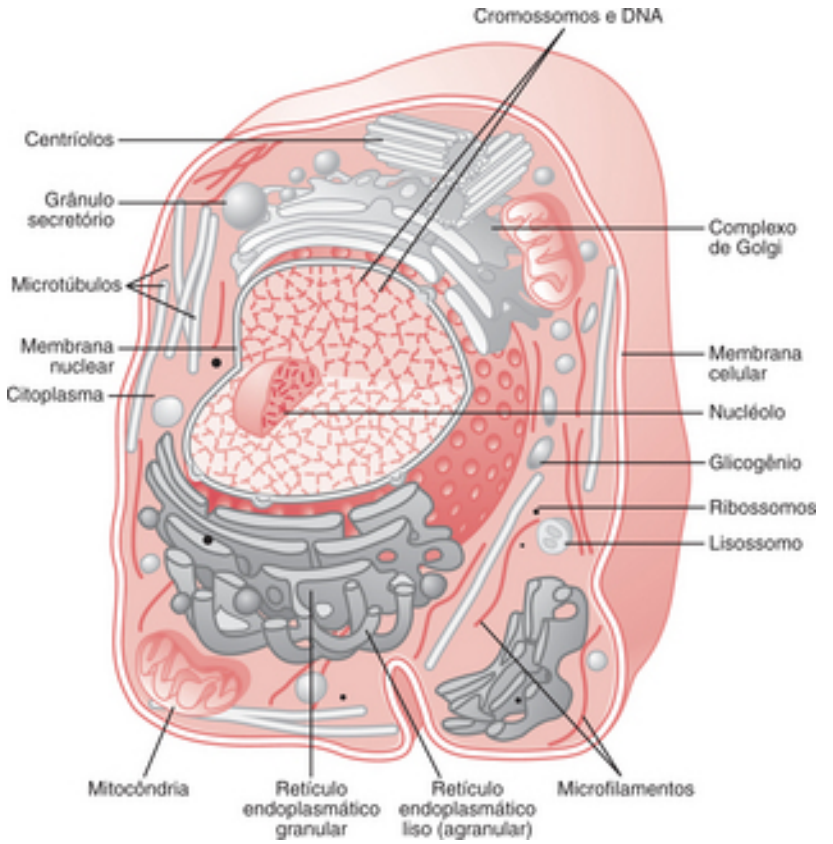


Figura 2-1 Reconstrução de uma célula típica, mostrando as organelas internas do citoplasma e do núcleo.

A água compreende 70% a 85% da maioria das células.

- Os *eletrólitos* fornecem produtos químicos inorgânicos para as reações celulares. Alguns dos eletrólitos mais importantes na célula são *potássio, magnésio, fosfato, sulfato, bicarbonato* e pequenas quantidades de *sódio, cloreto* e *cálcio*.
- As *proteínas* normalmente constituem 10% a 20% da massa celular. Elas podem ser divididas em dois tipos: *proteínas estruturais* e *proteínas globulares (funcionais)* (que são principalmente as enzimas).
- Os *lipídios* constituem cerca de 2% de toda a massa celular. Entre os lipídios mais importantes nas células estão os *fosfolipídios, colesterol, triglicerídios* e *gorduras neutras*. Nos

adipócitos (células adiposas), os triglicerídios podem ser responsáveis por quase que 95% de toda a massa celular.

- Os *carboidratos* têm um papel principal na nutrição da célula. A maioria das células humanas não armazena grandes quantidades de carboidratos, normalmente variando cerca de 1% de toda a massa celular, mas é possível chegar a 3% nas células musculares e a 6% nas células hepáticas. Uma pequena quantidade de carboidratos nas células normalmente é armazenada na forma de *glicogênio*, um polímero insolúvel da glicose.

Estrutura Física da Célula (p. 12)

A célula (Figura 2-1) não é apenas uma bolsa de fluido e substâncias químicas, pois contém estruturas físicas altamente organizadas chamadas de *organelas*. Algumas das principais organelas da célula são a *membrana celular, membrana nuclear, retículo endoplasmático (RE), complexo de Golgi, mitocôndria, lisossomos* e *centríolos*.

A célula e suas Organelas São Circundadas pelas Membranas Compostas de Lipídios e Proteínas.

Essas membranas incluem a *membrana celular, membrana nuclear* e as *membranas do RE, mitocôndria, lisossomos* e *complexo de Golgi*. Elas fornecem barreiras que previnem o livre movimento de água e substâncias hidrossolúveis de um compartimento celular para outro. As moléculas proteicas com frequência, penetram na membrana, fornecendo vias (canais) para permitir o movimento de substâncias específicas através da membrana.

A membrana celular é uma bicamada lipídica com proteínas inseridas.

A bicamada lipídica é composta quase que totalmente por *fosfolipídios* e *colesterol*. Os fosfolipídios têm uma porção hidrossolúvel (*hidrofílica*) e uma porção que é solúvel somente em gordura (*hidrofóbica*). As porções hidrofóbicas dos fosfolipídios estão viradas umas para as outras, enquanto as porções hidrofílicas estão voltadas para as duas superfícies da membrana em contato com o fluido intersticial circunvizinho e o citoplasma da célula.

Essa membrana de bicamada lipídica é altamente permeável a substâncias lipossolúveis, tais como oxigênio, dióxido de carbono e álcool, mas age como a principal barreira às substâncias hidrossolúveis, tais como íons e glicose. Flutuando na bicamada lipídica, estão as proteínas, a maioria das quais são *glicoproteínas* (proteínas combinadas com carboidratos).

Existem dois tipos de proteínas de membrana: as *integrais*, que atravessam a membrana, e as *periféricas*, ligadas à superfície interna da membrana e não a penetram. Muitas proteínas integrais fornecem *canais estruturais* (poros) por meio dos quais substâncias hidrossolúveis, especialmente íons, podem se difundir. Outras proteínas integrais agem como *proteínas carreadoras* para o transporte de substâncias, algumas vezes contra seus gradientes de difusão.

As proteínas integrais também podem servir como *receptores* para substâncias, tais como hormônios peptídicos, que não penetram facilmente na membrana celular.

As proteínas periféricas normalmente estão ligadas a uma das proteínas integrais e normalmente funcionam como *enzi*mas que catalisam as reações químicas da célula.

Os carboidratos da membrana desenvolvem-se principalmente em combinação com proteínas e lipídios na forma de *glicoproteínas* e *glicolipídios*. As porções "glico" dessas moléculas normalmente se projetam para o lado de fora da célula. Muitos outros compostos de carboidratos, chamados de *proteoglicanos* – que são principalmente carboidratos ligados entre si por pequenos núcleos proteicos – estão frouxamente ligados à superfície externa; assim, toda a superfície da célula, com frequência, tem um revestimento frouxo de carboidrato chamado de *glicocálice*.

Os carboidratos na superfície externa da célula têm múltiplas funções: (1) com frequência, eles são negativamente carregados e assim repelem outras moléculas negativamente carregadas; (2) o glicocálice das células pode se ligar a outras células (assim as células se ligam umas às outras); (3) alguns carboidratos agem como *receptores* para a ligação de hormônios; e (4) algumas porções de carboidrato participam das reações imunes, como discutido no Capítulo 34.

O *RE* Sintetiza Múltiplas Substâncias na Célula.

Uma grande rede de túbulos e vesículas, chamada de *RE*, penetra em quase todas as partes do citoplasma. A membrana do RE fornece uma extensa área de superfície para a produção de muitas substâncias utilizadas dentro das células e liberadas por algumas células. Elas incluem proteínas, carboidratos, lipídios e outras estruturas, tais como lisossomos, peroxissomos e grânulos secretores.

Os lipídios são produzidos dentro da parede do RE. Para a síntese de proteínas, os *ribossomos* se ligam à superfície externa do *RE granular*. Eles funcionam em associação com o *RNA mensageiro* para sintetizar muitas proteínas que então entram no complexo de Golgi, onde são modificadas antes de serem liberadas ou utilizadas na célula. Parte do RE não tem ribossomos anexados, o que é chamado de *RE agranular* ou *liso*. O RE agranular tem como função a síntese de substâncias lipídicas, além de atuar em outros processos celulares promovidos pelas enzimas intrarreticulares.

O *Complexo de Golgi* Funciona em Associação com o RE.

O complexo de Golgi apresenta membranas similares àquelas do RE agranular, é proeminente nas células secretórias e está localizado ao lado da célula para a qual as substâncias secretadas são liberadas. As pequenas *vesículas de transporte*, também chamadas de vesículas do RE, continuamente saem do RE e então se fundem com o complexo de Golgi. Nesse sentido, substâncias sequestradas nas vesículas do RE são transportadas do RE para o complexo de Golgi. As substâncias são então processadas no complexo de Golgi para formar lisossomos, vesículas secretórias e outros componentes citoplasmáticos.

Os *Lisossomos* Fornecem um Sistema Digestório Intracelular.

Os lisossomos, encontrados em grande número em muitas células, são pequenas vesículas esféricas circundadas por uma membrana que contém enzimas digestivas. Estas

permitem aos lisossomos quebrar substâncias intracelulares, especialmente estruturas celulares danificadas, partículas de alimentos que foram ingeridas pela célula e materiais indesejados, tais como bactérias.

As membranas que recobrem os lisossomos normalmente previnem as enzimas internas de entrarem em contato com outras substâncias na célula e assim evitam sua ação digestiva. Quando essas membranas são danificadas, entretanto, as enzimas são liberadas e quebram as substâncias orgânicas com as quais elas entram em contato, transformando-as em substâncias altamente difusíveis, tais como aminoácidos e glicose.

A *Mitocôndria* Libera Energia na Célula.

Um suprimento adequado de energia tem que estar disponível para manter as reações químicas da célula. Este é fornecido principalmente pela reação química do oxigênio com os três tipos de alimentos: glicose derivada dos carboidratos, ácidos graxos derivados da gordura e aminoácidos derivados das proteínas. Após entrar nas células, os alimentos são quebrados em pequenas moléculas, que, por sua vez, entram na mitocôndria, onde outras enzimas removem o dióxido de carbono e os íons hidrogênio em um processo chamado de *ciclo do ácido cítrico*. Um sistema de enzimas oxidativas, o qual também está presente na mitocôndria, causa oxidação progressiva dos átomos de hidrogênio. Os produtos finais das reações na mitocôndria são água e dióxido de carbono. A energia liberada é usada pela mitocôndria para sintetizar outra substância: o *trifosfato de adenosina* (ATP), uma substância química altamente reativa que pode se difundir

pela célula para liberar sua energia sempre que necessário para a realização das funções celulares.

As mitocôndrias também são autorreplicativas, o que significa que uma mitocôndria pode formar uma segunda, uma terceira e assim por diante, sempre que for necessário o aumento nos níveis de ATP na célula.

Existem Muitas Estruturas Citoplasmáticas e Organelas.

Existem centenas de tipos celulares no corpo e cada um tem uma estrutura especial. Algumas células, por exemplo, são rígidas e possuem grande número de *estruturas filamentosas* ou *tubulares*, compostas por *proteínas fibrilares*. A principal função dessas estruturas tubulares é agir como *citoesqueleto*, fornecendo estruturas físicas rígidas para certas partes das células. Algumas estruturas tubulares, chamadas de *microtúbulos*, podem transportar substâncias de uma área da célula para outra.

Uma das funções de muitas células é a secreção de substâncias especiais, tais como enzimas digestivas. Quase todas as substâncias são formadas no sistema RE-complexo de Golgi e então liberadas no citoplasma, dentro de vesículas de armazenamento chamadas de *vesículas secretórias*. Após um período de armazenamento na célula, elas são liberadas através da membrana celular para serem usadas em outro local do corpo.

O *Núcleo* é o Centro de Controle da Célula e Contém Grandes Quantidades de DNA, também Chamados de *Genes* (p. 17).

Os genes determinam as características das proteínas da célula, incluindo as enzimas do citoplasma. Eles também controlam a reprodução. Inicialmente reproduzem a si próprios através de um processo de *mitose* no qual duas células irmãs são formadas, sendo que cada uma delas recebe um dos dois conjuntos de genes.

A *membrana nuclear*, também chamada de *envelope nuclear*, separa o núcleo do citoplasma. Essa estrutura é composta por duas membranas; a membrana externa é contínua com o RE, e o espaço entre as duas membranas nucleares também é contínuo com o compartimento dentro do RE. Ambas as camadas da membrana são penetradas por vários milhares de *poros nucleares*, que têm um diâmetro de quase 100 nanômetros.

Os núcleos da maioria das células contêm uma ou mais estruturas chamadas de *nucléolo* que, assim como muitas outras organelas, não apresenta uma membrana circundante. Os nucléolos contêm grandes quantidades de RNA e proteínas do tipo encontrado nos ribossomos. Os nucléolos se tornam maiores quando a célula está ativamente sintetizando proteínas. O RNA ribossomal é armazenado nos nucléolos e transportado através dos poros da membrana nuclear para o citoplasma, onde é utilizado para a produção de ribossomos maduros, os quais têm um papel importante na formação de proteínas.

Sistemas Funcionais da Célula (p. 18)

Ingestão pela Célula – Endocitose

A célula obtém nutrientes e outras substâncias do fluido circunvizinho por meio da membrana celular via *difusão* e *transporte ativo*. As partículas muito grandes entram na célula via *endocit*ose, sendo as principais formas a *pinocitose* e a *fagocitose*.

- *A pinocitose é a ingestão de pequenos glóbulos de fluido extracelular, formando minúsculas vesículas no citoplasma da célula*. Esse é o único método pelo qual grandes moléculas, tais como proteínas, podem entrar nas células. Essas moléculas normalmente se ligam a receptores especializados na superfície externa da membrana e que são concentrados em pequenos poços chamados de *poços revestidos*. No lado interno da membrana células abaixo desses poços, encontra-se uma rede composta por uma proteína fibrilar chamada de *clatrina* e um filamento contrátil de *actina* e de *miosina*. Após a molécula de proteína se ligar com os receptores, a membrana invagina e as proteínas contráteis envolvem o poço, fazendo com que suas bordas se fechem por sobre as proteínas e formem uma *vesícula pinocitótica*.
- *A fagocitose é a ingestão de grandes partículas, tais como bactérias, células e porções de tecido em degeneração*. Essa ingestão ocorre da mesma forma que a pinocitose, exceto pelo fato que ela envolve grandes partículas em vez de moléculas. Somente algumas células possuem a habilidade de realizar a fagocitose, especialmente os *macrófagos* e

alguns leucócitos (células brancas sanguíneas). A fagocitose é iniciada quando proteínas ou grandes polissacarídios da superfície da partícula se ligam com receptores na superfície do fagócito. No caso de bactérias, elas normalmente estão ligadas a anticorpos específicos, os quais, por sua vez, se ligam aos receptores dos fagócitos, arrastando a bactéria junto com eles. Essa intermediação dos anticorpos é chamada de *opsonização* e é discutida mais detalhadamente nos Capítulos 33 e 34.

As Substâncias Estranhas Pinocíticas e Fagocíticas São Digeridas na Célula pelos Lisossomos.

Quase tão rápido como o surgimento das vesículas pinocíticas e fagocíticas dentro da célula, os lisossomos se unem às vesículas e esvaziam suas enzimas digestoras dentro das vesículas. Então, uma *vesícula digestora* é formada na qual as enzimas iniciam a hidrólise de proteínas, carboidratos, lipídios e outras substâncias na vesícula. Os produtos da digestão são pequenas moléculas de aminoácidos, glicose, fosfato e outros que possam se difundir através da membrana das vesículas para dentro do citoplasma. As substâncias não digeridas, chamadas de *corpos residuais*, são excretadas através da membrana celular por meio do processo de *exocitose*, que basicamente é o oposto da endocitose.

Síntese das Estruturas Celulares pelo RE e Complexo de Golgi (p. 20)

A Síntese da Maioria das Estruturas Celulares se Inicia no RE.

Muitos dos produtos formados no RE são então transportados para o complexo de Golgi, onde eles são processados antes de serem liberados no citoplasma. O *RE granular*, caracterizado por um grande número de ribossomos ligados à superfície externa, é o local da formação proteica. Os ribossomos sintetizam as proteínas e expulsam a maioria delas por meio da parede do RE para o interior das vesículas endoplasmáticas e dos túbulos, chamado de *matriz endoplasmática*.

Quando as moléculas de proteína entram no RE, as enzimas existentes na parede do RE causam rápidas mudanças, incluindo a reunião de carboidratos, para formar as *glicoproteínas*. Além disso, as proteínas apresentam com frequência ligações cruzadas e são dobradas e encurtadas para formar moléculas mais compactas.

O RE também sintetiza lipídios, especialmente fosfolipídios e colesterol, que são incorporados na bicamada lipídica do RE. As pequenas vesículas do RE, ou *vesículas de transporte*, continuamente se rompem a partir do retículo liso. A maioria dessas vesículas migra rapidamente para o complexo de Golgi.

O Complexo de Golgi Processa Substâncias Formadas no RE.

As substâncias são formadas no RE, especialmente as proteínas, e transportadas através dos túbulos do retículo em direção às porções do RE liso que se localizam próximas ao complexo de Golgi. As pequenas vesículas de transporte, compostas de pequenos envelopes de RE liso, continuamente saem e se difundem para a camada mais profunda do complexo de Golgi. As vesículas de transporte se fundem instantaneamente com o complexo de Golgi e esvaziam seu conteúdo para dentro dos espaços das vesículas do complexo de Golgi. Aqui, mais carboidratos são adicionados às substâncias secretórias, e as substâncias secretórias do RE são compactadas. À medida que as substâncias secretórias passam em direção às camadas mais externas do complexo de Golgi, a compactação e o processamento continuam; finalmente, vesículas pequenas e grandes se desprendem do complexo de Golgi, carreando as substâncias secretórias compactadas. Essas substâncias podem então se difundir através da célula.

Em células altamente secretórias, as vesículas formadas pelo complexo de Golgi são principalmente *vesículas secretórias*, que se difundem para a membrana celular, se fundem com ela e eventualmente esvaziam seu conteúdo para o exterior via um mecanismo chamado de *exocitose*. Algumas vesículas produzidas no complexo de Golgi, entretanto, são destinadas para o uso intracelular. Por exemplo, porções especializadas do complexo de Golgi formam os lisossomos.

Extração de Energia dos Nutrientes pela Mitocôndria (p. 22)

As principais substâncias a partir das quais as células extraem energia são o oxigênio e um ou mais compostos presentes na alimentação – carboidratos, gorduras, proteínas – que reagem com o oxigênio. No corpo humano, quase todos os carboidratos são convertidos em *glicose* pelo sistema digestório e fígado antes de alcançarem a célula; da mesma forma, as proteínas são convertidas em *aminoácidos*, e as gorduras são convertidas em *ácidos graxos*. Dentro das células, essas substâncias reagem quimicamente com o oxigênio sob a influência de enzimas que controlam as taxas de reação e guiam a liberação de energia na direção apropriada.

As Reações Oxidativas Ocorrem Dentro da Mitocôndria, e a Energia Liberada é Utilizada para Formar Principalmente o ATP.

O ATP é um nucleotídio composto pela base nitrogenada *adenina*, pelo açúcar pentose *ribose* e por *três radicais fosfato*. Os dois últimos radicais fosfato são conectados com a molécula remanescente por *ligações de fosfato de alta energia*, cada uma contendo cerca de 12.000 calorias de energia por mol de ATP, sob as condições normais do corpo. As ligações de fosfato de alta energia são instáveis e assim podem ser quebradas instantaneamente sempre que energia for necessária para promover outras reações celulares.

Quando o ATP libera sua energia, um radical ácido fosfórico é liberado e um *difosfato de adenosina* (ADP – *adenosine diphosphate*) é formado. A energia derivada dos

nutrientes celulares faz com que o ADP e o ácido fosfórico se recombinem para formar novo ATP, sendo que todo o processo pode ocorrer inúmeras vezes.

A Maioria do ATP Produzido na Célula É Formada na Mitocôndria.

Após a entrada nas células, a glicose é clivada por enzimas no citoplasma, as quais a convertem em *ácido pirúvico*, um processo chamado de *glicólise*. Menos de 5% do ATP formado na célula ocorre via glicólise.

O ácido pirúvico derivado dos carboidratos, os ácidos graxos derivados dos lipídios e os aminoácidos derivados das proteínas são todos eventualmente convertidos em um composto chamado *acetil-coenzima* A (acetil-CoA) na matriz da mitocôndria. Essa substância é então alvo de outra série de enzimas em uma sequência de reações químicas chamada de *ciclo do ácido cítrico*, ou *ciclo de Krebs*.

No ciclo do ácido cítrico, a acetil-CoA é quebrada em *íons hidrogênio* e *dióxido de carbono*. Os íons hidrogênio são altamente reativos e eventualmente se combinam com o oxigênio que se difundiu para dentro da mitocôndria. Essa reação libera uma enorme quantidade de energia, utilizada para a conversão de grandes quantidades de ADP em ATP. Isso necessita de grande número de enzimas proteicas que são partes integrais da mitocôndria.

O evento inicial na formação de ATP é a remoção de um elétron do átomo de hidrogênio, convertendo-o assim em um íon hidrogênio. O evento final é o movimento do íon hidrogênio através de grandes proteínas globulares chamadas de *ATP sintet*ase, que se projetam através das membranas das

dobras membranosas mitocondriais, que se autoprojetam para dentro da matriz mitocondrial. A ATP sintetase é uma enzima que utiliza a energia e o movimento dos íons hidrogênio para efetuar a conversão de ADP em ATP, e os íons hidrogênio se combinam com oxigênio para formar água. O ATP formado é transportado para fora da mitocôndria para todas as partes do citoplasma e nucleoplasma celular, onde é utilizado como energia para as funções da célula. Todo esse processo é chamado de *mecanismo quimiosmótico* de formação de ATP.

O ATP É Utilizado para a Maioria das Funções Celulares.

O ATP promove três tipos de função celular: (1) *transporte pela membrana*, como o que ocorre com a bomba de sódio-potássio, que transporta sódio para fora da célula e potássio para dentro da célula; (2) *síntese de compostos químicos por toda a célula*; e (3) *trabalho mecânico*, como o que ocorre com a contração das fibras musculares ou com o movimento ciliar e ameboide.

Locomoção e Movimentos Ciliares das Células (p. 24)

O tipo de movimento mais importante que ocorre no corpo é aquele de células musculares especializadas nos músculos esquelético, cardíaco e liso, que constituem quase 50% de toda a massa corporal. Dois outros tipos de movimento ocorrem em outras células: *locomoção ameboide* e *movimento ciliar*.

A Locomoção Ameboide É o Movimento de Toda uma Célula em Relação à sua Vizinhança.

Um exemplo de locomoção ameboide é o movimento dos leucócitos através dos tecidos. Normalmente, a locomoção ameboide se inicia com a protrusão de um *pseudópodo* em uma extremidade da célula. Isso resulta de uma exocitose contínua, que forma uma nova membrana celular na borda do *pseudópodo* e uma endocitose contínua da membrana na porção central e caudal da célula.

Dois outros efeitos também são essenciais para o movimento para a frente da célula. O primeiro é a ligação do *pseudópodo* aos tecidos vizinhos de tal forma que ele se fixa na sua porção dianteira enquanto o restante do corpo celular é puxado para frente em direção ao ponto de fixação. Essa fixação é efetivada por proteínas receptoras que se posicionam na porção interna das vesículas exocitóticas.

O segundo requisito para locomoção é a presença de energia necessária para puxar o corpo celular na direção do *pseudópodo*. No citoplasma de todas as células, encontram-se moléculas da proteína *actina*. Quando essas moléculas se polimerizam para formar a rede filamentosa, esta rede se contrai quando se liga com outra proteína, como a *miosina*. Todo o processo, cujo fornecimento de energia é proporcionado pelo ATP, ocorre no *pseudópodo* de uma célula em movimento, na qual a rede de filamentos de actina se forma dentro do *pseudópodo* em crescimento.

O fator mais importante que normalmente inicia o movimento ameboide é um processo chamado de *quimiotaxia*, que resulta do surgimento de certas substâncias químicas no tecido chamadas de *substâncias quimiotáticas*.

O Movimento Ciliar é um Movimento Tipo Chicote dos Cílios nas Superfícies das Células.

O movimento ciliar ocorre em apenas dois locais do corpo: nas superfícies internas das *vias aéreas respiratórias* e nas superfícies internas das *tubas uterinas* (trompas de Falópio do sistema reprodutor). Na cavidade nasal e nas vias aéreas inferiores, o movimento em chicote dos cílios faz com que uma camada de muco se movimente em direção à faringe a uma taxa de cerca de 1 cm/min; dessa forma, material com muco ou partículas presas ao muco são continuamente eliminados. Nas tubas uterinas, os cílios causam movimento lento do fluido do óstio da tuba em direção à cavidade uterina; é principalmente esse movimento de fluido que transporta o óvulo do ovário para o útero.

O mecanismo do movimento ciliar não é completamente entendido, mas existem pelo menos dois fatores necessários: (1) a presença de ATP e (2) a condição iônica apropriada, incluindo concentrações corretas de magnésio e cálcio.

CAPÍTULO 3

Controle Genético da Síntese Proteica, Função Celular e Reprodução Celular

Genes no Núcleo Celular Controlam a Síntese Proteica (p. 27).

Os genes controlam a síntese proteica na célula e, dessa forma, a função celular. As proteínas possuem um papel importante em quase todas as funções celulares atuando como enzimas que catalisam as reações da célula e como principais componentes de suas estruturas físicas.

Cada gene é uma molécula helicoidal de duplo filamento (dupla fita) de *ácido desoxirribonucleico* (DNA) que controla a formação do *ácido ribonucleico* (RNA). O RNA, por sua vez, espalha-se pelas células para controlar a formação

de proteínas específicas. Todo o processo, desde a *transcrição* do código genético no núcleo até a *tradução* do código de RNA e a formação de proteínas no citoplasma celular, é geralmente conhecido como *expressão gênica* e é mostrado na Figura 3-1. Como existem aproximadamente 30.000 genes em cada célula, é possível formar grandes números de diferentes proteínas celulares.

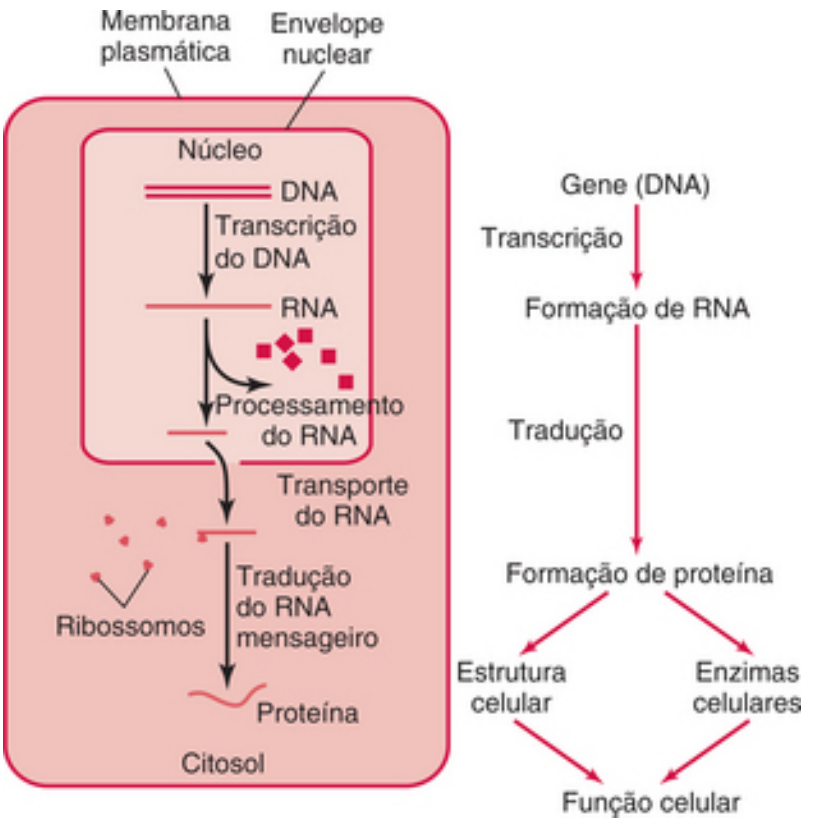


Figura 3-1 Esquema geral pelo qual os genes controlam a função celular.

Os Nucleotídeos São Organizados para Formar Dois Filamentos de DNS Frouxamente Ligados um ao Outro.

Os genes são fixados, ponta com ponta, em longas moléculas helicoidais de duplo filamento de DNA, que são compostas

de três blocos básicos de construção: (1) *ácido fosfórico*, (2) *desoxirribose* (um açúcar) e (3) quatro *bases de nitrogênio:* duas purinas (adenina e guanina) e duas pirimidinas (timina e citosina).

O primeiro estágio na formação do DNA é a combinação de uma molécula de ácido fosfórico, uma molécula de desoxirribose e uma das quatro bases para formar um *nucleotídio*. Portanto, quatro nucleotídios podem ser formados, um de cada uma das quatro bases. Múltiplos nucleotídios são unidos para formar dois filamentos de DNA, e os dois filamentos são unidos frouxamente um ao outro.

O esqueleto de cada filamento de DNA é composto de moléculas alternadas de ácido fosfórico e desoxirribose. As bases de purina e pirimidina são fixadas na lateral das moléculas de desoxirribose, e ligações frouxas entre as bases de purina e pirimidina dos dois filamentos de DNA as mantêm unidas. *A base purínica da adenina de um filamento sempre se liga com a base pirimidínica da timina, enquanto a guanina sempre se liga à citosina*.

O Código Genético Consiste em Trincas de Bases.

Cada grupo de três bases sucessivas no filamento de DNA é chamado de *palavra-código*, que controlam a sequência de aminoácidos na proteína a ser formada no citoplasma. Uma palavra-código, por exemplo, poderia ser composta de uma sequência de adenina, timina e guanina, ao passo que a próxima palavra-código poderia ter uma sequência de citosina, guanina e timina. Essas duas palavras-código têm significados totalmente diferentes porque suas bases são distintas.

A sequência de palavras-código sucessivas do filamento de DNA é conhecida como o *código genético*.

O Código do DNA no Núcleo Celular é Transferido para o Código do RNA no Citoplasma Celular – O Processo de Transcrição (p. 29)

Como o DNA é localizado no núcleo e muitas funções celulares são realizadas no citoplasma, é necessário algum método pelo qual os genes do núcleo possam controlar as reações químicas do citoplasma. Isso é realizado por meio do RNA, cuja formação é controlada pelo DNA. Durante esse processo, o código do DNA é transferido para o RNA, um processo chamado de *transcrição*. O RNA difunde-se do núcleo para os poros nucleares e então para o citoplasma, onde controla a síntese proteica.

O RNA é Sintetizado no Núcleo a Partir da Matriz de DNA.

Durante a síntese de RNA, dois filamentos de molécula de DNA separam-se, e um dos dois filamentos é utilizado como matriz para a síntese de RNA. As trincas do código no DNA são responsáveis pela formação de *trincas complementares do código* (chamadas de *códons*) no RNA; esses códons controlam então a sequência de aminoácidos em uma proteína a ser sintetizada. Cada filamento de DNA, em cada cromossomo, possui o código para, possivelmente, 2.000 a 4.000 genes.

Os blocos básicos de construção de RNA são quase os mesmos do DNA, exceto que, no RNA, o açúcar *ribose* substitui o açúcar desoxirribose e a pirimidina *uracila* substitui a timina. Os blocos básicos de construção de RNA se combinam para formar quatro nucleotídios, exatamente como foi descrito para a síntese de DNA. Esses nucleotídios contêm as bases *adenina*, *guanina*, *citosina* e *uracila*.

A próxima etapa na síntese de RNA é a ativação dos nucleotídios. Isso ocorre pela adição de dois radicais fosfato a cada nucleotídio para formar trifosfatos. Estes dois fosfatos são combinados com o nucleotídio por *ligações fosfato de alta energia*, que são derivadas do *trifosfato de adenosina* (ATP) da célula. Esse processo de ativação disponibiliza grande quantidade de energia, que é utilizada para promover reações químicas que adicionem cada novo nucleotídio de RNA à extremidade da cadeia de RNA.

O Filamento de DNA é Usado como uma Matriz para Montar a Molécula de RNA a Partir dos Nucleotídeos Ativados.

A montagem da molécula de RNA ocorre sob influência da enzima RNA *polimerase*, como segue:

1. No filamento de DNA, logo à frente do gene que será transcrito, encontra-se uma sequência de nucleotídios chamada de *sequência promotora*. Uma RNA polimerase reconhece essa *sequência promotora* e se fixa a ela.
2. A polimerase causa o desenrolar de duas voltas da hélice do DNA e a separação das porções não desenroladas.

3. A polimerase se move ao longo do filamento de DNA e começa a formar as moléculas de RNA pela ligação complementar de nucleotídios de RNA ao filamento de DNA.
4. Os sucessivos nucleotídios de RNA ligam-se então uns aos outros para formar o filamento de RNA.
5. Quando a RNA polimerase alcança a extremidade do gene de DNA, encontra uma sequência de moléculas de DNA chamada de *sequência de cadeia terminal*; isso faz com que a polimerase se desprenda do filamento de DNA. O filamento de RNA é então liberado dentro do nucleoplasma.

O código presente no filamento de DNA é transmitido na forma complementar para a molécula de RNA, como segue:

Base de DNA	Base de RNA
Guanina	Citosina
Citosina	Guanina
Adenina	Uracila
Timina	Adenina

Há Quatro Tipos de RNA.

Cada um dos quatro tipos de RNA possui um papel diferente na formação da proteína: (1) o *RNA mensageiro* (RNAm) leva o código genético até o citoplasma para controlar a formação

de proteínas; (2) o *RNA ribossômico* (RNAr), juntamente com proteínas, forma os ribossomos, estruturas nas quais as moléculas de proteína são formadas; (3) o *RNA de transferência* (RNAt) transporta os aminoácidos ativados para os ribossomos a serem utilizados na montagem das proteínas; e (4) o RNA micro (RNAmi), que são moléculas de RNA com um só filamento de 21 a 23 nucleotídios que podem regular a transcrição e a tradução gênica.

Existem 20 tipos de RNAt, cada um deles combinando-se com um dos 20 aminoácidos e levando esse aminoácido aos ribossomos, onde ele é incorporado à molécula de proteína. O código no RNAt que permite que ele reconheça um códon específico é uma trinca de bases nucleotídicas chamada de *anticódon*. Durante a formação da molécula de proteína, as três bases de anticódons combinam-se frouxamente por pontes de hidrogênio com as bases de códon do RNAm. Dessa forma, os vários aminoácidos são alinhados ao longo da cadeia de RNAm, estabelecendo assim a sequência adequada de aminoácidos na molécula de proteína.

Tradução é a Síntese de Polipeptídios nos Ribossomos a partir do Código Genético Contido no RNAm (p. 33)

Para fabricar proteínas, uma extremidade do filamento de RNAm entra no ribossomo, e em seguida todo o filamento passa através do ribossomos em apenas um minuto. À medida que ele atravessa o ribossomo, este “lê” o código genético e faz com que a sucessão adequada de aminoácidos se una, formando ligações químicas chamadas de *ligações*

peptídicas. O RNAm não reconhece os diferentes tipos de aminoácidos, mas, em vez disso, reconhece os diferentes tipos de RNAt. Cada tipo de molécula de RNAt transporta apenas um tipo específico de aminoácido que é incorporado à proteína.

Portanto, à medida que o RNAm atravessa o ribossomo, cada um de seus códons atrai para ele um RNAt específico, o qual, por sua vez, libera um aminoácido específico. Esse aminoácido combina-se então com os aminoácidos precedentes para formar uma ligação peptídica, e essa sequência continua a ser repetida até que se forme uma molécula inteira de proteína. Nesse ponto, aparece um *códon da cadeia terminal* e indica a conclusão do processo, e a proteína é liberada dentro do citoplasma ou através da membrana do retículo endoplasmático para o interior.

Controle da Função Gênica e da Atividade Bioquímica nas Células (p. 35)

Os genes controlam a função de cada célula determinando a proporção relativa dos vários tipos de enzimas e proteínas estruturais que são formados. A regulação da expressão gênica abrange desde todo o processo de transcrição do código genético no núcleo até a formação de proteínas no citoplasma.

A Sequência Promotora Controla a Expressão Gênica.

A síntese proteica celular começa com a transcrição de DNA em RNA, um processo controlado por elementos reguladores na *sequência promotora* de um gene. Nos eucariotos,

incluindo os mamíferos, a *sequência promotora* basal consiste em uma sequência de sete bases (TATAAAA), chamada de *TATA* box, o sítio de ligação da *proteína de ligação TATA* (TBP) e vários outros importantes *fatores de transcrição, chamados* de *fator de transcrição complexo* IID. Além da transcrição do fator de transcrição complexo IID, é nessa região que o fator de transcrição IIB se liga ao DNA e também ao RNA polimerase 2 para facilitar a transcrição do DNA em RNA. Essa sequência promotora basal é encontrada em todos os genes codificadores de proteína, e a polimerase deve ligar-se a essa sequência promotora basal antes que ela possa se deslocar ao longo do filamento de DNA para sintetizar o RNA. A sequência promotora montante é localizada mais acima a partir do sítio inicial da transcrição e contém vários sítios de ligação para fatores de transcrição positivos ou negativos que podem efetuar a transcrição por meio de interações com proteínas ligadas à sequência promotora basal. A estrutura e os sítios de ligação de fatores de transcrição na sequência promotora montante variam de gene para gene dando origem a diferentes padrões de expressão gênica nos diferentes tecidos.

A transcrição dos genes em eucariotos também é influenciada por *enhancers* (reforçadores), que são regiões de DNA que podem ligar os fatores de transcrição. Os *enhancers* podem estar localizados longe do gene em que vão agir ou até em um cromossomo diferente. Entretanto, embora os *enhancers* possam se encontrar longe de seu gene-alvo, eles podem estar relativamente próximos quando o DNA é enrolado no núcleo. Estima-se que existam 110.000 sequências *enhancers* de genes no genoma humano.

Controle da Sequência Promotora por Retroalimentação Negativa pelo Produto Celular.

Quando a célula produz uma quantidade crítica de substância, esta causa retroalimentação negativa pela inibição da sequência promotora responsável por sua síntese. Essa inibição pode ser realizada fazendo com que uma proteína regulatória repressora se ligue ao operador repressor ou que uma proteína regulatória ativadora quebre essa ligação. Em qualquer caso, a sequência promotora é inibida.

Existem outros mecanismos disponíveis para o controle da transcrição pela sequência promotora, incluindo os seguintes:

1. Uma sequência promotora pode ser controlada por fatores de transcrição localizados em alguma parte do genoma.
2. Em alguns casos, a mesma proteína regulatória funciona como um ativador para uma sequência promotora e como um repressor para outra, permitindo que diferentes sequências promotoras sejam controladas ao mesmo tempo pela mesma proteína regulatória.
3. O DNA nuclear é organizado em unidades estruturais específicas, os *cromossomos*. Dentro de cada cromossomo, o DNA é enrolado em torno de pequenas proteínas chamadas *histonas*, que são mantidas unidas em um estado compactado com outras proteínas. Enquanto o DNA estiver nesse estado compactado, ele não poderá funcionar para formar o RNA. Múltiplos mecanismos podem fazer com que áreas selecionadas dos cromossomos sejam descompactadas, permitindo a transcrição do RNA. Mesmo quando isso ocorre, fatores de transcrição específicos

controlam a real velocidade da transcrição pela sequência promotora no cromossomo.

O Sistema Genético-DNA também Controla a Reprodução Celular (p. 37)

Os genes e seus mecanismos reguladores determinam não só as características do crescimento, mas também quando e se essas células se dividirão para formar novas células. Dessa forma, o sistema genético controla cada estágio do desenvolvimento do ser humano desde o óvulo fertilizado unicelular até o funcionamento total do corpo.

A maioria das células do corpo – com exceção das hemácias maduras, células do músculo estriado e neurônios – é capaz de reproduzir outras células de seu próprio tipo. Comumente, por haver nutrientes suficientes, cada célula aumenta de tamanho até se dividir automaticamente pela mitose, formando duas novas células. Células diferentes do corpo possuem períodos de ciclo vital variáveis que podem ser tão curtos quanto 10 horas, no caso das células da medula óssea, ou por toda a existência do corpo humano, no caso das células nervosas.

A Reprodução Celular Começa com a Replicação do DNA.

Só depois que o DNA de todos os cromossomos se replicou é que pode ocorrer a mitose. O DNA é duplicado apenas uma vez, assim o resultado é duas réplicas exatas de todo o DNA. Essas réplicas se tornam então o DNA de duas células-filhas que serão formadas na mitose. A replicação do DNA é

semelhante à da transcrição do RNA a partir do DNA, com exceção de algumas importantes diferenças:

1. Ambos os filamentos do DNA são replicados, e não apenas um deles.
2. Ambos os filamentos da hélice do DNA são replicados de uma extremidade a outra, e não pequenas porções deles como ocorre durante a transcrição de RNA pelos genes.
3. As principais enzimas para a replicação do DNA são um complexo de diversas enzimas chamado de *DNA polimerase*, comparável ao RNA polimerase.
4. Cada filamento recém-formado de DNA permanece fixado por ligação frouxa de hidrogênio ao filamento de DNA original que é utilizado como sua matriz. Assim, duas hélices de DNA se formam, as quais são duplicações mútuas e que ainda permanecem ligadas entre si.
5. As duas novas hélices se desenrolam pela ação de enzimas que periodicamente cortam cada hélice ao longo de toda a sua extensão, girando cada segmento o suficiente para causar a separação e, em seguida, une novamente a hélice.

Os Filamentos de DNA São “Reparados” e “Corrigidos”.

Durante a replicação de DNA e o início da mitose, há um período de “correção” e “reparo” de seus filamentos. Sempre que nucleotídios inadequados do DNA se emparelham com nucleotídios do filamento original da matriz, enzimas especiais cortam as áreas defeituosas e as substituem por nucleotídios complementares apropriados. Devido à correção e ao

reparo, o processo de transcrição raramente comete um erro. Quando ocorre, porém, ele é chamado de *mutação*.

Cromossomos Inteiros São Replicados.

Cada dupla hélice de DNA do núcleo compõe um único cromossomo. A célula humana contém 46 cromossomos arranjados em 23 pares. Além do DNA no cromossomo, há uma grande quantidade de proteína composta principalmente de *histonas*, ao redor das quais se enrolam pequenos segmentos de cada hélice de DNA. Durante a mitose, sucessivas espirais são comprimidas umas contra as outras, permitindo que a longa molécula de DNA se apresente enrolada e dobrada. A replicação dos cromossomos ocorre em sua íntegra logo após a replicação das hélices de DNA. Os dois cromossomos recém-formados permanecem temporariamente unidos um ao outro em um ponto denominado *centrômero*, localizado próximo de seu centro. Esses cromossomos duplicados, mas ainda unidos, são chamados de *cromátides*.

Mitose É o Processo de Divisão da Célula em Duas Novas Células-filhas.

Dois pares de *centríolos*, que são pequenas estruturas situadas próximo a um polo do núcleo, começam a se afastar um do outro. Esse movimento é causado por sucessiva polimerização de proteínas que compõem os microtúbulos, os quais crescem para fora de cada par de centríolos. À medida que os túbulos crescem, eles empurram um par de centríolos na direção de um polo da célula e o outro para o polo oposto. Ao mesmo tempo, outros microtúbulos crescem em direção radial, longe de cada um dos pares de centríolos, formando

uma estrela espinhosa, chamada de *áster*, em cada ponta da célula. O complexo de microtúbulos, que se estende entre os pares de centríolos, é chamado de *fuso*, e toda a série de microtúbulos mais os pares de centríolos são denominados *aparelho mitótico*. A mitose então prossegue em suas várias fases.

- *Prófase* é o início da mitose. Enquanto o fuso está se formando, os cromossomos do núcleo se tornam condensados em cromossomos bem definidos.
- *Prometáfase* é o estágio em que as pontas espinhosas microtubulares em crescimento do áster furam e fragmentam o envelope nuclear. Ao mesmo tempo, os microtúbulos do áster passam a fixar-se às cromátides no centrômero, onde ainda estão ligadas às cromátides pareadas.
- *Metáfase* é o estágio em que os dois ásteres do aparelho mitótico são empurrados cada vez mais para longe por um crescimento adicional do fuso mitótico. Simultaneamente, as cromátides são fortemente puxadas pelos microtúbulos fixados ao centro da célula, alinhando-as para formar a *placa equatorial* do fuso mitótico.
- *Anáfase* é o estágio em que as duas cromátides de cada cromossomo são puxadas para longe do centrômero. Assim, os 46 pares de cromossomos são separados, formando duas séries de 46 cromossomos-filhos.
- *Telófase* é o estágio em que as duas séries de cromossomos-filhos são completamente separados. Em seguida, o aparelho mitótico se dissolve e uma nova membrana nuclear se desenvolve ao redor de cada série de cromossomos.

Diferenciação Celular Permite que Diferentes Células do Corpo Realizem Funções Variadas.

O ser humano se desenvolve a partir de um óvulo fertilizado, o qual se divide repetidamente até se formarem trilhões de células. Gradualmente, porém, as novas células diferenciam-se umas das outras, sendo que certas células possuem características genéticas diferentes das outras. Esse processo de diferenciação ocorre como resultado da inativação de certos genes e da ativação de outros durante os sucessivos estágios da divisão celular. Esse processo de diferenciação leva à capacidade que as diferentes células do corpo têm de realizar funções variadas.

UNIDADE II
Fisiologia da Membrana, do Nervo e do Músculo

CAPÍTULO 4

Transporte de Substância através de Membranas Celulares

As diferenças entre a composição dos fluidos intracelular e extracelular são causadas pelos mecanismos de transporte das membranas celulares. Entre essas diferenças, estão:

- O fluido extracelular contém alta concentração de sódio, alta concentração de cloreto e baixa concentração de potássio. O contrário vale para o fluido intracelular.
- As concentrações de fosfato e proteínas no fluido intracelular são maiores do que as do fluido extracelular.

A Membrana Celular Consiste de uma Bicamada Lipídica com Moléculas Proteicas "Flutuantes".

A bicamada lipídica constitui uma barreira para o movimento da maioria das substâncias hidrossolúveis. Entretanto,

a maioria das substâncias lipossolúveis pode passar diretamente através da bicamada lipídica. As moléculas proteicas na bicamada lipídica são uma via alternativa de transporte.

- Os *canais proteicos* fornecem uma via aquosa para que as moléculas se movam através da membrana.
- As *proteínas transportadoras* se ligam a moléculas específicas e então sofrem alterações conformacionais que movem as moléculas através da membrana.

O Transporte através da Membrana Celular Ocorre por Meio de Difusão ou Transporte Ativo

- *Difusão* significa o movimento randômico de moléculas através dos espaços intermoleculares da membrana celular ou em combinação com uma proteína transportadora. A energia que causa a difusão é a do movimento cinético normal.
- *Transporte ativo* significa o movimento de substâncias através da membrana em combinação com uma proteína transportadora, mas também contra um gradiente eletroquímico. Esse processo necessita de uma fonte de energia além da energia cinética.

Difusão (p. 46)

A Difusão É o Movimento Contínuo de Moléculas nos Líquidos e Gases.

A difusão através da membrana celular é dividida em dois subtipos:

- *Difusão simples* significa que as moléculas se movem através da membrana sem se ligar a proteínas transportadoras. A difusão simples pode ocorrer por meio de duas vias:
  (1) através dos interstícios da bicamada lipídica e;
  (2) através dos canais aquosos das proteínas de transporte que se espalham pela membrana celular.
- *Difusão facilitada* necessita de uma proteína transportadora. Esta auxilia na passagem de moléculas através da membrana, provavelmente por meio de ligação química com elas e assim as transporta através da membrana.

A Taxa de Difusão de uma Substância através da Membrana Celular é Diretamente Proporcional à sua Lipossolubilidade.

As lipossolubilidades do oxigênio, do nitrogênio, do dióxido de carbono, dos gases anestésicos e da maioria dos alcoóis são tão altas que podem se dissolver diretamente na bicamada lipídica e se difundir através da membrana celular.

A á gua e Outras Moléculas Insolúveis em Lipídio se Difundem através dos Canais Proteicos da Membrana Celular.

A água penetra rapidamente na membrana celular e também pode passar através dos canais proteicos transmembrana. Outras moléculas insolúveis em lipídio (principalmente íons) podem passar através dos canais proteicos preenchidos com água, se forem suficientemente pequenas, da mesma forma que as moléculas de água.

Os Canais Proteicos Têm Permeabilidade Seletiva para o Transporte de uma ou Mais Moléculas Específicas.

Essa permeabilidade resulta das características do próprio canal, tais como o diâmetro, a forma e a natureza das cargas elétricas ao longo de sua superfície interna.

As Comportas dos Canais Proteicos Fornecem um Meio para o Controle de sua Permeabilidade.

As comportas parecem extensões de portões para o transporte das moléculas proteicas, as quais podem se fechar sobre a abertura do canal ou serem levantadas a partir da abertura por meio de uma alteração conformacional na própria molécula proteica. A abertura e o fechamento dos portões são controlados de duas formas principais:

- *Por voltagem*. Nesse caso, a conformação molecular da comporta responde ao potencial elétrico através da membrana celular. Por exemplo, a carga negativa normal no lado de dentro da membrana celular faz com que as comportas de sódio permaneçam fortemente fechadas. Quando o lado interno da membrana perde sua carga negativa (se torna menos negativo), essas comportas se abrem, permitindo que os íons sódio passem para o lado interno através dos canais de sódio. A abertura dos canais de sódio é a causa básica dos potenciais de ação nos nervos.
- *Por controle químico*. Algumas comportas de canais proteicos são abertas pela ligação de outra molécula com a proteína; isso causa uma alteração conformacional na molécula de proteína, que abre ou fecha sua comporta.

Isso é chamado de controle químico (ou por ligante) da abertura e do fechamento da comporta. Um dos exemplos mais importantes de controle químico é o efeito da acetilcolina no “canal de acetilcolina” na junção neuromuscular.

A Difusão Facilitada Também É Chamada de Difusão Mediada por Transportador.

Uma substância transportada dessa forma normalmente não consegue atravessar a membrana celular sem a ajuda de uma proteína transportadora específica.

- A difusão facilitada envolve dois passos: (1) a molécula a ser transportada entra no canal com final fechado e se liga a um receptor específico; e (2) uma alteração conformacional ocorre na proteína transportadora de modo que o canal agora se abre para o lado oposto da membrana.
- A difusão facilitada difere da difusão simples, de modo importante, nas seguintes maneiras. A taxa da difusão simples aumenta proporcionalmente com a concentração da substância a ser difundida. Na difusão facilitada, a taxa de difusão alcança o máximo à medida que a concentração da substância aumenta. Essa taxa máxima é determinada pela taxa na qual a molécula de proteína transportadora pode sofrer alteração conformacional.
- Entre as substâncias mais importantes que atravessam as membranas celulares através da difusão facilitada, estão a glicose e a maioria dos aminoácidos.

Os Fatores que Afetam a Taxa Líquida de Difusão (p. 50)

As Substâncias Podem se Difundir em Ambas as Direções através da Membrana Celular.

Portanto, o que realmente importa é a taxa líquida de difusão de uma substância na direção desejada. Essa taxa líquida é determinada pelos seguintes fatores:

- *Permeabilidade*. A permeabilidade da membrana para uma determinada substância é expressa como a taxa líquida de difusão da substância através de cada unidade de área da membrana para uma diferença de unidade de concentração entre os dois lados da membrana (quando não existem diferenças elétricas ou de pressão).
- *Diferenças de concentração*. A taxa líquida de difusão através de uma membrana celular é proporcional à diferença na concentração da substância em difusão nos dois lados da membrana.
- *Potencial elétrico*. Se um potencial elétrico é aplicado através da membrana, os íons se movem através da membrana por causa das alterações de carga. Quando grandes quantidades de íons se movem através da membrana, uma diferença de concentração dos mesmos íons se desenvolve em direção oposta à diferença de potencial elétrico. Quando a diferença de concentração aumenta a um nível suficientemente alto, os dois efeitos se equilibram um com o outro, criando um estado de *equilíbrio eletroquímico*. A diferença elétrica que contrabalança uma determinada

diferença de concentração pode ser determinada com a equação de Nernst.

A Osmose através de Membranas Seletivamente Permeáveis – "Difusão Líquida de Água" (p. 51)

A Osmose É o Processo de Movimento Líquido de Água Causado por uma Diferença de Concentração de Água.

A água é a substância mais abundante para ser difundida através da membrana celular. Entretanto, a quantidade que se difunde em cada direção é tão precisamente balanceada sob condições normais que nem mesmo um ligeiro movimento líquido de água ocorre. Em consequência, o volume de uma célula permanece constante. Entretanto, uma diferença de concentração para a água pode se desenvolver através da membrana celular. Quando isso acontece, o movimento líquido de água ocorre através da membrana celular, fazendo com que a célula inche ou encolha, dependendo da direção do movimento. A diferença de pressão necessária para parar a osmose é a *pressão osmótica*.

A Pressão Osmótica Exercida por Partículas em uma Solução É Determinada pelo Número de Partículas por Unidade de Volume de Fluido e Não pela Massa das Partículas.

Em média, a energia cinética de cada molécula ou íon que atinge a membrana é quase a mesma, independentemente do seu tamanho molecular. Assim, o fator que determina a pressão osmótica de uma solução é a concentração da

solução em termos do número de partículas por unidade de volume e não em termos da massa de soluto.

O Osmol Expressa a Concentração em Termos de Número de Partículas.

Um osmol é o peso de 1 molécula-grama de soluto não dissociado. Então, 180 g de glicose, que é o peso de 1 molécula-grama de glicose, é igual a 1 osmol de glicose porque a glicose não está dissociada. Uma solução com 1 osmol de soluto dissolvido em cada quilograma de água tem uma osmolalidade de 1 osmol por quilograma, já uma solução com 1/1.000 osmol dissolvido por quilograma tem uma osmolalidade de 1 miliosmol por quilograma. A osmolalidade normal dos fluidos extracelular e intracelular é de cerca de 300 miliosmol por quilograma, e a pressão osmótica desses fluidos é de cerca de 5.500 mmHg.

O “Transporte Ativo” de Substâncias através das Membranas (p. 53)

O Transporte Ativo Pode Mover uma Substância Contra um Gradiente Eletroquímico.

Um gradiente eletroquímico é a soma de todas as forças de difusão agindo na membrana – as forças ocorrem por uma diferença de concentração, uma diferença elétrica e uma diferença de pressão. Ou seja, as substâncias não podem se difundir “ladeira acima”. Quando uma membrana celular move uma substância ladeira acima contra um gradiente de concentração (ou contra um gradiente elétrico ou de pressão), o processo é chamado de *transporte ativo*.

O Transporte Ativo É Dividido em Dois Tipos de Acordo com a Origem da Energia Utilizada para Efetivar o Transporte.

Em ambos os casos, o transporte depende das proteínas transportadoras que penetram na membrana, o que também ocorre para a difusão facilitada.

- *Transporte ativo primário*. A energia é derivada diretamente da quebra de trifosfato de adenosina (ATP) ou de algum outro composto de fosfato com alta energia.
- *Transporte ativo secundário*. A energia é derivada secundariamente da energia armazenada na forma de diferenças de concentração iônica entre os dois lados da membrana, originalmente criadas pelo transporte ativo primário. O gradiente eletroquímico de sódio direciona a maioria dos processos de transporte ativo secundários.

Transporte Ativo Primário (p. 53)

A Bomba de Sódio-potássio (Na^+-K^+) Transporta os Íons Sódio para Fora das Células e os Íons Potássio para Dentro das Células.

Essa bomba está presente em todas as células do corpo e é responsável pela manutenção das diferenças de concentração de sódio e potássio através da membrana celular, assim como pelo estabelecimento de um potencial elétrico negativo dentro das células. A bomba opera da seguinte maneira: três íons sódio se ligam a uma proteína transportadora no lado interno da célula e dois íons potássio se ligam à proteína transportadora no lado externo da célula. A proteína

transportadora tem atividade ATPase, e a ligação simultânea de íons sódio e íons potássio faz com que a função ATPase da proteína se torne ativada. Isso então cliva uma molécula de ATP, quebrando-a para formar difosfato de adenosina (ADP) e liberando energia de uma ligação de fosfato de alta energia. Essa energia ocasiona uma alteração conformacional na molécula da proteína transportadora, levando os íons sódio para fora da célula e os íons potássio para dentro da célula.

A Bomba de Na^+-K^+ Controla o Volume Celular.

A bomba Na^+-K^+ transporta três moléculas de sódio para o lado externo da célula para cada duas moléculas de potássio transportadas para o lado interno. Essa perda líquida contínua de íons no lado interno da célula inicia uma força osmótica para mover água para fora da célula. Além disso, quando a célula começa a inchar, isso automaticamente ativa a bomba de Na^+-K^+, movendo para o exterior mais íon, os quais carreiam água com eles. Assim, a bomba de Na^+-K^+ realiza um papel de vigilância contínua na manutenção do volume celular normal.

O Transporte Ativo Satura da Mesma Forma que a Difusão Facilitada Satura.

Quando a diferença na concentração da substância a ser transportada é pequena, a taxa de transporte aumenta na proporção em que aumenta a sua concentração. Em altas concentrações, a taxa de transporte é limitada pela taxa na qual as reações químicas de ligação, liberação e alterações conformacionais no transportador podem ocorrer.

Cotransporte e Contratransporte São Duas Formas de Transporte Ativo Secundário.

Quando os íons sódio são transportados para fora das células pelo transporte ativo primário, um grande gradiente de concentração de sódio normalmente se desenvolve. Esse gradiente representa um reservatório de energia porque o excesso de sódio do lado externo da membrana celular é sempre procurado para que possa se difundir para o interior da célula.

- *Cotransporte*. A energia de difusão do sódio pode trazer outras substâncias junto com o sódio (na mesma direção) através da membrana celular utilizando uma proteína transportadora especial.
- *Contratransporte*. O íon sódio e a substância a ser contratransportada se movem para lados opostos da membrana, com o sódio sempre se movendo para o interior da célula. Aqui novamente uma proteína transportadora é necessária.

Glicose e Aminoácidos Podem Ser Transportados para o Interior da Maioria das Células através do Cotransporte de Sódio.

A proteína transportadora de transporte tem dois sítios de ligação no seu exterior: um para o sódio e um para a glicose ou para os aminoácidos. Novamente, a concentração de íons sódio é muito alta no lado externo e muito baixa no lado interno, fornecendo a energia para o transporte. Uma propriedade especial da proteína de transporte é que a alteração conformacional que permite o movimento de sódio para o

interior da célula não ocorre até que uma molécula de glicose ou de aminoácido também tenha se ligado.

Íons Cálcio e Hidrogênio Podem Ser Transportados para o Exterior das Células através do Mecanismo de Contratransporte de Sódio.

- O *contratransporte de cálcio* ocorre na maioria das membranas celulares, com os íons sódio se movendo para o interior da célula e os íons cálcio se movendo para o exterior, ambos ligados à mesma proteína transportadora em um modo de contratransporte.
- O *contratransporte de hidrogênio* ocorre especialmente nos túbulos proximais renais, nos quais os íons sódio se movem do lúmen tubular para o interior das células tubulares e os íons hidrogênio são contratransportados para o lúmen.

CAPÍTULO 5

Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação

Os potenciais elétricos existem nas membranas de praticamente todas as células do corpo. Além disso, as células nervosas e as musculares são "excitáveis" (*i.e.* são capazes de autogerar impulsos elétricos em suas membranas). Este capítulo aborda os potenciais de membrana gerados tanto no repouso quanto durante um potencial de ação, pelas células nervosas e musculares.

Física Básica dos Potenciais de Membrana (p. 59)

A Diferença de Concentração de Íons através de uma Membrana Seletivamente Permeável Pode Produzir um Potencial de Membrana

- *Potencial de difusão de potássio*. Suponha que uma membrana celular seja permeável aos íons potássio, mas não a outros íons. Os íons potássio tendem a se difundir para fora por causa da alta concentração de potássio do lado de dentro da célula. Como os íons potássio são positivamente carregados, a perda de íons potássio pela célula cria um potencial negativo dentro dela. Em poucos milissegundos, a mudança no potencial torna-se suficientemente grande para bloquear qualquer difusão de potássio apesar do grande gradiente de concentração de potássio. Nas grandes fibras nervosas de mamíferos, a diferença de potencial necessária para interromper qualquer nova difusão é de cerca de -94 milivolts.
- *Potencial de difusão de sódio*. Agora suponha que uma membrana celular seja permeável aos íons sódio, mas não a outros íons. Os íons sódio tendem a se difundir para dentro da célula por causa da alta concentração de sódio no exterior da célula. A difusão dos íons sódio dentro da célula cria um potencial positivo dentro dela. Novamente, o potencial de membrana aumenta para valores suficientemente altos dentro de milissegundos e bloqueia a difusão adicional de íons sódio para dentro da célula; entretanto, agora, para as grandes fibras nervosas de mamíferos, o potencial é de cerca de $+$ 61 milivolts.

A Equação de Nernst Descreve a Relação do Potencial de Difusão com a Diferença de Concentração.

O potencial de membrana que previne a difusão de um íon em qualquer direção através da membrana é chamado de

potencial de Nernst para aquele íon. A equação de Nernst é a seguinte:

$$\text{EMF(milivolts)} = \pm 61 \log\left(\frac{\text{concentração dentro}}{\text{concentração fora}}\right)$$

onde EMF é a força eletromotiva. O sinal do potencial é positivo (+) se o íon a ser considerado é um íon negativo e o sinal do potencial é negativo (−) se for um íon positivo.

A Equação de Goldman é Utilizada para Calcular o Potencial de Difusão quando a Membrana É Permeável a Vários Íons Diferentes.

Nesse caso, o potencial de difusão que se desenvolve depende de três fatores: (1) da polaridade da carga elétrica de cada íon; (2) da permeabilidade da membrana (P) de cada íon; e (3) das concentrações (C) dos respectivos íons nos lados de dentro (i) e de fora (o) da membrana. A equação de Goldman é a seguinte:

$$\text{EMF(milivolts)} = -61 \log\left(\frac{C_{Na^+\,i}P_{Na^+} + C_{K^+\,i}P_{K^+} + C_{Cl^-\,o}P_{Cl^-}}{C_{Na^+\,o}P_{Na^+} + C_{K^+\,o}P_{K^+} + C_{Cl^-\,i}P_{Cl^-}}\right)$$

Note as seguintes características e implicações da equação de Goldman:

- Os íons sódio, potássio e cloreto são os mais importantes e envolvidos no desenvolvimento de potenciais de

membrana em neurônios e fibras musculares, assim como em células do sistema nervoso central.

- O grau de importância de cada íon na determinação da voltagem é proporcional à permeabilidade da membrana para cada íon em particular.
- Um gradiente de concentração iônica positivo do lado interno da membrana para o lado externo gera eletronegatividade no lado interno da membrana.

Potencial de Repouso da Membrana dos Nervos (p. 61)

O Potencial de Repouso da Membrana É Estabelecido pelos Potenciais de Difusão, pela Permeabilidade da Membrana e pela Natureza Eletrogênica da Bomba de Na^+-K^+

- *Potencial de difusão do potássio*. Uma alta razão entre os íons potássio do lado interno e os do lado externo da célula, 35:1, produz um potencial de Nernst de −94 milivolts de acordo com a equação de Nernst.
- *Potencial de difusão do sódio*. A razão entre os íons sódio do lado interno e os do lado externo da membrana é de 0,1, o que resulta em um potencial de Nernst de +61 milivolts.
- *Permeabilidade da membrana.* A permeabilidade da membrana da fibra nervosa ao potássio é cerca de 100 vezes maior do que ao sódio, assim a difusão do potássio contribui muito mais para o potencial de membrana. O uso desse alto valor de permeabilidade na equação de Goldman resulta em um potencial de membrana interno de

−86 milivolts, o que está próximo do potencial de difusão do potássio, que é de −94 milivolts.

- *Natureza eletrogênica da bomba de Na^+-K^+*. A bomba de Na^+-K^+ transporta três íons sódio para o lado externo da célula para cada dois íons potássio transportados para o lado interno, o que causa uma perda contínua de cargas positivas no lado interno da membrana. Assim, a bomba de Na^+-K^+ é eletrogênica porque produz uma deficiência de íons positivos no lado interno da célula; isso causa uma carga negativa de cerca de −4 milivolts dentro da membrana celular.

Potencial de Ação no Nervo (p. 63)

Os sinais nervosos são transmitidos por potenciais de ação, os quais caracterizam-se por serem rápidas alterações no potencial de membrana. Cada potencial de ação se inicia com uma repentina mudança do potencial de repouso normal negativo para um potencial de membrana positivo e então termina com uma alteração quase que igualmente rápida de retorno para o potencial de repouso negativo.

Os estágios sucessivos de um potencial de ação são os seguintes:

- *Estágio de repouso*. Esse é o potencial de membrana antes que o potencial de ação ocorra.
- *Estágio de despolarização*. Nesse momento, a membrana repentinamente se torna permeável aos íons sódio, permitindo que um grande número de cargas positivas de

íons sódio se difunda para o interior do axônio, e o potencial aumenta rapidamente para um valor positivo.

- *Estágio de repolarização*. Dentro de 10.000 centésimos de segundo após a membrana se tornar altamente permeável aos íons sódio, os canais de sódio iniciam o fechamento e os canais de potássio se abrem mais do que eles normalmente o fazem. Então, a rápida difusão dos íons potássio para o exterior estabiliza novamente o potencial de repouso negativo normal.

Os Canais de Sódio e de Potássio Dependentes de Voltagem São Ativados e Inativados durante o Curso de um Potencial de Ação.

O fator necessário para a despolarização e a repolarização da membrana nervosa durante o potencial de ação é o *canal de sódio dependente de voltagem*. O canal de potássio dependente de voltagem também tem um importante papel no aumento da rapidez da repolarização da membrana. *Esses dois canais dependentes de voltagem estão presentes em adição à bomba de* Na^+-K^+ *e aos canais de* Na^+-K^+ *que estabelecem a permeabilidade de repouso da membrana*.

Os Eventos que Causam o Potencial de Ação Podem Ser Resumidos da Seguinte Forma:

- *Durante o estado de repouso*, antes que o potencial de ação se inicie, a condutância aos íons potássio é 100 vezes maior do que a condutância aos íons sódio. Isso é causado pela difusão muito maior dos íons potássio do que dos íons sódio através dos canais de vazamento.

- *No início do potencial de ação*, os canais de sódio instantaneamente se tornam ativos e permitem um aumento de até 5.000 vezes na permeabilidade ao sódio (também chamada de condutância ao sódio). Em seguida, o processo de inativação fecha os canais de sódio em frações de milissegundo. O início do potencial de ação também causa a regulação por voltagem dos canais de potássio, fazendo com que eles iniciem sua abertura mais lentamente.
- *Ao final do potencial de ação*, o retorno do potencial de membrana para o estado negativo faz com que os canais de potássio se fechem e retornem ao seu estado original, mas, novamente, depois de um atraso.

Um Círculo Vicioso de *Feedback* Positivo Abre os Canais de Sódio.

Se um evento fizer com que o potencial de membrana aumente de −90 milivolts em direção ao nível zero, o aumento na voltagem faz com que muitos canais de sódio dependentes de voltagem iniciem sua abertura. Isso permite uma rápida entrada de íons sódio, o que causa um aumento ainda maior no potencial de membrana, abrindo então mais canais de sódio dependentes de voltagem. Esse processo é um ciclo vicioso de *feedback* positivo que continua até que todos os canais de sódio dependentes de voltagem tenham se tornado ativos (abertos).

Um Potencial de Ação Não Ocorre até que o Limiar do Potencial Tenha Sido Alcançado.

Isso acontece quando o número de íons sódio que entram na fibra nervosa se torna maior do que o número de íons

potássio que a deixam. Um aumento repentino de −90 milivolts para cerca de −65 milivolts no potencial de membrana em uma grande fibra nervosa normalmente causa um desenvolvimento explosivo do potencial de ação. Esse nível de −65 milivolts é conhecido como o limiar da membrana para estimulação.

Um Novo Potencial de Ação Não Pode Ocorrer Enquanto a Membrana ainda Está Despolarizada pelo Potencial de Ação Precedente.

Rapidamente após o potencial de ação ser iniciado, os canais de sódio se tornam inativos, sendo que qualquer quantidade de sinal excitatório aplicado a esses canais nesse momento não abre as comportas de inativação. A única condição que pode reabri-las é quando o potencial de membrana retorna ao nível original do potencial de repouso da membrana ou a um nível próximo dele. Então, em uma pequena fração de segundo, a comporta de inativação dos canais se abre e um novo potencial de ação pode então ser iniciado.

- *Período refratário absoluto*. Um potencial de ação não pode ser deflagrado durante o período refratário absoluto, mesmo com um forte estímulo. Esse período, para as grandes fibras nervosas mielinizadas, é de cerca de 1/2.500 segundos, o que significa que um máximo de cerca de 2.500 impulsos pode ser transmitido por segundo.
- *Período refratário relativo*. Esste período segue o período refratário absoluto. Durante esse tempo, um estímulo mais forte do que o normal pode excitar a fibra nervosa iniciando um potencial de ação.

A Propagação do Potencial de Ação (p. 67)

Um potencial de ação deflagrado em qualquer ponto de uma membrana normalmente excita suas porções adjacentes, resultando em propagação do potencial de ação. Dessa forma, o processo de despolarização viaja ao longo de toda a extensão da fibra. O processo de transmissão da despolarização ao longo de uma fibra nervosa ou muscular é chamado de impulso nervoso ou muscular.

- *Direção da propagação.* Uma membrana excitável não tem uma direção única de propagação, em vez disso, o potencial de ação viaja em ambas as direções para longe do estímulo.
- *Princípio do tudo-ou-nada.* Uma vez que o potencial de ação tenha sido deflagrado em qualquer ponto da membrana de uma fibra normal, o processo de despolarização percorre toda a membrana se as condições forem adequadas, mas pode não viajar se as condições não forem adequadas.

Restabelecimento dos Gradientes Iônicos de Sódio e Potássio Após o Término dos Potenciais de Ação – Importância do Metabolismo Energético (p. 68)

A transmissão de cada impulso ao longo da fibra nervosa reduz infinitesimalmente as diferenças de concentração de sódio e potássio entre os lados interno e externo da membrana. De 100.000 a 50 milhões de impulsos podem ser transmitidos pelas fibras nervosas antes que as diferenças de

concentração dos íons diminuam a um ponto em que a condução do potencial de ação termine. Mesmo assim, com o tempo, torna-se necessário restabelecer as diferenças de concentração de sódio e potássio na membrana. Isso é realizado pela ação da bomba de Na^+-K^+.

Características Especiais da Transmissão do Sinal em Troncos Nervosos (p. 70)

As Grandes Fibras Nervosas São Mielinizadas e as Pequenas São Desmielinizadas.

O núcleo central da fibra é o axônio, e a membrana do axônio é utilizada para a condução do potencial de ação. Circundando os axônios maiores, existe uma espessa bainha de mielina depositada pelas células de Schwann. A bainha consiste de múltiplas camadas de membrana celular contendo a substância lipídica esfingomielina, que é um excelente isolante. Na junção entre duas células de Schwann sucessivas, existe uma pequena área não isolada de somente 2 a 3 μm de extensão, na qual os íons podem fluir com facilidade entre o fluido extracelular e o axônio. Essa área é o *nodo de Ranvier*.

A "Condução Saltatória" Ocorre em Fibras Mielinizadas.

Embora os íons não possam fluir significativamente através das espessas bainhas dos nervos mielinizados, eles podem fluir com considerável facilidade através dos nodos de Ranvier. Assim, o impulso nervoso salta de um nodo para outro

ao longo da fibra, o que é a origem do termo “saltatório”. A condução saltatória é importante por duas razões:

- *Aumento da velocidade*. Primeiro, por permitir que o processo de despolarização salte longos intervalos ao longo do eixo da fibra nervosa, este mecanismo aumenta a velocidade de transmissão nervosa nas fibras mielinizadas em torno de 5 a 50 vezes.
- *Conservação de energia.* Segundo, a condução saltatória conserva energia para o axônio porque somente os nodos despolarizam, permitindo talvez uma perda de íons centenas de vezes menor do que de outro modo seria necessária e, portanto, demandando pouca energia para o restabelecimento das diferenças de concentração de sódio e potássio através da membrana após uma série de impulsos nervosos.

A Velocidade de Condução É Maior em Fibras Nervosas Grandes e Mielinizadas.

A velocidade da condução do potencial de ação nas fibras nervosas varia de 0,25 m/s em fibras desmielinizadas muito pequenas até 100 m/s em fibras mielinizadas muito grandes. A velocidade aumenta de acordo com o diâmetro da fibra em fibras nervosas mielinizadas e com o quadrado da raiz do diâmetro da fibra em fibras amielinizadas.

CAPÍTULO 6

Contração do Músculo Esquelético

Em torno de 40% da massa corporal são constituídos de músculo esquelético e talvez outros 10% de músculo liso e de músculo cardíaco. Muitos dos princípios da contração se aplicam a todos os três tipos de músculos. Nesse capítulo, é abordada a função do musculoesquelético. As funções do músculo liso são discutidas no Capítulo 8 e as funções do músculo cardíaco no Capítulo 9.

Anatomia Fisiológica do Musculo Esquelético (p. 73)

A Fibra Muscular Esquelética

A Figura 6-1 mostra a organização do músculo esquelético. Na maioria dos músculos, as fibras se estendem por todo seu comprimento, e cada fibra é inervada por somente uma terminação nervosa.

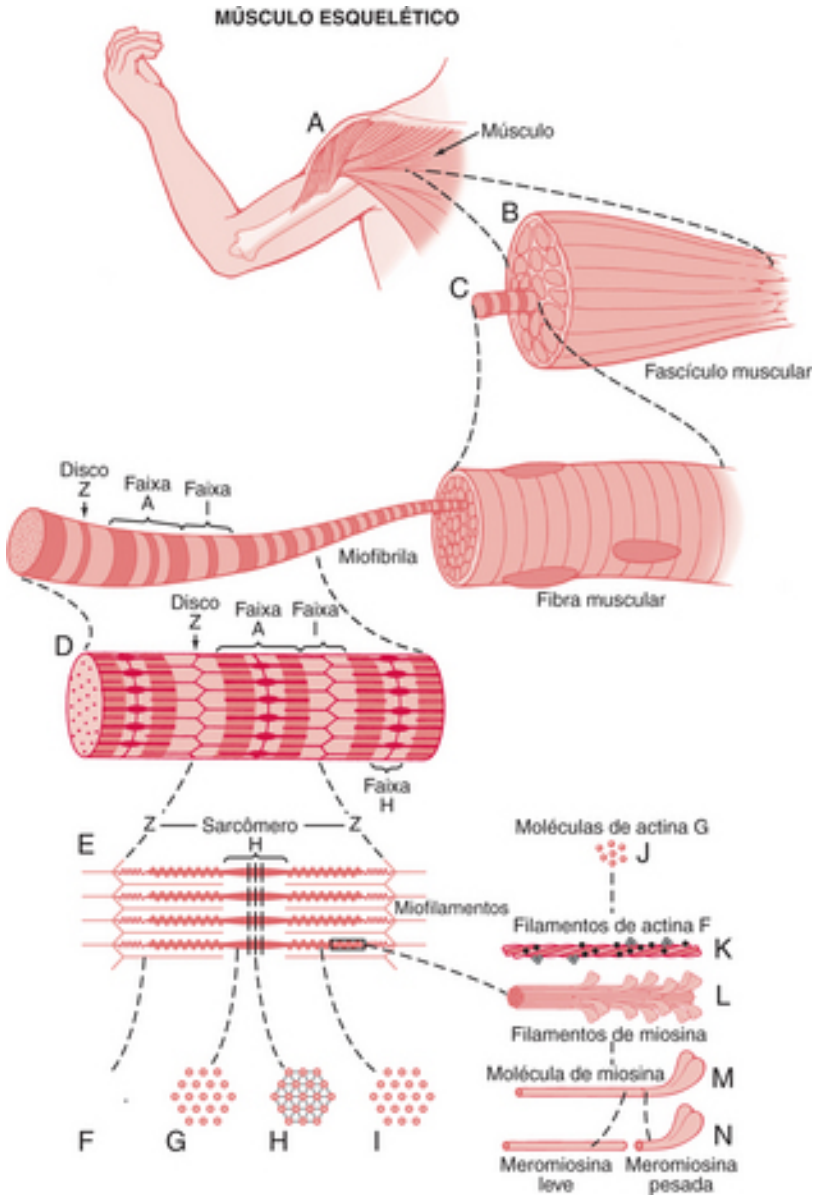


Figura 6-1 Organização do musculoesquelético. Do nível macroscópico ao molecular. As letras F, G, H e I são cortes transversais dos níveis indicados.

As Miofibrilas São Compostas por Filamentos de Actina e de Miosina.

Cada fibra muscular contém de centenas a milhares de miofibrilas e, por sua vez, cada miofibrila (Figura 6-1*D*) é composta por cerca de 1.500 filamentos de miosina e por 3.000 filamentos de actina localizados lado a lado. Esses filamentos

são grandes moléculas de proteína polimerizada responsáveis pela contração muscular. Na Figura 6-1, os filamentos espessos são miosina e os filamentos delgados são actina; note as seguintes características:

- *Bandas claras e escuras.* Os filamentos de actina e miosina se interdigitam parcialmente e assim fazem com que as miofibrilas tenham bandas claras e escuras alternadas. As bandas claras contêm somente filamentos de actina e são chamadas de bandas I. As bandas escuras, chamadas de bandas A, contêm os filamentos de miosina, assim como as extremidades dos filamentos de actina. O comprimento da banda A é o comprimento do filamento de miosina.
- *Pontes cruzadas.* As pequenas projeções a partir dos lados dos filamentos de miosina são as pontes cruzadas. Elas se projetam das superfícies do filamento de miosina ao longo de todo o seu comprimento, exceto no centro. As pontes cruzadas de miosina interagem com os filamentos de actina, causando a contração.
- *Disco Z.* As extremidades dos filamentos de actina são ligadas aos discos Z (Figura 6-1*E*). O disco Z cruza a miofibrila e de uma para outra, se ligando e alinhando às miofibrilas através da fibra muscular. Toda fibra muscular, portanto, tem bandas claras e escuras, dando ao musculoesquelético e músculo cardíaco uma aparência estriada.
- *Sarcômero.* A porção de uma miofibrila que fica entre dois discos Z sucessivos é chamada de sarcômero. Durante o repouso, os filamentos de actina se sobrepõem aos filamentos de miosina com uma quantidade ótima de

interdigitação no musculoesquelético e é ligeiramente mais curta do que a interdigitação ótima no músculo cardíaco.

O Mecanismo Geral da Contração Muscular (p. 75)

O início e a execução da contração muscular ocorrem na seguinte sequência:

1. Um potencial de ação se propaga pelo nervo motor até as suas terminações nas fibras musculares e cada terminal nervoso secreta uma pequena quantidade da substância neurotransmissora acetilcolina.
2. A acetilcolina age em uma área local da membrana muscular para abrir os canais de cátion regulados por acetilcolina, o que permite principalmente a difusão de íons sódio, mas também de íons cálcio para dentro da fibra muscular, causando uma despolarização local. A despolarização local, por sua vez, leva à abertura de canais de sódio voltagem-dependentes, resultando em um potencial de ação.
3. O potencial de ação propaga-se pela membrana da fibra muscular, fazendo com que o retículo sarcoplasmático libere os íons cálcio armazenados dentro desse retículo para as miofibrilas.
4. Os íons cálcio iniciam as forças atrativas entre os filamentos de actina e de miosina, fazendo com que eles deslizem uns sobre os outros; esse é o processo contrátil.

5. Os íons cálcio são continuamente bombeados de volta para dentro do retículo sarcoplasmático, onde eles ficam armazenados até que um potencial de ação muscular ocorra. Essa remoção dos íons cálcio das miofibrilas faz com que a contração muscular cesse.

Os Mecanismos Moleculares da Contração Muscular (p. 76)

A Contração Muscular Ocorre por Meio de um Mecanismo de Deslizamento dos Filamentos.

As forças mecânicas geradas pela interação das pontes cruzadas de miosina com os filamentos de actina fazem com que estes deslizem por entre os filamentos de miosina. Sob condições de repouso, essas forças são inibidas, mas, quando um potencial de ação se propaga pela membrana da fibra do músculo, o retículo sarcoplasmático libera grandes quantidades de íons cálcio, que ativam as forças entre os filamentos de miosina e actina, iniciando a contração.

O Filamento de Miosina É Composto por Múltiplas Moléculas de Miosina.

As caudas das moléculas de miosina se unem para formar o corpo do filamento, enquanto a cabeça da miosina e parte de cada molécula de miosina se projetam para fora dos lados do corpo, formando um braço que estende a cabeça para fora do corpo. Os braços protuberantes e as cabeças são chamadas, em conjunto, de pontes cruzadas. Uma característica importante da cabeça de miosina é que ela funciona como uma enzima adenosina trifosfatase (ATPase), a qual permite a

quebra de trifosfato de adenosina (ATP) e assim energiza o processo de contração.

O Filamento de Actina É Composto de Actina, Tropomiosina e Troponina.

Cada filamento de actina tem em torno de 1 μm de comprimento. As bases dos filamentos de actina são fortemente inseridas nos discos Z, enquanto as outras extremidades se projetam em ambas as direções para dentro dos sarcômeros adjacentes, onde ficam nos espaços entre as moléculas de miosina.

A Interação de um Filamento de Miosina, Dois Filamentos de Actina e Íons Cálcio para Causar Contração (p. 78)

O filamento de actina é inibido pelo complexo troponina-tropomiosina: a ativação é estimulada pelos íons cálcio.

- *Inibição pelo complexo troponina-tropomiosina.* Os sítios ativos no filamento de actina normal de um músculo relaxado são inibidos ou fisicamente recobertos pelo complexo troponina-tropomiosina. Assim, os sítios não podem se ligar às cabeças dos filamentos de miosina para causar a contração até que o efeito inibitório do próprio complexo troponina-tropomiosina seja inibido.
- *Ativação pelos íons cálcio.* O efeito inibitório do complexo troponina-tropomiosina nos filamentos de actina é inibido na presença de íons cálcio. Estes se combinam com a troponina C, fazendo com que o complexo de troponina puxe

as moléculas de tropomiosina. Isso "desprotege" os sítios ativos da actina, permitindo que a contração proceda.

Uma Teoria do "Caminhar Adiante" Pode Explicar como o Filamento Ativado de Actina e as Pontes Cruzadas de Miosina Interagem para Causar a Contração.

Quando a cabeça de miosina se liga a um sítio ativo, automaticamente se inclina em direção ao braço que é arrastado ao longo do filamento de actina. Essa inclinação da cabeça é chamada de movimento de força. Imediatamente após a inclinação, a cabeça se desliga do sítio ativo. A cabeça então retorna à sua direção perpendicular normal. Nessa posição, ela se combina com um novo sítio ativo mais distante no filamento de actina. Assim, as cabeças das pontes cruzadas se dobram para frente e para trás e, passo a passo, caminham ao longo do filamento de actina, puxando os terminais dos filamentos de actina em direção ao centro do filamento de miosina.

A Quantidade de Sobreposição dos Filamentos de Actina e de Miosina Determina a Tensão Desenvolvida pelo Músculo em Contração (p. 79)

A Força de Contração É Máxima Quando Existe Máxima Sobreposição entre os Filamentos de Actina e as Pontes Cruzadas dos Filamentos de Miosina.

Um músculo não pode desenvolver tensão em sarcômeros muito longos porque não existe sobreposição entre os filamentos de actina e miosina. À medida que o sarcômero

encurta e os filamentos de actina e miosina iniciam a sobreposição, a tensão aumenta. A tensão máxima é mantida em um comprimento de sarcômero de 2,0 µm porque os filamentos de actina ficam sobrepostos a todas as pontes cruzadas do filamento de miosina. Em um encurtamento adicional, as extremidades de dois filamentos de actina começam a se sobrepor (em adição à sobreposição dos filamentos de miosina), fazendo com que a tensão muscular diminua. Quando o comprimento do sarcômero diminui para cerca de 1,65 µm, os dois discos Z do sarcômero se encostam nas extremidades dos filamentos de miosina e a força da contração diminui precipitadamente.

A Energética da Contração Muscular (p. 80)

A Contração Muscular Necessita de ATP para Realizar Três Principais Funções

- A maioria do ATP é utilizada para ativar o mecanismo de caminhar adiante da contração muscular.
- O cálcio é bombeado de volta para dentro do retículo sarcoplasmático, fazendo com que a contração pare.
- Os íons sódio e potássio são bombeados através da membrana da fibra muscular para manter um meio iônico apropriado para a propagação dos potenciais de ação.

Existem Três Fontes Principais de Energia para a Contração Muscular.

A concentração de ATP na fibra muscular é suficiente para manter uma contração plena por somente 1 a 2 segundos.

Após o ATP ser convertido em difosfato de adenosina (ADP), este é refosforilado para formar um novo ATP. Existem várias fontes de energia para essa refosforilação.

- A *fosfocreatina* carreia uma ligação de alta energia similar àquela do ATP, mas possui mais energia livre. A energia liberada dessa ligação causa a ligação de um novo íon fosfato ao ADP para reconstituir o ATP. A energia combinada do ATP e da fosfocreatina é capaz de causar contração muscular máxima somente por 5 a 8 segundos.
- A *quebra de glicogênio* em ácido pirúvico e ácido lático libera energia, a qual é utilizada para converter ADP em ATP. As reações glicolíticas podem ocorrer na ausência de oxigênio. A taxa de formação de ATP pelo processo glicolítico é cerca de 2,5 vezes mais rápida do que a formação de ATP quando os nutrientes celulares reagem com o oxigênio. A glicólise sozinha pode sustentar uma contração muscular máxima por somente 1 minuto.
- O *metabolismo oxidativo* ocorre quando o oxigênio é combinado com as várias fontes celulares para liberar ATP. Mais de 95% de toda a energia utilizada pelos músculos para uma contração mantida por longo período são derivados dessa fonte. Os nutrientes celulares consumidos são os carboidratos, as gorduras e as proteínas.

Características de uma Contração Muscular Completa (p. 81)

As Contrações Isométricas Não Encurtam o Músculo, Enquanto as Contrações Isotônicas Encurtam

- As *contrações isométricas* ocorrem quando o músculo não encurta durante a contração. As contrações isométricas verdadeiras não podem ser geradas no corpo intacto porque os chamados *componentes elásticos em série* se esticam durante a contração, permitindo algum encurtamento do músculo. Esses elementos elásticos incluem os tendões, as extremidades do sarcolema das fibras musculares e, talvez, os braços articulados das pontes cruzadas da miosina.
- A *contração isotônica* ocorre quando os músculos se encurtam e a tensão no músculo permanece constante. As características da contração isotônica dependem da carga contra a qual o músculo contrai e da inércia da carga.

As Fibras Rápidas São Adaptadas para Contrações Musculares Fortes, Enquanto as Fibras Lentas São Adaptadas para Atividade Muscular Prolongada.

Cada músculo é composto por uma mistura das chamadas fibras musculares rápidas e lentas com outras fibras que estão entre estes dois extremos. Entretanto, um determinado músculo pode ter predominantemente fibras musculares rápidas (p. ex., tibial anterior), enquanto outros fibras musculares lentas (p. ex., sóleo).

- As *fibras lentas (tipo I, músculo vermelho*) (1) são fibras musculares menores, (2) têm alta capilaridade e grande número de mitocôndrias para suportar altos níveis de metabolismo oxidativo e (3) contêm grandes quantidades de mioglobina, o que permite ao músculo lento uma aparência avermelhada e o nome de “músculo vermelho”.

A deficiência de mioglobina vermelha no músculo rápido fornece o nome de músculo branco.

- As *fibras rápidas (tipo II, músculo branco)* (1) são maiores para suprir a grande força de contração, (2) têm retículo sarcoplasmático extenso para a rápida liberação de íons cálcio, (3) têm grandes quantidades de enzimas glicolíticas para a rápida liberação de energia e (4) têm capilaridade menor e poucas mitocôndrias porque o metabolismo oxidativo é de importância secundária.

Mecanismos de Contração do Músculo Esquelético (p. 82)

O Somatório de Força É Adição de Cada Contração Individual para Aumentar a Intensidade da Contração Muscular Total.

O somatório ocorre de duas formas:

- *Somatório de várias unidades motoras.* Quando o sistema nervoso central envia um sinal fraco para contrair um músculo, as unidades motoras no músculo que contêm as fibras musculares menores e em menor número são estimuladas em preferência às fibras das unidades motoras maiores. Então, à medida que a força do sinal aumenta, unidades motoras maiores também começam a ser excitadas, com as unidades motoras maiores frequentemente tendo até 50 vezes mais força contrátil do que as unidades menores.
- *Somatório de frequência e tetania.* À medida que a frequência da contração muscular aumenta, chega-se a um ponto no

qual cada nova contração ocorre antes que a contração precedente tenha terminado. Como resultado, a segunda contração é parcialmente adicionada à primeira, assim, a força total da contração aumenta progressivamente com o aumento da frequência. Quando a frequência alcança um nível crítico, as contrações sucessivas se fundem e a ação parece ser completamente uniforme. Isso é chamado de tetania.

A Hipertrofia Muscular É um Aumento na Massa Total do Músculo; a Atrofia Muscular É uma Redução na Massa.

- *Hipertrofia muscular* resulta de um aumento no número de filamentos de actina e de miosina em cada fibra muscular. Quando o número de proteínas contráteis aumenta de forma suficiente, as miofibrilas se dividem dentro de cada fibra muscular para formar novas miofibrilas. É especialmente por meio desse grande aumento no número de miofibrilas adicionais que ocorre a hipertrofia da fibra muscular; entretanto, sob condições especiais, o número total de fibras musculares também pode aumentar.
- *Atrofia muscular*. Quando o músculo permanece sem ser utilizado por um longo período, a taxa de decaimento das proteínas contráteis ocorre mais rapidamente do que a taxa de reposição; desse modo, a atrofia muscular ocorre. A atrofia se inicia quase que imediatamente quando o músculo perde seu fornecimento nervoso porque ele não mais recebe os sinais contráteis necessários para manter o tamanho muscular normal.

CAPÍTULO 7

Excitação do Músculo Esquelético: Transmissão Neuromuscular e Acoplamento Excitação-Contração

A Transmissão dos Impulsos dos Neurônios para as Fibras Musculares Esqueléticas: a Junção Neuromuscular (p. 87)

As fibras musculares esqueléticas são inervadas por fibras nervosas grandes e mielinizadas que se originam nos motoneurônios da medula espinal. Cada fibra nervosa normalmente estimula de três a centenas de fibras musculares esqueléticas. A terminação nervosa faz uma junção, chamada

de *junção neuromuscular,* e o potencial de ação na fibra muscular se propaga em ambas as direções para as extremidades da fibra muscular.

A Secreção de Acetilcolina pelos Terminais Nervosos (p. 82)

Quando um impulso nervoso alcança a junção neuromuscular, as vesículas que contêm acetilcolina são liberadas dentro da fenda sináptica.

Na superfície interna da membrana neural, estão localizadas as barras densas. Ao lado de cada barra densa, localizam-se os canais de cálcio dependente de voltagem. Quando o potencial de ação se espalha por sobre o terminal nervoso, esses canais se abrem, permitindo que os íons cálcio se difundam para dentro do terminal. Acredita-se que os íons cálcio exerçam uma influência atrativa nas vesículas de acetilcolina, mantendo-as adjacentes às barras densas. Algumas vesículas se fundem com a membrana neural e esvaziam sua acetilcolina na fenda sináptica através de um processo de exocitose.

A Acetilcolina Abre os Canais Iônicos Regulados por Acetilcolina da Membrana Pós-sináptica.

Os canais de cátion regulados por acetilcolina estão localizados na membrana muscular imediatamente abaixo das áreas de barras densas. Quando duas moléculas de acetilcolina se ligam aos receptores dos canais, uma alteração conformacional abre o canal. O principal efeito da abertura dos canais ativados por acetilcolina é permitir que um grande número

de íons sódio se difunda para o interior da fibra muscular, carreando com eles uma grande quantidade de cargas positivas. Esse efeito cria uma mudança no potencial local na membrana da fibra muscular, chamada de potencial de placa motora. Por sua vez, esse potencial de placa motora normalmente leva à abertura de canais de sódio dependentes de voltagem, que iniciam um potencial de ação na membrana muscular e assim causam a contração muscular.

A Acetilcolina Liberada na Fenda Sináptica É Destruída pela Acetilcolinesterase ou Simplesmente se Difunde para Fora da Fenda.

A acetilcolina, uma vez liberada na fenda sináptica, continua a ativar os receptores de acetilcolina pelo tempo em que permanecer na fenda. A maior parte da acetilcolina é destruída pela enzima acetilcolinesterase. Uma pequena quantidade se difunde para fora da fenda sináptica. O curto período durante o qual a acetilcolina permanece na fenda sináptica – uns poucos milissegundos no máximo – é sempre suficiente para excitar a fibra muscular em condições normais.

A Acetilcolina Produz um Potencial na Placa Motora que Excita a Fibra Muscular Esquelética.

O movimento de íons sódio para dentro da fibra muscular faz com que o potencial na membrana interna na área da placa motora aumente na direção positiva de 50 para 75 milivolts, criando um potencial local chamado de *potencial de placa motora*. O potencial de placa motora criado pela estimulação da acetilcolina é normalmente muito maior do

que o necessário para iniciar um potencial de ação na fibra muscular.

Drogas que Aumentam ou Bloqueiam a Transmissão na Junção Neuromuscular (p. 90)

As Drogas Podem Afetar a Junção Neuromuscular por Possuírem Ações Semelhantes à Acetilcolina, Bloqueando a Transmissão Neuromuscular e Inativando a Acetilcolinesterase

- *Drogas que possuem ações semelhantes à acetilcolina.* Muitos compostos, incluindo a metacolina, o carbacol e a nicotina, têm os mesmos efeitos que a acetilcolina na fibra muscular. A diferença entre essas drogas e a acetilcolina é que elas não são destruídas pela acetilcolinesterase ou o são lentamente.
- *Drogas que bloqueiam a transmissão neuromuscular.* Um grupo de drogas conhecido como drogas curariformes pode prevenir a passagem de impulsos da placa motora para o músculo. Assim, a d-tubocurarina compete com a acetilcolina pelos sítios receptores de acetilcolina, então a acetilcolina gerada pela placa motora não pode aumentar suficientemente a permeabilidade dos canais de acetilcolina na membrana muscular para iniciar um potencial de ação.
- *Drogas que inativam a acetilcolinesterase.* Três drogas bastante conhecidas – a neostigmina, a fisostigmina e o fluorofosfato de diisopropil – inativam a acetilcolinesterase. Como resultado, os níveis de acetilcolina

aumentam com os sucessivos impulsos nervosos, fazendo com que grandes quantidades de acetilcolina se acumulem e então estimulem repetidamente a fibra muscular. A neostigmina e a fisostigmina atuam por várias horas. O fluorofosfato de diisopropil, que tem potencial de uso militar como potente gás “para os nervos”, inativa a acetilcolinesterase por semanas.

Miastenia Grave Causa Paralisia Muscular

A Paralisia Ocorre por Causa da Inabilidade das Junções Neuromusculares em Transmitir Sinais das Fibras Nervosas para as Fibras Musculares.

Patologicamente, a miastenia grave é uma doença autoimune na qual os pacientes desenvolvem anticorpos contra seus próprios canais iônicos regulados por acetilcolina. Os potenciais de placa motora que ocorrem nas fibras musculares são muito fracos para iniciar a abertura dos canais de sódio dependentes de voltagem, de modo que a despolarização da fibra muscular não ocorre. Se a doença é intensa, o paciente morre de paralisia – em particular, paralisia dos músculos respiratórios. A doença normalmente pode ser atenuada pela administração de neostigmina ou de outras drogas anticolinesterásicas. Esse tratamento permite que a acetilcolina se acumule na fenda sináptica.

Potencial de Ação Muscular (p. 91)

A Condução dos Potenciais de Ação nas Fibras Nervosas é *Qualitativamente* Similar Àqueles nas Fibras Musculares Esqueléticas.

Algumas diferenças quantitativas e similaridades incluem:

- *O potencial de membrana de repouso* é cerca de −80 a −90 milivolts nas fibras musculares esqueléticas, o que é similar àquele das grandes fibras nervosas mielinizadas.
- *A duração do potencial de ação* é de 1 a 5 milissegundos no musculoesquelético, o que é cerca de cinco vezes mais longo do que nos grandes nervos mielinizados.
- *A velocidade de condução* é de 3 a 5 m/seg no musculoesquelético, o que é cerca de 1/18 da velocidade de condução das grandes fibras nervosas mielinizadas que excitam os músculos esqueléticos.

Acoplamento Excitação-Contração (p. 91)

Os Túbulos Transversos São as Extensões Internas da Membrana Celular.

Os túbulos transversos (túbulos T) cortam transversalmente as miofibrilas. Eles iniciam na membrana celular e penetram de um lado da fibra muscular até o lado oposto. No ponto em que os túbulos T se originam da membrana celular, eles são abertos para o exterior e por isso contêm fluido extracelular em seu lúmen. Devido aos túbulos T serem extensões internas da membrana celular, quando um potencial de ação

se espalha por sobre a membrana da fibra muscular, ele também se espalha ao logo dos túbulos T para o interior da fibra muscular.

O Retículo Sarcoplasmático É Composto pelos Túbulos Longitudinais e pela Cisterna Terminal.

Os túbulos longitudinais correm em paralelo com as miofibrilas e terminam em grandes câmaras chamadas de cisternas. As cisternas estão contíguas aos túbulos T. No músculo cardíaco, uma única rede de túbulos T para cada sarcômero está localizada no nível do disco Z. Nos músculos esqueléticos de mamíferos, existem duas redes de túbulos T para cada sarcômero localizado próximo às duas extremidades do filamento de miosina, nas quais as forças mecânicas da contração muscular são criadas. Assim, o musculoesquelético de mamíferos é organizado para rápida excitação da contração muscular.

Os Íons Cálcio São Liberados da Cisterna Terminal do Retículo Sarcoplasmático.

Os íons cálcio localizados no retículo sarcoplasmático são liberados quando um potencial de ação ocorre no túbulo T adjacente. O potencial de ação causa uma rápida abertura dos canais de cálcio através das membranas da cisterna terminal do retículo sarcoplasmático. Esses canais permanecem abertos por poucos milissegundos; durante esse tempo, os íons cálcio responsáveis pela contração muscular são liberados no sarcoplasma que circunda as miofibrilas.

A Bomba de Cálcio Remove os Íons Cálcio do Fluido Sarcoplasmático.

Uma bomba de cálcio continuamente ativa localizada nas paredes do retículo sarcoplasmático bombeia íons cálcio para fora das miofibrilas e de volta para os túbulos sarcoplasmáticos. Essa bomba pode concentrar os íons cálcio cerca de 10.000 vezes dentro dos túbulos. Além disso, dentro do retículo, existe uma proteína ligante de cálcio chamada de *calsequestrina,* que pode fornecer outro aumento de 40 vezes no armazenamento de cálcio. Essa transferência de cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático depleta os íons cálcio no fluido miofibrilar, terminando assim a contração muscular.

CAPÍTULO 8

Excitação e Contração do Músculo Liso

Contração do Músculo Liso

Muitos dos princípios da contração que se aplicam ao musculoesquelético também podem ser utilizados para o músculo liso. O que é mais importante: essencialmente, as mesmas forças de atração que ocorrem entre os filamentos de actina e miosina no musculoesquelético também causam a contração no músculo liso, mas a estrutura física interna dos filamentos de actina e de miosina nas fibras musculares lisas é inteiramente diferente daquele do musculoesquelético.

Tipos de Músculo Liso (p. 95)

Em geral, o músculo liso pode ser dividido em dois tipos principais:

- *Músculo liso multiunitário.* As características mais importantes das fibras musculares lisas multiunitárias são que cada uma pode se contrair independentemente das outras e o controle é exercido em especial pelos sinais nervosos. Exemplos incluem as fibras musculares lisas do músculo ciliar do olho, a íris do olho e os músculos piloeretores que causam ereção dos pelos quando estimulados pelo sistema nervoso simpático.
- *Músculo liso de unidade única.* Esse tipo também é chamado de *músculo liso unitário, músculo liso sincicial* e *músculo liso visceral*. Uma massa de centenas a milhões de fibras musculares se contrai como uma unidade única. As membranas celulares são unidas por junções comunicantes, assim, os potenciais de ação podem viajar de uma fibra para outra e fazer com que as fibras musculares se contraiam. Esse tipo de músculo é encontrado nas paredes do trato gastrointestinal, ductos biliares, ureter, útero, trompas e vasos sanguíneos.

Base Física da Contração do Músculo Liso (p. 96)

O Músculo Liso Não Tem o Mesmo Arranjo Estriado dos Filamentos de Actina e de Miosina Encontrado no Músculo Esquelético

- *Os filamentos de actina se ligam aos corpos densos.* Alguns dos corpos densos estão dispersos dentro da célula e mantidos na posição por uma trama de proteínas estruturais que ligam um corpo denso a outro. Outros estão aderidos à membrana celular e formam ligações com os corpos densos de

células adjacentes, permitindo que a força de contração seja transmitida de uma célula para a outra.

- *Os filamentos de miosina são intercalados entre os filamentos de actina.* Os filamentos de miosina têm um diâmetro duas vezes maior do que o dos filamentos de actina.
- *Unidades contráteis.* As unidades contráteis individuais consistem de filamentos de actina irradiando de dois corpos densos; esses filamentos se sobrepõem com um filamento simples de miosina localizado no meio do caminho entre os corpos densos.

Comparação Entre a Contração do Músculo Liso e a Contração do Músculo Esquelético (p. 97)

Ao Contrário das Contrações do Músculo Esquelético, a Maioria das Contrações do Músculo Liso é Tônica Prolongada que Algumas Vezes Perduram por Horas ou Mesmo Dias.

As características físicas e químicas do músculo liso são diferentes daquelas do musculoesquelético. A seguir estão algumas das diferenças:

- *Ciclo lento das pontes cruzadas.* A rapidez do ciclo das pontes cruzadas no músculo liso (*i. e.*, a taxa de ligação da ponte cruzada de miosina e a liberação da actina) é muito mais lenta no músculo liso do que no musculoesquelético.
- *Necessidade de baixa energia.* Somente 1/10 a 1/300 da energia é necessária para sustentar a contração no músculo liso se comparado com o musculoesquelético.

- *Início lento da contração e do relaxamento.* Um tecido muscular liso típico inicia a contração 50 a 100 milissegundos após ser excitado e tem um tempo total de contração de 1 a 3 segundos, o que é 30 vezes mais longo do que a média do musculoesquelético.
- *Força máxima de contração aumentada.* A força máxima de contração do músculo liso, com frequência, é maior do que a do musculoesquelético. Essa força de atração aumentada é o resultado de um período de ligação prolongado entre as pontes cruzadas de miosina e os filamentos de actina.

O Músculo Liso Pode Encurtar em uma Percentagem Maior da sua Extensão do que o Músculo Esquelético.

O músculo esquelético tem uma distância útil de contração de somente um quarto a um terço de seu comprimento estirado, enquanto o músculo liso frequentemente pode contrair mais do que dois terços de seu comprimento estirado.

O "Mecanismo de Trava" Facilita a Manutenção Prolongada das Contrações.

Uma vez que o músculo liso tenha desenvolvido uma contração completa, o grau de ativação do músculo normalmente pode ser reduzido para níveis menores do que os iniciais, ainda assim, o músculo pode manter sua força de contração total. Isso é chamado de "mecanismo de trava". A importância desse mecanismo consiste em ele manter a contração tônica prolongada no músculo liso por horas com pouco uso de energia.

Regulação da Contração Pelos Íons Cálcio (p. 97)

Os Íons Cálcio se Combinam com a Calmodulina para Causar a Ativação da Miosina Cinase e a Fosforilação da Cabeça da Miosina.

O músculo liso não contém troponina, mas, em vez disso, a *calmodulina*, outra proteína regulatória. Embora essa proteína reaja com íons cálcio, ela é diferente da troponina uma vez que inicia a contração; a calmodulina ativa as pontes cruzadas de miosina. A regulação da contração baseia-se então na miosina do músculo liso, em vez de na actina, como ocorre no músculo esquelético. Essa ativação e a subsequente contração ocorrem na seguinte sequência:

1. Os íons cálcio se ligam com a calmodulina; o complexo calmodulina-cálcio unido em seguida se junta e ativa a *miosina cinase*, uma enzima de fosforilação.
2. Uma das cadeias leves de cada cabeça de miosina, chamada de *cadeia regulatória*, torna-se fosforilada em resposta à miosina cinase.
3. Quando a cadeia regulatória é fosforilada, a cabeça tem a capacidade de se ligar com o filamento de actina, causando a contração muscular. Quando essa cabeça leve de miosina não é fosforilada, o ciclo de ligação-desligamento da cabeça com o filamento de actina não ocorre.

A Miosina Fosfatase É Importante para o Término da Contração.

Quando a concentração de íons cálcio cai abaixo de um nível crítico, o processo mencionado antes é automaticamente

revertido, exceto pela fosforilação da cabeça de miosina. A reversão desse passo necessita de outra enzima, a miosina fosfatase, que retira o fosfato da cadeia leve regulatória; o ciclo então para e a contração termina.

Controle Nervoso e Hormonal da Contração do Músculo Liso (p. 98)

Junções Neuromusculares do Músculo Liso

As Junções Neuromusculares do Tipo Altamente Estruturado Encontradas nas Fibras Musculares Esqueléticas Não Estão Presentes no Músculo Liso

- *Junções difusas.* Esses são os locais de liberação do transmissor. Na maioria dos casos, as fibras nervosas autonômicas formam as chamadas junções difusas, que secretam suas substâncias transmissoras dentro da matriz que recobre o músculo liso; a substância transmissora se difunde então para as células.
- *Varicosidades nos axônios.* Os axônios que inervam as fibras musculares lisas não têm a ramificação típica dos terminais do tipo encontrado na placa motora das fibras musculares esqueléticas. Em vez disso, a maioria dos terminais dos axônios finos tem múltiplas varicosidades distribuídas ao longo de seus eixos. As varicosidades contêm vesículas cheias de substâncias neurotransmissoras.
- *Junções de contato.* No tipo multiunitário de músculo liso, as varicosidades se posicionam diretamente na membrana da fibra muscular. Essas junções de contato têm uma

função similar às junções neuromusculares do músculo esquelético.

A Acetilcolina e a Norepinefrina Podem ter Efeitos Excitatórios ou Inibitórios na Junção Neuromuscular do Músculo Liso.

Essas substâncias transmissoras são secretadas pelos nervos autonômicos que inervam o músculo liso, mas elas nunca são secretadas pelas mesmas fibras nervosas. A acetilcolina é uma substância transmissora excitatória para as fibras musculares lisas em alguns órgãos, mas é uma substância inibitória para músculo liso em outros. Quando a acetilcolina excita uma fibra muscular, a norepinefrina a inibe – e vice-versa.

Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação no Músculo Liso (p. 99)

O potencial de membrana de repouso depende do tipo de músculo liso e da condição momentânea do músculo. Ele normalmente encontra-se em torno de −50 a −60 milivolts ou cerca de 30 milivolts menos negativo do que no músculo esquelético.

Os Potenciais de Ação Ocorrem nos Músculos Lisos de Unidade Única, Como o Músculo Liso Visceral, de Maneira Similar ao Músculo Esquelético.

Eles não ocorrem na maioria dos tipos multiunitários de músculo liso. Os potenciais de ação do músculo liso visceral ocorrem de duas formas:

- *Potencial em espícula.* Os típicos potenciais de ação em espícula ocorrem na maioria dos tipos de músculo liso de unidade única. Eles podem ser gerados por estímulo elétrico, estiramento ou pela ação de hormônios e substâncias transmissoras, ou ainda podem resultar de geração espontânea na própria fibra muscular.
- *Potenciais de ação com platôs.* O início desse tipo de potencial de ação é similar àquele do típico potencial em espícula. Entretanto, a repolarização é atrasada por várias centenas de milissegundos. O platô é responsável pelos períodos prolongados de contração que ocorrem no ureter, no útero sob algumas condições e em alguns tipos de músculo liso vascular.

Os Íons Cálcio São Importantes na Geração dos Potenciais de Ação no Músculo Liso.

O sódio pouco participa na geração do potencial de ação na maioria dos músculos lisos. Em vez disso, o fluxo de íons cálcio para o interior da fibra é o principal responsável pelo potencial de ação.

Os Potenciais de Onda Lenta no Músculo Liso de Unidade Única Podem Levar à Geração de Potenciais de Ação.

As ondas lentas são oscilações lentas no potencial de membrana. A onda lenta por si só não é um potencial de ação.

- *Causa das ondas lentas.* Duas possíveis causas para as ondas lentas são (1) oscilações na atividade da bomba de sódio, o que faz com que o potencial de membrana se torne mais

negativo quando o sódio é bombeado rapidamente e menos negativo quando o sódio é bombeado lentamente e (2) a condutância dos canais iônicos, que podem aumentar e diminuir ritmicamente.

- *Importância das ondas lentas.* Os potenciais de ação podem ser iniciados quando o potencial das ondas lentas aumenta acima do limiar (cerca de −35 milivolts). Os potenciais de ação se espalham pela massa muscular, ocasionando a contração.

Os Potenciais de Ação Espontâneos São Frequentemente Gerados Quando o Músculo Liso Visceral (Unidade Única) É Estirado.

Os potenciais de ação espontâneos resultam de uma combinação de potenciais de ondas lentas normais e de uma redução na negatividade do potencial de membrana causado pelo próprio estiramento. Essa resposta ao estiramento permite que a parede do intestino, quando excessivamente estirada, contraia automaticamente, resistindo assim ao estiramento.

Efeito de Fatores Teciduais Locais e Hormônios na Contração do Músculo Liso sem Potenciais de Ação (p. 101)

O Relaxamento do Músculo Liso dos Vasos Sanguíneos Ocorre em Resposta a Fatores Teciduais Locais.

Essa resposta vasodilatadora é extremamente importante para o controle local do fluxo sanguíneo.

A Maioria dos Hormônios Circulantes no Corpo Afeta a Contração do Músculo Liso de Alguma Forma.

Um hormônio causa contração quando a membrana da célula muscular contém receptores excitatórios para o respectivo hormônio. Reciprocamente, o hormônio causa inibição se a membrana contiver receptores inibitórios.

Fontes de Íons Cálcio que Causam Contração (p. 102)

A Maioria dos Íons Cálcio que Causa Contração Entra na Célula Muscular a Partir do Fluido Extracelular.

Devido à maioria das fibras musculares lisas ser relativamente pequena quando comparada com as fibras musculares esqueléticas, os íons cálcio podem se difundir para todas as partes da fibra muscular lisa e desencadear o processo contrátil. Por esse motivo, a força de contração do músculo liso é altamente dependente da concentração de íons cálcio no fluido extracelular. O retículo sarcoplasmático é rudimentar na maioria dos músculos lisos.

As Bombas de Cálcio Removem os Íons Cálcio dos Fluidos Intracelulares e Assim Terminam a Contração.

O cálcio é removido pelas bombas de cálcio. Essas bombas movem os íons cálcio para fora da fibra muscular lisa e de volta para o fluido extracelular ou bombeiam os íons cálcio para o retículo sarcoplasmático.

UNIDADE III
O Coração

CAPÍTULO 9

Músculo Cardíaco, O Coração Como Bomba e Função das Valvas Cardíacas

O coração humano é constituído por duas bombas: o *lado direito do coração*, que recebe sangue proveniente dos órgãos periféricos e o bombeia para os pulmões, e o *lado esquerdo do coração*, que recebe sangue oxigenado oriundo dos pulmões e o bombeia de volta aos órgãos periféricos. Cada bomba, por sua vez, é constituída por um *átrio* e um *ventrículo*. Os átrios atuam como bombas condicionantes (*primer pump*) que preenchem os ventrículos com sangue. Os ventrículos se contraem e exercem uma alta pressão sobre o sangue, que é impulsionado para toda a circulação. O coração possui um sistema de condução especial que mantém a

própria ritmicidade e transmite potenciais de ação por toda a musculatura cardíaca.

Características que Distinguem o Músculo Cardíaco do Músculo Esquelético (p. 107)

As similaridades e diferenças existentes entre os músculos cardíaco e esquelético são as seguintes:

- Ambos os músculos, cardíaco e esquelético, são estriados e possuem filamentos de actina e miosina que se interdigitam e deslizam uns sobre ou outros durante a contração.
- O músculo cardíaco possui discos intercalados entre as células musculares cardíacas, característica que o diferencia do musculoesquelético. Esses discos apresentam uma resistência elétrica significativamente baixa, que permite ao potencial de ação viajar de maneira livre entre as células musculares cardíacas.
- O músculo cardíaco é um sincício constituído por inúmeras células musculares cardíacas, nas quais o potencial de ação é propagado rapidamente de uma célula para outra.
- O feixe atrioventricular (A-V) conduz lentamente os impulsos dos átrios para os ventrículos. Essa via é exclusiva, pois os sincícios atrial e ventricular normalmente são isolados um do outro por tecido fibroso.

Potenciais de Ação no Músculo Cardíaco (p. 108)

O potencial de membrana em repouso do músculo cardíaco é de cerca de −85 a −95 mV, enquanto o potencial de ação é

105 mV. As membranas permanecem despolarizadas por 0,2 segundo nos átrios e por 0,3 segundo nos ventrículos.

A Lenta Entrada de Íons Sódio e Cálcio nas Células do Músculo Cardíaco é Uma das Causas do Platô de Potencial de Ação.

O potencial de ação do musculoesquelético é gerado pela entrada de sódio através dos *canais rápidos de sódio*, que permanecem abertos por apenas 10 milionésimos de segundo. No músculo cardíaco, os canais rápidos de sódio também se abrem no começo do potencial de ação, contudo, o músculo cardíaco conta exclusivamente com *canais lentos de cálcio* ou *canais de cálcio-sódio*. Os íons sódio e cálcio fluem através dos canais lentos para o interior da célula após a ponta inicial do potencial de ação e mantêm o platô. O cálcio que entra na célula através desses canais também promove contração muscular cardíaca.

Outra Causa do Platô de Potencial de Ação é a Diminuição da Permeabilidade das Células Musculares Cardíacas aos Íons Potássio.

A diminuição da permeabilidade cardíaca ao potássio também previne o retorno do potencial de membrana no músculo cardíaco. Esse mecanismo está ausente no musculoesquelético. Quando os canais lentos de cálcio-sódio se fecham após 0,2-0,3 segundo, a permeabilidade ao potássio aumenta rapidamente e, assim, leva o potencial de membrana de volta ao nível de repouso.

A Difusão do Cálcio para dentro das Miofibrilas Promove Contração Muscular.

O potencial de ação se propaga dentro de cada fibra muscular cardíaca ao longo dos *túbulos transversais (T)*, fazendo com que os túbulos sarcoplasmáticos longitudinais liberem íons cálcio presentes no retículo sarcoplasmático. Esses íons cálcio catalisam as reações químicas promotoras do deslizamento dos filamentos de actina e miosina uns ao longo dos outros para provocar contração muscular. Esse mecanismo também está presente no musculoesquelético.

Existem outras formas de entrada de cálcio no sarcoplasma, contudo, são exclusivas ao músculo cardíaco. Na musculatura cardíaca, os túbulos T possuem um volume 25 vezes maior do que o apresentado no musculoesquelético. Esses túbulos T contêm grandes quantidades de cálcio que entram na célula durante o potencial de ação. Além disso, na musculatura cardíaca, os túbulos T se abrem diretamente no fluido extracelular, de modo que seu conteúdo de cálcio é altamente dependente da concentração de cálcio extracelular. Ao final do platô do potencial de ação, o influxo de íons cálcio para dentro da fibra muscular cessa abruptamente, e o cálcio é bombeado de volta para dentro do retículo sarcoplasmático e para o meio extracelular através dos túbulos T. Com isso, a contração termina.

Ciclo Cardíaco (p. 111)

Os eventos que ocorrem no início de um batimento cardíaco e duram até o início do batimento cardíaco seguinte são denominados *ciclo cardíaco*.

- Cada batida do coração começa com um potencial de ação espontâneo que é iniciado no *nodo sinusal* do átrio direito, próximo à abertura da veia cava superior.
- O potencial de ação viaja por ambos os átrios e pelo *nodo e feixe A-V* no interior dos ventrículos.
- Um retardo maior que 1/10 segundo é observado no nodo e feixe A-V, permitindo que os átrios se contraiam antes de ocorrer a contração ventricular.

A Figura 9-1 ilustra os eventos do ciclo cardíaco. Os ventrículos se enchem de sangue durante a *diástole* e se contraem durante a *sístole*. As três curvas no topo da Figura 9-1 mostram a pressão aórtica, pressão ventricular esquerda e pressão atrial esquerda. As curvas abaixo destas indicam as alterações ocorridas no volume ventricular, eletrocardiograma e fonocardiograma (uma gravação de bulhas cardíacas).

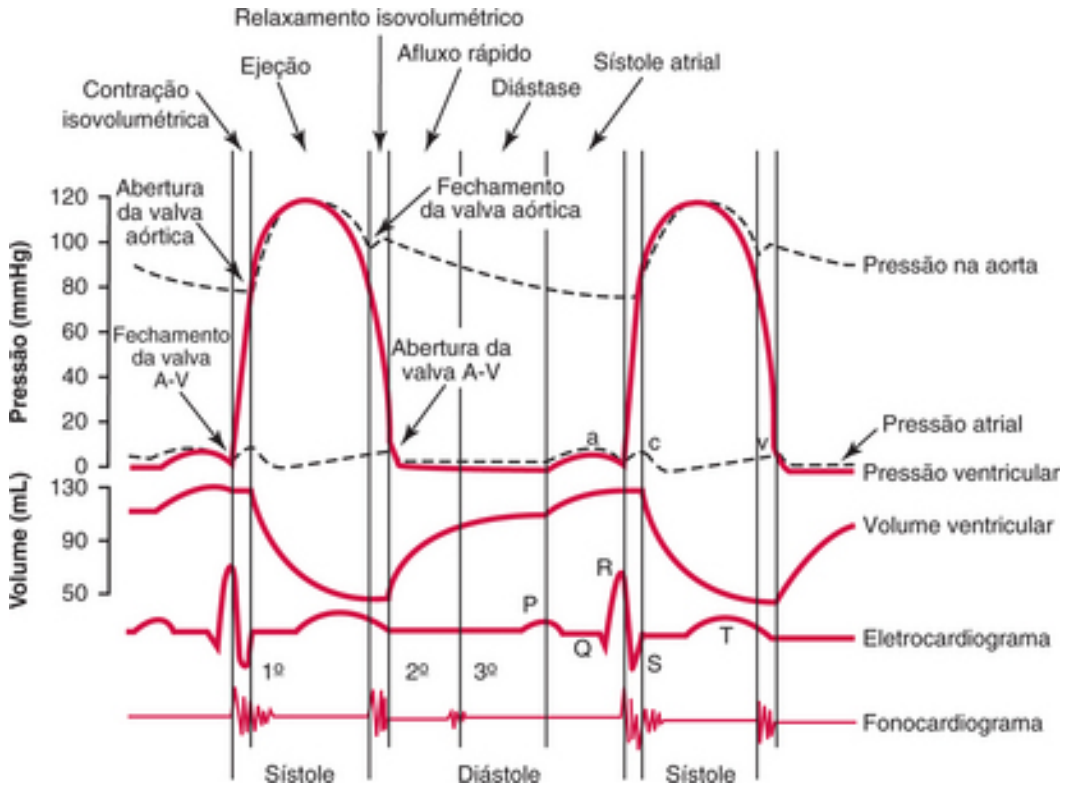


Figura 9-1 Eventos do ciclo cardíaco para a função ventricular esquerda, mostrando alterações na pressão atrial esquerda, pressão ventricular esquerda, pressão aórtica, volume ventricular, eletrocardiograma e fonocardiograma.

Propagação do Potencial de Ação no Coração Inicia a Cada Batimento Cardíaco.

O eletrocardiograma é um registro da voltagem gerado pelo coração a partir da superfície do corpo durante cada batimento cardíaco (Figura 9-1).

- A *onda P é causada pela propagação da despolarização através dos átrios*, que acarreta a contração atrial. A pressão atrial aumenta logo após a onda P.
- *As ondas QRS parecem resultar de uma despolarização ventricular* que ocorre cerca de 0,16 segundo após o início

da onda P, e esta inicia a contração ventricular; nessa ocasião, a pressão ventricular começa a aumentar.

- *A onda T ventricular é causada pela repolarização do ventrículo.*

Os Átrios Funcionam Como Bombas Condicionantes (Primer Pumps) para os Ventrículos.

Cerca de 75% do preenchimento ventricular ocorrem durante a diástole, antes da contração dos átrios, o que promove o preenchimento ventricular dos 25% restantes. Quando os átrios falham e não atuam adequadamente, como ocorre na fibrilação atrial, o grau de dificuldade gerado é pequeno, a menos que o indivíduo se exercite, sendo que, nesse caso, há falta de ar e outros sintomas de insuficiência cardíaca. As ondas de pressão atrial (Figura 9-1) incluem:

- A onda a, causada pela contração atrial.
- A onda c, que ocorre durante a contração ventricular, devido ao pequeno refluxo de sangue e à saliência das valvas A-V apontando em direção aos átrios.
- A onda v, causada pelo enchimento dos átrios a partir do retorno venoso.

Os Ventrículos Se Enchem de Sangue Durante a Diástole.

Os seguintes eventos ocorrem imediatamente antes e durante a diástole:

- Durante a *sístole, as valvas A-V permanecem fechadas* e os átrios se enchem de sangue.

- No início da *diástole*, há o período de *relaxamento isovolumétrico*, causado pelo relaxamento ventricular. Quando a pressão ventricular cai a valores abaixo da pressão nos átrios, *as valvas A-V se abrem*.
- A maior pressão nos átrios envia o sangue para dentro dos ventrículos durante a diástole.
- O *período de preenchimento rápido dos ventrículos* ocorre durante o primeiro terço da diástole e proporciona a maior parte do preenchimento ventricular.
- *A contração atrial* ocorre durante o último terço da diástole e contribui para cerca de 25% do preenchimento do ventrículo. Essa contração é conhecida como "*atrial kick*".

O Fluxo de Saída de Sangue a Partir dos Ventrículos Ocorre Durante a Sístole.

Os eventos descritos a seguir são observados durante a sístole:

- *No começo da sístole, ocorre contração ventricular*, as valvas A-V se fecham e a pressão começa a aumentar no ventrículo. Nenhum fluxo de saída de sangue ocorre durante o primeiro 0,2-0,3 segundo de contração ventricular (*período de contração isovolumétrica*). Observe que "isovolumétrico" significa "o mesmo volume" e se refere ao volume ventricular.
- Quando a pressão ventricular no lado esquerdo excede a pressão aórtica de cerca de 80 mmHg e a pressão ventricular no lado direito ultrapassa a pressão arterial pulmonar de 8 mmHg, as valvas aórtica e pulmonar se abrem.

Ocorre fluxo de saída ventricular, e o intervalo em que este ocorre é denominado *período de ejeção.*

- A maior parte da ejeção ocorre durante a primeira parte desse período (*período de ejeção rápida*).
- Esse período é seguido pelo *período de ejeção lenta*. Durante a ejeção lenta, a pressão aórtica pode exceder discretamente a pressão ventricular, porque a energia cinética do sangue que deixa o ventrículo é convertida em pressão na aorta. Em consequência, a aorta aumenta levemente sua pressão.
- Durante o último período de sístole, a pressão ventricular cai e se torna menor do que as pressões arteriais aórtica e pulmonar. Assim, as valvas aórtica e pulmonar se fecham neste momento.

A Fração do Volume Diastólico Final Ejetada é Denominada Fração de Ejeção.

- Ao final da diástole, o volume de cada ventrículo é igual a 110-120 mL. Esse volume é denominado *volume diastólico final.*
- O *volume sistólico*, que vale aproximadamente 70 mL, é a quantidade de sangue ejetada a cada batimento.
- O *volume sistólico final* é o volume de sangue que permanece no ventrículo ao final da sístole, medindo cerca de 40-50 mL.
- A *fração de ejeção* é calculada dividindo-se o volume sistólico pelo volume diastólico final. Seu valor aproximado é 60%. O volume sistólico do coração pode ser duplicado

com o aumento do volume diastólico final e a diminuição do volume sistólico final.

A Ejeção Ventricular Aumenta a Pressão na Aorta para 120 mmHg (Pressão Sistólica).

Quando a pressão ventricular excede a pressão diastólica na aorta, a valva aórtica se abre e o sangue é ejetado dentro da aorta. A pressão na aorta aumenta para aproximadamente 120 mmHg, distendendo a aorta elástica, além de outras artérias.

Quando a valva aórtica se fecha ao final da ejeção ventricular, ocorre um pequeno refluxo de sangue seguido de uma súbita interrupção de fluxo, o que causa uma *incisura*, ou discreto aumento da pressão aórtica. Durante a diástole, o sangue continua a fluir para a circulação periférica e a pressão arterial cai para 80 mmHg (pressão diastólica).

As Valvas Cardíacas Previnem o Refluxo do Sangue.

As valvas A-V (valvas *tricúspide e mitral*) evitam o refluxo do sangue a partir dos ventrículos para os átrios durante a sístole. De modo semelhante, *as valvas semilunares* (valvas *aórtica e pulmonar*) previnem o refluxo de sangue a partir das artérias aorta e pulmonar para dentro dos ventrículos durante a diástole. As valvas A-V são dotadas de músculos papilares que a elas se fixam por meio das *cordas tendíneas*. Durante a sístole, os músculos papilares se contraem para ajudar a evitar que as valvas sejam abauladas demais para dentro dos átrios. As valvas das artérias aorta e pulmonar são mais espessas do que as valvas A-V, além de não possuírem nenhum músculo papilar fixo.

Produção de Trabalho pelo Coração (p. 114)

O *trabalho sistólico* dos ventrículos é a quantidade de energia utilizada pelo coração a cada batimento cardíaco. O coração desempenha dois tipos de trabalho:

- *O trabalho cardíaco de volume-pressão* é o trabalho realizado para aumentar a pressão sanguínea. No lado esquerdo do coração, esse trabalho equivale ao volume sistólico multiplicado pela diferença entre a média da pressão de ejeção ventricular esquerda e a média da pressão de entrada ventricular esquerda. O trabalho de volume-pressão do ventrículo direito corresponde a apenas 1/6 do trabalho de volume-pressão ventricular esquerdo, porque a pressão de ejeção do ventrículo direito é bem mais baixa.
- *O trabalho a ser realizado para fornecer energia cinética para o sangue* é igual a $MV^2/2$, onde M é a massa de sangue ejetada, e V é a velocidade.

Normalmente, apenas cerca de 1% do débito cardíaco gera energia cinética. Entretanto, diante da existência de certas condições (p. ex., estenose aórtica), a abertura da valva aórtica é bem pequena, enquanto a velocidade do sangue é bastante alta. O fornecimento de energia cinética pode acarretar um consumo de até 50% do débito total do coração.

O Diagrama de Volume-Pressão do Ventrículo Esquerdo Determina o Débito Cardíaco.

O ciclo cardíaco pode ser representado através de um *diagrama de volume-pressão*, que plota a pressão ventricular em

função do volume ventricular esquerdo. As fases do ciclo cardíaco são:

- ***Fase I:*** *período de preenchimento*, durante o qual o volume ventricular esquerdo aumenta a partir do volume *sistólico final* para o volume *diastólico final*, ou seja, de 45 mL para 115 mL, (um aumento de 70 mL).
- ***Fase II:*** *período de contração isovolumétrica*, durante o qual o volume do ventrículo permanece no volume diastólico final, contudo, a pressão intraventricular aumenta até chegar ao nível da pressão diastólica aórtica, ou seja, 80 mmHg.
- ***Fase III:*** *período de ejeção*, em que a pressão sistólica aumenta ainda mais, devido à contração ventricular adicional, enquanto o volume ventricular sofre uma redução de 70 mL correspondente ao *volume sistólico*.
- ***Fase IV:*** *período de relaxamento isovolumétrico, durante o qual o volume ventricular permanece sendo 45 mL, enquanto a pressão intraventricular cai e chega ao nível da pressão diastólica.*

A área contida no diagrama de volume-pressão representa o trabalho de volume-pressão (ou trabalho externo) do ventrículo realizado a cada ciclo cardíaco. Esse diagrama e o trabalho cardíaco são afetados pela *pré-carga* e pela *pós-carga* no coração. A pré-carga normalmente é considerada a pressão diastólica final, enquanto a pós-carga é considerada a pressão na artéria que sai do ventrículo (artérias aorta ou pulmonar).

O Consumo de Oxigênio pelo Coração Depende do Trabalho Cardíaco.

O consumo de oxigênio cardíaco depende principalmente do tipo de trabalho de volume-pressão realizado. Também foi constatado que esse consumo de oxigênio é proporcional à tensão do coração multiplicada pelo tempo de manutenção dessa tensão. A tensão de parede no coração é proporcional à pressão multiplicada pelo diâmetro do ventrículo. A tensão de parede ventricular, portanto, aumenta diante de pressões sistólicas elevadas ou quando o coração está dilatado.

Regulação do Bombeamento Cardíaco (p. 116)

O Mecanismo de Frank-Starling Regula Intrinsecamente a Capacidade de Bombeamento Cardíaco.

Quando o *retorno venoso* de sangue aumenta, o músculo cardíaco se estira ainda mais, o que confere à bomba maior força de contração. O mecanismo de *Frank-Starling* do coração pode ser enunciado de outra forma: *dentro dos limites fisiológicos, o coração bombeia todo o sangue que chega até ele sem deixar acumular nenhum excesso de sangue nas veias*. O estiramento extra do músculo cardíaco durante o retorno venoso aumentado, dentro dos limites, faz com que os filamentos de actina e miosina se interdigitem a um comprimento mais ideal à geração de força. Além disso, mais estiramento da parede atrial direita acarreta um aumento reflexo da frequência cardíaca de 10-20%, que ajuda o coração a bombear mais sangue.

A capacidade do coração de bombear sangue pode ser representada graficamente de várias formas. Primeiro, o volume de trabalho sistólico pode ser plotado para cada ventrículo em função de sua pressão atrial correspondente. O débito ventricular (ou *débito cardíaco*) também pode ser representado em função da pressão atrial (Figura 20-1).

O Sistema Nervoso Autônomo Afeta o Bombeamento Cardíaco.

Sob forte estimulação simpática, a frequência cardíaca de um indivíduo adulto aumenta – indo do valor de repouso de 72 batimentos por minuto a até 180-200 batimentos por minuto – e a força de contração dos músculos cardíacos aumenta significativamente. A estimulação simpática, portanto, pode produzir um aumento de 2-3 vezes no débito cardíaco. O coração apresenta um tônus simpático de repouso. Desse modo, a inibição do sistema simpático provoca diminuição da frequência cardíaca e da força de contração do coração, com consequente diminuição do débito cardíaco. Esse fenômeno é melhor explicado no Capítulo 20.

A estimulação parassimpática afeta principalmente os átrios e pode acarretar uma diminuição marcante da frequência cardíaca e uma discreta redução da força de contração dos ventrículos. O efeito combinado resulta em uma redução de 50% ou mais do débito cardíaco.

A Contratilidade Cardíaca é Afetada por Vários Fatores.

Entre os fatores que afetam a contratilidade cardíaca, estão as *concentrações extracelulares de eletrólitos*. O excesso de

potássio no fluido extracelular faz com que o coração se torne flácido e acarreta redução da frequência cardíaca, provocando, assim, uma considerável diminuição da contratilidade. O excesso de cálcio no fluido extracelular faz com que o coração sofra contração espástica. Ao contrário, uma diminuição da concentração de íons cálcio torna o coração flácido.

Avaliar a contratilidade cardíaca tem se mostrado uma tarefa difícil. A *taxa de alteração da pressão ventricular*, ou dP/dt, tem sido empregada como índice de contratilidade, especialmente o pico dP/dt. Esse índice, todavia, é afetado tanto pela pré-carga quanto pela pós-carga. Outro índice – mais confiável – é o (dP/dt)/P.

CAPÍTULO 10

Excitação Rítmica do Coração

O coração possui um sistema especial de autoexcitação dos impulsos rítmicos para gerar repetidas contrações cardíacas. Esse sistema conduz os impulsos por todo o coração e faz com que os átrios se contraiam em 1/6 de segundo antes de os ventrículos se contraírem. Isso permite o preenchimento extra dos ventrículos com sangue antes da contração.

Sistema Excitatório e Condutor Especializado do Coração (p. 121)

As partes componentes do sistema de condução rítmica e suas respectivas funções são:

- *Nodo sinusal* (ou *nodo sinoatrial*), que inicia o impulso cardíaco.

- *Via internodal*, que conduz os impulsos desde o nodo sinusal até o nodo atrioventricular (A-V).
- *Nodo A-V*, que retarda os impulsos provenientes dos átrios com destino aos ventrículos.
- *Feixe A-V*, que retarda e conduz os impulsos vindos do nodo A-V com destino aos ventrículos.
- Feixes da direita e da esquerda de *fibras de Purkinje*, que conduzem os impulsos para todas as partes dos ventrículos.

O Nodo Sinusal Controla a Frequência de Batimentos em Todo o Coração.

O potencial de membrana de uma fibra do nodo sinusal varia entre -55 mV e -60 mV, em comparação à variação de -85 mV a -90 mV apresentada pela fibra muscular ventricular.

O potencial de ação no nodo sinusal é produto dos eventos descritos a seguir:

- Os *canais rápidos de sódio* são inativados durante o potencial de membrana de repouso normal, porém ocorre um lento vazamento de sódio para o interior da fibra.
- Devido a esse *lento influxo de sódio*, entre os potenciais de ação, o potencial de repouso aumenta gradualmente até atingir -40 mV.
- Nesse momento, os *canais de cálcio-sódio* se tornam ativados, permitindo a rápida entrada de sódio e principalmente de cálcio, com consequente formação do potencial de ação.

- Números cada vez maiores de *canais de potássio se abrem* em aproximadamente 100-150 milissegundos após a abertura dos canais de cálcio-sódio, permitindo que o potássio saia das células. Como resultado, o potencial de membrana volta ao estado de potencial de repouso, e a autoexcitação é reiniciada com o sódio vazando lentamente para dentro das fibras nodais sinusais.

As Vias Internodal e Interatrial Transmitem Impulsos no Átrio.

As partes da *via internodal* são a *via internodal anterior, via internodal média* e *via internodal posterior*. Todas essas vias transportam impulsos do nodo sinoatrial para o nodo A-V. Pequenos feixes de fibras musculares atriais transmitem impulsos mais rapidamente do que o músculo atrial normal, sendo que uma dessas fibras – a *banda interatrial anterior* – conduz os impulsos desde o átrio direito até a porção anterior do átrio esquerdo.

O Nodo A-V Retarda os Impulsos Vindos dos Átrios em Direção aos Ventrículos.

Esse tempo de retardo permite o esvaziamento do conteúdo dos átrios no interior dos ventrículos antes que ocorra a contração ventricular. A Tabela 10-1 mostra o tempo de chegada dos impulsos às partes constituintes do sistema condutor, a partir de um impulso iniciado no nodo sinusal.

Tabela 10-1 Tempo de chegada do impulso

Nodo Sinusal	0,00 segundo
Nodo A-V	0,03 segundo
Feixe A-V	0,12 segundo
Septo Ventricular	0,16 segundo

A-V. atrioventrirular.

Observe que ocorre um atraso de 0,09 segundo entre o nodo A-V e o feixe A-V. A velocidade de condução desse sistema é de apenas 0,02-0,05 m/s, ou 1/12 da velocidade de condução do músculo cardíaco normal. A razão dessa condução lenta no nodo e no feixe A-V é que: (1) o potencial de membrana é bem menos negativo no nodo e no feixe do que no músculo cardíaco normal; e (2) existem poucas *gap junctions* (junções comunicantes) entre as células no nodo e no feixe A-V, de forma que há uma considerável resistência ao fluxo de íons.

Os Impulsos São Rapidamente Transmitidos Através do Sistema de Purkinje e do Músculo Cardíaco.

As *fibras de Purkinje* realizam a condução desde o nodo A-V, passando pelo feixe A-V e entrando nos ventrículos. O feixe A-V repousa logo abaixo do endocárdio e é a estrutura que primeiro recebe o impulso cardíaco. Em seguida, esse feixe se divide em *feixes da esquerda* e *da direita*. O sistema de Purkinje apresenta as seguintes características:

- Os potenciais de ação viajam a uma velocidade de 1,5-4,0 m/s, que equivale a seis vezes a velocidade de condução no músculo cardíaco.
- A alta permeabilidade das junções comunicantes presentes nos discos intercalares, localizados entre as células das fibras de Purkinje, provavelmente é o fator responsável pela alta velocidade de transmissão.

Os Sincícios Atrial e Ventricular Estão Separados e Isolados Entre Si.

Os métodos pelos quais ocorre esse afastamento são explicados da seguinte forma: *os átrios e ventrículos são separados por uma barreira fibrosa que atua como isolador*, forçando os impulsos atriais a entrarem nos ventrículos através do feixe A-V.

A Transmissão dos Impulsos Através do Músculo Cardíaco Ocorre a uma Velocidade de 0,3-0,5 m/s.

Como as fibras de Purkinje repousam logo abaixo do endocárdio, o potencial de ação se dissemina internamente pelo restante do músculo ventricular, a partir dessa área. Em seguida, os impulsos cardíacos viajam pelas espirais do músculo cardíaco e, por fim, alcançam a superfície epicárdica. O trajeto endocárdio-epicárdio é percorrido em 0,03 segundo. O tempo de transmissão a partir dos ramos de feixe iniciais até a superfície epicárdica da última porção do coração a ser estimulada é, portanto, igual a 0,06 segundo.

Controle da Excitação e Condução no Coração (p. 124)

O Nodo Sinusal é o Marca-passo Normal do Coração.

As taxas rítmicas intrínsecas das diferentes áreas cardíacas são mostradas na Tabela 10-2.

Tabela 10-2 Taxa de descarga intrinseca

Origem da Descarga	Vezes/Minuto
Nodo sinusal	70-80
Nodo A-V	40-60
Sistema de Purkinje	15-40

O nodo sinusal é o marca-passo normal porque sua descarga é mais rápida quando comparada aos demais tecidos constituintes do sistema condutor cardíaco. Ao despolarizar, o nodo sinusal envia impulsos ao nodo A-V e às fibras de Purkinje e, assim, promove a despolarização destes antes que possam se despolarizar intrinsecamente. Em seguida, os tecidos e o nodo sinusal repolarizam-se ao mesmo tempo, contudo o nodo sinusal perde sua hiperpolarização mais rapidamente e despolariza outra vez – antes que o nodo A-V e as fibras de Purkinje sofram autoexcitação. Ocasionalmente, alguns tecidos cardíacos desenvolvem uma

taxa rítmica mais rápida do que a do nodo sinusal. Esse fenômeno é denominado *marca-passo ectópico*. A localização mais comum desse novo marca-passo é o nodo A-V ou a porção penetrante do feixe A-V.

Um Bloqueio A-V Ocorre Quando os Impulsos Falham em Passar dos Átrios para os Ventrículos.

Durante o *bloqueio A-V*, os átrios continuam a bater normalmente. Contudo, o marca-passo ventricular está no sistema de Purkinje, que normalmente descarrega a uma taxa de 15-40 batimentos/minuto. Após um bloqueio repentino, o sistema de Purkinje deixa de emitir seus impulsos rítmicos durante 5-30 segundos, como consequência de ter sido submetido à saturação (*overdriven*) do ritmo sinusal. Durante esse período, portanto, os ventrículos falham em se contrair e o indivíduo pode desmaiar em decorrência da ausência de fluxo sanguíneo cerebral. Essa condição é conhecida como *síndrome de Stokes-Adams*.

Controle da Ritmicidade e Condução Cardíaca Pelos Nervos Cardíacos: Nervos Simpático e Parassimpático (p. 126)

A Estimulação Parassimpática (Vagal) Retarda o Ritmo Cardíaco.

A estimulação dos nervos parassimpáticos cardíacos resulta na liberação do neurotransmissor *acetilcolina* nas terminações do nervo vagal. A acetilcolina produz os seguintes efeitos:

- Diminuição da frequência de descarga do nodo sinusal.
- Diminuição da excitabilidade das fibras localizadas entre o músculo atrial e o nodo A-V.

A frequência cardíaca cai pela metade sob estimulação vagal de grau leve a moderado. No entanto, uma estimulação forte pode parar temporariamente os batimentos cardíacos, acarretando uma falta de impulsos através dos ventrículos. Em tais circunstâncias, as fibras de Purkinje desenvolvem seu próprio ritmo, a 15-40 batimentos/minuto. Esse fenômeno é denominado *escape ventricular*.

Os mecanismos por trás dos efeitos vagais sobre a frequência cardíaca são descritos a seguir.

1. A acetilcolina atua sobre o nodo sinusal e as fibras juncionais A-V aumentando a permeabilidade ao potássio. Este provoca *hiperpolarização* desses tecidos e os torna menos excitáveis.
2. O potencial de membrana das fibras do nodo sinusal cai de -55 a -60 mV para -65 a -75 mV.

A flutuação para cima que normalmente ocorre no potencial de membrana, em decorrência do vazamento de sódio nesses tecidos, demora muito mais para atingir o limiar de autoexcitação.

A Estimulação Simpática Acelera o Ritmo Cardíaco.

A estimulação dos nervos simpáticos cardíacos gera três efeitos básicos:

- Aumento da frequência de descarga do nodo sinusal.

- Aumento da taxa de condução do impulso cardíaco em todas as partes do coração.
- Aumento da força de contração de ambos os músculos – atrial e ventricular.

A estimulação simpática provoca liberação de *norepinefrina* nas terminações do nervo simpático. Os mecanismos por trás dos efeitos da norepinefrina sobre o coração ainda não foram esclarecidos, contudo, acredita-se que envolvam duas ações básicas. Primeiro, acredita-se que a norepinefrina aumenta a permeabilidade das fibras musculares cardíacas ao sódio e ao cálcio, que aumentam o potencial de membrana de repouso e tornam o coração mais excitável – portanto, a frequência cardíaca aumenta. Segundo, a maior permeabilidade ao cálcio intensifica a força de contração do músculo cardíaco.

CAPÍTULO 11

Eletrocardiograma Normal

Como a onda de despolarização atravessa o coração, as correntes elétricas passam por dentro do tecido circundante, sendo que uma pequena parte da corrente atinge a superfície do corpo. O potencial elétrico gerado por essas correntes pode ser registrado a partir de eletrodos colocados sobre a pele e posicionados em lados opostos do coração. Esse registro é denominado *eletrocardiograma*.

O eletrocardiograma normal (Figura 9-1) tem como componentes:

- Uma *onda P* originada pelo potencial elétrico gerado a partir da despolarização dos átrios antes de sua contração.
- Um *complexo QRS* produzido pelo potencial elétrico gerado a partir dos ventrículos antes de sua contração.
- Uma *onda T* causada pelo potencial gerado a partir da repolarização dos ventrículos.

As Contrações Atrial e Ventricular Estão Relacionadas às Ondas do Eletrocardiograma.

Na Figura 9-1, é possível observar as relações existentes entre o eletrocardiograma e as contrações atrial e ventricular, que indicam:

- A onda P é imediatamente precedente à contração atrial.
- O complexo QRS é imediatamente precedente à contração ventricular.
- Os ventrículos permanecem contraídos durante milissegundos após o término da onda T de repolarização.
- Os átrios permanecem contraídos até estarem repolarizados, porém uma onda de repolarização atrial não pode ser observada no eletrocardiograma por ser obscurecida pela onda QRS.
- O intervalo P-Q ou P-R encontrado no eletrocardiograma possui um valor normal igual a 0,16 segundo e consiste no intervalo de tempo decorrido entre a primeira deflexão da onda P e o início da onda QRS. Trata-se de uma representação do tempo decorrido entre o início da contração atrial e o início da contração ventricular.
- O intervalo Q-T apresenta um valor normal igual a 0,35 segundo, que é o tempo decorrido desde o início da onda Q até o final da onda T. Trata-se de uma aproximação do tempo de contração ventricular.
- A frequência cardíaca pode ser determinada pela recíproca do intervalo de tempo decorrido entre cada batimento cardíaco.

Durante o Processo de Despolarização, a Corrente Elétrica Média se Desloca Desde a Base do Coração até o Ápice.

O coração é suspendido num meio altamente condutor e, assim, quando uma área do órgão despolariza, a corrente se desloca a partir desse local em direção à área polarizada. A primeira área a despolarizar é o septo ventricular, de modo que a corrente se move rapidamente a partir desse local em direção a outras superfícies do ventrículo. Em seguida, a corrente parte das superfícies internas eletronegativas do coração em direção às superfícies externas eletropositivas, com uma corrente média fluindo a partir da base para o ápice do coração, seguindo um padrão elíptico. O eletrodo posicionado próximo à base do coração é eletronegativo, enquanto o eletrodo colocado perto do ápice é eletropositivo.

Derivações Eletrocardiográficas (p. 133)

Derivações Bipolares dos Membros Envolvem um Eletrocardiograma Registrado a Partir de Eletrodos Instalados em Dois Membros Distintos. Existem Três Derivações Bipolares dos Membros

- Para obter o registro a partir da derivação I, o terminal negativo do eletrocardiograma é conectado ao braço direito, enquanto o terminal positivo é conectado ao braço esquerdo. Durante o ciclo de despolarização, o ponto em que o braço direito se conecta ao tórax é eletronegativo em comparação ao ponto de conexão com o braço

esquerdo. Desse modo, o eletrocardiograma registra positivamente quando essa derivação é utilizada.

- Para obter registro a partir da derivação II, o terminal negativo do eletrocardiograma é conectado ao braço direito, enquanto o terminal positivo é conectado à perna esquerda. Durante a maior parte do ciclo de despolarização, a perna esquerda é eletropositiva em comparação ao braço direito. Portanto, o eletrocardiograma registra positivamente quando essa derivação é utilizada.
- Para obter registro a partir da derivação III, o terminal negativo do eletrocardiograma é conectado ao braço esquerdo, enquanto o terminal positivo é conectado à perna esquerda. Durante a maior parte do ciclo de despolarização, a perna esquerda é eletropositiva em comparação ao braço esquerdo. Portanto, o eletrocardiograma registra positivamente quando essa derivação é utilizada.

A Lei de Einthoven Estabelece que o Potencial Elétrico de Qualquer Derivação de Membro Equivale à Soma dos Potenciais das Outras Duas Derivações dos Membros.

Os sinais positivo e negativo das várias derivações devem ser observados quando se aplica essa lei. O exemplo fornecido a seguir ilustra a *Lei de Einthoven*. Primeiro, assumimos que o braço direito é 0,2 mV negativo em relação ao potencial médio corporal; o braço esquerdo é 0,3 mV positivo; e a perna esquerda é 1 mV positiva. Portanto, a derivação I apresenta um potencial equivalente a 0,5 mV que corresponde à diferença existente entre os $-0{,}2$ mV do braço direito e os 0,3 mV do braço esquerdo. Da mesma forma, a derivação II

apresenta um potencial igual a 1,2 mV e o potencial da derivação III vale 0,7 mV.

Derivações Torácicas (Derivações Precordiais) Podem Ser Utilizadas para Detectar Anormalidades Elétricas Mínimas nos Ventrículos.

As derivações torácicas – conhecidas como derivações V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 e V_6 – são conectadas ao terminal positivo do eletrocardiógrafo, enquanto o *eletrodo indiferente* (ou eletrodo negativo) é simultaneamente conectado ao braço esquerdo, perna esquerda e braço direito. Os registros QRS provenientes das derivações V_1 e V_2, que são posicionados sobre o coração e próximos à base, usualmente fornecem leitura negativa. O registro QRS fornecido pelas derivações V_4, V_5 e V_6, posicionadas mais proximamente ao ápice, costuma dar leitura positiva. Como essas derivações registram o potencial elétrico imediatamente embaixo do eletrodo, é possível detectar pequenas alterações do potencial elétrico da musculatura cardíaca, como aqueles gerados por um pequeno infarto miocárdico.

Derivações Unipolares Aumentadas Também São Utilizadas para Registrar Eletrocardiogramas.

Outro sistema de derivações amplamente utilizado é o de derivação unipolar aumentada dos membros. Com esse tipo de registro, dois dos membros são conectados através de resistências elétricas ao terminal negativo do eletrocardiógrafo, e um terceiro membro é conectado ao terminal positivo. Quando o terminal positivo é colocado no braço direito, a derivação é denominada aVR. Se a derivação for instalada

no braço esquerdo, é denominada aVL. Por fim, quando a derivação é posicionada sobre a perna esquerda (ou pé), é chamada de derivação aVF.

CAPÍTULO 12

Interpretação Eletrocardiográfica das Anomalias do Músculo Cardíaco e do Fluxo Sanguíneo Coronário: Análise Vetorial

Qualquer alteração na transmissão de impulsos através do coração modifica os potenciais elétricos em torno desse órgão, produzindo alterações nas ondas do eletrocardiograma. Portanto, a maioria das anormalidades envolvendo o músculo cardíaco pode ser detectada pela análise do eletrocardiograma.

Princípios de Análise Vetorial de Eletrocardiogramas (p. 137)

É Possível Utilizar Vetores para Representar Potenciais Elétricos

Vários princípios são utilizados na análise vetorial de potenciais elétricos:

- No coração, a corrente flui a partir da área de despolarização para as áreas polarizadas, e o potencial elétrico gerado pode ser representado por um vetor, com a *cabeça da seta apontando na direção positiva*.
- O comprimento do vetor é *proporcional à voltagem do potencial.*
- O potencial gerado em qualquer circunstância pode ser representado por um *vetor instantâneo médio.*
- Quando o vetor é horizontal e aponta para o lado esquerdo do indivíduo, o eixo é definido como sendo de zero grau (0°).
- Se um vetor aponta diretamente para baixo, a direção do eixo é $+90^{o}$.
- Se um vetor aponta horizontalmente para o lado direito do indivíduo, o eixo possui direção de $+180^{o}$.
- Se um vetor aponta diretamente para cima, o eixo apresenta direção de -90° ou $+270^{o}$.
- *O eixo da derivação I é zero grau* (0°), pois os eletrodos repousam na direção de cada um dos braços.

- *O eixo da derivação II é* +60º, porque o braço direito se conecta ao torso no limite superior direito, e a perna esquerda se conecta ao torso no limite inferior esquerdo.
- *O eixo da derivação III é 120º.*
- Quando o vetor que representa o fluxo de corrente médio direto no coração é perpendicular ao eixo de uma das derivações bipolares dos membros, a voltagem registrada no eletrocardiograma nessa derivação é consideravelmente baixa.
- Quando o vetor apresenta quase a mesma direção do eixo de uma das derivações bipolares dos membros, aproximadamente toda a voltagem é registrada nessa derivação.

O Eletrocardiograma Normal Representa os Vetores Observados Durante as Alterações de Potencial Elétrico no Ciclo Cardíaco

- *O complexo QRS representa a despolarização ventricular*, que se inicia no septo ventricular e continua em direção ao ápice do coração, com uma direção média de 59º.
- *A onda T ventricular representa a repolarização ventricular*, que começa perto do ápice do coração e continua em direção à base. Como o músculo cardíaco na região próxima ao ápice se torna eletropositivo depois de sofrer repolarização, enquanto o músculo na região próxima à base permanece eletronegativo, o vetor da onda T apresenta direção similar àquela da onda QRS.
- *A onda P atrial representa a despolarização dos átrios* que começa no nodo sinusal e se espalha em todas as direções,

embora o vetor médio aponte na direção do nodo atrioventricular (A-V).

Vários Fatores Deslocam o Eixo Elétrico Médio dos Ventrículos para a Esquerda (Sentido Anti-horário)

- *Alterações na posição do coração*, como as que ocorrem durante a expiração ou quando o indivíduo está *deitado* e os conteúdos abdominais são pressionados para cima, contra o diafragma.
- *Acúmulo de gordura abdominal*, que também é pressionada para cima, contra o diafragma.
- *Bloqueio do ramo de feixes à esquerda*, que ocorre quando o impulso cardíaco se espalha através do ventrículo direito 2-3 vezes mais rápido que no ventrículo esquerdo. Consequentemente, o ventrículo esquerdo permanece polarizado por muito mais tempo do que o ventrículo direito, e um forte vetor elétrico aponta a partir do ventrículo direito para o esquerdo.
- *Hipertrofia do ventrículo esquerdo*, causada por hipertensão, estenose valvular aórtica ou regurgitação valvular aórtica.

Um exemplo de desvio do eixo esquerdo causado por hipertensão, com os efeitos resultantes sobre a hipertrofia ventricular esquerda do eletrocardiograma, é mostrado na Figura 12-1. *Observe que os vetores das derivações I e III foram plotados nessa figura, e que uma linha pontilhada vertical se estende a partir das extremidades desses vetores. O vetor resultante é traçado a partir da origem da intersecção entre as duas linhas pontilhadas, e representa o eixo elétrico médio nessa condição.*

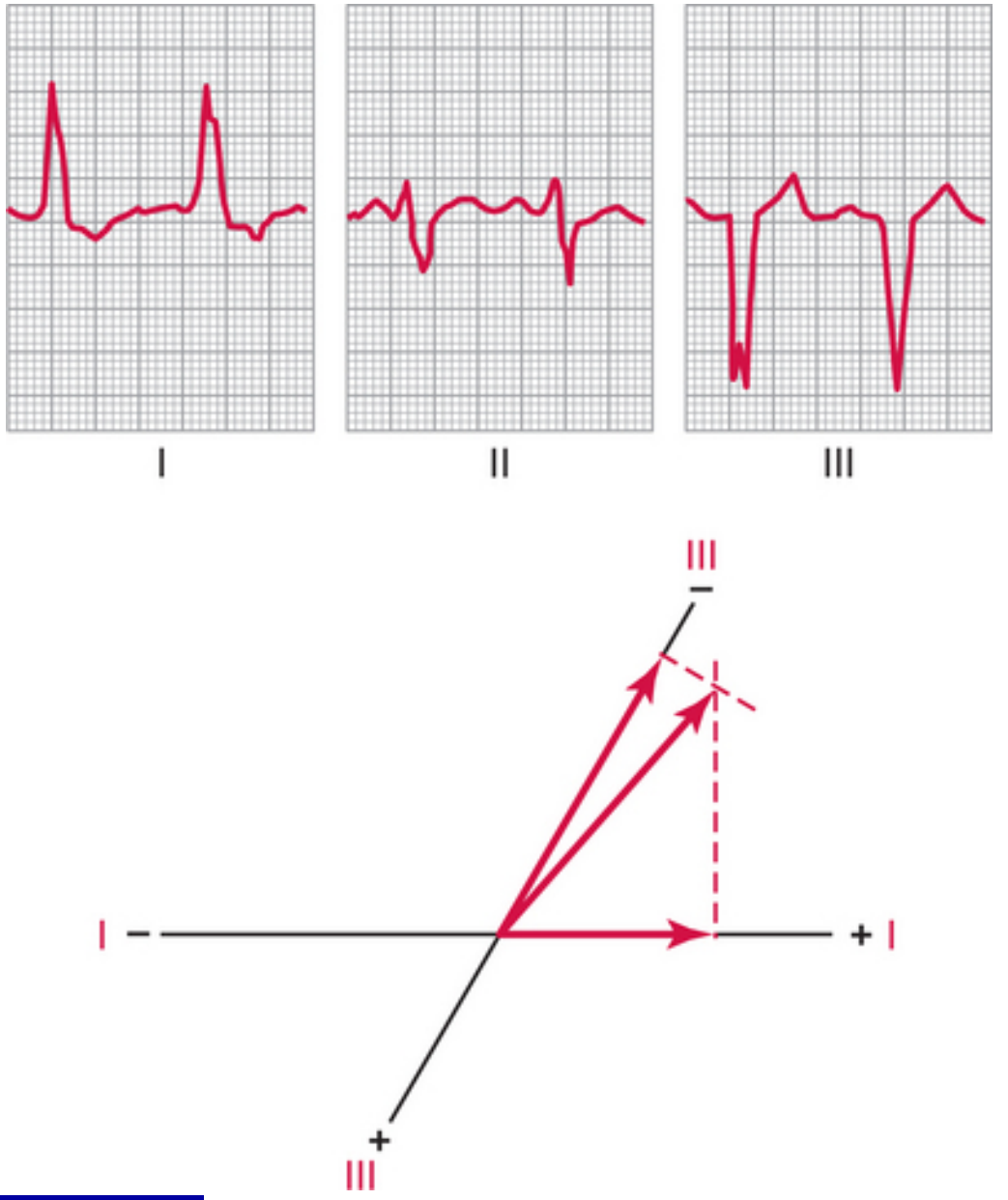


Figura 12-1 Desvio do eixo para a esquerda na doença cardíaca hipertensiva. Observe o prolongamento do complexo QRS.

Vários Fatores Deslocam o Eixo Elétrico Médio dos Ventrículos para a Direita (Sentido Horário)

- Inspiração.
- Ortostasia (ficar em pé).

- Ausência de gordura abdominal, permitindo que o coração gire em sentido horário comparativamente ao indivíduo normal.
- Bloqueio do ramo de feixes à direita.
- Hipertrofia ventricular direita.

Condições que Geram Voltagem Anormal do Complexo QRS (p. 145)

A Hipertrofia do Coração Aumenta a Voltagem do Complexo QRS.

Quando a soma das voltagens das ondas QRS provenientes das três derivações de membro padrão é maior do que 4 mV, considera-se que existe um eletrocardiograma de alta voltagem. A causa mais comum de complexos QRS de alta voltagem é a hipertrofia ventricular direita ou esquerda.

As Condições Descritas a Seguir Reduzem a Voltagem do Complexo QRS

- *Corações que passaram por episódios de infarto do miocárdio* há algum tempo e sofreram consequente diminuição da massa muscular cardíaca. Essa condição também retarda a onda de condução através do coração e diminui a quantidade de músculo que é despolarizada de uma vez só. Portanto, como resultado há diminuição da voltagem de QRS e prolongamento do complexo QRS.
- *Condições em torno do coração que efetivamente causam "curto-circuito" no potencial elétrico cardíaco.* O *líquido existente no pericárdio* e *a efusão pleural* conduzem, ambos,

correntes oriundas das áreas situadas ao redor do coração e evitam que uma parte significativa da voltagem atinja a superfície corporal. O *enfisema pulmonar* também reduz a condução dos potenciais cardíacos, porque o volume excessivo de ar contido nos pulmões isola o coração.

Um Complexo QRS Prolongado é Causado pelas Seguintes Condições

- A causa mais comum de um complexo QRS estendido é a *condução prolongada* através dos ventrículos. Essa condução ocorre tanto em corações hipertrofiados como em corações dilatados, e aumenta a duração das ondas QRS em cerca de 0,02-0,05 segundo. Uma onda QRS prolongada decorrente de hipertrofia ventricular esquerda é representada na Figura 12-1.
- *O bloqueio dos impulsos no sistema de Purkinje* prolonga o complexo QRS porque a duração da despolarização ventricular aumenta em um ou ambos os ventrículos.

Corrente de Lesão (p. 146)

Várias anormalidades fazem com que uma parte do coração permaneça *despolarizada o tempo todo*. A corrente que flui a partir dessas áreas despolarizadas para as áreas polarizadas do coração é denominada *corrente de lesão*. Algumas das anormalidades que podem gerar uma corrente de lesão são:

- Trauma mecânico.
- Processos infecciosos que danificam a membrana do músculo cardíaco.

• Isquemia coronariana.

O Eixo da Corrente de Lesão Pode Ser Determinado pelo Eletrocardiograma.

Quando uma parte do coração é lesada e emite uma corrente de lesão, o único momento em que o coração volta a ter potencial zero é ao final da onda QRS. É nesse momento que o coração está inteiramente despolarizado (Figura 9-1). O eixo da corrente de lesão é determinado do seguinte modo:

1. Primeiramente, *determina-se o ponto J*, que é ponto de potencial zero no final da onda QRS.
2. *Determina-se o nível do segmento T-P* em relação ao ponto J das três derivações padrão.
3. Por fim, *as voltagens são plotadas sobre as coordenadas das três derivações* para determinar o eixo da corrente de lesão. Observe que a extremidade negativa do vetor se origina na área *lesada* dos ventrículos.

Infartos Agudos Afetando as Paredes Anterior e Posterior Podem Ser Diagnosticados pelo Eletrocardiograma.

A corrente de lesão também é útil para determinar se um infarto está localizado na parede anterior ou posterior do coração. Um potencial de lesão negativo encontrado em uma das derivações precordiais indica que o eletrodo está em uma área com forte potencial negativo e também aponta a origem da corrente de lesão na parede anterior dos ventrículos. Em contraste, um segmento T-P positivo em relação ao

ponto J indica a existência de um infarto na parede ventricular posterior.

Anormalidades na Onda T (p. 150)

Normalmente, o ápice do ventrículo repolariza antes da base, enquanto a onda T resultante possui um eixo elétrico médio similar àquele da onda QRS. Várias condições alteram o eixo elétrico da onda T:

- *Durante o bloqueio do ramo de feixes, um dos ventrículos se despolariza antes do outro*. O primeiro ventrículo a se despolarizar é também o primeiro a se repolarizar. Isso provoca um desvio de eixo na onda T. Dessa forma, um bloqueio do ramo de feixes à esquerda causa um desvio de eixo para a direita na onda T.

Durante o encurtamento da despolarização da base do coração, a base se repolariza antes do ápice, que *inverte a onda T*. A causa mais comum de despolarização encurtada é a *isquêmica branda* do músculo cardíaco na base dos ventrículos.

CAPÍTULO 13

Arritmias Cardíacas e sua Interpretação Eletrocardiográfica

Frequentemente o coração apresenta mal funcionamento devido ao seu ritmo anormal, e não por causa de anormalidades no músculo cardíaco. As causas de arritmias cardíacas incluem (1) ritmicidade anormal do nodo sinusal; (2) deslocamento da função marca-passo do nodo sinusal para outras partes do coração; (3) bloqueio da transmissão de impulsos no coração; (4) anormalidades na via de transmissão no coração; e (5) geração espontânea de impulsos anormais a partir de qualquer parte do coração.

Ritmos Sinusais Anormais (p. 153)

A Estimulação do Marca-Passo Cardíaco Provoca Taquicardia.

Um aumento da frequência cardíaca – denominado *taquicardia* – normalmente é definido por uma frequência cardíaca acima de 100 batimentos por minuto. As causas da taquicardia iniciada no nodo sinusal incluem as seguintes:

- *Temperatura corporal aumentada*.
- *Estimulação simpática do coração*, que ocorre após perdas de sangue com consequente redução da pressão arterial e aumento da estimulação simpática via mecanismos mediados por barorreceptores. Nesse caso, a frequência cardíaca aumenta e pode chegar a 150-180 batimentos por minuto.
- *Condições tóxicas* envolvendo o coração (p. ex., intoxicação por digitálicos).

A Estimulação Vagal do Coração Diminui a Frequência Cardíaca.

Uma baixa frequência cardíaca, normalmente inferior a 60 batimentos por minuto, é denominada *bradicardia*. A estimulação do nervo vago diminui a frequência cardíaca por causa da liberação do agente transmissor parassimpático acetilcolina, que reduz o potencial de membrana do nodo sinusal. Na *síndrome do seio carotídeo*, um processo aterosclerótico induz excesso de sensibilidade nos barorreceptores localizados na parede arterial. Como resultado, a pressão externa aumentada na região cervical faz com que a placa aterosclerótica localizada no seio carotídeo estimule os

barorreceptores. Estes, por sua vez, estimulam o nervo vago e provocam bradicardia.

Ritmos Cardíacos Anormais Resultantes do Bloqueio da Condução de Impulsos (p. 154)

Raramente, o impulso proveniente do nodo sinoatrial é bloqueado antes de chegar ao músculo atrial, uma condição conhecida como *bloqueio sinoatrial*. Nessa condição, a onda P pode ser obscurecida por uma onda QRS, e os ventrículos acompanham o ritmo que normalmente se origina no nodo atrioventricular (A-V).

O Bloqueio A-V Inibe ou Bloqueia Completamente os Impulsos Oriundos do Nodo Sinoatrial.

As condições causadoras de bloqueio A-V são as seguintes:

- *Isquemia do nodo A-V ou do feixe A-V*, que ocorre durante a isquemia coronariana se a região isquêmica englobar o nodo ou feixe A-V.
- *Compressão do feixe A-V*, que pode ser causada por um tecido cicatricial ou por partes calcificadas do coração.
- *Inflamação do nodo ou feixe A-V*, que pode ocorrer durante a miocardite, difteria ou febre reumática.
- *Intensa estimulação vagal do coração.*

Os tipos de bloqueio A-V são:

- *Bloqueio de primeiro grau.* Com essa condição, o *intervalo P-R (ou P-Q) aumenta* de um valor normal de 0,16 segundo

para cerca de 0,20 segundo em um batimento cardíaco a uma frequência normal.

- *Bloqueio de segundo grau.* Quando a condução através da junção A-V é suficientemente retardada para que ocorra um *aumento do intervalo P-R de 0,25 segundo para 0,45 segundo*, somente uma parte dos impulsos atravessa o ventrículo. Portanto, os átrios batem mais depressa do que os ventrículos, e ocorrem "batimentos perdidos" ventriculares.
- *Bloqueio de terceiro grau.* Trata-se de um *bloqueio total da junção A-V*, em que há dissociação completa das ondas P e das ondas QRS. Portanto, os ventrículos "escapam" da influência do marca-passo sinoatrial. Uma condição em que o bloqueio A-V vai e vem é denominada *síndrome de Stokes-Adams*.

Contrações Prematuras (p. 156)

Contrações mais prematuras (*extrassístoles*) resultam de *focos ectópicos* que geram impulsos cardíacos anormais. As causas de focos ectópicos são as seguintes:

- Isquemia local.
- Irritação do músculo cardíaco, como resultado da pressão exercida por uma placa calcificada.
- Irritação tóxica do nodo A-V, sistema de Purkinje ou miocárdio por ação de fármacos, nicotina ou cafeína.

Os Focos Ectópicos Podem Causar Contrações Prematuras Originadas nos Átrios, Junção A-V ou Ventrículo.

As consequências das contrações prematuras são:

- *Contração atrial prematura.* O intervalo P-R diminui nessa condição, sendo que a intensidade da diminuição depende da distância existente entre a origem dos focos ectópicos e a junção A-V. Uma contração atrial prematura produz batimentos ventriculares prematuros que podem apresentar *déficit de pulsação*, caso os ventrículos não tenham tempo suficiente para ficar repletos de sangue.
- *Contrações prematuras do nodo ou feixe A-V.* A onda P muitas vezes é perdida no eletrocardiograma, devido à sobreposição da onda QRS.
- *Contrações ventriculares prematuras (CVPs).* Os focos ectópicos se originam no ventrículo e o complexo QRS com frequência é prolongado porque os impulsos devem atravessar o músculo cardíaco. Este, por sua vez, realiza a condução a uma frequência bem mais baixa do que a condução realizada pelo sistema de Purkinje. A voltagem QRS aumenta, porque um dos lados do coração despolariza antes do outro, provocando a geração de um grande potencial elétrico entre os músculos despolarizado e polarizado.

Taquicardia Paroxística (p. 158)

Acredita-se que a taquicardia paroxística seja causada pelas vias reentrantes que estabelecem uma autorreexcitação

repetida local. O ritmo rápido da área a transforma em um novo marca-passo cardíaco. Na *taquicardia paroxística,* a frequência cardíaca sofre aumentos rápidos e explosivos, voltando ao normal após alguns segundos, minutos ou horas. O tratamento consiste na administração de fármacos que diminuem a permeabilidade do músculo cardíaco ao sódio ou potássio, inibindo a descarga rítmica rápida da área irritável.

Existem dois tipos básicos de taquicardia paroxística:

- *Taquicardia paroxística atrial*. Quando a origem da taquicardia está localizada no átrio, porém distante do nodo sinoatrial, surge uma onda P invertida causada pela despolarização atrial na direção oposta em relação ao normal. Quando o ritmo anormal se origina no nodo A-V, as ondas P são obscurecidas ou invertidas; essa condição é denominada *taquicardia supraventricular*.
- *Taquicardia paroxística ventricular*. Esse tipo de taquicardia normalmente não ocorre, a menos que um dano isquêmico significativo tenha sido produzido nos ventrículos. Essa anormalidade com frequência inicia uma fibrilação letal.

Fibrilação Ventricular (p. 159)

A fibrilação ventricular é a mais séria de todas as arritmias cardíacas. Ocorre quando um impulso estimula a primeira parte dos músculos ventriculares e, em seguida, uma outra, até finalmente estimular a si próprio. Essa estimulação faz com que várias partes dos ventrículos se contraiam ao mesmo tempo, enquanto outras partes se mantêm relaxadas.

Dessa forma, os impulsos viajam pelo músculo cardíaco. O fenômeno também é conhecido como *movimentos circulares*.

Movimentos Circulares

Os movimentos circulares constituem a base da fibrilação ventricular. Ao percorrer todas as partes de um ventrículo normal, o impulso acaba morrendo porque o músculo ventricular encontra-se inteiramente em estado refratário. No entanto, três condições permitem que esse impulso continue viajando pelo coração e inicie os movimentos circulares:

- *Via aumentada ao redor do ventrículo.* Quando os impulsos retornam a um músculo originalmente estimulado, este já saiu do estado refratário e, assim, continuam a percorrer o coração. Essa situação ocorre com mais frequência em corações dilatados ou com doença valvular, entre outras condições em que a via de condução é prolongada.
- *Velocidade de condução diminuída.* Quando um impulso mais lento viaja pelo coração, o músculo já deixou de ser refratário a um novo impulso, sendo estimulado novamente. Isso ocorre com frequência no sistema de Purkinje durante a isquemia do músculo cardíaco ou diante de uma alta concentração sanguínea de potássio.
- *Encurtamento do período refratário dos músculos.* Essa condição permite que ocorra uma estimulação repetida conforme o impulso viaja pelo coração, ocorrendo após a administração de epinefrina ou de uma estimulação elétrica repetitiva.

A *desfibrilação* cardíaca faz com que todas as partes dos ventrículos se tornem refratárias. Clinicamente, o coração pode ser desfibrilado pela aplicação direta de uma corrente elétrica de alta voltagem através do tórax, com eletrodos colocados em ambos os lados do coração.

Fibrilação Atrial (p. 162)

Como os átrios e ventrículos estão isolados uns dos outros, a fibrilação ventricular pode ocorrer sem que haja fibrilação atrial. Do mesmo modo, a fibrilação atrial pode ocorrer sem ser acompanhada de uma fibrilação ventricular. As causas da fibrilação atrial são idênticas àquelas da fibrilação ventricular. Uma causa frequente de fibrilação atrial é o alargamento do átrio decorrente de lesões afetando as válvulas cardíacas. Os átrios não bombeiam quando estão fibrilando, e a eficiência do bombeamento ventricular sofre uma redução de 20-30%. Um indivíduo pode viver anos apresentando fibrilação atrial, apesar de haver certo grau de debilidade cardíaca.

O *flutter atrial* difere da fibrilação atrial por ser uma condição em que uma onda grande e única dá voltas e voltas ao redor dos átrios. Assim, os átrios contraem 250-300 vezes por minuto. Como um dos lados do átrio se contrai enquanto o outro relaxa, a força da contração atrial é fraca.

UNIDADE IV
Circulação

CAPÍTULO 14

Visão Geral da Circulação: Biofísica da Pressão, Fluxo e Resistência

A principal função da circulação é atender às necessidades dos tecidos ao levar nutrientes até eles, além de remover produtos residuais, transportar hormônios de uma parte do corpo a outra e, de uma forma geral, manter as condições homeostáticas nos líquidos teciduais para adequada sobrevida e funcionamento das células.

Características Físicas da Circulação (p. 167)

A circulação é dividida em *pulmonar* (que supre os pulmões) e *sistêmica* (que supre os tecidos no restante do corpo). Os componentes funcionais da circulação são os seguintes:

- As *artérias* conduzem o sangue sob alta pressão até os tecidos, possuem fortes paredes vasculares e apresentam fluxo sanguíneo rápido.
- As *arteríolas* constituem os últimos ramos do sistema arterial e atuam como válvulas controladoras, através das quais o sangue é liberado dentro dos capilares. Esses vasos possuem paredes musculares resistentes com capacidade de constrição e dilatação, que lhes confere notável capacidade de alterar o fluxo sanguíneo dos capilares em resposta às alterações das necessidades teciduais.
- Os *capilares* realizam a troca de líquidos, nutrientes e outras substâncias entre o sangue e o fluido intersticial. Possuem paredes delgadas e são altamente permeáveis a pequenas moléculas.
- As *vênulas*, coletam sangue dos capilares e gradualmente coalescem em veias mais calibrosas.
- As *veias* atuam como canais conduzindo o sangue, proveniente dos tecidos, de volta ao coração. As veias também servem de reservatórios para o sangue. Nelas, as paredes são delgadas, a pressão é baixa e o fluxo sanguíneo é lento.

A Circulação é um Circuito Completo.

A contração da parte esquerda do coração impulsiona o sangue para o interior da circulação sistêmica através da aorta. Esta, por sua vez, se esvazia em artérias menores, arteríolas e eventualmente em capilares. Como os vasos sanguíneos são passíveis de distensão, cada contração do coração produz distensão vascular. Durante o relaxamento

coronário, os vasos se retraem e, assim, promovem um fluxo contínuo de sangue para os tecidos, até mesmo entre os batimentos cardíacos. O sangue que deixa os tecidos entra nas vênulas e, então, flui para dentro de veias cada vez mais calibrosas, que o conduzem até a parte direita do coração.

A parte direita do coração, por sua vez, bombeia o sangue através da artéria pulmonar, artérias menores, arteríolas e capilares, onde há troca de oxigênio e de dióxido de carbono entre o sangue e os tecidos. A partir dos capilares pulmonares, o sangue flui para dentro das vênulas e veias de grande calibre, sendo esvaziado no átrio e no ventrículo esquerdos, antes de ser bombeado novamente para a circulação sistêmica.

Como o Sangue Flui pelos Mesmos Vasos, Qualquer Alteração de Fluxo em uma Única Parte do Circuito Altera Momentaneamente o Fluxo Sanguíneo em Outras Partes.

Por exemplo, uma forte constrição arterial na circulação sistêmica pode reduzir momentaneamente o débito cardíaco. Nesse caso, o fluxo sanguíneo para os pulmões é reduzido tanto quanto o fluxo sanguíneo na circulação sistêmica.

Outra característica da circulação é que a súbita constrição de um vaso sanguíneo deve ser sempre acompanhada de uma vasodilatação em outra parte, pois o volume sanguíneo não pode ser alterado rapidamente e o próprio sangue não pode ser comprimido. Por exemplo, uma forte constrição venosa na circulação sistêmica bombeia sangue para dentro do coração, dilatando-o e fazendo-o bombear sangue com mais força. Esse é um dos mecanismos de

regulação do débito cardíaco. A vasoconstrição ou vasodilatação prolongadas em uma parte da circulação podem provocar alterações no volume sanguíneo total, via trocas com o fluido intersticial ou em decorrência de alterações na excreção de líquidos pelos rins.

A Maior Parte do Volume Sanguíneo Está Distribuída nas Veias da Circulação Sistêmica.

Cerca de 84% do volume sanguíneo total estão na circulação sistêmica, com 64% desse volume no interior das veias, 13% nas artérias e 7% nas arteríolas e capilares sistêmicos. O coração contém cerca de 7% do volume sanguíneo, enquanto os vasos pulmonares contêm 9%.

A Velocidade do Fluxo Sanguíneo É Inversamente Proporcional à Área de Secção Transversa Vascular.

Considerando que aproximadamente o mesmo volume de sangue flui por cada segmento da circulação, os vasos com grande área de secção transversa, como os capilares, possuem um fluxo sanguíneo mais lento. As áreas totais aproximadas das secções transversas dos vasos sistêmicos de uma pessoa mediana são:

Vaso	Área de Secção Transversa (cm^2)
Aorta	2,5

Artérias pequenas	20
Arteríolas	40
Capilares	2.500
Vênulas	250
Pequenas veias	80
Veia cava	8

Desse modo, em condições de repouso, a velocidade do fluxo sanguíneo nos capilares equivale apenas a 1/1.000 da velocidade do fluxo sanguíneo na aorta.

As Pressões Variam em Diferentes Partes da Circulação.

Como a ação de bombeamento realizada pelo coração é pulsátil, a pressão arterial aórtica aumenta e atinge seu limite mais alto – a *pressão sistólica* – durante a sístole, caindo em seguida até alcançar seu limite mais baixo – a *pressão diastólica* – ao final da diástole. Em um adulto saudável, a pressão sistólica é de aproximadamente 120 mmHg, e a pressão diastólica é de 80 mmHg. Essa informação normalmente é representada como 120/80 mmHg. A diferença existente entre as pressões sistólica e diastólica é chamada de *pressão de pulso* (120 – 80 = 40 mmHg). Conforme o sangue

flui pela circulação sistêmica, a pressão sanguínea cai progressivamente e atinge quase 0 mmHg quando o sangue alcança a porção terminal da veia cava, no átrio direito do coração.

Nos capilares sistêmicos, a pressão varia de 35 mmHg (perto das extremidades arteriolares) a 10 mmHg (perto das extremidades venosas), contudo, a pressão capilar funcional média é de cerca de 17 mmHg.

Na Circulação Pulmonar, as Pressões São Bem Menores do que na Circulação Sistêmica.

Nas artérias pulmonares, a pressão também é pulsátil, porém a pressão arterial sistólica é de aproximadamente 25 mmHg, e a pressão diastólica 8 mmHg, com uma pressão arterial pulmonar média de apenas 16 mmHg. A média da pressão capilar pulmonar é apenas 8 mmHg, apesar de o fluxo sanguíneo total nos pulmões ser o mesmo que na circulação sistêmica, devido à menor resistência vascular dos vasos sanguíneos pulmonares.

Princípios Básicos da Função Circulatória (p. 168)

Os detalhes referentes à função circulatória são complexos e serão descritos posteriormente, no entanto, existem três princípios básicos relacionados ao sistema circulatório:

- *O fluxo sanguíneo para cada tecido do corpo é controlado de acordo com as necessidades do próprio tecido.* Os tecidos necessitam de um fluxo sanguíneo maior quando estão ativos

do que quando estão em repouso — ocasionalmente, um fluxo até 20 vezes maior. Os microvasos existentes em cada tecido monitoram de forma contínua as necessidades teciduais e controlam o fluxo sanguíneo de acordo com o nível requerido. Mecanismos neurais e hormonais fornecem controle adicional sobre o fluxo sanguíneo tecidual.

- *O débito cardíaco é a soma de todos os fluxos sanguíneos teciduais locais.* Depois de fluir por um tecido, o sangue retorna imediatamente através das veias para o coração. Este, por sua vez, responde de forma automática ao fluxo de entrada do sangue bombeando-o quase totalmente, logo em seguida, de volta para as artérias. Assim, o coração responde às demandas teciduais, embora com frequência necessite de estimulação neural para bombear os volumes requeridos de fluxo sanguíneo.
- *A pressão arterial normalmente é controlada de maneira independente do fluxo sanguíneo local ou do controle do débito cardíaco.* O sistema circulatório conta com um amplo sistema para controle da pressão arterial. Quando a pressão arterial cai abaixo do normal, uma descarga de reflexos nervosos desencadeia uma série de alterações circulatórias que elevam a pressão, trazendo-a de volta aos níveis normais. Tais alterações incluem o aumento da força de bombeamento cardíaco, contração de grandes reservatórios venosos para fornecer mais sangue ao coração e constrição da maioria das arteríolas em todo o corpo. Durante períodos mais prolongados, os rins exercem papéis adicionais, secretando hormônios que controlam a pressão e regulando o volume sanguíneo.

Interrelações entre Pressão, Fluxo e Resistência (p. 169)

O Fluxo Sanguíneo Através de um Vaso É Determinado pelo Gradiente de Pressão e pela Resistência Vascular.

O fluxo sanguíneo através de um vaso pode ser calculado utilizando a fórmula: $F = \Delta P/R$, onde F é o fluxo sanguíneo, ΔP é a diferença de pressão entre as duas extremidades do vaso, e R é a resistência vascular. Observe que é a *diferença de pressão* existente entre as duas extremidades do vaso que impele o fluxo e não a pressão absoluta no vaso. Por exemplo, se a pressão em ambas as extremidades do vaso fosse 100 mmHg, não haveria fluxo algum, apesar da existência de uma alta pressão.

Devido à importância da relação existente entre pressão, fluxo e resistência, cabe citar as outras duas fórmulas algébricas dessa relação: $\Delta P = F \times R$ e $R = \Delta P/F$. A pressão sanguínea normalmente é expressa em milímetros de mercúrio (mmHg); o fluxo sanguíneo é expresso em mililitros por minuto (mL/min); e a resistência vascular é expressa em mmHg/mL por minuto. Na circulação pulmonar, o gradiente de pressão é bem menor do que na circulação sistêmica, enquanto o fluxo sanguíneo se mantém o mesmo em ambas. *Portanto, a resistência vascular pulmonar total é bem menor do que a resistência vascular sistêmica.*

O Diâmetro Vascular Exerce Acentuado Efeito Sobre a Resistência ao Fluxo Sanguíneo – Lei de Poiseuille.

De acordo com a *Teoria de Poiseuille*, a resistência vascular é diretamente proporcional à viscosidade do sangue e ao comprimento do vaso sanguíneo, e inversamente proporcional ao raio do vaso elevado à quarta potência:

$$\text{Resistência } \alpha \frac{(\text{Constante} \times \text{Viscosidade} \times \text{Comprimento})}{\text{Raio}^4}$$

A Diminuição do Raio de um Vaso Sanguíneo Aumenta Acentuadamente a Resistência Vascular.

Como a resistência vascular é inversamente proporcional à *quarta potência* do raio, mesmo pequenas alterações do raio do vaso podem provocar grandes alterações na resistência. Por exemplo, se o raio de um vaso sanguíneo aumenta de um para dois (duas vezes o raio normal), a resistência sofre uma diminuição de 1/16 ($\frac{1}{2}^4$) em relação ao normal, e o fluxo sanguíneo aumenta 16 vezes em relação ao normal se o gradiente de pressão permanecer inalterado. Os pequenos vasos existentes na circulação são os que oferecem a maior resistência, enquanto os vasos mais calibrosos oferecem pouca resistência ao fluxo sanguíneo.

No caso de uma disposição em paralelo dos vasos sanguíneos, como ocorre na circulação sistêmica – na qual os diferentes órgãos são supridos por uma artéria que se ramifica em múltiplos vasos –, a resistência total pode ser expressa da seguinte forma:

$$(1/R_{total}) = (1/R_1) + (1/R_2) + \ldots (1/R_n)$$

onde R_1, R_2 e R_n são as resistências de cada um dos vários leitos vasculares existentes na circulação. A resistência total é inferior à resistência de qualquer leito vascular individual.

Para vasos sanguíneos dispostos em série, como se observa nos tecidos, o sangue flui através de artérias, arteríolas, capilares e veias, a resistência total corresponde à soma das resistências individuais:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + \ldots R_n$$

onde R_1, R_2 e R_n são as resistências dos inúmeros vasos sanguíneos dispostos em série nos tecidos.

A *condutância* é uma medida da facilidade com que o sangue flui através de um vaso e corresponde à recíproca da resistência.

$$\text{Condutância} = 1/\text{Resistência}$$

O Aumento do Hematócrito e da Viscosidade Elevam a Resistência Vascular e Diminuem o Fluxo Sanguíneo.

Quanto maior a viscosidade, menor é o fluxo sanguíneo em um vaso se todos os outros fatores envolvidos permanecerem constantes. A viscosidade normal do sangue equivale a cerca de três vezes a viscosidade da água. O principal fator que torna o sangue tão viscoso é a presença de um número elevado de hemácias em suspensão, com cada uma delas

exercendo um arraste por fricção contra as células adjacentes e contra a parede do vaso sanguíneo.

O percentual de células que constitui o sangue, denominado *hematócrito*, normalmente está em torno de 40. Esse valor indica que cerca de 40% do sangue é constituído por células, enquanto o percentual restante corresponde ao plasma. Quanto maior o percentual de células no sangue, ou seja, quanto maior o hematócrito, maior é a viscosidade do sangue e, assim, maior é a resistência ao fluxo sanguíneo.

A "Autorregulação" Atenua o Efeito da Pressão Arterial sobre o Fluxo Sanguíneo Tecidual.

O efeito da pressão arterial sobre o fluxo sanguíneo em diversos tecidos normalmente é bem menor do que seria esperado, conforme já mencionado. A razão para isso é que um aumento da pressão arterial geralmente desencadeia, em poucos segundos, aumentos compensatórios da resistência vascular, através da ativação dos mecanismos de controle local discutidos no Capítulo 17. Ao contrário, quando há redução da pressão arterial, a resistência vascular é prontamente reduzida na maioria dos tecidos, e o fluxo sanguíneo permanece relativamente constante. A capacidade de cada tecido de ajustar sua própria resistência vascular e manter o fluxo sanguíneo normal, diante de alterações na pressão arterial entre 70 mmHg e 175 mmHg, é denominada *autorregulação do fluxo sanguíneo*.

As alterações do fluxo sanguíneo nos tecidos raramente duram mais do que poucas horas, mesmo com aumentos sustentados da pressão arterial ou dos níveis de vasoconstritores ou vasodilatadores. O motivo dessa relativa

constância do fluxo sanguíneo é que os mecanismos autor-regulatórios locais dos tecidos eventualmente sobrepujam a maioria dos efeitos dos vasoconstritores, promovendo um fluxo sanguíneo apropriado para atender às necessidades teciduais.

CAPÍTULO 15

Distensibilidade Vascular e Funções dos Sistemas Arterial e Venoso

Distensibilidade Vascular (p. 177)

As artérias, devido à sua distensibilidade, são capazes de se adaptar ao débito pulsátil do coração, uniformizando as pressões das pulsações. Como resultado, promovem um fluxo sanguíneo suave e contínuo através dos pequenos vasos sanguíneos teciduais. As veias são ainda mais distensíveis do que as artérias, característica que lhes permite armazenar grandes quantidades de sangue para ser utilizado quando necessário. Em média, a distensibilidade das veias é cerca de oito vezes a distensibilidade das artérias na circulação sistêmica. Na circulação pulmonar, as veias apresentam distensibilidade semelhante àquela que exibe na circulação

sistêmica. As artérias pulmonares, por outro lado, são mais distensíveis do que as artérias na circulação sistêmica.

A distensibilidade vascular normalmente é expressa da seguinte forma:

$$\text{Distensibilidade Vascular} = \frac{\text{Aumento do Volume}}{\text{Aumento da Pressão} \times \text{Volume Original}}$$

A *complacência vascular (capacitância)* é a quantidade total de sangue que pode ser armazenada em uma determinada parte da circulação para cada milímetro de mercúrio de pressão. É descrita pela seguinte expressão:

$$\text{Complacência Vascular} = \frac{\text{Aumento do Volume}}{\text{Aumento da Pressão}}$$

Quanto maior a complacência do vaso, mais facilmente ele pode ser distendido pela pressão.

A complacência está relacionada à distensibilidade:

$$\text{Complacência} = \text{Distensibilidade} \times \text{Volume}$$

A complacência de uma veia na circulação sistêmica equivale a aproximadamente 24 vezes a complacência da artéria correspondente, uma vez que a distensibilidade venosa equivale a oito vezes a distensibilidade arterial, e o volume venoso é o triplo do volume arterial ($8 \times 3 = 24$).

A Estimulação Simpática Diminui a Capacitância Vascular.

A estimulação simpática aumenta o tônus da musculatura lisa nas veias e artérias, provocando um desvio do sangue para o coração, sendo um importante método utilizado pelo corpo para aumentar o bombeamento cardíaco. Por exemplo, durante uma hemorragia, o tônus simpático vascular aumentado, especialmente das veias, reduz o tamanho dos vasos e permite que a circulação continue funcionando quase normalmente, mesmo diante de perdas sanguíneas de até 25% do volume total.

Os Vasos Expostos a um Aumento de Volume Exibem Primeiramente um Aumento Significativo da Pressão, Contudo o Estiramento Retardado da Parede Vascular Permite que a Pressão Volte ao Normal.

Esse fenômeno, muitas vezes, é chamado de *"complacência retardada"* ou *"relaxamento por estresse"*. A complacência retardada é um importante mecanismo que permite à circulação acomodar quantidades extras de sangue quando necessário, como ocorre após uma transfusão de sangue excessiva. A complacência retardada, na direção inversa, permite à circulação reajustar-se durante alguns minutos ou horas a um volume sanguíneo reduzido, por exemplo, após uma hemorragia grave.

Pulsações da Pressão Arterial (p. 178)

A cada batimento cardíaco, uma nova onda de sangue preenche as artérias. Se o sistema arterial não fosse

distensível, o sangue fluiria pelos tecidos somente durante a sístole cardíaca, e não haveria fluxo sanguíneo durante a diástole. A combinação da distensibilidade das artérias com sua resistência ao fluxo reduz as pulsações da pressão a quase nenhuma no momento em que o sangue atinge os capilares, permitindo que o fluxo através dos tecidos seja contínuo, em vez de pulsátil.

No adulto jovem, a pressão no ponto máximo de cada pulso – a *pressão sistólica* – é normalmente 120 mmHg, enquanto a pressão no ponto mais baixo – ou *pressão diastólica* – é de cerca de 80 mmHg. A diferença existente entre essas duas pressões (aproximadamente 40 mmHg) é denominada de *pressão de pulso.*

Os dois fatores mais importantes capazes de *aumentar* a pressão de pulso são (1) o *aumento do volume sistólico* (a quantidade de sangue bombeada dentro da aorta por cada batimento cardíaco) e (2) a *diminuição da complacência arterial.* A complacência arterial reduzida pode ser o resultado do "endurecimento" das artérias com o envelhecimento *(arteriosclerose)*.

Contornos Anormais de Pulso de Pressão.

Diversas condições fisiopatológicas envolvendo a circulação podem causar *contornos* anormais da onda de pulso de pressão, além de alterarem a pressão de pulso (Figura 15-1):

- Na *estenose da válvula aórtica*, a pressão de pulso diminui consideravelmente em decorrência da redução do fluxo sanguíneo através da válvula aórtica estenosada.

- Na *persistência do canal arterial*, uma parte do sangue bombeado dentro da aorta flui imediatamente através do canal arterial aberto para dentro da artéria pulmonar, permitindo que a pressão diastólica caia e atinja valores significativamente baixos antes do próximo batimento cardíaco, aumentando a pressão de pulso.
- Na *regurgitação aórtica*, a válvula aórtica está ausente ou funciona precariamente. Após cada batimento cardíaco, o sangue bombeado para dentro da aorta flui imediatamente de volta para o ventrículo esquerdo durante a diástole, provocando uma queda acentuada da pressão aórtica para níveis muito baixos entre os batimentos cardíacos e, assim, aumentando a pressão de pulso.

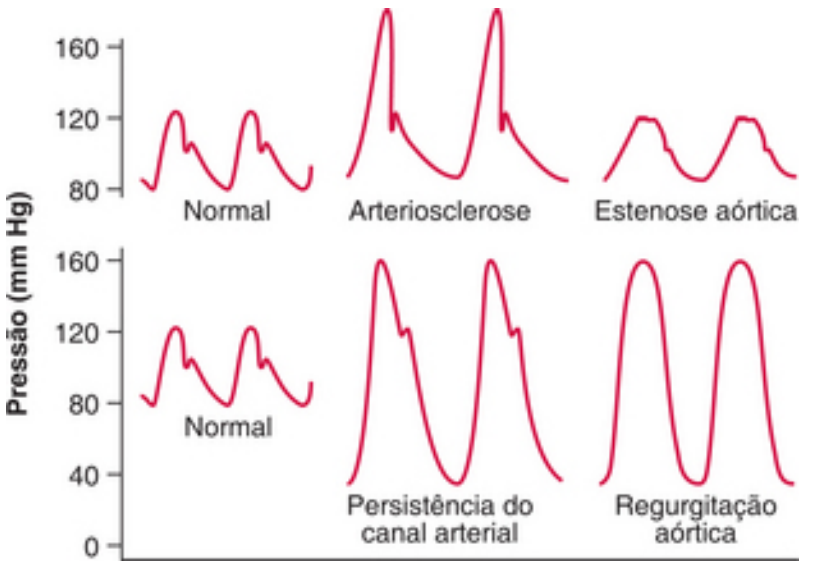


Figura 15-1 Curvas de pressão de pulso aórtica na arteriosclerose, estenose aórtica, persistência do canal arterial e regurgitação aórtica.

Os Pulsos de Pressão São Amortecidos nos Vasos Menores.

As pulsações da pressão na aorta vão sendo progressivamente amortecidas pela (1) resistência ao movimento de sangue nos vasos e (2) pela complacência vascular. A resistência amortece as pulsações, porque uma pequena quantidade de sangue deve fluir adiante para distender o próximo segmento do vaso. Quanto maior for a resistência, mais difícil se torna essa movimentação. A complacência amortece a pulsação porque, quanto mais complacente for o vaso, maior é a quantidade de sangue necessária para promover uma elevação da pressão. *O grau de amortecimento das pulsações arteriais é diretamente proporcional ao produto da resistência pela complacência.*

A Pressão Sanguínea Pode Ser Medida Indiretamente pelo Método Auscultatório.

Nesse método, um estetoscópio é colocado sobre um vaso, como a artéria antecubital, e o manguito de pressão sanguínea é inflado ao redor do braço, na região proximal ao vaso. Enquanto o manguito não for suficiente inflado para provocar o colapso do vaso, nenhum som é ouvido através do estetoscópio, mesmo com o sangue pulsando dentro da artéria. Quando a pressão no manguito é suficiente para fechar a artéria durante uma parte do ciclo de pressão arterial, um som passa a ser ouvido a cada pulsação. Esses sons são chamados *sons de Korotkoff*.

Quando a pressão sanguínea é verificada pelo método auscultatório, a pressão no manguito é primeiramente inflada bem acima da pressão arterial sistólica. Enquanto a

pressão for maior do que a pressão sistólica, a artéria braquial permanece colapsada e nenhum sangue é ejetado para a parte inferior da artéria durante o ciclo cardíaco. Portanto, nenhum som de Korotkoff é ouvido na parte inferior da artéria. Assim que a pressão no manguito cair para níveis inferiores aos da pressão sistólica, o sangue escapa para a artéria abaixo do manguito, durante o pico de pressão sistólica. A partir desse momento, são ouvidos os *sons de batidas* na artéria antecubital em sincronia com o batimento cardíaco. Assim que esses sons são ouvidos, o nível de pressão indicado pelo manômetro conectado ao manguito é aproximadamente igual à pressão sistólica.

Conforme a pressão cai ainda mais no manguito, os sons de Korotkoff sofrem mudanças qualitativas e se tornam rítmicos e graves. Por fim, quando a pressão no manguito atinge o nível da pressão diastólica (a artéria já não se fecha durante a diástole), os sons mudam de repente e se tornam abafados, em geral, desaparecendo totalmente após outra queda de cerca de 5-10 mm na pressão no manguito. No momento em que os sons de Korotkoff se tornam abafados, a pressão no manômetro é quase igual à pressão diastólica, embora essa medida superestime um pouco a pressão diastólica. Segundo diversos clínicos, a pressão em que os sons de Korotkoff desaparecem completamente deve ser considerada como pressão diastólica, exceto quando não for possível determinar de modo confiável o desaparecimento dos sons, por continuarem sendo audíveis após a completa deflação do manguito. Por exemplo, em pacientes com fístulas arteriovenosas para hemodiálise ou que apresentam insuficiência aórtica, os sons de Korotkoff podem ser ouvidos após a completa deflação do manguito.

A pressão arterial média pode ser estimada a partir das pressões sistólica e diastólica medidas através do método auscultatório, do seguinte modo:

$$\text{Pressão Arterial Média} = 2/3\ \text{Pressão Diastólica} + 1/3\ \text{Pressão Sistólica}$$

Para um indivíduo adulto jovem mediano, a pressão arterial média é aproximadamente (2/3 × 80 mmHg) × (1/3 × 120 mmHg), ou seja, 93,3 mmHg.

Veias e Suas Funções (p. 182)

As veias, como já discutido, podem se contrair e dilatar, o que lhes permite armazenar pequenos ou grandes volumes de sangue a serem disponibilizados quando necesário. As veias também impulsionam o sangue adiante atuando como uma "bomba venosa", além de regularem o débito cardíaco.

Pressão Venosa: Relação com a Pressão Atrial Direita (Pressão Venosa Central) e Pressão Venosa Periférica.

Como o sangue proveniente das veias sistêmicas flui para dentro do átrio direito, qualquer fator que afete a pressão atrial direita normalmente afeta a pressão venosa em todas as partes do corpo. *A pressão atrial direita é regulada por um equilíbrio estabelecido entre a capacidade cardíaca de bombear sangue para fora do átrio direito e uma tendência do sangue a fluir a partir dos vasos periféricos de volta para o átrio direito.*

A pressão atrial direita normal é aproximadamente 0 mmHg, contudo, pode atingir 20-30 mmHg sob condições

anormais, como na insuficiência cardíaca grave ou após grande transfusão.

A Resistência Venosa Aumentada Pode Elevar a Pressão Venosa Periférica.

Quando veias de grande calibre são distendidas, passam a oferecer pouca resistência ao fluxo sanguíneo. Contudo, uma parte significativa das veias de grande calibre que entra no tórax é comprimida pelos tecidos adjacentes, sofrendo um colapso parcial ou total a ponto de assumir um estado ovoide. Por isso, as veias de grande calibre usualmente oferecem resistência significativa ao fluxo sanguíneo, e a pressão nas veias periféricas em geral é 4-7 mmHg mais alta do que a pressão no átrio direito. A obstrução parcial de uma veia de grande calibre causa um aumento acentuado na pressão venosa periférica distalmente à obstrução.

A Pressão Atrial Direita Aumentada Eleva a Pressão Venosa Periférica.

Quando a pressão atrial direita aumenta acima do normal (0 mmHg), o sangue começa a ficar represado dentro das veias de grande calibre e a abri-las. As pressões no interior das veias periféricas não se elevam antes da abertura dos locais colapsados situados entre as veias periféricas e as veias calibrosas centrais, o que normalmente ocorre mediante uma pressão atrial direita de aproximadamente 4-6 mmHg. Quando a pressão atrial direita aumenta ainda mais, como ocorre na insuficiência cardíaca severa, provoca uma elevação correspondente na pressão venosa periférica.

A Pressão Gravitacional Afeta a Pressão Venosa.

A pressão na superfície de um volume de água exposto ao ar é igual à pressão atmosférica. No entanto, a pressão sofre uma elevação de 1 mmHg a cada 13,6 mmHg de distância abaixo da superfície. Essa pressão resulta do peso da água e, portanto, é denominada de *pressão hidrostática gravitacional*.

A pressão hidrostática gravitacional também atua no sistema vascular, devido ao peso do sangue no interior dos vasos. Em um indivíduo adulto que permanece em pé e totalmente imóvel, a pressão nas veias dos pés é de aproximadamente +90 mmHg, devido ao peso hidrostático do sangue nas veias localizadas entre o coração e os pés.

As Válvulas Venosas e a "Bomba Venosa" Influenciam a Pressão Venosa.

Se não fossem as válvulas existentes nas veias, o efeito da pressão gravitacional faria com que a pressão venosa nos pés fosse sempre igual a aproximadamente +90 mmHg em um indivíduo adulto em pé. Entretanto, cada vez que os músculos são contraídos e as pernas se movem, as veias são comprimidas na musculatura ou nas adjacências dos músculos, impelindo sangue para diante.

As válvulas existentes nas veias estão dispostas para possibilitar o fluxo de sangue somente em direção ao coração. Em consequência, cada vez que uma pessoa movimenta as pernas ou tensiona os músculos, uma certa quantidade de sangue é impulsionada em direção ao coração, e a pressão nas veias diminui. Esse sistema de bombeamento é conhecido como "bomba venosa" ou "bomba muscular", e

mantém a pressão venosa em torno de 25 mmHg nos pés de um adulto durante a deambulação.

Se um indivíduo permanece absolutamente imóvel, a bomba venosa não funciona, e a pressão venosa sobe de forma rápida, atingindo o valor integral da pressão hidrostática (90 mmHg). Caso as válvulas do sistema venoso se tornem incompetentes ou sejam danificadas, a efetividade da bomba venosa também é reduzida. Diante da incompetência valvular, a pressão venosa elevada nas pernas pode aumentar ainda mais o tamanho das veias e, por fim, comprometer totalmente a função das válvulas. Quando isso ocorre, o indivíduo desenvolve *veias varicosas,* e as pressões venosa e capilar atingem níveis elevados, provocando extravasamento de líquido a partir dos capilares e formação de edema nas pernas quando a pessoa fica em pé.

As Veias Atuam como Reservatórios de Sangue.

Mais de 60% do sangue contido no sistema circulatório normalmente são encontrados dentro das veias. Por esse motivo e pela significativa complacência venosa, o sistema venoso pode servir de reservatório sanguíneo para a circulação. Por exemplo, quando o corpo perde sangue, a ativação do sistema nervoso simpático provoca uma constrição nas veias, preenchendo grande parte do “vazio” criado no sistema circulatório pela perda sanguínea.

Certas partes do sistema circulatório são tão complacentes que se tornam especialmente importantes como reservatórios sanguíneo. Essas áreas incluem (1) o *baço*, que às vezes sofre redução de tamanho para liberar até 100 mL de sangue na circulação; (2) o *fígado*, cujos seios podem liberar

várias centenas de mililitros de sangue no restante da circulação; (3) as *veias abdominais calibrosas*, que podem contribuir com até 300 mL de sangue; e (4) o *plexo venoso sob a pele*, que pode contribuir com várias centenas de mililitros.

CAPÍTULO 16

Microcirculação e Sistema Linfático: Trocas de Líquido no Capilar, Fluido Intersticial e Fluxo de Linfa

O transporte de nutrientes para os tecidos e a remoção de resíduos, que são funções primária da circulação, ocorrem nos capilares. Estes possuem uma única camada de células endoteliais altamente permeáveis, o que possibilita a rápida troca de nutrientes e produtos residuais celulares entre os tecidos e o sangue circulante. Cerca de 10 bilhões de capilares, compreendendo uma superfície total aproximada de 500-700 m^2 (cerca de 1/8 do tamanho de um campo de futebol), executam essa função no corpo humano.

Estrutura da Microcirculação (p. 187)

O Sangue Entra nos Capilares Através de uma Arteríola e Sai por uma Vênula.

O sangue proveniente da arteríola flui por uma série de *meta-arteríolas*, cujas estruturas são intermediárias entre a das arteríolas e a dos capilares. As arteríolas são altamente musculares e exercem papel fundamental no controle do fluxo sanguíneo para os tecidos. As meta-arteríolas não possuem uma cobertura contínua de musculatura lisa, contudo, fibras de músculo liso circundam o vaso em pontos intermitentes denominados *esfincteres pré-capilares*. A contração do músculo nesses esfincteres pode abrir e fechar a entrada para os capilares.

Esse arranjo da microcirculação não ocorre em todas as partes do corpo, todavia, arranjos similares servem aos mesmos propósitos. Ambas, meta-arteríolas e arteríolas, estão em contato íntimo com os tecidos que irrigam, e as condições locais (p. ex., alterações da concentração de nutrientes ou de produtos finais do metabolismo) podem afetar diretamente esses vasos no controle do fluxo sanguíneo local.

A Parede Capilar Delgada Consiste de uma Única Camada de Células Endoteliais.

Os capilares também são bastante porosos. Neles, existem vários milhões de fendas – ou *poros* – entre as células que compõem suas paredes para cada cm^2 de superfície capilar. Devido à alta permeabilidade capilar em relação à maioria

dos solutos e também devido à ampla área de superfície, conforme o sangue flui pelos capilares, grandes quantidades de substâncias dissolvidas se difundem em ambas as direções através desses poros. Dessa forma, quase todas as substâncias dissolvidas no plasma, exceto as proteínas plasmáticas, são continuamente misturadas com o fluido intersticial.

O Fluxo Sanguíneo Capilar É Intermitente e Esse Fenômeno É Denominado "Vasomoção".

Em muitos tecidos, o fluxo sanguíneo capilar não é contínuo, fluindo ora sim, ora não, a intervalos de poucos segundos. A causa dessa intermitência é a contração das *meta-arteríolas* e dos *esfincteres pré-capilares*, que é influenciada principalmente pelo *oxigênio* e pelos *produtos residuais do metabolismo tecidual*. Com a redução da concentração de oxigênio em um tecido (p. ex., em decorrência do aumento da utilização de oxigênio), o fluxo sanguíneo se torna mais frequente e duradouro para permitir que o sangue leve quantidades maiores de oxigênio e outros nutrientes aos tecidos.

Troca de Nutrientes e Outras Substâncias Entre o Sangue e o Fluido Intersticial (p. 189)

A Difusão Constitui o Meio mais Importante de Transferência de Substâncias Entre o Plasma e o Fluido Intersticial.

À medida que o sangue flui pelos capilares, inúmeras hidromoléculas e substâncias dissolvidas se difundem nos dois sentidos através da parede capilar, promovendo a mistura contínua de fluido intersticial e plasma. Substâncias

lipossolúveis, como oxigênio e dióxido de carbono, podem se difundir diretamente através das membranas celulares sem ter que passar pelos poros. Já as substâncias hidrossolúveis, como a glicose e os eletrólitos, difundem-se apenas através dos poros intercelulares da membrana capilar. A taxa de difusão para a maioria dos solutos é tão alta que células localizadas a uma distância de até 50 μm em relação aos capilares recebem quantidades adequadas de nutrientes.

Os principais fatores que afetam a taxa de difusão através dos capilares são:

1. *O tamanho do poro no capilar*. Na maioria dos capilares, o tamanho do poro mede 6-7 nm. Os poros de algumas membranas capilares, como as membranas dos capilares sinusoides hepáticos, são bem maiores e, assim, mais permeáveis às substâncias dissolvidas no plasma.
2. *O tamanho molecular da substância que se difunde*. A água e a maioria dos eletrólitos (p. ex., sódio e cloreto) apresentam um tamanho molecular menor do que o tamanho do poro. Isso possibilita a rápida difusão dessas moléculas através da parede capilar. Por outro lado, o tamanho das proteínas plasmáticas é discretamente maior do que a largura dos poros, o que restringe a difusão dessas moléculas.
3. *A diferença de concentração da substância entre os dois lados da membrana.* Quanto maior a diferença existente entre as concentrações de uma substância nos dois lados da membrana capilar, maior é a taxa de difusão em uma das direções através da membrana. A concentração de oxigênio no sangue normalmente é maior do que no fluido intersticial, permitindo que grandes quantidades de

oxigênio se movam do sangue para dentro dos tecidos. Ao contrário, as concentrações de produtos residuais oriundos do metabolismo são maiores nos tecidos do que no sangue, possibilitando a movimentação dessas substâncias para o sangue, que as transporta para longe dos tecidos.

O Interstício e o Fluido Intersticial (p. 190)

Cerca de 1/6 do corpo consiste de espaços intercelulares, que coletivamente são chamados de *interstício*. O líquido existente nesses espaços é o *fluido intersticial*. O interstício apresenta dois tipos principais de estruturas sólidas: (1) *feixes de fibras de colágeno* e (2) *filamentos de proteoglicanos*. O colágeno fornece a maior parte da força tensional dos tecidos, enquanto os filamentos de proteoglicanos, constituídos principalmente de *ácido hialurônico*, são bastante delgados e formam finos filamentos reticulares que, por vezes, são descritos como “pelos de escova”.

O “Gel” Existente no Interstício É Constituído por Filamentos de Proteoglicanos e Fluido Aprisionado.

O fluido contido no interstício deriva de filtração e difusão a partir dos capilares e possui quase a mesma constituição do plasma, exceto por apresentar menor concentração de proteínas. O fluido intersticial é aprisionado principalmmente nos pequenos espaços localizados entre os filamentos de proteoglicanos e possui características de *gel*.

Devido ao grande número de filamentos de proteoglicanos, fluido e solutos não fluem com facilidade através do gel tecidual. Em vez disso, os solutos normalmente

se *difundem* através do gel. Essa difusão ocorre a uma velocidade equivalente a 95-99% da velocidade da difusão de solutos em fluidos livres.

A Quantidade de Fluido "Livre" Existente no Interstício da Maioria dos Tecidos Corresponde a Menos de 1%.

Embora quase todo o fluido contido no interstício fique retido no tecido gelificado, pequenas quantidades de *fluido "livre"* também estão presentes. Quando os tecidos desenvolvem *edema*, essas pequenas bolsas de fluido livre podem se expandir bastante.

A Filtração do Fluido Capilar É Determinada pelas Pressões Hidrostática e Coloidosmótica e pelo Coeficiente de Filtração Capilar (p. 191)

Embora a troca de nutrientes, oxigênio e produtos residuais do metabolismo por meio dos capilares ocorra quase totalmente através de difusão, a distribuição de fluidos por meio dos capilares é determinada por outro processo – o *fluxo em massa* ou *ultrafiltração* de plasma livre de proteínas. Como já mencionado, as paredes capilares são altamente permeáveis à água e à maioria dos solutos plasmáticos, com exceção das proteínas plasmáticas. Portanto, as diferenças de pressão hidrostática através da parede capilar empurram o plasma livre de proteínas (ultrafiltrado) através das paredes capilares para o interstício. Em contraste, a pressão osmótica gerada pelas proteínas plasmáticas (denominada de *pressão coloidosmótica*) tende a produzir uma movimentação do fluxo

por osmose, a partir dos espaços intersticiais para o sangue. As pressões hidrostática e coloidosmótica do fluido intersticial também influenciam a filtração de fluidos através da parede capilar.

A taxa de ultrafiltração através dos capilares depende da diferença entre as pressões hidrostática e coloidosmótica do capilar e do fluido intersticial. Essas forças são frequentemente chamadas de *forças de Starling*, em homenagem ao fisiologista Ernest Starling, que descreveu seu significado há mais de um século.

Quatro Forças Determinam a Filtração de Fluidos Através da Membrana Capilar.

As quatro forças primárias que determinam o movimento de fluidos através dos capilares são ilustradas na Figura 16-1. Essas forças são.

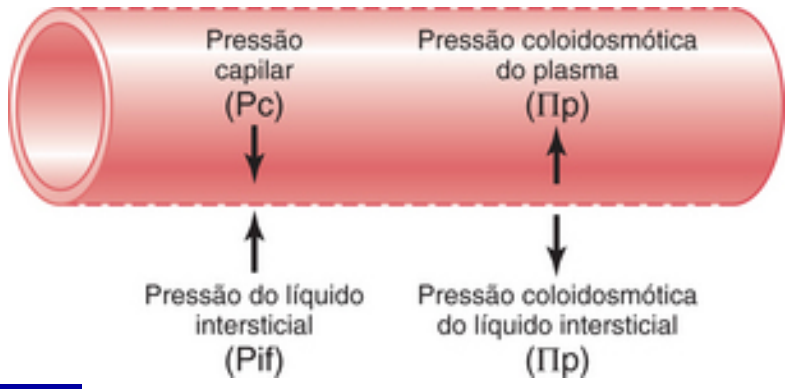


Figura 16-1 As forças que atuam na membrana capilar tendem a mover o líquido para fora ou para dentro através dos poros da membrana.

- A *pressão hidrostática capilar* (P_C) força o fluido para fora através da membrana capilar.

- A *pressão hidrostática do fluido intersticial* (P_{fi}) força o fluido para dentro através da membrana capilar quando é positiva e para fora (interstício) quando é negativa.
- A *pressão coloidosmótica plasmática* (πp) promove a osmose de fluidos para dentro, através da membrana capilar.
- A *pressão coloidosmótica do fluido intersticial* (π_{fi}) tende a promover a osmose de fluidos para fora através da membrana capilar.

A taxa efetiva de filtração para fora dos capilares é determinada pelo equilíbrio dessas forças, bem como pelo *coeficiente de filtração capilar* (K_f), do seguinte modo:

$$\text{Filtração} = K_f \times (P_C - P_{fi} - \pi p + \pi_{fi})$$

Em Muitos Tecidos, a Pressão Hidrostática Capilar Funcional É, em Média, 17 mmHg.

Quando o sangue flui através de diversos capilares, a pressão é em média 30-40 mmHg nas extremidades arteriais, e 10-15 mmHg nas extremidades venosas, ou de aproximadamente 25 mmHg na porção intermediária. Quando os capilares se fecham, a pressão nos capilares situados além do fechamento praticamente se iguala à pressão nas extremidades venosas capilares (10 mmHg). Quando se determina a média durante um certo período, incluindo os intervalos de abertura e fechamento dos capilares, a *pressão capilar funcional média* fica mais próxima da pressão existente nas extremidades venosas dos capilares do que nas extremidades arteriolares, chegando a cerca de 17 mmHg em muitos tecidos. Em alguns

tecidos, como nos rins, a pressão hidrostática capilar pode ser tão alta quanto 60-65 mmHg (Capítulo 26).

A Pressão Hidrostática no Fluido Intersticial É Subatmosférica (Pressão Negativa) no Tecido Subcutâneo Frouxo, e Positiva nos Tecidos Firmemente Revestidos.

Medidas da pressão hidrostática do fluido intersticial forneceram um valor médio aproximado de −3 mmHg em tecidos subcutâneos frouxos. Uma das razões para essa pressão negativa é o sistema de bombeamento linfático (discutido posteriormente). Quando o fluido entra nos capilares linfáticos, qualquer movimento tecidual o impulsiona adiante no sistema linfático e eventualmente de volta para a circulação. Desse modo, o fluido livre que se acumula no tecido é bombeado para longe, em consequência da movimentação tecidual. Essa ação de bombeamento dos capilares linfáticos parece contribuir para a pressão negativa discretamente intermitente observada nos tecidos em repouso.

Nos Tecidos Circundados por Revestimentos Firmes, como Cérebro, Rins e Musculoesquelético (Circundado por Lâminas Fibrosas), as Pressões Hidrostáticas do Fluido Intersticial Geralmente São Positivas.

Por exemplo, a pressão hidrostática média no fluido intersticial cerebral é de aproximadamente +4-16 mmHg. Nos rins, a pressão hidrostática média no fluido intersticial é de aproximadamente + 6 mmHg.

A Pressão Coloidosmótica no Plasma É, em Média, Aproximadamente 28 mmHg.

As proteínas são as únicas substâncias dissolvidas no plasma que não atravessam prontamente a membrana capilar. Essas substâncias exercem uma pressão osmótica conhecida como *pressão coloidosmótica*. A concentração média normal de proteínas plasmáticas é de cerca de 7,3 g/dL. Cerca de 19 mmHg da pressão coloidosmótica se devem às proteínas dissolvidas, contudo os 9 mmHg adicionais são resultado de íons de carga positiva, principalmente os íons sódio, que se ligam às proteínas plasmáticas de carga negativa. Esse fenômeno é conhecido como *efeito do equilíbrio de Donnan*, que faz a pressão coloidosmótica plasmática ser aproximadamente 50% maior do que a pressão produzida apenas pelas proteínas.

As proteínas plasmáticas constituem sobretudo uma mistura de albumina, globulina e fibrinogênio. Cerca de 80% da pressão coloidosmótica total do plasma resultam da fração de albumina, 20% são produzidos pela globulina e apenas um pequeno percentual é resultado do fibrinogênio.

A Pressão Coloidosmótica no Fluido Intersticial É, em Média, Aproximadamente 8 mmHg.

Embora o tamanho normal do poro capilar seja menor do que o tamanho molecular de uma proteína plasmática, essa relação não é válida para todos os poros. Assim, pequenas quantidades de proteínas plasmáticas extravasam pelos poros para os espaços intersticiais. A concentração média de proteínas no fluido intersticial equivale a cerca de 40% da concentração plasmática, ou cerca de 3 g/dL, criando uma

pressão coloidosmótica aproximada de 8 mmHg. A pressão coloidosmótica no fluido intersticial é bem maior em alguns tecidos, como no fígado, onde os capilares são mais permeáveis às proteínas plasmáticas.

Resumo Sobre a Troca de Volume de Fluidos Através da Membrana Capilar.

A pressão capilar média nas extremidades arteriolares dos capilares é 15-25 mmHg maior do que nas extremidades venulares. Por isso, os fluidos são filtrados para fora dos capilares nas extremidades arteriolares e reabsorvidos de volta nas extremidades venulares dos capilares. Uma pequena quantidade de fluido flui através dos tecidos, a partir das extremidades arteriolares dos capilares e em direção às extremidades venulares.

Sob condições normais, no entanto, há um estado próximo ao equilíbrio entre a quantidade de fluido filtrada para fora, nas extremidades arteriolares dos capilares, e a quantidade de fluidos que retorna para a circulação por absorção, nas extremidades venulares dos capilares. Observa-se um discreto desequilíbrio, e assim uma pequena quantidade de fluidos é filtrada em excesso em relação a que é reabsorvida. Esse fluido eventualmente retorna para a circulação através do sistema linfático. A Tabela 16-1 mostra as forças *médias* existentes ao longo de todo o capilar e também ilustra os princípios desse equilíbrio. Na Tabela, estima-se as médias das pressões nos capilares arterial e venoso para calcular a pressão capilar funcional média, que, por sua vez, é de aproximadamente 17,3 mmHg.

Tabela 16-1 Equilíbrio de forças ao longo dos capilares

Forças	mmHg
Forças médias que tendem a expulsar fluidos	17,3
Pressão hidrostática capilar média	3,0
Pressão de fluido livre intersticial negativa	8,0
Pressão coloidosmótica do fluido intersticial	28,3
Força de saída total	
Força média que tende a puxar fluidos	28,0
Pressão coloidosmótica plasmática	28,0
Força de entrada total	
Soma das forças médias	28,3
De saída	−28,0
De entrada	0,3

Força de saída efetiva

O pequeno desequilíbrio de forças (0,3 mmHg) promove uma filtração discretamente maior do que a reabsorção de fluidos nos espaços intersticiais.

A Taxa de Filtração nos Capilares Também É Determinada pelo *Coeficiente de Filtração Capilar* (K_f).

O coeficiente de filtração em um tecido padrão é de aproximadamente 0,01 mL de fluido/min/mmHg/100 g de tecido. Para o corpo todo, o coeficiente de filtração capilar é de aproximadamente 6,67 mL de fluido/min/mmHg. Assim, a taxa de filtração capilar efetiva para o corpo inteiro é expressa do seguinte modo:

$$\begin{aligned}\text{Filtração efetiva} &= K_f \times \text{Pressão de Filtração Efetiva} \\ &= 6{,}67 \times 0{,}3 \\ &= 2 \text{ mL/min}\end{aligned}$$

Devido às diferenças extremas de permeabilidade e áreas de superfície dos sistemas capilares em diferentes tecidos, o coeficiente de filtração capilar pode apresentar uma variação maior do que 100 vezes. Por exemplo, o coeficiente de filtração capilar nos rins é de aproximadamente 4,2 mL/min/mmHg/100 g de peso dos rins – um valor equivalente a quase 400 vezes o K_f de muitos tecidos. Isso obviamente gera uma taxa de filtração bem maior nos capilares glomerulares dos rins.

Um Desequilíbrio Anormal de Pressões nos Capilares Pode Causar Edema.

Se a pressão hidrostática capilar média subir atingindo valores acima do normal (17 mmHg), a pressão efetiva que promove a filtração de fluidos para dentro dos espaços intersticiais também aumenta. Uma elevação de 20 mmHg na pressão capilar média provoca aumento de 0,3 mmHg a 20,3 mmHg na pressão de filtração efetiva. Em consequência, a filtração efetiva dos fluidos para dentro dos espaços intersticiais se torna 68 vezes maior do que filtração normal. A prevenção do acúmulo de fluidos em excesso nos espaços necessitaria de um fluxo de fluidos 68 vezes maior do que o fluxo normal no sistema linfático, quantidade grande demais para ser transportada pelos vasos linfáticos. Como resultado, aumentos significativos da pressão capilar podem provocar acúmulo de fluidos nos espaços intersticiais – uma condição conhecida como *edema*.

Da mesma forma, *uma diminuição da pressão coloidosmótica plasmática* aumenta a força de filtração efetiva e, assim, eleva a taxa de filtração efetiva de fluidos nos tecidos.

O Sistema Linfático (p. 196)

O sistema linfático transporta fluidos dos espaços teciduais para o sangue. De modo significativo, os vasos linfáticos também removem proteínas e grandes materiais particulados a partir dos espaços teciduais, sendo que nenhum deles pode ser removido diretamente por absorção para o capilar sanguíneo.

Quase todos os tecidos do corpo possuem vasos linfáticos. A maior parte da linfa proveniente da porção inferior do corpo flui até o *ducto torácico* e é esvaziada no sistema venoso, no nível da junção da veia jugular interna esquerda com a veia subclávia. A linfa proveniente do lado esquerdo da cabeça, braço esquerdo e partes da região torácica também entra no ducto torácico antes de ser esvaziada nas veias. A linfa proveniente do lado direito do pescoço e da cabeça, braço direito e partes da região torácica entra no *ducto linfático direito*. Este se esvazia no sistema venoso, ao nível da junção da veia subclávia direita com a veia jugular interna.

A Linfa Deriva do Fluido Intersticial.

Como a linfa flui primeiramente a partir do tecido, sua composição é quase igual à do fluido intersticial. Em vários tecidos, a concentração proteica média é de cerca de 2 g/dL, contudo, em outros tecidos (p. ex., fígado), essa concentração pode chegar a 6 g/dL.

Além de transportar fluido e proteínas a partir dos espaços intersticiais para a circulação, o sistema linfático é uma das principais vias de absorção de nutrientes a partir do trato gastrointestinal, como discutido no Capítulo 65. Após a ingestão uma refeição rica em gorduras, por exemplo, o teor de gorduras na linfa do ducto torácico às vezes chega a 1-2%.

A Velocidade do Fluxo Linfático É Determinada pela Pressão Hidrostática do Fluido Intersticial e pela Bomba Linfática.

A velocidade total do fluxo linfático é de aproximadamente 120 mL/h ou 2-3 L/dia. Essa taxa de formação pode mudar consideravelmente em certas condições patológicas associadas ao excesso de filtração de fluidos a partir dos capilares para o interstício.

- *O aumento da pressão hidrostática do fluido intersticial aumenta a velocidade do fluxo linfático*. Sob condições normais de pressões hidrostáticas de fluido intersticial na faixa subatmosférica, o fluxo de linfa é bastante lento. Conforme a pressão sobe e atinge valores pouco acima de 0 mmHg, o fluxo de linfa sofre um aumento superior a 20 vezes. Quando a pressão intersticial atinge +1 a +2 mmHg, o fluxo de linfa para de subir. Isso resulta da elevação da pressão tecidual, que não só aumenta a entrada de fluidos nos capilares linfáticos como também comprime os linfáticos maiores e, assim, impede o fluxo linfático.
- *A bomba linfática intensifica o fluxo linfático*. Existem válvulas em todos os canais linfáticos. Além disso, cada segmento de um vaso linfático atua como uma bomba isolada, isto é, o enchimento de um segmento provoca sua contração e o consequente bombeamento do fluido através da válvula para o próximo seguimento linfático. Esse segmento linfático então fica cheio e em poucos segundos também se contrai, dando continuidade ao processo ao longo de todo o vaso linfático até o esvaziamento completo dos fluidos. Essa ação de bombeamento impulsiona a

linfa adiante, rumo à circulação. Além do bombeamento promovido pela contração intrínseca dos vasos, fatores externos também promovem a contração dos vasos linfáticos. Por exemplo, a contração de músculos que circundam os vasos linfáticos ou o movimento de partes do corpo podem intensificar o bombeamento linfático. Em determinadas condições, como durante o exercício, o bombeamento da linfa pode fazer com que o fluxo linfático se torne 10-30 vezes maior.

O Sistema Linfático É Importante Como "Mecanismo de Transbordamento", que Devolve à Circulação o Excesso de Proteínas e o Volume de Fluidos que Entram nos Espaços Teciduais.

Quando o sistema linfático falha, como ocorre durante o bloqueio de um vaso linfático importante, proteínas e fluido acumulam-se no interstício, causando edema. O acúmulo de proteínas no interstício é especialmente importante para a produção do edema, pois os vasos linfáticos constituem o único mecanismo de retorno para a circulação de quantidades significativas de proteínas que extravasaram pelos capilares. Quando as proteínas se acumulam nos espaços intersticiais por insuficiência linfática, há um aumento da pressão coloidosmótica do fluido intersticial, que tende a promover maior filtração de fluidos para dentro do interstício. Como resultado, o bloqueio total dos vasos linfáticos provoca a formação de edema grave.

Bactérias e Debris Teciduais São Removidos pelo Sistema Linfático para os Linfonodos.

Devido à alta permeabilidade dos capilares linfáticos, bactérias e outros pequenos materiais particulados presentes nos tecidos conseguem penetrar na linfa. A linfa atravessa uma série de nodos ao longo do percurso até o sangue. É nesses nodos que as bactérias e outros debris são filtrados, fagocitados por macrófagos dos nodos e, finalmente, digeridos e convertidos em aminoácidos, glicose, ácidos graxos e outras substâncias de baixo peso molecular, antes de serem liberados na circulação sanguínea.

CAPÍTULO 17

Controle Local e Humoral do Fluxo Sanguíneo Tecidual

Os Tecidos Autorregulam o Fluxo Sanguíneo em Reposta às Próprias Necessidades.

Na maioria dos tecidos, o fluxo sanguíneo é autorregulado, ou seja, o tecido regula seu próprio fluxo sanguíneo. Esse mecanismo é benéfico aos tecidos porque permite que a distribuição de oxigênio e nutrientes, bem como a remoção de resíduos, ocorra em consonância com intensidade da atividade tecidual. A autorregulação permite que o fluxo sanguíneo de um tecido seja controlado de forma independente do fluxo sanguíneo de outro tecido.

Em certos órgãos, o fluxo sanguíneo serve a outros propósitos além do fornecimento de nutrientes e remoção de resíduos. Na pele, por exemplo, o fluxo sanguíneo influencia

a perda de calor, o que ajuda a controlar a temperatura corporal. A distribuição de quantidades apropriadas de sangue para os rins permite que estes possam excretar rapidamente os resíduos produzidos pelo corpo.

A capacidade dos tecidos de regular seu próprio fluxo lhe possibilita manter um nível adequado de nutrientes e exercer as funções necessárias à manutenção da homeostasia. Em geral, quanto maior for a taxa metabólica de um órgão, maior será seu fluxo sanguíneo. A Tabela 17-1, por exemplo, mostra que há um elevado fluxo sanguíneo em órgãos glandulares, como a tireoide e as glândulas adrenais, que apresentam alta taxa metabólica. Em contraste, nos musculoesqueléticos em repouso, o fluxo sanguíneo é baixo porque a atividade metabólica também é reduzida no estado de repouso. Contudo, durante exercício físico intenso, a atividade metabólica do musculoesquelético pode sofrer um aumento superior a 60 vezes, enquanto o fluxo sanguíneo pode apresentar um aumento de até 20 vezes.

Tabela 17-1 Fluxo sanguíneo em vários órgãos e tecidos sob condições basais

Órgão	Débito Cardíaco (%)	Fluxo (mL/min)	mL/min/100 g de tecido
Cérebro	14	700	50
Coração	4	200	70
Brônquios	2	100	25
Rins	22	1.100	360
Fígado	27	1.350	95
Portal	(21)	(1.050)	
Arterial	(6)	(300)	
Músculo (estado inativo)	15	750	4
Osso	5	250	3
Pele (clima frio)	6	300	3
Glândula Tireoide	1	50	160
Glândulas Adrenais	0,5	25	300
Outros Tecidos	3,5	175	1,3
Total	100,0	5.000	-

Mecanismos de Controle do Fluxo Sanguíneo Local (p. 201)

O controle do fluxo sanguíneo tecidual local pode ser dividido em duas etapas: (1) *controle agudo* e (2) *controle a longo prazo*. O controle agudo ocorre em segundos a minutos, através da constrição ou dilatação de arteríolas, meta-arteríolas e esfincteres pré-capilares. O controle a longo prazo ocorre por semanas ou mesmo meses e, de uma forma geral, proporciona um controle ainda melhor do fluxo proporcionalmente às necessidades teciduais. O controle a longo prazo

resulta principalmente de aumentos ou reduções do tamanho físico e do número de vasos sanguíneos que suprem os tecidos.

Controle Agudo do Fluxo Sanguíneo Local (p. 202)

O Aumento da Taxa Metabólica Tecidual Normalmente Aumenta o Fluxo Sanguíneo Local.

Em muitos tecidos, como no musculoesquelético, aumentos no metabolismo correspondentes a até oito vezes os níveis normais provocam elevação do fluxo sanguíneo a cerca de quatro vezes seu fluxo normal. Inicialmente, o aumento no fluxo é menor do que o aumento no metabolismo. Contudo, uma vez que o metabolismo aumente o suficiente para consumir a maioria dos nutrientes presentes no sangue, um futuro aumento do metabolismo somente é possível se houver um aumento concomitante do fluxo sanguíneo que forneça os nutrientes necessários.

A Diminuição da Disponibilidade de Oxigênio Aumenta o Fluxo Sanguíneo Tecidual.

Um dos nutrientes necessários ao metabolismo tecidual é o oxigênio. Sempre que a disponibilidade de oxigênio diminui nos tecidos – como ocorre em altitudes elevadas, em caso de pneumonia ou de envenenamento por monóxido de carbono (que inibe a capacidade da hemoglobina em transportar oxigênio) –, o fluxo sanguíneo tecidual sofre um aumento acentuado. O envenenamento por cianeto, por exemplo, que reduz a capacidade tecidual de utilização do oxigênio, pode aumentar em até setes vezes o fluxo sanguíneo nos tecidos.

O Aumento da Demanda de Oxigênio e Nutrientes Eleva o Fluxo Sanguíneo Tecidual.

Na ausência de um suprimento adequado de oxigênio e nutrientes, como resultado do aumento do metabolismo tecidual, as arteríolas, meta-arteríolas e esfincteres pré-capilares relaxam, com consequente diminuição da resistência vascular, permitindo a passagem de um fluxo de sangue maior para os tecidos. O relaxamento dos esfincteres pré-capilares permite um fluxo mais frequente através dos capilares, que estão fechados devido à contração periódica dos esfincteres pré-capilares (*angiocinese*).

O Acúmulo de Metabólitos Vasodilatadores Aumenta o Fluxo Sanguíneo Tecidual.

Quanto maior for a taxa metabólica do tecido, maior será a taxa de produção de metabólitos teciduais, como *adenosina, compostos de fosfato de adenosina, dióxido de carbono, ácido lático, íons potássio* e *hidrogênio*. Cada uma dessas substâncias parece atuar como *vasodilatador*, contribuindo para o fluxo sanguíneo aumentado associado à estimulação do metabolismo tecidual.

A Falta de Nutrientes Pode Causar Vasodilatação.

Por exemplo, uma deficiência de glicose, aminoácidos ou ácidos graxos pode contribuir para que ocorra uma vasodilatação local, embora esse efeito ainda não tenha sido comprovado. A vasodilatação ocorre em casos de *beribéri*, em que o paciente usualmente apresenta deficiência de vitaminas do complexo B (tiamina, niacina e riboflavina). Como essas vitaminas estão todas envolvidas no mecanismo de

fosforilação oxidativa para formação de trifosfato de adenosina (ATP), sua deficiência pode acarretar diminuição da capacidade de contração do músculo liso e, assim, provocar vasodilatação local.

Exemplos Especiais de Controle do Fluxo Sanguíneo Local (p. 204)

A "Hiperemia Reativa" Ocorre após o Bloqueio do Suprimento Sanguíneo Tecidual de Curta Duração.

Se o fluxo sanguíneo for bloqueado por alguns segundos ou horas e liberado em seguida, o fluxo para os tecidos normalmente sofre um aumento equivalente a 4-7 vezes o normal. O fluxo aumentado se mantém durante alguns segundos, podendo persistir por mais tempo se tiver sido bloqueado durante 1 hora ou mais. Esse fenômeno é chamado de *hiperemia reativa* e parece ser uma resposta dos mecanismos locais de regulação "metabólica" do fluxo sanguíneo. Após um bloqueio vascular, há acúmulo de metabólitos vasodilatadores teciduais e ocorre deficiência de oxigênio nos tecidos. O fluxo sanguíneo extra durante a hiperemia reativa dura o bastante para restituir quase exatamente a deficiência de oxigênio tecidual e para remover os metabólitos vasodilatadores acumulados.

A "Hiperemia Ativa" Ocorre Quando a Taxa Metabólica Tecidual Aumenta.

Quando um tecido se torna altamente ativo, como o músculo durante o exercício ou até mesmo o cérebro durante a atividade mental, o fluxo sanguíneo para esse tecido aumenta.

Mais uma vez, trata-se de um fenômeno aparentemente relacionado a aumentos do metabolismo tecidual local, que causam acúmulo de substâncias vasodilatadoras e possivelmente um leve déficit de oxigênio. A dilatação que ocorre nos vasos sanguíneos locais ajuda o tecido a receber os nutrientes adicionais necessários à manutenção de seu novo nível funcional.

O Fluxo Sanguíneo Tecidual É "Autorregulado" Durante as Variações da Pressão Arterial.

Em qualquer tecido do corpo, elevações agudas da pressão arterial causam um aumento imediato do fluxo sanguíneo. Em menos de 1 minuto, todavia, o fluxo sanguíneo em diversos tecidos volta quase ao normal, mesmo se a pressão arterial permanecer elevada. Isso é chamado de "autorregulação do fluxo sanguíneo".

- A *teoria metabólica da autorregulação* sugere que, quando a pressão arterial sobe e o fluxo sanguíneo se torna bastante intenso, esse fluxo maior fornece quantidades excessivas de oxigênio e nutrientes para os tecidos. Em consequência, ocorre vasoconstrição, e o fluxo sanguíneo retorna ao normal, apesar da pressão arterial elevada.
- A *teoria miogênica da autorregulação* sugere que o estiramento repentino dos pequenos vasos sanguíneos faz com que o músculo liso da parede desses vasos se contraia automaticamente. Essa é uma propriedade intrínseca da musculatura lisa que lhe permite resistir aos estiramentos excessivos. Ao contrário, sob condições de baixa pressão, o grau de estiramento dos vasos é menor e o músculo liso da

parede vascular relaxa. Em consequência, há diminuição da resistência vascular, e o fluxo sanguíneo é mantido relativamente constante, apesar da reduzida pressão sanguínea.

A importância desses dois mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo ainda é discutida entre os fisiologistas. É provável que ambos os mecanismos contribuam para a manutenção de um fluxo sanguíneo relativamente estável durante as variações da pressão arterial.

Mecanismos Adicionais de Controle do Fluxo Sanguíneo em Tecidos Específicos.

Embora os mecanismos de controle do fluxo sanguíneo local discutidos até aqui sejam utilizados pela maioria dos tecidos do corpo, existem mecanismos especiais que controlam o fluxo sanguíneo em áreas específicas. Tais mecanismos são abordados de acordo com o órgão em questão, porém três deles merecem destaque:

- *Nos rins, o controle do fluxo sanguíneo depende, parcialmente, de um mecanismo denominado* feedback *glomerulotubular*. Nesse mecanismo, a composição do líquido presente na porção inicial do túbulo distal é detectada pela mácula densa, localizada onde o túbulo faz contato com as arteríolas aferente e eferente do *aparelho justaglomerular*. Quando um volume muito grande de líquido é filtrado a partir do sangue através do glomérulo, no interior do sistema tubular, sinais de *feedback* gerados na mácula densa promovem constrição das *arteríolas aferentes*, reduzindo o

fluxo sanguíneo renal e normalizando a taxa de filtração glomerular (Capítulo 26).

- *No cérebro, as concentrações de dióxido de carbono e hidrogênio exercem papel importante no controle do fluxo sanguíneo local.* Uma elevação na concentração de qualquer uma dessas substâncias causa dilatação dos vasos sanguíneos cerebrais, que promove rapidamente a eliminação do excesso de dióxido de carbono e de íons hidrogênio.
- *Na pele, o controle do fluxo sanguíneo está intimamente relacionado à temperatura corporal*, sendo em grande parte regulado pelo sistema nervoso central, via nervos simpáticos (Capítulo 73). Quando o corpo sofre aquecimento, o fluxo sanguíneo cutâneo aumenta o equivalente a várias vezes o normal, podendo atingir *7-8 L/min* em todo o corpo. Quando a temperatura corporal baixa, o fluxo sanguíneo diminui, atingindo níveis pouco acima de zero diante de temperaturas muito baixas.

Controle do Fluxo Sanguíneo por Fatores de Relaxamento ou Constrição Derivados do Endotélio.

Os mecanismos locais de controle do fluxo sanguíneo tecidual atuam principalmente no nível dos microvasos existentes nos tecidos, pois o *feedback* local promovido por substâncias vasodilatadoras ou a deficiência de oxigênio podem alcançar somente esses vasos, em vez das artérias calibrosas a montante. Quando há aumento do fluxo sanguíneo que segue através da porção microvascular, todavia, as células endoteliais que revestem os vasos mais calibrosos liberam uma substância vasodilatadora chamada de *fator de relaxamento derivado do endotélio*. Essa substância parece ser principalmente

o *óxido nítrico*. Essa liberação de óxido nítrico é causada em parte pelo aumento da *força de cisalhamento* atuando sobre as paredes endoteliais, à medida que o sangue flui mais rapidamente através dos vasos mais calibrosos. A liberação de óxido nítrico, então, relaxa esses vasos mais calibrosos, promovendo vasodilatação. Sem esse efeito, a efetividade do fluxo sanguíneo local seria comprometida, pois uma parte significativa da resistência ao fluxo depende das arteríolas e pequenas artérias a montante.

As Células Endoteliais Também Liberam Substâncias Vasoconstritoras.

Entre essas substâncias vasoconstritoras, a mais importante é a *endotelina* – um peptídeo liberado quando os vasos sanguíneos sofrem lesão. O estímulo normal para a liberação da endotelina é o dano ao endotélio, como o causado pelo esmagamento de tecidos ou pela injeção de um agente químico lesivo dentro de um vaso sanguíneo. Após um grave dano a um vaso sanguíneo, a liberação de endotelina local e a subsequente vasoconstrição ajudam a prevenir sangramentos arteriais excessivos.

Regulação do Fluxo Sanguíneo a Longo Prazo (p. 207)

A maioria dos mecanismos até então discutidos atua em questão de segundos ou minutos após a alteração das condições teciduais locais. Mesmo com a função integral desses mecanismos, o ajuste do fluxo sanguíneo normalmente corresponde a apenas 3/4 das necessidades teciduais. Depois de horas, dias e semanas, desenvolve-se uma regulação local e a

longo prazo do fluxo sanguíneo, que auxilia no ajuste desse fluxo para atender às necessidades metabólicas teciduais.

Alterações da Vasculatura Tecidual Contribuem para a Regulação Prolongada do Fluxo Sanguíneo.

Se o metabolismo de um tecido permanece aumentado por longos períodos, há um aumento do tamanho físico dos vasos localizados no tecido. Sob certas condições, o número de vasos sanguíneos também aumenta. Um dos principais fatores estimuladores desse aumento da vascularização é a *baixa concentração de oxigênio* nos tecidos. Animais que vivem a altas altitudes, por exemplo, apresentam vascularização aumentada. Do mesmo modo, filhotes de galinha que eclodem do ovo sob condições de baixa oxigenação apresentam uma condutividade vascular que pode ser equivalente ao dobro daquela observada em filhotes normais. Esse aumento da vascularização é denominado *angiogênese*.

A angiogênese ocorre principalmente em resposta à presença de fatores angiogênicos liberadores (1) de tecidos isquêmicos; (2) de tecidos que apresentam crescimento rápido; e (3) de tecidos cujas taxas metabólicas são demasiadamente altas.

Diversos Fatores Angiogênicos São Pequenos Peptídeos.

Os três fatores angiogênicos mais bem caracterizados são fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*), fator de crescimento dos fibroblastos (FGF, de *fibroblasts growth factor*) e angiogenina. Cada um desses fatores foi isolado a partir de tumores ou outros

tecidos que apresentam crescimento rápido ou com suprimento sanguíneo inadequado.

Essencialmente, todos os fatores angiogênicos promovem aumento da vascularização induzindo o brotamento a partir de pequenas vênulas ou, em algumas ocasiões, capilares. A membrana basal das células endoteliais é dissolvida e, em seguida, há uma rápida produção de novas células endoteliais que seguem o fluxo para fora do vaso, em cordões estendidos direcionados para a fonte de fator angiogênico. As células continuam a se dividir e eventualmente se dobram formando um tubo. Esse tubo, então, conecta-se a outro brotamento de tubo oriundo de outro vaso doador, formando uma alça capilar através da qual o sangue passa a fluir. Se o fluxo for suficiente, as células de músculo liso eventualmente invadem a parede, e alguns desses vasos se transformam em pequenas arteríolas ou talvez vasos mais calibrosos.

Vasos Sanguíneos Colaterais se Desenvolvem Diante do Bloqueio de uma Artéria ou Veia.

Novos canais vasculares normalmente se desenvolvem em torno de uma artéria ou veia bloqueada e permitem que o tecido afetado recupere, ao menos parcialmente, seu suprimento de sangue. Um exemplo é o desenvolvimento de vasos sanguíneos colaterais após um evento trombótico em uma das artérias coronárias. Em uma grande parte dos indivíduos com idade acima dos 60 anos, ao menos um dos pequenos vasos coronários é bloqueado. No entanto, a maioria das pessoas afetadas é assintomática porque há o desenvolvimento gradual de vasos sanguíneos colaterais, à medida que os vasos coronarianos começam a se fechar. Esse

mecanismo mantém níveis suficientes de fluxo sanguíneo para o tecido, evitando danos ao miocárdio. Quando ocorre trombose, não há tempo para o desenvolvimento dos vasos colaterais, e o indivíduo sofre um grave ataque cardíaco.

Controle Humoral da Circulação (p. 209)

Diversos hormônios são secretados na circulação e transportados pelo sangue por todo o corpo. Alguns deles exercem efeitos importantes sobre o funcionamento da circulação.

- *Norepinefrina* e *epinefrina* são liberadas pela medula adrenal e atuam como vasoconstritores em vários tecidos através da estimulação de receptores alfa-adrenérgicos. Contudo, a epinefrina é bem menos potente como vasoconstritor e pode até mesmo causar uma leve vasodilatação ao estimular receptores beta-adrenérgicos existentes em alguns tecidos, como o musculoesquelético.
- *Angiotensina II* é um potente vasoconstritor, normalmente formado em resposta à depleção de volume ou à queda da pressão sanguínea.
- *Vasopressina*, também chamada de *hormônio antidiurético*, é um dos vasoconstritores mais potentes do corpo. É formada no hipotálamo e transportada até a pituitária posterior, onde é liberada em resposta à diminuição do volume sanguíneo, como se observa na hemorragia, ou diante do aumento da osmolaridade plasmática, como ocorre na desidratação.

- *Prostaglandinas* são formadas em quase todos os tecidos do corpo. Essas substâncias exercem efeitos intracelulares importantes, contudo algumas são liberadas na circulação, em especial, a *prostaciclina* e as *prostaglandinas da série E*, que são *vasodilatadoras*. Algumas prostaglandinas, como *tromboxano* A_2 e as *prostaglandinas da série F*, são *vasoconstritoras*.
- *Bradicinina,* formada no sangue e em fluidos teciduais, é um potente vasodilatador que também aumenta a permeabilidade capilar. Por isso, a elevação dos níveis de bradicinina pode promover o desenvolvimento de edema acentuado, além de intensificar o fluxo sanguíneo em certos tecidos.
- *Histamina* é um potente vasodilatador, liberado nos tecidos em casos de lesão ou inflamação tecidual. A maior parte da histamina é liberada pelos *mastócitos* residentes nos tecidos danificados ou pelos *basófilos* presentes no sangue. A histamina, assim como a bradicinina, aumenta a permeabilidade capilar e provoca formação de edema tecidual, além de intensificar o fluxo sanguíneo.

Íons e Outros Fatores Químicos Também Podem Alterar o Fluxo Sanguíneo Local.

Muitos íons e fatores químicos podem dilatar ou contrair os vasos sanguíneos locais. Seus efeitos específicos são:

- O *aumento na concentração de íons cálcio* promove vasoconstrição.
- O *aumento na contração de íons potássio* causa vasodilatação.

- O *aumento na concentração de íons magnésio* causa vasodilatação.
- O *aumento na concentração de íons sódio* promove vasodilatação.
- O *aumento na osmolaridade sanguínea*, decorrente da elevação dos níveis de glicose ou de outras substâncias não vasoativas, provoca vasodilatação.
- O *aumento na concentração de íons hidrogênio (pH baixo)* causa vasodilatação.
- O *aumento na concentração de dióxido de carbono* promove vasodilatação na maioria dos tecidos, bem como acentuada vasodilatação cerebral.

CAPÍTULO 18

Regulação Neural da Circulação e Controle Rápido da Pressão Arterial

Exceto em alguns tecidos, como na pele, a regulação do fluxo sanguíneo é principalmente uma função executada por mecanismos de controle locais. O controle neural afeta principalmente as funções mais gerais, como a redistribuição do fluxo sanguíneo a diversas partes do corpo, o aumento da atividade de bombeamento cardíaco e o rápido controle da pressão arterial. Esse controle da circulação pelo sistema nervoso é exercido quase totalmente através do *sistema nervoso autônomo*.

Sistema Nervoso Autônomo (p. 213)

Os dois componentes do sistema nervoso autônomo são o *sistema nervoso simpático*, que é o mais importante em termos de controle da circulação, e o *sistema nervoso parassimpático*, que contribui para a regulação da função cardíaca.

A Estimulação Simpática Causa Vasoconstrição e Aumenta a Frequência e a Contratilidade Cardíacas.

As fibras vasomotoras simpáticas deixam a medula espinal através dos nervos espinais torácicos e do primeiro nervo ou dos dois primeiros nervos espinais lombares. Elas atravessam a cadeia simpática e, então, seguem por duas vias até a circulação: (1) através dos *nervos simpáticos*, que inervam principalmente a vasculatura das vísceras internas e do coração, e (2) através dos *nervos espinais*, que inervam sobretudo a vasculatura de áreas periféricas. Quase todos os vasos sanguíneos, com exceção dos capilares, são inervados pelas fibras nervosas simpáticas. A estimulação simpática das pequenas artérias e arteríolas aumenta a resistência vascular e diminui a velocidade do fluxo sanguíneo nos tecidos. A inervação dos vasos calibrosos, especialmente das veias, permite que a estimulação simpática reduza o volume vascular.

As fibras simpáticas também seguem para o coração e estimulam sua atividade, aumentando tanto a frequência como a força de bombeamento.

A Estimulação Parassimpática Diminui a Frequência e a Contratilidade Cardíacas.

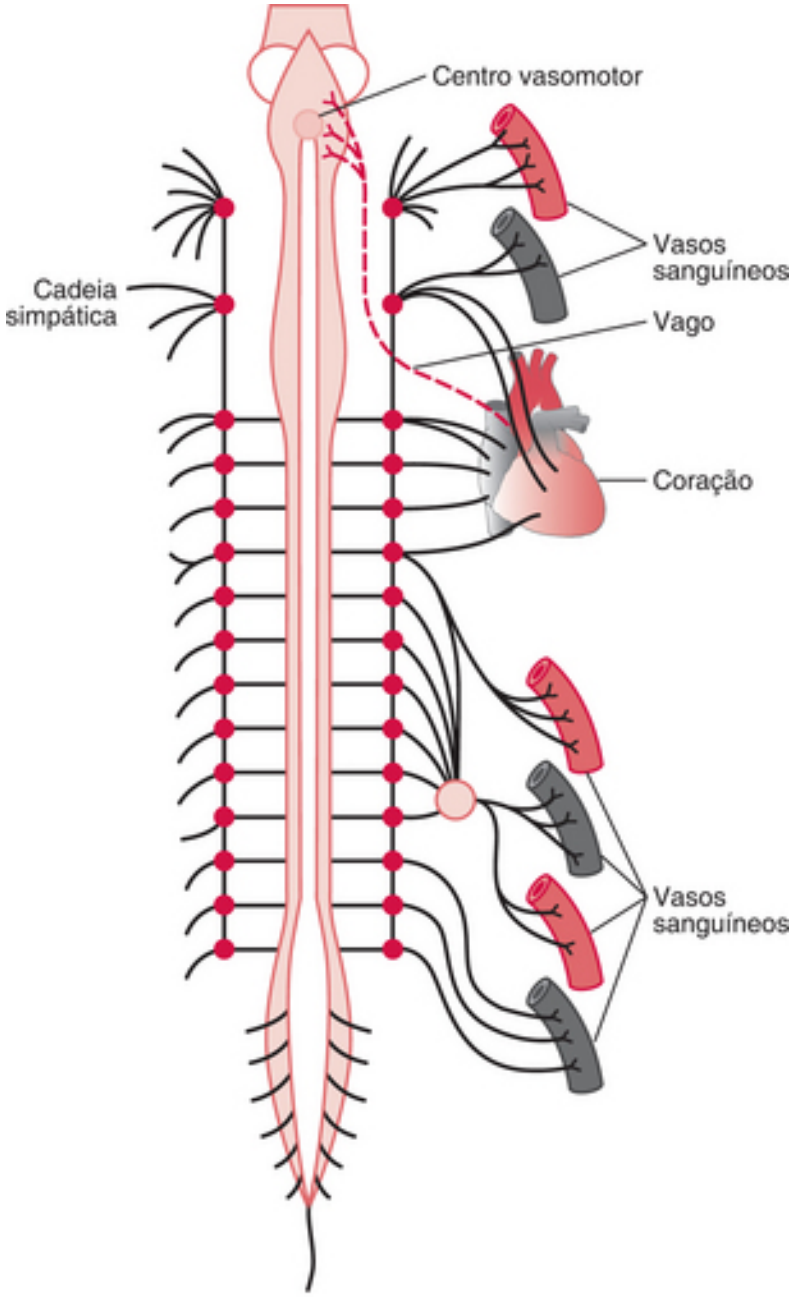
Embora o sistema parassimpático exerça papel importante no controle de muitas funções autonômicas distintas do corpo, sua principal função no controle circulatório consiste em promover uma acentuada redução da frequência cardíaca e uma leve diminuição da contratilidade do músculo cardíaco.

Controle do Sistema Vasoconstritor Simpático pelo Sistema Nervoso Central (p. 214)

Os nervos simpáticos conduzem inúmeras fibras nervosas vasoconstritoras e poucas fibras vasodilatadoras. As fibras vasoconstritoras são distribuídas para quase todos os segmentos da circulação. Essa distribuição é maior em certos tecidos, como pele, intestino e baço.

Os Centros Vasomotores Cerebrais Controlam o Sistema Vasoconstritor Simpático.

Localizada bilateralmente na substância reticular da medula e no terço inferior da ponte, existe uma área chamada de *centro vasomotor*, que transmite impulsos parassimpáticos através dos nervos vagos para o coração, e impulsos simpáticos através da medula e dos nervos simpáticos periféricos para quase todos os vasos sanguíneos do corpo (Figura 18-1).


Centro vasomotor
Vasos sanguíneos
Cadeia simpática
Vago
Coração
Vasos sanguíneos

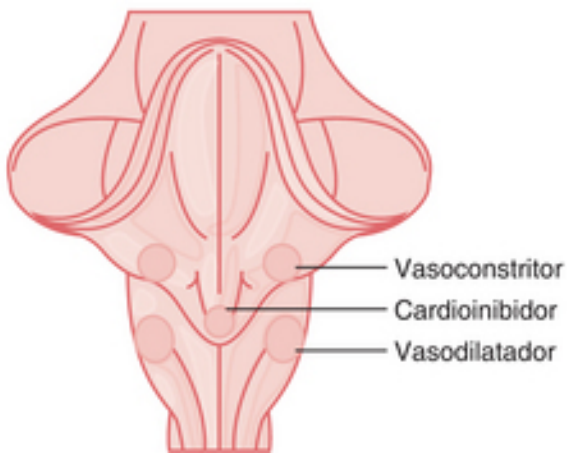

Vasoconstritor
Cardioinibidor
Vasodilatador

Figura 18-1 Anatomia do controle *nervoso simpático* da circulação. Como indicado pela linha tracejada vermelha, o nervo vago conduz sinais *parassimpáticos* até o coração.

Embora a organização dos centros vasomotores ainda não seja totalmente compreendida, certas áreas parecem ter importância especial:

- Uma *área vasoconstritora* está localizada bilateralmente nas porções anterolaterais da parte superior do bulbo. Os neurônios que se originam nessa área secretam *norepinefrina* e suas fibras se distribuem por toda a medula, onde excitam os neurônios vasoconstritores do sistema nervoso simpático.
- Uma *área vasodilatadora* situa-se bilateralmente nas porções anterolaterais da metade inferior do bulbo. As fibras provenientes desses neurônios inibem a atividade vasoconstritora da área C-1, causando vasodilatação.
- Uma *área sensorial* localiza-se bilateralmente no *trato solitário*, nas porções posterolaterais do bulbo e na ponte inferior. Os neurônios dessa área recebem sinais nervosos sensoriais, principalmente através dos nervos vago e glossofaríngeo, e os sinais emitidos dessa área sensorial ajudam a controlar as atividades das áreas vasoconstritora e vasodilatadora, proporcionando o controle "reflexo" de numerosas funções circulatórias. Um exemplo é o reflexo barorreceptor para controle da pressão arterial (discutido posteriormente).

O Tônus Vasoconstritor Simpático Contínuo Promove Vasoconstrição Parcial na Maioria dos Vasos Sanguíneos.

Normalmente, a área vasoconstritora do centro vasomotor transmite continuamente sinais para as fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas ao longo de todo o corpo. Como resultado, essas fibras realizam disparos lentos a uma frequência aproximada de 1 impulso por segundo. Esse *tônus vasoconstritor simpático* mantém um estado de vasoconstrição parcial nos vasos sanguíneos. Quando esse tônus é bloqueado (p. ex., com anestesia espinal), os vasos sanguíneos em todo o corpo se dilatam e a pressão arterial pode cair até atingir 50 mmHg.

O Sistema Vasomotor É Influenciado pelos Centros Nervosos Superiores.

Numerosas áreas ao longo da *substância reticular* da *ponte*, *mesencéfalo* e *diencéfalo* podem tanto excitar como inibir o centro vasomotor.

O *hipotálamo* exerce papel especial no controle do sistema vasoconstritor, podendo produzir efeitos potentes excitatórios ou inibitórios sobre o centro vasomotor.

Muitas partes do *córtex cerebral* também são capazes de excitar ou inibir o centro vasomotor. Por exemplo, a estimulação do *córtex motor* excita o centro vasomotor. Muitas áreas do cérebro podem produzir efeitos profundos sobre a função cardiovascular.

A Norepinefrina É o Neurotransmissor do Sistema de Vasoconstrição Simpático.

A norepinefrina, secretada nas terminações dos nervos vasoconstritores, atua diretamente sobre os receptores alfa-adrenérgicos existentes na musculatura lisa vascular, causando vasoconstrição.

A Medula Adrenal Libera Norepinefrina e Epinefrina Durante a Estimulação Simpática.

Os impulsos simpáticos normalmente são transmitidos para a medula adrenal ao mesmo tempo em que para os vasos sanguíneos, estimulando a liberação de epinefrina e norepinefrina no sangue circulante. Esses dois hormônios são transportados pela circulação a todas as partes do corpo, onde atuam diretamente sobre os vasos sanguíneos, causando vasoconstrição ao estimularem os receptores alfa-adrenérgicos. A epinefrina, contudo, também produz potentes efeitos beta-adrenérgicos, que promovem vasodilatação em certos tecidos, como no musculoesquelético.

Papel do Sistema Nervoso no Controle Rápido da Pressão Arterial (p. 217)

Uma das funções mais importantes do sistema nervoso simpático é promover o rápido controle da pressão arterial, causando vasoconstrição e estimulação cardíacas. Ao mesmo tempo que a atividade simpática aumenta, muitas vezes ocorre uma inibição recíproca dos sinais vagais parassimpáticos enviados ao coração, o que contribui para o aumento da frequência cardíaca. Em consequência, ocorrem três

alterações principais que levam ao aumento da pressão arterial através da estimulação do sistema nervoso autônomo:

- *A maioria das arteríolas existentes no corpo sofre constrição*, acarretando o aumento da resistência periférica total e elevando a pressão sanguínea.
- *As veias e os vasos calibrosos da circulação sofrem constrição*, deslocando o sangue contido nos vasos periféricos em direção ao coração e fazendo com que este bombeie com mais força, o que contribui também para elevar a pressão arterial.
- *O coração é diretamente estimulado pelo sistema nervoso autônomo e isso intensifica ainda mais o bombeamento cardíaco.* Esse efeito, em grande parte, deve-se a um aumento da frequência cardíaca, que, às vezes, atinge três vezes o valor normal. Além disso, a estimulação simpática aumenta diretamente a força contrátil do músculo cardíaco e, assim, aumenta sua capacidade de bombear maiores quantidades de sangue.

Uma importante característica do controle nervoso é a rapidez, iniciando-se em questão de segundos. De modo recíproco, a inibição repentina da estimulação nervosa pode reduzir, em alguns segundos, a pressão arterial.

O Sistema Nervoso Autônomo Contribui para o Aumento da Pressão Arterial Durante o Exercício Muscular.

Durante o exercício intenso, os músculos necessitam de um maior fluxo sanguíneo. Parte desse aumento resulta de

vasodilatação local, porém um aumento adicional do fluxo é decorrente da elevação simultânea da pressão arterial que ocorre durante o exercício. Durante o exercício intenso, a pressão arterial pode sofrer uma elevação de 30-40%.

Acredita-se que a elevação da pressão arterial observada durante o exercício seja resultante principalmente do seguinte efeito: ao mesmo tempo em que as áreas motoras do sistema nervoso se tornam ativas para promover o exercício, a maior parte do sistema de ativação reticular cerebral também é ativada. Isso intensifica a estimulação das áreas vasoconstritora e cardioaceleradora localizadas no centro vasomotor. Tais efeitos elevam a pressão arterial instantaneamente para manter o ritmo diante da atividade muscular aumentada. No entanto, a vasodilatação no músculo é mantida, apesar do aumento da atividade simpática, devido ao efeito predominante produzido pelos mecanismos de controle locais que atuam na musculatura.

O Sistema Nervoso Autônomo Aumenta a Pressão Arterial na "Reação de Alarme".

Por exemplo, durante situações que provoquem medo extremo, a pressão arterial, com frequência, sobe e pode chegar a 200 mmHg em poucos segundos. Essa *reação de alarme* proporciona o aumento necessário da pressão para o fornecimento imediato de sangue a qualquer músculo do corpo que precise responder instantaneamente para livrar o indivíduo do eminente perigo.

Os Mecanismos Reflexos Ajudam a Manter a Pressão Arterial Normal (p. 217)

Além das circunstâncias especiais, como estresse e exercícios, o sistema nervoso autônomo funciona para manter a pressão arterial em níveis normais (ou quase normais), através de *mecanismos reflexos de* feedback *negativo*.

O Sistema de Controle Reflexo dos Barorreceptores Arteriais.

Esse reflexo é iniciado pelos receptores de estiramento, denominados de *barorreceptores*, localizados nas paredes das grandes artérias sistêmicas, em particular, nas paredes do *seio carotídeo* e do *arco aórtico*. Os sinais provenientes dos receptores do seio carotídeo são transmitidos através do *nervo de Herring* para o *nervo glossofaríngeo* e, em seguida, para o *trato solitário,* localizado na área bulbar do tronco encefálico. Os sinais oriundos do arco aórtico são transmitidos através do *nervo vago* para a mesma área do bulbo. Os barorreceptores controlam a pressão arterial do seguinte modo:

- O aumento da pressão nos vasos sanguíneos que contêm barorreceptores intensifica os disparos de impulsos.
- Os sinais emitidos pelos barorreceptores entram no trato solitário, inibem o centro vasoconstritor do bulbo e excitam o centro vagal.
- Os efeitos finais são a inibição da atividade simpática e a estimulação da atividade parassimpática, que causam: (1) *vasodilatação de veias e arteríolas* e (2) *diminuição da frequência cardíaca* e da *força de contração cardíaca*.

- Isso provoca uma queda da pressão arterial, devido à redução da resistência vascular periférica e do débito cardíaco.

Os Barorreceptores Atuam como "Tampões" para Manter a Pressão Arterial Relativamente Constante Durante as Mudanças de Postura Corporal e outras Atividades Diárias.

Quando uma pessoa se levanta após ter estado deitada, a pressão arterial em sua cabeça e nas partes superiores do corpo tende a cair. A redução da pressão diminui os sinais enviados pelos barorreceptores aos centros vasomotores, desencadeando uma forte descarga simpática que minimiza a redução na pressão arterial. Na ausência de barorreceptores funcionais, reduções acentuadas da pressão arterial podem reduzir o fluxo sanguíneo cerebral, tornando-o tão lento que o indivíduo perde a consciência.

As atividades diárias que tendem a aumentar a pressão sanguínea – como alimentação, agitação, defecação e assim por diante – podem causar elevações extremas da pressão arterial na ausência de reflexos barorreceptores normais. Uma finalidade primária do sistema barorreceptor consiste em reduzir a variação diária da pressão arterial para cerca de 1/2 a 1/3 da pressão que ocorreria na ausência do sistema barorreceptor.

Os Barorreceptores São Importantes na Regulação a Longo Prazo da Pressão Arterial?

Os barorreceptores proporcionam um poderoso controle momento-a-momento da pressão arterial, contudo, sua

importância para a regulação a longo prazo da pressão sanguínea ainda é incerto, uma vez que tendem a ser *reajustados* em 1-2 dias para o nível da pressão a que estiverem expostos. Se a pressão arterial normal de 100 mmHg subir para 160 mmHg, por exemplo, primeiramente, serão transmitidas frequências bastante altas de impulsos oriundos de barorreceptores. Todavia, a frequência de disparos dos barorreceptores volta quase ao normal após um período de 1-2 dias, mesmo que a pressão arterial média permaneça em 160 mmHg.

Essa "reinicialização" dos barorreceptores pode atenuar sua potência para corrigir os distúrbios que tendem a alterar a pressão arterial por mais de alguns dias. Estudos experimentais, contudo, sugeriram que os barorreceptores não são totalmente reajustados e, assim, podem contribuir para a regulação da pressão sanguínea a longo prazo, especialmente influenciando a atividade nervosa simpática nos rins (Capítulos 19 e 29).

Controle da Pressão Arterial pelos Quimiorreceptores Carotídeos e Aórticos – Efeito da Falta de Oxigênio Sobre a Pressão Arterial

Intimamente associado ao sistema de controle barorreceptor, há um reflexo quimiorreceptor atuando do mesmo modo que o reflexo barorreceptor, a não ser pelo fato de a resposta ser iniciada por *quimiorreceptores*, em vez de receptores de estiramento.

Os Quimiorreceptores São Sensíveis à Falta de Oxigênio, Excesso de Dióxido de Carbono ou de Íons Hidrogênio.

Os quimiorreceptores estão localizados em dois *corpos carotídeos* – um dos quais repousa na bifurcação de cada artéria carótida comum – e em vários *corpos aórticos* adjacentes à aorta. Sempre que a pressão arterial atinge valores inferiores a um nível crítico, os quimiorreceptores são estimulados pelo reduzido fluxo sanguíneo para os corpos, bem como pela resultante diminuição da disponibilidade de oxigênio e acúmulo excessivo de dióxido de carbono e de íons hidrogênio não removidos pelo fluxo sanguíneo lento. Os sinais transmitidos a partir dos quimiorreceptores para o interior do centro vasomotor *excitam* o centro vasomotor, que, por sua vez, eleva a pressão arterial.

Os Reflexos Cardiopulmonares Ajudam a Regular a Pressão Arterial.

Os átrios e as artérias pulmonares possuem receptores de estiramento em suas paredes. Esses receptores são denominados *receptores cardiopulmonares* ou *receptores de baixa pressão*, que são similares aos barorreceptores (receptores de estiramento) das artérias sistêmicas. Os receptores de baixa pressão exercem papel importante na minimização das alterações da pressão arterial em resposta às alterações do volume sanguíneo. Embora esses receptores não percebam diretamente a pressão arterial sistêmica, detectam elevações da pressão no coração e na circulação pulmonar decorrentes das alterações de volume, desencadeando reflexos paralelos

aos reflexos barorreceptores para tornar o sistema reflexo total mais potente no controle da pressão arterial.

A maior distensão dos átrios causa diminuição reflexa na atividade simpática para os rins. Como consequência, há vasodilatação das arteríolas aferentes e elevação da taxa de filtração glomerular, bem como redução da reabsorção tubular de sódio. Tais alterações fazem com que os rins excretem mais sódio e água, livrando o corpo do excesso de volume.

A Resposta Isquêmica do Sistema Nervoso Central Eleva a Pressão Arterial em Resposta ao Reduzido Fluxo Sanguíneo no Centro Vasomotor Cerebral (p. 221)

Quando o fluxo sanguíneo para o centro vasomotor, situado na porção inferior do tronco cerebral, diminui o bastante para causar *isquemia cerebral* (*i. e.*, deficiência nutricional), os neurônios do centro vasomotor são excitados. Nessa situação, a pressão arterial sistêmica, com frequência, sobe até um nível tão alto quanto o coração é capaz de bombear. É provável que isso ocorra em decorrência do efeito do fluxo sanguíneo lento, que causa acúmulo de dióxido de carbono nos centros vasomotores. A concentração aumentada de dióxido de carbono atua como um potente agente de estimulação das áreas de controle nervoso simpático localizadas no bulbo cerebral. Outros fatores, como o acúmulo de ácido lático, também podem contribuir para acentuada estimulação do centro vasomotor e para o aumento da pressão arterial.

Essa elevação da pressão arterial em resposta à isquemia cerebral é conhecida como *resposta isquêmica do sistema nervoso central*. Essa resposta constitui um sistema de controle emergencial que atua de forma rápida e potente para prevenir o declínio da pressão arterial, quando o fluxo sanguíneo para o cérebro se torna perigosamente reduzido. Às vezes, essa resposta é chamada de mecanismo da "última trincheira" para controle da pressão sanguínea.

A Reação de Cushing É uma Resposta Isquêmica do Sistema Nervoso Central Resultante do Aumento da Pressão na Cavidade Craniana.

Quando a pressão do líquido cefalorraquidiano aumenta e se iguala à pressão arterial, é iniciada uma resposta isquêmica do sistema nervoso central capaz de elevar a pressão arterial a 250 mmHg. Essa resposta ajuda a proteger os centros vitais do cérebro contra a perda de nutrição que ocorreria se a pressão na cavidade craniana excedesse a pressão arterial normal e comprimisse os vasos sanguíneos responsáveis pelo suprimento cerebral.

Se a isquemia se agravar a ponto de a elevação máxima da pressão arterial não ser suficiente para aliviá-la, as células neuronais começam a entrar em sofrimento e são inativadas em 3-10 minutos. Como consequência, a pressão arterial diminui.

CAPÍTULO 19

Papel dos Rins no Controle a Longo Prazo da Pressão Arterial e na Hipertensão: O Sistema Integrado para Regulação da Pressão Arterial

Sistema Renal e de Líquidos Corporais para Controle da Pressão Arterial (p. 225)

O controle a curto prazo da pressão arterial pelo sistema nervoso simpático, discutido no Capítulo 18, é realizado principalmente por meio de variações na resistência vascular e na capacitância, além da capacidade de bombeamento

cardíaco. Entretanto, o corpo também possui mecanismos potentes de regulação da pressão sanguínea a longo prazo, que estão intimamente relacionados ao controle do volume de líquidos corporais pelos rins – um mecanismo conhecido como *sistema de* feedback *renal e de líquidos corporais*. Quando a pressão arterial se eleva excessivamente, os rins excretam quantidades maiores de sódio e água em decorrência da *natriurese por pressão* e da *diurese por pressão*, respectivamente. Como resultado do aumento da excreção renal, o volume de líquido extracelular e de sangue são reduzidos até a pressão sanguínea ser normalizada e os rins voltarem a excretar quantidades normais de sódio e água.

Ao contrário, quando a pressão arterial cai a níveis excessivamente baixos, a excreção renal de sódio e água também diminui. No decorrer de algumas horas ou dias, se o indivíduo beber água e ingerir sal em quantidades suficientes para aumentar o volume sanguíneo, a pressão arterial volta aos níveis normais. O mecanismo de controle da pressão sanguínea atua de modo lento e, às vezes, são necessários dias, semanas ou mais para o equilíbrio ser restabelecido. Assim, esse mecanismo não é fundamental para o controle agudo da pressão arterial, porém é sem dúvida o mais potente entre todos os mecanismos de controle a longo prazo.

O Débito Renal de Sal e Água É Equilibrado pela Ingesta de Sal e Água em Condições de Equilíbrio Estável.

A Figura 19-1 apresenta o efeito de várias pressões arteriais sobre o volume de urina produzido por um rim. À medida que a pressão arterial eleva-se, ocorrem aumentos

importantes no débito de volume (diurese por pressão) e de sódio (natriurese por pressão). Observe que, enquanto a pressão arterial permanece acima do ponto de equilíbrio normal, o débito renal excede a ingesta de sal e água, resultando em declínio progressivo do volume de líquido extracelular. Porém, se a pressão sanguínea cai e atinge níveis inferiores ao ponto de equilíbrio, o débito renal de água e sal se torna menor do que a ingesta, com consequente aumento progressivo do volume de líquido extracelular. O único ponto da curva em que pode haver equilíbrio entre débito renal e ingesta de sal e água é na pressão arterial normal (ponto de equilíbrio).

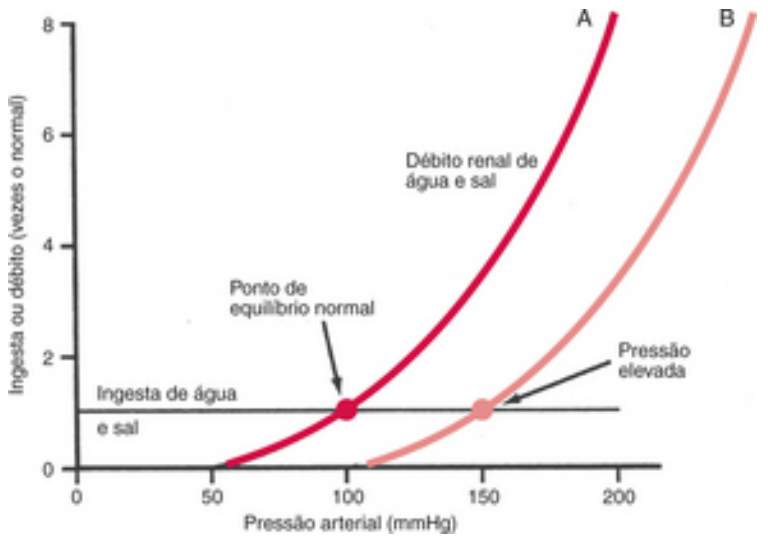


Figura 19-1 A regulação da pressão arterial pode ser analisada comparando a curva de débito renal com a curva de ingesta de sal e água. O ponto de equilíbrio representa o nível em que a pressão arterial é regulada. A curva A *(linha vermelha)* mostra a curva de débito renal normal. A curva B *(linha rosa)* mostra a curva de débito renal na hipertensão.

O Mecanismo de *Feedback* Renal e de Líquidos Corporais Apresenta Quase um "Ganho de *Feedback*

Infinito" no Controle da Pressão Sanguínea a Longo Prazo.

Para ilustrar como esse mecanismo apresenta praticamente um "ganho infinito" no controle da pressão sanguínea, vamos supor que a pressão arterial se eleve até 150 mmHg. Nesse nível, o débito renal de água e sal é quase três vezes maior do que a ingesta. O corpo perde líquido, o volume sanguíneo diminui e a pressão arterial baixa. *Além disso, a perda de líquidos não cessa até a pressão arterial atingir o ponto de equilíbrio* (Figura 19-1*A*). Ao contrário, se a pressão sanguínea alcançar níveis inferiores ao ponto de equilíbrio, os rins reduzem a excreção de sal e água a níveis inferiores à ingesta, provocando acúmulo de líquidos e elevando o volume sanguíneo até que a pressão arterial retorne ao ponto de equilíbrio. Como há pouco ou nenhum erro remanescente na pressão arterial após a correção completa, esse sistema de *feedback* apresenta praticamente *ganho infinito*.

Existem Dois Determinantes Primários da Pressão Arterial a Longo Prazo.

Considerando a curva mostrada na Figura 19-1, é possível observar dois fatores determinantes da pressão arterial a longo prazo: (1) *a curva de débito renal para sal e água*; e (2) *os níveis de ingesta de sal e água*. Enquanto esses dois fatores permanecerem constantes, a pressão arterial também se mantém no nível normal (100 mmHg). Para que a pressão arterial saia do nível normal por períodos prolongados, é preciso que um desses fatores seja alterado.

Na Figura 19-1*B*, uma anomalia envolvendo o rim provocou um deslocamento na curva de débito renal de 50

mmHg, em direção a um aumento da pressão arterial. Isso resultou em um novo ponto de equilíbrio, sendo que a pressão arterial irá seguir esse novo nível de pressão dentro de poucos dias. Embora o aumento da ingesta de sal e água teoricamente seja capaz de elevar a pressão arterial (será discutido posteriormente), o corpo possui múltiplos mecanismos neuro-humorais que o protegem contra grandes elevações da pressão arterial resultantes da ingesta aumentada de sal e água. Essa proteção consiste basicamente na diminuição da formação de angiotensina II e aldosterona, com consequente aumento da capacidade de excressão renal de sal e água, resultando em uma curva de débito renal muito íngreme. Assim, a curva de débito renal crônico é bem mais íngreme do que a curva aguda representada na Figura 19-1. Na maioria das pessoas, aumentos significativos do débito de sal e água podem ser produzidos com elevações mínimas da pressão arterial.

A Resistência Vascular Periférica Total Aumentada Não Pode Elevar a Pressão Arterial a Longo Prazo se a Ingesta de Líquidos ou a Função Renal Não Forem Modificadas.

Quando a resistência vascular periférica total sofre um aumento agudo, a pressão arterial sobe quase imediatamente. Entretanto, se a resistência vascular renal não aumentar e os rins continuarem a funcionar normalmente, a elevação aguda da pressão arterial não é sustentada. Isso ocorre porque o aumento da resistência em qualquer parte do corpo, exceto nos rins, não altera o ponto de equilíbrio da pressão sanguínea, conforme determina a curva de débito

renal. Com o aumento da resistência periférica e pressão arterial, os rins promovem diurese por pressão e natriurese por pressão, com consequente perda de sal e água. Essa perda continua até que a pressão arterial retorne ao ponto de equilíbrio normal (Figura 19-1*A*).

Em muitos casos, quando a resistência periférica total aumenta, a resistência vascular renal também aumenta. Como resultado, o indivíduo desenvolve hipertensão, porque a curva de função renal é deslocada no sentido das pressões sanguíneas mais altas. Quando esse deslocamento ocorre, é o aumento da resistência vascular renal (em vez do aumento da resistência periférica total) que provoca aumento da pressão arterial a longo prazo.

O Aumento no Volume de Líquidos Pode Elevar a Pressão Arterial se a Capacidade Vascular Não Aumentar.

Os eventos sequenciais que ligam um volume de fluido extracelular elevado ao aumento da pressão arterial são (em ordem de ocorrência):

1. Aumento do volume de fluido extracelular e do volume sanguíneo.
2. Aumento da pressão média de enchimento circulatório.
3. Aumento do retorno venoso de sangue para o coração.
4. Aumento do débito cardíaco.
5. Aumento da pressão arterial.

O débito cardíaco aumentado, por si só, tende a elevar a pressão arterial, porém, ele também gera um fluxo sanguíneo

excessivo em muitos tecidos corporais. Estes, por sua vez, respondem com vasoconstrição, o que tende a normalizar o fluxo sanguíneo. Esse fenômeno é chamado de *autorregulação* e tende a aumentar a resistência vascular periférica total. Com o aumento do volume de líquido extracelular, há um aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo tecidual. No entanto, após vários dias, a resistência periférica total começa a aumentar em decorrência da autorregulação, e o débito cardíaco normalmente retorna à normalidade.

Se os aumentos de volume de líquido extracelular e de volume sanguíneo estiverem associados ao aumento da capacidade vascular, a pressão arterial pode não aumentar. Por exemplo, na cirrose hepática, com frequência, ocorre um aumento significativo do volume de líquido extracelular em decorrência da reduzida síntese hepática de proteínas plasmáticas e do subsequente extravasamento de líquido do sangue para os tecidos. O tecido fibroso hepático também pode obstruir o fluxo de sangue no fígado e produzir elevação da pressão na circulação porta, distensão das veias e aumento da capacidade vascular. Do mesmo modo, nos casos de grandes veias varicosas, a capacidade vascular também aumenta. Em tais circunstâncias, os rins na verdade retêm sal e água, sendo que os aumentos do volume de líquido extracelular e de volume sanguíneo atuam como uma resposta compensatória que ajuda a prevenir a queda da pressão sanguínea.

Hipertensão (Pressão Sanguínea Elevada) (p. 230)

As pressões arteriais sistólica/diastólica normais são aproximadamente 120/80 mmHg, com uma pressão arterial média igual a 93 mmHg em condições de repouso. A hipertensão ocorre quando a pressão diastólica ultrapassa 90 mmHg ou a pressão sistólica é maior do que 135 ou 140 mmHg.

Até mesmo a elevação moderada da pressão arterial diminui a expectativa de vida devido a, pelo menos, três formas:

1. A carga de trabalho excessiva imposta ao coração provoca insuficiência cardíaca precoce e doença arterial coronária, ou a ambas as condições. Isso frequentemente acarreta a morte do indivíduo em decorrência de um *ataque cardíaco*.
2. A pressão sanguínea elevada, muitas vezes, provoca ruptura de um vaso sanguíneo cerebral importante ou causa hipertrofia e eventual obstrução de vaso sanguíneo no cérebro. Seja qual for o caso, a consequência é a isquemia cerebral e morte de uma parte do cérebro – uma condição conhecida como *acidente vascular cerebral*.
3. A pressão sanguínea elevada frequentemente provoca danos aos rins e pode eventualmente acarretar *insuficiência renal*.

Existem várias circunstâncias que podem gerar hipertensão. Em todos os tipos de hipertensão estudados até o momento, contudo, foi constatado um deslocamento da curva de débito renal no sentido das pressões sanguíneas mais

elevadas. As conclusões obtidas a partir de um tipo de hipertensão denominado *hipertensão por sobrecarga de volume* têm sido fundamentais para a compreensão do papel do mecanismo de *feedback* renal e de líquidos corporais na regulação da pressão arterial.

Alterações Sequenciais que Ocorrem na Função Circulatória Durante o Desenvolvimento da Hipertensão de Carga de Volume.

Em animais utilizados para fins experimentais, nos quais a massa renal foi cirurgicamente reduzida a cerca de 30% do normal, um aumento da ingesta de sal e água provocou hipertensão acentuada. Apesar de a redução da massa renal funcional, por si só, não causar hipertensão significativa, ela reduz a capacidade do rim de excretar efetivamente cargas maiores de sal e água. Assim, com o aumento da ingesta de sal e água, a seguinte sequência de eventos ocorre:

- Expansão do volume de líquido extracelular e do volume sanguíneo.
- O aumento do volume de sangue eleva a pressão média de enchimento circulatório, o retorno venoso e o débito cardíaco.
- O débito cardíaco aumentado eleva a pressão arterial.
- No primeiro dia após o início da ingesta aumentada de sal e água, há uma *diminuição* da resistência periférica total, decorrente sobretudo da atuação do mecanismo de reflexo barorreceptor, o qual tenta impedir a elevação da pressão.
- Após vários dias, há um retorno gradual no débito cardíaco em direção à normalidade devido à autorregulação do

fluxo sanguíneo, que atua a longo prazo e que simultaneamente causa um aumento secundário da resistência periférica total.

- À medida que a pressão arterial aumenta, os rins excretam o excesso de líquido através da diurese por pressão e da natriurese por pressão. Desse modo, é reestabelecido o equilíbrio entre a ingesta e o débito renal de sal e água.

Essa sequência mostra como uma anormalidade inicial da função renal e a ingesta excessiva de sal e água podem causar hipertensão. Mostra também como os aspectos associados à hipertensão por sobrecarga de volume podem não ser evidentes depois que os rins tiverem tempo suficiente para reestabelecer o equilíbrio de sódio e água e os mecanismos autorregulatórios conseguirem promover a elevação da resistência periférica total. A seguir, são descritos dois exemplos clínicos de hipertensão por sobrecarga de volume:

- *A hipertensão por sobrecarga de volume pode ocorrer em pacientes sem rins e que estejam sendo mantidos com rins artificiais.* Se o volume sanguíneo de um paciente mantido com rins artificiais não estiver regulado em seu nível normal e aumentar, a hipertensão se desenvolverá quase da mesma forma como já discutido.
- *A secreção excessiva de aldosterona provoca hipertensão por sobrecarga de volume*. Ocasionalmente, um tumor nas glândulas adrenais causa secreção excessiva de aldosterona, com consequente aumento da reabsorção de sal e água pelos túbulos renais (Capítulo 20). Isso reduz o débito urinario, aumenta o volume de líquido extracelular e desencadeia a mesma sequência de eventos descrita

anteriormente para a hipertensão por sobrecarga de volume.

Sistema Renina-Angiotensina: Papel no Controle da Pressão Arterial e Hipertensão (p. 232)

Além da capacidade de controlar a pressão arterial por meio de alterações no volume de líquido extracelular, os rins podem controlar a pressão através do *sistema renina-angiotensina*. Quando a pressão arterial atinge níveis baixos demais, os rins liberam uma enzima – a *renina* – que ativa o sistema renina-angiotensina e ajuda a elevar a pressão arterial de diversas formas, contribuindo para corrigir a queda inicial da pressão.

Componentes do Sistema Renina-Angiotensina e Papel da Angiotensina II na Regulação da Pressão Arterial.

O sistema renina-angiotensina atua no controle agudo da pressão sanguínea do seguinte modo:

- Uma diminuição na pressão arterial estimula a secreção de *renina* no sangue pelas *células justaglomerulares* do rim.
- A renina catalisa a conversão do *substrato de renina (angiotensinogênio)*, promovendo a liberação de um peptídeo composto por 10 aminoácidos (*angiotensina I*).
- A angiotensina I é convertida em *angiotensina II* por ação de uma *enzima conversora* presente no endotélio vascular em todo o corpo, especialmente nos pulmões e rins.

- A angiotensina II, componente ativo primário desse sistema, é um potente vasoconstritor e ajuda a elevar a pressão arterial.
- A angiotensina permanece no sangue até ser rapidamente inativada pela ação de múltiplas enzimas sanguíneas e teciduais, denominadas *angiotensinases*.

A angiotensina II produz dois efeitos principais que elevam a pressão arterial:

1. *A angiotensina II promove constrição arteriolar e venosa em todo o corpo*, aumentando a resistência periférica total e diminuindo a capacidade vascular, com consequente aumento do retorno venoso para o coração. Esses efeitos são importantes para prevenir reduções excessivas da pressão sanguínea em circunstâncias agudas, como em casos de hemorragia.
2. *A angiotensina II diminui a excreção de sal e água pelos rins*. Essa ação aumenta lentamente o volume de líquido extracelular, com consequente elevação da pressão arterial no decorrer de algumas horas ou dias.

Os Efeitos da Angiotensina II Responsáveis pela Retenção Renal de Sal e Água São Especialmente Importantes para o Controle da Pressão Arterial a Longo Prazo.

A angiotensina II promove retenção renal de sal e água de duas formas:

- *A angiotensina atua diretamente sobre os rins promovendo retenção de sal e água*. A angiotensina II causa vasoconstrição

das arteríolas eferentes, o que resulta na diminuição do fluxo sanguíneo pelos capilares peritubulares e permite uma rápida reabsorção osmótica a partir dos túbulos. Além disso, a angiotensina II estimula diretamente as células epiteliais dos túbulos renais para que aumentem a reabsorção de sódio e água.

- *A angiotensina II estimula as glândulas adrenais a secretarem aldosterona e esta aumenta a reabsorção de sal e água pelas células epiteliais dos túbulos renais.*

O Sistema Renina-Angiotensina Ajuda a Manter a Pressão Arterial Normal Quando Ocorrem Grandes Variações na Ingesta de Sal.

Uma das funções mais importantes do sistema renina-angiotensina é permitir que o indivíduo consuma sal tanto em pequena quantidade como em quantidade muito alta sem que sejam produzidas alterações significativas no volume de líquido extracelular ou na pressão arterial. Por exemplo, quando a ingesta de sal aumenta, há uma tendência à elevação do volume de líquido extracelular e da pressão arterial. Essa pressão arterial aumentada também diminui a secreção de renina e a formação de angiotensina II, que, por sua vez, resultam na diminuição da reabsorção de sal e água pelos túbulos renais. A reabsorção tubular reduzida permite que o indivíduo excrete a quantidade extra de sal e água, resultando em aumentos mínimos do volume de líquido extracelular e da pressão arterial.

Quando a ingesta de sal é inferior aos níveis normais, ocorre o oposto. Enquanto o sistema renina-angiotensina estiver totalmente operante, a ingesta de sal pode ser tão baixa

quanto 1/10 do normal ou tão alta quanto 10 vezes o normal, produzindo apenas alguns milímetros de mercúrio (mmHg) de alteração na pressão arterial. Porém, quando o sistema renina-angiotensina está bloqueado, as mesmas alterações da ingesta de sal produzem grandes variações na pressão sanguínea, frequentemente tão altas quanto 50 mmHg.

A Formação de Angiotensina II em Excesso Causa Hipertensão.

Ocasionalmente, um tumor secretor de renina de células justaglomerulares se desenvolve e causa excesso de angiotensina II. Isso quase sempre conduz à hipertensão grave.

O efeito da angiotensina II sobre o aumento da resistência periférica total constitui a causa primária da rápida elevação da pressão sanguínea observada quando os níveis de angiotensina II sobem rapidamente. O aumento a longo prazo da pressão sanguínea associado à formação excessiva de angiotensina II se deve principalmente às várias ações da angiotensina II, as quais promovem retenção renal de sal e água.

O Comprometimento da Circulação Renal Causa Hipertensão (p. 236)

Qualquer condição que reduza seriamente a capacidade dos rins de excretar sal e água pode causar hipertensão. Um tipo de disfunção renal que pode causar hipertensão grave está associado ao dano vascular renal, como ocorre (1) na estenose das artérias renais; (2) na constrição das arteríolas

aferentes; ou (3) quando ocorre aumento da resistência à filtração de líquidos através da membrana glomerular (*i. e.*, coeficiente de filtração capilar glomerular reduzido). Cada um desses fatores reduz a capacidade do rim de formar o filtrado glomerular, o que, por sua vez, acarreta retenção de sal e água, bem como aumento do volume sanguíneo e da pressão arterial. A elevação da pressão arterial, então, ajuda a normalizar a taxa de filtração glomerular e reduz a reabsorção tubular, permitindo que os rins excretem quantidades normais de sal e água, apesar dos distúrbios vasculares.

A Constrição das Artérias Renais Causa Hipertensão.

Quando um rim é removido e um constritor é instalado na artéria renal do rim remanescente, o efeito imediato é uma significativa redução da pressão na parte da artéria renal localizada além da constrição. Em poucos minutos, a pressão arterial sistêmica começa a subir e essa elevação se mantém durante dias até que a pressão arterial renal além da constrição retorne praticamente aos níveis normais. A hipertensão produzida é chamada *hipertensão de Goldblatt de um rim*, em homenagem a Harry Goldblatt, que primeiro descreveu as características da hipertensão assim induzida em animais utilizados para fins experimentais.

A rápida elevação da pressão arterial observada na hipertensão de Goldblatt é causada pela ativação do mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina. Devido ao baixo fluxo sanguíneo no rim, após a redução da pressão na artéria renal, quantidades significativas de renina são secretadas e aumentam a formação de angiotensina II, provocando uma rápida elevação da pressão sanguínea. A elevação mais lenta

da pressão sanguínea, ao longo de vários dias, ocorre devido à retenção de líquidos. A retenção de líquidos e a expansão do volume de líquido extracelular prosseguem até que a pressão arterial tenha se elevado o bastante para trazer a pressão de perfusão renal de volta a níveis próximos dos normais.

A hipertensão também se desenvolve quando a artéria de um rim sofre constrição, enquanto a artéria do outro rim permanece normal. Esse fenômeno, com frequência, é denominado *hipertensão de Goldblatt de dois rins*. O rim que apresenta vasoconstrição retém sal e água em decorrência de sua reduzida pressão arterial. O rim "normal" retém sal e água por causa da renina produzida no rim isquêmico e do aumento da concentração de angiotensina II circulante, que causam a retenção de sal e água no outro rim. Ambos os rins se tornam retentores de sal e água, resultando no desenvolvimento da hipertensão.

A Coarctação da Aorta Acima das Artérias Renais Também Causa Hipertensão, com Características Similares Àquelas Descritas para a Hipertensão de Goldblatt de um Rim.

A coarctação resulta na diminuição da pressão de perfusão para ambos os rins, estimulando a liberação de renina e a formação de angiotensina II, bem como a retenção de sal e água pelos rins. Essas alterações elevam a pressão arterial na porção superior do corpo, acima da coarctação, ajudando a normalizar a pressão de perfusão nos rins.

Uma Isquemia Desigual em um ou em Ambos os Rins Também Pode Causar Hipertensão.

Quando isso ocorre, as características da hipertensão se tornam quase idênticas àquelas da hipertensão de Goldblatt de dois rins. O tecido renal com isquemia desigual secreta renina, a qual, por sua vez, estimula a formação de angiotensina II e faz com que a parte do rim funcionante retenha sal e água. Esse tipo de hipertensão é bem mais comum do que a hipertensão causada pela constrição das artérias renais principais ou pela coarctação aórtica, especialmente em pacientes idosos com aterosclerose.

A Toxemia Gravídica (Pré-Eclâmpsia) Também Está Associada à Hipertensão.

Embora a principal causa da hipertensão nessa condição ainda não seja totalmente conhecida, muitos fisiologistas acreditam que a isquemia da placenta e sua subsequente liberação de toxinas sejam responsáveis por grande parte das manifestações desse distúrbio, incluindo disfunção endotelial, comprometimento da natriurese por pressão e hipertensão materna.

Outro fator patológico que pode causar hipertensão na pré-eclâmpsia é o *espessamento das membranas glomerulares*. Esse espessamento, possivelmente resultante de um processo autoimune, reduz o coeficiente de filtração nos capilares glomerulares e a taxa de filtração de líquidos a partir dos glomérulos para os túbulos renais.

As Causas da Hipertensão Primária (Essencial) Humana São Desconhecidas

Cerca de 25-30% dos adultos que vivem em sociedades industrializadas apresentam pressão alta, ainda que a incidência de hipertensão seja maior entre os idosos. A causa exata da hipertensão em cerca de 90% dessas pessoas é desconhecida. Esse tipo de hipertensão é denominada *hipertensão primária* ou *essencial*.

Embora as causas exatas da hipertensão primária não sejam totalmente compreendidas, a maioria dos pacientes que desenvolvem a condição, no decorrer de vários anos, apresenta alterações significativas da função renal. Mais importante, os rins se tornam incapazes de excretar quantidades adequadas de sal e água mesmo em condições de pressão arterial normal. Ao contrário, os rins passam a necessitar de uma pressão arterial elevada para manter o equilíbrio normal entre ingesta e débito de sal e água, a menos que sejam tratados com medicamentos capazes de aumentar sua capacidade de excretar sal e água sob condições de pressão mais baixa.

Uma capacidade de excreção renal anormal pode ser causada por distúrbios vasculares renais que reduzem a filtração glomerular ou por distúrbios tubulares que aumentem a reabsorção de sal e água. Como os pacientes com hipertensão essencial são altamente heterogêneos quanto às características da hipertensão, é provável que ambos os distúrbios contribuam para a elevação da pressão sanguínea.

Resumo Sobre o Sistema Integrado e Multifacetado da Regulação da Pressão Arterial (p. 239)

Está claro que a pressão arterial é regulada por vários sistemas, sendo que cada um deles exerce uma função específica. Alguns são mais importantes para a regulação aguda da pressão sanguínea, reagindo rapidamente, dentro de segundos ou minutos. Outros respondem depois de alguns minutos ou horas. E outros ainda proporcionam a regulação da pressão arterial a longo prazo, em um período de dias, meses ou anos.

Os Reflexos do Sistema Nervoso São Mecanismos de Ação Rápida para o Controle da Pressão Sanguínea.

Os três reflexos nervosos que atuam rapidamente (em questão de segundos) são: (1) o *mecanismo de* feedback *dos barorreceptores*; (2) o *mecanismo isquêmico nervoso central*; e (3) o *mecanismo quimiorreceptor*. Esses mecanismos não somente atuam em poucos segundos como também são potentes na prevenção de quedas agudas da pressão sanguínea (p. ex., durante hemorragias graves). Esses mecanismos também funcionam no sentido de prevenir aumentos excessivos da pressão sanguínea, como poderia ocorrer em resposta à transfusão sanguínea excessiva.

Mecanismos Intermediários de Controle da Pressão Sanguínea que Atuam Depois de Vários Minutos.

Existem três mecanismos importantes para o controle da pressão sanguínea após vários minutos de uma alteração

aguda da pressão: (1) *mecanismo vasoconstritor renina-angiotensina*; (2) *relaxamento da vasculatura por estresse*; e (3) *deslocamento de líquidos através das paredes capilares* para dentro e para fora da circulação, a fim de reajustar o volume sanguíneo de acordo com a necessidade.

O papel do mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina já foi descrito. O *mecanismo de relaxamento por estresse* é demonstrado pelo seguinte exemplo: em caso de uma significativa elevação da pressão sanguínea no interior dos vasos, estes se distendem e continuam a se distender no decorrer de alguns minutos ou horas. Como resultado, a pressão nos vasos tende a cair e voltar ao normal.

O *mecanismo de deslocamento de líquido capilar* pode ser entendido como uma circustância na qual, diante de uma queda significativa da pressão capilar, ocorre reabsorção de líquidos a partir dos tecidos para dentro dos capilares da circulação. O consequente aumento do volume sanguíneo ajuda a normalizar a pressão sanguínea. Porém, quando a pressão capilar se eleva excessivamente, há perda de líquidos para fora da circulação, com consequente redução do volume sanguíneo e da pressão arterial.

O Mecanismo de Regulação da Pressão Arterial a Longo Prazo Envolve o *Feedback* Renal e de Fluidos Corporais.

O mecanismo de controle por *feedback* renal e de líquidos corporais demora várias horas para produzir uma resposta significativa. A partir de então, passa a atuar de forma potente no controle da pressão arterial durante dias, semanas e meses. Enquanto a função renal permanecer inalterada, os

distúrbios que tendem a modificar a pressão arterial, como o aumento da resistência periférica, exercem efeitos mínimos sobre a pressão sanguínea por longos períodos. Os fatores que alteram a capacidade renal de excretar sal e água podem provocar alterações significativas a longo prazo na pressão arterial. Esse mecanismo, se obtiver tempo suficiente, controla a pressão arterial a um nível que promove débito normal de sal e água através dos rins.

Muitos fatores podem afetar o mecanismo de *feedback* renal e de líquidos corporais e, consequentemente, o controle da pressão sanguínea a longo prazo. Um dos fatores mais importantes é o sistema da renina-angiotensina, que permite ao indivíduo ingerir sal tanto em alta quantidade quanto em baixa demais sem produzir alterações significativas na pressão arterial. Dessa forma, o controle da pressão arterial inicia com medidas salvadoras do reflexos nervosos, continua devido às características de manutenção dos controles intermediários de pressão e, finalmente, é estabilizado no nível de pressão a longo prazo pelo mecanismo de *feedback* renal e de líquidos corporais.

CAPÍTULO 20

Débito Cardíaco, Retorno Venoso e Suas Regulações

Débito cardíaco é a quantidade de sangue bombeada pelo coração dentro da aorta a cada minuto. Representa também a quantidade de sangue que flui para a circulação periférica. O débito cardíaco transporta substâncias para e a partir dos tecidos. Em um indivíduo adulto mediano, o débito cardíaco é de cerca de 5 L/min ou 3 L/min/m^2 de superfície corporal.

Retorno venoso é a quantidade de sangue que flui a partir das veias de volta para o átrio direito a cada minuto.

Controle do Débito Cardíaco pelo Retorno Venoso – Papel do Mecanismo de Frank-Starling no Coração (p. 241)

Na ausência de alterações que afetem a força cardíaca, o débito cardíaco é controlado por fatores que influenciam o retorno venoso. Um dos reguladores mais importantes do retorno venoso é o metabolismo tecidual. Um aumento da taxa metabólica tecidual resulta em vasodilatação local, o que, por sua vez, causa uma diminuição da resistência periférica total e, assim, um aumento do retorno venoso. Esse retorno venoso aumentado provoca um aumento da pressão de enchimento diastólica nos ventrículos, resultando em uma força de contração ventricular maior. Esse mecanismo de aumento da capacidade de bombeamento cardíaco é denominado *Lei de Frank-Starling do Coração*. Segundo essa lei, dentro de certos limites, um aumento do volume de sangue que retorna ao coração provoca um estiramento maior do músculo cardíaco, provocando maior contração do coração e bombeamento para fora de todo o excesso do retorno venoso.

Um conceito importante a ser aprendido a partir da Lei de Frank-Starling é que, com exceção de alterações momentâneas, o débito cardíaco é igual ao retorno venoso. Sendo assim, os fatores que controlam o retorno venoso também controlam o débito cardíaco. Se essa relação fosse diferente – por exemplo, se o débito cardíaco fosse maior do que o retorno venoso – os pulmões ficariam rapidamente sem sangue. Ao contrário, se o débito cardíaco fosse menor do

que o retorno venoso, a vasculatura pulmonar ficaria rapidamente repleta de sangue.

Durante os aumentos no retorno venoso, o estiramento do átrio direito deflagra dois reflexos que ajudam a aumentar o débito cardíaco. Primeiro, o estiramento do nodo sinusal exerce efeito direto sobre a ritmicidade do nodo, o que ocasiona aumento na frequência cardíaca em 10-15%. Esse aumento da frequência cardíaca ajuda a bombear o sangue extra que está retornando ao coração. Segundo, o estiramento extra no átrio direito desencadeia um *reflexo Bainbridge*, com impulsos indo primeiro para o centro vasomotor e, em seguida, retornando para o coração via nervos simpáticos e vagos. Esse reflexo causa um aumento da frequência cardíaca, que também ajuda a bombear para fora o excesso do retorno venoso. Aliado à Lei de Frank-Starling, esse reflexo ajuda a manter os volumes das câmaras cardíacas dentro dos limites normais.

A Regulação do Débito Cardíaco Corresponde à Soma de Todas as Regulações do Fluxo Sanguíneo Tecidual.

Como o retorno venoso constitui a soma de todos os fluxos sanguíneos locais, qualquer fator que afete o fluxo sanguíneo local também interfere no retorno venoso e no débito cardíaco.

Uma das principais formas pelas quais o fluxo sanguíneo pode ser alterado é via metabolismo local. Por exemplo, se o bíceps do braço direito é utilizado repetidamente para levantar peso, a taxa metabólica desse músculo aumenta e provoca vasodilatação local. O fluxo sanguíneo para o bíceps então aumenta, o que produz um aumento do retorno venoso

e do débito cardíaco. Notadamente, o débito cardíaco aumentado vai primariamente para a área de metabolismo aumentado – o bíceps – por causa de sua vasodilatação.

As Alterações do Débito Cardíaco Podem Ser Previstas pela Aplicação da Lei da Ohm.

A Lei de Ohm, quando aplicada à circulação, pode ser estabelecida pela seguinte relação:

$$\text{Débito Cardíaco} = \frac{(\text{Pressão Arterial} - \text{Pressão Atrial Direita})}{\text{Resistência Periférica Total}}$$

Se a pressão atrial direita for igual ao seu valor normal (0 mmHg), a relação pode ser simplificada:

$$\text{Débito Cardíaco} = \frac{\text{Pressão Arterial}}{\text{Resistência Periférica Total}}$$

Se a pressão arterial for constante, essa fórmula pode ser utilizada com precisão para prever as alterações de fluxo decorrentes de modificações envolvendo a resistência periférica total. Se retomarmos o exemplo da taxa metabólica aumentada em um tecido periférico, o aumento da utilização de oxigênio provoca também vasodilatação local e diminuição da resistência periférica total. Em consequência, a distribuição de oxigênio para os tecidos locais, o retorno venoso e o débito cardíaco aumentam. Dessa forma, se a pressão arterial for constante, o débito cardíaco a longo prazo varia de maneira recíproca com a resistência periférica total. Portanto, uma diminuição da resistência periférica total aumenta

o débito cardíaco, já um aumento da resistência periférica total diminui o débito cardíaco.

O Débito Cardíaco Máximo Alcançado pelo Coração É Limitado pelo Platô da Curva de Débito Cardíaco (p. 244)

A *curva de débito cardíaco*, na qual o débito cardíaco é plotado em função da pressão atrial direita, pode ser afetada por diversos fatores. O efeito final de todos esses fatores é a alteração do nível de platô dessa curva. Alguns desses fatores são:

- Aumento da estimulação simpática, que eleva o platô.
- Diminuição da estimulação parassimpática, que eleva o platô.
- Hipertrofia cardíaca, que eleva o platô.
- Infarto do miocárdio, que diminui o platô.
- Doença valvular cardíaca, como estenose ou insuficiência valvular, que diminuem o platô.
- Anormalidade do ritmo cardíaco, que pode diminuir o platô.

Débitos Cardíacos Patologicamente Altos e Baixos (p. 245)

Um Débito Cardíaco Elevado É Causado Quase Sempre pela Redução da Resistência Periférica Total.

Um aspecto que diferencia várias condições associadas a um elevado débito cardíaco é o fato de resultarem de uma

diminuição crônica da resistência periférica total. Entre essas condições, estão:

- *Beribéri.* Essa doença é causada pela falta de tiamina, e a consequente capacidade reduzida de utilizar nutrientes celulares resulta em acentuada vasodilatação, diminuição da resistência periférica e aumento do débito cardíaco.
- *Fístula arteriovenosa (shunt).* Essa condição é decorrente da existência de uma comunicação direta entre uma artéria e uma veia, que diminui a resistência periférica e, assim, aumenta o débito cardíaco.
- *Hipertireoidismo.* Essa condição provoca um aumento do consumo de oxigênio, que, por sua vez, acarreta a liberação de substâncias vasodilatadoras, bem como uma diminuição da resistência periférica total e um aumento do débito cardíaco.
- *Anemia.* A diminuição da resistência periférica total que ocorre nessa condição é causada (1) pela falta de aporte de oxigênio aos tecidos, com consequente vasodilatação, e (2) por uma diminuição da viscosidade do sangue, devido à falta de hemácias, aumentando o débito cardíaco.

O Baixo Débito Cardíaco Pode Ser Causado por Fatores Cardíacos ou Periféricos.

Infarto do miocárdio grave, doença valvular grave, miocardite, tamponamento cardíaco e certos distúrbios metabólicos podem diminuir o débito cardíaco por reduzirem o platô da curva de débito cardíaco (Capítulo 22).

Os fatores periféricos que reduzem acentuadamente o débito cardíaco também reduzem o retorno venoso. Entre esses fatores, estão:

- Diminuição do volume sanguíneo.
- Dilatação venosa aguda.
- Obstrução de veias calibrosas.

Uma Análise mais Quantitativa da Regulação do Débito Cardíaco (p. 246)

A curva de débito cardíaco é utilizada para descrever a capacidade de o coração aumentar seu débito quando a pressão atrial direita elevar-se. A Figura 20-1 mostra a intersecção da curva do débito cardíaco com duas curvas de retorno venoso. A curva de débito cardíaco atinge o platô em 13 L/min. Esta é uma curva de débito cardíaco normal. A estimulação simpática eleva o platô dessa curva, enquanto a inibição simpática ou a depressão da função cardíaca baixam esse platô.

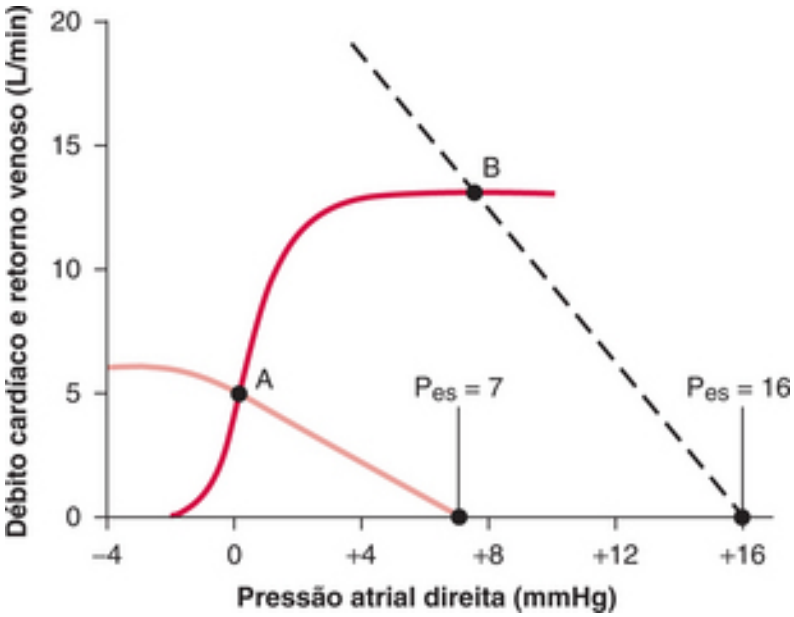


Figura 20-1 As duas curvas contínuas representam uma análise do débito cardíaco e da pressão atrial direita, quando as curvas de débito cardíaco e de retorno venoso estão normais. A transfusão de um volume de sangue equivalente a 20% do volume de sangue total faz com que a curva de retorno venoso se transforme em uma *curva tracejada*. Como resultado, o débito cardíaco e a pressão atrial direita se deslocam do ponto A para o ponto B. P_{es} = pressão média de enchimento sistêmico.

A curva de débito cardíaco normal (Figura 20-1) é plotada para uma pressão intrapleural de −4 mmHg (a pressão externa normal do lado de fora do coração). Conforme a pressão intrapleural aumenta, o coração tende a colapsar, especialmente os átrios. Por exemplo, se a pressão intrapleural aumentar de −4 mmHg para −1 mmHg, o volume do átrio direito diminui. Para que o tamanho do átrio direito volte ao normal, é necessária uma pressão atrial direita adicional de 3 mmHg para sobrepujar os 3 mmHg extras da pressão intrapleural. Portanto, a curva de débito cardíaco se desloca para a direita em exatamente 3 mmHg.

Diversos fatores podem desviar a curva de débito cardíaco para a direita ou para a esquerda:

- *Inspiração normal*, que desvia a curva para a esquerda.
- *Expiração normal*, que desvia a curva para a direita.
- *Respiração com pressão negativa*, que desvia a curva para a esquerda.
- *Respiração com pressão positiva*, que desvia a curva para a direita.
- *Abertura cirúrgica da caixa torácica*, que desvia a curva para a direita e faz a pressão intrapleural aumentar para 0 mmHg (pressão atmosférica).
- *Tamponamento cardíaco*, que desvia a curva para a direita e a gira para baixo numa angulação que depende da quantidade de líquido existente no saco pericárdico.

A Curva de Retorno Venoso Descreve a Relação Existente entre o Retorno Venoso e a Pressão Atrial Direita.

A *curva de retorno venoso* normal (Figura 20-1, linha contínua) intercepta a curva de débito cardíaco normal no ponto A, em que a pressão atrial direita é 0 mmHg. Esta é a pressão atrial direita normal. A pressão média de enchimento sistêmico (P_{es}) está localizada no ponto em que a curva de retorno venoso intercepta a abscissa. O valor dessa pressão é 7 mmHg.

A Pressão Média de Enchimento Sistêmico É a Medida do Grau de Tensão com que o Sistema Circulatório se Enche de Sangue.

Essa pressão é proporcional ao volume de sangue que excede o volume vascular na ausência de estresse, sendo inversamente proporcional à complacência vascular total. A inclinação da parte linear da curva de retorno venoso é igual a 1 dividido pelo valor da resistência ao retorno venoso. Se a pressão média de enchimento sistêmico for conhecida, é possível determinar o retorno venoso através da seguinte relação:

$$\text{Retorno Venoso} = \frac{\left(\begin{array}{c}\text{Pressão Média de}\\ \text{Enchimento Sistêmico}\end{array} - \begin{array}{c}\text{Pressão Atrial}\\ \text{Direita}\end{array}\right)}{\text{Resistência ao Retorno Venoso}}$$

O numerador dessa fórmula é igual ao gradiente de pressão para o retorno venoso que, por sua vez, é a pressão média a partir dos vasos periféricos até o coração. Portanto, se o gradiente de pressão para o retorno venoso aumenta, o retorno venoso também aumenta.

Na Figura 20-1, a curva de retorno venoso tracejada representa uma condição em que há excesso de volume sanguíneo. Essa hipervolemia aumentou a pressão média de enchimento sistêmico para 16 mmHg e diminuiu a resistência ao retorno venoso, pois o volume de sangue em excesso distendeu os vasos sanguíneos e diminuiu sua resistência.

A Resistência ao Retorno Venoso É a Resistência Média Existente Entre os Vasos Periféricos e o Coração.

A maior parte da resistência ao retorno venoso ocorre nas veias, embora algumas vezes ocorra nas arteríolas e artérias. A resistência venosa é um determinante significativo da resistência ao retorno venoso: quando a resistência venosa aumenta, o sangue fica represado no interior das veias altamente distensíveis e a pressão venosa sofre uma pequena elevação. O retorno venoso assim, diminui significativamente.

A curva de retorno venoso é desviada para cima e para a direita durante a estimulação simpática, e é desviada para baixo e para a esquerda durante a inibição simpática ou em caso de diminuição do volume sanguíneo. A curva de débito cardíaco se eleva significativamente durante a estimulação simpática. Quando combinado com essa curva de retorno venoso desviada para cima e para a direita, o débito cardíaco aumenta significativamente. A estimulação simpática também aumenta a resistência venosa, o que, por si só, aumenta a resistência ao retorno venoso. Entretanto, a pressão média de enchimento sistêmico aumenta ainda mais e, desse modo, o retorno venoso aumenta.

Métodos Para Medir o Débito Cardíaco

O débito cardíaco pode ser medido por meio de vários métodos, entre os quais:

- Fluxímetro eletromagnético.
- Fluxímetro ultrassônico.

• Método de diluição de indicador.

• Método de oxigênio de Fick.

O procedimento de Fick pode ser utilizado para calcular o débito cardíaco através da seguinte relação:

$$\text{Débito Cardíaco (L/min)} = \frac{\left(\text{Oxigênio Absorvido nos Pulmões [mL/min]}\right)}{\left(\text{Diferença Arteriovenosa de Oxigênio [mL/L de sangue]}\right)}$$

Nessa técnica, a amostra de sangue venoso é obtida a partir da artéria pulmonar, enquanto a amostra de sangue arterial é coletada a partir de qualquer artéria do corpo.

CAPÍTULO 21

Fluxo Sanguíneo Muscular e Débito Cardíaco Durante o Exercício; a Circulação Coronária e a Doença Cardíaca Isquêmica

O Fluxo Sanguíneo no Músculo Esquelético Aumenta Acentuadamente Durante o Exercício (p. 255)

Em repouso, o sangue flui pelo músculo esquelético a uma taxa média de 3-4 mL/min/100 g de músculo. Durante o exercício, essa taxa pode aumentar até 15-25 vezes, enquanto o

débito cardíaco pode aumentar até 6-7 vezes o normal. Essa elevação do fluxo sanguíneo é necessária para que ocorra distribuição de quantidades extras de nutrientes para o músculo durante o exercício, bem como a remoção dos subprodutos gerados pela contração muscular. Durante a contração do músculo esquelético, o fluxo sanguíneo sofre uma queda acentuada (em decorrência da compressão dos vasos), contudo, sobe rapidamente entre as contrações.

Fatores Vasodilatadores Aumentam o Fluxo Sanguíneo no Músculo Esquelético Durante o Exercício.

A contração muscular aumenta a taxa metabólica tecidual, que, por sua vez, reduz a concentração de *oxigênio* nos tecidos, provocando vasodilatação. Mais importante: o músculo esquelético em exercício libera fatores vasodilatadores, entre os quais:

- Adenosina.
- Íons potássio.
- Íons hidrogênio.
- Ácido lático.
- Dióxido de carbono.

A Ativação Simpática Reduz o Fluxo Sanguíneo no Músculo Esquelético.

Durante a estimulação simpática maciça, como a que ocorre no choque circulatório, o fluxo sanguíneo para o musculoesquelético pode chegar a ¼ do fluxo normal. Esse efeito

se deve aos efeitos diretos da estimulação nervosa simpática e à liberação adrenal de norepinefrina e epinefrina. A estimulação nervosa simpática e a liberação de norepinefrina pelas adrenais estimulam predominantemente os receptores alfa-adrenérgicos, enquanto a liberação de epinefrina pelas adrenais estimula predominantemente os receptores beta-adrenérgicos. A estimulação dos alfa-receptores provoca vasoconstrição, enquanto a estimulação dos beta-receptores periféricos causa vasodilatação.

Durante o Exercício, as Alterações Cardiovasculares Distribuem Mais Nutrientes e Removem Maior Quantidade de Subprodutos do Metabolismo do Músculo Exercitado.

As alterações cardiovasculares que ocorrem durante o exercício incluem:

- *Descarga simpática maciça*, que aumenta a frequência cardíaca e a força cardíaca, causando constrição arteriolar e venoconstrição em toda a vasculatura, exceto no músculo em exercício, cérebro e leito coronário.
- *A redução dos impulsos parassimpáticos*, que também aumentam a frequência cardíaca.
- *Vasodilatação local no músculo em exercício*, que diminui a resistência ao retorno venoso.
- *Aumento da pressão média de enchimento sistêmico*, devido principalmente à venoconstrição, mas também à constrição arteriolar.
- *Aumento do retorno venoso e do débito cardíaco* como resultado do aumento da pressão média de enchimento

sistêmico, redução da resistência ao retorno venoso e aumento da força cardíaca.

- *Aumento da pressão arterial média*, que é uma consequência importante do aumento da atividade simpática durante a prática do exercício. As causas do aumento dessa pressão são: (1) a constrição arteriolar e de pequenas artérias; (2) aumento da contratilidade cardíaca; e (3) aumento da pressão média de enchimento sistêmico.

O aumento da pressão arterial varia de 20 mmHg a 80 mmHg, dependendo do tipo de exercício executado. Quando o exercício é realizado sob condições de tensão – como no caso dos exercícios isométricos, em que há contração de muitos músculos por períodos de tempo consideráveis –, há um grande aumento na pressão arterial. Quando um exercício mais isotônico é praticado, como nadar ou correr, o aumento da pressão arterial é bem menor.

Se houver impedimento ao aumento da pressão arterial durante o exercício, como ocorre no paciente com comprometimento congênito do sistema nervoso simpático, o aumento do débito cardíaco corresponderá a aproximadamente 1/3 do aumento que normalmente ocorreria. Quando a pressão arterial sobe normalmente, o fluxo sanguíneo pelo músculo esquelético aumenta normalmente, passando de cerca de 1 L/min (em repouso) para 20 L/min (durante o exercício). Se houver impedimento ao aumento da pressão arterial durante o exercício, o fluxo sanguíneo pelo músculo esquelético raramente aumenta mais de 8 vezes.

A elevação da pressão arterial ajuda a aumentar o fluxo sanguíneo (1) impulsionando o sangue através do sistema arterial e de volta ao coração e (2) dilatando as arteríolas, com

consequente redução da resistência periférica total e favorecimento de um fluxo sanguíneo maior pelo músculo esquelético e de volta ao coração.

Circulação Coronária (p. 258)

O fluxo sanguíneo coronário durante o repouso é de cerca de 225 mL/min, podendo aumentar 3-4 vezes durante o exercício. O fluxo coronário é distribuído ao músculo cardíaco primeiramente por meio da *artéria coronária esquerda*, que supre a maior parte do ventrículo esquerdo, e pela *artéria coronária direita*, que supre o ventrículo direito e a parte posterior do ventrículo esquerdo. Assim como no músculo esquelético, o fluxo para o músculo cardíaco diminui durante a contração muscular, que, no coração, coincide com a sístole. O fluxo diminui de forma considerável nos vasos subendocárdicos, que estão situados na porção média do músculo cardíaco. Os vasos superficiais – *vasos epicárdicos* – sofrem uma redução bem menor do fluxo durante a sístole.

O Controle do Fluxo Coronário Exercido pelo Metabolismo Local é Mais Importante do que o Controle Nervoso

Vários fatores vasodilatadores são liberados durante as quedas da concentração de oxigênio no músculo cardíaco, tais como:

- Adenosina.
- Compostos de fosfato de adenosina.
- Íons potássio.

- Íons hidrogênio.
- Dióxido de carbono.
- Bradicinina.
- Prostaglandinas.

A liberação desses fatores vasodilatadores ocorre em resposta às alterações no metabolismo local, sendo um importante regulador do fluxo coronário. A maioria desses fatores contribui para a vasodilatação no músculo esquelético em exercício. A adenosina é um dos reguladores mais importantes do fluxo coronário, que também sofre alguns efeitos simpáticos. Em comparação à ação dos vasodilatadores, os efeitos simpáticos sobre o fluxo coronário em geral são modestos. Os vasos epicárdicos apresentam preponderância de alfarreceptores e, portanto, sofrem constrição durante a estimulação simpática. Por outro lado, as artérias subendocárdicas possuem mais betarreceptores e sofrem vasodilatação durante a estimulação simpática. O efeito global da estimulação simpática normalmente é uma pequena redução do fluxo coronário.

O controle do fluxo coronário é importante, porque uma distribuição constante de oxigênio é necessária para manutenção do metabolismo cardíaco normal. O metabolismo de gorduras, que requer oxigênio, normalmente fornece 70% da energia para o coração. Sob condições moderadamente isquêmicas, a glicólise anaeróbia pode fornecer energia para o metabolismo cardíaco.

A Doença Cardíaca Isquêmica é Responsável por Aproximadamente 35% dos Casos de Morte nos Estados Unidos por Ano

A Aterosclerose É a Causa Primária da Doença Cardíaca Isquêmica.

Indivíduos que consomem quantidades excessivas de gordura ou colesterol e que estão acima do peso correm maior risco de desenvolver aterosclerose. A seguir, são descritos os estágios do desenvolvimento da aterosclerose e seus efeitos sobre o coração:

1. Primeiro, grandes quantidades de colesterol são depositadas sob o endotélio das artérias, ao longo de todo o corpo, incluindo as artérias coronárias.
2. Segundo, essas áreas são invadidas por tecido fibroso.
3. Essa alteração é seguida de um estágio necrótico.
4. Por fim, ocorre um estágio de calcificação.
5. O resultado final é o desenvolvimento da placa aterosclerótica, que pode se projetar para dentro do lúmen vascular. A superfície irregular da placa inicia a formação de coágulos sanguíneos.
6. O coágulo sanguíneo é denominado *trombo* e pode ocluir parcial ou totalmente os vasos coronários.
7. Às vezes, o coágulo se rompe e flui pela circulação, caracterizando um *embolismo*.
8. Um trombo ou embolismo pode bloquear totalmente o fluxo sanguíneo para uma determinada área do coração, causando morte (infarto) do tecido miocárdico.

9. O resultado final é o infarto do miocárdio.

Quando a aterosclerose oclui lentamente os vasos coronários ao longo de vários anos, pode haver desenvolvimento de vasos colaterais com consequente manutenção de níveis quase normais de fluxo sanguíneo coronário. Essa formação de vasos pode prevenir ou até mesmo retardar o infarto do miocárdio por muitos anos.

O Espasmo Coronário Também Pode Causar Infarto do Miocárdio.

O espasmo coronário pode provocar uma oclusão temporária dos vasos coronários e assim causar infarto do miocárdio. A etiologia do espasmo pode ser a irritação de um vaso por ação da placa aterosclerótica áspera ou o resultado de reflexos nervosos ou fatores circulantes. O espasmo coronário também pode ocorrer em vasos que não apresentam lesão aterosclerótica.

Morte Subsequente ao Infarto do Miocárdio.

São diversas as causas de morte subsequente ao infarto do miocárdio:

- Débito cardíaco reduzido.
- Edema pulmonar.
- Fibrilação ventricular.
- Ruptura do coração.

O *débito cardíaco reduzido* é observado após o infarto do miocárdio, pois a massa de tecido cardíaco que se contrai

normalmente é reduzida. O coração pode enfraquecer ainda mais se uma parte do músculo isquêmico apresentar protusão para fora com a elevada pressão intraventricular da sístole, caracterizando a chamada de *distensão sistólica*. Se uma parte considerável do coração é danificada, o débito cardíaco pode atingir níveis significativamente baixos, reduzindo a pressão arterial. A pressão reduzida, por sua vez, diminui o fluxo coronário e enfraquece ainda mais o coração. Esse ciclo vicioso é denominado *choque cardiogênico*.

Se o lado esquerdo do coração for gravemente lesado, o sangue volta para dentro do sistema pulmonar e provoca formação de *edema pulmonar*. Nessa condição, a pressão capilar pulmonar aumenta, podendo acarretar extravasamento de líquido para o interstício pulmonar. Esse edema impede a oxigenação adequada do sangue e pode levar o indivíduo à morte.

A *fibrilação ventricular*, ou contração descoordenada do ventrículo, normalmente ocorre 10 minutos após o infarto do miocárdio. Os fatores que aumentam a tendência à fibrilação cardíaca são:

- *Concentração extracelular de potássio aumentada*, resultante da perda de potássio a partir do músculo cardíaco isquêmico.
- *Corrente de lesão*, a partir da área infartada.
- *Maior irritabilidade do músculo cardíaco*, resultante dos reflexos simpáticos após o infarto do miocárdio.
- *Movimentos circulares*, que ocorrem por causa da dilatação do coração após o infarto do miocárdio provocar aumento

do comprimento da via de condução dos impulsos nervosos no coração.

A *ruptura cardíaca* é outra causa de morte subsequente ao infarto do miocárdio. Se a distensão sistólica for grave após a ocorrência de um infarto, a área afetada às vezes se rompe e provoca uma rápida perda de sangue para o interior da área pericárdica. Como resultado, há tamponamento cardíaco, o que provoca acentuada diminuição do débito cardíaco em decorrência da incapacidade de o coração se encher adequadamente durante a diástole.

O Tratamento Adequado de um Paciente com Infarto do Miocárdio Frequentemente Leva à Recuperação de Grande Parte da Função Miocárdica.

Se o paciente sobrevive ao período inicial crítico subsequente ao infarto do miocárdio, o tratamento médico adequado pode aumentar as chances de recuperação. Depois que o infarto ocorre, o tecido necrótico formado no centro da área de miocárdio lesado é gradualmente substituído por tecido fibroso. Durante as fases iniciais da recuperação de um infarto do miocárdio, os tecidos localizados na margem do infarto normalmente apresentam um fluxo sanguíneo mínimo necessário para a prevenção da morte tecidual. Qualquer aumento da atividade cardíaca pode fazer com que o tecido cardíaco normal roube o fluxo sanguíneo do tecido marginal, causando a *síndrome do roubo coronário*. Essa condição pode provocar isquemia e morte do tecido localizado nas margens do infarto. Portanto, é imprescindível que os pacientes sejam mantidos em repouso absoluto no leito após sofrerem um episódio de infarto do miocárdio. Além disso,

os pacientes normalmente recebem oxigênio durante a recuperação, o que pode ajudar a distribuir um pouco mais de oxigênio ao coração, bem como a melhorar a função cardíaca. No decorrer de semanas e meses, uma parte do tecido cardíaco normal sofre hipertrofia e, assim, contribui para que a função cardíaca retorne ao normal.

Algumas vezes, após a recuperação de um extenso infarto miocárdico, a função cardíaca se aproxima do normal. Entretanto, na maioria dos casos, a função cardíaca permanece abaixo da função de um coração normal. Nesses pacientes, a reserva cardíaca reduz-se significativamente abaixo dos 300% considerados normais, o que significa que o coração normal é capaz de bombear 300% a mais de sangue por minuto do que o necessário durante o repouso. Embora o débito cardíaco no paciente em repouso possa ser normal após a recuperação parcial de um infarto do miocárdio, a quantidade de atividade extenuante que pode ser realizada torna-se limitada.

A Angina de Peito É Originada no Coração.

Em muitos casos, pacientes com coração parcialmente recuperado e pacientes com doença cardíaca isquêmica sem infarto do miocárdio sentem dor no coração, que é denominada *angina de peito*. Essa condição se manifesta quando o coração está sobrecarregado em relação à quantidade fornecida de fluxo sanguíneo coronário. Então ocorre isquemia coronária. A dor associada a essa isquemia é sentida na região sob o esterno, contudo pode ser referida em áreas superficiais do corpo, como o braço esquerdo, ombro esquerdo, pescoço, face e, às vezes, braço e ombro direitos.

Essa dor da angina é causada por uma falta de suprimento de oxigênio para o coração. Ocorre glicólise anaeróbia com produção de ácido lático ou outros compostos causadores de dor. Existem diversos tratamentos para dor da angina e para a isquemia coronária que podem ser úteis, entre os quais:

- *Nitrovasodilatadores*, como a nitroglicerina.
- *Betabloqueadores*, que diminuem a necessidade de oxigênio no coração durante condições de estresse.
- *Angioplastia coronária*, na qual um balão é inflado dentro de uma artéria coronária com estreitamento aterosclerótico na tentativa de aumentar o diâmetro do lúmen.
- *Stent de artéria coronária*, que consiste em um tubo cilíndrico de aço inoxidável com aberturas, implantado em uma artéria coronária aterosclerótica após a realização da angioplastia, para ajudar a manter a artéria patente.
- *Cirurgia de revascularização*, durante a qual enxertos vasculares são ligados a partir da aorta até o ponto da artéria coronária distal à área de constrição.

CAPÍTULO 22

Insuficiência Cardíaca

O termo insuficiência cardíaca se refere à incapacidade de o coração bombear um volume de sangue suficiente para atender às necessidades do corpo. A causa normalmente é a diminuição da contratilidade do miocárdio, que resulta da diminuição do fluxo sanguíneo coronário. Entretanto, a insuficiência também pode resultar de lesão valvular cardíaca, pressão externa ao redor do coração, deficiência de vitamina B ou de doença muscular cardíaca primária.

Dinâmica da Circulação na Insuficiência Cardíaca (p. 267)

Uma Rápida Compensação da Insuficiência Cardíaca Ocorre Primariamente Via Sistema Nervoso Simpático.

Imediatamente após ocorrer dano cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca, a contratilidade miocárdica diminui de forma bastante significativa. Isso resulta na formação de

um platô mais baixo na curva de débito cardíaco. Em poucos segundos, os reflexos simpáticos são ativados e, ao mesmo tempo, os reflexos parassimpáticos são reciprocamente inibidos. A estimulação simpática exerce dois efeitos principais sobre a circulação:

- O coração é fortemente estimulado.
- Ocorre vasoconstrição periférica.

Sob a influência de impulsos simpáticos intensificados, o coração se torna uma bomba muito mais forte, elevando o platô da curva de débito cardíaco. Essa contratilidade aumentada ajuda a restaurar o débito cardíaco.

A estimulação simpática durante a insuficiência cardíaca também aumenta o tônus vascular dos vasos sanguíneos periféricos, especialmente das veias, que auxiliam na restauração do débito cardíaco. A pressão média de enchimento sistêmico sobe para 12-14 mmHg, aumentando a tendência do sangue a retornar para o coração, apesar da maior resistência arterial e venosa.

As Respostas Crônicas à Insuficiência Cardíaca Envolvem Retenção Renal de Sódio e Água.

O reduzido débito cardíaco observado durante a insuficiência cardíaca diminui a pressão arterial e o débito urinário. Isso resulta em retenção de sódio e água, além de aumento do volume sanguíneo. A hipervolemia resultante aumenta a pressão média de enchimento sistêmico e o gradiente de pressão para o retorno venoso, que, por sua vez, aumenta o retorno venoso. A hipervolemia distende as veias e, assim,

diminui a resistência venosa, contribuindo ainda mais para o aumento do retorno venoso.

A Recuperação Cardíaca Também Ajuda a Restaurar o Débito Cardíaco Durante a Insuficiência Cardíaca.

O processo de recuperação cardíaca depende dos fatores que iniciaram a insuficiência cardíaca. Se o fator desencadeante foi, por exemplo, um infarto do miocárdio, um suprimento sanguíneo colateral rapidamente começa a se desenvolver após o dano cardíaco inicial. A parte íntegra do miocárdio (sem lesão) sofre hipertrofia, o que equilibra consideravelmente o dano cardíaco e ajuda a aumentar o débito cardíaco. A recuperação do débito cardíaco com manutenção dos níveis normais por períodos prolongados é conhecida como *insuficiência compensada*. As características da insuficiência compensada são:

- Débito cardíaco relativamente normal enquanto o indivíduo permanecer em repouso e sem impor demandas adicionais ao coração.
- Aumento da pressão atrial direita, que causa ingurgitamento das veias jugulares.
- Reservas cardíacas reduzidas.
- Frequência cardíaca aumentada.
- Pele pálida ou com aspecto pegajoso (que volta ao normal mediante recuperação).
- Sudorese e náuseas (que também são normalizadas mediante recuperação).
- Falta de ar (dispneia).

• Ganho de peso resultante da retenção de líquidos.

Um dos aspectos diagnósticos centrais observados em um paciente com insuficiência cardíaca compensada é o aumento da pressão atrial direita e a resultante distensão das veias cervicais. O aumento da pressão atrial direita, que ocorre durante a insuficiência compensada, deve-se (1) à volta para o átrio direito do sangue oriundo do coração lesado; (2) ao aumento do retorno venoso decorrente da estimulação simpática; e (3) à retenção renal de sódio e água com consequente aumento do volume sanguíneo e do retorno venoso.

Durante a Insuficiência Cardíaca, Ocorre Retenção de Sódio e Água Devido aos Reflexos Simpáticos, à Pressão Arterial Reduzida e à Estimulação do Sistema da Renina-Angiotensina-Aldosterona.

A retenção de sódio e água pelos rins durante a insuficiência cardíaca é um fator crítico para os aumentos compensatórios de volume sanguíneo e de pressão média de enchimento sistêmico. As causas da retenção de sódio e água são:

- *Pressão arterial reduzida*, que diminui a taxa de filtração glomerular.
- *Constrição simpática das arteríolas aferentes*, que também diminui a taxa de filtração glomerular.
- *Maior formação de angiotensina II*, que ocorre nos rins devido ao aumento da liberação de renina. Reduções na pressão arterial e no fluxo sanguíneo renal, bem como aumento do débito simpático, contribuem para aumentar a

liberação de renina. O aumento da concentração sanguínea de angiotensina II promove constrição das arteríolas eferentes nos rins, o que diminui a pressão capilar peritubular e então promove retenção de sódio e água.

- *Maior liberação de aldosterona*, que ocorre devido à estimulação da glândula adrenal por causa da elevada concentração sanguínea de angiotensina II e da alta concentração plasmática de potássio observadas durante a insuficiência cardíaca. Essa maior concentração de aldosterona provoca retenção renal de sódio nas partes distais do néfron.
- *Maior liberação de hormônio antidiurético*, que ocorre em decorrência da retenção renal de sódio durante a insuficiência cardíaca. Esse hormônio promove retenção de água no rim.

Na Insuficiência Cardíaca Descompensada, as Respostas Compensatórias são Incapazes de Manter um Débito Cardíaco Adequado.

Em alguns pacientes, o coração está fraco demais para restaurar o débito cardíaco a um nível adequado para a manutenção das necessidades nutricionais do corpo e para fazer os rins excretarem os volumes necessários diários de líquido. Portanto, os rins continuam retendo líquido e o músculo cardíaco continua distendido até que a interdigitação dos filamentos de actina e miosina ultrapasse os níveis ideais. A contratilidade cardíaca, então, diminui ainda mais e um círculo vicioso se instala. Acredita-se que as causas da insuficiência cardíaca descompensada sejam as seguintes:

- Os túbulos longitudinais do retículo sarcoplasmático falham ao acumular cálcio em quantidade suficiente, sendo essa uma das principais causas da fraqueza miocárdica.
- A fraqueza miocárdica acarreta retenção excessiva de líquidos, o que, por sua vez, faz com que os sarcômeros fiquem superdistendidos, além de diminuir ainda mais a contratilidade cardíaca.
- A retenção excessiva de líquidos também provoca formação de edema no músculo cardíaco, o que resulta no enrijecimento da parede ventricular do coração e consequente redução do enchimento diastólico.
- O conteúdo de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas do coração cai para níveis muito baixos, diminuindo ainda mais a contratilidade cardíaca.

Existem vários tratamentos para a insuficiência cardíaca descompensada, entre os quais:

- Uso de um *cardiotônico*, como os digitálicos. Acredita-se que esse fármaco diminua o transporte de cálcio para fora das células miocárdicas via trocador Na-Ca. Com isso, há um acúmulo maior de cálcio dentro das células, o que aumenta a contratilidade cardíaca.
- *Uso de diuréticos*, como a furosemida. Esse fármaco também provoca venodilatação, com consequente diminuição da pré-carga no coração.
- *Diminuição da ingesta de sódio e água*. Quando combinada ao uso de diuréticos, a diminuição da ingesta de sódio e água reduz o excesso de líquidos no corpo, melhorando a função cardíaca e possibilitando a manutenção de um

equilíbrio entre a ingesta e a excreção de líquidos, apesar do baixo débito cardíaco.

Insuficiência Cardíaca Unilateral Esquerda (p. 271)

Com a insuficiência cardíaca unilateral esquerda, o sangue volta para dentro dos pulmões, o que aumenta a pressão nos capilares pulmonares e a tendência ao desenvolvimento de edema pulmonar. As principais características da insuficiência cardíaca esquerda são:

- Pressão atrial esquerda aumentada.
- Congestão pulmonar.
- Edema pulmonar quando a pressão nos capilares pulmonares ultrapassa 28 mmHg (aproximadamente).
- A pressão arterial e o débito cardíaco permanecem próximos aos níveis normais enquanto o paciente se mantiver em repouso.
- Intolerância ao exercício e, caso o paciente tente se exercitar, pode haver piora do edema pulmonar.

Em contraste, a insuficiência cardíaca unilateral direita é acompanhada por aumento da pressão atrial direita e edema periférico. A pressão atrial esquerda elevada e o edema pulmonar estão ausentes.

"Insuficiência Cardíaca de Alto Débito" – Essa Condição Pode Ocorrer Mesmo em um Coração Sadio Que Esteja Sobrecarregado (p. 275)

Em muitos tipos de insuficiência cardíaca de alto débito, a capacidade de bombeamento do coração não se encontra reduzida, contudo, é sobrecarregada pelo excesso de retorno venoso. Com frequência, essa condição é causada por uma anormalidade circulatória que diminui consideravelmente a resistência periférica total, como, por exemplo:

- *Fístulas arteriovenosas*.
- *Beribéri* – Nessa condição, a falta de vitaminas do complexo B, em especial de tiamina, diminui consideravelmente a resistência periférica, que, por sua vez, aumenta o retorno venoso. Ainda, a curva de débito cardíaco está deprimida, refletindo uma diminuição da contratilidade cardíaca. Todavia, o débito cardíaco permanece elevado por causa do aumento no retorno venoso.
- *Tireotoxicose* – A taxa metabólica elevada, resultante do aumento dos níveis de hormônio tireoideano, provoca uma diminuição autorregulatória da resistência periférica total e um aumento do retorno venoso. A curva de débito cardíaco, com frequência, está deprimida devido à fraqueza do músculo cardíaco, no entanto, o débito cardíaco ainda aumenta por causa do maior retorno venoso de sangue para o coração.

Insuficiência Cardíaca de Baixo Débito – Choque Cardiogênico (p. 271)

O *choque cardiogênico* pode ocorrer em inúmeras condições associadas a uma função miocárdica deprimida. Todavia, a ocorrência mais comum é subsequente ao infarto do miocárdio, quando o débito cardíaco e a pressão arterial com frequência caem rapidamente. A pressão reduzida resulta em uma diminuição do fluxo coronário, que pode enfraquecer o coração e agravar a diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial. Para interromper esse ciclo vicioso, são utilizados os seguintes tratamentos:

- Uso de *digitálicos* para aumentar a força cardíaca.
- Administração de um fármaco *vasopressor* para aumentar a pressão arterial.
- Administração de *sangue ou plasma* para aumentar a pressão arterial. Esse aumento da pressão ajuda a aumentar o fluxo coronário.
- *Ativador do plasminogênio tecidual*, que pode ser infundido para dissolver a trombose coronária, caso o tratamento seja iniciado durante ou logo após a formação do coágulo.

O Edema Pulmonar Agudo Progressivo Algumas Vezes Ocorre em Pacientes com Insuficiência Cardíaca de Longa Duração.

Se o paciente já apresenta certo grau de edema pulmonar e ocorre um evento que deprime ainda mais a função ventricular esquerda, pode haver rápida formação de mais líquido de edema pulmonar. Esse aumento do volume de líquido de

edema reduz a oxigenação do sangue, causando vasodilatação nos tecidos periféricos. Dessa forma, o retorno venoso aumenta em consequência da vasodilatação, e o resultante aumento da pressão capilar pulmonar pode causar a formação de mais líquido de edema e agravar a redução da oxigenação sanguínea. O tratamento desse ciclo de edema pulmonar requer, muitas vezes, medidas drásticas e, em alguns casos, é o oposto ao do choque cardiogênico.

- A aplicação de torniquetes nos braços e nas pernas mantém o sangue nesses membros e, assim, reduz o volume sanguíneo; dessa forma, a quantidade de edema pulmonar diminui.
- Submeter o paciente a uma sangria.
- Administração de um diurético de ação rápida, como a furosemida.
- Administração de oxigênio.
- Administração de digitálicos para aumentar a força cardíaca.

Embora os agentes expansores de volume às vezes sejam utilizados em caso de choque cardiogênico para aumentar a pressão arterial, medidas de redução de volume são adotadas com o intuito de diminuir a quantidade de líquido de edema acumulada nos pulmões quando há um edema pulmonar agudo progressivo.

A Reserva Cardíaca Diminui em Todos os Tipos de Insuficiência Cardíaca.

A reserva cardíaca é a percentagem de aumento do débito cardíaco que é possível alcançar durante o esforço máximo. Seu valor pode ser calculado por meio da seguinte relação:

$$\text{Reserva Cardíaca} = \frac{\left[\left(\begin{array}{c}\text{Débito}\\ \text{Cardíaco Máximo}\end{array} - \begin{array}{c}\text{Débito}\\ \text{Cardíaco Normal}\end{array}\right) \times 100\right]}{\text{Débito Cardíaco Normal}}$$

Se um paciente com reserva cardíaca reduzida é submetido ao teste de esforço, são observadas as seguintes manifestações:

- Dispneia (respiração curta e falta de ar).
- Fadiga muscular extrema.
- Frequência cardíaca excessivamente aumentada.

CAPÍTULO 23

Válvulas e Bulhas Cardíacas; Defeitos Cardíacos Valvulares e Congênitos

Bulhas Cardíacas (p. 279)

A auscultação das bulhas cardíacas é um dos métodos mais antigos utilizados para examinar um paciente. As bulhas cardíacas estão associadas ao *fechamento das válvulas cardíacas*. Quando as válvulas são abertas, nenhum som é produzido, exceto o som de estalido mitral que às vezes é ouvido durante a abertura da válvula mitral.

Quando o coração é auscultado com auxílio de um estetoscópio, os sons são descritos como *lub, dub, lub, dub*. O "lub" está associado ao fechamento das válvulas

atrioventriculares (A-V) no início da sístole, enquanto o "dub" ocorre no final da sístole e é produzido pelo fechamento das válvulas aórticas e pulmonares.

A *Primeira Bulha Cardíaca* Está Associada ao Fechamento das Válvulas A-V.

A primeira bulha cardíaca é produzida pela vibração das válvulas e do sangue circundante, pela parede ventricular e pelos principais vasos situadas ao redor do coração. O fechamento dessas válvulas no início da sístole é provocado pelos efeitos da contração ventricular, que aumenta a pressão intraventricular e resulta no refluxo do sangue contra as válvulas A-V. Depois que essas válvulas se fecham, a vibração para trás e para frente dos folhetos elásticos da válvula e das cordas tendíneas provocam reverberação do sangue circundante e das paredes ventriculares. A válvula mitral se fecha primeiro, seguida da válvula tricúspide.

A *Segunda Bulha Cardíaca* Está Associada ao Fechamento das Válvulas Aórtica e Pulmonar.

A segunda bulha cardíaca ocorre no final da sístole, quando a energia total do sangue nos ventrículos é menor do que nas artérias aorta e pulmonar. Em consequência, as válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) se fecham e novamente se inicia a vibração dos folhetos valvulares e do sangue circundante, parede ventricular e vasos sanguíneos. Quando a vibração dessas estruturas entra em contato com a parede torácica, o som – com a devida amplificação – pode ser ouvido do lado de fora do corpo. A válvula aórtica se fecha

primeiro e, em seguida, ocorre o fechamento da válvula pulmonar.

A comparação entre a primeira e a segunda bulhas cardíacas mostra que a primeira – o *lub* – é mais alta devido à maior intensidade de variação da pressão através das válvulas A-V. Além disso, o som da primeira bulha cardíaca é menor do que o da segunda bulha cardíaca devido ao módulo menos elástico das válvulas e à maior quantidade de sangue vibrando nos ventrículos do que nas artérias aorta e pulmonar. Esse efeito é análogo ao som mais baixo produzido pelas cordas espessas de um piano ou de uma guitarra depois de serem percutidas.

A *Terceira Bulha Cardíaca* Ocorre no Início do Terço Médio da Diástole.

Acredita-se que a causa do som seja o influxo do sangue no interior dos ventrículos. Pequenos sons são produzidos no início da diástole, porque a quantidade de sangue que entra nos ventrículos é insuficiente para criar tensão elástica suficientemente grande nas paredes, necessária para que ocorra reverberação. Com a campânula do estetoscópio, esse som pode ser ouvido em crianças normais e adultos jovens ou em indivíduos com mais de 40 anos de idade que apresentem doença cardíaca, podendo ser gravado com auxílio de um fonocardiograma.

A *Quarta Bulha Cardíaca* Está Associada à Contração Atrial.

É difícil auscultar uma bulha cardíaca atrial utilizando estetoscópio, sendo possível gravar esse som com auxílio de

um fonocardiograma. O som está associado à contração atrial e ao consequente influxo de sangue nos ventrículos. Ocorre durante o terço final da diástole.

A Maioria das Lesões Valvulares Cardíacas Resulta de Febre Reumática (p. 280)

A febre reumática é um doença autoimune na qual o sistema imune do paciente danifica ou destrói as válvulas cardíacas. Os pacientes que apresentam essa doença contraem uma infecção estreptocócica hemolítica do grupo A, e o *antígeno M* é liberado pelos estreptococos. São formados anticorpos contra o antígeno M, e o complexo antígeno-anticorpo apresenta propensão a atacar as válvulas cardíacas. O sistema imune, então, ataca o complexo antígeno M-anticorpo-válvula cardíaca e produz lesões, incluindo lesões hemorrágicas, fibrinosas e bolhosas.

Na febre reumática, dois tipos de lesões ocorrem nas válvulas cardíacas:

- *Válvulas estenóticas ocorrem* quando o dano às válvulas faz com que os folhetos se tornem aderidos uns aos outros.
- *Válvulas insuficientes ou regurgitantes* resultam da destruição parcial das válvulas ou quando estas não se fecham adequadamente. A consequência é o refluxo de sangue.

Sopros Cardíacos Constituem Sons Cardíacos Anormais Causados por Lesões Valvulares (p. 281)

A *Estenose Aórtica* Provoca Um Sopro Sistólico Áspero.

Devido à pequena abertura da válvula aórtica observada nessa condição, a pressão intraventricular deve se elevar para 300-400 mmHg para que o sangue ventricular seja ejetado através da pequena abertura. A ejeção, em jato, do sangue faz vibrar intensamente a parede aórtica. O som resultante é áspero e, às vezes, pode ser ouvido a uma distância de vários centímetros. A vibração pode ser sentida na região superior do tórax. As características da estenose aórtica são:

- *Intensa hipertrofia ventricular esquerda* em decorrência do aumento da carga de trabalho ventricular.
- *Aumento crônico do volume sanguíneo* como forma de compensação renal a uma redução inicial da pressão arterial. A massa de hemácias também aumenta em decorrência da hipóxia leve.
- *Aumento crônico da pressão atrial esquerda* secundário à hipervolemia, o que aumenta o retorno venoso para o coração. O maior retorno venoso também aumenta o volume diastólico final ventricular e a pressão diastólica final, que são necessários para que o coração se contraia com força suficiente para vencer a resistência ao fluxo de saída.
- *A dor de angina de peito* ocorre na estenose grave.

A *Regurgitação Aórtica* Causa um Sopro Diastólico do Tipo "Assopro".

Devido à incapacidade de fechar completamente a válvula aórtica, o sangue reflui através dessa válvula para dentro do ventrículo esquerdo durante a diástole. O sopro é relativamente alto por causa do jato de sangue que volta ao ventrículo. A vibração associada é melhor ouvida sobre o ventrículo esquerdo. A regurgitação aórtica possui as seguintes características:

- *O volume sistólico aumenta*, chegando a atingir 300 mL, dos quais 70 mL são dirigidos à periferia e 230 mL refluem para dentro do coração.
- *A hipertrofia ventricular esquerda* é causada pelo aumento do volume sistólico requerido pelo coração.
- *A pressão diastólica aórtica diminui rapidamente* devido ao refluxo de sangue de volta para o ventrículo esquerdo.
- *O volume de sangue aumenta consideravelmente.*

A Isquemia Coronária Muitas Vezes Está Associada a Lesões Valvulares Aórticas.

A intensidade da hipertrofia ventricular esquerda é particularmente grande tanto na estenose quanto na regurgitação aórtica, e com frequência está associada à isquemia coronária. Na estenose aórtica, o músculo ventricular tem que desenvolver uma tensão muito alta para criar a elevada pressão intraventricular necessária para forçar o sangue através da válvula aórtica estenótica. O consumo de oxigênio do ventrículo aumenta, necessitando de um aumento do

fluxo coronário para distribuir esse oxigênio. A alta tensão na parede do ventrículo provoca uma diminuição acentuada do fluxo coronário durante a sístole, em particular, nos vasos subendocárdicos.

A pressão diastólica intraventricular aumenta nessa condição, podendo acarretar a compressão das camadas internas do músculo cardíaco e resultar em um reduzido fluxo coronário. É provável que ocorra isquemia coronária na estenose aórtica grave. Na regurgitação aórtica, a pressão diastólica intraventricular também aumenta, comprimindo a camada interna do músculo cardíaco e diminuindo o fluxo coronário. A pressão diastólica aórtica sofre uma queda durante a regurgitação aórtica, o que pode causar redução direta do fluxo coronário. Ambos os mecanismos podem levar à diminuição do fluxo coronário e resultar em isquemia coronária.

A *Estenose Mitral* é um Sopro Diastólico Fraco que É Melhor Ouvido Durante as Fases Intermediária à Tardia da Diástole.

Na estenose mitral, o sangue passa com dificuldade do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo. O átrio esquerdo é incapaz de desenvolver uma pressão muito acima de 30 mmHg. Por isso, a velocidade do fluxo sanguíneo através da válvula mitral jamais aumenta significativamente. Desenvolve-se velocidade suficiente para criar um sopro de baixa frequência, fraco, que é melhor detectado com o auxílio do fonocardiograma. A estenose mitral apresenta as seguintes características:

- Diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial média, mas não tanto quanto na estenose aórtica.
- Aumento do volume atrial, que pode levar à fibrilação atrial.
- Aumento da pressão atrial esquerda, podendo causar edema pulmonar.
- Insuficiência ventricular direita ocorre na estenose grave, porque o ventrículo direito precisa bombear com mais força em decorrência do aumento da pressão na artéria pulmonar.

Dinâmica Circulatória Anormal Associada a Defeitos Cardíacos Congênitos (p. 283)

Ocasionalmente, o coração e os vasos sanguíneos relacionados desenvolvem mal formação durante a vida fetal. As três anomalias congênitas principais são:

- *Estenose* de um canal de fluxo sanguíneo no coração ou de um dos vasos sanguíneos circunvizinhos.
- *Derivação esquerda-direita* – anomalia em que o sangue flui do lado esquerdo do coração (ou aorta) para o lado direito do coração (ou artéria pulmonar).
- *Derivação direita-esquerda (tetralogia de Fallot)* – anomalia em que o sangue desvia dos pulmões e vai diretamente para o lado esquerdo do coração.

Uma das causas mais comuns de defeitos cardíacos congênitos é a ocorrência de infecção viral (p. ex., rubéola) no

primeiro trimestre da gestação. Isso ocorre porque o coração fetal está sendo formado nessa fase e é suscetível a lesões.

A Persistência do Canal Arterial É Uma Derivação Esquerda-Direita.

Como os pulmões estão colapsados durante a vida fetal, a maior parte do fluxo sanguíneo desvia-se dos pulmões e entra na aorta através do canal arterial, que conecta as artérias pulmonar e aorta. Após o nascimento, a alta concentração de oxigênio presente no sangue aórtico que passa através do canal provoca seu fechamento na maioria dos recém-nascidos. Algumas vezes, o canal não se fecha, uma condição denominada *persistência do canal arterial.*

Na persistência do canal arterial, a pressão elevada na aorta força o sangue através do canal aberto e para dentro da artéria pulmonar. O sangue, então, recircula várias vezes pelos pulmões. A saturação de oxigênio do sangue arterial, portanto, é maior do que a normal, a não ser que tenha ocorrido insuficiência cardíaca. A persistência do canal arterial tem como características:

- *Aumento do volume sanguíneo* para compensar a diminuição do débito cardíaco.
- *Esse sopro é ouvido ao longo de toda a sístole e diástole.*
- *A reserva cardíaca diminui.*
- *Ocorre hipertrofia ventricular esquerda* decorrente do sangue extra que o ventrículo esquerdo precisa bombear.
- *Ocorre hipertrofia ventricular direita* decorrente da elevada pressão na artéria pulmonar.

- *Edema pulmonar* pode ocorrer se o lado esquerdo do coração estiver muito sobrecarregado.

Outras derivações esquerda-direita que podem ocorrer são o defeito septal interventricular e o defeito septal interatrial.

A Tetralogia de Fallot É Uma Derivação Direita-Esquerda.

Na tetralogia de Fallot, quatro anormalidades cardíacas ocorrem ao mesmo tempo:

1. A aorta está deslocada sobre o septo ventricular e se origina a partir do ventrículo direito.
2. Há também um defeito septal ventricular, que faz o ventrículo direito bombear tanto o sangue ventricular esquerdo quanto o sangue ventricular direito através da aorta.
3. A estenose da artéria pulmonar ou da válvula pulmonar também está presente e, devido à elevada resistência arterial pulmonar, uma grande parte do sangue ventricular direito se desvia dos pulmões e entra na aorta.
4. Ocorre hipertrofia ventricular direita porque o lado direito do coração tem que bombear grandes volumes de sangue contra a elevada pressão existente na aorta. O tratamento cirúrgico dessa condição é bastante útil.

CAPÍTULO 24

Choque Circulatório e Seu Tratamento

O *choque circulatório* ocorre quando o fluxo sanguíneo é inadequado para atender às demandas dos tecidos, a ponto de causar lesão tecidual disseminada em todo o corpo. Os danos aos tecidos do sistema cardiovascular – incluindo coração, vasos sanguíneos e sistema nervoso simpático – tornam o choque progressivamente mais grave.

Como o choque resulta de um débito cardíaco inadequado, os fatores que diminuem o débito cardíaco podem levar ao choque. Entre esses fatores, estão:

- *Anormalidades cardíacas*, que reduzem a capacidade de bombeamento do coração, tais como infarto do miocárdio, estados cardiotóxicos, disfunções do coração e das válvulas cardíacas, além de arritmias.

- *Fatores que reduzem o retorno venoso*, incluindo diminuição do volume sanguíneo, tônus vascular reduzido (especialmente nas veias) e obstrução do fluxo sanguíneo.

O débito cardíaco nem sempre diminui durante o choque. Um débito cardíaco inadequado pode ser resultado de aumentos excessivos na taxa metabólica ou de padrões anormais de perfusão que desviam o fluxo sanguíneo dos vasos que fornecem nutrientes aos tecidos. Nesses casos, o débito cardíaco normal é insuficiente para atender às necessidades dos tecidos.

Choque Provocado por Hipovolemia – Choque Hemorrágico (p. 290)

Choque Não Progressivo (Compensado)

Uma das causas mais comuns de choque é a rápida perda de sangue. Se os reflexos simpáticos e outros fatores promoverem compensação suficiente para prevenir uma deterioração ainda maior da circulação, esse tipo de choque reversível é denominado *choque compensado*. Os mecanismos que compensam a perda de sangue e seus efeitos cardiovasculares são:

- *Sistema nervoso simpático*, que é o primeiro mecanismo reflexo de elevação da pressão arterial, ajuda a elevar a pressão a até seu nível normal. Os barorreceptores são os principais ativadores do sistema nervoso simpático durante a hipotensão de grau moderado. No choque compensado, a redução do volume sanguíneo provoca uma

redução na pressão média de enchimento sistêmico, no débito cardíaco e na pressão arterial. A redução na pressão arterial estimula o sistema nervoso simpático através dos barorreceptores, que, por sua vez, provocam diversos efeitos cardiovasculares, incluindo constrição arteriolar (aumentando a resistência vascular periférica total), constrição das veias (aumentando a pressão média de enchimento sistêmico e o retorno venoso) e aumento da frequência cardíaca. Sem esses reflexos, um indivíduo morreria depois de uma perda de somente 15-20% do volume sanguíneo em um período de 30 minutos. Isso contrasta com a perda de 30-40% do volume sanguíneo que pode ser suportada pelo indivíduo com reflexos simpáticos normais.

- *Resposta isquêmica do sistema nervoso central* ocorre durante a hipotensão grave, quando a pressão arterial diminui para menos de 50 mmHg.
- *Relaxamento por estresse inverso* provoca constrição dos vasos – especialmente nas veias – com volume sanguíneo reduzido, ajudando a impedir a diminuição da pressão arterial e do débito cardíaco.
- *Aumento da formação de angiotensina II* provoca constrição arteriolar periférica e retenção de sódio e água pelos rins.
- *Aumento da liberação de vasopressina* causa vasoconstrição periférica e retenção de água pelos rins.
- *Outros mecanismos que aumentam o volume sanguíneo trazendo-o de volta ao normal*, incluindo a absorção de líquido nos intestinos e espaços intersticiais, diminuição

do volume do débito urinário, aumento da sede e aumento do apetite por sódio.

O Choque Progressivo É Causado por um Círculo Vicioso de Deterioração Cardiovascular (p. 292)

Quando o choque se torna suficientemente grave, diversas estruturas do sistema circulatório começam a se deteriorar, criando um círculo vicioso progressivo de débito cardíaco decrescente.

A Deterioração Cardíaca no Choque Progressivo Deve-se ao Fluxo Coronário Precário.

Com reduções graves na pressão arterial, especialmente na pressão diastólica, o fluxo sanguíneo coronário também diminui e ocorre isquemia coronária. Isso enfraquece o miocárdio e diminui ainda mais o débito cardíaco. Pode ser desenvolvido um ciclo de *feedback positivo* e consequente deterioração cardíaca progressiva.

Também Pode Haver Insuficiência Circulatória Periférica no Choque Hemorrágico Progressivo.

Com reduções moderadas no débito cardíaco, o fluxo para o cérebro e para o coração normalmente é preservado. Quando a pressão arterial se torna suficientemente baixa, o fluxo sanguíneo cerebral começa a reduzir e o fluxo para o centro vasomotor também diminui. Se o fluxo sanguíneo reduzir o suficiente, a descarga simpática do centro vasomotor diminui acentuadamente, podendo acarretar mais reduções da pressão arterial e progressiva insuficiência circulatória periférica.

Também Ocorre Coagulação Sanguínea nos Pequenos Vasos durante Choque Hemorrágico Progressivo.

Devido ao baixo fluxo sanguíneo durante o choque, os produtos do metabolismo tecidual, incluindo quantidades significativas de dióxido de carbono e ácido lático, não são removidos adequadamente dos tecidos, permitindo a elevação das concentrações locais de ácidos. A resultante concentração aumentada de íons hidrogênio e outros produtos resultantes da isquemia podem causar aglutinação local do sangue e formação de coágulos sanguíneos. O sangue mais espesso no interior desses pequenos vasos sanguíneos é denominado *sangue estagnado*.

A Permeabilidade Capilar Aumentada faz o Volume Sanguíneo Diminuir Ainda Mais Durante o Choque Hemorrágico Progressivo.

Devido à hipóxia capilar e à falta de outros nutrientes durante o choque, a permeabilidade capilar aumenta, propiciando a transudação de líquido e proteínas para dentro dos tecidos. Essa perda de líquidos para o interstício acarreta uma diminuição do volume sanguíneo, agravando progressivamente o choque.

A Liberação de Toxinas Pode Causar Depressão Cardíaca no Choque Hemorrágico Progressivo.

No intestino, bactérias Gram-negativas mortas liberam uma toxina denominada *endotoxina*. Essa toxina, por sua vez, provoca um aumento no metabolismo celular, o qual pode ser prejudicial durante o choque, pois as células que ainda estão vivas contam com um suprimento nutricional precário. A

endotoxina deprime especificamente o coração. Esses dois fatores podem levar à lesão celular progressiva e choque.

Ocorre Deterioração Celular Disseminada Durante o Choque Hemorrágico Progressivo.

Durante o choque, a lesão celular generalizada normalmente ocorre primeiro nos tecidos que apresentam metabolismo intenso, como o fígado. Entre os efeitos que causam lesão celular, estão:

- Redução do transporte ativo de sódio e potássio através das membranas celulares. O sódio se acumula no interior das células, o potássio é perdido e as células começam a aumentar de volume.
- A atividade mitocondrial diminui.
- Os lisossomos começam a se dividir nos tecidos, em todas as partes do corpo, liberando hidrolases que causam lesão intracelular disseminada.
- O metabolismo celular da glicose diminui.

Choque Irreversível (p. 295)

Durante o *choque irreversível*, mesmo que uma transfusão de sangue possa elevar temporariamente o débito cardíaco e a pressão arterial até os níveis normais, o débito cardíaco volta a cair e leva o indivíduo à morte em pouco tempo. O aumento temporário do débito cardíaco não evita o dano tecidual disseminado causado por acidose, liberação de hidrolases, coágulos sanguíneos e outros fatores destrutivos. Com

isso, atinge-se um estágio após o qual nem mesmo uma rigorosa terapia é eficaz.

Uma das principais causas do choque irreversível é a *depleção de compostos fosfatados de alta energia*. Uma vez que o trifosfato de adenosina (ATP) é degradado no interior da célula para difosfato de adenosina, monofosfato de adenosina e, por fim, adenosina, esta sofre difusão para fora da célula e é convertida em ácido úrico, o qual, por sua vez, não consegue retornar para dentro da célula. Novas moléculas de adenosina podem ser sintetizadas a uma taxa de apenas 2% da concentração celular total a cada hora. Os compostos fosfatados de alta energia são, portanto, de difícil regeneração durante o choque e isso contribui para o estágio final do choque irreversível.

Fisiologia do Tratamento do Choque (p. 297)

Terapia de Reposição

Como o Choque Hemorrágico é Causado pela Perda de Sangue, a Terapia de Escolha é a Reposição de Sangue.

A infusão endovenosa de sangue total é extremamente útil para o tratamento do choque hemorrágico. A maioria dos bancos de sangue estoca sangue sob a forma de concentrado de hemácias, embora também disponibilizem plasma fresco congelado. A combinação de concentrado de hemácias e plasma atualmente é utilizada para tratar o choque hipovolêmico, substituindo o sangue total. Outras terapias, como a infusão de norepinefrina, apresentam poucos benefícios.

Em condições de “guerra”, frequentemente não há disponibilidade de concentrado de hemácias e, nessas condições, o plasma tem sido substituto. O plasma mantém a pressão coloidosmótica do sangue, porém o hematócrito diminui com a terapia e uma carga extra é imposta ao coração, pois é preciso que o débito cardíaco aumente para manter o aporte de oxigênio aos tecidos. A administração de sangue, portanto, constitui a melhor terapia para o choque hemorrágico.

Se tanto o concentrado de hemácias quanto o plasma estiverem indisponíveis para o tratamento do paciente com choque hemorrágico, pode ser utilizado um substituto para o plasma. Esse substituto deve ter uma alta pressão coloidosmótica, de modo a evitar que o líquido transude rapidamente através dos poros capilares para o interstício. A *dextrana* e os polímeros polissacarídeos de alto peso molecular foram desenvolvidos e comprovou-se que essas substâncias permanecem no compartimento sanguíneo após a infusão endovenosa.

Como a Perda de Plasma É Causada Pelo Choque Hipovolêmico em Pacientes Com Obstrução Intestinal ou Queimaduras, a Infusão de Plasma Constitui a Terapia de Escolha.

Na obstrução intestinal, o bloqueio e a distensão dos intestinos impedem parcialmente o fluxo sanguíneo venoso e, assim, aumentam a pressão capilar e intensificam o extravasamento de líquido altamente proteináceo para o lúmen intestinal. Um bloqueio intestinal grave pode levar ao choque. Entretanto, se uma infusão endovenosa de plasma é realizada em pouco tempo, as condições hemodinâmicas são

rapidamente restauradas de volta ao normal. Em pacientes com queimaduras graves, o plasma transuda através das áreas lesadas da pele e causa uma acentuada diminuição do volume plasmático. Nessa situação, a terapia adequada para o choque é a infusão endovenosa de plasma.

Como o Choque Hipovolêmico É Causado Pela Perda de Água e Eletrólitos em Pacientes com Desidratação, a Terapia de Escolha é a Infusão Endovenosa de Uma Solução Eletrolítica Balanceada.

Várias condições podem resultar em desidratação, tais como vômitos, diarreia, transpiração excessiva, diabetes melito, diabetes insípido, uso excessivo de diuréticos, destruição dos córtices adrenais com perda de aldosterona e perda de líquidos através de rins nefróticos. Quando a desidratação é grave, pode haver choque. Esse problema pode ser corrigido se o indivíduo receber prontamente uma infusão endovenosa de uma solução eletrolítica balanceada, como a solução de Ringer lactato.

O Choque Traumático Pode Ser Causado por Hipovolemia e Dor.

Com frequência, um paciente com traumatismo resultante de uma contusão grave também sofre hipovolemia. A administração de sangue pode corrigir essa hipovolemia, contudo, a dor associada ao traumatismo constitui um fator agravante. Essa dor por vezes inibe o centro vasomotor e provoca redução do débito simpático, o que pode diminuir a pressão arterial e o retorno venoso do sangue ao coração. A

administração de um analgésico apropriado pode ajudar a aliviar a dor e seus efeitos sobre o sistema nervoso simpático.

O Choque Neurogênico É Causado Pelo Aumento da Capacidade Vascular. Portanto, a Terapia Deve Reduzir e Normalizar essa Capacidade.

O *choque neurogênico* resulta de uma perda repentina do tônus vasomotor em todo o corpo, com consequente aumento da capacidade vascular total. O volume sanguíneo normal torna-se insuficiente para preencher o sistema circulatório da maneira adequada. Como resultado, a pressão média de enchimento sistêmico diminui. Algumas causas de choque neurogênico são:

- *Anestesia geral profunda*, que deprime o centro vasomotor.
- *Anestesia espinal*, especialmente quando o agente anestésico migra pela medula espinal para cima e bloqueia o fluxo simpático.
- *Lesão cerebral*, como aquela causada por concussão cerebral ou contusão em áreas da base do cérebro, próximas ao centro vasomotor, o que diminui consideravelmente o fluxo simpático a partir do centro vasomotor.

A terapia de escolha para o choque neurogênico é a infusão endovenosa de um fármaco simpatomimético, como a norepinefrina ou a epinefrina, para reposição da perda do tônus vascular neurogênico.

O Choque Anafilático É Causado por uma Reação Alérgica.

Quando um antígeno entra na circulação sanguínea de um indivíduo altamente alérgico, ocorre uma reação antígeno-anticorpo. Um dos principais efeitos dessa reação é a liberação de histamina (ou de substâncias análogas à histamina) por basófilos e mastócitos. A histamina produz diversos efeitos, entre os quais:

- Aumento da capacidade vascular decorrente da vasodilatação.
- Dilatação arteriolar, que reduz a pressão arterial.
- Aumento da permeabilidade capilar, com consequente perda de líquidos a partir do compartimento vascular.

Tais efeitos produzidos pela histamina podem reduzir a pressão arterial e o retorno venoso, causando choque anafilático. O indivíduo pode morrer minutos após o aparecimento dos sintomas de choque anafilático. A rápida administração de um fármaco simpatomimético, que reduz a capacidade vascular e induz constrição arteriolar, frequentemente salva a vida do paciente.

O Choque Séptico É Causado pela Ampla Disseminação de Bactérias por Todo o Corpo.

Existem várias causas de *choque séptico*, sendo todas iniciadas por uma infecção bacteriana. Quando há disseminação bacteriana suficiente por todo o corpo, diversos efeitos são observados, tais como:

- Febre alta.
- Alta taxa metabólica.
- Acentuada vasodilatação por todo o corpo.
- Elevado débito cardíaco, decorrente de vasodilatação periférica, em cerca da metade dos pacientes.
- Estagnação de sangue como consequência da aglutinação de hemácias.
- Coagulação intravascular disseminada.

Um caso especial de choque séptico ocorre quando bactérias colônicas, que contêm uma toxina denominada *endotoxina*, são liberadas durante o estrangulamento intestinal.

Para os demais tipos de choque mencionados, a terapia inclui:

- Posicionar o paciente com a cabeça abaixada, o que promove o retorno venoso.
- Administração de oxigênio.
- Administração de glicocorticoides para estabilização dos lisossomos (que também mostrou-se útil em casos de choque anafilático).

Outros Efeitos do Choque Sobre o Corpo

Durante o choque, especialmente no choque hipovolêmico, a diminuição do débito cardíaco reduz o aporte de oxigênio e nutrientes nos tecidos, bem como a remoção de dióxido de carbono e outros produtos residuais. Pode haver lesão celular disseminada, com comprometimento da capacidade

mitocondrial de síntese de ATP e depressão da bomba de sódio-potássio localizada na membrana celular. Outros efeitos são:

- Fraqueza muscular.
- Queda da temperatura corporal decorrente do metabolismo reduzido.
- Depressão da função mental.
- Depressão da função renal e deterioração renal.

UNIDADE V
Fluidos Corporais e Rins

CAPÍTULO 25

Compartimentos dos Fluidos Corporais: Fluidos Extracelular e Intracelular; Edema

Sob condições fisiológicas normais, a quantidade total e a composição dos fluidos corporais são mantidas relativamente constantes, como é necessário para a homeostase. Contudo, alguns dos problemas mais importantes na prática clínica surgem em decorrência de anormalidades nos sistemas de controle que mantêm essa constância. Nesta seção, será discutida a regulação geral do volume dos fluidos corporais, o controle dos constituintes do fluido extracelular, a regulação da troca de fluidos entre os compartimentos extracelular e intracelular e a regulação do equilíbrio ácido-base.

A Entrada e a Saída de Fluidos São Equilibradas em Condições Estáveis (p. 303)

A entrada total de água e eletrólitos deve ser minuciosamente pareada com a sua saída do corpo para evitar que os volumes dos fluidos e as concentrações dos eletrólitos aumentem ou diminuam. A Tabela 25-1 mostra as vias pelas quais a entrada e a saída de água do corpo acontecem diariamente. Na maioria dos casos, a perda é regulada primeiro pela alteração da excreção renal. O volume de urina pode ser de apenas 0,5 L/dia em uma pessoa desidratada ou chegar a 20 L/dia em uma pessoa que ingeriu grandes quantidades de líquidos. Essa capacidade dos rins em ajustar a saída a condições extremas para combinar com a entrada também ocorre com os eletrólitos corporais, como o sódio, o cloreto e o potássio.

Tabela 25-1 Entrada e Saída Diárias de Água

Parâmetro	Normal (mL/dia)	Com Exercício Físico Intense e Prolongado (mL/dia)
Entrada		
Líquidos ingeridos	2.100	?

Proveniente do metabolismo	200	200
Entrada total	2.300	?
Saída		
Insensível pela pele	350	350
Insensível pelos pulmões	350	650
Suor	100	5.000
Fezes	100	100
Urina	1.400	500
Saída total	2.300	6.600

O Fluido Corporal Total Está Distribuído entre os Fluidos Extracelular e Intracelular (p. 304)

A quantidade total de água no corpo é, em média, de 60% do peso corporal ou cerca de 42 L em um homem adulto de 70 kg. Pelo fato de a mulher normalmente ter mais gordura

corporal do que o homem, sua quantidade total de água no corpo é, em média, de 50% do peso corporal. Nos recém-nascidos e prematuros, a quantidade total de água no corpo varia de 70-75% do peso corporal. Portanto, quando se discutem os valores "médios" para os compartimentos dos fluidos corporais, percebe-se que existem variações que dependem da idade, do sexo e da porcentagem de gordura corporal.

O fluido corporal total está distribuído em dois compartimentos principais: (1) o *fluido intracelular*, que corresponde a cerca de 40% do peso corporal ou 28 L, e (2) o *fluido extracelular*, que corresponde a cerca de 20% do peso corporal ou 14 L em um indivíduo de 70 kg.

Os dois principais compartimentos do fluido extracelular são o *fluido intersticial*, que constitui cerca de 3/4 do fluido extracelular, e o *plasma*, que constitui cerca de 1/4 do fluido extracelular, ou cerca de 3 L. O plasma é a porção não celular do sangue que se mistura continuamente com o fluido intersticial através dos poros das membranas dos capilares.

O Sangue Contém Fluidos Extracelular e Intracelular.

O volume médio de sangue em um humano adulto mediano corresponde a 8% do peso corporal ou cerca de 5 L. Aproximadamente 60% do sangue são plasma e 40% são hemácias. Em geral, o *hematócrito*, a fração do sangue composta por hemácias, está em torno de 0,42 nos homens e de 0,38 nas mulheres. Na *anemia* grave, o hematócrito pode cair a 0,10, o que quase não é suficiente para manter a vida. Quando há produção excessiva de hemácias, resultando em *policitemia*, o hematócrito pode subir a 0,65.

Os Constituintes dos Fluidos Extracelular e Intracelular são Diferentes.

A Tabela 25-2 compara as composições dos fluidos intracelular e extracelular.

Tabela 25-2 Composição Química dos Fluidos Extracelular e Intracelular

Substância	Fluido Intracelular	Fluido Extracelular
Na^+ (mmol/L)	10	142
K^+ (mmol/L)	140	4
Cl^-(mmol/L)	4	108
HCO_3-(mmol/L)	10	24
Ca^{2+} (mmol/L)	0,0001	2,4
Mg^{2+} (mmol/L)	58	1,2
SO_4^{2-} (mmol/L)	2	1

Fosfatos (mmol/L)	75	4
Glicose (mg/dL)	0-20	90
Aminoácidos (mg/dL)	200?	30
Proteína (g/dL)	16	2

O plasma e o fluido intersticial do compartimento extracelular são separados por membranas capilares altamente permeáveis e, por essa razão, suas composições iônicas são similares. A diferença mais importante entre esses dois compartimentos é que o plasma tem uma concentração mais alta de proteína. Os capilares têm baixa permeabilidade às proteínas e, portanto, na maioria dos tecidos, apenas pequenas quantidades de proteína passam para os espaços intersticiais.

O fluido intracelular é separado do fluido extracelular por uma membrana celular altamente seletiva que é permeável à água, mas não à maioria dos eletrólitos encontrados no corpo. Por essa razão, a concentração de água e a osmolaridade dos fluidos intracelular e extracelular são quase iguais em condições de equilíbrio estacionário, embora as concentrações dos diversos solutos sejam bastante diferentes nesses compartimentos de fluidos.

O Princípio Indicador-Diluição Pode Ser Utilizado para Medir os Volumes dos Compartimentos dos Fluidos Corporais (p. 305)

O volume dos compartimentos dos fluidos corporais pode ser calculado da seguinte forma: injeta-se uma substância no compartimento e, após sua dispersão uniforme, analisa-se o grau de diluição dessa substância. Esse método baseia-se na suposição de que a quantidade total da substância que permanece no compartimento dos fluidos depois de sua dispersão é igual à quantidade total que foi injetada no compartimento. Assim, depois que uma pequena quantidade da substância contida na seringa A é injetada no compartimento B e ocorre sua dispersão por todo o compartimento de modo que todos os pontos desse compartimento apresentem concentrações iguais dessa substância, a seguinte relação pode ser expressa:

$$\text{Volume B} = \frac{\text{Volume A} \times \text{Concentração A}}{\text{Concentração B}}$$

Esse método pode ser utilizado para medir o volume de praticamente qualquer compartimento corporal se (1) a quantidade do indicador injetado no compartimento (o numerador da equação) é conhecida, (2) a concentração do indicador no compartimento é conhecida, (3) o indicador se dispersar de maneira uniforme por todo o compartimento e (4) o indicador se dispersar apenas no compartimento em que está sendo medido.

A Tabela 25-3 mostra alguns dos indicadores que podem ser utilizados para medir o volume dos fluidos dos compartimentos corporais. Os volumes dos dois compartimentos, os fluidos intracelular e extracelular intersticial, não podem ser medidos diretamente, por isso, são calculados a partir dos valores de outros volumes de fluidos corporais.

Tabela 25-3 Medição do Volume de Fluidos Corporais

Volume	Indicadores
Água corporal total	$^{3}H_2O$,$^{2}H_2O$, antipirina
Fluido extracelular	^{22}Na, ^{125}I-iotalamato, inulina
Fluido intracelular	Calculado como: Água Corporal Total – Volume do Fluido Extracelular
Volume de plasma	^{125}I-albumina, corante azul de Evans (T-1824)
Volume de sangue	Glóbulos vermelhos marcados com ^{51}Cr; calculado como: Volume de Sangue = Volume de Plasma/(1 – Hematócrito)

Fluido intersticial	Calculado como: Volume de Fluido Extracelular – Volume de Plasma

A Distribuição dos Fluidos Intracelular e Extracelular é Determinada Principalmente pelo Efeito Osmótico dos Eletrólitos Atuando através da Membrana Celular (p. 308)

Pelo fato de a membrana celular ser altamente permeável à água, mas relativamente impermeável até mesmo a íons pequenos, como o sódio e o cloreto, a distribuição do fluido entre os compartimentos intracelular e extracelular é determinada principalmente pelos efeitos osmóticos desses íons. Os princípios básicos da osmose e da pressão osmótica são apresentados no Capítulo 4. Por essa razão, apenas os princípios mais importantes relacionados à regulação dos volumes são discutidos nesta seção.

Osmose é a Difusão Efetiva de Água através de uma Membrana Seletivamente Permeável de uma Região com Alta Concentração de Água para Outra com Concentração de Água Menor.

A adição de um soluto à água pura reduz a concentração da água e faz com que a água se mova para a região com alta concentração de soluto. O termo utilizado para medir o número total de partículas do soluto na solução é *osmol*: 1 osmol é igual a 1 mol ($6{,}02 \times 10^{23}$) de partículas do soluto.

Para soluções biológicas, o termo *miliosmol* (mOsm), que equivale a 1/1.000 osmol, é usado com frequência.

A concentração osmolar de uma solução é chamada de *osmolalidade* quando é expressa na forma de osmóis por quilograma de água e de *osmolaridade* quando é expressa na forma de osmóis por litro de solução. A quantidade de pressão necessária para impedir a osmose da água através de uma membrana semipermeável é denominada *pressão osmótica*. Expressa matematicamente, a pressão osmótica (π) é diretamente proporcional à concentração de partículas osmoticamente ativas presentes na solução.

$$\pi = CRT$$

onde C é a concentração dos solutos em osmóis por litro, R é a constante dos gases ideais e T é a temperatura em Kelvin. Se π for expressa em milímetros de mercúrio (a unidade de pressão normalmente utilizada para fluidos biológicos), π corresponderá a 19,3 mmHg para uma solução com osmolaridade de 1 mOsm/L. Assim, para cada miliosmol de gradiente de concentração através da membrana celular, é necessária a força de 19,3 mmHg para impedir a difusão da água através da membrana. Portanto, diferenças muito pequenas na concentração do soluto através da membrana celular podem provocar osmose rápida da água.

Líquidos Isotônicos, Hipotônicos e Hipertônicos.

Uma solução é chamada de *isotônica* quando nenhuma força osmótica se estabelece através da membrana de uma célula normal colocada nessa solução. A solução isotônica tem a mesma osmolaridade da célula, e as células não murcham,

nem incham quando colocadas nessa solução. Exemplos de soluções isotônicas são a solução de cloreto de sódio a 0,9% e a solução de glicose a 5%.

Uma solução é chamada de *hipertônica* quando contém uma concentração de substâncias osmoticamente ativas mais elevada do que a célula. Nesse caso, se estabelece uma força osmótica que faz a água passar do interior da célula para a solução e, como consequência, ocorre redução do volume do fluido intracelular e aumento da concentração desse fluido.

Uma solução é chamada de *hipotônica* quando a concentração de substâncias osmóticas da solução é menor que a da célula. Quando a célula é exposta à solução, imediatamente se estabelece uma força osmótica que faz a água entrar na célula por osmose até que o fluido intracelular tenha aproximadamente a mesma concentração do fluido extracelular ou até que a célula se rompa como resultado do inchaço excessivo.

Volumes e Osmolaridades dos Fluidos Extracelular e Intracelular em Condições Anormais (p. 310)

Alguns dos fatores que podem alterar consideravelmente os volumes extracelular e intracelular são: a ingesta de grandes quantidades de água, a desidratação, a infusão intravenosa de diferentes tipos de soluções, a perda de grandes quantidades de líquido pelo trato gastrointestinal e a perda anormal de quantidades de líquido por sudorese ou pelos rins.

As alterações dos volumes dos fluidos intracelular e extracelular podem ser calculadas para se determinar o

tratamento que deve ser instituído se os seguintes princípios básicos forem levados em consideração:

- *A água move-se rapidamente através das membranas celulares;* por essa razão, as osmolaridades dos fluidos intracelular e extracelular permanecem praticamente iguais entre si, exceto por alguns minutos após uma alteração em um dos compartimentos.
- *As membranas celulares são quase totalmente impermeáveis à maioria dos solutos;* por isso, o número de osmóis nos fluidos extracelular e intracelular permanece relativamente constante, a menos que solutos sejam adicionados ou removidos do compartimento extracelular.

Efeito da Adição de Soluções Salinas Isotônica, Hipertônica e Hipotônica ao Fluido Extracelular

Se uma solução *isotônica* é adicionada ao compartimento do fluido extracelular, a osmolaridade desse líquido não muda e não ocorre osmose através das membranas das células. O único efeito é um aumento no volume do fluido extracelular (Figura 25-1). O sódio e o cloreto permanecem predominantemente no fluido extracelular porque a membrana celular comporta-se como se fosse praticamente impermeável ao cloreto de sódio.

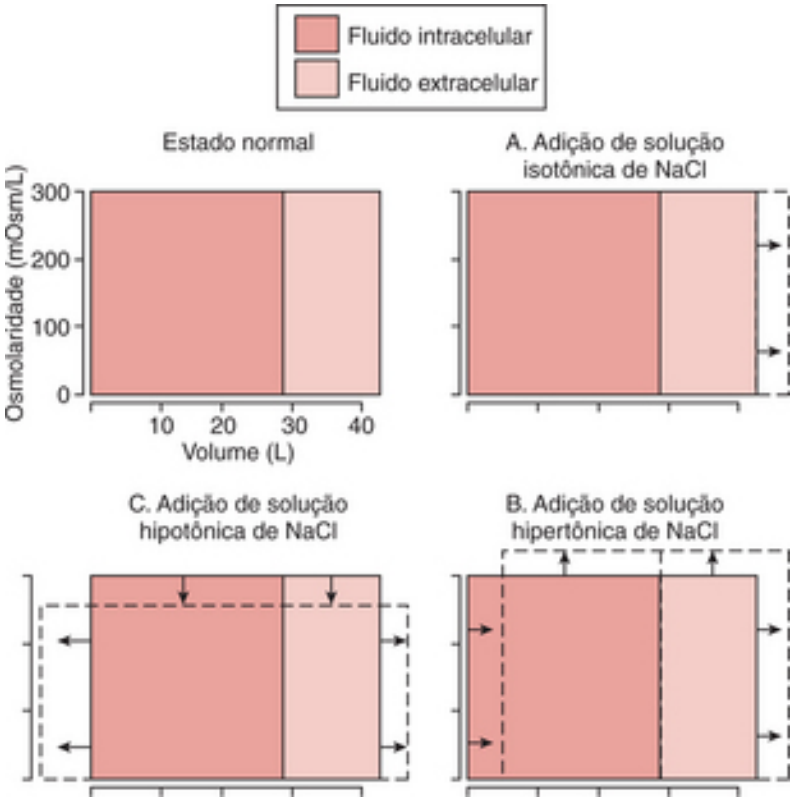


Figura 25-1 Efeito da adição de soluções isotônica, hipertônica e hipotônica ao fluido extracelular após o equilíbrio osmótico. O estado normal é indicado pelas *linhas contínuas*, e os desvios do estado normal são mostrados pelas *linhas pontilhadas*. Os volumes dos compartimentos dos fluidos intracelular e extracelular estão representados nas abscissas dos gráficos, e as osmolaridades desses compartimentos estão nas ordenadas.

Se uma solução *hipertônica* é adicionada ao fluido extracelular, a osmolaridade desse fluido aumenta e a água passa por osmose do interior das células para o compartimento do fluido extracelular. O efeito final é um aumento do volume extracelular (maior que o volume do fluido que foi adicionado), uma diminuição do volume do fluido intracelular e um aumento da osmolaridade em ambos os compartimentos.

Se uma solução *hipotônica* é adicionada ao fluido extracelular, a osmolaridade desse fluido diminui e parte da

água extracelular se difunde para o interior das células até que os compartimentos intracelular e extracelular tenham a mesma osmolaridade. A adição de líquido hipotônico aumenta os volumes intracelular e extracelular, porém o aumento do volume intracelular é bem maior.

Edema: Excesso de Líquido nos Tecidos (p. 314)

Edema Intracelular: Aumento do Fluido Intracelular

As três situações que tendem particularmente a causar o inchaço intracelular são: (1) a hiponatremia, (2) a redução da atividade dos sistemas metabólicos dos tecidos e (3) a falta de nutrição adequada para as células. Quando os sistemas metabólicos das células têm sua atividade reduzida ou recebem nutrição inadequada, os íons sódio, que normalmente entram nas células, deixam de ser bombeados de modo eficaz para fora delas, e seu excesso provoca a entrada de água por osmose nessas células.

O edema intracelular também pode ocorrer em tecidos inflamados. A inflamação geralmente tem um efeito direto sobre as membranas celulares aumentando sua permeabilidade e permitindo a difusão de sódio e outros íons para dentro das células, com subsequente entrada de água por osmose para o interior das células.

Edema Extracelular: Aumento do Fluido nos Espaços Intersticiais

As duas causas comuns de edema extracelular são: (1) o vazamento anormal de fluido do plasma para os espaços intersticiais através dos capilares e (2) a falha do sistema linfático em retornar fluido do interstício ao sangue – uma condição chamada com frequência de *linfedema*.

Fatores Capazes de Aumentar a Filtração Capilar e Causar Edema Intersticial.

Para entender as causas da filtração capilar excessiva, é útil revisar os fatores determinantes da filtração capilar discutidos no Capítulo 16, conforme mostrado na seguinte equação:

$$\text{Filtração} = K_f \times (P_C - P_{fi} - \pi p + \pi_{fi})$$

onde K_f é o coeficiente de filtração capilar (o produto da permeabilidade e da área da superfície dos capilares), P_{fi} é a pressão hidrostática do fluido intersticial, π_p é a pressão coloidosmótica do plasma capilar e π_{fi} é a pressão coloidosmótica do fluido intersticial. Portanto, qualquer uma das alterações apresentadas a seguir será capaz de aumentar a velocidade da filtração capilar:

1. *Aumento do coeficiente de filtração capilar,* o qual permite uma saída maior de fluidos e de proteínas plasmáticas através das membranas dos capilares. Pode ocorrer como resultado de reações alérgicas, infecções bacterianas e substâncias tóxicas que danificam as membranas capilares e aumentam sua permeabilidade às proteínas do plasma.

2. *Aumento da pressão hidrostática dos capilares*, que pode resultar da obstrução de veias, do fluxo excessivo de sangue das artérias para os capilares ou da incapacidade do coração em bombear rapidamente sangue para fora das veias (insuficiência cardíaca).
3. *Redução da pressão coloidosmótica do plasma*, que pode resultar da incapacidade do fígado em produzir quantidades suficientes de proteínas plasmáticas (cirrose), da perda de grandes quantidades de proteína na urina que ocorre em certas doenças renais (síndrome nefrótica) ou da perda de grandes quantidades de proteína por áreas queimadas ou por outras lesões que destroem a pele.
4. *Aumento da pressão coloidosmótica do fluido intersticial*, que arrasta fluido do plasma para os espaços teciduais. Essa situação ocorre com mais frequência como resultado de bloqueio linfático, que impede o retorno das proteínas dos espaços intersticiais para o sangue (discutido nas próximas seções).

O Bloqueio Linfático Causa Edema.

Quando ocorre bloqueio linfático, o edema pode ser particularmente grave porque as proteínas plasmáticas que vazam para o interstício não têm outra via para retornar ao plasma. A elevação da concentração de proteínas no interstício aumenta a pressão coloidosmótica do fluido intersticial, o que retira ainda mais fluido dos capilares.

O bloqueio do fluxo linfático pode ser especialmente grave nos casos de infecção dos linfonodos, como ocorre na infecção pelos nematoides chamados de *filárias*. O bloqueio dos vasos linfáticos também pode ser visto em certos tipos de

câncer ou depois de uma cirurgia na qual os vasos linfáticos são removidos ou obstruídos.

Fatores de Segurança que Normalmente Impedem o Edema

Embora muitos distúrbios sejam capazes de provocar acúmulo de fluido nos espaços intersticiais, é preciso que as alterações sejam consideráveis para que surja um edema clinicamente significativo. *Três principais fatores de segurança normalmente impedem o acúmulo de fluido nos espaços intersticiais:*

1. *A complacência dos tecidos permanece baixa enquanto a pressão hidrostática do fluido intersticial estiver na faixa negativa.* A complacência baixa (definida como a variação do volume pela variação da pressão em milímetros de mercúrio) significa que pequenos aumentos no volume do fluido intersticial estão associados a aumentos relativamente grandes na pressão hidrostática do fluido intersticial. Quando o volume do fluido intersticial aumenta, sua pressão hidrostática eleva-se bastante, e esse evento se opõe à filtração capilar excessiva. Nesse caso, o fator de segurança que protege contra o edema é de aproximadamente 3 mmHg em muitos tecidos, como, por exemplo, na pele.
2. *O fluxo linfático pode aumentar de 10 a 50 vezes*. Os vasos linfáticos removem grandes quantidades de fluido e proteínas em resposta a um aumento da filtração capilar. O fator de segurança calculado para esse efeito é de aproximadamente 7 mmHg.

3. *Quando o fluxo linfático aumenta, as proteínas são "lavadas" do fluido intersticial.* À medida que a quantidade de fluido filtrada para o interstício aumenta, a pressão do fluido intersticial também se eleva, o que aumenta o fluxo linfático. Isto diminui a concentração de proteínas no interstício porque mais proteína é removida do que pode ser filtrada pelos capilares. A diminuição da concentração de proteínas do fluido tissular reduz a força de filtração efetiva através dos capilares e tende a impedir que ocorra um acúmulo ainda maior de líquido. O fator de segurança calculado para esse efeito é de aproximadamente 7 mmHg na maioria dos tecidos.

Combinando todos os fatores de segurança, o fator de segurança total que protege contra o edema é de aproximadamente 17 mmHg. Portanto, a pressão capilar nos tecidos periféricos pode teoricamente subir 17 mmHg antes que surja um edema intersticial significativo.

CAPÍTULO 26

Produção de Urina pelos Rins: I. Filtração Glomerular, Fluxo Sanguíneo Renal e o Controle de Ambos

As diversas funções exercidas pelos rins para a manutenção da homeostase incluem:

- Excreção de produtos residuais do metabolismo e substâncias químicas estranhas.
- Regulação do equilíbrio de água e eletrólitos.
- Regulação da osmolaridade e das concentrações de eletrólitos dos líquidos corporais.

- Regulação da pressão arterial por meio da excreção de quantidades variáveis de sódio e água e da secreção de substâncias como a renina, que levam à formação de produtos vasoativos, como a angiotensina II.
- Regulação do equilíbrio ácido-base por meio da excreção de ácidos e da regulação das reservas de tampões dos líquidos corporais.
- Regulação da produção de eritrócitos por meio da secreção de eritropoetina, que estimula a produção de hemácias.
- Regulação da produção de 1,25-diidroxivitamina D_3.
- Síntese de glicose a partir de aminoácidos (gliconeogênese) durante o jejum prolongado.
- Secreção, metabolismo e excreção de hormônios.

A Formação da Urina Resulta da Filtração Glomerular, da Reabsorção Tubular e da Secreção Tubular (p. 329)

A função básica dos rins consiste em remover do sangue as substâncias desnecessárias e excretá-las na urina, bem como levar de volta para o sangue as substâncias necessárias. O primeiro passo para o desempenho dessa função é a filtração do líquido dos capilares glomerulares para o interior dos túbulos renais, um processo denominado *filtração glomerular*. À medida que o filtrado glomerular passa pelos túbulos, seu volume é reduzido e sua composição é alterada pela *reabsorção tubular* (o retorno para o sangue de água e solutos presentes nos túbulos) e pela *secreção tubular* (o movimento efetivo de água e solutos para o interior dos túbulos), dois

processos que variam bastante de acordo com as necessidades do corpo. Portanto, a excreção de cada substância na urina envolve uma combinação específica de filtração, reabsorção e secreção (Figura 26-1), conforme expresso pela seguinte relação:

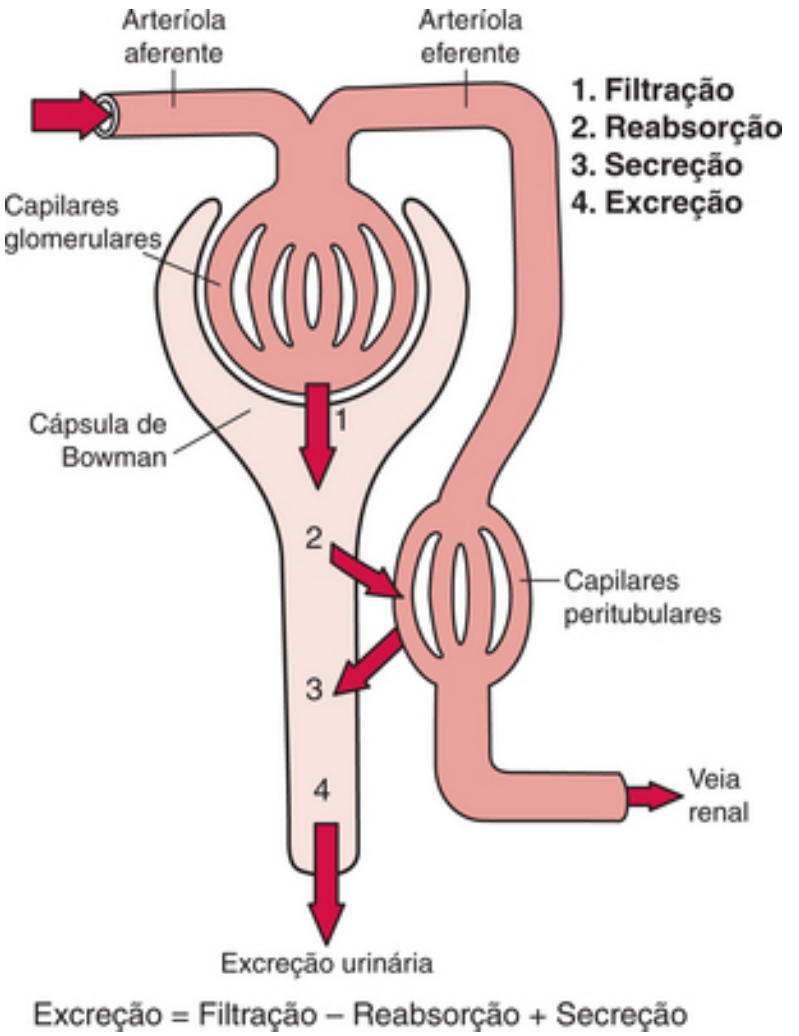


Figura 26-1 Processos renais básicos que determinam a composição da urina. A taxa de excreção urinária de uma substância é igual à taxa na qual a substância é filtrada menos sua taxa de reabsorção mais a taxa na qual ela é secretada do sangue do capilar peritubular para os túbulos.

$$\text{Taxa de Excreção Urinária} = \text{Taxa de Filtração} - \text{Taxa de Reabsorção} + \text{Taxa de Secreção}$$

Cada um desses processos é fisiologicamente controlado, e mudanças na taxa de excreção urinária podem obviamente ocorrer por meio de mudanças na filtração glomerular, na reabsorção tubular ou na secreção tubular.

O Fluxo Sanguíneo Renal Constitui cerca de 22% do Débito Cardíaco.

O sangue flui para cada rim por uma artéria renal, que se ramifica para formar as *artérias interlobares*, as *artérias arqueadas*, as *artérias interlobulares* e as *arteríolas aferentes*, que levam o sangue para os capilares glomerulares, onde se inicia a filtração de líquido e solutos. Os capilares de cada glomérulo coalescem até formar uma *arteríola eferente*, que leva o sangue até uma segunda rede de capilares, os *capilares peritubulares,* que circundam os túbulos. Os capilares peritubulares levam o sangue para os vasos do sistema venoso, que correm paralelos aos vasos arteriolares e formam a *veia interlobular*, a *veia arqueada*, a *veia interlobar* e a *veia renal*, que deixa o rim ao longo da artéria renal e do ureter. Os *vasos retos* são capilares peritubulares especializados que penetram na medula renal e correm paralelos às alças de Henle. A porção mais externa do rim, o córtex renal, recebe a maior parte do fluxo sanguíneo renal; apenas 1% a 2% do fluxo sanguíneo renal total passam pelos *vasos retos*, que suprem a medula renal.

As duas características distintivas da circulação renal são: (1) a alta velocidade do fluxo sanguíneo (cerca de 1.100 mL/min em um homem de 70 kg) em relação ao peso

tecidual (cerca de 300 g para os dois rins) e (2) a presença de dois leitos capilares, os capilares glomerulares e os capilares peritubulares, que estão dispostos em série e separados por arteríolas eferentes. Os capilares glomerulares filtram grandes quantidades de líquido e solutos, a maior parte dos quais é reabsorvida dos túbulos renais e passam para os capilares peritubulares.

O fluxo sanguíneo renal é determinado de acordo com o gradiente de pressão existente entre os vasos renais e a resistência vascular renal total, conforme expresso pela seguinte relação:

$$\text{Fluxo Sanguíneo Renal} = \frac{\text{Pressão na artérial renal} - \text{Pressão na veia renal)}}{\text{Resistência vascular renal total}}$$

A resistência vascular renal total é a soma das resistências dos segmentos vasculares individuais, que incluem as artérias, as arteríolas, os capilares e as veias. A maior parte da resistência vascular renal localiza-se em três segmentos principais: as artérias interlobulares, as arteríolas aferentes e as arteríolas eferentes.

O Néfron É a Unidade Estrutural e Funcional dos Rins.

Cada rim tem cerca de 800.000 a 1.000.000 néfrons, e cada néfron é capaz de formar urina. Um néfron é composto de: (1) um tufo de *capilares glomerulares* denominado *glomérulo* no qual grandes quantidades de líquido são filtradas do sangue, (2) uma cápsula que circunda o glomérulo denominada *cápsula de Bowman* e (3) um *túbulo* longo no qual o

líquido filtrado é convertido em urina durante seu trajeto até a *pelve renal*, que recebe a urina proveniente de todos os néfrons.

O túbulo renal é subdividido nos seguintes segmentos principais, cada um dos quais com características estruturais e funcionais diferentes: (1) o *túbulo proximal*, situado na porção mais externa do rim (córtex); (2) a *alça de Henle*, formada pelos ramos descendente e ascendente, que penetram na parte interna do rim (medula); (3) o *túbulo distal*, que está localizado no córtex renal; e (4) o *túbulo conector*, o *túbulo coletor cortical* e o *ducto coletor cortical*, que se inicia no córtex, projetam-se para baixo e penetram na medula, onde o ducto coletor cortical forma o (5) *ducto coletor medular*. A urina passa da pelve renal para a bexiga, onde é armazenada até que seja eventualmente expelida do corpo pelo processo de *micção*.

Micção (p. 324)

A micção é o processo pelo qual a bexiga se esvazia quando está cheia. Esse processo envolve duas etapas principais: (1) a bexiga enche-se progressivamente até que a tensão em suas paredes se eleve acima de um limiar que desencadeia a segunda etapa e (2) ocorre a ativação de um reflexo nervoso, denominado *reflexo da micção*, que esvazia a bexiga ou, quando isso não acontece, causa pelo menos um desejo consciente de urinar.

Anatomia Fisiológica e Conexões Nervosas da Bexiga

Os *ureteres* transportam a urina da pelve renal para a bexiga, na qual penetram atravessando obliquamente sua parede antes de se abrir no interior da câmara vesical. Não ocorrem alterações importantes na composição da urina enquanto ela flui pelos ureteres até a bexiga. As contrações peristálticas do ureter, que são intensificadas pela estimulação parassimpática, empurram a urina da pelve renal até a bexiga.

A bexiga urinária é uma câmara formada por músculo liso e composta por duas partes principais: (1) *o corpo*, que corresponde à porção principal da bexiga e onde a urina se acumula, e (2) *o colo*, que consiste em uma extensão do corpo em forma de funil que se conecta com a uretra.

O músculo liso da bexiga é denominado *músculo detrusor*. Quando suas fibras se contraem, são capazes de aumentar a pressão da bexiga para 40 a 60 mmHg e, por essa razão, elas desempenham um papel importante no esvaziamento da bexiga.

O colo da bexiga (uretra posterior) é composto pelo músculo detrusor entrelaçado com uma grande quantidade de tecido elástico. O músculo nessa área é denominado *esfincter interno*; seu tônus natural impede que a bexiga se esvazie até que a pressão na parte principal desse órgão se eleve acima de um limite crítico.

Após a uretra posterior, a uretra passa através do *diafragma urogenital*, que contém uma camada de músculo chamada de *esfincter externo* da bexiga. Esse músculo é do tipo esquelético voluntário e pode ser utilizado de maneira

consciente para impedir a micção, mesmo quando os controles involuntários estão tentando esvaziar a bexiga.

Os Nervos Pélvicos Fornecem a Principal Parte do Suprimento Nervoso da Bexiga.

Cursando pelos nervos pélvicos, que se conectam com a medula espinal por meio do *plexo sacral*, estão *fibras nervosas sensoriais* e *motoras*. As fibras sensoriais detectam o estiramento da parede da bexiga e dão início aos reflexos que provocam o esvaziamento vesical. As fibras motoras dos nervos pélvicos são *fibras parassimpáticas*.

O Reflexo da Micção É um Reflexo Medular

O reflexo da micção consiste em um ciclo único e completo formado (1) pelo aumento rápido e progressivo da pressão vesical, (2) por um período de aumento sustentado da pressão vesical e (3) pelo retorno da pressão ao tônus basal da bexiga, como mostrado a seguir:

- Os sinais sensoriais provenientes dos receptores de estiramento da parede da bexiga são conduzidos até os segmentos sacrais da medula espinal pelos nervos pélvicos e, por um ato reflexo, são enviados de volta para a bexiga por nervos parassimpáticos conduzidos pelos nervos pélvicos.
- Quando o reflexo da micção se torna suficientemente forte, desencadeia outro reflexo que passa pelos *nervos pudendos* e se dirige ao esfíncter externo para inibi-lo. Se essa inibição for mais potente do que os sinais constritores voluntários enviados ao esfíncter externo, a micção ocorrerá.

- O reflexo da micção é um reflexo medular autônomo, porém pode ser inibido ou facilitado por centros do tronco encefálico, principalmente da *ponte*, e por vários centros do *córtex cerebral* que são predominantemente excitatórios.

A Filtração Glomerular É o Primeiro Passo para a Formação da Urina (p. 330)

A composição do filtrado glomerular é quase idêntica à do plasma, exceto pelas proteínas, que estão praticamente ausentes no filtrado (apenas cerca de 0,03%). Normalmente, a taxa de filtração glomerular (TFG) é de aproximadamente 125 mL/min, ou cerca de 20% do fluxo plasmático renal; portanto, a fração do fluxo plasmático renal filtrada *(fração de filtração)* é em média de 0,2.

A TFG é determinada de acordo com a *pressão líquida de filtração* através dos capilares glomerulares e do *coeficiente de filtração dos capilares glomerulares* (Kf), que é o produto da permeabilidade e da área da superfície dos capilares.

$$\text{TFG} = K_f \times \text{Pressão Líquida de Filtração}$$

A pressão líquida de filtração consiste na soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas que agem através dos capilares glomerulares e engloba (1) a pressão hidrostática no interior dos capilares – a pressão hidrostática glomerular (P_G), que normalmente é de cerca de 60 mmHg e promove a filtração; (2) a pressão hidrostática no interior da cápsula de Bowman (P_B), que normalmente é de 18 mmHg e se opõe à filtração; (3) a pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas dos capilares glomerulares (π_G), que é em média de 32

mmHg e se opõe à filtração; e (4) a pressão coloidosmótica das proteínas da cápsula de Bowman (π_B), que é próxima a zero e, por essa razão, em condições normais, tem pouco efeito sobre a filtração.

$$\text{Pressão Líquida de Filtração} = P_G - P_B - \pi_G = 10 \text{ mmHg}$$

$$\text{TFG} = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G) = 125 \text{ mL/min}$$

A Diminuição do Coeficiente de Filtração dos Capilares Glomerulares (Kf) Reduz a TFG.

Embora as alterações do K_f tenham um efeito proporcional sobre a TFG, não constituem um mecanismo primário para o controle fisiológico da TFG. Entretanto, em algumas doenças, como a *hipertensão* e o *diabetes melito* não controlados, a TFG está reduzida por causa do aumento da espessura da membrana dos capilares glomerulares, o que diminui o K_f, ou por causa de dano grave aos capilares e perda da área da superfície de filtração capilar.

O Aumento da Pressão na Cápsula de Bowman Reduz a TFG.

As alterações da pressão no interior da cápsula de Bowman normalmente não regulam a TFG; contudo, em certas patologias, como na obstrução do trato urinário, a pressão na cápsula de Bowman pode chegar a um nível tão alto que provoca a redução da TFG. Por exemplo, a precipitação de cálcio ou ácido úrico pode levar à formação de “pedras” que se alojam no trato urinário, com frequência no ureter, e, como

consequência, obstruem o fluxo urinário e aumentam a pressão no interior da cápsula de Bowman.

O Aumento da Pressão Coloidosmótica dos Capilares Glomerulares Reduz a TFG.

Os dois fatores que influenciam a pressão coloidosmótica dos capilares glomerulares são: (1) a pressão coloidosmótica arterial e (2) a fração do plasma filtrada pelos capilares glomerulares *(fração de filtração)*. Um aumento da pressão coloidosmótica arterial ou da fração de filtração eleva a pressão coloidosmótica dos capilares glomerulares. Ao contrário, uma diminuição da pressão coloidosmótica do plasma arterial ou da fração de filtração reduz a pressão coloidosmótica glomerular. Como a fração de filtração corresponde à razão TFG/fluxo plasmático renal, a diminuição do fluxo plasmático renal aumenta a fração de filtração. Portanto, mesmo quando a pressão hidrostática glomerular é constante, a diminuição do fluxo sanguíneo renal tende a elevar a pressão coloidosmótica glomerular e reduzir a TFG.

O Aumento da Pressão Hidrostática dos Capilares Glomerulares Eleva a TFG.

A pressão hidrostática glomerular é determinada por três variáveis que estão sob controle fisiológico:

- *Pressão arterial.* O aumento da pressão arterial tende a elevar a pressão hidrostática glomerular e a TFG. Contudo, esse efeito normalmente é tamponado pela *autorregulação*, que minimiza o efeito da pressão arterial sobre a pressão hidrostática glomerular.

- *Resistência da arteríola aferente.* O aumento da resistência das arteríolas aferentes reduz a pressão hidrostática glomerular e a TFG.
- *Resistência da arteríola eferente.* O aumento da resistência das arteríolas eferentes eleva a resistência ao fluxo de saída dos capilares glomerulares e a pressão hidrostática glomerular; esses eventos tendem a aumentar a TFG contanto que a resistência eferente aumentada não reduza excessivamente o fluxo sanguíneo renal. Quando a constrição eferente é intensa (p.ex., um aumento da resistência de mais de três a quatro vezes), a grande redução do fluxo sanguíneo renal mais do que compensa o aumento da pressão hidrostática glomerular e reduz a TFG.

A Filtração Glomerular e o Fluxo Sanguíneo Renal São Controlados por Sistemas Neuro-humorais e por Mecanismos Intrarrenais (p. 336)

Os fatores determinantes da TFG que são mais variáveis e estão sujeitos ao controle fisiológico incluem a pressão hidrostática glomerular e a pressão coloidosmótica dos capilares glomerulares. Essas pressões, por sua vez, são influenciadas pelo sistema nervoso simpático, hormônios, autacoides (substâncias vasoativas liberadas pelos rins) e por outros mecanismos intrarrenais de controle por retroalimentação (*feedback*).

A Ativação Intensa do Sistema Nervoso Simpático Reduz a TFG.

A ativação intensa do sistema nervoso simpático contrai as arteríolas renais e reduz o fluxo sanguíneo renal e a TFG. Esse efeito é o mais importante na redução da TFG durante distúrbios agudos graves, como aqueles desencadeados pela reação de defesa, isquemia cerebral ou por uma hemorragia intensa.

Controle da TFG e do Fluxo Sanguíneo Renal por Hormônios e Autacoides.

Vários hormônios e autacoides também são capazes de influenciar a TFG e o fluxo sanguíneo renal.

- *Norepinefrina e epinefrina,* que são liberadas pela medula das glândulas suprarrenais, contraem as arteríolas aferentes e eferentes e reduzem a TFG e o fluxo sanguíneo renal.
- *Endotelina,* um peptídeo liberado pelas células endoteliais vasculares lesadas dos rins e de outros tecidos. Contrai as arteríolas renais e reduz a TFG e o fluxo sanguíneo renal.
- *Angiotensina II* contrai muito mais as arteríolas eferentes do que as arteríolas aferentes e, por essa razão, tende a aumentar a pressão hidrostática glomerular enquanto reduz o fluxo sanguíneo renal. O aumento da formação de angiotensina II normalmente ocorre quando há queda da pressão arterial ou depleção de volume, dois eventos que tendem a reduzir a TFG. Nesses casos, ao provocar a constrição das arteríolas eferentes, os níveis aumentados de angiotensina II ajudam a impedir a redução da TFG.

- *Óxido nítrico derivado do endotélio (NO-e)* diminui a resistência vascular renal e eleva a TFG e o fluxo sanguíneo renal. O NO-e, um autacoide liberado pelas células endoteliais vasculares de todo o corpo, é importante na prevenção da vasoconstrição excessiva dos rins.
- *Prostaglandinas* (sobretudo a PGE_2 e a PGI_2) não têm grande importância na regulação da TFG e do fluxo sanguíneo renal em condições normais. Contudo, podem atenuar os efeitos vasoconstritores renais dos nervos simpáticos ou da angiotensina II, principalmente os efeitos sobre as arteríolas aferentes. Consequentemente, o bloqueio da síntese das prostaglandinas (p.ex., com aspirina e fármacos anti-inflamatórios não esteroides) pode causar reduções significativas na TFG e no fluxo sanguíneo renal, especialmente nos pacientes cujo volume do líquido extracelular está reduzido como resultado de vômitos, diarreia, desidratação ou tratamento diurético.

A TFG e o Fluxo Sanguíneo Renal São Autorregulados Durante as Mudanças na Pressão Arterial (p. 338)

Nos rins normais, uma queda da pressão arterial para cerca de 75 mmHg ou uma elevação que alcance 160 mmHg alteram a TFG em apenas alguns pontos percentuais; essa constância relativa da TFG e do fluxo sanguíneo renal é conhecida como *autorregulação*. Embora a autorregulação da TFG e do fluxo sanguíneo renal não seja perfeita, ela impede que ocorram grandes alterações na TFG e, consequentemente, na excreção renal de água e solutos que, em outras

circunstâncias, ocorreria com as mudanças da pressão arterial.

O *Feedback* Tubuloglomerular É um Componente-chave da Autorregulação Renal.

Esse *feedback* tem dois componentes – um mecanismo arteriolar aferente e um mecanismo arteriolar eferente – e ambos dependem do arranjo anatômico especial do *complexo justaglomerular*. O complexo justaglomerular é formado pelas *células da mácula densa*, localizadas na porção inicial do túbulo distal, e pelas *células justaglomerulares*, encontradas na parede das arteríolas aferentes e eferentes. Quando a pressão arterial cai, há diminuição na chegada de cloreto de sódio nas células da mácula densa, que são capazes de detectar tal mudança. A diminuição da concentração de cloreto de sódio na mácula densa, por sua vez, causa dois efeitos importantes: (1) queda da resistência das arteríolas aferentes, o que eleva a pressão hidrostática glomerular e a TFG até níveis normais, e (2) aumento da liberação de renina pelas células justaglomerulares das arteríolas aferentes e eferentes, o que causa um aumento da formação de angiotensina II. A angiotensina II, por sua vez, contrai as arteríolas eferentes, aumenta a pressão arterial e eleva a pressão hidrostática glomerular e a TFG até níveis normais.

O Mecanismo Miogênico Contribui para a Autorregulação do Fluxo Sanguíneo Renal e da TFG.

Esse mecanismo se refere à capacidade intrínseca dos vasos sanguíneos de se contraírem quando a pressão arterial está elevada. A contração evita o estiramento excessivo do vaso

e, por aumentar a resistência vascular, ajuda a impedir que ocorra um grande aumento do fluxo sanguíneo renal e da TFG quando a pressão arterial se eleva. Por outro lado, quando a pressão arterial cai, o mecanismo miogênico contribui para a diminuição da resistência vascular.

Outros Fatores que Alteram o Fluxo Sanguíneo Renal e a TFG

- *Uma dieta com grandes quantidades de proteína* aumenta a TFG e o fluxo sanguíneo renal em parte por estimular o crescimento dos rins e por diminuir a resistência vascular renal. Um mecanismo que contribui para a capacidade de as proteínas elevarem a TFG é o *feedback* tubuloglomerular. A dieta rica em proteínas aumenta o fornecimento de aminoácidos para o sangue e, nos rins, esses aminoácidos são reabsorvidos no túbulo proximal por meio de cotransporte com o sódio. Isso, por sua vez, provoca o aumento da reabsorção de aminoácidos e de sódio no túbulo proximal, a redução da chegada de cloreto de sódio na mácula densa, a diminuição da resistência das arteríolas aferentes e, por fim, o aumento da TFG.
- A *hiperglicemia*, como ocorre no diabetes melito não controlado, também pode aumentar o fluxo sanguíneo renal e a TFG por meio do *feedback* tubuloglomerular, porque a glicose, como os aminoácidos, é cotransportada com o sódio no túbulo proximal.
- Os *glicocorticoides* aumentam o fluxo sanguíneo renal e a TFG ao diminuir a resistência vascular renal.

- A *febre* aumenta o fluxo sanguíneo renal e a TFG ao diminuir a resistência vascular renal.
- O *envelhecimento* reduz o fluxo sanguíneo renal e a TFG principalmente pelo fato de diminuir o número de néfrons funcionais; o fluxo sanguíneo renal e a TFG diminuem cerca de 10% em cada década da vida depois dos 40 anos.

CAPÍTULO 27

Produção de Urina pelos Rins: II. Reabsorção e Secreção Tubulares

Reabsorção e Secreção nos Túbulos Renais (p. 341)

Depois de entrar nos túbulos renais, o filtrado glomerular flui sequencialmente pelos *túbulos proximais*, *alças de Henle*, *túbulos distais*, *túbulos coletores* e pelos *ductos coletores* antes de ser excretado como urina. Ao longo desse trajeto, algumas substâncias são reabsorvidas pelos túbulos e voltam para o sangue pelos capilares peritubulares, enquanto outras são secretadas do sangue para o interior dos túbulos. A urina formada e todas as substâncias da urina representam a soma de três processos renais básicos:

$$\text{Excreção Urinária} = \text{Filtração Glomerular} - \text{Reabsorção Tubular} + \text{Secreção Tubular}$$

Secreção Tubular – o Movimento Líquido dos Solutos dos Capilares Peritubulares para os Túbulos

Algumas substâncias entram nos túbulos não apenas pela filtração glomerular, mas também pela secreção dos capilares peritubulares para os túbulos, que ocorre em duas etapas: (1) difusão simples da substância dos capilares peritubulares para o interstício renal e (2) movimento da substância através do epitélio tubular para o lúmen por transporte ativo ou passivo. As substâncias secretadas ativamente para os túbulos incluem os *íons potássio* e *hidrogênio*, bem como certos *ácidos e bases orgânicos*.

Reabsorção de Solutos e Água dos Túbulos para os Capilares Peritubulares

Para ser reabsorvida, uma substância precisa, em primeiro lugar, ser transportada através da membrana epitelial dos túbulos renais até o líquido intersticial e, em seguida, ser transportada através da membrana dos capilares peritubulares de volta para o sangue. Os solutos podem ser transportados através das membranas celulares *(via transcelular)* por transporte ativo ou passivo ou através dos espaços juncionais presentes entre as células *(via paracelular)* por transporte passivo; a água é transportada através das células epiteliais e também entre elas por osmose.

Depois de serem absorvidos para os líquidos intersticiais, a água e os solutos são transportados através da parede

dos capilares peritubulares por *ultrafiltração (bulk flow)*, que é um processo mediado pelas forças hidrostáticas e coloidosmóticas. Ao contrário dos capilares glomerulares, que filtram grandes quantidades de líquido e soluto, os capilares peritubulares têm uma grande força reabsortiva que desloca rapidamente líquido e solutos do interstício para o sangue.

As Taxas de Reabsorção das Substâncias São Seletivas e Altamente Variáveis.

Algumas substâncias filtradas, como a glicose e os aminoácidos, são quase totalmente reabsorvidas pelos túbulos e, por essa razão, sua taxa de excreção urinária é praticamente zero (Tabela 27-1).

Tabela 27-1 Taxas de Filtração, Reabsorção e Excreção de Várias Substâncias pelos Rins

Substância	Quantidade Filtrada	Quantidade Reabsorvida	Quantidade Excretada	% da Carga Filtrada que é Reabsorvida
Glicose (g/dia)	180	180	0	100
Bicarbonato (mmol/dia)	4.320	4.318	2	> 99,9
Sódio (mmol/dia)	25.560	25.410	150	99,4
Cloreto (mmol/dia)	19.440	19.260	180	99,1
Ureia (g/dia)	46,8	23,4	23,4	50
Creatinina (g/dia)	1,8	0	1,8	0

A maioria dos íons do plasma, como o sódio, o cloreto e o bicarbonato, também é altamente reabsorvida dos túbulos, porém as taxas de reabsorção e de excreção urinária desses íons variam de acordo com as necessidades do corpo. Os produtos residuais do metabolismo, como a ureia e a creatinina, são pouco reabsorvidos e são excretados em quantidades relativamente grandes. A reabsorção tubular é altamente seletiva e isso permite aos rins regular a excreção das substâncias de modo independente umas das outras.

O Transporte Ativo Requer Energia e Pode Deslocar Solutos contra um Gradiente Eletroquímico.

O transporte diretamente acoplado a uma fonte de energia, como a hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP), é denominado *transporte ativo primário*. Um bom exemplo é a *bomba*

de sódio-potássio ATPase, que desempenha um papel importante na reabsorção de íons sódio em muitas partes do néfron. Nos lados basal e lateral das células epiteliais dos túbulos, a *membrana basolateral* tem um extenso sistema de sódio-potássio ATPase que hidrolisa ATP e utiliza a energia liberada para transportar íons sódio do interior da célula para o interstício. Ao mesmo tempo, o potássio é transportado do interstício para o interior da célula. Esse bombeamento de sódio para fora da célula através da membrana basolateral favorece a difusão passiva de sódio para dentro da célula através da *membrana luminal* (o lado da célula voltado para o lúmen tubular) e a difusão passiva de potássio da célula para o lúmen tubular.

Em certas partes do néfron, há mecanismos adicionais que deslocam grandes quantidades de sódio para dentro da célula. Nos túbulos proximais, há uma extensa *borda em escova* no lado luminal da membrana que multiplica essa superfície em 20 vezes. Há também *proteínas transportadoras de sódio* que se ligam a íons sódio na superfície luminal da membrana e os liberam no lado interno da célula, ou seja, ocorre a *difusão facilitada* de sódio através da membrana para o interior da célula. Essas proteínas transportadoras de sódio também são importantes para o transporte ativo secundário de outras substâncias, como a glicose e os aminoácidos.

A Reabsorção Ativa Secundária de Glicose e Aminoácidos Ocorre através da Membrana dos Túbulos Renais.

Durante o transporte ativo secundário, duas ou mais substâncias interagem com uma proteína de membrana específica e são cotransportadas juntas através da membrana. Quando uma das substâncias (p. ex., o sódio) se difunde a favor de seu gradiente eletroquímico, a energia liberada é utilizada para conduzir outra substância (p.ex., a glicose) contra seu gradiente eletroquímico. O transporte ativo secundário não requer energia diretamente do ATP ou de outras fontes de fosfato de alta energia; em vez disso, a energia utilizada é aquela liberada pela difusão facilitada simultânea de outra substância transportada a favor de seu próprio gradiente eletroquímico.

As Substâncias Transportadas Ativamente com Frequência Apresentam um Transporte Máximo.

Muitos dos nutrientes, como a glicose e os aminoácidos, são reabsorvidos por transporte ativo secundário com o sódio. Em muitos casos, a reabsorção dessas substâncias apresenta um *transporte máximo*, que equivale à taxa máxima de reabsorção. Quando a carga filtrada de tais substâncias excede o transporte máximo, a quantidade em excesso é excretada. O *limiar* corresponde à carga tubular na qual o transporte máximo é excedido em um ou mais néfrons e, como consequência, a substância em excesso aparece na urina. O limiar geralmente é atingido com uma carga tubular ligeiramente mais baixa do que o transporte máximo, porque nem todos os néfrons têm o mesmo transporte máximo, sendo que alguns

néfrons excretam uma determinada substância, como a glicose, antes de outros terem alcançado seu transporte máximo.

A Reabsorção Passiva de Água por Osmose Está Acoplada à Reabsorção de Sódio.

Quando solutos são transportados para fora do túbulo por transporte ativo primário ou secundário, suas concentrações diminuem no interior do túbulo e aumentam no interstício. Como consequência, surge uma diferença de concentração que provoca a osmose de água na mesma direção em que os solutos são transportados – do lúmen tubular para o interstício. Algumas partes dos túbulos renais, principalmente os *túbulos proximais*, são altamente permeáveis à água, e a reabsorção ocorre tão rapidamente que existe apenas um pequeno gradiente de concentração através da membrana. Entretanto, nas *alças de Henle ascendentes*, a permeabilidade à água é sempre baixa, por isso, quase não ocorre reabsorção de água, apesar da presença de um gradiente osmótico considerável. Nos *túbulos distais*, *túbulos coletores* e *ductos coletores*, a permeabilidade à água depende da presença ou ausência do *hormônio antidiurético* (ADH). Na presença de ADH, esses segmentos do túbulo renal são altamente permeáveis à água.

Alguns Solutos São Reabsorvidos por Difusão Passiva.

Quando o sódio, um íon positivo, é reabsorvido através da célula tubular, íons negativos, como o *cloreto*, tendem a se difundir passivamente pela via paracelular (entre as células). A reabsorção adicional de cloreto também ocorre em razão

do gradiente de concentração que surge quando a água do túbulo é reabsorvida por osmose, como consequência, aumenta a concentração dos íons cloreto no lúmen tubular.

Substâncias sem carga, como a *ureia*, também são reabsorvidas passivamente pelo túbulo, porque a reabsorção osmótica de água tende a concentrar esses solutos no lúmen tubular, fato que favorece sua difusão para o interstício renal. A ureia e muitos outros produtos residuais não permeiam o túbulo tão rapidamente quanto a água, o que permite que grandes quantidades dessas substâncias sejam excretadas na urina.

Reabsorção e Secreção ao Longo de Diferentes Partes do Néfron (p. 347)

Os Túbulos Proximais Têm Alta Capacidade de Reabsorção.

Cerca de 65% da carga filtrada de água, sódio, cloreto, potássio e vários outros eletrólitos são reabsorvidos nos túbulos proximais. Portanto, uma função importante desses túbulos consiste em preservar as substâncias necessárias para o corpo, como a glicose, os aminoácidos, as proteínas, a água e os eletrólitos. Por outro lado, os túbulos proximais não são tão permeáveis aos produtos residuais do corpo e reabsorvem uma porcentagem muito menor da carga filtrada dessas substâncias.

A Alça de Henle Tem Três Segmentos Funcionalmente Distintos: o Segmento Fino Descendente, o Segmento Fino Ascendente e o Segmento Espesso Ascendente.

A alça de Henle mergulha na parte interna do rim, a medula renal, e desempenha um papel importante na formação da urina concentrada. O *segmento fino da alça de Henle descendente* é altamente permeável à água, que é rapidamente reabsorvida do líquido tubular para dentro do interstício hiperosmótico (a osmolaridade sobe para 1.200-1.400 mOsm/L no interior da medula renal); cerca de 20% do volume do filtrado glomerular são reabsorvidos no segmento fino da alça de Henle descendente e, como consequência, o líquido tubular torna-se hiperosmótico à medida que se desloca na direção do interior da medula renal.

Nos *segmentos fino e espesso da alça de Henle ascendente*, a permeabilidade à água é praticamente zero, porém grandes quantidades de sódio, cloreto e potássio são reabsorvidas e, dessa forma, o líquido tubular torna-se diluído (hipotônico) à medida que segue de volta para o córtex. Ao mesmo tempo, o transporte ativo de cloreto de sódio do segmento espesso da alça de Henle ascendente para o interstício eleva bastante a concentração desses íons no líquido intersticial da medula renal. Como no túbulo proximal, a reabsorção de cloreto de sódio na alça de Henle está intimamente relacionada à atividade da bomba de sódio-potássio ATPase da membrana basolateral. Além disso, o cloreto de sódio é transportado rapidamente através da membrana luminal por um *cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio*. Cerca de 25% das cargas filtradas de sódio, cloreto e potássio são reabsorvidas na alça de Henle, principalmente no segmento espesso

ascendente. Quantidades consideráveis de outros íons, como o cálcio, o bicarbonato e o magnésio, também são reabsorvidas no segmento espesso da alça de Henle ascendente.

O segmento espesso da alça de Henle ascendente é o local de ação dos potentes *"diuréticos de alça"* como a furosemida (Lasix), o ácido etacrínico e a bumetanida, que inibem o cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio.

A Porção Inicial do Túbulo Distal Dilui o Líquido Tubular.

O segmento espesso da alça de Henle ascendente esvazia-se no túbulo distal. A primeira porção do túbulo distal forma parte do *complexo justaglomerular*, que controla por *feedback* a taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo sanguíneo do mesmo néfron, conforme descrito no Capítulo 26. A porção seguinte do túbulo distal apresenta muitas das características da alça de Henle ascendente e reabsorve avidamente a maioria dos íons; contudo, é praticamente impermeável à água e à ureia. Por essa razão, é conhecida como *segmento de diluição*; ela também dilui o líquido tubular. O líquido que deixa essa parte do néfron geralmente tem uma osmolaridade baixa, de cerca de 100 mOsm/L.

Um *cotransportador de cloreto de sódio* transporta cloreto de sódio do lúmen para o interior das células epiteliais da porção inicial do túbulo distal. Os *diuréticos tiazídicos*, utilizados no tratamento de distúrbios como a hipertensão e a insuficiência cardíaca, inibem o cotransportador de cloreto de sódio.

A Porção Final do Túbulo Distal e o Túbulo Coletor Cortical São Similares.

A segunda metade dos túbulos distais e os túbulos coletores corticais têm características funcionais semelhantes. Sob o ponto de vista anatômico, são compostos por dois tipos distintos de células: pelas *células principais*, que absorvem sódio e água do lúmen e secretam potássio para o lúmen, e pelas *células intercaladas*, que absorvem íons potássio e secretam íons hidrogênio para o lúmen tubular.

As membranas tubulares de ambos os segmentos são quase totalmente impermeáveis à ureia, e sua permeabilidade à água é controlada pela concentração de ADH. Quando os níveis de ADH estão altos, esses segmentos são altamente permeáveis à água. A reabsorção de sódio e a secreção de potássio pelas células principais são controladas pelo hormônio *aldosterona*. A secreção de íons hidrogênio pelas células intercaladas desempenha um papel importante na regulação ácido-base dos líquidos corporais (discutido mais adiante).

As células principais são os sítios de ação primários dos *diuréticos poupadores de potássio*, que incluem a *espironolactona* e a *eplerenona* (antagonistas dos efeitos da aldosterona sobre os receptores mineralocorticoides) e *amilorida* (um bloqueador de canais de sódio).

Os Ductos Coletores Medulares São os Sítios Finais para o Processamento da Urina.

Embora os ductos coletores medulares reabsorvam menos de 10% da água e do sódio filtrados, eles são extremamente importantes para determinar a quantidade final de água e

solutos eliminada pela urina. Algumas características especiais desse segmento tubular são apresentadas a seguir:

1. Sua permeabilidade à água é controlada pelo ADH; quando o nível de ADH é alto, a água é reabsorvida rapidamente e, como consequência, ocorre redução do volume de urina e concentração da maioria dos solutos na urina.
2. O ducto coletor medular é altamente permeável à ureia, e existem *transportadores de ureia* especiais que facilitam sua difusão através das membranas luminal e basolateral. Portanto, parte da ureia do túbulo é absorvida para o interstício medular e ajuda a elevar a osmolalidade da medula renal, o que contribui para a capacidade dos rins de formar urina concentrada.
3. Secreta íons hidrogênio contra um grande gradiente de concentração e, dessa forma, desempenha um papel-chave na regulação ácido-base.

Regulação da Reabsorção Tubular (p. 353)

Por ser fundamental a manutenção de um equilíbrio rigoroso entre a reabsorção tubular e a filtração glomerular, existem múltiplos mecanismos de controle nervosos, hormonais e locais que regulam a taxa de reabsorção tubular e a TFG. Uma característica importante da reabsorção tubular é que a excreção de água e solutos pode ser regulada de modo independente, sobretudo, por meio do controle hormonal.

Equilíbrio Glomerulotubular – A Capacidade do Túbulo para Elevar sua Taxa de Reabsorção em Resposta a um Aumento da Carga Tubular.

Quando a TFG se eleva, a taxa absoluta de reabsorção tubular aumenta quase proporcionalmente à elevação da TFG. O equilíbrio glomerulotubular ajuda a evitar a sobrecarga das partes mais distais do túbulo renal quando a TFG aumenta; contudo, o equilíbrio glomerulotubular não impede totalmente que as mudanças na TFG alterem a excreção urinária.

As Forças Físicas Presentes nos Capilares Peritubulares e no Líquido Intersticial Renal Influenciam a Reabsorção Tubular.

À medida que o filtrado glomerular passa pelos os túbulos renais, mais de 99% da água e a maior parte dos solutos são reabsorvidos – primeiro para o interstício renal e, em seguida, para os capilares peritubulares. Do fluido que é normalmente filtrado pelos capilares glomerulares (125 mL/min), aproximadamente 124 mL/min são reabsorvidos e seguem para os capilares peritubulares.

A reabsorção para os capilares peritubulares é regulada por pressões hidrostáticas e coloidosmóticas que atuam através dos capilares e pelo coeficiente de filtração capilar (K_f), conforme ilustra a relação a seguir:

$$\text{Reabsorção} = K_f\,(P_C - P_{fi} - \pi_C + \pi_{li})$$

onde P_C é a pressão hidrostática do capilar peritubular, P_{fi} é a pressão hidrostática do líquido intersticial, π_C é a pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas do capilar peritubular e π_{li} é a pressão coloidosmótica das proteínas do

interstício renal. Os dois fatores determinantes primários da reabsorção para os capilares peritubulares influenciados diretamente pelas alterações hemodinâmicas renais são as pressões hidrostática e coloidosmótica dos capilares peritubulares. A pressão hidrostática dos capilares peritubulares é, por sua vez, influenciada pela (1) pressão arterial e (2) pela resistência das arteríolas aferentes e eferentes (Tabela 27-2).

Tabela 27-2 Fatores que Podem Influenciar a Reabsorção nos Capilares Peritubulares

$\uparrow P_C \rightarrow \downarrow$ Reabsorção
$\downarrow R_A \rightarrow \uparrow P_C$
$\downarrow R_E \rightarrow \uparrow P_C$
$\uparrow$Pressão arterial $\rightarrow \uparrow P_C$
$\uparrow \pi_C \rightarrow \uparrow$Reabsorção
$\uparrow \pi_A \rightarrow \uparrow \pi_C$
$\uparrow$FF $\rightarrow \uparrow \pi_C$
$\uparrow$Coeficiente de filtração capilar $\rightarrow$ $\uparrow$Reabsorção

π_C, pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares; π_A, pressão coloidosmótica sistêmica do plasma; FF, fração de filtração; P_C, pressão

hidrostática dos capilares peritubulares; R_A e R_E, resistências das arteríolas aferentes e eferentes, respectivamente.

A pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares é influenciada pela (1) pressão coloidosmótica do plasma sistêmica e (2) pela *fração de filtração*, que corresponde à razão TFG/fluxo plasmático renal. Quanto maior for a fração de filtração, maior será a fração do plasma filtrada através dos capilares glomerulares; consequentemente, mais concentradas tornam-se as proteínas do plasma que ficam para trás. Portanto, um aumento na fração de filtração tende a elevar a taxa de reabsorção para os capilares peritubulares.

A Elevação da Pressão Arterial Reduz a Reabsorção Tubular.

Mesmo pequenas elevações da pressão arterial são capazes de aumentar as taxas de excreção urinária de sódio e água, fenômenos conhecidos como *natriurese por pressão* e *diurese por pressão*, respectivamente. Existem três mecanismos primários que fazem a elevação da pressão arterial aumentar a excreção urinária:

1. A elevação da pressão arterial provoca pequenos aumentos no fluxo sanguíneo renal e na TFG; em rins normais, a TFG e o fluxo sanguíneo renal geralmente sofrem mudanças de menos de 10% quando a pressão arterial está entre 75 e 160 mmHg, isso ocorre por causa dos mecanismos autorreguladores discutidos no Capítulo 26.
2. A elevação da pressão arterial aumenta a pressão hidrostática dos capilares peritubulares, sobretudo dos *vasos retos* da medula renal; esse aumento da pressão

hidrostática, por sua vez, diminui a reabsorção para os capilares peritubulares, o que aumenta o vazamento de sódio de volta para o lúmen tubular; como consequência, ocorre diminuição da reabsorção efetiva de sódio e água e aumento do débito urinário.

3. A elevação da pressão arterial também diminui a formação de angiotensina II, o que reduz consideravelmente a reabsorção de sódio pelos túbulos renais (discutido mais adiante).

A Aldosterona Aumenta a Reabsorção de Sódio e a Secreção de Potássio.

A aldosterona, secretada pelo córtex das glândulas suprarrenais, atua sobre os *receptores de mineralocorticoides*, especialmente sobre aqueles das *células principais* do túbulo coletor cortical estimulando a bomba de sódio-potássio ATPase, que aumenta a reabsorção de sódio presente no túbulo e a secreção de potássio para o túbulo. Na ausência de aldosterona, como ocorre na destruição ou no mau funcionamento das glândulas suprarrenais *(doença de Addison)*, ocorre uma perda acentuada de sódio do corpo e acúmulo de potássio. Por outro lado, a secreção excessiva de aldosterona, como ocorre em pacientes com tumores suprarrenais *(síndrome de Conn)*, está associada à retenção de sódio e à depleção de potássio.

A Angiotensina II Aumenta a Reabsorção de Sódio e Água.

A angiotensina II, o hormônio de retenção de sódio mais potente do corpo, aumenta a reabsorção de sódio e água por meio de três efeitos principais:

1. A angiotensina II estimula a secreção de aldosterona, o que, por sua vez, aumenta a reabsorção de sódio.
2. A angiotensina II contrai as arteríolas eferentes, como consequência, diminui o fluxo sanguíneo renal, o que reduz a pressão hidrostática dos capilares peritubulares e aumenta a fração de filtração; esses dois efeitos tendem a aumentar a força reabsortiva nos capilares peritubulares e a reabsorção tubular de sódio e água.
3. A angiotensina II estimula diretamente a reabsorção de sódio na maioria dos segmentos tubulares.

Essas múltiplas ações da angiotensina II fazem com que os rins retenham quantidades consideráveis de sódio e água em circunstâncias associadas à pressão arterial baixa, ao volume reduzido de líquido extracelular ou a ambos, como ocorre em hemorragias ou na perda de sal e água dos líquidos corporais.

O ADH Aumenta a Reabsorção de Água.

O ADH, secretado pela parte posterior da hipófise, aumenta a permeabilidade dos túbulos distais, túbulos coletores e ductos coletores à água. Por conseguinte, essas porções do néfron reabsorvem água avidamente e formam uma urina altamente concentrada. Esses efeitos ajudam o corpo a

conservar água em situações como a desidratação, que estimula muito a secreção de ADH. Na ausência de ADH, essas porções dos néfrons são praticamente impermeáveis à água e, como consequência, os rins excretam grandes quantidades de urina diluída.

O Peptídio Natriurético Atrial Diminui a Reabsorção de Sódio e Água.

Células específicas dos átrios cardíacos secretam um peptídio denominado *peptídio natriurético atrial* quando são distendidas como resultado da expansão do volume plasmático. Níveis elevados desse peptídio inibem a reabsorção de sódio e água pelos túbulos renais, como consequência, ocorre um aumento da excreção de sódio e água.

O Hormônio Paratireóideo Aumenta a Reabsorção de Cálcio e Diminui a Reabsorção de Fosfato.

O hormônio paratireóideo é um dos hormônios reguladores de cálcio e fosfato mais importantes do corpo. Sua principal ação nos rins é aumentar a reabsorção de cálcio, sobretudo nos túbulos distais. Outra ação do hormônio paratireóideo é a inibição da reabsorção de fosfato pelo túbulo proximal.

A Ativação do Sistema Nervoso Simpático Aumenta a Reabsorção de Sódio.

A estimulação do sistema nervoso simpático contrai as arteríolas aferentes e eferentes e, dessa forma, reduz a TFG. Ao mesmo tempo, a ativação simpática aumenta diretamente a reabsorção de sódio no túbulo proximal, na alça de Henle

ascendente e no túbulo distal enquanto estimula a liberação de renina e a formação de angiotensina II.

O Uso de Métodos de Depuração para Quantificar a Função Renal (p. 358)

A Depuração Renal É o Volume de Plasma que É Totalmente Depurado de uma Substância a Cada Minuto.

Para uma dada substância X, a depuração renal é definida como a razão entre a taxa de excreção da substância X e sua concentração no plasma, conforme mostrado pela relação a seguir:

$$C_X = (U_X \times V) / P_X$$

onde C_X é a depuração renal em mililitros por minuto, $U_X \times V$ é a taxa de excreção da substância X (U_X é a concentração de X na urina e V é a velocidade do fluxo urinário em mililitros por minuto) e P_X é a concentração plasmática de X. As depurações renais podem ser utilizadas para quantificar diversos aspectos das funções renais, que incluem as taxas de filtração glomerular, de reabsorção tubular e de secreção tubular de várias substâncias.

A Depuração Renal da Creatinina ou da Inulina Pode Ser Utilizada para Calcular a TFG.

A *creatinina*, um subproduto do metabolismo dos musculoesqueléticos, é filtrada no glomérulo, porém não é reabsorvida nem secretada de modo apreciável pelos túbulos; portanto, os 125 mL de plasma filtrados nos rins a cada minuto

(TFG) ficam totalmente depurados da creatinina. Isso significa que a depuração da creatinina é quase igual à TFG. Por essa razão, a depuração da creatinina é utilizada com frequência como um índice da TFG. A depuração da *inulina* é uma medida até mais precisa da TFG. Essa substância é um polissacarídeo que não é reabsorvido nem secretado pelos túbulos renais.

A Depuração Renal do Ácido Paraminoipúrico (PAH) Pode Ser Utilizada para Calcular o Fluxo Plasmático Renal.

Algumas substâncias, como o PAH, são filtradas livremente e não são reabsorvidas pelos túbulos, mas são secretadas dentro dos túbulos; portanto, a depuração renal dessas substâncias é maior do que a TFG. De fato, cerca de 90% do plasma que flui pelo rim é totalmente depurado do PAH, e a depuração renal do PAH (C_{PAH}) pode ser utilizada para calcular o fluxo plasmático renal, como mostrado a seguir:

$$C_{PAH} = (U_{PAH} \times V) / P_{PAH} \text{ ? Fluxo Plasmático Renal}$$

onde U_{PAH} e P_{PAH} correspondem, respectivamente, às concentrações de PAH na urina e no plasma, e V é a taxa do fluxo urinário.

A *fração de filtração* é dada pela razão entre a TFG e o fluxo plasmático renal. Se o fluxo plasmático renal for de 650 mL/min e a TFG for igual a 125 mL/min, a fração de filtração será igual a 125/650, ou seja, 0,19.

A Reabsorção ou a Secreção Tubulares Podem Ser Calculadas a partir das Depurações Renais.

A taxa de depuração das substâncias totalmente reabsorvidas dos túbulos (p. ex., aminoácidos, glicose) é igual a zero, porque a taxa de secreção urinária é zero. A taxa de depuração das substâncias altamente reabsorvidas (p. ex., sódio) geralmente é menor do que 1% da TFG, ou seja, menos de 1 mL/min. Em geral, os produtos residuais do metabolismo, como a ureia, são muito pouco reabsorvidos e têm taxas de depuração relativamente elevadas.

A taxa de reabsorção tubular é calculada como a diferença entre a taxa de filtração de uma substância ($TFG \times P_X$) e a sua taxa de excreção urinária ($U_X \times V$), como mostrado a seguir:

$$\text{Reabsorção}_X = (TFG \times P_X) - (U_X \times V)$$

Se a taxa de excreção urinária de uma substância é maior do que sua carga filtrada, então a taxa na qual ela aparece na urina representa a soma da taxa de filtração glomerular com a secreção tubular; a taxa de secreção tubular é, portanto, a diferença entre a taxa de excreção urinária de uma substância e a taxa na qual ela é filtrada, conforme mostrado a seguir:

$$\text{Secreção}_X = (U_X \times V) - (TFG \times P_X)$$

CAPÍTULO 28

Concentração e Diluição da Urina; Regulação da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

Para funcionar de forma adequada, as células precisam estar banhadas em um líquido extracelular que tenha uma concentração relativamente constante de eletrólitos e outros solutos. A concentração total dos solutos no líquido extracelular (a osmolaridade) é determinada pela quantidade de soluto dividida pelo volume do líquido extracelular. Os solutos mais abundantes do líquido extracelular são o sódio e o cloreto; em grande parte, a osmolaridade do líquido extracelular é determinada pelas quantidades extracelulares de

cloreto de sódio e água, que são estabelecidas pelo equilíbrio entre a ingestão e a excreção dessas substâncias.

Neste capítulo, serão discutidos os mecanismos que permitem aos rins excretar urina diluída ou concentrada e, portanto, regular a concentração de sódio e a osmolaridade do líquido extracelular. Também serão abordados os mecanismos que controlam a ingestão de líquidos.

Os Rins Excretam o Excesso de Água Formando Urina Diluída (p. 363)

Quando há excesso de água no corpo, os rins são capazes de excretar urina com uma osmolaridade baixa que chega a 50 mOsm/L. Porém, quando há deficiência de água, os rins são capazes de excretar urina com uma concentração elevada que chega a 1.200 a 1.400 mOsm/L. Também é importante o fato de os rins serem capazes de excretar um grande volume de urina diluída ou um pequeno volume de urina concentrada sem que haja mudança significativa na taxa de excreção dos solutos.

O Hormônio Antidiurético Controla a Concentração da Urina.

Quando a osmolaridade dos líquidos corporais se eleva acima do normal, a parte posterior da hipófise secreta mais hormônio antidiurético (ADH), o que aumenta a permeabilidade dos túbulos distais e dos ductos coletores à água. Como consequência, grandes quantidades de água são reabsorvidas, e o volume de urina diminui sem que ocorra mudança acentuada na excreção renal dos solutos.

Quando há excesso de água no corpo e a osmolaridade do líquido extracelular está reduzida, a secreção de ADH diminui, o que reduz a permeabilidade à água dos túbulos distais e dos ductos coletores, provocando a excreção de grandes quantidades de urina diluída.

A Urina Diluída Resulta da Diminuição Tanto do ADH Quanto da Reabsorção de Água.

Quando o filtrado glomerular é formado, sua osmolaridade é quase igual à do plasma (300 mOsm/L). À medida que o líquido flui pelos túbulos proximais, os solutos e a água são reabsorvidos em proporções iguais e ocorre pouca alteração na osmolaridade. Conforme o líquido desce pela alça de Henle descendente, a água é reabsorvida e o líquido tubular entra em equilíbrio com o líquido intersticial circundante, que é extremamente hipertônico (osmolaridade com valores altos como 1.200 a 1.400 mOsm/L). Na alça de Henle ascendente, sobretudo no segmento espesso, o sódio, o potássio e o cloreto são reabsorvidos avidamente, porém, como essa parte do túbulo é impermeável à água, mesmo na presença de ADH, o líquido tubular torna-se mais diluído enquanto se dirige para a parte inicial do túbulo distal. *Independentemente da presença de ADH, o líquido que deixa a parte inicial do túbulo distal é hipo-osmótico e sua osmolaridade é baixa, em torno de 1/3 da osmolaridade do plasma*.

Conforme o líquido diluído da parte inicial do túbulo distal passa para a parte final do túbulo contorcido distal e para os ductos coletores corticais e medulares, ocorre reabsorção adicional de cloreto de sódio e outros solutos. Na ausência de ADH, o túbulo é relativamente impermeável à água,

e a reabsorção extra de solutos deixa o líquido tubular ainda mais diluído, de tal modo que sua osmolaridade cai até valores como 50 mOsm/L. Essa incapacidade de reabsorver água e a reabsorção continuada de solutos levam a um grande volume de urina diluída (Figura 28-1).

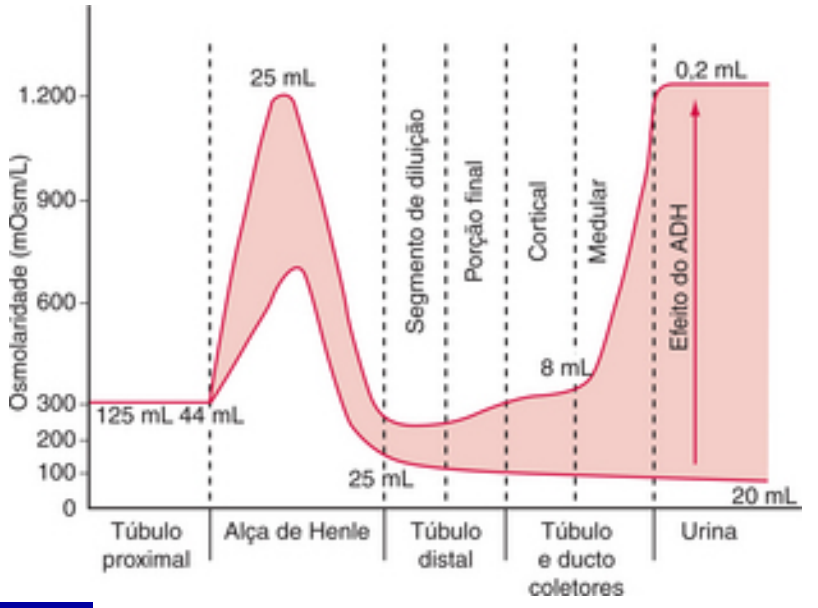


Figura 28-1 Alterações da osmolaridade do líquido tubular conforme ele passa pelos segmentos tubulares na presença de níveis elevados de hormônio antidiurético (ADH) e na ausência de ADH. Os valores numéricos indicam os volumes aproximados em mililitros por minuto ou as osmolaridades em miliosmóis por litro do líquido que flui pelos diferentes segmentos tubulares.

Os Rins Conservam Água Excretando Urina Concentrada (p. 365)

Quando há uma deficiência de água no corpo e elevação na osmolaridade do plasma e nos níveis de ADH, os rins formam urina concentrada por continuar a excreção de solutos ao mesmo tempo em que aumentam a reabsorção de água e

reduzem o volume de urina. Os *dois requisitos básicos para formar a urina concentrada* são apresentados a seguir:

- *Alto nível de ADH*, que permite que os túbulos distais e os túbulos coletores reabsorvam água avidamente.
- *Líquido intersticial da medula renal com osmolaridade elevada.*

O líquido tubular que sai da alça de Henle normalmente é diluído, com uma osmolaridade baixa de cerca de 100 mOsm/L. O interstício medular que circunda os túbulos coletores da medula renal normalmente é bastante concentrado com sódio e ureia por causa da ação do *sistema multiplicador de contracorrente*, que depende das características especiais da permeabilidade da alça de Henle. Conforme o líquido flui para os túbulos distais e, em seguida, para os túbulos e ductos coletores, a água é reabsorvida até que a osmolaridade do líquido tubular se equilibre com a osmolaridade do líquido intersticial da medula circundante. Esse processo gera uma urina altamente concentrada, com osmolaridade de 1.200 a 1.400 mOsm/L quando níveis elevados de ADH estão presentes (Figura 28-1).

O Sistema Multiplicador de Contracorrente Eleva a Osmolaridade da Medula Renal.

Para a medula renal aumentar sua osmolaridade até a faixa de 1.200 a 1.400 mOsm/L, o interstício medular precisa acumular muito mais solutos do que água. Tão logo isso ocorra, a osmolaridade elevada é mantida pelo equilíbrio entre a entrada e a saída de solutos e água da medula.

Os principais fatores que contribuem para o aumento da concentração de solutos na medula renal são:

- Transporte ativo de íons sódio e cotransporte de íons potássio, cloreto e outros íons do segmento espesso da alça de Henle ascendente para o interstício da medula.
- Transporte ativo de íons dos ductos coletores para o interstício da medula.
- Difusão facilitada de grandes quantidades de ureia dos ductos coletores da medula interna para o interstício medular.
- Difusão de apenas pequenas quantidades de água dos túbulos coletores da medula para o interstício, em um grau muito menor do que a reabsorção de solutos para o interstício medular, e praticamente nenhuma difusão de água do da alça de Henle ascendente para a medula.

A Troca por Contracorrente nos Vasos Retos Mantém a Hiperosmolaridade da Medula Renal.

Existem duas características especiais dos *vasos retos* (que conduzem o sangue para a medula renal) e que ajudam a manter as concentrações de solutos elevadas:

1. *O fluxo sanguíneo nos vasos retos é baixo*, respondendo por apenas 1% a 2% do fluxo sanguíneo renal total. Esse fluxo lento é suficiente para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos e ajuda a minimizar a perda de solutos pelo interstício medular.
2. *Os vasos retos atuam como trocadores de contracorrente* minimizando a remoção de solutos do interstício medular.

Essa característica da troca por contracorrente se deve à forma em U dos capilares dos vasos retos.

Conforme o sangue desce para o interior da medula, torna-se mais concentrado, porque os capilares dos vasos retos são altamente permeáveis à água e aos solutos. Contudo, à medida que o sangue sobe de volta para o córtex, torna-se menos concentrado, porque os solutos se difundem de volta para o interstício medular e a água se desloca para dentro dos vasos retos. Embora haja troca de grande quantidade de líquidos e solutos através dos vasos retos, a perda efetiva de solutos do líquido intersticial é pequena.

Quantificação da Concentração e da Diluição Renais da Urina – Depuração da "Água Livre" e Depuração Osmolar (p. 372)

Quando a urina é diluída, excreta mais água do que solutos. Por outro lado, quando a urina é concentrada, excreta mais solutos do que água. A velocidade na qual os solutos são depurados do sangue pode ser expressa como *depuração osmolar* (C_{osm}), que corresponde ao volume de plasma depurado dos solutos por minuto:

$$C_{osm} = (U_{osm} \times V) / P_{osm}$$

onde U_{osm} é a osmolaridade da urina, V é a taxa de fluxo urinário e P_{osm} é a osmolaridade do plasma.

As taxas relativas nas quais os solutos e a água são excretados podem ser calculadas utilizando-se o conceito de *depuração da água livre* (C_{H2O}), que é definido como a

diferença entre a excreção de água (velocidade do fluxo urinário) e a depuração osmolar.

$$C_{H2O} = V - C_{osm} = V - (U_{osm} \times V) / P_{osm}$$

A taxa de depuração da água livre é a velocidade na qual a água livre de solutos é excretada pelos rins. Quando a depuração da água livre é *positiva*, o excesso de água está sendo excretado pelos rins; quando a depuração da água livre é *negativa*, o excesso de solutos está sendo removido do sangue pelos rins e a água está sendo conservada.

Distúrbios da Capacidade de Concentração da Urina (p. 373)

O prejuízo da capacidade dos rins de concentrar a urina pode ocorrer em um ou mais dos distúrbios apresentados a seguir:

- *Secreção diminuída de ADH*, que é conhecida como *diabetes insípido "central"*. Esse distúrbio leva à incapacidade da hipófise posterior em produzir ou liberar ADH e resulta de lesões na cabeça, infecções ou anormalidades congênitas.
- *Incapacidade dos rins em responder ao ADH,* uma condição denominada *diabetes insípido "nefrogênico"*. Esse distúrbio pode ser causado pela falha do mecanismo de contracorrente em tornar o interstício da medula renal hiperosmótico ou pela falha dos túbulos distais e coletores e dos ductos coletores em responder ao ADH. Muitas *doenças renais são capazes de prejudicar o mecanismo de concentração*, sobretudo aquelas que lesam a medula renal. Além disso, *a diminuição do funcionamento da alça de*

Henle, como ocorre durante o uso dos diuréticos que inibem a reabsorção de eletrólitos neste segmento, são capazes de comprometer a capacidade de concentrar a urina. *Aumentos acentuados do fluxo sanguíneo na medula renal* podem "lavar" alguns dos solutos da medula renal e reduzir a capacidade máxima de concentração. Independentemente da quantidade de ADH presente, a concentração máxima da urina é limitada pelo grau de hiperosmolaridade do interstício medular.

Do mesmo modo, certas drogas, como o lítio (utilizado no tratamento dos distúrbios maníaco-depressivos) e as tetraciclinas (antibióticos empregados no tratamento de infecções), são capazes de comprometer a capacidade dos segmentos distais dos néfrons de responder ao ADH.

Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular (p. 373)

A regulação da osmolaridade do fluido extracelular e a concentração de sódio estão intimamente relacionadas porque o sódio é o cátion mais abundante do compartimento extracelular. A concentração de sódio do plasma é normalmente regulada dentro de um intervalo estreito que varia de 140 a 145 mEq/L, e sua concentração média é de aproximadamente 142 mEq/L. A osmolaridade é, em média, de 300 mOsm/L (cerca de 282 mOsm/L quando corrigida pela atração interiônica) e raramente muda mais de 2% a 3%.

Embora vários mecanismos controlem a quantidade de sódio e água excretada pelos rins, há dois sistemas primários

particularmente envolvidos na regulação da concentração de sódio e da osmolaridade do líquido extracelular: (1) o sistema de *feedback* osmorreceptores-ADH e (2) o mecanismo da sede.

O Sistema de *Feedback* Osmorreceptores-ADH

Quando a osmolaridade (concentração de sódio do plasma) se eleva acima do normal, o sistema de *feedback* osmorreceptores-ADH atua do seguinte modo:

- O aumento da osmolaridade do líquido extracelular estimula as *células osmorreceptoras* do hipotálamo anterior, próximo dos núcleos supraópticos, a enviar sinais retransmitidos para a hipófise posterior.
- Os potenciais de ação conduzidos para a hipófise posterior estimulam a liberação de ADH, que está armazenado em grânulos secretores das terminações nervosas.
- O ADH, que é transportado pelo sangue até os rins, aumenta a permeabilidade à água da porção final dos túbulos distais, dos túbulos coletores corticais e dos ductos coletores da medula.
- O aumento da permeabilidade à água dos segmentos distais do néfron provoca um aumento da reabsorção de água e excreção de um volume pequeno de urina concentrada. Como consequência, ocorre diluição dos solutos do líquido extracelular, o que corrige a concentração excessiva do líquido extracelular.

A sequência oposta de eventos ocorre quando o líquido extracelular se torna muito diluído (hiposmótico).

O ADH É Sintetizado nos Núcleos Supraópticos e Paraventriculares do Hipotálamo e Liberado pela Hipófise Posterior.

O hipotálamo contém dois tipos de neurônios grandes que sintetizam ADH: cerca de 5/6 do ADH são sintetizados nos *núcleos supraópticos* e cerca de 1/6 nos *núcleos paraventriculares*. Os dois grupos de núcleos possuem prolongamentos axonais que alcançam a parte posterior da hipófise. Assim que é sintetizado, o ADH desce pelos axônios de neurônios que terminam na hipófise posterior.

A secreção de ADH que ocorre em resposta a um estímulo osmótico é rápida, por isso, os níveis plasmáticos de ADH podem aumentar várias vezes em minutos, proporcionando um modo rápido de alterar a excreção renal de água.

Liberação de ADH por meio de Reflexos Cardiovasculares Desencadeados pela Queda da Pressão Arterial, pela Redução do Volume Sanguíneo ou por Ambas.

A liberação de ADH também é controlada por reflexos cardiovasculares, que incluem o *reflexo barorreceptor arterial* e o *reflexo cardiopulmonar*, abordados no Capítulo 18. Os estímulos aferentes, que são transportados pelos nervos vago e glossofaríngeo, chegam aos núcleos do trato solitário, e projeções desses núcleos retransmitem os sinais para os núcleos hipotalâmicos que controlam a síntese e a secreção de ADH. Quando a pressão arterial e o volume sanguíneo caem, como ocorre em casos de hemorragia, o aumento da secreção de ADH desencadeado por essas vias reflexas provoca um aumento da reabsorção de líquido pelos rins, o que ajuda a

restaurar a pressão arterial e o volume sanguíneo até níveis normais.

Embora a regulação diária normal da secreção do ADH seja realizada principalmente por mudanças na osmolaridade do plasma, grandes alterações no volume sanguíneo, como ocorre em casos de hemorragia, também produzem elevações acentuadas dos níveis de ADH.

Outros Estímulos que Provocam Secreção de ADH.

A Tabela 28-1 traz um resumo de vários fatores capazes de aumentar ou diminuir a secreção de ADH.

Tabela 28-1 Regulação da Secreção de ADH

Aumentode ADH	Diminuição de ADH
↑ Osmolaridade do plasma	↓ Osmolaridade do plasma
↓ Volume sanguíneo	↑ Volume sanguíneo
↓ Pressáo arterial	↑ Pressão arterial
Nauseas	–
Hipóxia	–

Drogas	Drogas
Morfina	Álcool
Nicotina	Clonidina (anti-hipertensivo)
Ciclofosfamida	Haloperidol (bloqueador da dopamina)

Importância da Sede no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular (p. 376)

Os rins minimizam a perda de líquidos por meio do sistema de *feedback* osmorreceptores-ADH; contudo, é necessário que haja uma ingestão adequada de líquidos para contrabalançar as perdas que normalmente ocorrem pela sudorese, pela respiração e pelo trato intestinal. A ingestão de líquidos é regulada pelo mecanismo da sede, que, junto com o sistema osmorreceptores-ADH, mantém um controle rigoroso da osmolaridade e da concentração de sódio do líquido extracelular.

Muitos dos estímulos envolvidos no controle da secreção do ADH também aumentam a sede, isto é, o desejo consciente de água (Tabela 28-2). Dois dos estímulos mais importantes para a sede são a elevação da osmolaridade do líquido extracelular e a redução do volume do líquido extracelular e da pressão arterial. Um terceiro estímulo

importante para a sede é a *angiotensina II*. Como a angiotensina II também é estimulada pelo volume sanguíneo baixo e pela pressão arterial baixa, seu efeito sobre a sede, bem como suas ações sobre os rins para diminuir a excreção de líquidos, ajuda a elevar o volume sanguíneo e a pressão arterial até níveis normais.

Tabela 28-2 Controle da Sede

Aumento da Sede	Diminuição da Sede
↑Osmolaridade do plasma	↓ Osmolaridade do plasma
↓ Volume sanguíneo	↑ Volume sanguíneo
↓ Pressão arterial	↑ Pressão arterial
↑ Angiotensina II plasmática	↓ Angiotensina II plasmática
Secura da boca	Distensão gástrica

Outros fatores que influenciam a ingestão de água incluem a secura da boca e das membranas mucosas do esôfago e o grau de distensão gástrica. Esses estímulos provenientes do trato gastrointestinal têm duração relativamente curta, e o desejo de beber só é totalmente satisfeito quando a

osmolaridade do plasma, o volume sanguíneo ou ambos retornam ao normal.

Os Mecanismos do ADH e da Sede Atuam Juntos para Controlar a Osmolaridade Extracelular.

Normalmente, esses dois mecanismos trabalham em paralelo para regular de modo preciso a osmolaridade e a concentração de sódio do líquido extracelular, apesar da ameaça constante de desidratação. Apesar dos desafios extras, como a alta ingestão de sal, esses mecanismos de *feedback* são capazes de manter a osmolaridade do plasma razoavelmente constante. Normalmente, quando um dos dois mecanismos falha, o outro ainda é capaz de manter a osmolaridade e a concentração de sódio extracelulares em níveis relativamente constantes, contanto que haja ingestão suficiente de líquidos para contrabalançar o volume urinário obrigatório diário e as perdas de água relacionadas à respiração, à sudorese e ao trato gastrointestinal. Entretanto, se ambos os mecanismos falharem simultaneamente, nem a concentração de sódio, nem a osmolaridade poderão ser controladas de modo adequado. Na ausência desses mecanismos, não existem outros mecanismos de *feedback* capazes de regular de maneira precisa a osmolaridade do plasma.

A Angiotensina II e a Aldosterona Normalmente não Desempenham um Papel Importante no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio Extracelulares.

Como discutido no Capítulo 27, a angiotensina II e a aldosterona são os dois reguladores hormonais mais importantes

da reabsorção tubular renal de sódio. Apesar da importância desses hormônios na regulação da *excreção* de sódio, eles não têm um efeito importante sobre a *concentração* de sódio do plasma, o que ocorre por duas razões:

1. A angiotensina II e a aldosterona aumentam a reabsorção de sódio e água pelos túbulos renais, o que causa um aumento do volume do líquido extracelular e da *quantidade* de sódio, mas provoca pouca alteração na *concentração* do sódio.
2. Contanto que os mecanismos do ADH e da sede estejam ativos, qualquer tendência de elevação da concentração plasmática de sódio é compensada pelo aumento da ingestão de água ou da secreção de ADH, o que tende a diluir o líquido extracelular até valores normais.

Sob condições extremas associadas à perda total da secreção de aldosterona resultante de adrenalectomia ou doença de Addison, há uma enorme perda de sódio pelos rins, o que pode causar diminuição da concentração de sódio no plasma. Uma das razões para isso é que grandes perdas de sódio são acompanhadas pela redução drástica do volume e diminuição da pressão arterial, as quais podem ativar o mecanismo da sede e levar a uma diluição adicional da concentração plasmática de sódio, apesar do aumento da ingestão de água ajudar a minimizar a redução do volume dos líquidos corporais. Existem condições extremas nas quais a concentração plasmática de sódio pode mudar de maneira significativa, mesmo quando o mecanismo ADH-sede funciona adequadamente. Apesar disso, o mecanismo ADH-sede é de longe o sistema de retroalimentação mais potente do

corpo para controlar a osmolaridade e a concentração de sódio extracelulares.

CAPÍTULO 29

Regulação Renal de Potássio, Cálcio, Fosfato e Magnésio: Integração de Mecanismos Renais para o Controle do Volume Sanguíneo e do Volume do Líquido Extracelular

Regulação da Concentração de Potássio no Líquido Extracelular e Excreção de Potássio (p. 381)

A concentração de potássio no líquido extracelular normalmente é regulada de maneira precisa em torno de 4,2 mEq/L, raramente subindo ou caindo mais de ±0,3 mEq/L. Uma das dificuldades na regulação da concentração de potássio é o fato de que cerca de 98% do potássio corporal total estão contidos nas células e apenas 2% no líquido extracelular. A incapacidade de livrar rapidamente o líquido extracelular do potássio ingerido todos os dias poderia resultar em *hipercalemia* (aumento da concentração plasmática de potássio), condição potencialmente fatal. Uma pequena perda de potássio do líquido extracelular poderia causar *hipocalemia* grave na ausência de respostas compensatórias rápidas.

A Distribuição Interna de Potássio É Regulada.

Depois de ingerir uma grande refeição, o aumento na concentração de potássio no líquido extracelular seria letal se o potássio ingerido não se movesse rapidamente para as células. Por exemplo, a absorção de 40 mmol de potássio (a quantidade contida em uma refeição rica em vegetais e frutas) para um volume de líquido extracelular de 14 L aumentaria a concentração plasmática de potássio em cerca de 2,9 mmol/L se todo o potássio permanecesse no compartimento extracelular. Porém, grande parte do potássio ingerido move-se rapidamente para o interior das células até que os rins consigam, com o tempo, eliminar o excesso. A Tabela 29-1 resume alguns dos fatores que podem

influenciar a distribuição de potássio entre os compartimentos intra e extracelulares.

Tabela 29-1 Fatores que Podem Alterar a Distribuição de Potássio entre o Líquido Intracelular e Extracelular

Fatores que desviam K^+ para o interior das células (diminuição de K^+ extracelular)	**Fatores que desviam K^+ para fora das células (aumento de K^+ extracelular)**
Insulina	Deficiência de insulina (diabetes melito)
Aldosterona	Deficiência de aldosterona (doença de Addison)
Estimulação beta-adrenérgica	Bloqueio beta-adrenérgico Lise celular
Alcalose	Exercício vigoroso Aumento da osmolaridade do

	líquido extracelular Acidose

O hormônio mais importante que aumenta a captação de potássio pelas células depois de uma refeição é a *insulina*. Em portadores de deficiência de insulina decorrente de diabetes melito, o aumento na concentração plasmática de potássio depois de uma refeição é bem maior do que o normal.

O aumento da ingesta de potássio também estimula a secreção de *aldosterona*, que aumenta a captação de potássio pela célula. A secreção excessiva de aldosterona, como a que ocorre na síndrome de Conn, está quase sempre associada à hipocalemia, em parte devido ao movimento de potássio extracelular para as células. Já pacientes com deficiência de produção de aldosterona (doença de Addison), com frequência, sofrem hipercalemia significante decorrente do acúmulo de potássio no espaço extracelular, bem como de retenção renal de potássio.

A *acidose* metabólica aumenta a concentração de potássio extracelular em parte por causar perda de potássio das células, enquanto que a *alcalose metabólica* diminui a concentração de potássio no líquido extracelular.

As *lesões celulares* podem causar a liberação de grandes quantidades de potássio das células para o compartimento extracelular, o que pode ocasionar hipercalemia significante

se grandes quantidades de tecido estiverem destruídas, como ocorre na lesão muscular grave ou na lise de eritrócitos.

O *exercício extenuante* pode causar hipercalemia pela liberação de potássio do musculoesquelético.

O *aumento da osmolaridade do líquido extracelular* causa desidratação celular que, por sua vez, aumenta a concentração intracelular de potássio e promove a difusão de potássio das células para o líquido extracelular.

Variações Diárias na Excreção de Potássio São Controladas Principalmente Por Mudanças na Secreção nos Túbulos Distais e Coletores.

A manutenção do equilíbrio do potássio depende basicamente da excreção renal porque a quantidade de potássio nas fezes é cerca de 5% a 10% da ingestão de potássio. A excreção renal de potássio é determinada pela soma de três processos: (1) a taxa de filtração de potássio [a taxa de filtração glomerular (TFG) multiplicada pela concentração plasmática de potássio]; (2) a taxa de reabsorção de potássio pelos túbulos; e (3) a taxa de secreção de potássio pelos túbulos. Cerca de 65% do potássio filtrado são reabsorvidos no túbulo proximal e outros 25% a 30% na alça de Henle.

A variação diária normal da excreção de potássio, entretanto, é regulada principalmente pela secreção nos túbulos coletores e distais, em vez de por mudanças na filtração glomerular ou na reabsorção tubular. O potássio é, algumas vezes, reabsorvido nesses segmentos tubulares (p. ex., durante a depleção de potássio) e, em outras vezes, é secretado em grandes quantidades dependendo das necessidades corporais. Com uma ingesta elevada de potássio, a excreção

extra de potássio requerida é feita quase inteiramente através do aumento da secreção de potássio nos túbulos coletores e distais.

A Secreção de Potássio Ocorre nas Células Principais dos Túbulos Distais Finais e nos Túbulos Coletores Corticais.

A secreção de potássio do sangue dos capilares peritubulares para o lúmen dos túbulos distais e coletores é um processo em três etapas que envolve (1) difusão passiva de potássio do sangue para o interstício renal; (2) transporte ativo de potássio do interstício para as células tubulares pela bomba de sódio-potássio ATPase na membrana basolateral; e (3) difusão passiva de potássio do interior das células para o líquido tubular. Os fatores primários que controlam a secreção de potássio pelas células principais incluem os seguintes:

- *Elevação da concentração de potássio extracelular, que aumenta a secreção de potássio*. Os mecanismos para esse efeito incluem a estimulação da bomba de sódio-potássio ATPase, um aumento no gradiente de potássio do líquido intersticial para o lúmen tubular e uma concentração maior de potássio para estimular a secreção de aldosterona, o que estimula ainda mais a secreção de potássio.
- *Elevação da concentração de aldosterona, que aumenta a secreção de potássio.* Esse efeito é mediado por múltiplos mecanismos, incluindo a estimulação da bomba de sódio-potássio ATPase e a maior permeabilidade da membrana luminal para o potássio.

- *Elevação da taxa de fluxo tubular, que aumenta a secreção de potássio. O* mecanismo para o efeito de uma taxa de fluxo de alto volume é o seguinte: quando o potássio é secretado no líquido tubular, a concentração luminal de potássio aumenta, reduzindo, assim, a força propulsora da difusão de potássio para o túbulo. Entretanto, com o aumento do fluxo tubular, o potássio secretado é continuamente levado pelo túbulo, e o aumento na concentração tubular de potássio é minimizada, aumentando, assim, a secreção líquida de potássio.
- *Aumentos agudos na concentração do íon hidrogênio (acidose), que diminui a secreção de potássio*. O mecanismo para esse efeito é a inibição da bomba de sódio-potássio ATPase pela concentração elevada de íons hidrogênio.

A Aldosterona é o Mecanismo Hormonal Primário para o Controle por *Feedback* da Concentração do Íon Potássio no Líquido Extracelular.

A aldosterona e a concentração do íon potássio no líquido extracelular estão ligadas por um *feedback* direto. Esse mecanismo de *feedback* atua da seguinte maneira: sempre que a concentração de potássio no líquido extracelular sobe acima do normal, a secreção de aldosterona é estimulada, o que aumenta a excreção renal de potássio, fazendo com que a concentração de potássio extracelular volte ao normal. Mudanças opostas ocorrem quando a concentração de potássio estiver muito baixa.

A Acidose Aguda Diminui a Secreção de Potássio.

Aumentos agudos da concentração do íon hidrogênio no líquido extracelular (acidose) reduzem a secreção de potássio, enquanto que a diminuição da concentração do íon hidrogênio (alcalose) aumenta a secreção de potássio. A concentração aumentada do íon hidrogênio inibe a secreção de potássio pela redução da atividade da bomba de sódio-potássio ATPase.

Controle da Excreção Renal de Cálcio e da Concentração Extracelular do Íon Cálcio (p. 387)

Assim como ocorre com outras substâncias, a ingestão de cálcio deve ser equilibrada com a perda líquida de cálcio a longo prazo. Ao contrário de íons como o sódio e o cloro, uma grande parcela da excreção de cálcio ocorre nas fezes. Apenas cerca de 10% do cálcio ingerido são normalmente reabsorvidos no trato intestinal, com o restante excretado nas fezes. A maior parte do cálcio corporal (99%) é armazenada nos ossos, com apenas cerca de 1% no líquido intracelular e 0,1% no líquido extracelular. Portanto, os ossos agem como grandes reservatórios para armazenar cálcio e como fontes de cálcio quando a concentração de cálcio no líquido extracelular tende a diminuir (*hipocalcemia*).

O *Paratormônio (PTH)* É um Importante Regulador da Captação e Liberação Óssea de Cálcio

A diminuição da concentração de cálcio no líquido extracelular promove elevação na secreção de PTH, que age

diretamente nos ossos aumentando a *reabsorção* de sais ósseos (liberação de sais ósseos dos ossos) e, portanto, a liberação de grandes quantidades de cálcio para o líquido extracelular. Quando a concentração do íon cálcio está elevada (*hipercalcemia*), a secreção de PTH diminui e o cálcio em excesso se deposita nos ossos.

Os ossos, entretanto, não contam com um suprimento inesgotável de cálcio. A longo prazo, é preciso que a ingesta de cálcio esteja equilibrada com a excreção de cálcio pelo trato gastrointestinal e pelos rins. O regulador mais importante da reabsorção de cálcio nesses dois locais é o PTH; assim, o PTH regula a concentração plasmática de cálcio por meio de três efeitos principais: (1) estimulando a reabsorção óssea; (2) estimulando a ativação de vitamina D, que aumenta a absorção intestinal de cálcio; e (3) aumentando diretamente a reabsorção de cálcio nos túbulos renais. Isto será discutido em mais detalhes no Capítulo 79.

O PTH Reduz a Excreção Renal de Cálcio.

O cálcio não é secretado pelos túbulos renais, portanto, sua taxa de excreção é determinada pela taxa de filtração de cálcio e pela reabsorção tubular. Um dos controladores primários da reabsorção de cálcio nos túbulos renais é o PTH. Com níveis elevados de PTH, há uma reabsorção maior de cálcio através do segmento espesso da alça de Henle ascendente e dos túbulos distais, o que reduz a excreção urinária de cálcio. Ao contrário, a redução do PTH promove a excreção de cálcio por reduzir a reabsorção na alça de Henle e nos túbulos distais.

O aumento da concentração plasmática de fosfato estimula o PTH, o que aumenta a reabsorção de cálcio pelos túbulos renais e diminui a excreção de cálcio.

A reabsorção de cálcio também é estimulada pela *acidose metabólica* e inibida pela *alcalose metabólica*.

Integração de Mecanismos Renais no Controle do Volume de Líquido Extracelular (p. 390)

Ao discutir o controle do volume do líquido extracelular, é preciso considerar os fatores que regulam sua quantidade de cloreto de sódio. Isso porque o conteúdo de cloreto de sódio no líquido extracelular geralmente está em paralelo com o volume de líquido extracelular, desde que os mecanismos do hormônio antidiurético (ADH)-sede estejam operantes. Na maioria dos casos, a carga de regulação do líquido extracelular é atribuída aos rins, que precisam adaptar sua excreção para equiparar a ingestão variável de sal e água.

A Excreção de Sódio É Equiparada de Forma Precisa à Ingestão de Sódio sob Condições de Equilíbrio Estável.

Uma consideração importante para o controle geral da excreção de sódio – ou excreção de qualquer eletrólito – é que, sob condições de equilíbrio estável, uma pessoa deve excretar quase exatamente a mesma quantidade de sódio ingerida. Mesmo com transtornos que grandes mudanças na excreção renal de sódio causam, o equilíbrio entre ingesta e excreção normalmente se recupera dentro de poucos dias.

A Excreção de Sódio É Controlada pela Alteração das Taxas de Filtração Glomerular ou de Reabsorção Tubular.

Os rins alteram a secreção de sódio e água mudando a taxa de filtração, a taxa de reabsorção tubular ou ambas, da seguinte maneira:

Excreção = Filtração Glomerular – Reabsorção Tubular

Conforme discutido anteriormente, tanto a filtração glomerular quanto a reabsorção tubular são reguladas por múltiplos fatores, incluindo hormônios, atividade simpática e pressão arterial. Normalmente, a TFG é cerca de 180 L/dia, a reabsorção tubular 178,5L/dia e a excreção urinária 1,5 L/dia. Pequenas mudanças na TFG ou na reabsorção tubular podem causar grandes mudanças na excreção renal.

A reabsorção tubular e a TFG são normalmente reguladas de forma precisa, a fim de que a excreção pelos rins possa ser exatamente equiparada à ingesta de água e eletrólitos. Mesmo com transtornos que alteram a TFG ou a reabsorção tubular, mudanças na excreção urinária são minimizadas por diversos mecanismos de tamponamento. Dois mecanismos de tamponamento intrarrenais são (1) o *balanço glomerulotubular*, que permite que os túbulos renais aumentem suas taxas de reabsorção em resposta ao aumento da TFG e da carga de sódio filtrada, e (2) o *feedback da mácula densa*, no qual o aumento da liberação de cloreto de sódio nos túbulos renais, decorrente de um aumento na TFG ou queda na reabsorção de sódio proximal ou na alça de Henle, causa constrição da arteríola aferente e queda da TFG.

Caso nenhum desses dois mecanismos de *feedback* intrarrenal operem perfeitamente para restaurar o débito urinário ao nível normal, mudanças na TFG ou na reabsorção tubular podem levar a mudanças significativas na excreção de sódio e água. Quando isso acontece, *mecanismos de feedback sistêmicos* entram em cena – tais como mudanças na pressão sanguínea e em vários hormônios – que acabam por equilibrar a excreção de sódio com a ingestão.

A Importância da Natriurese Pressórica e da Diurese Pressórica para Manter o Balanço de Sódio e Líquidos Corporais (p. 391)

Um dos mecanismos mais potentes para controlar o volume de sangue e o volume de fluido extracelular, bem como para manter o balanço de sódio e líquido é o efeito da pressão sanguínea na excreção de sódio e água (*natriurese pressórica* e *diurese pressórica*, respectivamente). Conforme discutido no Capítulo 19, esse *feedback* entre os rins e a circulação também tem um papel dominante na regulação a longo prazo da pressão sanguínea.

A diurese pressórica refere-se ao efeito do aumento da pressão arterial, que eleva a excreção do volume urinário, enquanto que a natriurese pressórica refere-se ao aumento da excreção de sódio que ocorre com o aumento da pressão arterial. Tendo em vista que a diurese e a natriurese pressórica geralmente ocorrem em paralelo, esses mecanismos muitas vezes são chamados apenas de *natriurese pressórica*.

A Natriurese Pressórica É um Componente Essencial do Mecanismo de *Feedback* Rim-Líquido Corporal.

Durante as mudanças na ingestão de sódio e líquido, esse mecanismo ajuda a manter o balanço hídrico e a minimizar as mudanças no volume sanguíneo, no volume de líquido extracelular e na pressão arterial da seguinte maneira:

1. Um aumento na ingestão de líquido (assumindo que o sódio acompanha o líquido) acima do nível do débito urinário causa um acúmulo temporário de líquido e um pequeno aumento no volume de sangue e de líquido extracelular.
2. Um aumento no volume de sangue aumenta a pressão média de enchimento circulatório e o débito cardíaco.
3. Um aumento no débito cardíaco aumenta a pressão arterial, o que aumenta o débito urinário por meio da natriurese pressórica. A declividade da relação normal de natriurese pressórica garante que apenas um pequeno aumento na pressão sanguínea seja necessário para aumentar a excreção urinária muitas vezes.
4. Um aumento na excreção de líquido contrabalança a maior ingestão, evitando, assim, um acúmulo de líquido adicional.

O mecanismo de *feedback* rim-líquido corporal evita o acúmulo contínuo de sal e água no corpo durante a ingesta elevada de sal e água. Desde que a função renal esteja normal e a natriurese pressórica esteja operando de modo eficaz, grandes aumentos na ingestão de sal e água podem ser regulados com aumentos apenas leves no volume de

sangue, no volume de líquido extracelular e na pressão arterial. A sequência oposta de eventos ocorre quando a ingesta de líquido cai abaixo do normal.

Conforme será discutido posteriormente, existem sistemas nervosos e hormonais, além dos mecanismos intrarrenais, que podem aumentar a excreção de sal e água para balancear o aumento da ingestão mesmo sem aumentos mensuráveis na pressão arterial em muitas pessoas. Alguns indivíduos, entretanto, são mais "sensíveis ao sal" e sofrem aumentos significativos na pressão arterial mesmo com aumentos apenas moderados na ingestão de sódio. Quando a pressão sanguínea aumenta de fato, a natriurese pressórica proporciona um meio crítico de manter o equilíbrio entre ingestão de sódio e excreção urinária de sódio.

Distribuição do Fluido Extracelular entre os Espaços Intersticiais e o Sistema Vascular (p. 393)

O líquido e o sal ingeridos entram inicialmente no sangue, mas rapidamente são distribuídos entre os espaços intersticiais e o plasma. O volume de sangue e o volume de líquido extracelular geralmente são controlados simultaneamente e de forma paralela. Entretanto, existem condições que podem alterar significativamente a distribuição do líquido extracelular entre os espaços intersticiais e o sangue.

Conforme discutido no Capítulo 25, os principais fatores que podem causar perda de líquido do plasma para os espaços intersticiais (edema) incluem (1) o aumento da pressão hidrostática capilar; (2) a queda da pressão

coloidosmótica do plasma; (3) o aumento da permeabilidade dos capilares; e (4) a obstrução dos vasos linfáticos.

Fatores Nervosos e Hormonais Aumentam a Efetividade do *Feedback* Rim-Liquído Corporal (p. 394)

Mecanismos nervosos e hormonais agem conjuntamente com a natriurese pressórica para minimizar as mudanças no volume sanguíneo, no volume do líquido extracelular e na pressão arterial que ocorrem em resposta a desafios diários. Entretanto, uma função renal anormal ou fatores hormonais e nervosos anormais que afetam os rins podem levar a mudanças graves na pressão sanguínea e nos volumes dos líquidos corporais (discutido posteriormente).

O Controle Exercido pelo Sistema Nervoso Simpático na Excreção Renal por Reflexos dos Barorreceptores Arteriais e dos Receptores de Estiramento de Baixa Pressão.

Os rins recebem uma inervação simpática extensa e, sob algumas condições, mudanças na atividade simpática podem alterar a excreção renal de sódio e água e o volume de líquido extracelular. Por exemplo, quando o volume sanguíneo está reduzido devido à hemorragia, a ativação reflexa do sistema nervoso simpático ocorre em virtude da diminuição da pressão nos vasos sanguíneos pulmonares e outras regiões de baixa pressão do tórax e em virtude da pressão arterial baixa. A maior atividade simpática, por sua vez, tem diversos efeitos que reduzem a excreção de sódio e água: (1)

vasoconstrição renal, que diminui a TFG; (2) aumento da reabsorção tubular de sal e água; (3) estimulação da liberação de renina e aumento da formação de angiotensina II e aldosterona, as quais elevam ainda mais a reabsorção tubular. Todos esses mecanismos em conjunto têm um papel importante na rápida reparação do volume sanguíneo que ocorre durante condições agudas associadas à redução do volume de sangue, pressão arterial baixa ou ambas.

A inibição reflexa da atividade simpática renal pode contribuir para a rápida eliminação do excesso de líquido na circulação depois da ingestão de uma refeição que contenha grandes quantidades de sal e água.

A Angiotensina II É um Potente Controlador da Excreção Renal.

Quando a ingesta de sódio sobe acima do normal, a secreção de renina cai e causa redução da formação de angiotensina II. Níveis reduzidos de angiotensina II têm diversos efeitos nos rins, os quais diminuem a reabsorção tubular de sódio (Capítulo 27). Ao contrário, quando a ingestão de sódio é reduzida, os níveis elevados de angiotensina causam retenção de sódio e água opondo-se às quedas na pressão arterial que de outro modo ocorreriam. Mudanças na atividade do sistema renina-angiotensina agem como amplificadoras potentes do mecanismo de natriurese pressórica para manter a pressão sanguínea e o volume de líquidos corporais estáveis.

Apesar de a angiotensina II ser um dos hormônios de retenção de água e sódio mais potentes do corpo, *nem uma queda, nem um aumento na angiotensina II circulante têm um efeito importante no volume de líquido extracelular ou no*

volume sanguíneo em pessoas com um sistema cardiovascular normal. A razão para isso é que – com grandes aumentos nos níveis de angiotensina II, tais como os que ocorrem com um tumor renal secretor de renina – há apenas uma retenção transitória de sódio e água, o que eleva a pressão arterial; isso, por sua vez, aumenta rapidamente o débito renal de sódio e água, superando, assim, os efeitos retentores de sódio da angiotensina II e restabelecendo o equilíbrio entre a entrada e saída de sódio em uma pressão arterial mais alta.

Ao contrário, *o bloqueio na formação de angiotensina II* com fármacos, tais como inibidores da enzima de conversão e antagonistas de angiotensina II, aumenta bastante a capacidade dos rins de excretar sal e água, mas não causa uma mudança importante no volume de líquido extracelular. Depois do bloqueio da angiotensina II, há um aumento transitório na excreção de sódio e água, mas isso reduz a pressão arterial, o que ajuda a restabelecer o balanço sódico. Esse efeito dos bloqueadores da angiotensina II tem se mostrado importante na redução da pressão arterial em pacientes hipertensos.

A Aldosterona Tem um Papel Importante no Controle da Excreção Renal de Sódio.

A função da aldosterona na regulação da excreção renal de sódio está fortemente relacionada à descrita para a angiotensina II; com a menor ingesta de sódio, os níveis elevados de angiotensina II estimulam a secreção de aldosterona, o que contribui para a queda da excreção urinária de sódio e a manutenção do balanço sódico. Ao contrário, com uma ingesta de sódio alta, a supressão da formação de aldosterona

diminui a reabsorção tubular de sódio e permite que os rins secretem grandes quantidades de sódio. Mudanças na formação da aldosterona também ajudam o mecanismo de natriurese pressórica a manter o balanço sódico durante variações na ingesta de sódio.

Entretanto, *quando há formação excessiva de aldosterona, como a que ocorre em pacientes com tumores da glândula suprarrenal, a maior absorção de sódio e a menor excreção de sódio geralmente duram apenas uns poucos dias*, e o volume de líquido extracelular aumenta apenas 10% a 15%, causando elevação da pressão arterial. Quando a pressão arterial sobe o suficiente, os rins "fogem" da retenção de sódio e água (em virtude da natriurese pressórica) e, por conseguinte, secretam quantidades de sódio iguais à ingesta diária, a despeito dos níveis continuamente elevados de aldosterona.

O ADH Controla a Excreção Renal de Água.

Conforme explicado anteriormente, o ADH tem um papel importante ao permitir que os rins formem um pequeno volume de urina concentrada enquanto eliminam quantidades normais de sódio. Esse efeito é especialmente importante durante a privação de água. Ao contrário, quando há um volume excessivo de líquido extracelular, os níveis baixos de ADH reduzem a reabsorção de água pelos rins e ajudam a livrar o corpo do excesso de volume.

Níveis excessivos de ADH, entretanto, raramente causam grandes aumentos na pressão arterial ou no volume de líquido extracelular. A infusão de grandes quantidades de ADH em animais inicialmente aumenta o volume de líquido extracelular em apenas 10% a 15%. Conforme a pressão arterial

aumenta em resposta a esse volume maior, grande parte do excesso de volume é excretada em virtude da diurese pressórica. Depois de vários dias, o volume de sangue e o volume de líquido extracelular ficam elevados em não mais do que 5% a 10%, e a pressão arterial eleva-se em menos de 10 mmHg. Níveis elevados de ADH não causam aumentos importantes no volume de líquido corporal ou na pressão arterial, muito embora *níveis elevados de ADH possam causar reduções severas na concentração do íon sódio extracelular*.

Respostas Integradas a Mudanças na Ingestão de Sódio (p. 397)

A integração de diversos sistemas de controle que regulam a excreção de sódio e água pode ser resumida pelo exame das respostas homeostáticas a aumentos na ingesta de sódio na dieta. À medida que a ingesta de sódio aumenta, a saída de sódio inicialmente fica retardada em relação a ingestão. Isso causa aumentos leves no equilíbrio cumulativo de sódio e no volume de líquido extracelular. É basicamente o pequeno aumento no volume de líquido extracelular que desencadeia diversos mecanismos no corpo para aumentar a quantidade de sódio excretado. Esses mecanismos são os seguintes:

- *Ativação dos reflexos de receptores de baixa pressão* que se originam dos receptores de estiramento do átrio direito e dos vasos sanguíneos pulmonares. Esses reflexos inibem a atividade simpática e a formação de angiotensina II, as quais tendem a diminuir a reabsorção tubular de sódio.

- *Aumento da secreção pelos átrios cardíacos do peptídeo natriurético atrial (PNA)*, o que reduz a reabsorção tubular renal de sódio.
- A *supressão da formação de angiotensina II*, causada pelo aumento da pressão arterial e expansão do volume de líquido extracelular, diminui a reabsorção tubular de sódio ao eliminar o efeito normal da angiotensina II de aumentar a reabsorção de sódio. Além disso, a diminuição da angiotensina II reduz a secreção de aldosterona, reduzindo ainda mais a reabsorção de sódio.
- *Um pequeno aumento na pressão arterial*, que promove a excreção de sódio através da *natriurese pressórica*. Se os mecanismos nervosos, hormonais e intrarrenais estiverem operando efetivamente, aumentos mensuráveis na pressão sanguínea podem não ocorrer até mesmo com grandes aumentos na ingestão de sódio.

A ativação combinada dos sistemas natriuréticos e a supressão dos sistemas de retenção de sódio e água levam à excreção elevada de sódio quando a ingestão de sódio for maior. Mudanças opostas tomam lugar quando a ingestão de sódio é reduzida abaixo dos níveis normais.

Condições que Causam Grandes Aumentos no Volume Sanguíneo e no Volume de Líquido Extracelular (p. 397)

Apesar dos potentes mecanismos reguladores que mantêm o volume sanguíneo e o volume de líquido extracelular em níveis razoavelmente constantes, existem condições anômalas

que podem causar grandes aumentos nessas duas variáveis. Quase todas essas condições resultam de anormalidades circulatórias, incluindo as seguintes:

- *Doenças cardíacas.* Na insuficiência cardíaca congestiva, o volume de sangue pode aumentar 10% a 15%, e o volume de líquido extracelular às vezes aumenta 200% ou mais. A retenção de líquido pelos rins ajuda a retornar a pressão arterial e o débito cardíaco ao normal se a insuficiência cardíaca não for muito grave. Entretanto, se o coração estiver muito comprometido, a pressão arterial não consegue restaurar suficientemente o débito cardíaco ao normal. Quando isso ocorre, os rins retêm um volume alto de urina até que a pessoa desenvolva congestão circulatória grave e eventualmente faleça devido ao edema, especialmente o edema pulmonar.
- *Maior capacidade circulatória.* Qualquer condição que aumente a capacidade vascular também faz com que o volume sanguíneo aumente e preencha essa capacidade extra. Exemplos de condições associadas ao aumento da capacidade vascular incluem *gravidez* (resultando da maior capacidade vascular do útero, da placenta e de outros órgãos dilatados) e *veias varicosas*, que, em casos graves, podem reter até um litro extra de sangue.

Condições que Causam Grandes Aumentos no Volume de Líquido Extracelular, mas com Volume Sanguíneo Normal (p. 398)

Existem diversas condições fisiopatológicas nas quais o volume de líquido extracelular torna-se muito elevado, mas

o volume de sangue permanece normal ou até mesmo um pouco menor. Essas condições geralmente são iniciadas por vazamento de líquido e proteína para o interstício, o que tende a diminuir o volume de sangue. A resposta dos rins a essas condições é semelhante à resposta pós-hemorrágica – os rins retêm sal e água em uma tentativa de restaurar o volume de sangue ao normal. Dois exemplos dessas condições são:

- *Síndrome nefrótica*, caracterizada por uma perda de proteínas plasmáticas na urina, reduz a pressão coloidosmótica do plasma e faz com que os capilares por todo o corpo filtrem grandes quantidades de líquido; isso, por sua vez, causa edema e queda do volume plasmático.
- *Cirrose hepática*, caracterizada pela queda na síntese de proteínas plasmáticas pelo fígado. Uma sequência de eventos ocorre durante a cirrose hepática semelhante à da síndrome nefrótica, exceto pelo fato de que, com a cirrose hepática, a menor concentração de proteínas plasmáticas resulta da destruição das células hepáticas, o que as torna incapazes de sintetizar uma quantidade suficiente de proteínas plasmáticas. A cirrose também está associada com o tecido fibroso nas estruturas do fígado, o que impede fortemente o fluxo de sangue portal através do fígado, elevando a pressão capilar em toda a circulação portal e contribuindo para o vazamento de líquido e proteínas para a cavidade peritoneal, uma condição chamada *ascite*.

CAPÍTULO 30

Regulação do Equilíbrio Ácido-Base

A Concentração do Íon Hidrogênio (H^+) É Regulada de Forma Precisa.

A concentração de H^+ no líquido extracelular é mantida a um nível muito baixo, em média 0,00000004 Eq/L (40 nEq/L). As variações do nível normal são de apenas 3 a 5 nEqL. Como a concentração do íon hidrogênio no líquido extracelular é extremamente baixa e como é muito difícil trabalhar com esses valores pequenos, a concentração de H^+ geralmente é expressa em unidades de pH. O pH é o logaritmo da recíproca da concentração de H^+, expresso em equivalentes por litro:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log[H^+]$$

O sangue arterial tem um pH normal de 7,4, enquanto o pH do sangue venoso e dos líquidos intersticiais fica em torno de 7,35. Considera-se que uma pessoa tem *acidose* quando o pH arterial cai significativamente abaixo de 7,4 e que ela tem *alcalose* quando o pH sobe acima de 7,4. O limite inferior de pH no qual uma pessoa consegue viver mais do que umas poucas horas é cerca de 6,8, e o limite superior é cerca de 8,0.

Defesas contra Mudanças na Concentração do Íon Hidrogênio: Tampões, Pulmões e Rins (p. 402)

O corpo conta com três linhas primárias de defesa contra mudanças na concentração do íon hidrogênio nos líquidos corporais:

- *Os sistemas de tampão químico ácido-base dos líquidos corporais*, que imediatamente se combinam com ácido ou base para evitar mudanças excessivas na concentração do íon hidrogênio.
- *O sistema respiratório*, que regula a remoção de dióxido de carbono (CO_2) e, portanto, ácido carbônico (H_2CO_3) do líquido extracelular. Esse mecanismo opera em questão de segundos a minutos e age como uma segunda linha de defesa.
- *Os rins*, que excretam urina alcalina ou ácida, ajustando, assim, a concentração do íon hidrogênio do líquido extracelular para níveis normais durante alcalose ou acidose. Esse mecanismo opera lentamente, porém de modo potente,

durante um período de horas a vários dias para regular o equilíbrio ácido-base.

Tamponamento de Íons Hidrogênio nos Líquidos Corporais (p. 403)

Um *tampão* é toda substância que consegue ligar-se de maneira reversível a H^+. A fórmula geral de uma reação tampão é a seguinte:

$$\text{Tampão} + H^+ \rightleftharpoons \text{Tampão H}$$

Nesse exemplo, o H^+ livre combina-se com o tampão para formar um ácido fraco (tampão H). Quando a concentração de H^+ aumenta, a reação é forçada para a direita e mais H^+ se liga ao tampão enquanto houver tampão disponível. Quando a concentração de H^+ diminui, a reação desvia-se para a esquerda, e o H^+ é liberado do tampão.

Entre os sistemas tampão mais importantes do corpo estão as *proteínas* nas células e, em menor extensão, proteínas no plasma e nos líquidos intersticiais. O *sistema de tampão do fosfato* ($HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$) não é um tampão tão importante no líquido extracelular, mas é importante como tampão intracelular e como tampão no líquido tubular renal. O tampão do líquido extracelular mais importante é o *sistema de tampão do bicarbonato* (HCO_3^-/P_{CO2}), basicamente porque os componentes do sistema, CO_2 e HCO_3^-, são fortemente regulados pelos pulmões e pelos rins, respectivamente.

Sistema de Tampão do Bicarbonato

O sistema de tampão do bicarbonato consiste em uma solução de água que tem dois ingredientes principais: um ácido fraco, o H_2CO_3, e um sal bicarbonato como o $NaHCO_3$. O H_2CO_3 é formado no corpo através da reação de CO_2 com H_2O.

$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons{\text{Anidrase carbônica}} H_2CO_3$$

H_2CO_3 ioniza-se para formar quantidades pequenas de H^+ e HCO_3^-:

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

O segundo componente do sistema, o sal bicarbonato, ocorre basicamente como bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) no líquido extracelular. O $NaHCO_3$ ioniza-se quase completamente para formar HCO_3^- e Na^+:

$$NaHCO_3 \rightleftharpoons Na^+ + HCO_3^-$$

Reunindo todo o sistema, temos o seguinte:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + \underbrace{HCO_3^-}_{+\ Na^+}$$

Quando um ácido forte é acrescentado a essa solução tampão, os íons hidrogênio em grande quantidade são tamponados por HCO_3^-:

$$\uparrow H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

A reação oposta ocorre quando uma base forte, como hidróxido de sódio (NaOH), é acrescentada a uma solução tampão de bicarbonato:

$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

Nesse caso, o OH^- do NaOH combina-se com o H_2CO_3 formando mais HCO_3^-. A base fraca $NaHCO_3$ substitui a base forte NaOH. Ao mesmo tempo, a concentração de H_2CO_3 diminui (porque reage com NaOH), fazendo com que mais CO_2 se combine com H_2O para substituir o H_2CO_3.

$$\begin{array}{ccccc} CO_2 + H_2O & \rightarrow & H_2CO_3 & \rightarrow & \uparrow HCO_3^- + H^+ \\ & & + & & + \\ & & NaOH & & Na^+ \end{array}$$

O resultado líquido é uma tendência dos níveis de CO_2 caírem, mas o CO_2 reduzido no sangue inibe a respiração e, assim, diminui a taxa de expiração de CO_2. O aumento no HCO_3^- no sangue é compensado pelo aumento na excreção renal de HCO_3^-.

A Equação de Henderson-Hasselbalch Fornece a Relação de Bicarbonato e Dióxido de Carbono para o pH.

A seguir, temos a equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{0{,}03 \times Pco_2}$$

Nesta equação, o CO_2 representa o elemento ácido porque se combina com água para formar H_2CO_3, e o HCO_3^- representa o elemento básico. O HCO_3^- é expresso em milimoles por litro, e a P_{CO2} é expressa em mililitros de mercúrio. Quanto maior a P_{CO2}, menor o pH; quanto maior o HCO_3^-, mais alto o pH.

Quando os desequilíbrios ácido-básicos resultam de mudanças primárias no HCO_3^- extracelular, são conhecidos como desequilíbrios *metabólicos* ácido-básicos. A acidose causada por uma queda inicial na concentração de HCO_3^- é denominada *acidose metabólica*, enquanto a alcalose causada por um aumento primário na concentração de HCO_3^- é denominada *alcalose metabólica*. A acidose causada por um aumento em Pco_2 é denominada *acidose respiratória*, enquanto a alcalose causada por uma queda em Pco_2 é denominada *alcalose respiratória.*

Regulação Respiratória do Equilíbrio Ácido-Básico (p. 406)

Como os pulmões expelem CO_2 do corpo, a ventilação rápida pelos pulmões reduz a concentração de CO_2 no corpo, o que, por sua vez, diminui as concentrações de ácido carbônico (H_2CO_3) e H^+ no sangue. Ao contrário, uma queda na ventilação pulmonar aumenta as concentrações de CO_2 e H^+ no sangue.

A Concentração Elevada de Íon Hidrogênio Estimula a Ventilação Pulmonar.

Não só a taxa de ventilação pulmonar influencia a concentração de H^+ alterando a P_{CO2} dos fluidos corporais, mas também a concentração de H^+ estimula fortemente a ventilação pulmonar. À medida que o pH cai de um valor normal de 7,4 para um valor extremamente ácido de 7,0, a ventilação pulmonar aumenta quatro a cinco vezes acima da taxa normal. Isso, por sua vez, reduz a PC_{O2} do sangue e faz com que a concentração de H^+ volte ao normal. Ao contrário, se o pH sobe acima do normal, a respiração torna-se deprimida, e a concentração de H^+ sobe para o nível normal. O sistema respiratório consegue recuperar a concentração de H^+ e o pH em desvios de cerca de dois a três terços do normal em poucos minutos depois de um transtorno súbito do equilíbrio ácido-básico.

Anormalidades Respiratórias Podem Causar Transtornos Ácido-Básicos.

O comprometimento da função pulmonar, como, por exemplo, o *enfisema* grave, diminui a capacidade dos pulmões de eliminar o CO_2, causando um acúmulo de CO_2 no líquido extracelular e uma tendência à *acidose respiratória*. A capacidade de responder à acidose metabólica fica comprometida porque as reduções compensatórias em Pco_2 que normalmente ocorreriam em virtude do aumento da ventilação são enfraquecidas. Ao contrário, a hiperventilação (rara) causa uma redução na Pco_2 e uma tendência à *alcalose respiratória*.

Controle Renal do Equilíbrio Ácido-Básico (p. 407)

Os rins controlam o equilíbrio ácido-base ao excretar urina ácida, o que reduz a quantidade de ácido no líquido extracelular, ou urina básica, removendo base do líquido extracelular.

O mecanismo pelo qual os rins excretam urina ácida ou básica é o seguinte: uma grande quantidade de HCO_3^- é filtrada continuamente nos túbulos; se o HCO_3^- for excretado na urina, remove-se base do sangue. Uma grande quantidade de H^+ também é secretada no lúmen tubular, removendo, assim, ácido do sangue. Se mais H^+ é secretado do que HCO_3^- é filtrado, haverá uma perda líquida de ácido do líquido extracelular. Ao contrário, se mais HCO_3^- é filtrado do que H^+ é secretado, haverá uma perda líquida de base. Além da secreção de H^+ e da reabsorção de HCO_3^- filtrado, os rins conseguem gerar novo HCO_3^- a partir de reações que ocorrem no túbulo renal. *Os rins regulam as concentrações de H^+ no líquido extracelular por meio de três mecanismos básicos*: (1) secreção de H^+; (2) reabsorção de HCO_3^- filtrado; e (3) produção de novo HCO_3^-.

Secreção de Íons Hidrogênio e Reabsorção de Íons Bicarbonato pelos Túbulos Renais

A secreção do íon hidrogênio e a reabsorção do íon bicarbonato ocorrem em praticamente todas as partes dos túbulos, exceto nos segmentos finos da alça de Henle ascendente e descendente. O bicarbonato não é reabsorvido diretamente pelos túbulos, mas sim como resultado da reação de íons

hidrogênio secretados com íons bicarbonato filtrados no líquido tubular sob a influência da anidrase carbônica no epitélio tubular. Para cada HCO_3^- reabsorvido, deve haver um H^+ secretado.

O H+ é Secretado no Líquido Tubular pelo Contratransporte de Sódio-Hidrogênio no Túbulo Proximal, no Segmento Espesso da Alça de Henle Ascendente e no Túbulo Distal (*Figura 30-1*).

O H^+ secretado é consumido pela reação com HCO_3^-, formando H_2CO_3, que se dissocia em CO_2 e H_2O. O CO_2 difunde-se nas células e é utilizado para voltar a formar H_2CO_3 e, por fim, HCO_3^-, que é reabsorvido pelas membranas basolaterais dos túbulos.

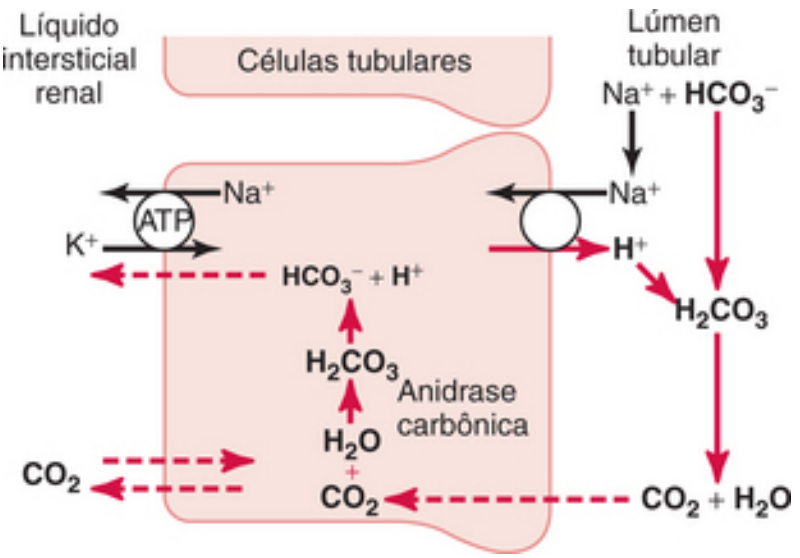


Figura 30-1 Mecanismos celulares para (1) secreção ativa de íons hidrogênio para o túbulo renal; (2) reabsorção tubular de bicarbonato em combinação com íons hidrogênio para formar ácido carbônico, que se dissocia formando dióxido de carbono e água; e (3) reabsorção do íon sódio em troca com íons de hidrogênio secretados. Esse padrão de secreção do íon hidrogênio

ocorre no túbulo proximal, no segmento espesso da alça de Henle ascendente e no túbulo distal inicial.

Normalmente, mais de 99% do HCO_3^- filtrado são reabsorvidos pelos túbulos renais, com cerca de 95% da reabsorção ocorrendo nos túbulos proximais, nas alças de Henle e nos túbulos distais iniciais.

Nos Túbulos Distais Finais e nos Coletores, o H^+ é Secretado por Transporte Ativo Primário.

No entanto, os mesmos mecanismos básicos são utilizados para reabsorção de HCO_3^- nos túbulos distal final e coletor do que nos outros segmentos tubulares. Apesar da quantidade total de H^+ secretada nos túbulos distais finais e nos ductos coletores não ser grande, esses segmentos são capazes de aumentar a concentração de H^+ em até 900 vezes, o que reduz o pH do líquido tubular para cerca de 4,5, que é o limite mais baixo de pH que pode ser atingido em rins normais.

Íons Bicarbonato São "Titulados" com Íons Hidrogênio nos Túbulos.

Sob condições normais, a taxa de secreção de H^+ tubular é cerca de 4.400 mEq/dia, e a taxa de filtração de HCO_3^- é cerca de 4.32 mEq/dia. As quantidades desses dois íons que entram nos túbulos são quase iguais e se combinam para formar CO_2 e H_2O; o HCO_3^- e o H^+ normalmente "titulam-se" um com o outro nos túbulos.

O processo de titulação não é exato porque geralmente há um pequeno excesso de H^+ nos túbulos a ser secretado

na urina. O H^+ em excesso (cerca de 80 mEq/dia) livra o corpo de ácidos não voláteis produzidos pelo metabolismo. Grande parte do H^+ não é excretada como íons hidrogênio livres, mas sim em combinação com outros tampões urinários, especialmente fosfato e amônia.

Na Alcalose, Existe um Excesso de Íons Bicarbonato em Relação a Íons Hidrogênio na Urina.

Como o HCO_3^- não pode ser reabsorvido a menos que se combine com o H^+, o HCO_3^- em excesso é deixado na urina e acaba por ser excretado, ajudando a corrigir a alcalose.

Na Acidose, Existe um Excesso de Íons Hidrogênio em Relação a Íons Bicarbonato na Urina.

Isso causa a reabsorção completa do HCO_3^- filtrado, e o H^+ excedente passa para a urina depois de se combinar com tampões nos túbulos, tais como fosfato e amônia. Assim, o mecanismo básico pelo qual os rins corrigem acidose ou alcalose é a titulação incompleta de H^+ com HCO_3^-, deixando um para passar na urina para ser removido do líquido extracelular.

A Combinação de Íons Hidrogênio Excedentes com Tampões Fosfato e Amônia nos Túbulos – Um Mecanismo para Gerar "Novos" Íons Bicarbonato (p. 410)

Quando mais H^+ é secretado do que HCO_3^- é filtrado no líquido tubular, apenas uma pequena parte do hidrogênio excedente pode ser excretada na urina na forma iônica (H^+);

o pH mínimo da urina fica em torno de 4,5, o que corresponde a uma concentração de H^+ de $10^{-4,5}$ mEq/L, ou 0,03 mEq/L.

A excreção de grandes quantidades de H^+ (acima de 500 mEq/dia na acidose grave) na urina é feita primariamente pela combinação do H^+ com tampões no líquido tubular. Os dois tampões mais importantes são o tampão de fosfato e o tampão de amônia. Para cada H^+ secretado que se combina com um tampão não bicarbonato, um novo HCO_3^- é formado nas células tubulares renais e acrescentado aos líquidos corporais.

O Tampão de Fosfato Urinário Transporta os Íons Hidrogênio Excedentes para a Urina e Gera Novo Bicarbonato.

O sistema de tampão de fosfato é composto de HPO_4^{2-} e $H_2PO_4^-$. O H^+ remanescente no túbulo renal que exceder a capacidade de combinação com o HCO_3^- pode se combinar com HPO_4^{2-} para formar $H_2PO_4^-$, o qual pode ser excretado como um sal de sódio (NaH_2PO_4). Para cada H^+ excretado com tampão de fosfato, um novo HCO_3^- é gerado no túbulo renal e reabsorvido. O HCO_3^- gerado nas células do túbulo renal representa um ganho líquido de HCO_3^- pelo sangue, em vez de meramente uma reposição de HCO_3^- filtrado.

Sob condições normais, cerca de 75% do fosfato filtrado são reabsorvidos, e apenas cerca de 30 a 40 mEq/dia ficam disponíveis para tamponar H^+; portanto, grande parte do tamponamento do H^+ excedente no líquido tubular na

presença de acidose grave ocorre através do sistema tampão de amônia.

A Amônia é o Tampão Urinário mais Importante na Acidose Crônica.

O sistema tampão amônia é composto de amônia (NH_3) e íon amônia (NH_4^+). O íon amônia é sintetizado a partir da *glutamina*, que é ativamente transportada para as células dos túbulos proximais, para os segmentos espessos da alça de Henle ascendentes e para os túbulos distais. Uma vez dentro da célula, cada molécula de glutamina é metabolizada para formar NH_4^+ e dois HCO_3^-. O NH_4^+ é secretado para o lúmen tubular em troca com o sódio, e o HCO_3^- atravessa a membrana basolateral em conjunto com o íon sódio reabsorvido. Para cada molécula de glutamina metabolizada, duas de NH_4^+ são secretadas para a urina e duas de HCO_3^- são reabsorvidas para o sangue. *O HCO_3^- gerado por esse processo constitui o novo bicarbonato acrescentado ao sangue.*

Um dos aspectos mais importantes do sistema de tampão de amônia renal é que *o metabolismo da glutamina renal é fortemente estimulado pela acidose*, aumentando, assim, a formação de NH_4^+ e de novo HCO_3^- para ser usado no tamponamento do íon hidrogênio.

Quantificando a Secreção de Ácido Tubular Renal (p. 412)

- A taxa total de secreção de hidrogênio pode ser calculada como segue:

Taxa de Secreção de H^+ = Taxa de Reabsorção de HCO_3^- + Taxa de Excreção de Ácido Titulável + Taxa de Excreção de NH_4^+

- Isso assume que quase todo o H^+ secretado ou se combina com HCO_3^-, que é reabsorvido, ou é excretado com tampão de fosfato (ácido titulável) ou de amônia.
- *A excreção líquida de ácido* é calculada como segue:

  Taxa de Excreção Líquida de Ácido = Taxa de Excreção de Ácido Titulável na Urina + Taxa de Excreção de NH_4^+ – Taxa de Excreção de HCO_3^-

A razão para subtrair a excreção de HCO_3^- é que a perda de HCO_3^- é o mesmo que acrescentar H^+ ao sangue. Com a acidose, a taxa de excreção líquida de ácido aumenta muito, removendo, assim, ácido do sangue. A taxa líquida de excreção de ácido também é igual à taxa de adição de um novo bicarbonato ao sangue. *Na acidose, há uma adição líquida de bicarbonato de volta ao sangue já que mais NH_4^+ e ácido titulável urinário são excretados.* Na alcalose, a excreção de ácido titulável e NH_4^+ cai a zero, enquanto a excreção de HCO_3^- aumenta. *Na alcalose, há uma secreção líquida negativa de ácido.*

A Secreção de Íon Hidrogênio Tubular Renal É Estimulada por Aumentos na PCO_2 e na $[H^+]$ Extracelular.

Na alcalose, a secreção tubular de H^+ cai a um nível muito baixo para atingir a reabsorção completa de HCO_3^-, permitindo que os rins aumentem a secreção de HCO_3^-. Na acidose, a secreção tubular de H^+ é suficiente para

reabsorver todo o HCO_3^- filtrado, e o excesso de H^+ é excretado como NH_4^+ e ácido titulável, contribuindo, assim, com grandes quantidades de novo HCO_3^- para o sangue.

Os dois estímulos mais importantes para aumentar a secreção de H^+ pelos túbulos na acidose são (1) um aumento na P_{CO2} do líquido extracelular na acidose respiratória e (2) um aumento na concentração do íon hidrogênio do líquido extracelular (queda do pH) nas acidoses respiratória e metabólica.

Correção Renal da Acidose – Aumento da Excreção de Íons Hidrogênio e Adição de Novos Íons Bicarbonato ao Líquido Extracelular (p. 413)

A condição de acidose ocorre quando o pH arterial cai abaixo de 7,4. Se a queda no pH for causada por uma queda em HCO_3^-, a condição é conhecida como *acidose metabólica*, enquanto que uma queda no pH causada por um aumento em P_{CO2} é conhecida como *acidose respiratória*.

Independentemente de a acidose ser respiratória ou metabólica, ambas as condições causam uma queda na razão HCO_3^-/H^+ no líquido tubular renal. Isso resulta em um excesso de H^+ nos túbulos renais, causando a reabsorção completa de HCO_3^- e deixando ainda H^+ adicional disponível para combinar-se com os tampões urinários NH_4^+ e HPO_4^{2-}. Na acidose, os rins reabsorvem todo o HCO_3^- filtrado e geram novo bicarbonato através da formação de NH_4^+ e ácido titulável.

A Acidose Metabólica Resulta da Queda do Bicarbonato nos Líquidos Extracelulares.

A queda na concentração de HCO_3^- no líquido extracelular causa uma queda na filtração glomerular de HCO_3^-. As respostas compensatórias incluem a estimulação da respiração, o que elimina CO_2 e retorna o pH ao normal. Ao mesmo tempo, a compensação renal aumenta a reabsorção de HCO_3^- e a excreção de ácido titulável e NH_4^+, levando à formação de novo HCO_3^- e à volta do pH ao normal.

Algumas das causas primárias de acidose metabólica são as seguintes:

- *Queda na secreção tubular renal de íon hidrogênio ou queda na reabsorção de bicarbonato.* Isso pode ocorrer em consequência de uma condição denominada *acidose tubular renal*, na qual os rins são incapazes de secretar quantidades adequadas de H^+. Consequentemente, grandes quantidades de HCO_3^- são perdidas na urina, causando um estado contínuo de acidose metabólica. A *insuficiência renal crônica*, que ocorre quando a função renal se deteriora de maneira marcante e o H^+ não é mais secretado de forma adequada pelos túbulos, também causa o acúmulo de ácidos nos líquidos corporais.
- *Formação de ácidos metabólicos em excesso no corpo.* Um exemplo é a acidose metabólica que ocorre com o *diabetes melito*, na qual grandes quantidades de ácido acetoácido são formadas a partir do metabolismo das gorduras.
- *Ingestão de ácidos metabólicos em excesso*. Isso pode ocorrer, por exemplo, com a ingestão de certas drogas, tais como

ácido acetilsalicílico (aspirina) e *álcool metílico*, que são metabolizados para formar ácido fórmico.

- *Perda excessiva de base dos líquidos corporais.* Isso acontece mais comumente na *diarreia grave*, na qual grandes quantidades de secreções gastrointestinais contendo bicarbonato são perdidas do corpo.

A Acidose Respiratória É Causada por Queda na Ventilação, o que Aumenta a PCO_2.

Uma queda na ventilação pulmonar aumenta a P_{CO2} do líquido extracelular, causando um aumento na concentração de H_2CO_3, H^+ e acidose respiratória. Como uma compensação, a P_{CO2} aumentada estimula a secreção de H^+ pelos túbulos renais, causando maior reabsorção de HCO_3^-. O H^+ em excesso remanescente nas células tubulares combina-se com tampões, especialmente de amônia, o que leva à geração de novo HCO_4^-, que é acrescentado de volta ao sangue. Essas mudanças ajudam o retorno do pH plasmático ao nível normal.

Causas comuns de acidose respiratória são as condições patológicas que danificam os centros respiratórios ou a capacidade dos pulmões de eliminar CO_2 efetivamente.

Por exemplo, o dano ao centro respiratório na bulbo pode causar acidose respiratória. A obstrução das passagens do trato respiratório, pneumonia e diminuição da área de superfície pulmonar ou qualquer fator que interfira na troca gasosa entre o sangue e a membrana alveolar podem causar acidose respiratória.

Correção Renal da Alcalose – Diminuição da Secreção Tubular de Íons Hidrogênio e Aumento da Excreção de Íons Bicarbonato (p. 414)

A *alcalose* ocorre quando a pH arterial sobe acima de 7,4. Se o aumento no pH resultar principalmente de um aumento no HCO_3^- plasmático, é denominado *alcalose metabólica*, enquanto a alcalose causada por uma queda na P_{CO2} é denominada *alcalose respiratória*.

As respostas compensatórias à alcalose são basicamente opostas às da acidose. Na alcalose, a razão HCO_3^-/CO_2 no líquido extracelular aumenta, causando um aumento no pH (uma queda na concentração de H^+). Independentemente de a alcalose ser causada por anormalidades metabólicas ou respiratórias, ainda existe um aumento na razão HCO_3^-/H^+ no líquido tubular renal. O efeito líquido é um aumento em HCO_3^- que não consegue ser reabsorvido dos túbulos e, portanto, é excretado na urina. Na alcalose, o HCO_3^- é removido do líquido extracelular através de excreção renal, o que tem o mesmo efeito de acrescentar H^+ ao líquido extracelular.

A Acidose Metabólica Resulta do Aumento do HCO_3^- no Líquido Extracelular.

Isso causa um aumento na carga filtrada de HCO_3^-, o que, por sua vez, resulta em um excesso de HCO_3^- sobre o H^+ no líquido tubular renal. O HCO_3^- em excesso no líquido tubular não é reabsorvido porque não conta com H^+ suficiente para se combinar e, portanto, é excretado na urina. Na

alcalose metabólica, as compensações primárias são o aumento da excreção renal de HCO_3^- e uma taxa de ventilação menor, aumentando a P_{CO2}.

A alcalose metabólica não é tão comum quanto a acidose metabólica, mas algumas de suas causas principais são as seguintes:

- *Secreção excessiva de aldosterona.* Isso promove reabsorção excessiva de íons sódio e ao mesmo tempo estimula a secreção de H^+ pelas células intercaladas dos túbulos coletores renais, levando a uma secreção maior de H^+ pelos rins, produção excessiva de HCO_3^- pelo rim e, portanto, à alcalose metabólica.
- *Vômito de conteúdos gástricos.* Vomitar os conteúdos gástricos apenas, sem vomitar conteúdos gastrointestinais inferiores, causa perda de HCl secretado pela mucosa estomacal. O resultado líquido é uma perda de ácido do líquido extracelular e o desenvolvimento de alcalose metabólica.
- *Ingestão de fármacos alcalinos.* Uma das causas mais comuns de alcalose metabólica é a ingestão de fármacos, como o bicarbonato de sódio para o tratamento de úlcera gástrica ou péptica.

A Alcalose Respiratória É Causada pelo Aumento da Ventilação, o que Diminui a PCO_2.

A alcalose respiratória raramente deve-se a condições fisiopatológicas; entretanto, uma *psiconeurose* ocasionalmente causa hiperventilação até o ponto de a pessoa tornar-se alcalótica. Uma alcalose respiratória fisiológica ocorre quando a pessoa sobe para uma *altitude elevada*. O baixo conteúdo de

oxigênio do ar estimula a respiração, causando perda excessiva de CO_2 e o desenvolvimento de alcalose respiratória branda. As compensações primárias são os tampões químicos dos líquidos corporais e a capacidade dos rins de aumentar a excreção de HCO_3^-.

A Tabela 30-1 mostra os diversos distúrbios ácido-básicos e as mudanças características no pH, na concentração do íon hidrogênio, na P_{CO2} e na concentração do íon bicarbonato.

Tabela 30-1 Características dos Desequilíbrios Ácido-Básico Primários

Distúrbio	pH	H^+	P_{CO2}	HCO_3^-
Acidose respiratória	↓	↑	↑↑	↑
Alcalose respiratória	↑	↓	↓↓	↓
Acidose metabólica	↓	↑	↓	↓↓
Alcalose metabólica	↑	↓	↑	↑↑

O evento primário está indicado pela seta dupla (↑↑ ou ↓↓). Observe que os transtornos ácido-base respiratórios são iniciados por aumento ou queda da PCO_2, enquanto os transtornos metabólicos são iniciados por aumento ou queda no HCO_3^-.

CAPÍTULO 31

Diuréticos e Doenças Renais

Os Diuréticos e seus Mecanismos de Ação (p. 397)

Um Diurético Aumenta a Taxa do Débito e Volume Urinário.

Muitos diuréticos também aumentam a excreção urinária de solutos, especialmente sódio e cloreto, bem como o volume urinário. A maioria dos diuréticos utilizados clinicamente age basicamente diminuindo a taxa de reabsorção de cloreto de sódio nos túbulos renais, o que, por sua vez, causa natriurese (aumento da excreção de sódio) e diurese (aumento do débito hídrico).

O uso clínico mais comum dos diuréticos é para redução do volume de líquido extracelular em doenças associadas a edema e hipertensão.

O Balanço entre a Ingestão de Sal e Água e o Débito Renal Ocorre Durante a Terapia Diurética Crônica.

Alguns diuréticos podem aumentar o débito urinário mais de 20 vezes em poucos minutos após serem administrados; entretanto, o efeito dos diuréticos no débito renal de sal e água cede em poucos dias em virtude da ativação de mecanismos compensatórios iniciados pela queda no volume de líquido extracelular. Por exemplo, a queda no volume de líquido extracelular diminui a pressão arterial e a taxa de filtração glomerular (TFG) e aumenta a secreção de renina e a formação de angiotensina II. Todas essas respostas acabam por anular o efeito de um diurético no débito urinário de maneira que, uma vez estável, torna-se igual à ingestão – mas só depois de ter ocorrido uma redução no volume de líquido extracelular.

Existem muitos diuréticos disponíveis para uso clínico com mecanismos de ação diferentes e, portanto, inibindo a reabsorção tubular em locais diferentes ao longo do néfron renal. As classes gerais de diuréticos e seus mecanismos de ação são demonstrados na Tabela 31-1.

Tabela 31-1 Classes de Diuréticos, Mecanismos de Ação e Locais de Ação Tubular

Classe	Exemplo	Mecanismo de Ação	Local de Ação Tubular
Diuréticos osmóticos	Manitol	Inibe a reabsorção de água e solutos por aumentar a osmolaridade do fluido tubular	Principalmente no túbulo proximal
Diuréticos de alça	Furosemida	Inibe o cotransporte de Na^+-K^+-Cl^- na membrana luminal	Segmento espesso da alça de Henle ascendente
Diuréticos tiazídicos	Clorotiazida	Inibe o cotransporte de Na^+-Cl^- na membrana luminal	Túbulos distais iniciais
Inibidores da anidrase carbônica	Acetazo-lamida	Inibe a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^-, o que reduz a reabsorção de Na^+	Túbulos proximais
Antagonistas do receptor de mineralo-corticoide	Espirono-lactona	Inibe a ação da aldosterona no receptor tubular, diminui a reabsorção de Na^+ e diminui a secreção de K^+	Túbulos coletores
Bloqueadores do canal de sódio	Amilorida	Bloqueia a entrada de Na^+ nos canais de sódio da membrana luminal, diminui a reabsorção de Na^+ e diminui a secreção de K^+	Túbulos coletores

Doenças Renais (p. 398)

As diversas doenças renais podem ser divididas em duas categorias principais: (1) *insuficiência renal aguda*, na qual os

rins param total ou quase totalmente de funcionar de maneira abrupta, mas podem recuperar sua função quase que normalmente e (2) *insuficiência renal crônica*, na qual há uma perda progressiva da função dos nefrons, diminuindo gradualmente a função global do rim. Nessas duas categorias gerais, existem várias doenças renais específicas que podem afetar os vasos sanguíneos, os glomérulos, os túbulos, o interstício renal e partes do trato urinário fora do rim. Neste capítulo, discutimos as anormalidades fisiológicas que ocorrem em alguns dos tipos mais importantes de doenças renais.

As doenças renais estão entre as causas mais importantes de morte e incapacidade em muitos países. Por exemplo, em 2009, estima-se que mais de 26 milhões de adultos nos Estados Unidos apresentavam doença renal crônica, e milhares de outras pessoas apresentavam insuficiência renal aguda ou formas menos graves de disfunção renal.

Insuficiência Renal Aguda

Existem três categorias principais de insuficiência renal aguda.

A Insuficiência Pré-renal Aguda É Causada pela Diminuição do Aporte Sanguíneo aos Rins.

Essa condição pode ser consequência de insuficiência cardíaca, que reduz o débito cardíaco e a pressão sanguínea, ou de condições associadas à diminuição do volume de sangue, tais como hemorragia grave. Quando o fluxo de sangue para o rim cai para menos de 20% do normal, as células renais começam a se tornar hipóxicas. A queda

progressiva no fluxo, se prolongada, causa dano ou morte das células renais. Se a insuficiência renal aguda não for corrigida, pode evoluir para uma *insuficiência renal aguda intrarrenal*.

A Insuficiência Renal Aguda Intrarrenal Resulta de Anormalidades no Próprio Rim, Incluindo as que Afetam os Vasos Sanguíneos, os Glomérulos ou os Túbulos.

A *glomerulonefrite aguda* é um tipo de insuficiência renal aguda intrarrenal causada por uma reação imune anormal que provoca inflamação dos glomérulos. A inflamação aguda geralmente cede em cerca de duas semanas, embora em alguns pacientes os glomérulos sejam destruídos sem possibilidade de recuperação. Em uma pequena porcentagem de pacientes, a deterioração renal contínua leva à *insuficiência renal crônica* (discutida mais adiante).

Outras causas de insuficiência renal aguda intrarrenal incluem a *necrose tubular*, provocada por isquemia renal grave ou toxinas e medicações que danificam as células do epitélio tubular. Se o dano não for tão grave, pode haver certa regeneração das células epiteliais tubulares e a função renal pode ser restaurada.

A Insuficiência Renal Aguda Pós-renal É Causada pela Obstrução do Sistema Coletor Urinário em Algum Local entre os Cálices e a Saída da Bexiga.

Causas importantes de obstrução do trato urinário são os *cálculos renais*, causados pela precipitação de cálcio, uratos ou cisteína.

Insuficiência Renal Crônica: Diminuição Irreversível no Número de Néfrons Funcionais (p. 398)

Os sintomas clínicos graves de insuficiência renal aguda geralmente não são evidenciados até que o número de néfrons funcionais caia a menos de 70% do normal. A manutenção das concentrações plasmáticas normais de eletrólitos e volumes de líquidos corporais normais ocorre devido a compensações sistêmicas, tais como hipertensão, que, a longo prazo, podem levar a outros problemas clínicos.

A insuficiência renal crônica pode ocorrer em virtude de distúrbios nos vasos sanguíneos, nos glomérulos, nos túbulos, no interstício renal e no trato urinário inferior. Apesar de existir uma grande variedade de doenças que podem causar insuficiência renal crônica, o resultado final é basicamente o mesmo: uma redução no número de néfrons funcionais.

A Insuficiência Renal Crônica Pode Iniciar um Círculo Vicioso que Leva à Doença Renal Terminal.

Em alguns casos, um insulto inicial ao rim leva à deterioração progressiva da função renal e à perda adicional de néfrons até o ponto em que, para sobreviver, o indivíduo precisa de tratamento com diálise ou de um transplante renal com um rim funcional. Essa condição é conhecida como *doença renal terminal*.

As causas desse problema progressivo não são conhecidas, mas alguns pesquisadores acreditam que podem estar relacionadas, em parte, ao aumento da pressão ou à

distensão dos glomérulos restantes decorrentes da vasodilatação adaptativa ou do aumento da pressão sanguínea. Acredita-se que o aumento da pressão sanguínea e a distensão das arteríolas e dos glomérulos acabem por causar *esclerose* (substituição do tecido normal por tecido fibroso) desses vasos. Essas lesões escleróticas acabam obliterando os glomérulos, levando a mais redução na função renal e a um círculo vicioso lentamente progressivo que culmina em doença renal terminal. Entre as causas mais comuns de doença renal terminal, estão o *diabetes melito* e a *hipertensão*, que juntos respondem por mais de 70% de todos os casos de insuficiência renal crônica.

Algumas das causas mais comuns de insuficiência renal crônica são:

- *Lesão aos vasos sanguíneos renais*. Algumas das causas mais comuns de lesão vascular renal são a *aterosclerose* das grandes artérias renais, a *hiperplasia fibromuscular* de uma ou mais artérias renais principais e a *nefroesclerose*, uma condição causada por lesões escleróticas dos vasos renais menores e glomérulos que normalmente é resultado da hipertensão ou do diabetes melito.
- *Lesão aos glomérulos*. Um exemplo é a *glomerulonefrite crônica*, que pode ser resultado de diversas doenças que causam inflamação e dano aos capilares glomerulares. Em contraste com a forma aguda dessa doença, a glomerulonefrite crônica é uma doença lentamente progressiva que pode levar à insuficiência renal irreversível. Pode ser uma doença renal primária, surgindo após uma glomerulonefrite aguda, ou pode ser secundária a uma doença sistêmica, tal como o *lúpus eritematoso*.

- *Lesão ao interstício renal.* A doença primária ou secundária do interstício renal é conhecida como *nefrite intersticial*, que pode resultar de dano vascular, glomerular ou tubular que destrói néfrons individuais, ou pode envolver dano primário ao interstício renal causado por toxinas, medicamentos ou infecções bacterianas. A lesão do interstício renal provocada por infecção bacteriana é denominada *pielonefrite*. Essa infecção pode resultar de bactérias que atingem os rins através da corrente sanguínea ou, mais comumente, ascendem do trato urinário inferior através dos ureteres para o rim. Na pielonefrite prolongada, a invasão dos rins por bactérias não só causa dano ao interstício renal, como também resulta em dano progressivo dos túbulos renais, glomérulos e outras estruturas, acabando por levar à perda de néfrons funcionais.

A Função do Néfron na Insuficiência Renal Crônica (p. 398)

A Perda de Néfrons Funcionais Exige que os Néfrons Remanescentes Excretem Mais Água e Solutos.

Os rins filtram normalmente cerca de 180 L de líquido todos os dias nos capilares glomerulares e, então, transformam esse filtrado em aproximadamente 1,5 L de urina à medida que o fluxo passa pelos segmentos sucessivos dos néfrons. Independentemente da quantidade de néfrons funcionais, os rins precisam excretar o mesmo volume de urina (se a ingestão for constante) para manter o balanço hídrico. A perda de néfrons funcionais requer, portanto, que os néfrons remanescentes excretem quantidades extras de água e solutos

para evitar o acúmulo grave dessas substâncias nos líquidos corporais. Isso é feito por meio do aumento da TFG ou pela diminuição da taxa de reabsorção tubular nos néfrons sobreviventes. Essas adaptações permitem a manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico com poucas mudanças no volume extracelular ou na composição dos eletrólitos, mesmo em pacientes que tenham perdido até 70% de seus néfrons.

Em contraste com os eletrólitos, muitos produtos residuais do metabolismo, tais como a ureia e a creatinina, acumulam-se de modo proporcional ao número de néfrons que foram destruídos. Essas substâncias não são reabsorvidas avidamente pelos túbulos renais e sua taxa de excreção depende muito da taxa de filtração glomerular. Se a TFG diminui, essas substâncias acumulam-se temporariamente no corpo, aumentando a concentração plasmática até que a carga filtrada (TFG × concentração plasmática) e a taxa de excreção (concentração urinária × volume urinário) voltem ao normal, que é a mesma taxa na qual a substância é ingerida ou produzida no corpo.

Algumas substâncias, tais como o fosfato, o urato e os íons hidrogênio, são mantidas próximas do normal até que a TFG caia abaixo de 20% a 30% do normal. As concentrações plasmáticas aumentam depois, porém não proporcionalmente ao declínio na TFG (Fig. 31-1). No caso dos íons sódio e cloreto, suas concentrações plasmáticas são mantidas praticamente constantes mesmo com quedas graves na TFG (ver curva C na Figura 31-1). Isso ocorre por meio de uma grande redução na reabsorção tubular desses eletrólitos.

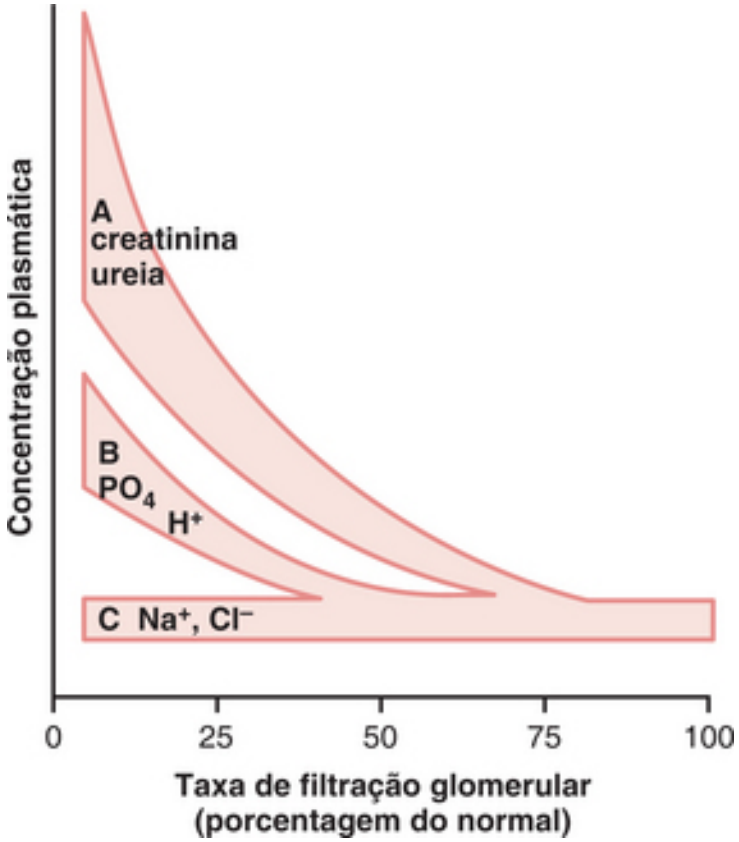


Figura 31-1 Padrões representativos da adaptação de diferentes tipos de solutos na insuficiência renal crônica. A curva A mostra as mudanças aproximadas nas concentrações plasmáticas de solutos, tais como a creatinina e a ureia, que são filtrados e mal absorvidos. A curva B mostra as concentrações aproximadas de solutos como o fosfato, o urato e o íon hidrogênio. A curva C mostra as concentrações aproximadas de solutos como o sódio e o cloreto.

Efeitos da Insuficiência Renal nos Líquidos Corporais – Uremia (p. 428)

O efeito da insuficiência renal nos líquidos corporais depende da ingestão de nutrientes e água e do grau de comprometimento da função renal. Assumindo que a ingestão permaneça relativamente constante, efeitos importantes da insuficiência renal:

- *Retenção de água e desenvolvimento de edema*.
- *Um aumento na ureia do líquido capilar (uremia) e outros nitrogênios não proteicos (azotemia)*. Os nitrogênios não proteicos incluem ureia, ácido úrico, creatinina e outros compostos menos importantes. Esses, em geral, são os produtos finais do metabolismo das proteínas.
- *Acidose*. A acidose resulta da incapacidade dos rins de livrar o corpo de produtos ácidos normais. Os tampões dos líquidos corporais conseguem tamponar normalmente 500 a 1000 milimoles de ácido sem aumentos letais na concentração do íon hidrogênio extracelular. Entretanto, todos os dias, o corpo produz normalmente cerca de 50 a 80 milimoles mais ácido metabólico do que álcalis metabólicos. A insuficiência renal total, portanto, leva a sério acúmulo de ácido no sangue em poucos dias.
- *Anemia*. Se estiverem gravemente afetados, os rins não conseguem formar quantidades adequadas de eritropoietina, que estimula a medula óssea a produzir eritrócitos.
- *Osteomalácia*. Com a insuficiência renal prolongada, quantidades inadequadas da forma ativa de vitamina D são produzidas, causando queda da absorção intestinal de cálcio e menos disponibilidade de cálcio para os ossos. Essas condições levam à osteomalácia, condição na qual os ossos são parcialmente absorvidos e ficam muito enfraquecidos. Outra causa importante de desmineralização dos ossos na insuficiência renal crônica é um aumento na concentração sérica de fosfato que ocorre em virtude da queda na TFG. O nível elevado de fosfato sérico aumenta a ligação do fosfato com cálcio no plasma, diminuindo o cálcio ionizado sérico, o que, por sua vez, estimula a secreção do

paratormônio, aumentando a liberação de cálcio dos ossos e provocando mais desmineralização.

UNIDADE VI
Células Sanguíneas, Imunidade e Coagulação Sanguínea

CAPÍTULO 32

Hemácias, Anemia e Policitemia

A principal função das hemácias é o transporte de hemoglobina, o que carreia oxigênio dos pulmões para os tecidos. As hemácias normais são discos bicôncavos, embora sua forma possa mudar à medida que as células passam pelos capilares. A hemácia normal tem um grande excesso de membrana plasmática em relação à quantidade de material que ela contém. A deformação da célula não causa estiramento na membrana e consequentemente não causa sua ruptura. O número médio de hemácias por milímetro cúbico é de 5.200.000 ± 300.000 em homens e 4.700.000 ± 300.000 em mulheres.

As Hemácias Têm a Habilidade de Concentrar Hemoglobina.

Em indivíduos normais, a porcentagem de hemoglobina é quase sempre próxima do nível máximo em cada célula (cerca de 34 g/dL). O sangue contém uma média de 15 g de

hemoglobina por 100 mL (16 g em homens e 14 g em mulheres). Cada grama de hemoglobina pura é capaz de se combinar com aproximadamente 1,34 mL de oxigênio. Em uma pessoa saudável, mais de 20 mL de oxigênio podem ser carreados em combinação com a hemoglobina em cada 100 mL de sangue.

Gênese das Células Sanguíneas.

Todas as células sanguíneas circulantes são derivadas das *células-tronco hemopoiéticas pluripotentes.* As células pluripotentes se diferenciam para formar as células sanguíneas periféricas. À medida que essas células são produzidas, uma porção de células pluripotentes é mantida. Estas são retidas na medula óssea para fornecer um suprimento constante. A prole inicial das células-tronco não pode ser reconhecida como tipos diferentes de células sanguíneas apesar de já terem sido comprometidas com uma linhagem celular particular; essas células são chamadas de *células-tronco comprometidas.* Diferentes células-tronco comprometidas produzem diferentes colônias de tipos específicos de células sanguíneas.

O crescimento e a reprodução de várias células-tronco são controlados por certas proteínas chamadas de *indutores do crescimento*, que promovem o crescimento, mas não a diferenciação das células. Esta é a função de outro grupo de proteínas, chamadas de *indutores de diferenciação*. Cada um desses indutores causa a diferenciação de um tipo de célula-tronco em um ou mais passos em direção ao tipo final de célula sanguínea adulta. A formação dos indutores de crescimento e de diferenciação é controlada por fatores externos à medula óssea. No caso das hemácias, a exposição do corpo a

baixo nível de oxigênio por um longo período induz crescimento, diferenciação e produção de número muito aumentado de eritrócitos.

Regulação da Produção de Hemácia – O Papel da Eritropoietina (p. 440)

A massa total de hemácias no sistema circulatório é regulada dentro de limites estreitos. Qualquer condição que cause redução na quantidade de oxigênio transportada nos tecidos aumenta a taxa de produção de hemácia. O principal fator que estimula a produção de hemácia é o hormônio circulante *eritropoietina*. Em um indivíduo normal, cerca de 90% de eritropoietina é formada nos rins, e o remanescente é formado principalmente no fígado. A estrutura dos rins na qual a eritropoietina é formada não é conhecida. Alguns estudos sugerem que a eritropoietina é secretada pelas células intersticiais tipo fibroblasto, vizinhas aos túbulos, no córtex e fora da medula, onde ocorre o maior consumo de oxigênio renal. Outras células, incluindo as células epiteliais renais, também secretam eritropoietina em resposta à hipóxia (Figura 32-1).

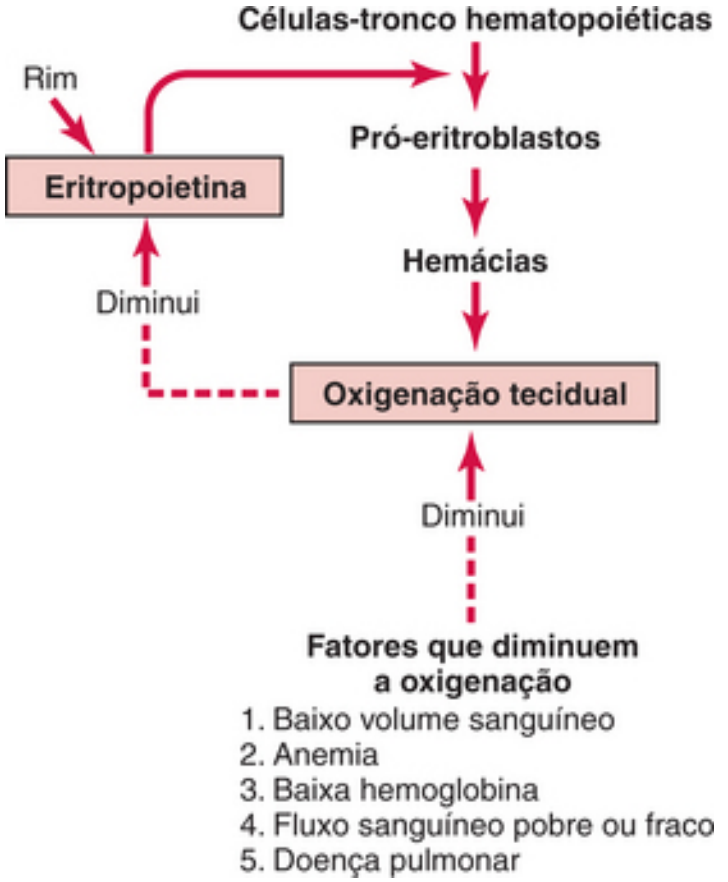


Figura 32-1 Função do mecanismo da eritropoietina para aumentar a produção de hemácias quando a oxigenação tecidual diminui.

Quando ambos os rins são cirurgicamente removidos ou destruídos por doença renal, o indivíduo se torna extremamente anêmico porque a quantidade de eritropoietina formada nos tecidos não renais é suficiente para formar somente de 1/3 a 1/5 das hemácias necessárias para o corpo.

Vitamina B_{12} e Ácido Fólico São Importantes para a Maturação Final das Hemácias.

Tanto a vitamina B_{12} quanto o ácido fólico são essenciais para a síntese de DNA. A falta de uma dessas vitaminas resulta em uma diminuição na quantidade de DNA e, consequentemente, falência na maturação nuclear e divisão.

Além da falha na proliferação, as hemácias se tornam maiores do que o normal, desenvolvendo-se em *megaloblastos.* Estas células têm formas irregulares e membranas celulares finas; elas são capazes de carrear normalmente oxigênio, mas sua fragilidade faz com que tenham curta vida – 1/5 a 1/3 do normal. A deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico causa, portanto, *falha na maturação* durante o processo de eritropoiese.

Uma causa comum de falha na maturação é a inabilidade de se absorver vitamina B_{12} pelo trato gastrointestinal. Isso frequentemente ocorre em pessoas com *anemia perniciosa,* uma doença na qual a anormalidade básica é uma mucosa gástrica atrófica. As células parietais da glândula gástrica secretam uma glicoproteína chamada de *fator intrínseco*, que se combina com a vitamina B_{12} para torná-la disponível para a absorção pelo intestino. O fator intrínseco se liga fortemente com a vitamina B_{12} e a protege da digestão pelas enzimas gastrointestinais. O complexo fator intrínseco-vitamina B_{12} se liga a sítios receptores específicos nas membranas da borda em escova das células da mucosa do íleo. A vitamina B_{12} é então transportada para o sangue via processo de pinocitose. A falta do fator intrínseco causa perda de muita vitamina resultante da ação de enzimas no intestino e falha na absorção.

Formação de Hemoglobina (p. 442)

A síntese de hemoglobina se inicia quando a hemácia está no estágio de pró-eritroblasto e continua no estágio de reticulócito, ponto no qual a célula deixa a medula óssea e passa para a corrente sanguínea. Durante a formação da

hemoglobina, a molécula *heme* se combina com uma longa cadeia polipeptídica chamada de *globina* para formar a subunidade da hemoglobina conhecida como *cadeia de hemoglobina*. Quatro cadeias de hemoglobinas se ligam frouxamente para formar toda a molécula de hemoglobina.

A característica mais importante da molécula de hemoglobina é sua habilidade de se ligar frouxamente e de forma reversível com o oxigênio. O átomo de oxigênio se liga frouxamente com uma das chamadas pontes de coordenação do átomo de ferro na hemoglobina. Quando ligado ao heme do ferro, o oxigênio é carreado como oxigênio molecular, composto por dois átomos de oxigênio. O oxigênio é liberado nos fluidos teciduais na forma de oxigênio molecular dissolvido em vez de oxigênio iônico.

Metabolismo do Ferro (p. 443)

O ferro é importante para a formação de hemoglobina, mioglobina e outras substâncias, tais como citocromos, citocromo oxidase, peroxidase e catalase. A quantidade média total de ferro no corpo é de cerca de 4 a 5 g. Em torno de 65% estão na forma de hemoglobina. Cerca de 4% estão na forma de mioglobina, 1% está na forma de vários compostos heme que promovem a oxidação intracelular, 0,1% está combinado com a proteína *transferrina* no plasma e 15% a 30% estão armazenados principalmente no sistema reticuloendotelial e células parenquimais do fígado, em especial, na forma de *ferritina*.

Ferro É Transportado e Armazenado.

Quando o ferro é absorvido pelo intestino delgado, ele imediatamente se combina com uma betaglobulina chamada de *apotransferrina*, para formar a *transferrina*, que é transportada no plasma. Esse ferro está frouxamente ligado. O excesso de ferro no sangue é depositado nos hepatócitos e nas células reticuloendoteliais da medula óssea. Uma vez dentro do citoplasma celular, o ferro se combina com a proteína *apoferritina* para formar a *ferritina*. Quantidades variáveis de ferro podem se combinar em grupos de radicais de ferro na ferritina.

Quando a quantidade de ferro no plasma cai abaixo do normal, o ferro é removido da ferritina muito facilmente e transportado pela transferrina no plasma para os locais do corpo em que é necessário. Uma característica única da molécula de transferrina é sua habilidade de se ligar fortemente com receptores nas membranas celulares dos eritroblastos e medula óssea. A transferrina é ingerida via endocitose nos eritroblastos juntamente com o ferro ligado. A transferrina entrega o ferro diretamente na mitocôndria, onde o heme é sintetizado.

Quando as hemácias alcançam o fim de suas vidas e são destruídas, a hemoglobina liberada é ingerida pelas células do sistema monócito-macrófago. O ferro livre que é liberado pode ser armazenado no complexo da ferritina ou reutilizado para a formação de hemoglobina.

Anemias (p. 444)

Anemia significa uma deficiência de hemácias e pode ser causada pela rápida perda de hemácias ou sua lenta produção.

- *Anemia por perda sanguínea* ocorre após uma hemorragia significante. O corpo é capaz de repor o plasma dentro de 1 a 3 dias; entretanto, a concentração de hemácias permanece baixa. Após uma hemorragia significante, um período de 3 a 4 semanas é necessário para o retorno do número das hemácias aos níveis normais.
- *Anemia aplásica* é o resultado do não funcionamento da medula óssea, o que pode ser devido à exposição à radiação gama durante o tratamento do câncer ou agentes químicos tóxicos, tais como inseticidas ou benzeno existente na gasolina. Desordens autoimunes, como lúpus eritematoso, resultam em um ataque do sistema imune às células saudáveis na medula óssea, a qual destrói células-tronco, podendo levar à anemia aplásica. Indivíduos com anemia aplásica severa normalmente morrem a menos que sejam tratados com transfusões de sangue ou transplante de medula óssea.
- *Anemia megaloblástica* é o resultado da perda de vitamina B_{12}, ácido fólico ou fator intrínseco. A perda dessas substâncias leva à lenta reprodução dos eritrócitos na medula óssea. Como resultado, esses eritrócitos crescem grandes e com formatos anormais, chamados de *megaloblastos.*
- *Anemia hemolítica* é o resultado de hemácias frágeis que se rompem à medida que passam através dos capilares. Com

a anemia hemolítica, o número de hemácias que se formam é normal ou em excesso; entretanto, devido a essas células serem extremamente frágeis, sua vida é muito curta. A *anemia falciforme* é um tipo de anemia hemolítica causada por composição anormal das cadeias de globina na hemoglobina. Quando essa hemoglobina anormal é exposta a baixas concentrações de oxigênio, precipita em longos cristais dentro das hemácias. Isso faz com que a célula tenha um formato anormal em foice e seja extremamente frágil.

Policitemia (p. 445)

A policitemia é uma condição na qual o número de hemácias aumenta devido à hipóxia ou aberração genética. Indivíduos que vivem em altas altitudes têm *policitemia fisiológica* como resultado da atmosfera rarefeita. A policitemia também pode ocorrer em indivíduos com falência cardíaca devido à redução na distribuição de oxigênio para os tecidos.

A *policitemia vera* é uma aberração genética na linhagem celular hemocitoblástica. As células blásticas continuam a produzir hemácias mesmo com muitas células sanguíneas presentes na circulação. O hematócrito pode aumentar para 60% a 70%.

A policitemia aumenta consideravelmente a viscosidade do sangue; como resultado, o fluxo sanguíneo através dos vasos fica, com frequência, lento.

CAPÍTULO 33

Resistência do Corpo à Infecção: I. Leucócitos, Granulócitos, Sistema Monócito-Macrófago e Inflamação

O corpo humano possui um sistema especial para o combate às várias infecções e agentes tóxicos aos quais está continuamente exposto. Os leucócitos são as unidades móveis do sistema protetor do corpo. Eles são formados na medula óssea e no tecido linfático e transportados pelo sangue para áreas de inflamação a fim de fornecer uma defesa rápida e potente contra qualquer agente infeccioso presente. Cinco tipos de leucócitos são normalmente encontrados no sangue; as percentagens normais são as seguintes:

- Polimorfonucleares neutrófilos – 62%
- Polimorfonucleares eosinófilos – 2,3%
- Polimorfonucleares basófilos – 0,4%
- Monócitos – 5,3%
- Linfócitos – 30%

Os três tipos de células polimorfonucleares têm uma aparência granular e são chamados de *granulócitos*, ou *"polis"*. Os granulócitos e monócitos protegem o corpo contra os organismos invasores pela ingestão deles via processo de *fagocitose*. A função dos linfócitos é principalmente a de ativar o sistema imune para atacar organismos invasores específicos e destruí-los.

Gênese dos Leucócitos.

Duas linhas de leucócitos são formadas a partir das *células-tronco hemopoiéticas pluripotentes*: a *linhagem mielocítica* e a *linhagem linfocítica.* Granulócitos e monócitos são os produtos da linhagem mielocítica, enquanto que os linfócitos são os produtos da linhagem linfocítica. Granulócitos e monócitos são formados somente na medula óssea. Os linfócitos são produzidos principalmente em vários órgãos linfoides, incluindo linfonodos, baço e timo.

A Vida dos Leucócitos Varia.

A principal razão para os leucócitos estarem presentes no sangue é para o transporte da medula óssea ou tecido linfoide para áreas do corpo onde elas são necessárias. A vida dos granulócitos liberados da medula óssea normalmente é

de 4 a 5 horas no sangue circulante e um adicional de 4 a 5 dias nos tecidos. Quando existe uma infecção tecidual séria, o tempo de vida total é com frequência encurtado para somente poucas horas, pois os granulócitos rapidamente chegam às áreas infectadas, realizam sua função e, em seguida, são destruídos.

Os monócitos também têm um curto tempo de trânsito de 10 a 12 horas antes de entrarem nos tecidos. Uma vez nos tecidos, incham até um tamanho muito maior para se tornarem *macrófagos teciduais*, em cuja forma eles podem viver por meses a menos que sejam destruídos enquanto realizam as funções fagocíticas.

Os linfócitos entram no sistema circulatório continuamente junto com a drenagem da linfa nos linfonodos. Após poucas horas, eles passam de volta para os tecidos via diapedese e novamente entram na linfa para retornar para o sangue; assim, existe uma contínua circulação de linfócitos por todos os tecidos. Os linfócitos têm tempo de vida de meses ou mesmo anos, dependendo da necessidade do corpo por essas células.

Neutrófilos e Macrófagos Defendem Contra Infecções (p. 449)

São principalmente os neutrófilos e monócitos que atacam e destroem as bactérias e os vírus invasores e outros agentes infecciosos. Os neutrófilos são células maduras que podem atacar e destruir bactérias e vírus no sangue circulante. Os monócitos sanguíneos são células imaturas que têm pouca habilidade para atacar agentes infecciosos. Uma vez que eles

entram no tecido, amadurecem em macrófagos teciduais extremamente capazes de combater agentes infecciosos. Tanto os neutrófilos quanto os macrófagos se movem através dos tecidos via movimento ameboide quando estimulados por produtos formados nas áreas inflamadas. Essa atração dos neutrófilos e macrófagos para as áreas inflamadas é chamada de *quimiotaxia.*

Uma das mais Importantes Funções dos Neutrófilos e Macrófagos É a Fagocitose.

Por razões óbvias, a fagocitose é altamente seletiva. Certas características físicas aumentam a chance para a fagocitose. A maioria das estruturas naturais nos tecidos tem superfícies lisas que resistem à fagocitose; se a superfície é enrugada, a probabilidade de ocorrer fagocitose aumenta. A maioria das substâncias que surgem naturalmente no corpo possui coberturas proteicas protetoras que repelem a fagocitose. Tecidos mortos e a maioria das partículas estranhas, com frequência, não têm cobertura protetora, o que os deixa sujeitos à fagocitose. O corpo também possui formas específicas de reconhecer certos materiais estranhos nos quais os anticorpos aderem; a ligação dos anticorpos às partículas estranhas aumenta a fagocitose.

Uma vez que a partícula estranha tenha sido fagocitada, os lisossomos e outros grânulos citoplasmáticos imediatamente entram em contato com as vesículas fagocíticas, liberando enzimas digestivas e agentes bacterianos no seu interior.

Inflamação: Papel dos Neutrófilos e Macrófagos (p. 452)

Quando ocorre uma lesão tecidual, múltiplas substâncias são liberadas causando mudanças secundárias ao tecido. Essas substâncias aumentam o fluxo sanguíneo local e a permeabilidade dos capilares, resultando no extravasamento de grandes quantidades de fluido para os espaços intersticiais, na migração de grande número de granulócitos e monócitos para os tecidos e em inchaço local.

Um dos primeiros resultados da inflamação é o "isolamento" da área lesionada em relação aos tecidos remanescentes. Os espaços tissulares e linfáticos na área inflamada são bloqueados pelos coágulos de fibrinogênio, assim o fluido flui com dificuldade através desses espaços. Esse procedimento retarda o espalhamento da bactéria e dos produtos tóxicos. A intensidade do processo inflamatório normalmente é proporcional ao grau de lesão tecidual. Estafilococos que invadem o tecido liberam toxinas extremamente letais, processo que é seguido pelo rápido desenvolvimento de inflamação. As infecções por estafilococos são isoladas rapidamente. Por comparação, os estreptococos não causam destruição tecidual tão intensa, assim o "isolamento" se desenvolve de forma lenta. Como resultado, os estreptococos têm uma tendência muito maior de se espalhar pelo corpo e causar morte se comparados aos estafilococos, embora estes sejam muito mais destrutivos para os tecidos.

Resposta de Macrófagos e Neutrófilos Durante a Inflamação (p. 452)

Os Macrófagos Teciduais São a Primeira Linha de Defesa contra Organismos Invasores.

Minutos após a inflamação iniciar, os macrófagos presentes nos tecidos iniciam suas ações fagocíticas. Muitos macrófagos senis libertam-se de suas ligações e se tornam móveis em resposta aos *fatores quimiotáticos*. Esses macrófagos migram para a área de inflamação e contribuem para a atividade.

A Invasão de Neutrófilos no Tecido Inflamado É a Segunda Linha de Defesa.

Durante as primeiras horas ou logo após a inflamação se iniciar, um grande número de neutrófilos invade a área inflamada como resultado de produtos no tecido inflamado que atraem essas células e causam quimiotaxia em direção àquela área.

Poucas horas após o início da inflamação severa aguda, o número de neutrófilos aumenta de quatro a cinco vezes. Essa *neutrofilia* é causada por produtos inflamatórios transportados do sangue para a medula óssea, onde os neutrófilos dos capilares medulares são mobilizados e se movem em direção ao sangue circulante. Esse processo resulta em mais neutrófilos produzidos disponíveis para a área do tecido inflamado.

Uma Segunda Invasão de Macrófagos no Tecido Inflamado É a Terceira Linha de Defesa.

Junto com a invasão de neutrófilos, monócitos do sangue entram no tecido inflamado e crescem para se tornarem macrófagos. O número de monócitos no sangue circulante é baixo, e o número de monócitos armazenados na medula óssea é muito menor do que o de neutrófilos. O acúmulo de macrófagos no tecido inflamado é muito mais lento do que o de neutrófilos. Após vários dias a diversas semanas, os macrófagos se tornam a célula fagocítica dominante na área inflamada por causa da produção aumentada de monócitos pela medula óssea.

A Quarta Linha de Defesa É a Produção Bastante Aumentada de Granulócitos e Monócitos pela Medula Óssea.

Esse processo resulta da estimulação das células progenitoras granulocíticas e monocíticas da medula; leva de 3 a 4 dias para que os granulócitos e monócitos recém-formados alcancem o estágio de saída da área da medula.

Muitos Fatores Estão Envolvidos no Controle por Retroalimentação da Resposta dos Macrófagos e Neutrófilos.

Mais de duas dúzias de fatores estão implicadas no controle da resposta macrófago-neutrófilo à inflamação. Cinco fatores têm papel dominante:

1. Fator de necrose tumoral (TNF).
2. Interleucina-1 (IL-1).

3. Fator estimulador de colônia granulócito-monócito (GM-CSF).
4. Fator estimulante de colônia granulócito (G-CSF).
5. Fator estimulante de colônia monócito (M-CSF).

Estes cinco fatores são formados pelos macrófagos ativados e pelas células T nos tecidos inflamados. Os principais instrumentos da produção aumentada de granulócitos e monócitos pela medula óssea são os três fatores estimulantes de colônia; a combinação de TNF, IL-1 e fatores estimulantes de colônia fornecem um potente mecanismo de retroalimentação que se inicia com a inflamação do tecido e prossegue para a formação de leucócitos de defesa e remoção da causa e da inflamação.

Formação de Pus.

Quando os neutrófilos e macrófagos engolfam grande número de bactérias e tecido necrótico, quase todos os neutrófilos e muitos dos macrófagos eventualmente morrem. A combinação de várias porções de tecido necrótico, neutrófilos mortos, macrófagos mortos e fluido tecidual é comumente chamada de *pus*. Quando a infecção é suprimida, as células mortas e o tecido necrótico no pus gradualmente sofrem autólise durante alguns dias e são absorvidos pelos tecidos vizinhos até que a maioria do tecido danificado tenha desaparecido.

Os Eosinófilos São Produzidos em Grande Número em Indivíduos com Infecções Parasitárias.

A maioria dos parasitas é muito grande para ser fagocitada. Os eosinófilos se ligam à superfície dos parasitas e liberam substâncias, tais como enzimas hidrolíticas, espécies reativas de oxigênio e polipeptídios larvicidas chamados de *proteínas básicas principais*, que então matam muitos dos parasitas invasores.

Os eosinófilos normalmente constituem cerca de 2% de todos os leucócitos. Além do combate às infecções parasitárias, os eosinófilos tendem a se acumular em tecidos nos quais as reações alérgicas ocorrem. A migração dos eosinófilos para os tecidos alérgicos inflamados resulta da liberação do fator quimiotático de eosinófilos de mastócitos e basófilos. Acredita-se que os eosinófilos detoxificam algumas das substâncias indutoras de inflamação liberadas pelos mastócitos e basófilos e destroem os complexos alérgeno-anticorpo, prevenindo assim o espalhamento do processo inflamatório.

Os Basófilos São os Mastócitos Circulantes.

Os mastócitos e os basófilos liberam heparina no sangue, o que previne a coagulação sanguínea. Essas células liberam histamina assim como quantidades menores de bradicinina e serotonina, que contribuem para o processo inflamatório. Os mastócitos e os basófilos têm um papel importante em algumas reações alérgicas. A classe de imunoglobulinas E (IgE) dos anticorpos (aquelas responsáveis pelas reações alérgicas) tende a se ligar aos mastócitos e basófilos. A ligação resultante do antígeno alérgico ao anticorpo IgE faz com que os mastócitos ou basófilos se rompam e liberem quantidades

excessivamente grandes de histamina, bradicinina, serotonina, heparina, substância de reação lenta da anafilaxia e enzimas lisossomais. Estas substâncias provocam reações vasculares locais e teciduais que são características da manifestação alérgica.

As Leucemias (p. 456)

As leucemias são divididas em dois tipos gerais: *linfogenosa* e *mielogenosa.* As leucemias linfogenosas são causadas por produção cancerosa descontrolada de células linfoides, o que normalmente se inicia nos linfonodos ou em outro tecido linfogenoso e então se espalha para outras áreas do corpo. As leucemias mielogenosas são causadas pela produção cancerosa de células mielogenosas jovens na medula óssea e então se espalham através do corpo; então os leucócitos são produzidos por muitos órgãos extramedulares. As células leucêmicas normalmente são não funcionais, assim elas não fornecem a proteção normal contra infecção associada aos leucócitos.

Quase todas as leucemias se espalham para baço, linfonodos, fígado e outras regiões que têm um rico suprimento vascular, independentemente da origem da leucemia ser na medula óssea ou nos linfonodos. As células em rápido crescimento invadem os tecidos vizinhos, utilizando os elementos metabólicos desses tecidos, causando destruição tecidual através de inanição metabólica.

CAPÍTULO 34

Resistência do Corpo à Infecção: II. Imunidade e Imunidade Inata Alérgica

Imunidade Inata e Adquirida

A imunidade é a habilidade de resistir a quase todos os tipos de organismos ou toxinas que causam danos aos tecidos do corpo. A maioria dos organismos tem *imunidade inata*, que é responsável por ações gerais, tais como fagocitose da bactéria, destruição dos patógenos por secreções ácidas, enzimas digestivas no trato gastrointestinal, resistência da pele contra invasão, bem como certos agentes químicos no sangue que se ligam a organismos estranhos ou toxinas destruindo-os. A *imunidade adquirida* é a habilidade de desenvolver mecanismos protetores extremamente potentes

contra agentes invasores específicos, tais como bactéria letal, vírus, toxinas e mesmo tecidos estranhos de outros organismos.

A Imunidade Adquirida É Iniciada por Antígenos.

Dois tipos básicos de imunidade adquirida ocorrem no corpo. A *imunidade humoral*, ou *imunidade de célula B*, compreende o desenvolvimento de anticorpos circulantes capazes de atacar um agente invasor. A *imunidade mediada por célula*, ou *imunidade de célula T*, é alcançada através da formação de grandes números de linfócitos ativados que são especificamente designados para destruir o agente invasor.

Uma vez que a imunidade adquirida não ocorre até que exista uma invasão por um organismo estranho ou toxina, o corpo precisa possuir algum mecanismo para o reconhecimento da invasão. Cada agente invasor ou toxina normalmente possui um ou mais compostos químicos que são diferentes de todos os outros; estes compostos são chamados de *antígenos* e eles iniciam o desenvolvimento da imunidade adquirida.

Para uma substância ser antigênica, ela normalmente precisa ter um peso molecular de pelo menos 8.000 kD. O processo de antigenicidade depende da ocorrência regular, na superfície de grandes moléculas, de grupos moleculares chamados de *epítopos*; proteínas e grandes polissacarídeos são quase sempre antigênicos porque contêm esse tipo de característica estereoquímica.

Os Linfócitos São Responsáveis pela Imunidade Adquirida.

Os linfócitos são encontrados nos linfonodos e, em especial, tecidos linfoides tais como baço, áreas submucosas do trato gastrointestinal e medula óssea. O tecido linfoide é vantajosamente distribuído no corpo para interceptar os agentes invasores e as toxinas antes que se espalhem.

Existem duas populações de linfócitos, ambas derivadas de *células-tronco hemopoiéticas pluripotentes*, que se diferenciam para formar linfócitos. Uma população de linfócitos é processada no timo; eles são chamados de *linfócitos T* e são responsáveis pela imunidade mediada por célula. Outra população de linfócitos é processada no fígado durante a vida média fetal e na medula óssea durante o final da vida fetal e após o nascimento; eles são chamados de *linfócitos B* e são responsáveis pela imunidade humoral.

O Timo Pré-processa os Linfócitos T.

Os linfócitos se dividem rapidamente e se desenvolvem de diversas formas para reagir contra vários antígenos específicos no timo. As células T processadas deixam o timo e se espalham para os tecidos linfoides espalhados pelo corpo. A maioria do pré-processamento dos linfócitos T no timo ocorre pouco antes e após o nascimento. A remoção do timo após esse período reduz, mas não elimina o sistema de linfócitos T. A remoção do timo vários meses antes do nascimento, entretanto, previne o desenvolvimento de toda a imunidade mediada por célula.

O Fígado e a Medula Óssea Pré-processam os Linfócitos B.

Muito pouco se sabe em relação aos detalhes ou ao processamento dos linfócitos B. Em humanos, os linfócitos B são conhecidos por serem pré-processados no fígado durante metade da vida fetal e na medula óssea durante a fase final da vida fetal e após o nascimento. Os linfócitos B diferem dos linfócitos T; eles secretam ativamente anticorpos, que são grandes moléculas de proteína capazes de se combinar com e destruir substâncias. Os linfócitos B têm uma maior diversidade do que os linfócitos T, formando milhões, talvez bilhões, de anticorpos com diferentes reatividades específicas. Após o processamento, os linfócitos B migram para os tecidos linfoides espalhados pelo corpo, onde eles se alojam em áreas próximas às áreas com linfócitos T.

Quando um antígeno específico entra em contato com os linfócitos T e B no tecido linfoide, um grupo de linfócitos T e B se ativa para formar as *células T ativadas* e as *células B ativadas*, que subsequentemente formam anticorpos. As células T ativadas e os anticorpos recém-formados reagem com o antígeno que iniciou seu desenvolvimento e inativou ou destruiu o antígeno.

Um Repertório Pré-formado de Linfócitos Aguarda a Ativação pelo Antígeno.

Existem milhões de tipos de linfócitos T e B pré-formados que são capazes de responder a um antígeno apropriado. Cada um desses linfócitos pré-formados é capaz de formar somente um tipo de anticorpo ou um tipo de célula T com um tipo único de especificidade. Uma vez que os linfócitos

específicos estejam ativados por seu antígeno, eles se reproduzem amplamente, formando um grande número de linfócitos duplicados. Se o linfócito for um linfócito B, sua prole eventualmente secreta anticorpos que circulam pelo corpo. Se o linfócito for um linfócito T, sua prole se desenvolve em *células T sensibilizadas*, que são liberadas no sangue, onde elas circulam pelos fluidos teciduais por todo o corpo e de volta para a linfa. Cada grupo de linfócitos capaz de formar um anticorpo específico ou célula T ativada é chamado de *clone de linfócitos*. Os linfócitos de cada clone são idênticos e todos são derivados de um linfócito progenitor de um tipo específico.

Atributos Específicos do Sistema de Linfócito B – Imunidade Humoral e os Anticorpos (p. 461)

Quando há entrada de um antígeno estranho, os macrófagos do tecido linfoide fagocitam o antígeno e o apresentam aos linfócitos B adjacentes. Os linfócitos B previamente dormentes específicos para o antígeno imediatamente aumentam e eventualmente se tornam *células plasmáticas secretoras de anticorpo ou plasmócitos*. Os plasmócitos produzem anticorpos γ-globulina, que são secretados na linfa e carreados para o sangue circulante.

A Formação das Células de "Memória" Aumenta a Resposta Imune a uma Subsequente Exposição ao Antígeno.

Alguns dos linfócitos B formados durante a ativação de um clone específico não formam plasmócitos, mas, em vez disso,

formam novos linfócitos B similares àqueles do clone original. Isso faz com que a população de clones ativada se torne bastante aumentada. Esses linfócitos B circulam pelo corpo e habitam todo o tecido linfoide, mas permanecem imunologicamente dormentes até que sejam ativados por uma nova quantidade do mesmo antígeno. As células do clone expandido de linfócitos são chamadas de *células de memória*. A exposição subsequente ao mesmo antígeno causa uma resposta de anticorpo mais rápida e mais potente por causa do número aumentado de linfócitos no clone específico. A potência e duração aumentadas da resposta secundária são as razões para a *vacinação* ser realizada por meio da injeção de antígeno em múltiplas doses com períodos de várias semanas ou meses entre as doses.

Os Anticorpos São Proteínas γ-globulinas Chamadas de Imunoglobulinas.

Todas as imunoglobulinas são compostas de uma combinação de cadeias polipeptídicas leve e pesada. Cada cadeia leve e pesada tem uma *porção variável* e uma *porção constante*. A porção variável é diferente para cada anticorpo específico; esta é a porção que se liga a um tipo particular de antígeno. A porção constante determina outras propriedades do anticorpo, tais como difusibilidade, aderência em estruturas nos tecidos e ligação ao complexo do complemento. Existem cinco classes gerais de anticorpos, cada uma com uma função específica: IgM, IgA, IgG, IgD e IgE. A classe IgG é a maior e constitui cerca de 75% dos anticorpos de uma pessoa normal.

Anticorpos Agem por Ligação Direta ao Invasor ou Ativação do Sistema Complemento, o que Destrói o Organismo Invasor.

Os anticorpos podem inativar o agente invasor diretamente de uma das seguintes maneiras:

- *Aglutinação*, na qual múltiplas partículas com antígenos nas suas superfícies, como bactéria ou hemácias, são ligadas juntas em cacho.
- *Precipitação*, na qual o complexo molecular dos antígenos solúveis e anticorpos se torna tão grande que ele fica insolúvel.
- *Neutralização*, na qual os anticorpos cobrem os sítios tóxicos do agente antigênico.
- *Lise,* na qual os anticorpos são ocasionalmente capazes de causar ruptura de uma célula invasora por ligação direta nas membranas das células.

Embora os anticorpos tenham alguns efeitos diretos na destruição dos invasores, a maior parte da proteção feita pelos anticorpos deriva dos efeitos amplificadores do sistema complemento.

O Sistema Complemento É Ativado pela Reação Antígeno-Anticorpo.

O *complemento* é um termo coletivo utilizado para descrever um sistema de proteínas normalmente presente no plasma e que pode ser ativado pela reação antígeno-anticorpo. Quando o anticorpo se liga a um antígeno, um sítio reativo específico na porção *constante* do anticorpo se torna

descoberta ou ativada. Esse sítio no anticorpo ativado se liga diretamente com a molécula C1 do sistema complemento, colocando em movimento uma *cascata* de reações sequenciais. Quando o complemento é ativado, múltiplos produtos finais são formados. Vários desses produtos finais auxiliam na destruição do organismo invasor ou na neutralização da toxina.

O complemento pode estimular a fagocitose tanto por neutrófilos quanto por macrófagos, causar ruptura das membranas celulares da bactéria ou outros organismos invasores, promover a aglutinação, atacar as estruturas dos vírus, promover a quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos e induzir a liberação de histamina pelos mastócitos e basófilos, promovendo vasodilatação e extravasamento de plasma, o qual estimula o processo inflamatório. A ativação do complemento por uma reação antígeno-anticorpo é chamada de *via clássica*.

Atributos Especiais do Sistema do Linfócito T – Células T Ativadas e Imunidade Mediada por Células (p. 464)

Quando os macrófagos apresentam um antígeno específico, os linfócitos T do clone linfoide específico proliferam causando a liberação de grande número de células T ativadas da mesma forma que anticorpos são liberados pelas células B ativadas. Essas células T ativadas passam para a circulação e são distribuídas por todo o corpo, onde elas circulam por meses ou mesmo anos. Os *linfócitos T de memória* são formados da mesma forma que as células B de memória são

formadas no sistema de anticorpo; em uma exposição subsequente ao mesmo antígeno, a liberação das células T ativadas ocorre muito mais rapidamente e com maior potência do que durante a primeira resposta.

Os antígenos se ligam com as *moléculas receptoras* na superfície das células T da mesma forma com que se ligam aos anticorpos. Essas moléculas receptoras são compostas de uma unidade variável similar à porção do anticorpo humoral, mas a seção tronco dessa molécula receptora é firmemente ligada à membrana celular.

As Células Apresentadoras de Antígeno, as Proteínas do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) e os Receptores de Antígenos nos Linfócitos T.

As respostas de células T são extremamente específicas do antígeno, assim como as respostas das células B, e são tão importantes quanto os anticorpos para a defesa contra uma infecção. Enquanto os linfócitos B reconhecem antígenos intactos, os linfócitos T respondem aos antígenos somente quando eles estão ligados às moléculas específicas chamadas de proteínas MHC da superfície da *célula apresentadora de antígeno* (Figura 34-1).

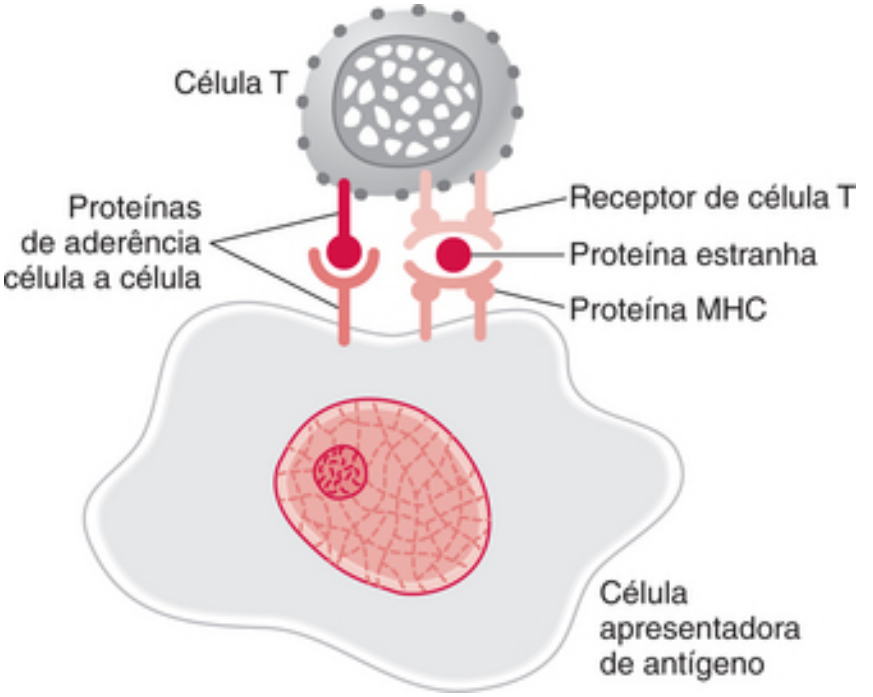


Figura 34-1 A ativação das células T requer a interação dos receptores de células T com o antígeno (proteína estranha) que é transportado para a superfície da célula apresentadora de antígeno por proteína do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). As proteínas de aderência célula a célula permitem a célula T se ligue à célula apresentadora de antígeno por tempo suficiente para ser ativada.

Existem três principais tipos de células apresentadoras de antígenos: macrófagos, linfócitos B e células dendríticas. As células dendríticas estão espalhadas por todo corpo e são mais efetivas na apresentação de antígenos às células T.

As proteínas MHC ligam fragmentos de peptídeos das proteínas do antígeno degradadas dentro da célula apresentadora de antígeno e são então transportadas para a superfície da célula. Existem dois tipos de proteína MHC: *MHC I* e *MHC II*. As proteínas MHC I apresentam os antígenos às células T citotóxicas e as proteínas MHC II apresentam os antígenos às células T auxiliares. Os antígenos na superfície da

célula apresentadora de antígenos se ligam às moléculas receptoras da superfície da célula T da mesma forma que se ligam aos anticorpos do plasma.

Vários Tipos de Células T e Suas Diferentes Funções (p. 465)

Os três principais grupos de células T são as *células T auxiliares*, *células T citotóxicas* e *células T supressoras*. A função de cada uma é bastante distinta.

As Células T Auxiliares São o Tipo Mais Numeroso de Célula T no Corpo.

As células T auxiliares servem como reguladores de quase todas as funções imunes. Essa tarefa é realizada por meio da formação de uma série de mediadores proteicos chamados de *linfocinas*, que agem em outras células do sistema imune e da medula óssea. As células T auxiliares secretam as *interleucinas* 2 até 6, *fator estimulante de colônia granulócito-monócito* e *interferon*-γ. Na ausência das linfocinas produzidas pelas células T auxiliares, o remanescente do sistema imune é quase paralisado. As células T auxiliares é que são inativadas ou destruídas pelo *vírus da imunodeficiência humana (síndrome da imunodeficiência adquirida)*, que deixa o corpo quase que totalmente desprotegido contra doenças infecciosas.

As células T auxiliares realizam as seguintes funções:

- *Estimulam o crescimento e a proliferação de células T citotóxicas e supressoras* através das ações das interleucinas 2, 4 e 5.

- *Estimulam o crescimento e a diferenciação da célula B para formar plasmócitos e anticorpos* principalmente através da ação das interleucinas 4, 5 e 6.
- *Ativam o sistema de macrófagos*.
- *Estimulam as próprias células T auxiliares*. A interleucina 2 tem um efeito de retroalimentação positiva direto na estimulação da ativação da célula T auxiliar, a qual age como uma amplificadora para aumentar a resposta imune celular.

As Células T Citotóxicas São Capazes de Eliminar Micro-organismos Através de um Ataque Direto.

Por essa razão, elas também são chamadas de *células assassinas*. Os receptores na superfície das células T citotóxicas fazem com que se liguem firmemente àqueles organismos ou a células que contêm seus antígenos de ligação específica. Após a ligação, as células T citotóxicas secretam as *proteínas formadoras de poros,* chamadas de *perforinas*, que literalmente perfuram grandes orifícios na membrana das células atacadas. Esses orifícios rompem o equilíbrio osmótico das células, levando a célula à morte. As células T citotóxicas são especialmente importantes para a destruição das células infectadas por vírus, células cancerosas ou células de órgãos transplantados.

As Células T Supressoras Suprimem as Funções das Células Citotóxica e T Auxiliar.

Acredita-se que essas funções supressoras sirvam para regular as atividades de outras células evitando que reações

imunes excessivas que poderiam danificar severamente o corpo ocorram.

Tolerância do Sistema de Imunidade Adquirida aos Próprios Tecidos – Papel do Pré-Processamento no Timo e na Medula Óssea (p. 466)

O sistema imune em geral reconhece o tecido do próprio indivíduo como sendo distinto do de agentes invasores. Acredita-se que grande parte do fenômeno de *tolerância* se desenvolva durante o processamento de linfócitos T no timo e linfócitos B na medula óssea. O mecanismo de indução de tolerância não é completamente compreendido; entretanto, acredita-se que a exposição contínua ao próprio antígeno no feto cause a destruição dos linfócitos T e B autorreativos.

A falha no mecanismo de tolerância leva a doenças autoimunes nas quais o sistema imune ataca os tecidos do corpo, como: na *febre reumática*, na qual o corpo se torna imunizado contra os tecidos das articulações e válvulas cardíacas; na *glomerulonefrite*, na qual o corpo se torna imunizado contra a membrana basal do glomérulo; na *miastenia grave*, na qual o corpo se torna imunizado contra as proteínas receptoras da acetilcolina na junção neuromuscular; e no *lúpus eritematoso*, no qual o corpo se torna imunizado contra muitos tecidos.

Alergia e Hipersensibilidade (p. 467)

Um importante, mas indesejado, efeito colateral da imunidade é o desenvolvimento de *alergia* ou outros tipos de *hipersensibilidade imune*. A alergia pode ser provocada pelas células T ativadas e pode causar erupções cutâneas, edema ou ataques asmáticos em resposta a certos agentes químicos ou fármacos. Em alguns indivíduos, uma resina do veneno da hera venenosa induz a formação de células T auxiliares e citotóxicas que se difundem para a pele e provocam um tipo característico de reação imune mediado por célula.

Algumas alergias são causadas por anticorpos IgE. Esses anticorpos são chamados de *reaginas*, ou *anticorpos sensibilizantes*, para distingui-los dos anticorpos IgG mais comuns. Uma característica especial dos anticorpos IgE é sua habilidade de se ligar fortemente com os mastócitos e basófilos, causando a liberação de múltiplas substâncias que provocam vasodilatação, aumento na permeabilidade capilar e atração de neutrófilos e eosinófilos. *Urticária*, *febre do feno* e *asma* podem ser resultado desse mecanismo.

CAPÍTULO 35

Tipos Sanguíneos; Transfusão; Transplante de Tecido e Órgãos

Tipos Sanguíneos O-A-B (p. 469)

Os antígenos *tipo A* e *tipo B* estão presentes nas superficies das hemácias em grande parte da população. Esses antígenos, ou *aglutinogênios,* causam reações nas transfusões de sangue. Essa reação baseia-se na presença ou ausência dos aglutinogênios nas hemácias do sangue que é agrupado para fins de transfusão. Quando nem aglutinogênio A nem B estão presentes, o grupo sanguíneo é o do *tipo O.* Quando somente o aglutinogênio A está presente, o grupo sanguíneo é do *tipo A.* Quando somente o aglu-tinogênio B está presente, o grupo sanguíneo é do *tipo B.* Quando ambos os tipos de aglutinogênio A e B estão presentes, o grupo sanguíneo é do *tipo AB.*

Quando o aglutinogênio A não está presente nas hemácias de uma pessoa, os anticorpos conhecidos como *antiaglutininas A* se desenvolvem no plasma. Quando o aglutinogênio B não está presente nas hemácias de uma pessoa, os anticorpos conhecidos como *antiaglutininas B* se desenvolvem no plasma. O grupo san-guineo O contém tanto aglutinina anti-A quanto anti-B; o tipo sanguineo A contém aglutinogênio tipo A e anti-B aglutininas; o tipo sanguineo B contém aglutinogênio tipo B e anti-A aglutininas; o tipo sanguineo AB contém ambos os aglutinogênios tipo A e tipo B, mas nenhuma aglutinina.

As aglutininas são y-globulinas das subclasses IgM e IgG de imunoglobulinas. A origem das aglutininas em indivíduos que não têm a substância antigênica em seu sangue parece ser por meio da entrada no corpo de pequeno numero de antígenos do grupo A e grupo B em alimentos e através de contato com bacteria.

Quando os sangues são incompatíveis, as aglutininas plasmáti-cas anti-A e anti-B se misturam com as hemácias contendo aglu-tinogênios A ou B e as hemácias se aglutinam em grumos. Esses grumos podem entupir pequenos vasos sanguíneos por todo sis-tema cardiovascular. Em alguns casos, os anticorpos induzem a Use de hemácias através da ativação do sistema complemento.

Um dos efeitos mais letais das reações de transfusão é a falência renal. O excesso de hemoglobina liberada pelas hemácias hemoli-sadas extravasam pelas membranas glomerulares para dentro dos túbulos renais. A reabsorção de água pelos túbulos faz com que a concentração de hemoglobina aumente, resultando em precipita-ção de hemoglobina e subsequente bloqueio dos túbulos.

Tipos Sanguíneos Rh (p. 471)

O sistema Rh é outro fator importante que deve ser considera-do durante a transfusão de sangue. No sistema Rh, a ocorrência espontânea de aglutininas quase nunca acontece; em vez disso, o indivíduo tem que ser primeiro exposto a um antígeno Rh, nor-malmente através de transfusão de sangue ou gravidez. Quando as hemácias contendo fator Rh são injetadas em uma pessoa sem o fator, as anti-Rh aglutininas se desenvolvem e alcançam a con-centração maxima dentro de aproximadamente 2 a 4 meses. Em múltiplas exposições ao fator Rh, a pessoa Rh-negativa eventual-mente se torna bastante sensibilizada a ele. Essa incompatibilida-de do fator Rh sanguíneo leva à aglutinação e à hemólise.

A *eritroblastose fetal* é uma doença do feto e de recém-nas-cidos caracterizada pela progressiva aglutinação e subsequente fagocitose das hemácias. Em um caso típico, a mãe é Rh-negativo e o pai é Rh-positivo. Se a criança tiver herdado o antígeno Rh-positivo do pai e a mãe tiver desenvolvido anti-Rh aglutininas em resposta a esse antígeno, essas aglutininas podem se difundir através da placenta para a circulação fetal e causar a aglutinação das hemácias.

Transplante de Tecidos e Órgãos (p. 473)

Urn *enxerto* é o transplante de tecidos ou órgãos de uma parte do corpo para outra. Urn *isoenxerto* é o transplante de um órgão de um gêmeo idêntico para outro. Um *aloenxerto* é o transplante de um órgão de um indivíduo para outro. Um

xenoenxerto é o transplante de um órgão de uma espécie para outra.

No caso dos enxertos e isoenxertos, todas as células no órgão transplantado contêm normalmente os mesmos antígenos e so-brevivem indefinidamente, se providas de suprimento adequado de sangue. No caso dos aloenxertos e xenoenxertos, as reações imunes quase sempre ocorrem. Essas reações fazem com que as células nos enxertos morram dentro de 1 a 5 semanas após o transplante, a menos que uma terapia especifica seja utilizada para prevenir uma reação imune. Quando os tecidos são apro-priadamente "tipados" e são similares entre o doador e o receptor de seus antigenos celulares, pode ocorrer uma sobrevida do en-xerto a longo prazo. Uma farmacoterapia simultânea é necessária para minimizar as reações imunes.

A Tipagem Tecidual É Realizada Para Identificar o Complexo de Antígeno nos Leucócitos Humanos (HLA).

Os antigenos mais importantes na rejeição de um enxerto incluem um complexo chamado de *antigenos HLA*. Somente seis desses antigenos estão sempre presentes na superficie celular de qualquer pessoa, mas existem mais de 150 tipos de antigenos HLA; esse número repre-senta mais de um trilhão de possíveis combinações. Como conse-quência, é quase impossível que dois indivíduos, com a exceção de gêmeos idênticos, tenham os mesmos seis antigenos HLA.

Os antigenos HLA estão presentes nos leucócitos assim como nas células teciduais. Alguns dos antigenos HLA não são extre-mamente antigênicos; por esse motivo, uma

combinação precisa de antigenos entre o doador e o receptor não é essencial para a sobrevivência do enxerto, mas os melhores resultados ocorrem naqueles com a combinação o mais próxima possível entre doador e receptor.

A prevenção da rejeição de um enxerto pode ser feita pela su-pressão do sistema imune com (1) *hormônios glicocorticoides;* (2) vários fármacos tóxicos ao sistema linfoide, tais como *azatiopri-na;* ou (3) *ciclosporina,* que tern urn efeito inibitório específico na formação de células T auxiliares. Este fármaco é especialmente eficaz no bloqueio da reação de rejeição mediada por célula T.

CAPÍTULO 36

Hemostasia e Coagulação Sanguínea

O termo *hemostasia* significa a prevenção da perda de sangue. Sempre que urn vaso for lesionado ou rompido, a hemostasia é realizada por meio de (1) espasmo vascular; (2) formação de tampão plaquetário; (3) formação de coágulo sanguíneo como re-sultado da coagulação do sangue; e (4) eventual crescimento de tecido fibroso para fechar permanentemente a ruptura.

- *A lesão ao vaso sanguíneofaz com que sua parede se contraia.* *A* constrição resulta de reflexos nervosos, espasmos miogênicos locais e fatores humorais locais liberados pelo tecido lesionado e pelas plaquetas sanguíneas, como a substância vasoconstri-tora *tromboxano* A_2.
- *O tampão plaquetário pode preencher um pequeno orifício em um vaso sanguíneo.* Quando as plaquetas entram em contato com uma superfície vascular danificada, elas começam

a inchar e assumem formas irreguläres; liberam granulös con-tendo múltiplos fatores, os quais aumentam a aderência das plaquetas (p. ex., difosfato de adenosina) e formam o tromboxano A_2. O difosfato de adenosina e o tromboxano agem nas plaquetas vizinhas ativando-as, assim elas aderem às plaquetas originalmente ativadas, formando o tampão plaquetário.

- *Aformação do coágulo sanguíneo é o terceiro mecanismo para a hemostasia.* A formação de coágulo começa a se desenvol-ver em 15 a 20 segundos se o trauma à parede vascular for grave e dentro de 1 a 2 minutos se o trauma for menor. Den-tro de 3 a 6 minutos após a ruptura do vaso, toda abertura ou local partido do vaso é preenchida com o coágulo (se o vaso aberto não for muito grande). Em 20 minutos a 1 hora, o co-águlo se retrai fechando mais o vaso. Uma vez que o coágulo sanguíneo tenha se formado, ele é invadido por fibroblastos, que subsequentemente formam o tecido conectivo por todo o coágulo.

Mecanismo de Coagulação Sanguínea (p. 477)

A coagulação sanguínea ocorre por meio de três passos essenciais:

- Um complexo de substâncias chamadas de *ativador de pró-trombina* é formado em resposta à ruptura ou ao dano no vaso sanguine o.
- O ativador de pró-trombina catalisa a conversão de *pró-trom-bina* em *trombina.*

- A trombina age como uma enzima para converter *ofibrinogê-nio emfilamentos defibrina* que envolvem plaquetas, células sanguíneas e plasma para formar o coágulo.

A Pró-Trombina É Convertida em Trombina.

A pró-trombina é uma proteína plasmática instável que pode facilmente se converter em pequenos compostos, um dos quais é a trombina. A pró-trombina é produzida continuamente pelo fígado. Se este falha ao produzir a pró-trombina, dentro de 24 horas, a concentração plasmática cai a valores muito babcos para fornecer uma coagula-ção sanguínea normal. A *vitamina Ké* necessária ao figado para a ativação normal da pró-trombina; desse modo, a falta de vitamina K ou a presença de doença hepática evitam a formação normal de pró-trombina, o que resulta em tendência ao sangramento.

O Fibrinogênio É Convertido em Fibrina e o Coágulo se Forma.

O fibrinogênio é uma proteína de alto peso molecular formada no figado. Devido ao seu grande tamanho molecular, normalmen-te pouco fibrinogênio extravasa através dos porös dos capilares para o fluido intersticial. A trombina é uma enzima que age na molécula do fibrinogênio removendo quatro peptídeos de babco peso molecular para formar a molécula do *monômero defibrina.* A molécula do monômero de fibrina se polimeriza com outras moléculas de monômeros de fibrina para formar uma longa fi-bra de fibrina que produz o retículo do coágulo. O retículo de fibrina recém-formado é reforçado por uma substância chamada *defator*

estabilizante defibrina, que normalmente está presente em pequenas quantidades no plasma. Essa substância também é liberada por plaquetas presas ao coágulo. O fator estabiliz-ante de fibrina, uma enzima, provoca ligação covalente entre as molécu-las do monômero de fibrina e as redes de fibrina adjacentes, refor-çando assim a malha de fibrina.

Durante o Inicio da Coagulação, o Ativador de Pró-Trombina É Formado por Duas Vias Básicas.

(1) através da *via extrinseca,* que se inicia com o trauma à parede vascular e ao tecido vizinho e (2) através da *via in-trinseca,* que se inicia no próprio sangue. Ambas as vias en-volvem uma série de proteínas plasmáticas betaglobulinas. Esses fatores plasmáticos de coagulação são enzimas pro-teo-líticas que induzem reações sucessivas em cascata do pro-cesso de coagulação.

- O *mecanismo extrínseco* para o início da formação do ativador da pró-trombina se inicia com trauma à parede vascular ou a tecidos extravasculares e ocorre de acordo com:
  1. *Liberação da tromboplastina tecidual* O tecido lesionado libera um complexo de vários fatores chamados de tromboplastina tecidual; estes fatores incluem fosfolipí-dios das membranas do tecido lesionado e um complexo lipoprotei-co que funciona como uma enzima proteolitica.
  2. *Ativação do fator Xpara formar ofator X ativado.* O com-plexo lipoproteico dos complexos de tromboplastina te-cidual com o *fator VII de coagulação sanguínea* e na presença de fosfolipídios teciduais e íons cálcio agem

enzimatica-mente no fator X para formar o fator X ativado.

3. *Efeito do fator X ativado para formar o ativador depró-trom-bina.* O fator X ativado imediatamente forma urn complexo com os fosfolipidios teciduais liberados como parte da tromboplastina tecidual e com o *fator* 1/para formar urn complexo chamado de ativador da pró-trombina. Em pou-cos segundos, ele divide a pró-trom-bina para formar a trom-bina e o processo de coagu-lação procede como previamente descrito. O fator X ativado é a protease que causa a transfor-mação da pró-trombina em trombina.

- O *mecanismo intrinseco* para o inicio da formação do ativador de pró-trombina começa com trauma ao sangue ou exposi-ção do sangue ao colágeno da parede vascular danificada. Isso ocorre por meio das seguintes cascatas de reações:
  1. *Ativação do fator XII e liberação dos fosfolipidios das pla-quetas.* Com a lesão, o fator XII é ativado para formar uma enzima proteolitica chamada *de fator XII ativado.* Simulta-neamente, o trauma sanguineo danifica as plaquetas, o que causa a liberação dos fosfolipidios das plaquetas contendo uma lipoproteina chamada de *fator plaquetário III,* o qual tern urn papel nas reações sub-sequentes de coagulação.
  2. *Ativação do fator XI.* O fator XII ativado age enzimatica-mente no fator XI para ativá-lo. Este se-gundo passo na via intrínseca necessita de *cininogênio* de alto peso molecular.

3. *Ativação do fator IX pelo fator XI ativado.* O fator XI ativado age então enzimaticamente no fator IX para ativá-lo.
4. *Ativação do fator X.* O fator IX ativado – agindo em con-junto com o fator VIII, com os fosfolipidios das plaquetas e com o fator III de plaquetas lesadas – ativa o fator X. Quan-do o fator VIII ou as plaquetas estão em falta, este passo é deficiente. O fator VIII é o fator em deficiência no individuo que tern *hemofilia clássica.* As plaquetas são os fatores da coagulação que faltam na doença hemorrágica chamada de *trombocitopenia.*
5. *Ativação do fator X ativado para formar o ativador depró-trombina.* Esse passo na via intrínseca é o mesmo que o ultimo passo na via extrinseca (p. ex., o fator X ativado se combina com o fator V e plaquetas ou fosfolipidios teciduais para formar o complexo chamado de ativador de pró-trom-bina). O ativador de pró-trombina então inicia a quebra da pró-trombina para formar trombina, estabelecendo, assim, o andamento final do processo de coagulação.

Os íons Cálcio São Necessários para a Coagulação Sanguínea.

Exceto nos dois passos na via intrinseca, os ions cálcio são neces-sários para a promoção de todas as reações; na ausên-cia de ions cálcio, a coagulação sanguínea não ocorre. Porém a concentração de ions cálcio raramente cai a níveis tão baixos que afete de forma significativa a cinética de coagu-lação. Quando o sangue é removi-do, pode-se evitar sua co-agulação com redução da concentração dos ions cálcio

abaixo do nível limiar para a coagulação. Isso pode ser feito por meio de deionização do cálcio através de reação com substâncias, como *íon citrato,* ou precipitação do cálcio com outras substâncias, como *ion oxalato.*

Prevenção da Coagulação do Sangue no Sistema Vascular Normal-Anticoagulantes Intravasculares (p. 481)

Os fatores mais importantes para a prevenção da coagulação no sistema vascular normal são (1) *a maciez do endotélio,* que evita o contato de ativação do sistema intrinseco de coagulação; (2) *uma camada de glicocálix no endotélio,* o que repele os fatores de co-agulação e as plaquetas; e (3) *uma proteína ligada à membrana endotelial* (chamada de *trombomodulina),* que se liga à trombina. O complexo trombomodulina-trombina também ativa uma pro-teína plasmática chamada *deproteina C,* a qual inativa os fatores ativados V e VIII. Quando a parede endotelial é danificada, sua superficie macia e sua camada de glicocálix-trombomodulina se perdem, o que ativa o fator XII e as plaquetas e inicia a via intrinseca da coagulação.

Agentes que removem a trombina do sangue, tais como as fi-bras de fibrina que se formam durante o processo de coagulação e uma alfaglobulina chamada de *antitrombina III,* são os anticoagulantes mais importantes no sangue. A trombina é absorvida nas fibras de fibrina à medida que ela se desenvolve; isso previne o espalhamento da trombina no sangue remanescente e evita o espalhamento excessivo do coágulo. A trombina que não é adsor-vida às fibras de fibrina se combina com a antitrombina III, que inativa a trombina.

Heparina.

Quando há excesso de heparina, a remoção da trombina da circulação é quase instantânea. Os *mastócitos* localizados no tecido conectivo pericapilar do corpo e os *basófilos* do sangue produzem heparina. Essas células secretam continuamente pe-quenas quantidades de heparina que se difundem para o sistema circulatório.

Lise dos Coágulos Sanguíneos – Plasmina.

O *plasminogênio* é uma proteína plasmática que, quando ativada, torna-se uma substância chamada de *plasmina,* uma enzima proteolitica que se assemelha à tripsina. A plasmina digere as fibras de fibrina assim como outros fatores da coagulação. O plasminogênio fica preso no coágulo junto com outras proteínas plasmáticas.

Os tecidos lesionados e o endotélio vascular lentamente libe-ram um potente ativador chamado de *ativador de plasminogê-nio tecidual* (t-PA), que converte o plasminogênio em plasmina e remove o coágulo. A plasmina não somente destrói as fibras de fibrina, mas também funciona como enzima proteolitica para digerir o fibrinogênio e outros fatores da coagulação. Pequenas quantidades de plasmina são continuamente formadas no sangue. O sangue também contém outro fator, a a_2*-antiplasmina,* que se liga com a plasmina e produz sua inativação; a taxa de formação de plasmina tem que aumentar acima de um certo nível crítico antes de se tornar efetiva.

Condições que Provocam Sangramento Excessivo em Seres Humanos (p. 482)

Sangramento excessivo pode ser resultado de deficiência de vi-tamina K, de hemofilia ou de trombocitopenia (deficiência de plaquetas). A vitamina K é necessária para a formação de cinco importantes fatores da coagulação: *pró-trombina, fator VII, fator IX, fator X* e *proteina C.* Na ausência de vitamina K, a insufi-ciência dos fatores de coagulação pode levar à séria tendência a sangramento.

A Hemofilia É Causada pela Deficiência do Fator VIM ou IX e Ocorre Quase Exclusivamente em Homens.

A *hemofilia A,* ou *hemofilia clássica,* é causada pela deficiência do fator VIII, sendo responsável por 85% dos casos. Os outros 15% são resultado da deficiência do fator IX. Ambos os fatores são transmitidos geneti-camente através do cromossomo feminino como traço recessivo; as mulheres quase nunca têm hemofilia porque pelo menos um dos seus cromossomos X tern os genes apropriados.

A Trombocitopenia É uma Deficiência de Plaquetas no Sistema Circulatório.

Pessoas com trombocitopenia têm uma tendência a sangrar por pequenos vasos ou capilares. Como resultado, peque-nos pontos hemorrágicos ocorrem por todos os tecidos do corpo. A pele desse indivíduo apresenta muitas pequenas manchas arro-xeadas, dando à doença o nome de *trombocitopenia purpurn.*

Condições Tromboembólicas em Seres Humanos (P-483)

Um coágulo anormal que se desenvolve em urn vaso sanguíneo é chamado de *trombo.* Um *êmbolo* é um trombo livre. O êmbolo ge-ralmente não para de se mover até que ele passe por um pequeno vaso no sistema circulatório. As condições tromboembólicas em humanos normalmente são o resultado de superfície endotelial áspera ou fluxo sanguineo lento. O endotélio áspero pode iniciar o processo de coagulação. Quando o fluxo sanguineo é muito lento, a concentração de fatores pró-coagulantes frequentemente sobe o suficiente para iniciar a coagulação.

Anticoagulantes para Uso Clinico (p. 484)

- A *heparina* é extraída de vários tecidos animais e pode ser preparada na forma quase pura. Ela aumenta a efetividade da *antitrombina III.* A ação da heparina no corpo é quase instan-tânea e, em doses normais (0,5 a 1 mg/kg), ela pode aumentar o tempo de coagulação de 6 minutos a 30 minutos ou mais. Se muita heparina for administrada, uma substância chamada de *protamina* pode ser administrada, a qual se combina eletrosta-ticamente com a heparina para causar sua inativação.
- As *coumarinas,* como a *varfarina,* fazem com que os niveis de pró-trombina e fatores VIII, IX e X caiam. A varfarina causa esse efeito por competição com a vitamina K pelos sitios reativos nos processos enzimáticos para a formação de pró-trombina e outros três fatores da coagulação.

UNIDADE VII
Respiração

CAPÍTULO 37

Ventilação Pulmonar

O sistema respiratório fornece oxigênio aos tecidos e remove di-óxido de carbono. Os principals eventos funcionais da respiração incluem (1) ventilação pulmonar, que é o movimento do ar para dentro e para fora dos alvéolos; (2) difusão de oxigênio e dióxido de carbono entre o sangue e os alvéolos; (3) transporte de oxigênio e dióxido de carbono para os e dos tecidos periféricos; e (4) regula-ção da respiração. Este capítulo discute a ventilação pulmonar.

Mecânica da Ventilação Pulmonar (p. 489)

Músculos que Causam Expansão e Retração Pulmonar

O Volume Pulmonar Aumenta e Diminui à Medida que a Cavidade Torácica se Expande e se Retrai.

Sempre que a extensão ou o diâ-metro da cavidade torácica aumenta ou diminui, ocorrem mu-danças simultâneas no volume pulmonar.

- A *respiração tranquila normal* é feita com o diafragma. Duran-te a inspiração, a contração do diafragma empurra as superficies inferiores dos pulmões para baixo. Durante a expiração, o diafragma relaxa, e o recolhimento elástico dos pulmões, da parede torácica e das estruturas abdomin-ais comprime os pulmões.
- Durante a *respiração internet,* as forças elásticas não são su-ficientemente fortes para causar a expiração rápida. A força extra é alcançada principalmente através da con-tração dos músculos abdominais, que leva os conteúdos abdominais para cima contra o diafragma.

Levantar e Abaixar a Caixa Torácica Faz com que os Pulmões se Expandam e se Retraiam.

Quando a caixa torácica se eleva, as cos-telas projetam-se quase inteiramente para fora, de maneira que o esterno tam-bém se move para fora e para longe da coluna vertebral, aumentando o diâmetro anteroposterior do tórax.

- Os *músculos que elevam a caixa torácica são os músculos da inspiração.* A contração dos intercostais externos faz com que as costelas se movam para cima e para fora em urn mo-vimento de “alça de balde”. Os músculos acessórios incluem os músculos esternocleidomastóideos, o serrátil anterior e os escalenos.
- *Os músculos que deprimem a caixa torácica são os musculos da expiração,* incluindo os intercostais internos e o reto do abdo-me. Outros músculos abdominais comprimem os conteudos abdominais para cima em direção ao diafragma.

Movimento do Ar para Dentro e para Fora dos Pulmões e as Pressões que Causam o Movimento (p. 489)

Pressão Pleural É a Pressão do Liquido no Espaço Entre a Pleura Visceral e a Pleura Parietal.

A pressão pleural normal no inicio da inspiração é cerca de −5 cm de água, que é a quantidade de sucção necessária para manter os pulmões em seu volume de repouso. Durante a inspiração, a expansão da caixa torácica puxa a super-f ície dos pulmões com ainda mais força e gera uma pressão ainda mais negativa, em torno de −7,5 cm de água.

Pressão Alveolar É a Pressão do Ar Dentro dos Alvéolos Pulmo-nares.

Quando a glote está aberta e não há movimento de ar, as pressões em todas as partes da árvore respiratória são iguais à pressão atmosférica, considerada como 0 cm de água.

- *Durante a inspiração,* a pressão nos alvéolos diminui para cerca de −1 cm de água, o que é suficiente para mover cerca de 0,5 L de ar para os pulmões dentro dos 2 segundos necessários para a inspiração.
- *Durante a expiração,* mudanças opostas ocorrem: a pressão alveolar aumenta para cerca de +1 cm de água, forçando o 0,5 L de ar inspirado para fora dos pulmões durante os 2 a 3 segundos de expiração.

Complacência Pulmonar É a Mudança no Volume Pulmonar para Cada Mudança de Unidade na Pressão Transpulmonar.

Pres-são transpulmonar é a diferença entre as pressões alveolar e pleural. A complacência total normal de ambos os pulmões juntos no adulto mediano é cerca de 200 mL/cm de água. A complacência depende das seguintes forças elásticas:

- *Forças elásticas dos tecidos pulmonares* são determinadas prin-cipalmente pelas fibras de elastina e colágeno.
- *Forças elásticas causadas pela tensão superficial* nos alvéolos respondent por cerca de 2/3 das forças elásticas totais em pul-mões normais.

Surfactante, Tensão Superficial e Colapso dos Pulmões (p. 492)

As Moléculas de Água Atraem-se umas às Outras.

A superfície da água que reveste os alvéolos tenta contrair-se à medida que as moléculas de água se atraem. Essa tentativa de forçar o ar para fora dos alvéolos faz com que eles tentem

colapsar. O efeito final é causar uma força contrátil elástica do pulmão inteiro, denomina-*daforça elástica de tensão superficial.*

O Surfactante Reduz o Trabalho Respiratório (Aumentando a Complacência) ao Diminuir a Tensão da Superfície Alveolar.

O surfactante é secretado por células epiteliais alveolares do tipo II. Seu componente mais importante é o fosfolipídio dipalmitoil-fosfatidilcolina. A presença de surfactante na superfície alveolar reduz a tensão superficial para 1/12 até 1/5 da tensão superficial de uma superf icie de água pura.

Alvéolos Menores Têm Mais Tendência a Colapsar.

Observe na seguinte formula (Lei de Laplace) que a pressão de colapso gerada nos alvéolos está inversamente relacionada ao raio do alvéolo. Isso significa que, quanto menor o alvéolo, maior a pressão de colapso:

$$\text{Pressão} = (2 \times \text{Tensão Superficial}) / \text{Raio}$$

Surfactante, “lnterdependência” e Tecido Fibroso PulmonarSão Importantes para “Estabilizar” o Tamanho dos Alvéolos.

Se alguns alvéolos forem pequenos e outros grandes, teoricamente os menores tenderiam a colapsar e causar expansão dos alvéolos maio-res. Essa instabilidade não ocorre normalmente pelas seguintes razões:

- *Interdependência.* Os alvéolos adjacentes, dutos alveolares e outros espaços de ar tendem a apoiar-se uns aos outros de tal maneira que urn alvéolo grande geralmente não consegue existir adjacente a urn alvéolo pequeno porque compartilham paredes septais comuns.
- *Tecido fibroso.* O pulmão é constituído por cerca de 50.000 unidades funcionais, cada qual contendo urn ou alguns poucos dutos alveolares e seus alvéolos associados, todos cercados por septos fibrosos que agem como suportes adicionais.
- *Surfactante.* O surfactante reduz a tensão superficial, permitindo que o fenômeno de interdependência e o tecido fibroso superem os efeitos da tensão superficial. À medida que os alvéolos tornam-se menores, as moléculas de surfactante na superfície alveolar espremem-se umas contra as outras, aumentando sua concentração e, assim, reduzindo ainda mais a tensão superficial.

Volumes e Capacidades Pulmonares (p. 493)

Grande parte dos volumes e das capacidades pulmonares podem ser mensurada com um espirômetro. A capacidade pulmonar total, a capacidade residual funcional e o volume residual não podem ser medidos com um espirômetro. A Figura 37-1 mostra um regis-tro de ciclos respiratórios sucessivos a diversas profundidades de inspiração e expiração. O registro foi feito com um *espirômetro.*

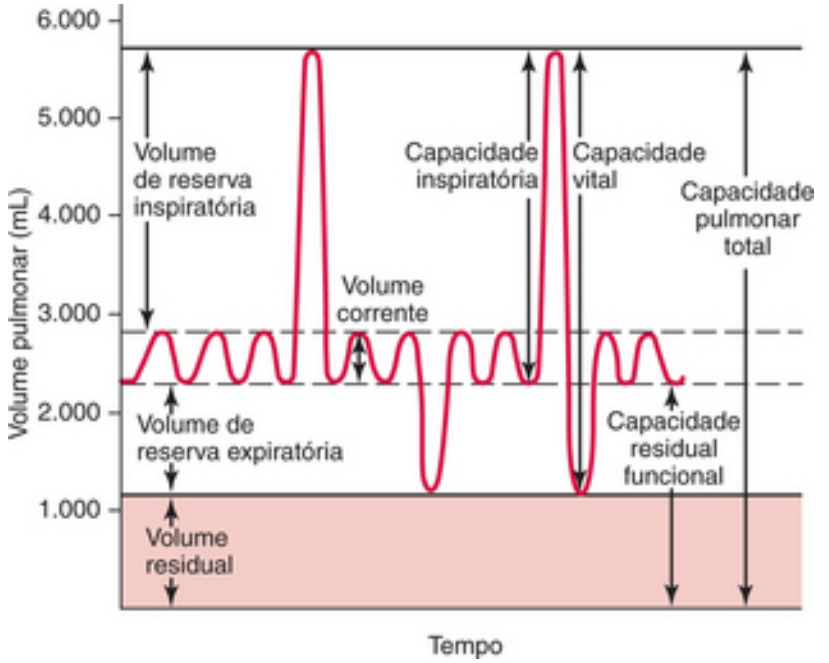


Figura 37-1 Excursões respiratórias durante a respiração normal e durante a inspiração maxima e a expiração maxima.

Os Volumes Pulmonares Tornados em Conjunto São Iguais ao Volume Máximo ao Qual os Pulmões Conseguem Expandir-se.

Os qua-tro *volumes* pulmonares estão listados à esquerda na Figura 37-1.

- *Volume corrente* (V_c) é o volume de ar (cerca de 500 mL) ins-pirado e expirado a cada respiração normal.
- *Volume de reserva inspimtória* (VRI) é o volume extra de ar (cerca de 3.000 mL) que pode ser inspirado além do volume corrente normal.
- *Volume de reserva expiratória* (VRE) é a quantidade extra de ar (cerca de 1.100 mL) que pode ser expirado por expiração forçada depois do término de uma expiração corrente normal.

- *Volume residual* (VR) é o volume de ar (cerca de 1.200 mL) remanescente nos pulmões depois da expiração mais forçada.

Capacidades Pulmonares São Combinações de Dois ou Mais Volumes Pulmonares.

As capacidades pulmonares estão listadas na Figura 37-1 e podem ser descritas como:

- *Capacidade inspiratória* (CI) é igual ao volume corrente mais o volume de reserva inspiratória. Trata-se da quantidade de ar (cerca de 3.500 mL) que uma pessoa consegue respirar come-çando no nível expiratório normal e dis-tendendo os pulmões até a quantidade maxima.
- *Capacidade residual funcional* (CRF) é igual ao volume de re-serva expiratória mais o volume residual. Trata-se da quantidade de ar que permanece nos pulmões ao final de uma expira-ção normal (cerca de 2.300 mL).
- *Capacidade vital* (CV) é igual ao volume de reserva inspira-tória mais o volume corrente mais o volume de reserva expi-ratória. Trata-se da quantidade maxima de ar que uma pessoa consegue expelir dos pulmões depois de primeiro encher os pulmões até a sua extensão maxima e então expirar até a ex-tensão maxima (cerca de 4.600 mL).
- *Capacidade pulmonar total* (CPT) é o volume máximo ao qual os pulmões conseguem expandir-se com o maior esforço inspi-ratório possível (cerca de 5.800 mL); é igual à capacidade vital mais o volume residual.

Volume Respiratório por Minuto eVentilação Alveolar (p. 494)

O Volume Respiratório por Minuto É a Quantidade Total de Ar Novo que É Movido para as Vias Respiratórias a Cada Minuto.

É igual ao volume corrente multiplicado pela frequência respiratá-ria. O volume corrente normal é cerca de 500 mL, e a frequência respiratória normal é cerca de 12 respirações por minuto; portan-to, o volume respiratório por minuto é em media 6 L/min.

Ventilação Alveolar É a Taxa em que o Ar Novo Atinge as Areas de Troca Gasosa nos Pulmões.

Durante a inspiração, parte do ar jamais chega às areas de troca gasosa, mas sim enche as vias respiratórias; esse ar é denominado *ar do espaço morto.* Como a ventilação alveolar é o volume total de ar novo que entra nos alvéolos, ela é igual à frequência respiratória mul-tiplicada pela quantidade de ar novo que entra nos alvéolos a cada respiração:

$$\dot{V}_A = \text{Freq} \cdot (V_C - V_M)$$

onde $\dot{V}_A$ é o volume de ventilação alveolar por minuto, Freq é a frequência de respiração por minuto, V_C é o volume cor-rente e V_M é o volume de espaço morto. Assim, com urn volume corrente normal de 500 mL, urn espaço morto nor-mal de 150 mL e uma frequência respiratória de 12

respirações por minuto, a ventilação alveolar é igual a 12 × (500 − 150), ou 4.200 mL/min.

Existem Três Tipos de Ar de Espaço Morto

- *Espaço morto anatômico* é o ar nas vias aéreas condutoras que não realiza troca gasosa.
- *Espaço morto alveolar* é o ar nas porções de troca gasosa do pulmão que não consegue realizar troca gasosa; é quase zero em individuos normais.
- *Espaço morto fisiológico* é a soma do espaço morto anatômico e o espaço morto alveolar (p.ex., o ar do espaço morto total).

Funções das Vias Respiratórias (p. 496)

Traqueia, Brônquios e Bronquíolos

O Ar É Distribuido para os Pulmões por Meio da Traqueia, dos Brôn-quios e dos Bronquíolos.

A traqueia é a primeira via respiratória de passagem, e dois brônquios principals direito e esquerdo são as vias respiratórias secundárias. Cada divisão posterior é uma geração adicional. Existem cerca de 20 a 25 gerações antes de o ar chegar aos alvéolos.

As Paredes dos Brônquios e Bronquíolos São Musculares.

As paredes são compostas basicamente de músculo liso em todas as areas da traqueia e dos brônquios não ocupados por

placas de cartilagem. As paredes dos bronquíolos são quase inteiramente compostas de músculo liso, exceto pelos bronquiolos mais terminals (bronquíolos respiratórios), que contam apenas com poucas fibras de músculo liso. Muitas doenças pulmonares obstrutivas resultam do estreitamento dos brônquios menores e bronquiolos, muitas vezes, em virtude da contração excessiva do próprio músculo liso.

A Maior Resistência ao Fluxo de Ar Ocorre nos Brônquios Maio-res, Não nos Bronquiolos Terminais Pequenos.

A razão para essa resistência elevada é a existência de relativamente poucos brôn-quios em comparação com cerca de 65.000 bronquiolos terminals paralelos, em cada um dos quais passa apenas uma quantidade minima de ar. Entretanto, sob condições patológicas, os bronquiolos menores muitas vezes tern urn papel mais importante para se determinar a resistência ao fluxo de ar por duas razões: (1) eles se ocludem facilmente em virtude de seu tamanho reduzido e (2) eles se contraem facilmente por terem uma proporção maior de fibras de músculo liso em suas paredes.

Epinefrina e Norepinefrina Causam Dilatação da Árvore Brôn-quica.

O controle direto dos bronquiolos pelas fibras nervosas simpáticas é relativamente fraco pelo fato de poucas dessas fibras penetrarem além das porções centrais do pulmão. Entretanto, a árvore brônquica é exposta à norepinefrina e epinefrina circu-lantes liberadas pela medula das glândulas adrenais. Esses dois hormônios, especialmente a epinefrina

em função de sua maior estimulação de *receptores beta-adrenérgicos,* causam dilatação da árvore brônquica.

O Sistema Nervoso Parassimpático Contrai os Bronquíolos.

Umas poucas fibras nervosas parassimpáticas derivadas do nervo vago penetram o parênquima pulmonar. Esses nervös secretam acetilcolina, que causa constrição leve a moderada dos bronquío-los. Quando um processo patológico, como a asma, já causou al-guma constrição, a estimulação nervosa parassimpática, com fre-quência, piora a condição. Quando isso ocorre, a administração de fármacos que bloqueiam os efeitos da acetilcolina, como, por exemplo, atropina, pode às vezes ser realizada para relaxar as vias respiratórias o suficiente para aliviar a obstrução.

O Revestimento Mucoso dasVias Respiratórias; a Ação dos Cílios na Limpeza das Vias Respiratórias (p. 497)

Todas as Vias Respiratórias São Mantidas Umidificadas com uma Camada de Muco.

O muco é produzido, em parte, pelas células caliciformes no revestimento epitelial das vias e em parte por pequenas glândulas submucosas. Além de manter as superficies umidificadas, o muco retém pequenas particulas do ar inspirado. O próprio muco é removido das vias pelas ações das células epi-teliais ciliadas.

Toda a Superficie das Vias Respiratórias É Revestida com Epi-télio Ciliado.

Incluidas nessas vias respiratórias estão o nariz e as vias inferiores até os bronquiolos terminals. Os cilios movimentam-se continuamente e a direção de seu “golpe de força” é para a faringe (p. ex., os cilios nos pulmões movimentam-se para cima, enquanto os do nariz, para baixo). Essa movimentação constante faz com que o revestimento mucoso flua em direção à faringe. O muco e suas particulas retidas são então deglutidos ou tossidos para o exterior.

CAPÍTULO 38

Circulação Pulmonar, Edema Pulmonar, Liquido Pleural

Problemas especiais relacionados à hemodinâmica pulmonar têm implicações importantes para a troca gasosa nos pul-mões. O pre-sente capítulo está voltado especificamente para esses aspectos da circulação pulmonar.

Anatomia Fisiológica do Sistema Circulatório dos Pulmões(p. 501)

Os Pulmões PossuemTrês Circulações: Pulmonar, Brônquica e Lin-fática

- *Circulação pulmonar.* A artéria pulmonar tem paredes finas e distensíveis, dando à árvore arterial pulmonar uma grande complacência. Isto permite que as artérias

pulmonares acomo-dem cerca de 2/3 do volume sistólico do ventrículo direito. As veias pulmonares têm características de distensibilidade seme-lhantes às das veias na circulação sistêmica.

- *Circulação brônquica.* O fluxo sanguíneo brônquico representa cerca de 1% a 2% do débito cardíaco total. O sangue oxi-genado nas artérias brônquicas supre os tecidos conectivos, os septos e os brônquios grandes e pequenos dos pulmões. À medida que o sangue brônquico flui para as veias pulmonares e atravessa o lado direito do coração, o débito ventricular direito fica cerca de 1% a 2% menor que o débito ventricular esquerdo.
- *Circulação linfática.* Vasos linfáticos são encontrados em todos os tecidos de suporte dos pulmões. O material particulado que entra nos alvéolos é removido por meio de canais linfáticos; as proteínas plasmáticas que vazam dos capilares pulmonares também são removidas dos tecidos pulmonares, ajudando a evitar o edema.

Pressões no Sistema Pulmonar (p. 501)

As Pressões Sanguíneas na Circulação Pulmonar São Baixas se Comparadas às da Circulação Sistêmica

- *Pressão da artéria pulmonar.* No ser humano sadio, a pressão arterial pulmonar sistólica media fica em torno de 25 mmHg e a pressão arterial pulmonar diastólica media fica em torno de 15 mmHg.

- *Pressão capilarpulmonar.* Estima-se por meios indiretos que a pressão capilar pulmonar media fica em torno de 7 mmHg.
- *Pressões venosas pulmonares e atrial esquerda.* A pressão media no átrio esquerdo e nas principals veias pulmonares fica em torno de 2 mmHg no ser humano em repouso.

A Pressão Atrial Esquerda Pode Ser Estimada pela Medida da Pressão Pulmonar em Cunha.

A medida direta da pressão atrial esquerda é difícil porque requer a passagem de um cateter re-trógrado através do ventrículo esquerdo. *A pressão pulmonar em cunha* pode ser medida pela passagem de um cateter com balão na ponta através do lado direito do coração e da artéria pulmonar até que o cateter fique bem encravado em urn ramo menor da artéria. Como todo o fluxo sanguineo foi interrompido nos vasos sanguineos desde a artéria bloqueada, uma conexão quase direta é feita através dos capilares pulmonares com o sangue nas veias pulmonares. A pressão em cunha é geralmente apenas 2 a 3 mmHg maior do que a pressão atrial esquerda. Medidas da pressão em cunha são utilizadas com frequência para estudar mudanças na pressão atrial esquerda em pessoas com diversos tipos de insuficiência cardíaca.

Volume Sanguineo dos Pulmões (p. 502)

Os Pulmões Proporcionam um Importante Reservatório de Sangue.

O volume de sangue pulmonar é cerca de 450 mL ou aproximadamente 9% do volume de sangue total. Sob diversas

condições fisiológicas e patológicas, a quantidade de sangue nos pulmões pode variar desde a metade até duas vezes o normal.

O Sangue Desloca-se Entre os Sistemas Circulatórios Pulmonar e Sistêmico em Consequência de Patologias Cardíacas.

Insufi-ciência cardíaca esquerda, estenose mitral ou regurgitação mitral fazem com que o sangue fique obstruído na circulação pulmonar, aumentando as pressões e os volumes da vasculatura pulmonar. Como o volume da circulação sistêmica é cerca de nove vezes a do sistema pulmonar, um deslocamento de sangue de um sistema para outro afeta consideravelmente o sistema pulmonar, mas, em geral, tern apenas efeitos brandos na circulação sistêmica.

Fluxo Sanguíneo Através dos Pulmões e Sua Distribuição (p. 503)

O Fluxo Sanguíneo Pulmonar É Quase Igual ao Débito Cardíaco.

Na maioria das circunstâncias, os vasos pulmonares agem como tu-bos passivos distensiveis que se dilatam com o aumento da pressão e se estreitam com a diminuição da pressão. O sangue é distribui-do aos segmentos dos pulmões nos quais os alvéolos são mais bem oxigenados, o que é feito através do seguinte mecanismo.

A Distribuição do Fluxo Sanguíneo Pulmonar É Controlada pelo Oxigênio Alveolar.

Quando a concentração de oxigênio alveolar cai ababco do normal, os vasos sanguíneos adjacentes se con-traem. Trata-se do efeito oposto ao normalmente observado nos vasos sistêmicos. Esse efeito vasoconstritor gerado por urn nivel de oxigenação baixo distribui o fluxo sanguineo para longe dos alvéolos mal ventilados.

O Sistema Nervoso Autônomo Não Tern uma Função Principal no Controle Normal da Resistência da Vasculatura Pulmonar.

En-tretanto, a estimulação simpática tern um efeito significante na constrição dos grandes vasos de capacitância pulmonares, espe-cialmente as veias. Essa constrição das grandes veias pulmonares proporciona uma forma pela qual a estimulação simpática con-segue deslocar grande parte do sangue extra dos pulmões para outros segmentos da circulação quando é preciso combater a pressão sanguínea baixa.

Efeito dos Gradientes Pressóricos Hidrostáticos nos Pulmões no Fluxo Sanguineo Pulmonar Regional (P-503)

No adulto normal, a distância entre o ápice e a base dos pulmões é cerca de 30 cm, o que gera uma diferença de 23 mmHg na pressão sanguínea. Esse gradiente pressórico tern um efeito marcante no fluxo sanguineo em diversas partes do pulmão.

Gradientes Pressóricos Hidrostáticos no Pulmão CriamTrês Zo-nas de Fluxo Sanguineo Pulmonar.

Em condições pulmonares normals e em diversas condições patológicas, pode-se encontrar qual-quer uma de três possí-veis zonas de fluxo sanguineo pulmonar:

- A *zona 1 (topo dopulmão)* não dispõe de fluxo sanguineo porque a pressão capilar jamais aumenta acima da pressão alveolar. Nessa zona, pressão alveolar > pressão arterial > pressão venosa; portanto, os capilares são pressionados e achatados. A zona 1 não ocorre durante condições nor-mais; ela pode ocor-rer quando a pressão da artéria pul-monar cai em função de he-morragia e quando a pressão alveolar está aumentada durante a ventilação com pressão positiva.
- A *zona 2 (meio do pulmão)* tern urn fluxo sanguineo intermi-tente que ocorre durante a sistole (quando a pressão arterial é maior do que a pressão alveolar), mas não durante a diastole (quando a pressão arterial é menor do que a pressão alveolar). O fluxo sanguineo da zona 2 é, portanto, determinado pela di-ferença entre as pressões ar-terial e alveolar.
- A *zona 3 (base do pulmão)* tern urn fluxo de sangue con-tinuo e intenso porque a pressão capilar permanece maior do que a pressão alveolar durante todo o ciclo cardiaco.

A Resistência Vascular Pulmonar Diminui Durante o Exercicio Intenso.

Durante o exercicio, o fluxo sanguineo através dos pul-mões aumenta quatro a sete vezes. Esse fluxo extra é acomodado

nos pulmões de duas formas: (1) aumentando o numero de capilares abertos, às vezes, até o triplo e (2) distendendo os capilares e aumentando o fluxo através de cada capilar em mais do que o dobro. Em urn individuo normal, essas duas mudanças juntas di-minuem a resistência vascular pulmonar de tal forma que a pres-são arterial pulmonar aumenta muito pouco, mesmo durante o exercicio máximo.

Dinâmica dos Fluidos Capilares Pulmonares (P-505)

As paredes alveolares são revestidas com tantos capilares que eles quase que se tocam; portanto, o sangue capilar flui nas paredes alveolares como uma “lamina de fluxo” em vez de fluir através de vasos individuals.

A Troca de Fluidos nos Capilares Pulmonares; a Dinâmica do Fluido Intersticial Pulmonar (p. 505)

A Dinâmica daTroca de Fluidos Através dos Capilares Pulmonares É, em Termos Qualitativos, Igual à dos Tecidos Periféricos.

Entretanto, em termos quantitativos, existem várias diferenças importantes:

- *Apressão capilar pulmonar* é baixa (em torno de 7 mmHg) se comparada à pressão capilar funcional maior nos tecidos peri-féricos (em torno de 17 mmHg).

- A *pressão do líquido interstitial* é ligeiramente mais negativa do que nos tecidos subcutâneos periféricos; os valores vão de −5 a −8 mmHg.
- A *permeabilidade capilar* é alta, permitindo que quantidades extras de proteínas vazem dos capilares; portanto, a pressão osmótica coloidal do líquido intersticial também é alta, em media, em torno de 14 mmHg, se comparada com uma media de menos de 7 mmHg em muitos tecidos periféricos.
- As *paredes alveolares sãofinas.* O epitélio alveolar que reveste as superficies alveolares é tão fraco que se rompe quando a pressão intersticial fica acima da pressão atmosférica (p.ex., acima de 0 mmHg), o que permite o acumulo de fluido oriundo dos espaços intersticiais nos alvéolos.

A Pressão de Filtração Media nos Capilares Pulmonares É +1 mmHg.

Este valor tern a seguinte origem:

- *Força externa total (29 mmHg).* Forças que tendem a causar movimento de fluidos para fora dos capilares incluem a pres-são capilar (7 mmHg), a pressão osmótica coloidal do liqui-do intersticial (14 mmHg) e a pressão do liquido intersticial (-8 mmHg).
- *Força interna total (28 mmHg).* Apenas a pressão coloidal plas-mática (28 mmHg) tende a causar absorção de liquido para dentro dos capilares.
- *Pressão defiltração media líquida (+1 mmHg).* Como a força externa total (29 mmHg) é um pouco maior do que a força interna total (28 mmHg), a pressão de nltração media

líquida é ligeiramente positiva (29 – 28 = +1 mmHg). Essa pressão de nltração líquida causa uma perda continua de liquido dos capilares.

Edema Pulmonar (p. 506)

O Edema Pulmonar Desenvolve-se da Mesma Forma que o Edema Periférico.

As causas mais comuns de edema pulmonar são:

- *Insuficiência cardíaca esquerda* ou doença da valva mitral causa urn grande aumento na pressão capilar pulmonar com inun-dação subsequente dos espaços intersticiais e dos alvéolos.
- *Dano à membrana capilar pulmonar* causado por infecções ou inalação de substâncias nocivas produz o vazamento rápido de proteínas plasmáticas e fluido para fora dos capilares.

Quando o Volume de Fluido Intersticial Pulmonar Aumenta Mais de 50%, o Fluido Vaza para os Alvéolos.

Portanto, o fluido do edema entra nos alvéolos, exceto nos casos mais leves de edema pulmonar.

Fatores de Segurança Agudos Tendern a Evitar o Edema nos Pulmões.

É preciso que todos os fatores a seguir sejam supera-dos antes que um edema possa ocorrer: (1) negatividade normal da pressão do fluido intersticial; (2) bombeamento linfático

de fluido para fora dos espaços intersticiais; e (3) queda da pressão osmótica coloidal do fluido intersticial causada pela "lavagem" resultante do aumento da perda de fluido dos capilares pulmo-nares.

A Pressão Capilar Pulmonar Normalmente Deve Aumentar para lgualar-se à Pressão Osmótica Coloidal do Plasma Antes de Ocorrer urn Edema Pulmonar Significante.

No ser humano, que normalmente apresenta uma pressão osmótica coloidal do plasma de 28 mmHg, a pressão capilar pulmonar deve aumentar do nivel normal de 7 mmHg para mais de 28 mmHg para causar urn edema pulmonar, gerando um fator de segurança agudo contra edema pulmonar de cerca de 21 mmHg.

O Sistema Linfático Proporciona urn Fator de Segurança Crô-nico Contra o Edema Pulmonar.

Os vasos linfáticos conseguem se expandir enormemente e proliferar-se durante um periodo de várias semanas a meses, aumentando sua capacidade de trans-portar fluido para fora dos espaços intersticiais em talvez até 10 vezes. Em urn paciente com estenose mitral crônica, uma pressão capilar pulmonar de 40 a 45 mmHg foi medida sem o desenvolvi-mento de edema pulmonar significante.

O Edema Pulmonar Letal Pode Ocorrer em Horas.

Quando a pressão capilar pulmonar aumenta até mesmo urn pouco acima do nivel do fator de segurança, pode ocorrer edema pulmonar letal em questão de minutos a horas. Com

uma insuficiência cardíaca es-querda aguda, na qual a pressão capilar pulmonar ocasionalmente aumenta para 50 mmHg, o óbito com frequência ocorre menos de 30 minutos após o surgimento do edema pulmonar agudo.

Fluido na Cavidade Pleural (p. 507)

Os Pulmões Deslizam para Frente e para Trás à Medida que se Expandern e Contraem Durante a Respiração Normal.

Pequenas quantidades de fluido intersticial transudam continuamente atra-vés das membranas pleurais para o es-paço pleural. Esses fluidos contêm proteínas, que dão ao flu-ido pleural uma aparência mu-coide, permitindo o desliza-mento fácil dos pulmões em movi-mento. A quantidade total de fluido nas cavidades pleurais é de apenas uns poucos mili-litros. O espaço pleural – o espaço entre as pleuras parietal e visceral – é denominado de espaço potencial, porque normal-mente é tão estreito que não se configura urn es-paço físico.

Derrame Pleural – O Acúmulo de Grandes Quantidades de Flui-do Livre no Espaço Pleural – É Análogo ao Fluido do Edema nos Tecidos.

As possiveis causas de derrame pleural são:

- O *bloqueio da drenagem linfática* da cavidade pleural faz com que o fluido em excesso se acumule.
- A *insuficiência cardíaca* gera pressões capilar pulmonar e pe-riférica excessivamente altas, levando à transudação exces-siva de fluido dos capilares.

- A *redução da pressão osmótica coloidal do plasma* permite a transudação excessiva de fluido dos capilares.
- O *aumento da permeabilidade capilar* causado por infecção ou outras fontes de inflamação das superficies pleurais permite o acúmulo rápido tanto de proteínas plasmáticas como de fluido na cavidade pleural.

CAPÍTULO 39

Princípios Físicos da Troca Gasosa; Difusão de Oxigênio e Dióxido de Carbono Através da Membrana Respiratória

A difusão de oxigênio dos alvéolos para o sangue pulmonar e a difusão de dióxido de carbono na direção oposta ocorrem através da movimentação molecular aleatória das moléculas gasosas. A taxa de difusão dos gases respiratórios é uma questão bem mais complicada e que requer um entendimento mais profundo da fí-sica da difusão e da troca gasosa.

Física da Difusão de Gases e Pressões Parciais dos Gases (p. 509)

Os Gases Respiratórios se Difundem de Areas de Pressão Par-cial Elevada para Áreas de Pressão Parcial Baixa.

A taxa de difusão dos gases respiratórios (oxigênio, nitrogênio, dióxi-do de carbono) é proporcional à pressão causada por cada gás individualmente, *denominada pressão parcial* do gas. As pressões parciais são utilizadas para ex-pressar as concentra-ções dos gases, pois são as pressões que fazem com que os gases se movimentem via difusão de uma parte do corpo para outra. As pressões parciais do oxigênio, do dióxido de carbono e do nitrogênio são designadas como PO_2, PCO_2 e PN_2, respectivamente.

A Pressão Parcial de um Gás É Calculada Multiplicando-se sua Concentração Fracional pela Pressão Total Exercida por Todos os Gases.

O ar possui uma composição aproximada de 79% de nitro-gênio e cerca de 21% de oxigênio. A pressão total ao nível do mar (pressão atmosférica) é em média 760 mmHg; port-anto, 79% dos 760 mmHg são causados pelo nitrogênio (cerca de 600 mmHg) e 21% pelo oxigênio (cerca de 160 mmHg). A pressão parcial do nitrogênio na mistura é 600 mmHg, a pressão parcial do oxigênio é 160 mmHg; a pressão total é 760 mmHg, a soma das pressões parciais individuals.

A Pressão Parcial de um Gas em uma Solução É Determinada Não Só por sua Concentração, mas Também por seu Coeficiente de Solubilidade.

Algumas moléculas, especialmente o dióxido de carbono, são fisica e quimicamente atraídas pelas moléculas de água, o que permite que muito mais delas se dissolvam sem gerar excesso de pressão na solução. A relação entre a concentração do gás e sua solubilidade na determinação da pressão parcial de um gás é expressa pela lei de Henry:

$$\text{Pressão} = \frac{\text{Concentração do Gás Dissolvido}}{\text{Coeficiente de Solubilidade}}$$

A Pressão de Vapor da Água à Temperatura Corporal É 47 mmHg.

Quando o ar entra nas vias respiratórias, a água evapora-se das superficies e umidifica o ar. A pressão que as moléculas de água exercem para escapar da superf ície é a pressão do vapor da água, que é 47 mmHg à temperatura corporal. Quando a mistura de gases torna-se inteiramente umidificada, a pressão parcial do vapor de água na mistura de gases também é igual a 47 mmHg. Essa pressão parcial é chamada de PH_2O.

A Composição do Ar Alveolar e Sua Relação com o Ar Atmosférico (p. 511)

As Concentrações de Gases no Ar Alveolar São Diferentes Daque-las do Ar Atmosférico. Essas diferenças podem ser

visualizadas na Tabela 39-1 e podem ser explicadas da seguinte forma:

1. O ar alveolar é apenas parcialmente substituido pelo ar atmos-férico a cada respiração.
2. O oxigênio é absorvido constantemente pelo ar alveolar.
3. O dióxido de carbono difunde-se constantemente do sangue pulmonar para os alvéolos.
4. O ar atmosférico seco é umidificado antes de chegar aos al-véolos.

Tabela 39-1 Pressões Parciais dos Gases Respiratórios à Medida que Entram e Saem dos Pulmões (ao Nível do Mar)

	Pressão Parcial (mmHg)			
Gás	*Ar Atmosférico**	*Ar Umidificado*	*Ar Alveolar*	*Ar Expirado*
N_2	597,0 (78,62%)	563,4 (74,09%)	569,0 (74,9%)	566,0 (74,5%)
O_2	159,0 (20,84%)	149,3 (19,67%)	104,0 (13,6%)	120,0 (15,7%)
CO_2	0,3 (0,04%)	0,3 (0,04%)	40,0 (5,3%)	27,0 (3,6%)
H_2O	3,7 (0,50%)	47,0 (6,20%)	47,0 (6,20%)	47,0 (6,20%)
Total	760,0 (100%)	760,0 (100%)	760,0 (100%)	760,0 (100%)

*Em um dia normal de clima fresco e límpido.

O Vapor de Água Dilui os Outros Gases no Ar Inspirado.

A Tabela 39-1 mostra que o ar atmosférico é composto basicamente de nitrogênio e oxigênio; ele contém quase

nenhum dióxido de carbono ou vapor de água. O ar atmosférico torna-se totalmente umidificado à medida que passa pelas vias respiratórias. O vapor de água à temperatura corporal normal (47 mmHg) dilui os outros gases no ar inspirado. A pressão parcial do oxigênio cai de 159,0 mmHg no ar atmosférico para 149,3 mmHg no ar umidificado, e a pressão parcial do nitrogênio cai de 597,0 mmHg para 563,4 mmHg (Tabela 39-1).

O Ar Alveolar É Renovado Lentamente pelo Ar Atmosférico.

A quantidade de ar alveolar substituida por novo ar atmosferico a cada respiração é de apenas 1/7 do total; portanto, muitas respi-rações são necessárias para trocar o ar alveolar completamente. Essa substituição lenta do ar alveolar impede mudanças súbitas nas concentrações de gases no sangue.

A Concentração de Oxigênio Alveolar É Controlada pela Taxa de Absorção de Oxigênio no Sangue e a Taxa de Entrada de Novo Oxigênio nos Pulmões.

Quanto mais rápido o oxigênio for ab-sorvido, menor a sua concentração nos alvéolos. Em compara-ção, quanto mais rápido o novo oxigênio vindo da atmosfera for respirado para os alvéolos, mais alta é a sua concentração nos alvéolos.

O Ar Expirado É Uma Combinação de Ar do Espaço Morto e Ar Alveolar.

Quando o ar é expirado dos pulmões, a primeira por-ção desse ar (ar do espaço morto) é tipicamente ar umidificado

(Tabela 39-1). Então, mais e mais ar alveolar mistura-se com o ar do espaço morto até que todo o ar do espaço morto tenha sido eliminado e apenas ar alveolar seja expirado no final da expiração. O ar expirado normal tern concentrações de gases aproximadas e pressões parciais conforme descritas na Tabela 39-1.

Difusäo de Gases Através da Membrana Respiratória (P-513)

Uma Unidade Respiratória É Composta de um Bronquíolo Respi-ratório, Dutos Alveolares, Átrios e Alvéolos.

Existem cerca de 300 milhões de unidades nos dois pulmões. As paredes alveolares são muito finas, e dentro delas existe uma rede quase sólida de capi-lares interconectados; o fluxo de sangue na parede alveolar tem sido descrito como uma "lâmina" de fluxo sanguíneo. A troca ga-sosa ocorre através das membranas de todas as porções terminais dos pulmões, não apenas nos próprios alvéolos. Essas membranas são conhecidas coletivamente como *membrana respiratória* ou a *membrana pulmonar*.

A Membrana Respiratória É Composta por Diversas Camadas.

A troca de oxigênio e dióxido de carbono entre o sangue e o ar alveolar requer difusão através das seguintes camadas da membrana respiratória:

- Uma camada de fluido revestindo os alvéolos, que contêm sur-factante.
- O epitélio alveolar, que é composto de células epiteliais finas.
- Uma membrana basal epitelial.
- Um espaço intersticial fino entre o epitélio alveolar e a membrana capilar.
- Uma membrana basal capilar que se funde em alguns locais com a membrana basal epitelial.
- A membrana endotelial capilar.

A Membrana Respiratória É Otimizada para Troca Gasosa

- *Espessura da membrana.* Além de um grande número de camadas, a espessura total da membrana respiratória é em media cerca de 0,6 um.
- *Area de superficie da membrana.* A area de superficie total da membrana respiratória possui cerca de 70 m^2 no adulto normal.
- *Volume de sangue capilar.* O volume de sangue capilar é de 60 a 140 mL.
- *Diâmetro capilar.* O diâmetro médio dos capilares pulmonares é cerca de 5 um; a membrana das hemácias geralmente toca a parede capilar.

Múltiplos Fatores Determinam a Rapidez de Passagem de um Gás Através da Membrana Respiratória.

Os fatores determinantes incluem os seguintes:

- *Espessura da membrana respiratória.* A taxa de difusão através da membrana é inversamente proporcional à espessura da membrana. O fluido de edema no espaço intersticial e nos alvéolos diminui a difusão porque os gases respiratórios preci-sam mover-se não só através da membrana, mas também atra-vés desse fluido. A fibröse pulmonar também pode aumentar a espessura de algumas partes da membrana respiratória.
- *Area de superficie da membrana respiratória.* Na presença de enfisema, muitos alvéolos coalescem, com dissolução das pa-redes alveolares; isso, com frequência, faz com que a area de superficie total diminua em até cinco vezes.
- *Coeficiente de difusão.* O coeficiente de difusão para a transfe-rência de cada gás através da membrana respiratória depende da sua solubilidade na membrana e, inversamente, da raiz qua-drada do seu peso molecular.
- *Diferença depressão através da membrana respiratória.* A diferença entre a pressão parcial do gás nos alvéolos e a do gás no sangue é diretamente proporcional à taxa de transferência do gás através da membrana em ambas as direções.

Capacidade de Difusão na Membrana Respiratória (p. 515)

A Capacidade de Difusão de Dióxido de Carbono nos Pulmões É 20 Vezes Maior que a do Oxigênio.

A capacidade da membrana respiratória de trocar um gás entre os alvéolos e o sangue pul-monar pode ser expressa em termos quantitativos pela sua capacidade de difusão, que é

definida como o volume de um gas que se difunde através da membrana por minuto para uma diferença de 1 mmHg na pressão. Todos os fatores discutidos que afetam a difusão através da membrana respiratória podem afetar a capacidade de difusão. A capacidade de difusão de oxigênio nos pulmões, quando uma pessoa está em repouso, é de aproximada-mente 21 mL/min/mmHg. A capacidade de difusão do dióxido de carbono é cerca de 20 vezes esse valor ou aproximadamente 440 mL/min/mmHg.

A Capacidade de Difusão do Oxigênio Aumenta Durante o Exercicio.

Durante o exercicio, a oxigenação do sangue aumenta não só em função de uma ventilação alveolar maior, mas também por causa de uma capacidade maior da membrana respiratória em enviar oxigênio para o sangue. Durante o exercicio intenso, a capacidade de difusão de oxigênio pode aumentar para cerca de 65 mL/min/mmHg, o que é três vezes a capacidade de difusão durante condições de repouso. Esse aumento é causado pelos se-guintes fatores:

- *Aumento da area de superficie.* A abertura de capilares pulmo-nares fechados e a dilatação de capilares abertos aumentam a area de superficie para difusão de oxigênio.
- *Melhor razão ventilação-perfusão* ($\dot{V}_A/\dot{Q}$).

O exercicio melhora a relação entre a ventilação dos alvéolos e a perfusão dos capilares alveolares com sangue.

Efeito da Razão Ventilação-Perfusão na Concentração de Gas Alveolar (p. 516)

É até mesmo normal, especialmente em muitas doenças pulmo-nares, que algumas áreas dos pulmões sejam bem ventiladas, mas não têm quase nenhum fluxo sanguíneo, enquanto outras áreas apresentam excelente fluxo sanguíneo, mas pouca ou nenhuma ventilação. Sob alguma dessas condições, a troca gasosa através da membrana respiratória fica seriamente comprometida. Um conceito altamente quantitativo foi desenvolvido para ajudar a entender a troca respiratória quando existe um desequilíbrio en-tre ventilação alveolar e fluxo sanguíneo alveolar. Esse conceito é denominado razão ventilação-perfusão *($\dot{V}_A/\dot{Q}$)*.

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ É a Razão entre a Ventilação Alveolar e o Fluxo Sanguí-neo Pulmonar.

Quando $\dot{V}_A$ (ventilação alveolar) é normal para um determinado alvéolo e $\dot{Q}$ (fluxo sanguíneo) é normal para o mesmo alvéolo, a $\dot{V}_A/\dot{Q}$também é considerada normal.

- *Quando a $\dot{V}_A/\dot{Q}$ é igual a zero,* não há ventilação alveolar, de maneira que o ar no alvéolo entra em equilíbrio com o oxi-gênio e o dióxido de carbono no sangue. Como o sangue que perfunde os capilares é venoso, são os gases neste sangue que entram em equilíbrio com os gases alveolares. Assim, a Po_2 alveolar é 40 mmHg e a Pco_2 é 45 mmHg quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$*é igual a zero.*
- *Quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$é igual a infinito,* não existe fluxo sanguineo capilar para transportar oxigênio ou trazer dióxido de

carbono para os alvéolos. O ar alveolar torna-se agora igual ao ar ins-pirado umidificado, que tern uma $P0_2$ de 149 mmHg e uma $PC0_2$ de 0 mmHg.

- *Quando a* $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *está normal,* há tanto ventilação alveolar normal como fluxo sanguineo capilar alveolar normal, de maneira que a troca de oxigênio e dióxido de carbono é quase ideal. A Po_2 alveolar encontra-se normalmente em um nivel de 104 mmHg, e a Pco_2 alveolar é de normal-mente 40 mmHg.

Conceito de "*Shunt* Fisiológico" (Quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Está Abaixo do Normal) (p. 517)

Quanto Maior o *Shunt* Fisiológico, Maior a Quantidade de Sangue que Não Consegue Ser Oxigenado à Medida que Passa pelos Pulmões.

Sempre que $\dot{V}_A/\dot{Q}$estiver abaixo do normal, uma fração do sangue venoso passa através dos capilares pulmonares sem ser oxigenado. Essa fração é denominada sangue desviado *(shunt)*. Alguma quantidade de sangue adicional flui através dos vasos brônquicos em vez de fluir através dos capilares alveolares (nor-malmente cerca de 2% do débito cardíaco); esse sangue também é sangue desviado não oxigenado. A quantidade total de fluxo de sangue desviado por minuto é denominada *shunt* fisiológico.

Conceito de “Espaço Morto Fisiológico” (Quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Está Acima do Normal) (p. 518)

Quando o Espaço Morto Fisiológico É Extenso, Grande Parte do Tra-balho de Ventilação É Desperdiçada Porque Parte do ArVentilado Jamais Chega ao Sangue.

Quando a ventilação alveolar é normal, mas o fluxo de sangue alveolar é baixo, existe muito mais oxigênio disponível nos alvéolos do que pode ser transportado pelo sangue que flui; a ventilação desses alvéolos não perfundidos é considera-da perdida. A ventilação das areas de espaço morto anatômico das vias respiratórias também é perdida. A soma desses dois tipos de ventilação perdida é denominada *espaço morto fisiológico.*

Anormalidades da Razão Ventilação-Perfusão (p. 518)

A $\dot{V}_A/\dot{Q}$ É Elevada no Topo do Pulmão e Baixa na Base. O fluxo de sangue e a ventilação aumentam do topo para a base do pulmão, mas o fluxo sanguineo aumenta mais pro-gressivamente. A $\dot{V}_A/\dot{Q}$*é,* portanto, maior no topo do pulmão do que na base. Em ambos os extremos, desigualdades de ventilação e perfusão diminuem a efetividade do pulmão para a troca de oxigênio e dióxido de carbono. Entretanto, durante o exercício, o fluxo sanguineo para a parte superior do pulmão aumenta de maneira marcante, de forma que há bem menos espaço morto fisiológico, e a efetividade da troca gasosa aproxima-se do ideal. As diferenças na venti-lação e na perfusão no topo e na base de um pulmão na posição

vertical e seu efeito na Po_2 e Pco_2 regional estão resumidas na Tabela 39-2.

Tabela 39-2 Características de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ no Topo e na Base do Pulmão

Área do Pulmão	Ventilação	Perfusão (Fluxo Sanguíneo)	$\dot{V}_A/\dot{Q}$	Po_2 Alveolar Local	Po_2 Alveolar Local
Topo	Baixa	Menor	Mais Alta	Mais Alta	Mais Baixa
Base	Alta	Maior	Mais Baixa	Mais Baixa	Mais Alta

A $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Pode Aumentar ou Diminuir na Presença de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. A maioria dos fumantes crônicos desenvolve obstrução brônquica, que pode fazer com que o ar alveolar fique aprisionado, resultando em enfisema. O enfisema, por sua vez, faz com que muitas das paredes alveolares sejam des-truidas; assim, duas anormalidades ocorrem em fumantes, cau-sando $\dot{V}_A/\dot{Q}$anomala:

- $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *baixa.* A medida que muitos dos pequenos bronquiolos fleam obstruidos, os alvéolos não são ventilados além das obs truções.
- $\dot{V}_A/\dot{Q}$*alta.* Em area onde as paredes alveolares foram destrui-das, mas ainda existe ventilação alveolar, a ventilação é desper-diçada em virtude do fluxo sanguineo inadequado.

CAPÍTULO 40

Transporte de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Sangue e nos Liquidos Teciduais

O oxigênio é transportado principalmente em combinação com a hemoglobina para os capilares dos tecidos periféricos, onde é liberado para ser utilizado pelas células. Nas células teciduais, o oxigênio reage com diversos nutrientes para formar grandes quantidades de dióxido de carbono. Este entra então nos capilares teciduais e é transportado de volta para os pulmões. Este capitulo apresenta os principios fisicos e quimicos do transpor-te de oxigênio e dióxido de carbono no sangue e nos fluidos cor-porais.

Difusäo de Oxigênio dos Alvéolos para o Sangue Capilar Pulmonar (p. 519)

A Po_2 no Sangue Pulmonar Aumenta para lgualar-se à do Ar Alveolar no Primeiro Terço do Capilar.

A Po_2 é em media 104 mmHg nos alvéolos, enquanto no sangue venoso que entra nos capilares a media é de apenas 40 mmHg. A diferença de pressão inicial é, assim, 104 – 40 mmHg, ou 64 mmHg. A Po_2 aumenta para igualar-se à do ar alveolar quando o sangue já tiver per-corrido 1/3 da distância através do capilar, tornando-se quase 104 mmHg.

O Sangue dos Capilares Pulmonares Torna-se Quase Totalmen-te Saturado de Oxigênio até Mesmo Durante o Exercicio Vigoroso.

A utilização de oxigênio pode aumentar 20 vezes durante o exercicio vigoroso. Urn aumento no débito cardíaco reduz o tempo de permanência do sangue nos capilares pulmonares para menos da metade do normal. Entretanto, o sangue ainda está quase to-talmente saturado quando deixa os capilares pulmonares pelas seguintes razões:

- *Maior capacidade de difusäo.* Conforme discutido no Capitulo 39, a capacidade de difusäo do oxigênio aumenta quase três vezes durante o exercicio em virtude do aumento da area de superfície capilar e uma razão de ventilação-perfusão melhor na parte superior dos pulmões.
- *Fator de segurança de tempo de trânsito.* Mais uma vez, o sangue torna-se quase totalmente saturado com oxigênio durante seu trânsito através do primeiro terço do leito capilar

pulmo-nar, de maneira que a saturação completa pode ainda ocorrer durante grandes aumentos no débito cardíaco.

O Fluxo do *"Shunt"* (Desvio) Venoso Brônquico Diminui a Po_2 Arterial de um Valor Capilar de 104 mmHg para urn Valor Arterial em Torno de 95 mmHg.

Cerca de 2% do sangue que entra no átrio esquerdo passou diretamente da aorta através da circu-lação brônquica. Esse fluxo de sangue representa um fluxo "de desvio" *(shunt)* porque desvia das areas de troca gasosa e seu valor de Po_2 é típico de sangue venoso, em torno de 40 mmHg. Esse sangue então se mistura com o sangue oxigenado dos pul-mões e essa mistura é denominada *mistura venosa de sangue.*

A Po_2Tecidual É Determinada pela Taxa de Transporte de Oxi-gênio aos Tecidos e pela Taxa de Utilização de Oxigênio pelos Te-cidos.

A Po_2 nas porções iniciais dos capilares periféricos é de 95 mmHg, e a Po_2 no fluido intersticial que circunda as células teciduais é em média de 40 mmHg. Essa diferença de pressão faz com que o oxigênio se difunda rapidamente do sangue para os tecidos, e a Po_2 do sangue que deixa os capil-ares teciduais é tam-bém cerca de 40 mmHg. Dois fatores principals podem afetar a Po_2 tecidual:

- *Taxa de fluxo sanguineo.* Se o fluxo sanguíneo através de um tecido em particular aumentar, quantidades maiores de

oxigê-nio são transportadas para esse tecido durante um determinado periodo, e a Po_2 tecidual também aumenta.

- *Taxa do metabolismo tecidual.* Se as células usam mais oxigênio para o metabolismo que o normal, a Po_2 do fluido intersticial tende a diminuir.

O Dióxido de Carbono Difunde-se em uma Direção Exatamente Oposta à do Oxigênio.

Existe, no entanto, uma grande diferença entre a difusão de dióxido de carbono e de oxigênio: o dióxido de carbono consegue difundir-se cerca de 20 vezes mais rápido do que o oxigênio para uma determinada diferença na pressão parcial.

Transporte de Oxigênio no Sangue (p. 520)

Cerca de 97% do Oxigênio São Transportados para os Tecidos em Combinação Química com Hemoglobina.

Os 3% restantes são transportados para os tecidos no estado dissolvido na água do plasma e das células. A hemoglobina combina-se com gran-des quantidades de oxigênio quando a Po_2 está alta e depois libera o oxigênio quando o nível de Po_2 está baixo. Ao passar pelos pulmões, onde a Po_2 sanguínea sobe para 95 mmHg, a hemoglobina capta grandes quantidades de oxigênio. À medida que passa pelos capilares teciduais, onde a Po_2 cai para cerca de 40 mmHg, grandes quantidades de oxigênio são liberadas da hemoglobina. O oxigênio livre difunde-se então para as células dos tecidos.

A Curva de Dissociação Oxigênio-Hemoglobina Mostra a Satu-ração Percentual de Hemoglobina em Função da Po_2.

A curva de dissociação oxigênio-hemoglobina mostrada na Figura 40-1 apre-senta um aumento progressivo na por-centagem de hemoglobina ligada ao oxigênio à medida que a Po_2 do sangue aumenta, o que é denominado *saturação per-centual de hemoglobina.* Observe os seguintes aspectos da curva:

- *Quando a Po_2 é 95 mmHg (sangue arterial),* a hemoglobina está cerca de 97% saturada com oxigênio e o conteudo de oxigênio é de aproximadamente 19,4 mL/dL de sangue; uma media de quase quatro moléculas de oxigênio que es-tão ligadas a cada molécula de hemoglobina.
- *Quando a Po_2 é de 40 mmHg (sangue venoso misto),* a hemo-globina está 75% saturada com oxigênio e o conteúdo de oxigênio é de aproximadamente 14,4 mL/dL de sangue; uma media de três moléculas de oxigênio que estão liga-das a cada molécula de hemoglobina.
- *Quando a Po_2 é de 25 mmHg (sangue venoso misto durante o exercicio moderado),* a hemoglobina está 50% saturada com oxigênio e o conteúdo de oxigênio é de aproximada-mente 10 mL/dL de sangue; uma media de duas moléculas de oxigênio que estão ligadas a cada molécula de hemoglobina.

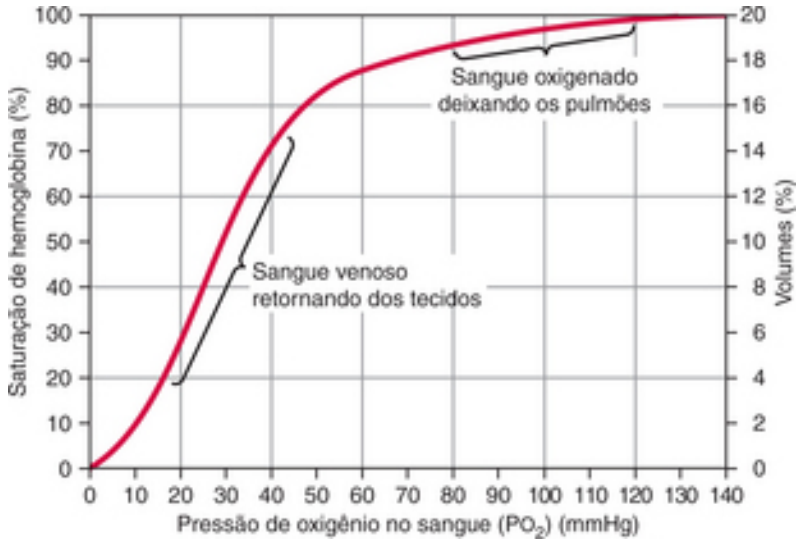


Figura 40-1 Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina.

O Formato Sigmoide da Curva de Dissociação Oxigênio-Hemo-globina Resulta da Ligação mais Forte do Oxigênio à Hemoglobina à Medida que mais Moléculas de Oxigênio Tornam-se Ligadas.

Cada molécula de hemoglobina pode se ligar a quatro moléculas de oxigênio. Depois que uma molécula de oxigênio realiza essa ligação, a afinidade da hemoglobina com a segunda molécula aumenta e assim por diante. Observe que a afinidade do oxigênio é alta nos pulmões onde o valor de Po_2 é de aproximadamente 95 mmHg (porção plana da curva) e baixa nos tecidos periféricos onde o valor de Po_2 é cerca de 40 mmHg (porção íngreme da curva) (Fig. 40-1).

A Quantidade Maxima de Oxigênio Transportada pela Hemo-globina É Cerca de 20 mL de Oxigênio por 100 mL de Sangue.

Em uma pessoa normal, cada 100 mL de sangue contêm cerca de 15 g de hemoglobina, e cada grama de hemoglobina consegue ligar-se com cerca de 1,34 mL de oxigênio

quando está 100% saturada (15 × 1,34 = 20 mL de oxigênio por 100 mL de sangue). Entretanto, a quantidade total de oxigênio ligada à hemoglobina no sangue arterial normal é de aproximadamente 97%, de forma que 19,4 mL de oxigênio são transportados em cada 100 mL de sangue. A hemoglobina do sangue venoso que deixa os tecidos periféricos está cerca de 75% saturada com oxigênio, de forma que a quantidade de oxigênio transportado pela hemoglobina no sangue venoso é cerca de 14,4 mL de oxigênio por 100 mL de sangue. Aproximadamente 5 mL de oxigênio são, portanto, normalmente transportados e utilizados pelos tecidos em cada 100 mL de sangue.

A Hemoglobina Mantém uma Po_2 Constante nos Tecidos.

Muito embora a hemoglobina seja necessária para o transporte de oxigênio aos tecidos, ela tern outra função essencial à vida que é ser um sistema de *tamponamento do oxigênio tecidual.*

- *Sob condições basais,* os tecidos precisam de cerca de 5 mL de oxigênio de cada 100 mL de sangue. Para que os 5 mL de oxi-gênio sejam liberados, é preciso que a Po_2 caia para cerca de 40 mmHg. O nivel de Po_2 tecidual normalmente não sobe acima de 40 mmHg porque o oxigênio necessário pelos tecidos neste nível não é liberado pela hemoglobina; portanto, a hemoglobina é que estabelece o nivel de Po_2 tecidual em urn limite superior em torno de 40 mmHg.
- *Durante o exercício intenso,* a utilização de oxigênio aumenta até 20 vezes acima do normal, o que pode ser atingido

com pouco decréscimo adicional na Po_2 tecidual – para baixo urn nivel de 15 a 25 mmHg – em virtude da inclinação marcante da curva de dissociação e do aumento do fluxo sanguineo tecidual causado pela queda em Po_2 (p.ex., uma pequena queda em Po_2 causa a liberação de grandes quantidades de oxigênio).

A Curva de Dissociação Oxigênio-Hemoglobina É Desviada para a Direita em Tecidos Metabolicamente Ativos nos Quais Temperatura, Pco_2 e Concentração do íon Hidrogênio Estejam Ele-vados.

A curva de dissociação oxigênio-hemoglobina mostrada na Figura 40-1 é representativa do sangue em condições normais. Urn desvio na curva para a direita ocorre quando a afinidade por oxigênio é baixa, facilitando a liberação de oxigênio. Observe que, para qualquer valor determinado de Po_2, a saturação percentual com oxigênio é baixa quando a curva está desviada para a direita. A curva de dissociação oxigênio-hemoglobina também se desvia para a direita como uma adaptação à hipoxemia crônica associa-da à vida em altitudes elevadas. A hipoxemia crônica aumenta a síntese de 2,3-difosfoglicerato, um fator que se liga à hemoglobina reduzindo a sua afinidade por oxigênio.

O Monóxido de Carbono Interfere no Transporte de Oxigênio Porque Tem Cerca de 250 Vezes Mais Afinidade que o Oxigênio com a Hemoglobina.

O monóxido de carbono combina-se com a hemoglobina no mesmo ponto na molécula de hemoglobina que o oxigênio e consegue, assim, deslocar oxigênio da hemoglobina. Como

ele se liga com cerca de 250 vezes mais afinidade do que o oxigênio, quantidades relativamente pequenas de monóxido de carbono conseguem fixar-se a uma grande porção da hemoglobina, tornando-a indisponivel para o transporte de oxigênio. Um paciente com intoxicação grave por monóxido de carbono pode beneficiar-se da administração de oxigênio puro porque o oxigê-nio a pressões alveolares elevadas desloca monóxido de carbono da sua combinação com a hemoglobina de maneira mais eficiente do que o oxigênio a pressões alveolares baixas.

Transporte de Dióxido de Carbono no Sangue (p. 527)

Sob Condições de Repouso, Cerca de 4 mL de Dióxido de Carbono São Transportados dos Tecidos para os Pulmões em Cada 100 mL de Sangue.

Aproximadamente 70% do dióxido de carbono são transportados na forma de ions bicarbonato, 23% em combinação com hemoglobina e proteínas plasmáticas e 7% no estado dissol-vido no líquido sanguíneo.

- *Transporte na forma de ions bicarbonato (70%).* O dióxido de carbono dissolvido reage com a água dentro das hemácias do sangue para formar ácido carbônico. Essa reação é catalisada nas hemácias sanguíneas por uma enzima chamada *anidrase carbônica.* Grande parte do ácido carbônico dissocia-se ime-diatamente em ions bicarbonato e ions hidrogênio; os ions hidrogênio, por sua vez, combinam-se com a hemoglobina. Muitos dos ions bicarbonato se

difundem das hemácias para o plasma, e ions cloreto se difundem para as hemácias para manter a neutralidade elétrica, um fenômeno chamado *desvio de cloreto*.

- *Transporte em combinação com hemoglobina e proteinas plasmáticas (23%)*. O dióxido de carbono reage diretamente com radicals amina das moléculas de hemoglobina e proteinas plas-máticas para formar o composto carbamino-hemoglobina ($HbC0_2$). Essa combinação de dióxido de carbono com hemoglobina é uma reação reversível que ocorre com uma ligação frouxa, de maneira que o dióxido de carbono é facilmente li-berado para os alvéolos, onde a Pco_2 é menor do que a dos tecidos capilares.
- *Transporte no estado dissolvido (7%)*. Apenas cerca de 0,3 mL de dióxido de carbono é transportado na sua forma dissolvida para cada 100 mL de sangue; isso representa cerca de 7% de todo o dióxido de carbono transportado.

CAPÍTULO 41

Regulação da Respiração

O sistema nervoso ajusta a taxa de ventilação alveolar para manier a pressão de oxigênio do sangue arterial (Po_2) e a pressão de dióxido de carbono (Pco_2) a níveis relativamente constantes sob uma variedade de condições. Este capítulo descreve a função des-se sistema regulatório.

Centro Respiratório (p. 531)

Os Centros Respiratórios São Compostos porTrês Grupos Princi-pais de Neurônios

- *O grupo respiratório dorsal* gera potenciais de ação inspiratórios em um estado constantemente crescente e é responsável pelo ritmo básico da respiração. Esse grupo está localizado na porção distal do bulbo e recebe dados de quimiorreceptores periféricos e outros tipos de receptores via nervös vagos e glos-sofaringeos.

- *O centro pneumotáxico,* localizado dorsalmente na porção superior da ponte, ajuda a controlar a taxa e o padrão respiratório, transmitindo sinais inibidores para o grupo respiratório dorsal e, assim, controla a fasę de expansão do ciclo respiratório. À medida que limita a inspiração, tem um efeito secundário de aumentar a frequência respiratória.
- *O grupo respiratório ventral,* localizado na parte ventrolateral do bulbo, pode causar expiração ou inspiração, dependendo de quais neurônios no grupo são estimulados. Fica inativo du-rante a respiração tranquila normal, mas é importante para es-timular os músculos respiratórios abdominais quando niveis elevados de respiração são necessários.

O Reflexo de Hering-Breuer Impede a Hiperinsuflação dos Pulmoes.

Esse reflexo é iniciado pelos receptores nervosos localiza-dos nas paredes dos brônquios e dos bronquiolos. Quando os pulmões tornam-se excessivamente insuflados, os receptores enviam sinais através dos nervös vagos para o grupo respiratório dorsal que “desliga” a rampa respiratória e, assim, impede mais inspira-ção. É chamado de reflexo de insuflação de Hering-Breuer.

Controle Quimico da Respiração (p. 533)

O Objetivo Máximo da Respiração É Manter Concentrações Ade-quadas de Oxigênio, Dióxido de Carbono e íons Hidrogênio nos Tecidos.

O excesso de dióxido de carbono ou ions hidrogênio basicamente estimula de forma direta o centro respiratório, aumentando a força dos sinais inspiratórios e expiratórios para os musculos respiratórios. Já o oxigênio age nos quimiorreceptores periféricos localizados nos corpos carotideos e aórticos, e estes, por sua vez, transmitem sinais nervosos apropriados para o centro respiratório para o controle da respiração.

A Pco_2 Elevada ou Aumento na Concentração de íons Hidro-gênio Estimula urna Área Quimiossensível do Centro Respiratório Central.

Os neurónios sensoriais na área quimiossensível são especialmente excitados por ions hidrogênio; entretanto, os ions hidrogênio não atravessam facilmente a barreira hematoencefáli-ca ou a barreira sangue-líquido cefalorraquidiano. Por essa razão, mudanças na concentração sanguínea de ions hidrogênio têm pouco efeito agudo na estimulação dos neurónios quimiossensí-veis em comparação com o dióxido de carbono, muito embora se acredite que o dióxido de carbono estimule esses neurónios secundariamente ao alterar a concentração de ions hidrogênio. O dióxido de carbono difunde-se para o cérebro e reage com a água dos tecidos, formando ácido carbônico, que, por sua vez,

dissocia-se em ions de hidrogênio e ions bicarbonato; os ions hi-drogênio têm, então, um efeito estimulador potente.

A Grande Concentração de Dióxido de Carbono no SangueTem um Efeito Agudo Potente ao Estimular o Impulso Respiratório, porem um Efeito Crônico Apenas Fraco.

A excitação do centro respiratório pelo dióxido de carbono é maior durante as primeiras horas de aumento da con-centração de dióxido de carbono no san-gue, mas então di-minui gradualmente durante os próximos 1 a 2 dias. Esse de-clínio é causado pelos seguintes fatores:

- Os rins reajustam a concentração do íon hidrogênio para nor-malidade depois que o dióxido de carbono aumentou sua con-centração. Os rins aumentam o bicarbonato san-guineo, que se liga com os íons hidrogênio no sangue e no liquido cefalorraquidiano, reduzindo sua concentração.
- E o mais importante: Os ions bicarbonato se difundem at-ravés das barreiras hematoencefálica e do liquido cefalor-raquidiano e combinam-se diretamente com os ions hidro-gênio próximos dos neurônios respiratórios.

Sistema de Quimiorreceptores Periféricos para Controlar a Atividade Respiratória – O Papel do Oxigênio no Controle Respiratório (p. 535)

O Oxigênio Não É Importante no Controle Direto do Centro Respiratório.

Mudanças na concentração de oxigênio não têm praticamente nenhum efeito direto no centro respiratório para alterar o impulso respiratório, mas, quando os tecidos carecem de oxigênio, o corpo possui urn mecanismo especial de controle respiratório localizado nos quimiorreceptores periféricos, fora do centro respiratório cerebral. Esse mecanismo responde quando a pressão parciał do oxigênio arterial cai entre 60 e 70 mmHg.

Os Quimiorreceptores São Importantes para Detectar Mudan-ças na Po_2 Arterial.

Os quimiorreceptores periféricos também respondem a mudanças na Pco_2 e na concentração do ion hidro-gênio. Os dois tipos de quimiorreceptores que transmitem sinais nervosos ao centro respiratório para ajudar a regular a atividade respiratória são:

- Os *corpos carotídeos,* que estão localizados nas bifurcações das artérias carótidas comuns; suas fibras nervosas aferentes iner-vam a área respiratória dorsal do bulbo.
- Os *corpos aórticos,* que estão localizados ao longo do arco da aorta; suas fibras nervosas aferentes também inervam a area respiratória dorsal.

O Estímulo da Falta de Oxigênio É Muitas Vezes Compensado por Quedas na Pco_2 Sanguínea e na Concentração do íon Hidro-gênio.

Quando uma pessoa respira ar que contenha muito pouco oxigênio, a queda na Po_2 arterial excita os quimiorreceptores ca-rotídeos e aórticos, aumentando, assim, a respiração. O aumento na respiração leva a uma queda tanto na Pco_2 arterial quanto na concentração do ion hidrogênio. Essas duas mudanças deprimem intensamente o centro respiratório, de maneira que o efeito final do aumento da respiração em resposta a Po_2 baixa é em grandę parte contrabalançada. O efeito da Po_2 arterial baixa na ventila-ção alveolar é bem maior sob algumas outras condições, incluin-do as seguintes:

- *Doença pulmonar:* Na presença de pneumonia, enfisema ou outras condições que impeçam a troca gasosa adequada através da membrana respiratória, muito pouco oxigênio é absor-vido no sangue arterial; ao mesmo tempo, a Pco_2 arterial e a concentração do íon hidrogênio permanecem quase normais ou se elevam em virtude do transporte deficiente de dióxido de carbono através da membrana.
- *Aclimatização ao oxigênio reduzido.* Quando alpinistas escalam uma montanha durante um período de dias em vez de ho-ras, eles conseguem suportar concentrações bem mais baixas de oxigênio atmosférico. A razão para isso é que o centro res-piratório perde cerca de 4/5 de sua sensibilidade a mudanças na Pco_2 arterial e íons hidrogênio, e o oxigênio reduzido pode levar o sistema respiratório a um nível bem mais alto de venti-lação alveolar.

Regulação da Respiração Durante o Exercício (p. 537)

Durante o Exercício Intenso, os Valores de Po_2, Pco_2 e pH Arterial Permanecem Praticamente Normais.

O exercício vigoroso pode aumentar o consumo de oxigênio e a formação de dióxido de carbono em até 20 vezes, mas a ventilação alveolar, em geral, au-menta quase exatamente em consonância com o nível maior de metabolismo através de dois mecanismos:

- *Impulsos colaterais.* Acredita-se que o cérebro, ao transmitir impulsos para os musculos em contração, transmita impulsos colaterais para o tronco cerebral para excitar o centro respiratório.
- *Movimentos corporais.* Durante o exercício, acredita-se que os movimentos de braços e pernas aumentem a ventilação pul-monar ao excitar proprioceptores articulares e musculares, que, por sua vez, transmitem impulsos excitatórios para o centro respiratório.

Fatores Químicos Também Podem Ter um Papel no Controle da Respiração Durante o Exerdcio.

Quando uma pessoa se exercita, os fatores nervosos geralmente estimulam o centro respiratório para atender apropriadamente às demandas extras de oxigênio para o exerdcio e para eliminar o dióxido de carbono excedente. Entretanto, ocasionalmente, os sinais nervosos são muito fortes ou muito fracos em sua estimulação do centro respiratório; então, os fatores químicos têm um papel significante em realizar o

ajuste final na respiração necessário a fim de manter os gases sanguí-neos na maior normalidade possivel.

CAPÍTULO 42

Insuficiência Respiratória – Fisiopatologia, Diagnóstico, Oxigenoterapia

O diagnóstico e o tratamento de problemas respiratórios requerem um entendimento dos princípios da respiração e da troca ga-sosa. A doença pulmonar pode resultar de ventilação inadequada, de anomalias da troca gasosa nos pulmões ou do transporte dos pulmões para os tecidos periféricos.

Métodos para Estudar Anomalias Respiratórias (p. 541)

Determinação de Po_2, Pco_2 e pH do Sangue São os Testes Mais Importantes para a Avaliação do Desempenho Pulmonar.

Com frequência é importante realizar essas mensurações rapidamente a fim de determinar a terapia apropriada para as alterações respiratórias agudas e anormalidades agudas no equilíbrio acidobase.

Medição do Fluxo Expiratório Máximo (p. 542)

Expiração Forçada É o Teste mais Simples da Função Pulmonar.

A Figura 42-1B mostra a relação instantânea entre pressão e fluxo quando o paciente expira com o máximo de força possível de-pois de ter inspirado o máximo de ar possível. Assim, a expira-ção começa na capacidade pulmonar total (CPT) e termina no volume residual (VR) (Figura 42-1B). A curva do meio mostra o fluxo expiratório máximo em todos os volumes pulmonares em uma pessoa normal. Observe que o fluxo expiratório atinge urn valor máximo de mais de 400 L/min a um volume pulmonar de 5 L e então diminui progressivamente à medida que o volume pulmonar diminui. Urn aspecto importante da curva é que o fluxo expiratório atinge urn valor máximo além do qual o fluxo não pode aumentar mais com esforço extra. Por essa razão, diz-se que a porção descendente da curva representa o fluxo expiratório má-ximo *independentemente do esforço.*

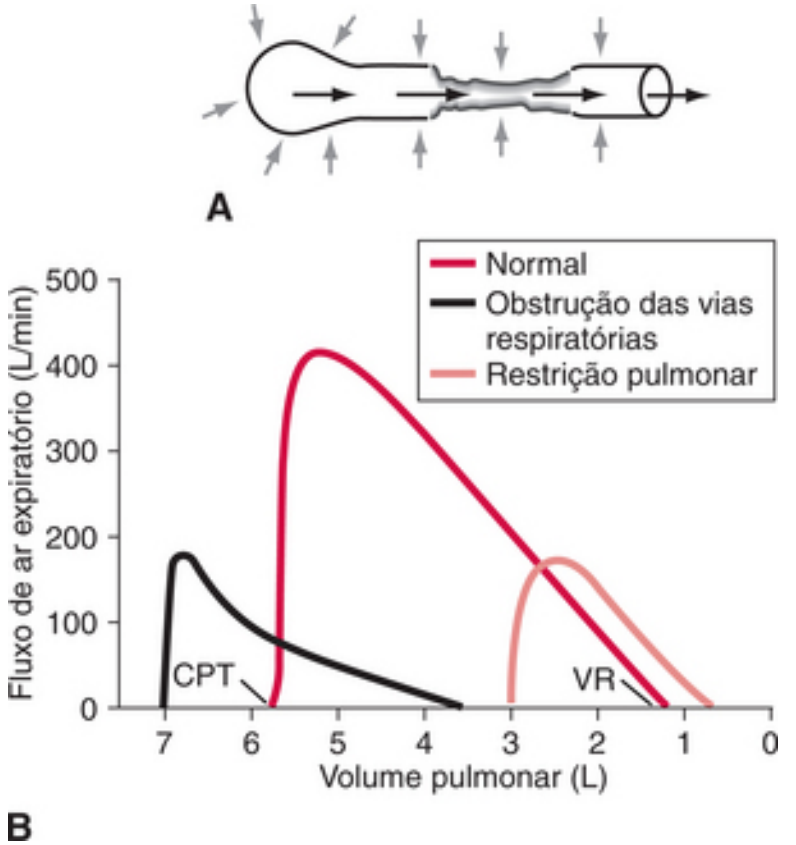


Figura 42-1 *A,* Colapso das vias respiratórias durante um esforço expiratório máximo, um efeito que limita a taxa de fluxo expiratório. *B,* Efeito de duas anomalias respiratórias – restrição pulmonar e obstrução das vias respiratórias – na curva de fluxo-volume expiratório máximo.

O Fluxo Expiratório Máximo É Limitado pela Compressão Di-nâmica das Vias Respiratórias.

A Figura 42-1A mostra o efeito da pressão aplicada ao exterior dos alvéolos e das vias respiratórias causado pela compressão da caixa torácica. As setas indicam que a mesma quantidade de pressão é aplicada ao exterior dos alvéo-los e bronquíolos. Essa pressão não só força o ar dos alvéolos para os bronquíolos, como também tende a colapsar os bronquíolos ao mesmo tempo, o que se opõe ao movimento de ar para o exterior. Urna vez que os bronquíolos tenham se tornado

quase completa-mente colapsados, mais força expiratória pode aumentar bastante a pressão alveolar, mas isso também pode aumentar o grau de co-lapso bronquiolar e a resistência das vias respiratórias na mesma proporção, impedindo, assim, urn aumento extra no fluxo. Acima de um grau crítico de força expiratória, um fluxo expiratório má-ximo é atingido.

A Curva de Fluxo-Volume Expiratório Máximo É Útil para Dife-renciar Doenças Pulmonares Restritivas e Obstrutivas.

A Figura 42-1B mostra urna curva de fluxo-volume máximo normal em conjunto com curvas provenientes de pacientes com doença pul-monar obstrutiva ou doença pulmonar restritiva.

- *Doença pulmonar restritiva.* A curva de fluxo-volume em uma doença pulmonar restritiva (p.ex., fibröse intersticial) é ca-racterizada por volumes pulmonares baixos e taxas de fluxo expiratório um pouco mais elevadas do que o normal a cada volume pulmonar.
- *Doenças pulmonares obstrutivas.* A curva de fluxo-volume nas doenças pulmonares obstrutivas (p.ex., bronquite crônica, enfisema, asma) é caracterizada por volumes pulmonares ele-vados e taxas de fluxo expiratório abaixo do normal. A curva pode ainda ter uma aparência "escavada"

Peculiaridades Fisiológicas de Anormalidades Pulmonares Especificas (p. 543)

A Doença Pulmonar Obstrutiva É Caracterizada pela Maior Resis-tência ao Fluxo de Ar e Volumes Pulmonares Elevados.

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva têm mais facilidade para respi-rar a volumes pulmonares altos porque isso aumenta o calibre das vias respiratórias (ao aumentar a tração radial) e, assim, diminui a resistência ao fluxo de ar. Os mecanismos de obstrução das vias respiratórias incluem os seguintes:

- *O lúmen das vias respiratórias* pode estar parcialmente obstruido por secreções excessivas (bronquite crônica), fluido de edema ou aspiração de alimentos ou liquidos.
- *O músculo liso da parede das vias respiratórias* pode estar con-traido (asma) ou espessado em virtude de inflamação e edema (asma, bronquite), ou as glândulas mucosas podem estar hi-pertrofiadas (bronquite crônica).
- *Fora das vias respiratórias,* a destruição do parênquima pulmonar pode reduzir a tração radial, causando estreitamento das vias respiratórias (enfisema).

A Doença Pulmonar Restritiva É Caracterizada por Volumes Pulmonares Reduzidos.

Pacientes com doença pulmonar restritiva acham mais fácil respirar a volumes pulmonares baixos porque é difícil expandir os pulmões. A expansão do pulmão pode estar restringida pelas seguintes razões:

- Parênquima pulmonar anormal no quäl a fibröse excessiva au-menta a elasticidade pulmonar (p.ex., fibröse pulmonar, silico-se, asbestose, tuberculose).
- Problemas com a pleura (p.ex., pneumotórax, derrame pleural).
- Problemas neuromusculares (p.ex., polio, miastenia grave).

Enfisema PulmonarCrônico (p. 543)

O Termo *Enfisema Pulmonar* Significa Literalmente Excesso de Ar nos Pulmões.

No entanto, o enfisema pulmonar crônico significa um processo obstrutivo e destrutivo complexo dos pulmões e ge-ralmente é consequência do tabagismo prolongado. Os seguintes eventos fisiopatológicos contribuem para o seu desenvolvimento:

- *Obstrução das vias respiratórias.* Infecção crônica, excesso de muco e edema inflamatório do epitélio bronquiolar combinam-se e causam obstrução crônica de muitas das vias respiratórias menores.
- *Destruição da parede alveolar.* A obstrução das vias respiratórias faz com que seja especialmente difícil expirar, causando o aprisionamento de ar nos alvéolos com sua subsequente hiper-distensão. Isto, combinado com infecção pulmonar, causa notó-ria destruição das células epiteliais que revestem os alvéolos.

Os Efeitos Fisiológicos do Enfisema Crônico São Extremamente Variados.

Eies dependem da gravidade da doença e do grau relativo de obstrução bronquiolar *versus* destruição do parênquima pulmonar. Em geral, o enfisema crônico progride lentamente ao longo dos anos. Entre as anormalidades observadas, estão as seguintes:

- *Aumento da resistência das vias respiratórias.* Causado por obs-trução bronquiolar. A expiração é especialmente difícil porque a força exterior aos pulmões comprime os bronquiolos, o que aumenta ainda mais a sua resistência.
- *Diminuição da capacidade de difusão.* Causada pela perda marcante das paredes alveolares, reduzindo a capacidade dos pulmões de oxigenar o sangue e remover dióxido de carbono.
- *Razão ventilação-perfusão ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) anormal.* Nos mesmos pulmões, as areas pulmonares com obstrução bronquiolar têm uma $\dot{V}_A/\dot{Q}$ muito baixa (*shunt* fisiológico), resultando em má aeração do sangue, e outras areas com perda de paredes alveolares tern uma $\dot{V}_A/\dot{Q}$ muito alta (espaço morto fisiológico), resultando em perda de ventilação.
- *Aumento da resistência vascular pulmonar.* A perda de paredes alveolares diminui o número de capilares pulmonares. A perda desses capilares faz com que a resistência vascular pulmonar aumente, o que, por sua vez, causa hipertensão pulmonar.

Pneumonia (p. 544)

O Termo *Pneumonia* Abränge Qualquer Condição Inflamatória Pulmonar na quäl os Alvéolos Ficam Preenchidos de Líquido e Cé-lulas Sanguíneas.

Um tipo comum de pneumonia é a pneumonia bacteriana, causada frequentemente por pneumococos. Os alvéo-los infectados ficam cada vez mais cheios de líquido e células. Por fim, grandes areas dos pulmões, às vezes até lobos inteiros ou todo o pulmão, ficam "consolidadas", ou seja, cheias de líquido e residuos celulares.

Atelectasia (p. 545)

Atelectasia É um Colapso doTecido PulmonarqueAfetaTodo ou Parte de um Pulmão.

Entre as causas, estas duas são as mais comuns:

- *Obstrução das vias respiratórias.* O ar aprisionado além de urna obstrução brônquica é absorvido, causando colapso alveolar. Se o pulmão não conseguir colapsar, uma pressão negativa se desenvolve nos alvéolos, fazendo com que o fluido de edema se acumule.
- *Ausência de surfactante.* Com a doença da membrana hialina (também denominada síndrome de angústia respiratória), a quantidade de surfactante produzida pelos alvéolos é muito menor. Como resultado, a tensão superficial do fluido alveolar aumenta, fazendo com que os pulmões colapsem ou fiquem cheios de líquido.

Asma (p. 546)

Asma É uma Doença Pulmonar Obstrutiva.

A causa normal é hi-persensibilidade dos bronquíolos a substâncias estranhas pre-sentes no ar. A reação alérgica produz (1) edema localizado nas paredes dos pequenos bronquíolos, bem como secreção de muco espesso nos lumens bronquiolares e (2) espasmos do músculo liso bronquiolar. Nos dois casos, a resistência das vias respiratórias aumenta muito.

A Pessoa Asmática Normalmente Consegue Inspirar Adequadamente, mas Tern Grande Dificuldade de Expirar.

Medidas clinicas mostram uma redução marcante na taxa expiratória maxima, re-sultando em dispneia ou “falta de ar” A capacidade residual fun-cional e o volume residual do pulmão são maiores durante a crise de asma em virtude da dificuldade de expirar o ar.

Tuberculose (p. 546)

Na tuberculose, os bacilos causam (1) invasão da região afetada por macrófagos e (2) separação da lesão por tecido fibroso, for-mando o chamado tubérculo. Em seus estágios tardios, a tuberculose causa fibröse em muitas areas e reduz a quantidade total de tecido pulmonar funcional.

Hipóxia e Oxigenoterapia (p. 547)

A Hipóxia Pode Ter Muitas Causas.

A seguir, uma classificação descritiva das causas de hipóxia:

- Oxigenação inadequada dos pulmões em virtude de razões ex-trínsecas.
  1. Deficiência de oxigênio na atmosfera.
  2. Hipoventilação (doenças neuromusculares, abuso de narcó-ticos).
- Doença pulmonar
  1. Hipoventilação em virtude do aumento da resistência das vias respiratórias ou queda da complacência pulmonar.
  2. Razão ventilação-perfusão alveolar desigual.
  3. Comprometimento da difusão da membrana respiratória.
- Desvios arteriovenosos (*shunts* cardíacos "direita-esquerda").
- Transporte inadequado de oxigênio pelo sangue para os te-cidos.
  1. Anemia ou hemoglobina anormal.
  2. Deficiência circulatória geral.
  3. Deficiência circulatória localizada (vasos coronários, cere-brais, periféricos).
  4. Edema tecidual.
- Capacidade tecidual inadequada de utilizar oxigênio.
  1. Intoxicação de enzimas celulares (cianeto).

2. Diminuição da capacidade metabólica celular em virtude de toxicidade, deficiência de vitaminas ou outros fatores.

Oxigenoterapia nos Diversos Tipos de Hipóxia (p. 547)

A Oxigenoterapia Tern Grande Valor em Certos Tipos de Hipóxia, Porém Quase Nenhum Valor em Outras.

Considerando os princi-pios fisiológicos básicos dos diversos tipos de hipóxia, é possível decidir prontamente quando a oxigenoterapia pode ser valiosa e, caso positivo, quão valiosa.

- *Hipóxia atmosférica.* A oxigenoterapia consegue corrigir o ní-vel de oxigênio reduzido nos gases inspirados e, assim, prover uma terapia 100% eficaz.
- *Hipóxia por hipoventilação.* Uma pessoa respirando oxigênio a 100% consegue mover cinco vezes mais oxigênio para os alvéo-los em cada respiração do que quando respira ar normal. Mais uma vez, a oxigenoterapia pode ser extremamente benéfica.
- *Hipóxia causada por comprometimento da difusão da membrana alveolar.* Basicamente, ocorre o mesmo resultado da hipóxia por hipoventilação porque a oxigenoterapia consegue aumentar a Po_2 nos pulmões de um valor normal de cerca de 100 mmHg para tão alto quanto 600 mmHg, aumentando, as-sim, o gradiente de difusão do oxigênio.
- *Hipóxia causada por deficiências de transporte de oxigênio.* Para a hipóxia causada por anemia, transporte de oxigênio

anormal pela hemoglobina, deficiência circulatória ou *shunt* fisiológico a oxigenoterapia é menos valiosa porque o oxigênio já está dis-ponível nos alvéolos; ao contrario, o problema é o transporte deficiente de oxigênio para os tecidos. O oxigênio extra pode ser transportado em seu estado dissolvido no sangue quando o oxigênio alveolar estiver aumentado ao nível máximo; esse oxigênio extra pode ser a diferença entre a vida e a morte.

- *Hipóxia causada por uso tecidual inadequado de oxigênio.* Com esse tipo de hipóxia, o sistema de enzimas metabólicas dos tecidos é simplesmente incapaz de utilizar o oxigênio ofer-tado. É, portanto, duvidoso que a oxigenoterapia consiga exer-cer benefícios mensuráveis.

Hipercapnia (p. 548)

Hipercapnia Significa Excesso de Dióxido de Carbono nos Fluidos Corporais.

Quando a Pco_2 alveolar aumenta acima de 60 a 75 mmHg, a pessoa está respirando o mais rápido e profundamente possivel, e a falta de ar, ou *dispneia,* torna-se grave. À medida que a Pco_2 sobe para 80 a 100 mmHg, a pessoa torna-se letárgica e às vezes até semicomatosa.

Cianose Significa Pele Azulada.

A cianose é causada pela hemoglobina desoxigenada nos vasos sanguíneos cutâneos, especial-mente nos capilares. Essa hemoglobina desoxigenada tern colora-ção violeta-escura. Em geral, a cianose explicita surge sempre que o sangue arterial contém mais de 5 g de hemoglobina

desoxigenada em cada 100 mL de sangue. Uma pessoa com anemia quase nunca se torna cianótica porque não há hemoglobina suficiente para que 5 g dela esteja desoxigenada no sangue arterial. Em com-paração, em uma pessoa com excesso de eritrócitos (policitemia), o grandę excesso de hemoglobina disponível muitas vezes leva à cianose, mesmo sob condições normais.

UNIDADE VIII
Fisiologia da Aviação, do Espaço e do Mergulho em Alto Mar

CAPÍTULO 43

Fisiologia da Aviação, das Altitudes Elevadas e do Espaço

Os avanços tecnológicos tornaram cada vez mais importante compreender os efeitos da altitude e das habeas pressões dos gases, assim como de outros fatores – forças de aceleração, ausência de gravidade – sobre o corpo humano. Este capitulo discute cada um desses problemas.

Efeitos da Baixa Pressäo de Oxigênio sobre o Corpo (P-553)

A Redução na Pressão Barométrica É a Causa Principal da Hipóxia de Altitude Elevada.

Observe na Tabela 43.1 que, à medida que a altitude aumenta, a pressão barométrica diminui e a Po_2 diminui

proporcionalmente. A Po_2 alveolar também é reduzida por dióxi-do de carbono e pelo vapor d agua.

- *Dióxido de carbono.* A Po_2 alveolar cai de um valor ao nivel do mar de 40 mmHg para valores menores à medida que a altitude aumenta. Em uma pessoa aclimatada com ventilação aumen-tada em cinco vezes, a Pco_2pode chegar a 7 mmHg por causa desses aumentos na ventilação.
- *Pressäo de vapor d'agua.* Nos alvéolos, ela permanecerá em 47 mmHg enquanto a temperatura do corpo for normal, seja qual for a altitude.

Tabela 43-1 Efeitos da Exposição Aguda a Baixas Pressões Atmosféricas sobre as Concentrações dos Gases Alveolares e a Saturação de Oxigênio Arterial

Altitude (m)	Pressão Barométrica (mmHg)	Po_2 no Ar (mmHg)	Respirando Ar*			Respirando Oxigênio Puro		
			Pco_2 nos Alvéolos (mmHg)	*Po_2 nos Alvéolos (mmHg)*	*Saturação de Oxigênio Arterial (%)*	*Pco_2 nos Alvéolos (mmHg)*	*Po_2 nos Alvéolos (mmHg)*	*Saturação de Oxigênio Arterial (%)*
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3.000	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
6.000	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9.000	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
12.000	141	29				36	58	84
15.000	87	18				24	16	15

* Os números entre parênteses representam valores aclimatados.

Dióxido de Carbono e Pressäo de Vapor d'Agua Reduzem o Oxi-gênio Alveolar.

A pressão barométrica é de 253 mmHg no topo do Monte Everest, que possui 8.848 metros de altura; 47 mmHg dessa

pressäo devem ser de vapor dagua, deixando 206 mmHg para outros gases. Na pessoa aclimatada, 7 mm dos 206 mmHg devem ser dióxido de carbono, deixando 199 mmHg. Se o corpo não usasse oxigênio, 1/5 desses 199 mmHg seria oxigênio e os outros 4/5 seriam nitrogênio, ou seja, a Po_2 nos alvéolos seria de 40 mmHg. Entretanto, uma porção desse oxigênio alveolar é normalmente absorvida pelo sangue, deixando uma Po_2 alveolar de aproximadamente 35 mmHg.

Respirar Oxigênio Puro Aumenta a Saturação do Oxigênio Arterial em Altitudes Elevadas.

A Tabela 43.1 mostra a saturação de oxigênio arterial na respiração do ar e na respiração de oxigênio puro.

- *Respirando ar.* Até cerca de 3.000 m de altura, a saturação de oxigênio arterial permanece em pelo menos 90% e cai progres-sivamente até cerca de 70% a 6.000 m e para menos ainda em altitudes mais altas.
- *Respirando oxigênio puro.* Quando se respira oxigênio puro, o espaço nos alvéolos anteriormente ocupado por nitrogênio passa a ser ocupado por oxigênio. A 9.000 m de altura, os aviadores poderão apresentar Po_2 alveolar tão alta quanto 139 mmHg, em vez dos 18 mmHg que apresentariam quando res-pirassem ar.

Uma Pessoa que Permanece em Altitudes Elevadas Durante Dias, Semanas ou Anos se Torna cada Vez mais Aclimatada à Po_2 Baixa.

A aclimatação permite que uma pessoa trabalhe bastante sem os efeitos hipóxicos ou suba para altitudes ainda mais eleva-das. Os principals meios que levam à aclimatação são:

- Aumento na ventilação pulmonar.
- Aumento na concentração de hemácias.
- Aumento na capacidade de difusão dos pulmões.
- Aumento na vascularidade dos tecidos.
- Aumento na habilidade das células em usar oxigênio, apesar da Po_2 baixa.

A Ventilação Pulmonar Pode Aumentar Cinco Vezes na Pessoa Aclimatada, mas somente 65% na não Aclimatada.

A exposição aguda a urn ambiente hipóxico aumenta a vent-ilação alveolar até cerca de 65% acima do normal. Se a pess-oa permanecer em altitude muito elevada durante vários di-as, a ventilação aumentará gradualmente até a media de cerca de cinco vezes o normal (400% acima do normal).

- *Aumento agudo na ventilação pulmonar.* O aumento imediato de 65% na ventilação pulmonar de uma pessoa ao se ex-por a altitudes elevadas libera grandes quantidades de dióxido de carbono, reduzindo a Pco_2 e aumentando o pH dos fluidos corporais. Es-sas duas alterações inibem o centro respiratório e, portanto, se opõem ao efeito da Po_2

baixa para estimular os quimiorrecepto-res respiratórios periféricos na carótida e nos corpos aórticos.

- *Aumento crônico na ventilação pulmonar.* A inibição aguda de-saparece dentro de 2 a 5 dias, permitindo que o centro respira tório responda com força total e aumente a ventilação em cerca de cinco vezes. A inibição reduzida resulta principalmente da diminuição no teor de ions bicarbonato no liquido cefalorra-quidiano e nos tecidos cerebrais. Isso, por sua vez, reduz o pH nos fluidos ao redor dos neurônios quimiossensíveis do centro respiratório, aumentando, assim, a atividade desse centro.

O Hematócrito e o Volume de Sangue Aumentam Durante a Aclimatação.

A hipóxia é o principal estimulo para o aumento na produção de hemácias. Com a aclimatação total ao oxigênio bai-xo, o hematócrito se eleva do valor normal de 40 a 45 para cerca de 60, com aumento proporcional na concentração de hemoglobina. Além disso, o volume de sangue aumenta, com frequência, entre 20% e 30%, resultando em aumento total na hemoglobina circulante de 50% ou mais. Esse aumento na hemoglobina e no volume de sangue começa após duas semanas, atingindo a me-tade do desenvolvimento dentro de um mês e o desenvolvimento total somente após muitos meses.

A Capacidadede Difusão PulmonarPodeAumentarem atéTrês Vezes após a Aclimatação.

A capacidade normal de difusão de oxigênio através da membrana pulmonar é de aproximadamente 21 mL/mmHg/

min. Os seguintes fatores contribuem para o aumento em três vezes após a aclimatação:

- *O aumento no volume de sangue nos capilares dos pulmões* expande os capilares e aumenta a area de superfície através da quäl o oxigênio pode se difundir no sangue.
- *O aumento no volume pulmonar* expande a area de superficie da membrana alveolar.
- *O aumento na pressão arterial pulmonar* força o sangue para mais capilares alveolares – especialmente nas partes superio-res dos pulmões, as quais possuem pobre perfusão em condi-ções normais.

A Hipóxia Crônica Aumenta o Número de Capilares nos Tecidos.

O débito cardiaco em geral aumenta em até 30% imediatamente após a pessoa se encontrar em uma altitude elevada, mas volta ao normal com o aumento do hematócrito sanguíneo, de modo que o volume de oxigênio transportado para os tecidos perma-nece quase normal. O número de capilares nos tecidos também aumenta, especialmente em animais nascidos e alimentados em altitudes elevadas. O aumento na capilaridade é especialmente acentuado em tecidos com altas taxas metabólicas.

Uma Pessoa que Permanece em Altitudes Elevadas por Muito Tempo Pode Desenvolver a *Doença Crônica da Montanha.*

Os seguintes efeitos contribuem para o desenvolvimento da doença: (1) a massa de hemácias e o hematócrito se tornam

excepcionalmen-te elevados; (2) a pressão arterial pulmonar aumenta mais ainda que o normal; (3) o lado direito do coração se dilata significativa-mente; (4) a pressão arterial periférica começa a cair; (5) ocorre insuficiência cardíaca congestiva; e (6) a pessoa geralmente mor-re, a menos que seja removida para urna altitude mais baixa.

Ausência de Gravidade no Espaço (p. 559)

Problemas Fisiológicos Desenvolvem-se na Ausência de Gravidade.

A maioria dos problemas parece estar relacionada a três efeitos dessa ausência de gravidade: (1) a doença do movimento durante os primeiros dias da viagem; (2) a translocação de fluidos no corpo por causa da falta de gravidade, que provoca gradientes normais de pressão hidrostática; e (3) a atividade fisica reduzi-da porque não se exige contração muscular potente para se opor à força da gravidade. As consequências fisiológicas de períodos prolongados no espaço são as seguintes:

- Redução no volume sanguíneo.
- Redução na massa de hemácias.
- Redução da força e da capacidade de trabalho dos músculos.
- Redução do débito cardíaco máximo.
- Perda de cálcio e de fosfato dos ossos e perda de massa óssea.

As consequências fisiológicas da ausência de gravidade prolongada são semelhantes às sofridas por pessoas que ficam aca-madas por longo período. Por essa razão, programas extensivos de exercícios são realizados durante missões espaciais prolonga-das, e a maioria dos efeitos aqui mencionados é significativamen-te reduzida, com exceção de alguma perda óssea. Nas expedições especiais anteriores, nas quais o programa de exercicios tinha sido menos vigoroso, os astronautas apresentaram redução substancial na capacidade de trabalho nos primeiros dias após o retor-no a Terra. Eies também apresentaram tendência a desmaios ao ficarem em pé no primeiro dia ou logo após o retorno à gravidade, por causa do volume de sangue reduzido e, talvez, pelas respostas reduzidas dos mecanismos de controle da pressão arterial aguda. Mesmo com o programa de exercicios, o desmaio continua sendo urn problema após exposição prolongada à falta de gravidade.

CAPÍTULO 44

Fisiologia do Mergulho em Alto Mar e Outras Condições Hiperbáricas

A pressão ao redor de um mergulhador aumenta progressivamente durante a descida para níveis mais profundos. O ar precisa ser fornecido também sob alta pressão, expondo o sangue nos pulmões à pressão de gás alveolar extremamente elevada, condição chamada de *hiperbarismo*. Essas pressões elevadas podem causar alterações significativas na fisiologia do corpo.

À Medida que se Mergulha para Níveis Mais Profundos no Mar, a Pressão Aumenta e os Gases São Comprimidos para Volumes Menores

- *Aumento na pressão.* Uma coluna de água do mar com 10 m de profundidade exerce a mesma pressão que a de toda a

atmosfera da Terra. Portanto, uma pessoa que mergulha a 10 m de profundidade abaixo da superfície do oceano fica exposta à pressão de duas atmosferas: a primeira atmosfera da pressão causada pelo ar acima do nível da água e a segunda representada pelo peso da água (Tabela 44.1).

- *Redução no volume*. Se uma redoma de vidro ao nível do mar contém 1 L de ar, o volume será comprimido para ½ litro a 10 m abaixo da superfície do mar, onde a pressão corresponde a duas atmosferas; a oito atmosferas (70 m), o volume será de 1/8 de litro. O volume para o qual uma determinada quantidade de gás é comprimida é inversamente proporcional à pressão, como mostrado na Tabela 44.1. Esse é o princípio físico denominado de *lei de Boyle*.

Tabela 44-1 Efeito da Profundidade do Mar sobre a Pressão e sobre os Volumes de Gases

Profundidade (m)	Atmosferas (s)	Volume (litros)
Nível do mar	1	1,0000
10	2	0,5000
20	3	0,3333
30	4	0,2500
40	5	0,2000

50	6	0,1667
60	7	0,1429
90	10	0,1000
120	13	0,0769
150	16	0,0625

Efeito de Altas Pressões Parciais de Gases Individuais sobre o Corpo (p. 561)

Quando a Pressão de Nitrogênio É Alta, Pode Ocorrer Narcose por Nitrogênio.

Quando um mergulhador permanece no fundo do mar por 1 h ou mais e respira ar comprimido, a profundidade na qual os primeiros sintomas de narcose leve aparecem é de cerca de 36 m. Nesse nível, os mergulhadores começam a sentir sensação de alegria e parecem negligenciar muitos dos cuidados recomendados. Na profundidade entre 45 m e 60 m, eles se tornam sonolentos. Entre 60 m e 75 m, a força enfraquece consideravelmente. Além de 75 m, os mergulhadores geralmente se tornam incapazes por causa da narcose por nitrogênio.

O Volume de Oxigênio Transportado no Sangue Aumenta Consideravelmente sob PO_2 Extremamente Alta.

À medida que a pressão aumenta progressivamente para centenas de milímetros de mercúrio, uma grande porção do oxigênio total é então dissolvida, em vez de se ligar à hemoglobina.

Se a PO_2 nos pulmões for de aproximadamente 3.000 mmHg (pressão de quatro atmosferas), o volume total de oxigênio dissolvido na água do sangue será de 9 mL/dL de sangue.

O Cérebro É Especialmente Suscetível ao Envenenamento Agudo por Oxigênio.

A exposição a quatro atmosferas de oxigênio (PO_2 de 3.040 mmHg) causa, na maioria das pessoas, convulsões seguidas de coma após 30 minutos.

A Toxicidade do Oxigênio no Sistema Nervoso É Causada por "Radicais Livres Oxidantes".

O oxigênio molecular (O_2) precisa ser convertido primeiro a uma forma "ativa" antes que possa oxidar outros compostos químicos. Há várias formas de oxigênio ativo; são os chamados radicais livres de oxigênio. Um desses radicais mais importantes é o radical livre superóxido O_2^-, um outro é o radical peróxido na forma de peróxido de hidrogênio.

- *PO_2 de tecido normal.* Mesmo quando a PO_2 tecidual é normal (40 mmHg), pequenas quantidades de radicais livres

são continuamente formadas a partir do oxigênio molecular dissolvido. Os tecidos também contêm enzimas que removem esses radicais livres, especialmente as peroxidases, catalases e as superóxido dismutases.

- *PO_2 tecidual alta*. Com mais de duas atmosferas, a PO_2 tecidual aumenta significativamente, e grandes quantidades de radicais livres oxidantes saturam os sistemas enzimáticos utilizados para removê-los. Um dos principais efeitos dos radicais livres oxidantes é oxidar os ácidos graxos poli-insaturados das estruturas membranosas das células e outro efeito é oxidar algumas das enzimas celulares, danificando seriamente os sistemas metabólicos das células.

O Envenenamento Crônico por Oxigênio Causa Incapacidade Pulmonar.

Uma pessoa pode ser exposta a uma pressão de uma atmosfera de oxigênio quase indefinidamente sem desenvolver toxicidade aguda do sistema nervoso por oxigênio. Entretanto, a congestão da via respiratória pulmonar, o edema pulmonar e a atelectasia começam a se desenvolver em apenas 12 horas ou cerca disso para uma exposição a uma atmosfera de oxigênio. Esse aumento na susceptibilidade dos pulmões ao alto nível de oxigênio resulta da exposição direta à pressão de oxigênio elevada.

Quando uma Pessoa Respira Ar sob Alta Pressão Durante Muito Tempo, o Volume de Nitrogênio Dissolvido nos Fluidos Corporais se Torna Excessivo.

O sangue que flui nos capilares pulmonares se torna saturado com nitrogênio para a mesma pressão alta contida na

mistura que está sendo respirada. Com o passar das horas, nitrogênio suficiente é transportado para todos os tecidos do corpo para saturá-los também com altos níveis de nitrogênio dissolvido.

A Doença de Descompressão Resulta da Formação de Bolhas de Nitrogênio nos Tecidos.

Se grandes volumes de nitrogênio foram dissolvidos no organismo de um mergulhador e ele voltar subitamente à superfície do mar, quantidades significativas de bolhas de nitrogênio poderão cavitar os fluidos corporais, em nível tanto intra como extracelular, causando danos menores ou graves, dependendo do número e do tamanho das bolhas formadas; esse fenômeno é conhecido como *doença de descompressão*.

Muitos Sintomas da Doença de Descompressão São Causados por Bolhas de Gás que Bloqueiam os Vasos Sanguíneos.

Primeiro, apenas os vasos menores são bloqueados por bolhas minúsculas, mas, à medida que elas coalescem, os vasos maiores são progressivamente afetados. Como resultado, há isquemia tecidual ou morte dos tecidos.

- *Dor articular*. Em aproximadamente 89% das pessoas com a doença de descompressão, os sintomas são dores nas articulações e nos músculos das pernas ou dos braços. A dor articular é responsável pelo termo “the bends” (doença de descompressão) frequentemente aplicado a esse quadro.
- *Sintomas do sistema nervoso*. Em 5% a 10% das pessoas com a doença de descompressão, os sintomas relacionados ao

sistema nervoso variam desde a sonolência (em cerca de 5%) até a paralisia ou colapso e perda da consciência (em 3%).

- *Os chamados* "chokes". Cerca de 2% das pessoas com a doença de descompressão desenvolvem o que se conhece por "the chokes", causados pelo grande número de microbolhas que obstruem os capilares dos pulmões; esse quadro caracteriza-se por grave falta de ar, frequentemente seguida de edema pulmonar sério e, ocasionalmente, óbito.

O Tanque de Descompressão É Utilizado para Tratar a Doença de Descompressão.

O mergulhador é colocado em um tanque pressurizado e a pressão é então reduzida gradualmente até alcançar a pressão atmosférica normal, dando tempo suficiente para que o nitrogênio acumulado seja expelido pelos pulmões.

Terapia de Oxigênio Hiperbárico (p. 566)

O Oxigênio Hiperbárico Pode Ser Terapêutico em Vários Quadros Clínicos Importantes.

O oxigênio é geralmente administrado na PO_2 de duas a três atmosferas de pressão. Acredita-se que os mesmos radicais livres oxidantes responsáveis pela toxicidade do oxigênio sejam também responsáveis pelos benefícios terapêuticos. Alguns quadros para os quais a terapia de oxigênio hiperbárico tem sido especialmente benéfica são:

- *Gangrena gasosa*. As bactérias que causam esse quadro, os clostrídios, crescem melhor em condições anaeróbias e param de crescer sob pressões de oxigênio superiores a 70 mmHg. A oxigenação hiperbárica dos tecidos pode, com frequência, interromper o processo infeccioso completamente e, por isso, converter um quadro que era quase 100% fatal para a cura na maior parte das vezes, se tratado precocemente.
- *Lepra*. A oxigenação hiperbárica pode auxiliar na cura da lepra tanto como na da gangrena gasosa – por causa, também, da susceptibilidade do bacilo da lepra à destruição sob altas pressões de oxigênio.
- *Outros quadros*. A terapia de oxigênio hiperbárico também tem sido valiosa no tratamento da doença de descompressão, da embolia gasosa arterial, do envenenamento por monóxido de carbono, da osteomielite e do infarto do miocárdio.

UNIDADE IX
O Sistema Nervoso: A. Princípios Gerais e Fisiologia Sensorial

CAPÍTULO 45

Organização do Sistema Nervoso, Funções Básicas das Sinapses e Neurotransmissores

Modelo Geral do Sistema Nervoso (p. 571)

O Sistema Nervoso Inclui os Sistemas Sensorial (de Entrada) e Motor (de Saída) Interconectados por Mecanismos Integrativos Complexos.

A unidade fundamental de operação é o *neurônio*, que consiste de um corpo celular *(soma)*, vários *dendritos* e um único *axônio*. Embora a maior parte dos neurônios apresente os mesmos três componentes, existe uma enorme variabilidade na morfologia de neurônios individuais por todo o cérebro.

Estima-se que o sistema nervoso seja composto por mais de 100 bilhões de neurônios.

Grande parte da atividade do sistema nervoso provém de mecanismos que estimulam *receptores sensoriais* localizados na terminação distal do *neurônio sensorial*. Os sinais trafegam ao longo de nervos periféricos para alcançar a medula espinal, sendo, então, transmitidos por todo o cérebro. As mensagens sensoriais de entrada são processadas e integradas com a informação armazenada em vários agrupamentos de neurônios, de modo que os sinais resultantes podem ser utilizados para gerar uma *resposta motora* adequada.

A divisão motora do sistema nervoso é responsável pelo controle de várias atividades corporais, como a contração dos músculos estriados e lisos e a secreção das glândulas exócrinas e endócrinas. De fato, só uma proporção relativamente pequena dos estímulos sensoriais recebidos pelo cérebro é utilizada para gerar uma resposta motora imediata. Grande parte é descartada como irrelevante. Os estímulos sensoriais podem ser armazenados sob a forma de *memória*.

A informação armazenada como memória pode se tornar parte de um mecanismo de processamento utilizado para gerenciar estímulos sensoriais subsequentes. O cérebro compara novas experiências sensoriais com aquelas armazenadas na memória e, desse modo, desenvolve estratégias bem-sucedidas para a formação de uma resposta motora.

Sinapses do Sistema Nervoso Central (p. 574)

A Função do Sistema Nervoso se Baseia em Interações que Ocorrem entre Neurônios em Junções Especializadas Denominadas Sinapses.

No seu local de terminação, um axônio forma, normalmente, uma série de ramos que exibem pequenas regiões dilatadas denominadas *terminal sináptico* ou *botões sinápticos.* O botão sináptico está colocado diante, mas separado, de uma estrutura pós-sináptica (dendrito ou soma) por um espaço estreito (200 a 300 angstroms) denominado *fenda sináptica*. Os botões sinápticos contêm uma diversidade de organelas, incluindo numerosas mitocôndrias e exibem uma agregação de *vesículas sinápticas* esferoidais relativamente pequenas, as quais contêm moléculas de um agente químico *neurotransmissor*. Quando liberado pela terminação do axônio, esse agente transmissor se liga aos receptores no neurônio pós-sináptico e altera a permeabilidade da sua membrana para determinados íons.

As Sinapses Químicas e as Sinapses Elétricas São os Dois Principais Tipos de Sinapses no Cérebro.

A imensa maioria é de *sinapses químicas.* Um neurônio, o *elemento pré-sináptico*, libera um agente transmissor que se liga ao *neurônio pós-sináptico,* que é então excitado ou inibido. A transmissão é tipicamente "em mão única" – do terminal axonal pré-sináptico para o dendrito ou soma pós-sináptico.

O tipo menos comum de sinapse (em mamíferos) é a *sinapse elétrica.* Essas sinapses consistem em junções

comunicantes que formam canais de baixa resistência entre os elementos pré e pós-sinápticos. Nessas sinapses, diversos íons podem se mover livremente entre os dois neurônios relacionados, mediando, assim, uma rápida transferência de sinais que podem se espalhar através de grandes agrupamentos de neurônios.

Quando um botão sináptico é invadido por um potencial de ação, o agente transmissor é liberado na fenda sináptica, onde pode se ligar a receptores específicos localizados na membrana do dendrito pós-sináptico ou no soma. A ação excitatória ou inibitória do agente transmissor é determinada pela resposta dos receptores pós-sinápticos.

A Liberação do Neurotransmissor É Dependente de Cálcio (p. 576)

- Quando invadidos por um potencial de ação, os *canais de cálcio* dependentes de voltagem na superfície da membrana do botão sináptico são abertos e o cálcio se move para *dentro* do terminal sináptico.
- O fluxo de cálcio para o interior permite que as vesículas sinápticas se movam para locais de liberação na membrana pré-sináptica. As vesículas se fundem com a membrana pré-sináptica e promovem a exocitose do agente transmissor na fenda sináptica. A quantidade de transmissor liberado está diretamente relacionada à quantidade de cálcio que entra no terminal.

Ação da Substância Transmissora no Neurônio Pós-Sináptico (p. 576)

Os *receptores* são proteínas complexas com (1) um *domínio de ligação* que se estende para dentro da fenda sináptica e (2) um *ionóforo* que se estende através da membrana para o interior da estrutura pós-sináptica. O ionóforo pode ser um canal iônico específico para um determinado íon ou pode formar um ativador de um "segundo mensageiro". Em ambos os casos, os receptores estão ligados a canais iônicos *dependentes de ligante*.

- *Os canais iônicos dependentes de ligante* podem ser *catiônicos* (dando passagem a íons sódio, potássio ou cálcio) ou *aniônicos* (dando passagem, principalmente, a íons cloreto).
- Em geral, os canais dependentes de ligante que permitem ao sódio adentrar o neurônio pós-sináptico são *excitatórios*, enquanto os canais que permitem a entrada do cloreto (ou a saída do potássio) são *inibitórios*. Os canais se abrem e fecham em frações de milissegundos e, consequentemente, esses mecanismos proporcionam uma rápida interação entre os neurônios.
- Os *ativadores do segundo mensageiro* comumente são *proteínas-G* anexadas à porção do receptor que se projeta no interior do elemento pós-sináptico. Quando o receptor é ativado, uma porção da proteína-G é liberada e se move dentro do citoplasma do neurônio pós-sináptico (como um "segundo mensageiro"), onde ela desempenha uma de quatro possíveis atividades: (1) abre um canal de membrana específico para uma espécie iônica, como, por exemplo, o sódio ou o potássio, e o mantém aberto por um

período mais prolongado do que o geralmente observado em um típico canal dependente de ligante; (2) ativa o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) ou o monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que estimula a maquinaria metabólica específica no neurônio; (3) ativa enzimas que, então, iniciam as reações bioquímicas no neurônio pós-sináptico; ou (4) ativa a transcrição gênica e a síntese proteica que pode alterar o metabolismo ou a morfologia da célula. Cada uma dessas atividades é particularmente apropriada para a indução de alterações de longo prazo na excitabilidade, bioquímica ou atividade funcional do neurônio pós-sináptico.

Substâncias Químicas que Funcionam como Neurotransmissores (p. 578)

Até o presente, foram descritas mais de 50 substâncias que preenchem os critérios de neurotransmissores. Em linhas gerais, essas substâncias podem ser divididas em dois grupos: *pequenas moléculas transmissoras* e *peptídeos neuroativos*.

Pequenas Moléculas São Transmissores de Ação Rápida que Podem Ser Sintetizadas e Armazenadas nas Vesículas Sinápticas no Terminal Axonal.

O efeito desses agentes sobre a membrana pós-sináptica é de curta duração (um milissegundo ou menos) e tipicamente abre ou fecha um canal iônico. Em alguns casos, essas pequenas moléculas podem estimular enzimas ativadas pelo receptor e alterar o metabolismo do neurônio pós-sináptico. As vesículas sinápticas utilizadas por esses

neurotransmissores são *recicladas* no terminal axonal. Isto é, elas se fundem à membrana pré-sináptica próxima ao sítio ativo sináptico, e as vesículas recém-formadas são liberadas a partir da membrana do terminal axonal mais perifericamente, sendo após preenchidas de novo com o agente transmissor. A *acetilcolina* é uma das pequenas moléculas transmissoras típicas. Ela é sintetizada a partir da acetil-coenzima A e da colina na presença da enzima *colina acetiltransferase*. Esta última substância é sintetizada no soma e distribuída aos botões sinápticos através de mecanismos de transporte axonal. Quando a acetilcolina é liberada das vesículas na fenda sináptica, ela se liga aos receptores na membrana pós-sináptica. Em um intervalo de milissegundos, ela é degradada em acetato e colina pela enzima *acetilcolinesterase,* que também está presente na fenda sináptica. Como regra, as pequenas moléculas transmissoras são rapidamente inativadas logo depois da sua ligação ao seu receptor. Nesse exemplo, a colina é ativamente transportada de volta para dentro do botão sináptico para subsequente reutilização na síntese de acetilcolina.

Os Neuropeptídios Formam um Segundo Grupo de Agentes Transmissores e São Tipicamente Sintetizados no Soma como Componentes Integrais de Grandes Proteínas.

Essas grandes moléculas são clivadas no corpo celular e empacotadas em vesículas no aparelho de Golgi como um agente peptídico ativo ou como um precursor da substância neuroativa. As vesículas são distribuídas aos terminais axonais e o transmissor é liberado na fenda sináptica como será

descrito. Comumente, no entanto, quantidades menores do peptídio neuroativo são liberadas, se comparadas com as pequenas moléculas transmissoras, e as suas vesículas não parecem ser recicladas. Uma importante característica dos neuropeptídios é a duração mais prolongada da sua atividade do que a dos pequenos agentes moleculares. Os peptídios podem alterar a função do canal iônico e modificar o metabolismo celular ou a expressão gênica, e essas ações podem ser sustentadas por minutos, horas, dias ou até mais.

Na maior parte das vezes, os neurônios só utilizam um agente neurotransmissor. Todavia, estão sendo descritos exemplos nos quais uma pequena molécula transmissora e um neuropeptídio estão *co-localizados* em um único botão sináptico. Resta ainda estabelecer como o neurônio pode coordenar o uso de duas substâncias.

Eventos Elétricos Durante a Excitação Neuronal (p. 581)

- A membrana neuronal exibe um *potencial de repouso de membrana* de cerca de −65 milivolts. O movimento desse potencial para um valor mais positivo (despolarização) torna a célula mais excitável, enquanto a sua redução para um valor mais negativo (hiperpolarização) torna a célula menos excitável.
- Em repouso, as concentrações de íons externos e internos à membrana celular são diferentes. A concentração extracelular de sódio é muito mais alta do que a sua concentração intracelular, enquanto o oposto ocorre para o potássio. A distribuição de íons cloreto é semelhante à do sódio,

embora seu gradiente de concentração seja menor do que o do sódio.

- Lembre-se de que o potencial de Nernst para um íon é o potencial elétrico que se opõe ao movimento daquele íon a favor do seu gradiente de concentração:

$$\text{Potencial de Nernst (milivolts)}$$
$$\text{FEM} = \pm 61 \times \log \frac{(\text{Concentração Interna do Íon})}{(\text{Concentração Externa do Íon})}$$

- Para o sódio, o potencial de Nernst é de $+61$ milivolts. Uma vez que o potencial de repouso de membrana nos neurônios é de cerca de -65 milivolts, seria de se esperar que o sódio se movesse para o interior da célula em repouso. Todavia, ele não pode se mover para o interior porque os canais de sódio dependentes de voltagem estão fechados. Uma pequena quantidade "vasa" para dentro, e o potássio "vasa" para fora; mas uma bomba de sódio-potássio troca os íons sódio por íons potássio e movimenta o sódio para fora e o potássio de volta para dentro da célula, conservando, assim, o potencial de repouso.
- A membrana neuronal em repouso é mantida em cerca de -65 milivolts porque é muito mais permeável aos íons *potássio* do que aos íons sódio. Como resultado, os íons potássio positivamente carregados se movem para fora da célula, deixando para trás espécies iônicas negativamente carregadas, tornando o interior negativamente carregado em relação ao ambiente extracelular. O interior do soma (e os dendritos) consiste em um ambiente líquido altamente condutor, essencialmente sem resistência elétrica.

Assim, as alterações do potencial elétrico que ocorrem em uma parte da célula podem facilmente se propagar por todo o neurônio.

- Quando uma interação transmissor-receptor resulta na abertura de *canais de sódio dependentes de ligante* na membrana pós-sináptica, o sódio penetra no neurônio pós-sináptico, e o potencial de membrana se despolariza no sentido do potencial de Nernst para o sódio (+61 milivolts). Esse potencial novo e mais positivo é denominado *potencial pós-sináptico excitatório* (PPSE). Se o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico se mover acima do *limiar* no segmento inicial do axônio, um potencial de ação é gerado. Acredita-se que o potencial de ação seja iniciado no segmento inicial do axônio porque esta região contém aproximadamente sete vezes o número de canais de membrana dependentes de voltagem encontrados em outras partes do neurônio. Na maior parte dos casos, a descarga simultânea de *muitos* terminais axonais é necessária para trazer o neurônio pós-sináptico para o limiar. Isso é denominado *somação*, um conceito que será posteriormente discutido.

Eventos Elétricos Durante a Inibição Neuronal (p. 583)

- Os neurotransmissores que abrem seletivamente os *canais de cloreto dependentes de ligante* constituem a base para a produção de um *potencial pós-sináptico inibitório* (PPSI).
- O potencial de Nernst para o cloreto é −70 milivolts. Normalmente, isso é mais negativo do que o potencial de

repouso da membrana do neurônio pós-sináptico; como resultado, os íons cloreto se movem para dentro da célula, o potencial de membrana se torna mais negativo (hiperpolarizado) e a célula fica menos excitável (inibida). De modo semelhante, se um transmissor abrir seletivamente os canais de potássio, os íons potássio positivamente carregados saem da célula, tornando o interior mais negativo.

PPSEs e PPSIs São Somados ao Longo do Tempo e do Espaço (p. 584)

- A *somação temporal* ocorre quando um segundo potencial pós-sináptico (excitatório ou inibitório) chega antes que a membrana tenha retornado ao seu nível de repouso. Uma vez que um típico potencial pós-sináptico pode durar cerca de 15 milissegundos e os canais iônicos estão abertos por mais ou menos um milissegundo (ou menos), há tempo suficiente para que várias aberturas de canais ocorram ao longo de um único potencial pós-sináptico. Os efeitos desses dois potenciais são aditivos (somados ao longo do tempo).
- A *somação espacial* ocorre quando vários terminais axonais sobre a superfície de um neurônio estão simultaneamente ativos. Os seus efeitos agregados são somados e o potencial pós-sináptico combinado é maior do que qualquer um dos potenciais individuais. Normalmente, a magnitude de um simples PPSE pode ser de apenas 0,5 a 1,0 milivolt – bem menos do que os 10 a 20 milivolts que com frequência são necessários para alcançar o limiar. O somatório espacial permite que o PPSE exceda o limiar.

- Em qualquer momento, um neurônio está combinando os efeitos de *todos* os PPSEs e PPSIs que estão ocorrendo sobre a sua superfície. Como consequência, o neurônio pós-sináptico pode ficar (1) mais excitável e aumentar a sua taxa de deflagração ou (2) pode se tornar menos excitável e reduzir a sua taxa de deflagração.

Funções Especiais dos Dendritos para os Neurônios Excitatórios (p. 585)

Uma vez que a superfície dos dendritos forma uma proporção tão grande da superfície total do neurônio, estima-se que 80% a 95% de todos os botões sinápticos terminem em elementos dendríticos. Os dendritos contêm um número relativamente pequeno de canais iônicos dependentes de voltagem na superfície de sua membrana e, portanto, não são capazes de *propagar* potenciais de ação. Todavia, eles podem sustentar a disseminação da corrente elétrica através da *condução eletrotônica*, embora este modo de transmissão esteja sujeito a um declínio (decréscimo) ao longo do tempo e do espaço. Potenciais pós-sinápticos excitatórios (ou inibitórios) originados em pontos distais da árvore dendrítica podem se reduzir a um nível tão baixo no momento em que alcançam o soma e o segmento inicial do axônio que não há corrente suficiente para trazer o neurônio para o limiar. Ao contrário, as sinapses nos dendritos proximais ou no soma têm mais influência sobre a iniciação dos potenciais de ação porque, simplesmente, estão mais próximas do segmento inicial do axônio e os potenciais sinápticos não decrescem a um nível sublimiar.

Taxa de Deflagração de um Neurônio: Relacionada ao seu Estado de Excitação (p. 585)

Muitos fatores contribuem para determinar o limiar de deflagração e essa característica funcional varia bastante entre os neurônios. Alguns neurônios são inerentemente mais excitáveis do que outros (p.ex., necessitam de menos corrente para atingir o limiar), enquanto outros disparam em uma frequência mais rápida, uma vez que o limiar seja excedido. A taxa de deflagração de um neurônio está diretamente relacionada ao grau em que o limiar é excedido; quanto mais distante ele está acima do limiar, maior é a taxa de deflagração, embora haja um limite superior.

A Transmissão Sináptica Exibe Características Especiais (p. 586)

- Quando as sinapses são repetidamente estimuladas em uma frequência rápida, a resposta do neurônio pós-sináptico diminui ao longo do tempo e diz-se que a sinapse está *fatigada*. Essa responsividade diminuída é o resultado de um aumento do acúmulo de cálcio no botão sináptico e de uma incapacidade de reposição rápida do suprimento do agente neurotransmissor.
- Quando uma estimulação repetitiva (tetânica) é aplicada sobre uma sinapse excitatória, seguida por um breve período de repouso, a ativação subsequente daquela sinapse pode exigir uma corrente menor e produzir uma resposta intensificada. Isso é chamado de *facilitação pós-tetânica*.

- O pH do ambiente sináptico extracelular influencia a excitabilidade da função neuronal. Valores mais ácidos *reduzem* a excitabilidade, enquanto níveis mais alcalinos *aumentam* a atividade neuronal.
- Uma *redução* no suprimento de oxigênio diminui a atividade sináptica.
- Os efeitos de fármacos ou agentes químicos sobre a excitabilidade neuronal são diversos, complexos e variáveis. Por exemplo, a cafeína aumenta a excitabilidade de muitos neurônios, enquanto a estriquinina aumenta indiretamente a atividade dos neurônios através da inibição de certas populações de interneurônios inibitórios.
- A passagem da corrente através de uma sinapse exige certa quantidade de tempo que varia de um agrupamento neuronal para outro. Isso é denominado *retardo sináptico* e é influenciado pelo tempo (1) necessário para liberar o neurotransmissor; (2) necessário para que o transmissor se difunda através da fenda sináptica; (3) necessário para a ligação entre o transmissor e o receptor; (4) necessário para que os receptores executem a sua ação; e (5) necessário para que os íons se difundam para o interior da célula pós-sináptica e alterem o potencial de membrana.

CAPÍTULO 46

Receptores Sensoriais, Circuitos Neuronais para o Processamento da Informação

Receptores Sensoriais (p. 589)

Cinco Tipos Básicos de Receptor Sensorial

- *Mecanorreceptores* detectam a deformação física da membrana do receptor ou do tecido imediatamente ao redor do receptor.
- *Termorreceptores* detectam alterações (calor ou frio) na temperatura do receptor.
- *Nociceptores* detectam a presença de lesão física ou química do receptor ou do tecido imediatamente ao seu redor.

- *Fotorreceptores* (eletromagnéticos) detectam luz (fótons) que atingem a retina.
- *Quimiorreceptores* são responsáveis pelo paladar, pelo olfato, pelos níveis de O_2 e de CO_2 no sangue e pela osmolalidade dos líquidos teciduais.

Os Receptores Sensoriais São Altamente Sensíveis a um Tipo Particular de Estímulo (Modalidade) – O Princípio do "Código de Linhas".

Uma vez ativado, o receptor inicia potenciais de ação na sua fibra sensorial associada, que, então, conduz esses impulsos para a medula espinal sob a forma de um "código de linhas" através de um nervo periférico. Esses impulsos ou potenciais de ação são semelhantes em todas as fibras sensoriais. Podem exibir diferenças qualitativas em amplitude ou frequência, mas um potencial de ação iniciado por um estímulo de dor não é percebido como distinguível de um potencial de ação iniciado por qualquer outro receptor ou *modalidade sensorial.*

O que permite diferenciar um tipo de sensação de outro é a localização no sistema nervoso de onde a fibra termina. Cada fibra ou grupo de neurônios vinculados por fibras sensoriais relacionadas é denominado "código de linhas". Por exemplo, os potenciais de ação que trafegam ao longo das fibras e dos neurônios que compreendem o *sistema anterolateral* (trato espinotalâmico) são percebidos como dor, enquanto os potenciais de ação transportados ao longo do sistema coluna dorsal-lemnisco medial são distinguidos como toque ou pressão.

Receptores Sensoriais (p. 592)

Os Receptores Transduzem o Estímulo Físico-Químico em um Impulso Nervoso.

Quando ativada pelo estímulo adequado, uma corrente local é gerada no receptor – sendo chamada de potencial receptor. Não importa se o estímulo é mecânico, químico, ou físico (calor, frio, luz), o processo de transdução resulta em uma alteração da permeabilidade iônica da membrana do receptor e, consequentemente, em uma alteração na diferença de potencial através da sua membrana. A amplitude máxima do potencial do receptor, de cerca de 100 milivolts, é obtida quando a permeabilidade da membrana ao sódio está no seu nível máximo.

A Fibra Sensorial Vinculada a cada Receptor Exibe o "Fenômeno do Limiar".

Somente quando o potencial receptor excede um valor determinado (limiar), um potencial de ação autopropagado é iniciado na fibra. O potencial receptor é um potencial graduado, o que significa que ele decresce (diminui) ao longo do tempo e do espaço.

O Potencial Receptor É Proporcional à Intensidade do Estímulo.

À medida que a intensidade do estímulo aumenta, os potenciais de ação subsequentes, em geral, aumentam em *frequência*. A amplitude do potencial receptor pode mudar bastante com uma alteração relativamente pequena da intensidade,

mas, em seguida, aumentar apenas pouco com uma intensidade maior de estímulo.

Os Receptores Sensoriais se Adaptam aos seus Estímulos de Forma Parcial ou Completa ao Longo do Tempo.

Essa adaptação ocorre por meio de um entre dois mecanismos. Primeiro, as propriedades físico-químicas do receptor podem ser alteradas pelo estímulo; por exemplo; quando um corpúsculo de Pacini é inicialmente deformado (e a permeabilidade da sua membrana aumentada), o líquido nas suas lamelas concêntricas redistribui a pressão aplicada. Essa redistribuição se reflete como uma redução da permeabilidade da membrana, sendo que o potencial receptor diminui ou se adapta. Segundo, um processo de *acomodação* pode ocorrer na própria fibra sensorial. Embora pouco compreendido, esse processo pode envolver uma "inativação" gradual dos canais de sódio ao longo do tempo.

Os Receptores São Classificados como de Adaptação Lenta ou de Adaptação Rápida.

Os *receptores de adaptação lenta* continuam transmitindo os sinais com pouca alteração da frequência enquanto o estímulo estiver presente. Por esse motivo, são denominados "receptores tônicos", sendo capazes de sinalizar a força do estímulo por longos períodos. Alguns exemplos são os fusos musculares, os órgãos tendinosos de Golgi, receptores da dor, barorreceptores e quimiorreceptores. Os *receptores de adaptação rápida* só são ativados quando a intensidade do estímulo muda. Portanto, são denominados "receptores de

taxa" ou "detectores de movimento". O corpúsculo de Pacini constitui o melhor exemplo desta categoria, junto com os receptores dos canais semicirculares e os receptores das articulações (proprioceptores).

Classificação Fisiológica das Fibras Nervosas (p. 593)

Dois Esquemas Foram Idealizados para Classificar Toda Variedade de Fibras Nervosas Periféricas

- No esquema mais geral, todas as fibras periféricas são divididas nos tipos A e C, sendo as fibras do tipo A subdivididas em quatro categorias (Fig. 46.1). Esse esquema se baseia no diâmetro e na velocidade de condução de cada fibra, com o tipo Aα sendo a mais larga e mais rápida variedade de condução.
- Um segundo esquema, concebido principalmente por fisiologistas dos sentidos, distingue cinco categorias principais, as quais baseiam-se no diâmetro da fibra e na velocidade de condução.

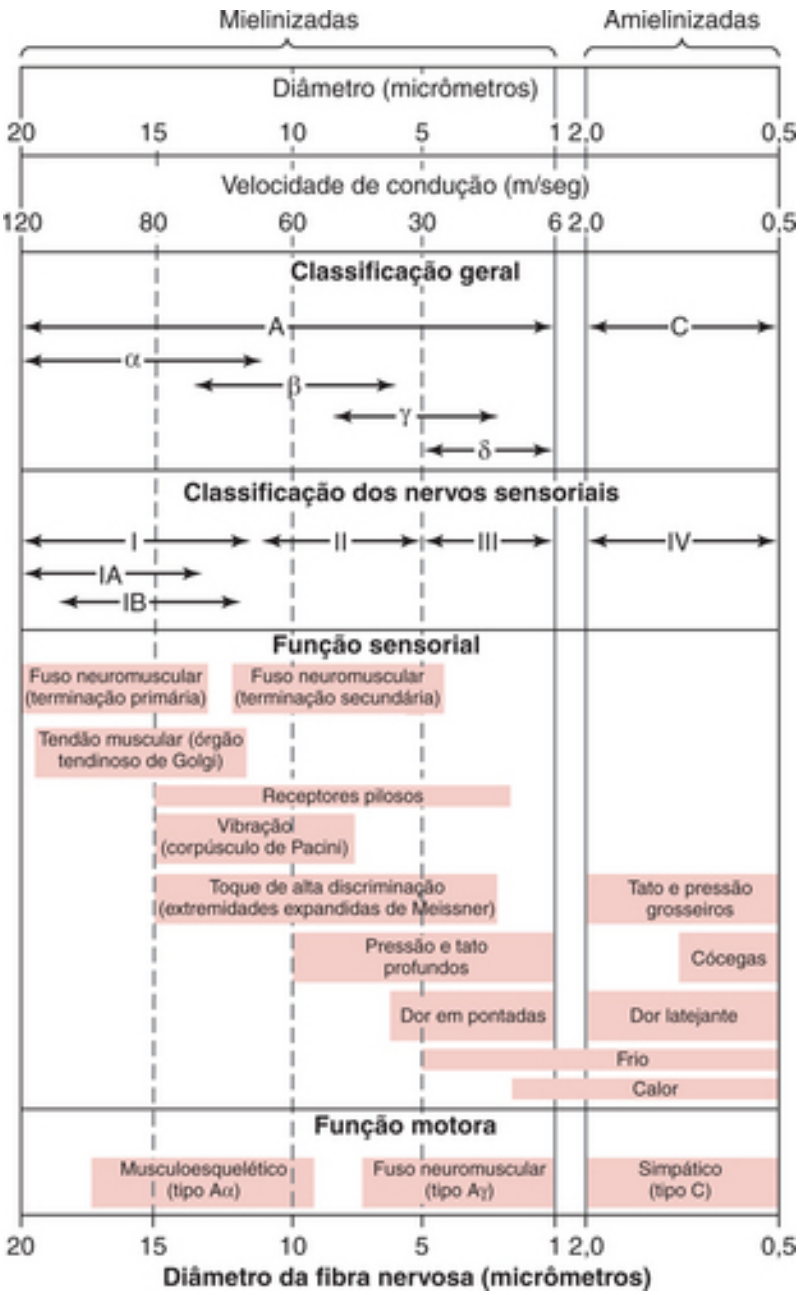


Figura 46-1 Classificações fisiológicas e funções das fibras nervosas.

Intensidade do Estímulo (p. 594)

A Intensidade É Representada nas Fibras Sensoriais por meio das Características da Somação Espacial e Temporal.

Comumente, um único tronco nervoso sensorial em um nervo periférico contém diversas fibras, cada uma relacionada a um número variável de receptores (mais de 100 no caso das terminações nervosas livres na pele) na sua terminação distal. O agregado de todos os receptores e fibras relacionados a um único nervo define o *campo receptor* daquele nervo. Um estímulo intenso, que se estende por todo o campo receptor, ativa todas as fibras no tronco nervoso sensorial, e um estímulo menos intenso ativa proporcionalmente menos fibras.

As gradações de intensidade do estímulo são sinalizadas por meio do envolvimento de um número variável de fibras "paralelas" no mesmo nervo (somação espacial) ou por meio da alteração da frequência dos impulsos que trafegam em uma única fibra (somação temporal).

Transmissão e Processamento dos Sinais nos Agrupamentos Neuronais (p. 595)

Qualquer agregado de neurônios – como, por exemplo, o córtex cerebral, o tálamo ou um núcleo individual no tálamo – pode ser denominado *agrupamento neuronal*. Normalmente, cada agrupamento neuronal possui um conjunto de vários estímulos (aferentes), além do seu *campo receptor* e um ou

vários “alvos” para os quais ele se projeta através de um conjunto de axônios eferentes organizados.

Os Sistemas Aferentes Podem Fornecer *Estimulação Limiar ou Sublimiar* para o Agrupamento Neuronal.

A estimulação limiar obviamente aumenta o potencial de membrana acima dos níveis de deflagração em diversas células, gerando potenciais de ação. Em outras células, o potencial de membrana pode estar levemente despolarizado, mas não o suficiente para atingir o limiar (sublimiar). Essas células são chamadas de *facilitadas*, ou seja, elas são mais excitáveis porque potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSEs) menores do que o normal levam a célula para o limiar, deflagrando potenciais de ação.

Em Alguns Agrupamentos Neuronais, a *Divergência* Entre os Sinais de Entrada Constitui uma Característica Comum.

Essa divergência pode assumir uma de duas formas. Com um mecanismo de *amplificação*, uma fibra aferente pode se ramificar para entrar em contato com muitos neurônios no agrupamento e, então, essas células pós-sinápticas projetam, de um modo unificado, para um alvo ou um número restrito de alvos. Em outra forma de divergência, os neurônios ativados no agrupamento se projetam para alvos múltiplos e não relacionados.

O Processamento nos Agrupamentos Neuronais Pode Utilizar o Mecanismo da *Convergência*.

Múltiplos impulsos provenientes de um único sistema aferente podem terminar em um único neurônio no agrupamento. De forma alternativa, a convergência pode resultar quando os sinais dos impulsos provenientes de múltiplas fontes aferentes alcançam um único neurônio do agrupamento.

Do Lado Aferente, um Único Neurônio ou Agrupamento de Neurônios Pode Dar Origem Tanto a Sinais de Saída Excitatórios Quanto Inibitórios.

Um único axônio eferente pode gerar sinais de saída excitatórios para um neurônio no próximo agrupamento (pós-sináptico) que é, ele mesmo, um neurônio excitatório (retransmissor), ou esse único axônio eferente pode estabelecer uma sinapse com um interneurônio inibitório no próximo agrupamento. Este pode, então, inibir neurônios retransmissores no agrupamento pós-sináptico. Isso é denominado *inibição em feedforward*.

O Processamento nos Agrupamentos Neuronais Pode Envolver um *Circuito de Reverberação* ou *Circuitos Oscilantes*.

Nesses circuitos, os axônios de saída de impulsos do agrupamento dão origem a ramos colaterais, que estabelecem sinapses com interneurônios *excitatórios* localizados *no interior* do agrupamento. Esses interneurônios excitatórios, então, geram sinais para os mesmos neurônios de saída do agrupamento, levando a uma sequência de sinais autopropagados.

Os PPSEs produzidos pelos interneurônios excitatórios podem ser facilitados ou podem, na verdade, estimular a deflagração pelo agrupamento de neurônios de saída. Esta situação constitui o substrato para um grupo de células neuronais que emite *um contínuo* de sinais eferentes. Alguns agrupamentos neuronais geram um *sinal de saída rítmico,* como, por exemplo, os centros respiratórios na formação reticular do bulbo. Essa função utiliza um circuito de reverberação.

Instabilidade e Estabilidade dos Circuitos Neuronais (p. 599)

A Conectividade Extensa e Diversificada no Sistema Nervoso Pode Produzir *Instabilidade Funcional* no Cérebro quando as Operações dão Errado.

Um dos exemplos mais óbvios dessa instabilidade é uma *convulsão epilética*. Dois mecanismos são utilizados pelo sistema nervoso para combater a instabilidade funcional:

- A causa mais acentuada desses mecanismos é a *inibição por* retroalimentação. Nesse circuito, o estímulo de saída de um agrupamento neuronal ativa *interneurônios inibitórios* localizados no agrupamento, e essas células, então, fornecem retroalimentação inibitória aos principais neurônios de saída do agrupamento. Um circuito como esse forma um “freio” internamente regulado na saída do agrupamento. Quando esse freio falha, como ocorre durante uma convulsão, o agrupamento de saída dispara de forma descontrolada.

- O segundo método utilizado para limitar a instabilidade é denominado *fadiga sináptica*. O substrato para essa característica não é bem compreendido. Ele pode ter uma base molecular, como uma redução na captação ou utilização do cálcio. De forma alternativa, ele pode estar relacionado a uma alteração mais prolongada da sensibilidade do receptor envolvendo o processo de regulação para cima ou para baixo do número de receptores (sensibilidade), que ocorre no cérebro.

CAPÍTULO 47

Sensações Somáticas: I. Organização Geral, os Sentidos Tátil e de Posição

Classificação das Sensações Somáticas (p. 603)

1. *Mecanorrecepção* inclui tanto as sensações táteis como as de posição (proprioceptivas).
2. *Termorrecepção* detecta aumentos ou diminuições de temperatura.
3. *Nocicepção* detecta dano tecidual ou liberação de moléculas específicas mediadoras da dor.

As modalidades sensoriais transmitidas pelos sistemas sensoriais somáticos incluem tato discriminativo (localização

precisa), tato grosseiro (localização imprecisa), pressão, vibração e sentidos de posição estática e de movimento do corpo, os quais são chamados, de forma coletiva, de *propriocepção*. As sensações *exteroceptivas* são aquelas que se originam da estimulação das estruturas da superfície corporal, como a pele e os tecidos subcutâneos, assim como das estruturas profundas, como músculo, fáscia e tendões. Ao contrário, os sinais sensoriais que surgem dos órgãos internos (estruturas de derivação endodérmica) são chamados de sensações *viscerais*.

Detecção e Transmissão das Sensações Táteis (p. 603)

Embora o Tato, a Pressão e a Vibração Sejam, Muitas Vezes, Classificados como Sensações Separadas e Distintas, Cada um Deles É Detectado pela Mesma Classe Geral de Receptores Táteis: Os *Mecanorreceptores*.

Pelo menos, seis tipos de mecanorreceptores são classificados como receptores *táteis*:

- *Terminações nervosas livres* são encontradas em densidade variável em todas as áreas da pele, assim como na córnea.
- *Corpúsculo de Meissner* é um receptor encapsulado, de rápida adaptação, encontrado em áreas sem pelos (glabras) da pele, como nas pontas dos dedos e nos lábios, áreas particularmente sensíveis até mesmo à mais leve estimulação tátil.

- *Discos de Merkel* (conhecidos como receptores de extremidades expandidas) são encontrados na pele glabra, mas também estão presentes em quantidades moderadas em superfícies cutâneas pilosas. Esses receptores têm adaptação relativamente lenta e acredita-se que sinalizem o contato contínuo dos objetos com a pele.
- *Órgãos terminais pilosos* (terminações peritriquiais) encontram-se emaranhados em torno da base de cada pelo da superfície corporal. Sua adaptação é rápida e eles detectam o movimento de objetos na superfície da pele que desloquem os pelos.
- *Órgãos terminais de Ruffini* são terminações encapsuladas localizadas na pele e nos tecidos profundos, assim como nas cápsulas articulares. Mostram pouca adaptação e, assim, sinalizam tato e pressão contínuos na pele ou o movimento em torno da articulação na qual estão localizados.
- *Corpúsculos de Pacini* estão presentes na pele e nos tecidos profundos, como a fáscia. São de rápida adaptação e acredita-se que sejam especialmente importantes na detecção de vibração ou outra alteração rápida no estado mecânico dos tecidos.

A maioria dessas categorias de receptores táteis transmite sinais através de fibras mielinizadas relativamente grandes. Em contrapartida, as terminações nervosas livres estão ligadas a pequenas fibras mielinizadas e a fibras não mielinizadas tipo C com velocidades de condução relativamente lentas.

Cada receptor tátil também está envolvido na detecção da vibração. Os corpúsculos de Pacini detectam os estímulos

vibratórios mais rápidos (30 a 800 ciclos por segundo) e estão ligados a grandes fibras mielinizadas de condução rápida. A vibração de baixa frequência (até cerca de 80 ciclos por segundo) estimula os corpúsculos de Meissner e os outros receptores táteis, que, em geral, transmitem a velocidades de condução relativamente lentas e são de adaptação menos rápida do que os corpúsculos de Pacini.

A sensação de cócegas ou coceira está relacionada a terminações nervosas livres altamente sensíveis e de rápida adaptação nas camadas superficiais da pele, que transmitem principalmente por meio das fibras tipo C. Presume-se que a função dessa modalidade sensorial seja chamar a atenção para irritações cutâneas leves que podem ser aliviadas por movimento ou coçadura, um estímulo que parece se sobrepor aos sinais de coceira.

Vias Sensoriais de Transmissão dos Sinais Somáticos para o Sistema Nervoso Central (p. 605)

As Principais Vias de Transmissão dos Sinais Somatossensoriais São o *Sistema Coluna Dorsal-Lemnisco Medial* e *Sistema Anterolateral*.

Com poucas exceções, as informações sensoriais transmitidas pelas fibras nervosas provenientes da superfície corporal (exceto da face) alcançam a medula espinal através das raízes posteriores (dorsais). Uma vez no sistema nervoso central, os sistemas são segregados em uma das duas vias. Os sinais originários de termorreceptores e nociceptores são processados ao longo do sistema anterolateral (descritos no Capítulo 48).

Os sinais originários dos mecanorreceptores deslocam-se no sistema coluna dorsal-lemnisco medial (CD-LM). Essas modalidades incluem tato discriminativo, vibração e propriocepção. De forma semelhante, as informações somatossensoriais provenientes da face são transmitidas em ramos dos nervos trigêmeos; quando as fibras entram no tronco cerebral, também são segregadas em duas vias: uma é especializada no processamento da dor, da temperatura e do tato grosseiro; a outra é responsável pelo toque discriminativo, pela vibração e pela propriocepção.

Transmissão no Sistema CD-LM (p. 605)

A *Anatomia* do Sistema CD-LM Caracteriza-se pelo Alto Grau de Organização Somatotópica (Espacial), como Segue

- **Neurônios sensoriais primários.** Os processos centrais dos neurônios sensoriais primários do gânglio da raiz posterior, que entram na medula espinal através da divisão medial da entrada da raiz posterior, são grandes fibras mielinizadas, transmissoras de sinais relacionados ao tato discriminativo, à vibração e à propriocepção. Ao entrar na medula, algumas dessas fibras fazem sinapses locais na matéria cinzenta, enquanto outras passam simplesmente dentro da área da coluna posterior e ascendem sem formar sinapses até alcançar os *núcleos da coluna posterior* na medula caudal. Aqui, as fibras que transmitem informações das extremidades inferiores fazem sinapse no núcleo grácil, ao passo que as provenientes da extremidade superior terminam no núcleo cuneado.

- **Núcleos da coluna posterior.** Os axônios das células nos núcleos cuneado e grácil formam o *lemnisco medial*, que cruza a linha média no bulbo caudal como decussação sensorial. Esse feixe de fibras continua em direção rostral para o tálamo, onde os axônios terminam no complexo ventrobasal, principalmente o núcleo posterior ventrolateral (PVL). Os axônios dos neurônios do PVL entram, então, na borda posterior da cápsula interna e se projetam para o *córtex somatossensorial primário* (SI) no giro pós-central.
- **Via do lemnisco medial.** As fibras do sistema CD-LM exibem alto grau de organização somatotópica (*orientação espacial*). As fibras que transmitem sinais da extremidade inferior passam para cima através da porção medial da coluna posterior, terminam no núcleo grácil e formam a porção ventral e lateral do lemnisco medial. Por fim, elas terminam lateralmente no PVL; nesse local, os neurônios se projetam para a parte mais medial do SI, na parede medial do hemisfério. As informações provenientes da extremidade superior deslocam-se na parte lateral da coluna posterior, terminam no núcleo cuneado e entram na porção dorsal e medial do lemnisco medial. Essas fibras fazem sinapse na parte medial do PVL e finalmente alcançam o território do braço do SI no hemisfério contralateral na superfície corporal, local de origem dos sinais. Ao longo do sistema, há uma relação ponto a ponto entre a origem na periferia e o término no SI.
- **Sinais somatossensoriais provenientes da face.** Os sinais táteis somatossensoriais provenientes da face deslocam-se no nervo trigêmeo e entram no tronco cerebral nos níveis

pontinos médios, onde as fibras sensoriais primárias terminam no núcleo sensorial trigeminal principal. A partir desse ponto, os axônios cruzam a linha média e seguem em direção rostral, adjacentes ao lemnisco medial e, por fim, terminam medialmente em uma porção do complexo ventrobasal: o núcleo posteromedial ventral (PMV). Esse sistema de fibras é comparável ao sistema CD-LM e transmite informações somatossensoriais provenientes da face.

- **Áreas somatossensoriais do córtex cerebral.** O giro pós-central compreende o córtex somatossensorial primário, correspondente às áreas de Brodmann 3, 1 e 2. Uma segunda área somatossensorial (SII) é bem menor do que a SI e localiza-se imediatamente posterior à região da face da SI margeando a fissura lateral. Dentro da SI, a segregação de partes corporais é mantida de tal forma que a região da face tem localização ventral mais próxima da fissura lateral, a extremidade superior continua medial e dorsalmente desde a região facial e se estende na direção da convexidade do hemisfério, enquanto a extremidade inferior projeta-se na superfície medial do hemisfério. De fato, há uma representação corporal completa, mas separada, nas áreas 3, 1 e 2. Dentro de cada uma dessas representações corporais, há um volume *desigual* de córtex dedicado a cada parte do corpo. As superfícies corporais com alta densidade de receptores sensoriais são representadas por áreas corticais maiores do que aquelas com densidade relativamente baixa de receptores.

Anatomia Funcional do Córtex Somatossensorial Primário (p. 605)

- Contém seis camadas celulares em arranjo horizontal, numeradas de I a VI, começando com a camada I na superfície cortical. A mais característica é a camada IV por receber importantes projeções de PVL e PMV do tálamo ventrobasal. A partir desse ponto, a informação é disseminada em direção dorsal para dentro das camadas I a III e ventralmente para as camadas V e VI.
- Contém um exército de colunas em organização vertical de neurônios que se estendem através de todas as seis camadas. Essas são colunas determinadas *por função* com largura variável de 0,3 a 0,5 mm, estimando-se um conteúdo de cerca de 10.000 neurônios cada. Na parte mais anterior da área 3 no SI, as séries colunares verticais referem-se aos aferentes musculares; enquanto, na parte posterior da área 3, elas processam a entrada de informações cutâneas. Na área 1, as colunas verticais processam a entrada de informações cutâneas adicionais, ao passo que, na área 2, elas se referem à pressão e propriocepção.

As Funções das Áreas Somatossensoriais Primária e de Associação Podem Ser Inferidas de Estudos de Pacientes com Lesões Nessas Áreas, como Segue

- Lesões que envolvem o *córtex somatossensorial primário* resultam em (1) inabilidade de localizar, com precisão, os estímulos cutâneos na superfície corporal, embora alguma localização imprecisa possa ser preservada; (2) inabilidade de julgar os graus de pressão ou peso dos objetos em contato com a pele; e (3) inabilidade de identificar objetos pelo toque ou pela textura (*astereognosia*).

- Lesões envolvendo as áreas de Brodmann 5 e 7 danificam o *córtex de associação para a sensação somática*. Os sinais e sintomas comuns são (1) inabilidade de reconhecer objetos com forma ou textura relativamente complexas quando palpados com a mão contralateral; (2) perda da percepção na porção contralateral do corpo (*heminegligência*) (esse sintoma é mais agudo com lesões do lobo parietal não dominante); e (3) ao sentir um objeto, os pacientes exploram apenas o lado ipsilateral à sua lesão e ignoram o contralateral (*amorfossíntese*).

Características Gerais da Transmissão de Sinal e Análise no Sistema CD-LM (p. 610)

O *campo receptor* de um neurônio cortical do SI é determinado pela combinação de neurônios sensoriais primários, neurônios nucleares da coluna posterior e neurônios talâmicos que produzem projeções aferentes àquele neurônio SI.

Discriminação de Dois Pontos É Utilizada para Testar o Sistema CD-LM.

Esse método é utilizado com frequência para determinar a capacidade que o indivíduo tem de distinguir dois estímulos aplicados simultaneamente, como dois "pontos" separados (*discriminação de dois pontos*). Essa capacidade varia substancialmente na superfície corporal. Nas pontas dos dedos e nos lábios, dois pontos de estimulação tão próximos quanto 1 a 2 mm podem ser distinguidos como pontos separados, ao passo que, no dorso, os dois pontos devem estar separados por, pelo menos, 30 a 70 mm. Essa função depende do reconhecimento, pelos elementos processadores centrais na via CD-

LM, de que os dois sinais excitatórios gerados na periferia são separados e não sobrepostos.

Inibição Lateral É um Mecanismo Utilizado em Todo o Sistema Nervoso para "Aguçar" a Transmissão de Sinal.

Esse processo utiliza a inibição da entrada de informações da porção periférica de um campo receptor para definir melhor as fronteiras da zona excitada. No sistema CD-LM, ocorre a inibição lateral no nível dos núcleos da coluna posterior e nos núcleos talâmicos.

O Sistema CD-LM É Particularmente Eficaz na *Rápida Percepção* de Estímulos *Mutantes* e *Repetitivos*, que São a Base para a *Sensação Vibratória*.

Essa capacidade deve-se aos corpúsculos de Pacini de rápida adaptação, que são capazes de detectar vibrações de até 700 ciclos por segundo, e aos corpúsculos de Meissner, que detectam frequências um pouco menores, como 200 ciclos por segundo ou menos.

A Percepção da Posição ou Movimento Corporal É Chamada de *Sensação Proprioceptiva*.

O sentido do movimento também é chamado de sensação cinestésica ou propriocepção dinâmica. Uma combinação de receptores táteis, musculares e da cápsula articular é utilizada pelo sistema nervoso para produzir a sensação de propriocepção. Para movimentos de pequenas partes do corpo, como os dedos, acredita-se que os receptores táteis da pele e das cápsulas articulares sejam mais importantes para a

determinação do sinal proprioceptivo. Para movimentos mais complexos dos membros superiores ou inferiores, nos quais os ângulos de algumas articulações aumentam enquanto em outras diminuem, os fusos neuromusculares são importantes determinantes da sensação proprioceptiva. Nos extremos da angulação articular, o estiramento imposto aos ligamentos e tecidos profundos ao redor da articulação pode ativar os corpúsculos de Pacini e as terminações de Ruffini. Estas, por serem receptores de rápida adaptação, são provavelmente responsáveis pela detecção da velocidade de alteração do movimento.

Transmissão dos Sinais Sensoriais Menos Críticos na Via Anterolateral (p. 613)

Os sinais transmitidos pelas pequenas fibras mielinizadas e fibras C amielinizadas podem surgir dos receptores táteis (normalmente terminações nervosas livres) na pele. Essa informação é transmitida, junto com a dor e os sinais de temperatura, na porção anterolateral da substância branca da medula espinal. Conforme discutido no Capítulo 48, o sistema anterolateral se estende para o tálamo ventrobasal, bem como para os núcleos talâmicos intralaminares e posteriores. Apesar de alguns estímulos dolorosos serem razoavelmente bem localizados, é provável que a precisa organização ponto a ponto no sistema CD-LM e que a relativa difusividade do sistema anterolateral sejam responsáveis pela capacidade menos eficiente de localização deste último sistema.

As características de transmissão na via anterolateral são semelhantes às do CD-LM, com exceção das seguintes

diferenças: (1) a velocidade de transmissão é 1/2 a 1/3 daquela do CD-LM; (2) o grau de localização especial é precário; (3) as gradações de intensidade são bem menos pronunciadas; e (4) a capacidade de transmitir sinais rápidos e repetitivos é deficiente. Além da dor e da temperatura, esse sistema transmite as sensações de cócegas e coceira, o tato grosseiro e as sensações sexuais.

CAPÍTULO 48

Sensações Somáticas: II. Dor, Cefaleia e Sensações Térmicas

A dor é principalmente um mecanismo protetor do corpo por não ser uma sensação pura, mas, em vez disso, uma resposta à lesão tecidual que é criada, por assim dizer, dentro do sistema nervoso.

Sensação de Dor: A Classificação de Dor Rápida e Lenta (p. 617)

A *dor rápida* é sentida em cerca de 0,1 s após a estimulação, ao passo que a *dor lenta* começa 1 s ou mais após o estímulo doloroso. A dor lenta, em geral, está associada a dano tecidual e pode ser referida como queimação, dor latejante ou dor crônica.

Todos os receptores da dor são terminações nervosas livres. Eles são encontrados em número e densidade maiores na pele, no periósteo, nas paredes arteriais, na superfícies articulares, na dura e em seus reflexos dentro da caixa craniana.

Três Tipos de Estímulos (p. 617)

Receptores da Dor São Ativados por Estímulos Mecânicos, Térmicos e Químicos

- *Estímulos mecânicos* e *térmicos* tendem a desencadear a *dor rápida*.
- Estímulos *químicos* tendem a produzir a *dor lenta*, embora nem sempre seja esse o caso. Alguns dos agentes químicos mais comuns que desencadeiam as sensações de dor são as bradicininas, serotonina, histamina, íons potássio, ácidos, acetilcolina e enzimas proteolíticas. A concentração tecidual dessas substâncias parece estar diretamente relacionada ao grau de dano tecidual e, por sua vez, ao grau percebido de sensação dolorosa. Além disso, as prostaglandinas e a substância P aumentam a sensibilidade dos receptores da dor, mas não os excitam de forma direta.
- Os receptores da dor se adaptam muito lentamente ou não se adaptam. Em alguns casos, a ativação desses receptores se torna progressivamente *maior* à medida que o estímulo doloroso continua; isto é chamado de *hiperalgesia*.

Trajetos Duplos de Transmissão de Sinais Dolorosos no Sistema Nervoso Central (p. 618)

Os sinais de dor rápida induzidos por estímulos mecânicos ou térmicos são transmitidos pelas fibras Aδ nos nervos periféricos a velocidades entre 6 e 30 m/s. Em contrapartida, os sinais de dor lenta e crônica são transmitidos pelas fibras tipo C a velocidades que vão de 0,5 a 2,0 m/s. Como esses dois tipos de fibras entram na medula espinal através das raízes posteriores, eles são segregados de tal forma que as fibras Aδ excitam principalmente os neurônios na lâmina I do corno posterior, enquanto as fibras C fazem sinapse com os neurônios na substância gelatinosa. Estas células projetam-se então mais profundamente dentro da matéria cinzenta e ativam, sobretudo, os neurônios na lâmina V, mas também nas lâminas VI e VII. Os neurônios que recebem informações das fibras Aδ (dor rápida) dão origem ao trato *neoespinotalâmico*, enquanto os que recebem informações das fibras C formam o trato *paleoespinotalâmico*.

O Trato Neoespinotalâmico É Utilizado Durante a Localização da Dor.

Os axônios dos neurônios da lâmina I, que formam o trato neoespinotalâmico, cruzam a linha média próximos à sua origem e ascendem para a substância branca da medula espinal como parte do sistema anterolateral. Algumas dessas fibras terminam na formação reticular do tronco cerebral, mas a maioria sempre se projeta no núcleo posterolateral ventral (PLV) do tálamo (tálamo ventrobasal). A partir desse ponto, os neurônios talâmicos projetam-se para o córtex

somatossensorial primário (SI). Esse sistema é utilizado principalmente durante a localização de estímulos dolorosos.

A Atividade no Sistema Paleoespinotalâmico Pode Transmitir a Desagradável Percepção de Dor.

O *trajeto paleoespinotalâmico* é, em termos filogenéticos, o mais antigo dos dois trajetos da dor. Os axônios das células na lâmina V, assim como os da lâmina I, cruzam a linha média próximos a seu nível de origem e ascendem no sistema anterolateral. Os axônios das células da lâmina V terminam, quase exclusivamente, no tronco cerebral e não no tálamo. No tronco cerebral, essas fibras alcançam a formação reticular, o colículo superior e a substância cinzenta periaqueductal. Um sistema de fibras ascendentes, principalmente da formação reticular, prossegue em sentido rostral para os núcleos intralaminares e núcleos posteriores do tálamo, assim como para porções do hipotálamo. Os sinais de dor transmitidos por esse trajeto são normalmente localizados apenas em uma parte corporal ampla. Por exemplo, se o estímulo originar-se na mão, ele poderá ser localizado em "algum lugar" na extremidade superior.

- O papel do córtex SI na percepção da dor não foi totalmente esclarecido. A remoção completa do córtex SI não elimina a percepção de dor. Tais lesões, entretanto, interferem na capacidade de interpretar a qualidade da dor e determinar sua precisa localização.
- O fato de que as áreas reticulares do tronco cerebral e os núcleos talâmicos intralaminares que recebem informações da via paleoespinotalâmica fazem parte do sistema de

ativação ou de alerta do tronco cerebral pode explicar por que os indivíduos com síndromes de dor crônica apresentam dificuldade para dormir.

Sistema de Supressão da Dor ("Analgesia"") no Cérebro e na Medula Espinal (p. 621)

Há uma acentuada variabilidade no grau de reação dos indivíduos aos estímulos dolorosos; isso, em grande parte, deve-se à existência de um mecanismo de supressão da dor (analgesia) situado no sistema nervoso central. Esse sistema de supressão da dor consiste de três componentes principais.

- A *substância cinzenta periaqueductal* do mesencéfalo e a ponte rostral recebem informações dos trajetos dolorosos ascendentes, além das projeções descendentes do hipotálamo e de outras regiões do cérebro anterior (prosencéfalo).
- O *núcleo magno da rafe* (serotonina) e o *núcleo paragigantocelular* (norepinefrina) no bulbo recebem informações da substância cinzenta periaqueductal e projetam para neurônios no corno posterior da medula espinal.
- No corno posterior, os *interneurônios que secretam encefalina* recebem informações descendentes dos axônios do núcleo magno da rafe e esses axônios fazem contato sináptico direto com as fibras dolorosas ascendentes, causando inibição pré e pós-sináptica do sinal que chega. Acredita-se que esse efeito seja mediado pelo bloqueio do canal de cálcio na membrana do terminal da fibra sensorial.

Sistema Opiáceo do Cérebro – Endorfinas e Encefalinas

Os neurônios na substância cinzenta e no núcleo magno da rafe (mas não os neurônios reticulares noradrenérgicos do bulbo) têm *receptores opiáceos* na superfície de suas membranas. Quando estimulados por compostos opioides, administrados por via exógena (analgésicos) ou por neurotransmissores opioides endógenos encontrados no cérebro, o circuito de supressão da dor é ativado, levando à percepção reduzida da dor.

Sensação de Dor: Inibida por Certos Tipos de Estimulação Tátil

A ativação de fibras sensoriais táteis grandes e de condução rápida das raízes posteriores parece suprimir a transmissão dos sinais dolorosos no corno posterior, provavelmente pelos circuitos de inibição lateral. Ainda que pouco conhecido, é provável que esse circuito explique o alívio da dor alcançado com a simples manobra de friccionar a pele na vizinhança do estímulo doloroso.

Estimulação Elétrica: Alívio da Dor

Eletrodos estimuladores – implantados nas colunas posteriores da medula espinal ou posicionados com o auxílio de um estereotáxico no tálamo ou na substância cinzenta periaqueductal – são utilizados para reduzir a dor crônica. O nível de estimulação pode ser regulado para cima ou para baixo pelo paciente para se obter um controle mais eficaz da supressão da dor.

Dor Referida (p. 622)

Com mais frequência, a dor referida envolve sinais provenientes de órgãos ou tecidos internos (visceral). O mecanismo não é bem conhecido, mas acredita-se que as fibras viscerais de dor possam formar sinapse com neurônios na medula espinal, que também recebe informações de dor das áreas cutâneas aparentemente não relacionadas ao local de estimulação. Um exemplo comum é a dor proveniente da parede cardíaca e *referida* para a superfície do lado esquerdo da mandíbula e pescoço ou para o braço esquerdo. Em vez de associar a dor ao coração, o paciente percebe a sensação dolorosa como vinda da face ou do braço. Isso sugere a convergência dos sinais aferentes viscerais do coração para os mesmos neurônios da medula espinal que recebem informações cutâneas provenientes da periferia (ou a convergência pode ocorrer no tálamo).

Em outros casos, o extravasamento de secreções gástricas de um trato gastrointestinal perfurado ou ulcerado pode estimular diretamente as terminações dolorosas no peritônio, induzindo a intensas sensações de dor na parede corporal. A dor pode estar localizada no dermátomo e estar relacionada à localização embrionária da estrutura visceral. Espasmos na parede muscular do intestino ou distensão de uma parede muscular de um órgão como a bexiga também podem induzir sensações dolorosas.

A dor proveniente de um órgão interno, como um apêndice inflamado, pode ser sentida em dois locais. Se o apêndice envolvido tocar o peritônio parietal, a dor pode ser sentida na parede do quadrante abdominal inferior direito ou ser referida para a região ao redor do umbigo, ou em ambos,

em razão da terminação das fibras de dor visceral ocorrer nos segmentos T-10 ou T-11 da medula, que recebem informações cutâneas desses dermátomos.

Anormalidades Clínicas da Dor e Outras Sensações (p. 624)

- *Hiperalgesia* envolve sensibilidade intensificada aos estímulos dolorosos. O dano tecidual ou a liberação local de certas substâncias químicas podem diminuir o limiar de ativação dos receptores da dor e a subsequente geração de sinais dolorosos.
- A interrupção do suprimento sanguíneo ou o dano ao tálamo ventrobasal (região somatossensorial) podem causar a *síndrome da dor talâmica*. Esta se caracteriza, inicialmente, por perda de toda sensação na superfície corporal contralateral. As sensações podem retornar após algumas semanas a meses, mas são mal localizadas e quase sempre dolorosas. Eventualmente, alcança-se um estado em que até a menor estimulação da pele pode levar a excruciantes sensações de dor, o que é conhecido como *hiperpatia*.
- A infecção viral de um gânglio da raiz posterior ou gânglio sensorial do nervo craniano pode levar à dor segmentar e à grave erupção cutânea na área servida por esse gânglio afetado. Isso é conhecido como *herpes-zóster*.
- A dor lancinante intensa pode ocorrer na distribuição cutânea de um dos três principais ramos do nervo trigêmeo (ou nervo glossofaríngeo); isso é chamado de *tique doloroso* ou *nevralgia trigeminal* (ou nevralgia

glossofaríngea). Em alguns casos, é causada pela pressão de um vaso sanguíneo que comprime a superfície do nervo trigêmeo na cavidade craniana; com frequência, essa condição pode ser corrigida por meio de cirurgia.

- A *síndrome de Brown-Séquard* é causada por extenso dano à porção esquerda ou direita da medula espinal, como ocorre na hemissecção. Segue-se uma série característica de *deficits* somatossensoriais. A transecção do sistema anterolateral resulta em perda da sensação de dor e temperatura na porção *contralateral* com início normalmente em um dos dois segmentos caudais no nível da lesão. No lado *ipsilateral* à lesão, há perda das sensações da coluna posterior, que se inicia no nível da lesão e se estende para todos os níveis caudais à lesão. Se a lesão envolver vários segmentos da medula, poderá haver perda ipsilateral de *toda* sensação nos dermátomos correspondentes à localização da lesão medular. Esses pacientes, é claro, apresentam também *deficits* motores.

Cefaleia (p. 625)

Quando a Dor Proveniente de Estruturas Profundas É Referida para a Superfície da Cabeça Pode Resultar em Cefaleia.

A origem dos estímulos dolorosos pode ser intra ou extracraniana; neste capítulo, o foco está nas origens intracranianas. O cérebro, por si mesmo, é insensível à dor, mas as bainhas da dura-máter e do nervo craniano contêm receptores da dor que transmitem sinais, os quais se deslocam com o X e XII nervos cranianos, que entram na medula espinal no nível de

C2 e C3. Quando as estruturas somatossensoriais são danificadas, o paciente tem a sensação de formigamento ou de *agulhadas e alfinetadas*. São exceções, como descrito anteriormente, o tique doloroso e a síndrome da dor talâmica.

Cefaleia de Origem Intracraniana.

A pressão nos seios venosos e o estiramento da dura ou dos vasos sanguíneos e nervos cranianos que atravessam a dura levam à sensação de cefaleia. Quando as estruturas cranianas acima do tentório do cerebelo são afetadas, a dor é referida para a porção frontal da cabeça, enquanto o envolvimento das estruturas abaixo do tentório resulta em cefaleias occipitais.

A *inflamação meníngea* produz normalmente uma dor que envolve toda a cabeça. Da mesma forma, se um pequeno volume de líquido cefalorraquidiano for removido (apenas 20 mL) e o paciente não estiver deitado, a gravidade fará o cérebro "afundar". Isso leva ao estiramento de meninges, vasos e nervos cranianos, resultando em cefaleia difusa. Acredita-se que a cefaleia após alto consumo de bebida alcoólica seja decorrente da irritação tóxica direta das meninges provocada pelo álcool. A constipação também pode causar cefaleia como consequência dos efeitos tóxicos diretos das substâncias metabólicas circulantes ou de alterações circulatórias relacionadas à perda de fluido no intestino.

Embora o mecanismo ainda não seja completamente conhecido, acredita-se que as *enxaquecas* sejam resultantes de fenômenos vasculares. Emoções desagradáveis prolongadas ou ansiedade produzem espasmo nas artérias cerebrais e levam à isquemia local no cérebro. Isso pode resultar em

sintomas visuais ou olfatórios prodrômicos. Em consequência do espasmo prolongado e da isquemia, a parede muscular do vaso perde a capacidade de manter o tônus normal. A pulsação do sangue circulante estira (dilata) e relaxa alternadamente a parede do vaso, estimulando os receptores da dor na parede vascular ou nas meninges em torno dos pontos de entrada dos vasos no cérebro ou no crânio. O resultado é cefaleia intensa. Outras teorias relacionadas às causas estão sendo investigadas e uma série de novos e eficazes tratamentos logo estará disponível.

Cefaleia de Origem Extracraniana (p. 625)

A tensão emocional pode fazer com que os músculos da cabeça, em especial, aqueles inseridos no couro cabeludo e no pescoço, tornem-se espásticos e irritem as áreas de inserção. A irritação das estruturas nasais acessórias, que são altamente sensíveis, pode levar ao fenômeno da cefaleia sinusal. A dificuldade em focalizar a visão pode induzir à excessiva contração do músculo ciliar, assim como dos músculos da face em um esforço para piscar a fim de focalizar um objeto à mão. Isso pode provocar dor facial e ocular geralmente conhecida como um tipo de fadiga ocular da cefaleia.

Sensações Térmicas

Sensações Térmicas e Sua Excitação (p. 626)

- Os *receptores da dor* são estimulados apenas por graus extremos de frio ou calor. Nesse caso, a sensação percebida é de dor e não de temperatura.

- *Receptores de calor* específicos ainda não foram identificados, embora sua existência seja sugerida por experimentos psicofísicos; no momento, eles são simplesmente considerados como terminações nervosas livres. Os sinais de calor são transmitidos por fibras sensoriais tipo C.
- O *receptor de frio* foi identificado como uma pequena terminação nervosa, cujas pontas se projetam para dentro da face basal das células epidérmicas basais. Os sinais provenientes desses receptores são transmitidos por fibras sensoriais do tipo Aδ. Eles são receptores 3 a 10 vezes mais frequentes do que os receptores de calor, e sua densidade varia de 15 a 25 por centímetro quadrado nos lábios para 3 a 5 receptores por centímetro quadrado nos dedos.

Receptores de Frio e Calor: Temperaturas na Faixa de 7ºC a 50ºC (p. 627)

Temperaturas abaixo de 7ºC e acima de 50ºC ativam os receptores da dor, sendo que esses dois extremos são percebidos igualmente como muito dolorosos e não como frio ou calor. A temperatura de pico para a ativação dos receptores de frio é de cerca de 24ºC, enquanto os receptores de calor estão em atividade máxima em aproximadamente 45ºC. Tanto os receptores de frio como os de calor podem ser estimulados com temperaturas na faixa de 31ºC a 43ºC.

Quando o receptor de frio é submetido à queda abrupta de temperatura, ocorre inicialmente forte estimulação; mas então, após os primeiros segundos, a geração de potenciais de ação cai de forma considerável. Contudo, a diminuição da

deflagração prossegue mais lentamente por volta dos próximos 30 minutos. Isso significa que os receptores de frio e calor respondem à *temperatura estável* assim como a *alterações da temperatura*. Isso explica por que uma temperatura externa fria é "sentida" como muito mais fria assim que alguém sai de um ambiente mais aquecido.

Acredita-se que o mecanismo estimulador dos receptores térmicos esteja relacionado à alteração na taxa metabólica da fibra nervosa induzida por mudança de temperatura. Demonstrou-se que, para cada alteração de 10ºC na temperatura, ocorre uma alteração de duas vezes na velocidade das reações químicas intracelulares.

A densidade dos receptores térmicos na superfície cutânea é relativamente pequena. Portanto, mudanças de temperatura que afetam apenas uma pequena área da superfície não são detectadas com a mesma eficiência que as mudanças de temperatura em uma grande área de superfície cutânea. Se todo o corpo for estimulado, uma mudança de temperatura de apenas 0,01ºC pode ser detectada. Os sinais térmicos são transmitidos pelo sistema nervoso central em paralelo com os sinais dolorosos.

UNIDADE X
O Sistema Nervoso: B. Os Sentidos Especiais

CAPÍTULO 49

O Olho: I. Óptica da Visão

Princípios Físicos da Óptica (p. 631)

- A luz se propaga através de objetos transparentes a uma *velocidade menor* do que ela se propaga no ar. O *índice de refração* de um objeto transparente é a razão entre a velocidade da luz no ar e a velocidade da luz no objeto transparente.
- A direção da propagação da luz é sempre *perpendicular* ao plano da frente de onda. Quando um feixe de raios luminosos incide sobre uma superfície angulada, ocorre o desvio (refração) do feixe de ondas luminosas se houver diferença entre os índices de refração dos dois meios. O ângulo depende do índice de refração do material da barreira e do ângulo entre as duas superfícies.

Aplicação dos Princípios de Refração às Lentes

- Uma lente *convexa* focaliza os raios luminosos. Os raios luminosos que atravessam a borda da lente são curvados (refratados) em direção àqueles que atravessam pela região central (para torná-los perpendiculares à frente de onda). Diz-se que os raios luminosos *convergem*.
- Uma lente *côncava* diverge os raios luminosos. Na borda da lente, as ondas de luz são refratadas de forma que possam se movimentar perpendiculares à frente de onda, ou interface, e são curvadas para longe daquelas que atravessam pela região central. Isso é chamado de *divergência*.
- A *distância focal* de uma lente é a distância além de uma lente convexa em que os raios de luz paralelos convergem para um ponto focal comum.
- Cada fonte de luz em frente a uma lente convexa tem um ponto focal distinto no lado oposto da lente, alinhado com o seu centro. Sendo assim, a imagem do objeto aparece de cabeça para baixo e invertida da esquerda para a direita.
- Quanto mais uma lente curva os raios luminosos, maior é o seu poder de refração. A unidade de medida de poder de refração é a *dioptria*. Uma lente esférica (ou convexa) que converge os raios de luz paralelos para um ponto focal a 1 m além da lente tem o poder refrativo de $+1$ dioptria; se os raios luminosos são convergidos duas vezes mais, a dioptria é $+2$.

Óptica do Olho (p. 634)

O olho é opticamente equivalente a uma câmera fotográfica. Ele possui um sistema de lentes, uma abertura variável (pupila) e a retina, que corresponde ao filme. O sistema de

lentes ocular focaliza uma imagem invertida e de cabeça para baixo na retina. Entretanto, o ser humano percebe a imagem na posição correta porque o cérebro “aprendeu” que essa é a orientação correta ou normal.

A *Acomodação* Depende da Mudança na Forma da Lente e Permite ao Olho Focar em um Objeto Próximo.

Ao se trocar o foco de um objeto distante para um objeto próximo, o processo de *acomodação* envolve (1) tornar a lente mais convexa; (2) diminuir o diâmetro da pupila; e (3) fazer adução (vergência) de ambos os olhos. Quando a lente está em um estado “relaxado”, sem tensão exercida nas extremidades de sua cápsula, ela assume uma forma quase esférica devido às suas propriedades elásticas intrínsecas. Quando as fibras inelásticas da zônula inseridas na borda da lente se tornam tensas e são puxadas radialmente pelas suas inserções no músculo ciliar *inativo* (e corpo ciliar), a lente se torna relativamente plana ou menos convexa. Quando o músculo ciliar é *ativado* pelas fibras parassimpáticas pós-ganglionares do nervo oculomotor, as fibras circulares do músculo ciliar se contraem, produzindo uma ação tipo esfíncter, que relaxa a tensão nas fibras da zônula e permite que a lente se torne mais convexa devido à sua elasticidade natural. Isso aumenta a sua capacidade de refração e permite ao olho focar em objetos próximos. Ao mesmo tempo, o músculo esfíncter da pupila é ativado, a pupila se contrai e os dois olhos são desviados para a porção medial.

A *Presbiopia* É a Perda de Acomodação pela Lente.

À medida que o indivíduo envelhece, a lente começa a perder as suas propriedades elásticas intrínsecas e se torna menos responsiva e incapaz de focalizar objetos próximos. Essa condição (*presbiopia*) é corrigida pelo uso de óculos de leitura desenvolvidos para aumentar objetos próximos ou com óculos bifocais, nos quais uma lente (segmento superior) é desenhada para melhorar a visão à distância e a segunda lente (segmento inferior) apresenta grande capacidade refrativa para melhorar a visão de perto.

O Diâmetro da Pupila (Íris) Também É um Fator Relevante na Acomodação.

Quanto maior o diâmetro da pupila, maior a quantidade de luminosidade que entra no olho. Manter os olhos semicerrados (estreitamento da abertura da pupila) melhora a nitidez da imagem por melhorar o plano focal.

Erros de Refração (p. 636)

- A *emetropia* se refere ao olho normal. Quando o músculo ciliar está completamente relaxado, todos os objetos distantes estão bem focalizados na retina.
- A *hipermetropia*, também conhecida como "visão boa para longe", ocorre devido a um globo ocular que é muito curto da frente para trás, levando os raios luminosos a focalizar atrás da retina; essa condição é corrigida com lente convexa.
- A *miopia*, também conhecida como "visão boa para perto", ocorre devido a um olho que é muito alongado da frente

para trás, levando os raios luminosos a focalizar na frente da retina; essa condição é corrigida com lente côncava, que diminui a refração por produzir divergência entre os raios luminosos que entram no olho.

- O *astigmatismo* é causado por diferenças importantes na curvatura da córnea sobre diferentes planos por todo o olho. Por exemplo, a curvatura da córnea no plano vertical do olho pode ser bem menor do que a curvatura no plano horizontal. Como resultado, os raios luminosos que entram no olho, vindos de direções diferentes, são focados em pontos diferentes. Essa condição requer uma lente cilíndrica para correção.
- A *catarata* é causada por uma opacidade que se forma em uma parte da lente. O tratamento de escolha é remover a lente e substituí-la por um implante de lente artificial.
- O *ceratocone* é uma condição resultante da formação de uma córnea abaulada, com uma protuberância proeminente de um lado, causando um grave problema de refração que não pode ser corrigido por uma simples lente. A melhor solução é uma lente de contato que adere à superfície da córnea e que é mantida no lugar por um filme de lágrima. Essa lente é fixada firmemente para compensar a protuberância da córnea de tal forma que a superfície anterior da lente de contato se torna uma superfície muito mais uniforme e com refração muito mais eficiente.

Acuidade Visual: Mais Nítida dentro da Região da Fóvea da Retina (p. 639)

A *fóvea* é formada inteiramente por fotorreceptores do tipo cone, cada um com um diâmetro de cerca de 1,5 μm. A acuidade visual normal em humanos permite a discriminação entre duas fontes luminosas como distintas quando elas estão separadas por, pelo menos, 25 s do arco na retina.

A fóvea possui normalmente cerca de 0,5 mm de diâmetro. A acuidade máxima ocorre em menos de 2° do campo visual. A redução da acuidade visual fora da região da fóvea deve-se, em parte, à presença de fotorreceptores do tipo bastonete entremeados aos cones e, em parte, à ligação de alguns cones e bastonetes às mesmas células ganglionares.

O quadro para testar a acuidade visual (com letras em diferentes tamanhos) é normalmente posicionado a 6 m de distância do indivíduo a ser avaliado. Se as letras de um determinado tamanho podem ser reconhecidas a essa distância de 6 m, diz-se que o indivíduo tem uma visão 20/20. Se o indivíduo só consegue enxergar letras que deveriam ser vistas a 6 m de distância a uma distância de 60 metros, esse indivíduo tem uma visão 20/200.

Determinação da Distância de um Objeto em Relação ao Olho – Percepção de Profundidade (p. 639)

Conhecer o tamanho de um objeto permite ao cérebro calcular a sua distância do olho. Se um indivíduo visualizar um objeto distante com os olhos completamente imóveis, não perceberá *paralaxe de movimento*. Entretanto, se a cabeça é

movida de um lado para outro, as imagens dos objetos próximos se movem rapidamente através da retina, enquanto as imagens dos objetos distantes se movem muito pouco ou não se movem.

A *visão binocular* também auxilia a determinar a distância de um objeto. Como os olhos estão normalmente separados cerca de 5 cm um do outro, um objeto, posicionado a 2,5 cm à frente da ponta do nariz, é visto por uma pequena parte das retinas periféricas dos olhos esquerdo e direito. Ao contrário, uma imagem de um objeto a 6 m se forma muito perto dos pontos correspondentes no meio de cada retina. Esse tipo de paralaxe binocular (estereopsia) proporciona a habilidade de verificar distâncias em relação aos olhos com acurácia.

Oftalmoscópio (p. 640)

O oftalmoscópio é um instrumento que permite que a retina do olho observado seja iluminada por meio de um espelho angulado ou prisma e uma pequena lâmpada. O observador posiciona o instrumento para ver a retina do indivíduo através da sua pupila. Se os olhos do indivíduo observado ou os olhos do examinador não forem emetrópicos, a refração pode ser ajustada utilizando-se uma série de lentes móveis do instrumento.

Sistema de Líquidos do Olho – Líquido Intraocular (p. 640)

- O *humor vítreo* se localiza entre a lente e a retina e é mais gelatinoso do que líquido. As substâncias podem difundir-

se através do humor vítreo, mas há pouco movimento ou fluxo nesse líquido

- O *humor aquoso* é um fluido aquoso secretado pela membrana epitelial dos processos ciliares no corpo ciliar a uma taxa de 2 a 3 μL/min. Esse líquido migra entre os ligamentos de sustentação do cristalino e pela pupila para dentro da câmara anterior do olho (entre a lente e a córnea). A partir daqui, o fluido flui para o interior do ângulo iridocorneal e então pela malha trabecular para entrar no seio venoso da esclera, que desemboca diretamente nas veias extraoculares.

A *pressão intraocular* normal média é cerca de 15 mmHg, variando entre 12 e 20 mmHg. Um tonômetro é geralmente utilizado para medir a pressão intraocular. Esse aparelho consiste em uma pequena base que é colocada na córnea anestesiada. Uma pequena força é aplicada a um êmbolo central, o qual desloca a córnea para dentro, e o grau de deslocamento é registrado em uma escala do aparelho e calibrado com a pressão intraocular.

O *glaucoma* é uma doença na qual a pressão intraocular pode atingir valores perigosamente elevados (na faixa de 60 a 70 mmHg). À medida que a pressão se eleva acima de 20 a 30 mmHg, os axônios das células ganglionares da retina que formam o nervo óptico são comprimidos de tal forma que o fluxo axonal é interrompido, causando uma lesão permanente ao neurônio. A compressão da artéria central da retina pode também levar à morte neuronal na retina. O glaucoma pode ser tratado com colírios que reduzam a secreção ou aumentem a absorção do humor aquoso. Se a terapia medicamentosa falhar, procedimentos cirúrgicos são realizados

para abrir os espaços das trabéculas ou para drenar o humor aquoso da malha trabecular diretamente para o espaço sub-conjuntival fora do globo ocular.

CAPÍTULO 50

O Olho: II. Funções Receptora e Neural da Retina

Anatomia e Função dos Elementos Estruturais da Retina (p. 645)

A Retina É Composta por 10 Camadas Celulares ou Estratos.

Eles estão listados a seguir, começando do estrato mais externo (mais distante do centro do globo ocular):

1. Estrato pigmentoso
2. Estrato dos segmentos externo e interno (fotorreceptores)
3. Estrato limitante externo
4. Estrato nuclear externo
5. Estrato plexiforme externo

6. Estrato nuclear interno
7. Estrato plexiforme interno
8. Estrato ganglionar
9. Estrato das neurofibras
10. Estrato limitante interno

Quando a luz atravessa o sistema de lentes do olho, ela primeiro encontra o estrato limitante interno, as fibras do nervo óptico e o estrato ganglionar; ela então continua através dos estratos remanescentes para alcançar os receptores, os bastonetes e os cones. A *fóvea* é uma região especializada de cerca de 1 mm^2 na porção central da retina. No centro da fóvea, existe uma área de 0,3 mm de diâmetro chamada de *fóvea central*. Essa é a região de acuidade visual máxima e é nela que o estrato dos segmentos externo e interno (fotorreceptores) contém apenas cones. Além disso, os estratos subjacentes da retina – todo o trajeto para as fibras do nervo óptico e os vasos sanguíneos – são deslocados lateralmente para permitir o acesso mais direto aos receptores.

Cada fotorreceptor consiste em (1) um segmento externo; (2) um segmento interno; (3) um núcleo; e (4) o corpo ou terminal sináptico. Os receptores são chamados de *bastonetes* ou *cones*, de acordo principalmente com a forma do seu segmento externo (Fig. 50.1).

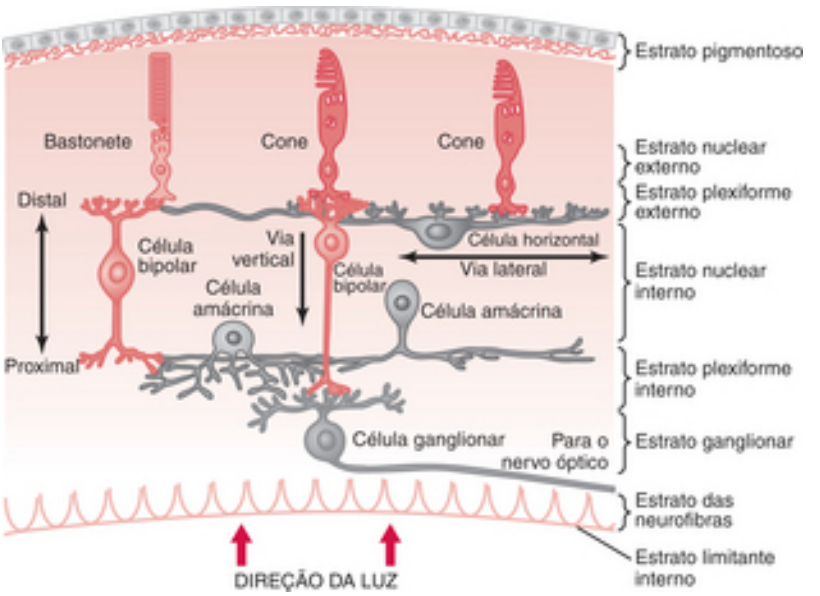


Figura 50-1 Estratos da retina.

O fotopigmento sensível à luz (*rodopsina*) é encontrado no segmento externo do bastonete, enquanto um composto semelhante chamado de pigmento sensível à cor (*fotopsina)* ou de pigmento do cone é encontrado no segmento externo do cone. Esses fotopigmentos são proteínas conjugadas incorporadas aos discos membranosos no segmento externo do fotorreceptor, que são as invaginações da membrana celular externa do fotorreceptor. Isso não é visualizado com facilidade na porção distal do segmento externo do bastonete, entretanto, pode ser visto onde os discos membranosos se tornam secundariamente separados, e totalmente contidos dentro, da membrana limitante do segmento externo.

Os segmentos internos dos bastonetes e cones são basicamente indistinguíveis e contêm componentes citoplasmáticos e organelas comuns a outros corpos de células neuronais. Os núcleos de cada fotorreceptor estão em continuidade com os seus próprios segmentos internos, mas o estrato limitante externo da retina forma uma separação incompleta

ou uma divisão entre a camada de segmentos internos e a camada de núcleos de fotorreceptores (estrato nuclear esterno).

O *corpo sináptico* contém elementos como a mitocôndria e as vesículas sinápticas, que são encontradas normalmente em axônios terminais no cérebro. O pigmento negro *melanina* no estrato pigmentoso impede a reflexão da luz por todo o globo ocular e assim desempenha uma função equivalente ao revestimento negro dentro do fole da câmera fotográfica. A importância desse pigmento é bem ilustrada pela sua ausência em indivíduos albinos. Por conta da grande quantidade de reflexo dentro do globo ocular, os albinos raramente possuem acuidade visual melhor do que 20/100. O estrato pigmentoso também armazena grande quantidade de vitamina A, utilizada para a síntese dos pigmentos relacionados à visão.

A *artéria central da retina* é responsável pelo suprimento sanguíneo somente dos estratos mais profundos da retina (axônios das células ganglionares até o estrato nuclear interno). Os estratos externos da retina recebem seu suprimento sanguíneo por difusão a partir de coroide altamente vascularizada, a qual está situada entre a esclera e a retina.

Quando um indivíduo sofre um deslocamento traumático da retina, a linha de separação ocorre entre a retina neural e o epitélio pigmentar. Por conta do suprimento sanguíneo independente para as camadas internas da retina via artéria central da retina, a retina neural pode sobreviver por vários dias e deve resistir à degeneração funcional se a retina for cirurgicamente recolocada em sua relação normal com o epitélio pigmentar.

Fotoquímica da Visão (p. 647)

Ciclo Rodopsina-Retinal e Excitação dos Bastonetes

A Rodopsina É Decomposta pela Energia da Luz.

O pigmento do bastonete (rodopsina) está concentrado na porção do segmento externo que se projeta dentro do estrato pigmentoso da retina. Essa substância é a combinação da proteína *escotopsina* com o pigmento carotenoide *retineno*, ou, mais especificamente, o 11-*cis* retinal. Quando a energia da luz é absorvida pela rodopsina, a porção retinal é transformada na configuração all-*trans*, e os componentes retineno e escotopsina começam a se separar. Em uma série de reações que ocorrem extremamente rápido, a rodopsina é convertida em lumirrodopsina, metarrodopsina I, metarrodopsina II e, por fim, em escotopsina; e o all-*trans* retinal é clivado. Durante esse processo, acredita-se que a metarrodopsina II desencadeie alterações elétricas na membrana do bastonete, que levam a uma subsequente transmissão de impulso através da retina.

A Ocorrência da Reciclagem da Rodopsina.

Durante a primeira etapa da reciclagem da rodopsina, o all-*trans* retinal é convertido na configuração 11-*cis* retinal, o qual pode imediatamente se recombinar com a escotopsina para formar a rodopsina. Existe também uma segunda via que leva à formação da rodopsina e que envolve a conversão do all-*trans* retinal em all-*trans* retinol, que é uma forma da vitamina A. O retinol é convertido enzimaticamente em 11-*cis* retinol e então em 11-*cis* retinal, que é capaz de se

combinar com a escotopsina para formar a rodopsina. Se houver um excesso de retineno presente na retina, ele é convertido em vitamina A, reduzindo, desse modo, a quantidade total de rodopsina na retina. A cegueira noturna ocorre em indivíduos com deficiência de vitamina A, porque os bastonetes são fotorreceptores utilizados ao máximo em condições com relativamente pouca luz e a formação da rodopsina é diminuída de forma considerável devido à ausência de vitamina A. Essa condição pode ser revertida em menos de 1h através da injeção intravenosa de vitamina A.

Excitação do Bastonete Quando a Rodopsina É Ativada pela Luz (p. 648)

Os bastonetes se comportam um pouco diferente de outros elementos receptores neurais. No escuro (na ausência de estímulo luminoso), as membranas do segmento externo do bastonete são "permeáveis" ao sódio; isso significa que o sódio *entra* pelo segmento externo e altera o potencial de membrana desse segmento de valores habituais de −70 a −80 milivolts, observado nos receptores sensoriais, para valores mais positivos de −40 milivolts. Isso é conhecido como corrente de sódio ou "corrente do escuro", promovendo uma pequena liberação de neurotransmissor no escuro. Quando a luz atinge o segmento externo do bastonete, as moléculas de rodopsina são submetidas a uma série de reações descritas anteriormente, *reduzindo* a condutância do sódio dentro do segmento externo e diminuindo a corrente do escuro. Alguns íons sódio continuam a ser bombeados para fora através da membrana celular e essa perda de íons positivos faz com que o interior da célula se torne mais negativo; o potencial de

membrana se torna mais negativo, e diz-se que é *hiperpolarizado*. O fluxo de neurotransmissor é interrompido.

Quando a luz atinge um fotorreceptor, a hiperpolarização transitória nos bastonetes atinge um pico em cerca de 0,3 s e dura por mais de 1 s. Além disso, a magnitude do potencial receptor é proporcional ao *logaritmo* da intensidade da luz. Isso possui um grande significado funcional porque permite que os olhos discriminem intensidades de luz através de uma gama de variação milhares de vezes maior do que seria possível. Esse é o resultado de uma cascata química extremamente sensível que amplifica os efeitos estimuladores cerca de um milhão de vezes conforme descrito a seguir. A rodopsina ativada (metarrodopsina II) atua como uma enzima para ativar várias moléculas de *transducina*, uma proteína também encontrada na membrana do disco do segmento externo. A transducina ativada, por sua vez, ativa a *fosfodiesterase*, uma enzima que imediatamente hidrolisa muitas moléculas de monofosfato cíclico de *guanosina* (GMPc). A perda de GMPc resulta no fechamento de muitos canais de sódio, o que é então acompanhado pelo potencial de membrana cada vez mais negativo (hiperpolarizado). Em cerca de 1 s, a metarrodopsina II é inativada, e a cascata inteira é revertida: o potencial de membrana torna-se mais despolarizado à medida que os canais de sódio são reabertos, e o sódio entra novamente no segmento externo assim que a corrente de escuro é restabelecida. Os cones se comportam de maneira semelhante, mas o fator de amplificação do sinal é de 30 a 300 vezes menor do que nos bastonetes.

Fotoquímica da Visão em Cores pelos Cones (p. 650)

Assim como descrito previamente sobre os bastonetes, o processo de transdução fotoquímica nos cones envolve a opsina e o retineno. Nos cones, a opsina é chamada de *fotopsina*, que possui uma composição química diferente daquela da rodopsina, ao passo que o componente retinal é exatamente o mesmo dos bastonetes. Existem três tipos de cones, cada um caracterizado por uma fotopsina diferente maximamente sensível a um comprimento de onda particular dentro da porção de azul, verde ou vermelha do espectro luminoso.

Adaptação à Luz e ao Escuro (p. 650)

Se formos expostos à luz intensa por longos períodos, uma grande proporção das substâncias fotoquímicas tanto dos bastonetes quanto dos cones será gasta e a maioria do retineno será convertida em vitamina A. Devido a isso, a sensibilidade geral à luz é reduzida; esse efeito é chamado de *adaptação ao claro*. Da mesma forma, quando um indivíduo permanece no escuro por um longo período, as opsinas e o retineno são convertidos de volta a pigmentos sensíveis à luz. Além disso, a vitamina A é convertida em retineno, fornecendo ainda mais pigmento fotossensível; esse é o processo de *adaptação ao escuro*. Este processo ocorre cerca de quatro vezes mais rápido em cones do que em bastonetes, mas os cones possuem menor alteração de sensibilidade no escuro. Os cones param de se adaptar após apenas alguns minutos, ao passo que os bastonetes, que se adaptam mais lentamente,

continuam a se adaptar por vários minutos ou horas e sua sensibilidade aumenta sobre um amplo espectro.

A adaptação também pode ocorrer por meio de alterações no tamanho da pupila. Essa mudança pode ser de 30 vezes dentro de uma fração de segundo. A adaptação neural também pode acontecer nos circuitos que existem na retina e no cérebro. Se a intensidade da luz aumentar, a transmissão, a partir das células bipolares para células horizontais e para as células amácrinas e ganglionares, também irá aumentar. Apesar desta forma de adaptação ser menos importante do que as mudanças pupilares, a adaptação neural, assim como as adaptações pupilares, ocorre rapidamente.

O valor dos processos adaptativos ao claro e ao escuro é que eles proporcionam ao olho a capacidade de converter sua sensibilidade de 500.000 vezes para um milhão de vezes. Isso pode ser percebido quando se entra em uma sala escura vindo de um ambiente claro. A sensibilidade da retina é baixa porque estava adaptada à luz e pouco pode ser visto no quarto escuro. À medida que ocorre a adaptação ao escuro, a visão no escuro melhora. A intensidade da luz do sol é estimada em 10 bilhões de vezes maior do que a intensidade luminosa em uma noite estrelada. Mesmo assim, o olho pode funcionar em ambas as condições devido à sua ampla faixa de adaptação.

Visão Colorida (p. 651)

Mecanismo Tricromático de Detecção de Cores

A sensibilidade espectral dos três tipos de cones baseia-se na curva de absorção de luz para os três pigmentos dos cones. Todas as cores visíveis (além de azul, verde ou vermelho) são resultado de estímulos conjuntos de dois ou mais tipos de cone. O sistema nervoso então interpreta a razão da atividade dos três tipos de cones como uma cor. Um estímulo uniforme dos cones azul, verde e vermelho é interpretado como luz branca.

A mudança na cor de uma luz que ilumina um cenário não altera substancialmente o tom da cor no cenário. Isso é chamado de *constância de cor* e acredita-se que o mecanismo responsável por esse fenômeno esteja relacionado ao córtex visual primário.

Quando um tipo específico de cone está ausente na retina, algumas cores não podem ser distinguidas de outras. Um indivíduo que não possui os cones vermelhos é chamado de *protanope*. O espectro total é reduzido na porção dos comprimentos de onda mais longos pela ausência dos cones vermelhos. A cegueira verde-vermelha é um distúrbio genético que ocorre em homens, mas que é transmitido pelas mulheres. Os genes no cromossomo X feminino codificam para esse tipo de cone. Esse distúrbio raramente ocorre em mulheres porque elas possuem dois cromossomos X e quase sempre possuem uma cópia normal do gene.

Funções Neurais da Retina (p. 653)

Circuito Neural da Retina

- Os *fotorreceptores* consistem nos segmentos externo e interno dos bastonetes e cones no estrato dos segmentos externo e interno, o corpo celular no estrato nuclear externo e a terminação sináptica no estrato plexiforme externo.
- As *células horizontais*, *células bipolares* e *células amácrinas* recebem o estímulo sináptico no estrato plexiforme externo, possuem seus corpos celulares no estrato nuclear interno e formam contatos pré-sinápticos no estrato plexiforme interno.
- As *células ganglionares* recebem o estímulo sináptico no estrato plexiforme interno, possuem seus corpos celulares no estrato ganglionar e dão origem aos axônios que percorrem dentro do estrato das neurofibras do nervo óptico.
- As *células plexiformes* transmitem sinais em direção retrógrada – do estrato plexiforme interno para o estrato plexiforme externo.

Na fóvea, o trajeto a partir de um cone para uma célula ganglionar é relativamente direto e pode envolver um receptor, uma célula bipolar e uma célula ganglionar. As células horizontais podem participar do estrato plexiforme externo, enquanto as células amácrinas são ativas no estrato plexiforme interno. Na parte mais periférica da retina, onde os bastonetes são mais abundantes, o estímulo de vários fotorreceptores pode convergir em um único neurônio bipolar, que fará sinapse com apenas uma célula amácrina, a qual irá

transmitir o sinal para uma célula ganglionar. Isso representa o caminho puro da visão por bastonetes. As células horizontais e amácrinas também podem estabelecer conexões laterais.

Os neurotransmissores presentes na retina incluem o glutamato (utilizado por bastonetes e cones) e o ácido γ-aminobutírico (GABA), glicina, dopamina, acetilcolina e indolaminas (utilizados pelas células amácrinas). Os neurotransmissores utilizados pelas células horizontais, bipolares ou células plexiformes são desconhecidos.

A partir dos fotorreceptores, a transmissão de sinal até o estrato ganglionar ocorre somente por *condução eletrotônica* (potencial graduado) e não por potencial de ação. A célula ganglionar é o único neurônio na retina capaz de gerar um potencial de ação; isso garante que os sinais na retina estejam diretamente relacionados à intensidade de iluminação, o que proporciona aos neurônios da retina uma maior flexibilidade em suas características de resposta.

Inibição Lateral para Ampliar o Contraste Visual – Função das Células Horizontais

As projeções das células horizontais se conectam lateralmente com terminações sinápticas de fotorreceptores e dendritos de células bipolares. Os fotorreceptores que se localizam na área mais central atingida por um feixe luminoso são estimulados ao máximo, enquanto aqueles da periferia são inativados pelas células horizontais, as quais são ativadas pelo feixe luminoso. Diz-se que a *redondeza* é inibida, enquanto a região central é *excitada* (apesar desses termos não serem precisamente corretos). Essa é a base da alta precisão

do contraste visual. As células amácrinas também contribuem para melhorar o contraste por meio das suas projeções laterais no estrato plexiforme interno. Curiosamente, enquanto as células horizontais podem possuir axônios, as células amácrinas não podem e, por esse motivo, suas propriedades fisiológicas são altamente complexas.

Algumas Células Bipolares São Excitadas pela Luz

Algumas células bipolares despolarizam quando seus respectivos fotorreceptores ou receptores são estimulados pela luz, enquanto outras hiperpolarizam. Existem duas possíveis explicações para esse fenômeno. A primeira é que duas células bipolares simplesmente respondem de maneira diferente à liberação de glutamato pelo fotorreceptor; uma célula bipolar é excitada pelo glutamato e o outro tipo de célula bipolar é inibido. A segunda é que um tipo de célula bipolar recebe diretamente o estímulo (excitatório) do fotorreceptor e o outro tipo recebe indiretamente um estímulo inibitório de uma célula horizontal. O fato de haver algumas células bipolares excitadas e outras inibidas também pode contribuir para o esquema de inibição lateral.

Células Amácrinas e suas Funções

Cerca de 30 tipos de células amácrinas já foram identificados de acordo com as suas características morfológicas ou histoquímicas. Algumas respondem vigorosamente ao início do sinal visual, outras ao final do estímulo e outras ainda respondem a ambos, ao início e final de cada estímulo. Devido à variedade de neurotransmissores utilizados por essa

categoria de células, não é possível fazer generalizações sobre seus efeitos sobre o neurônio-alvo.

Células Ganglionares e Fibras do Nervo Óptico (p. 655)

Existem cerca de 1,6 milhão de células ganglionares na retina; todavia, estima-se que haja cem milhões de bastonetes e três milhões de cones. Isso significa que uma média de 60 bastonetes e dois cones converge para cada célula ganglionar da retina. A população de células ganglionares é dividida em células tipo W, X e Y.

- As *células ganglionares tipo W* correspondem a cerca de 40% do total, são pequenas e possuem o corpo celular com diâmetro de 10 μm; elas transmitem potenciais de ação em suas fibras do nervo óptico em uma velocidade relativamente lenta de 8 m/s. Elas recebem a maioria dos seus estímulos dos bastonetes (via células bipolar e amácrina) e possuem uma área dendrítica relativamente extensa. Essas células parecem ser especialmente sensíveis ao movimento no campo visual e, por conta de serem estimuladas basicamente por bastonetes, é provável que sejam responsáveis pela visão adaptada ao escuro.
- As *células ganglionares tipo X* são um pouco mais numerosas do que as células W e representam cerca de 55% de todas as células ganglionares. Elas possuem um corpo celular com diâmetro de 10 a 15 μm e transmitem sinais à velocidade de 14 m/s. Essas células exibem campos dendríticos relativamente pequenos e, assim, representam posições discretas no campo visual. Cada célula X recebe o estímulo

de, pelo menos, um cone, dessa forma, é provável que esse tipo de célula seja responsável pela visão colorida.

- As *células ganglionares tipo Y* são as maiores, uma vez que possuem um corpo celular com diâmetro de até 35 μm e transmitem à velocidade de 50 m/s. Como é de se esperar, possuem amplos campos dendríticos. Elas são as menos numerosas, constituindo apenas 5% do conjunto total. Essas células respondem rapidamente a mudanças em qualquer local do campo visual (tanto de intensidade como de movimento), mas não são capazes de especificar com precisão onde a mudança aconteceu.

A Excitação das Células Ganglionares (p. 656)

São os axônios das células ganglionares que formam as fibras do nervo óptico. Mesmo quando não estimuladas, transmitem potenciais de ação contínuos em proporções que variam entre 5 e 40 por segundo. Os sinais resultantes da estimulação visual, por sua vez, são sobrepostos a essas descargas de fundo das células ganglionares.

Muitas células ganglionares são particularmente sensíveis a alterações na intensidade luminosa. Algumas respondem com aumento dos potenciais de ação quando a intensidade luminosa aumenta, enquanto outras aumentam os potenciais de ação quando a intensidade luminosa diminui. Esses efeitos dependem da presença de células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes. A responsividade à flutuação da intensidade de luz é igualmente bem desenvolvida nas regiões periférica e foveal da retina.

Níveis de Contraste e Inibição Lateral (p. 657)

Diz-se que as células ganglionares parecem responder às bordas de contraste, em vez de a valores absolutos de iluminação. Quando todos os fotorreceptores são ativados igualmente por uma luz incidente, as células bipolares despolarizantes fornecem um estímulo excitatório, mas as células bipolares hiperpolarizantes e células horizontais podem, ao mesmo tempo, produzir um estímulo inibitório. Quando um estímulo luminoso apresenta um alto contraste, no limite claro-escuro, um fotorreceptor na luz é hiperpolarizado, e um sinal despolarizante é transmitido através da sua célula bipolar para uma célula ganglionar, que então aumenta sua taxa de impulsos. Um fotorreceptor vizinho, na região do escuro, é despolarizado, e seu curso célula bipolar-célula ganglionar é inativado. Ao mesmo tempo, a célula horizontal ligada ao fotorreceptor hiperpolarizado (iluminado) é inativada porque o fotorreceptor deixa de liberar substância neurotransmissora que despolariza aquela célula horizontal. Assim, a influência hiperpolarizante exercida por essa célula horizontal no fotorreceptor vizinho (despolarizado) no escuro é perdida e aquele fotorreceptor despolariza ainda mais. O escuro se torna “mais escuro” e o claro se torna “mais claro” (ou seja, o contraste é melhorado).

A Transmissão dos Sinais de Cor pelas Células Ganglionares (p. 657)

Algumas células ganglionares são estimuladas por todos os três tipos de cones. Acredita-se que essa célula ganglionar emita o sinal de luz “branca”. A maioria das células

ganglionares, por sua vez, é estimulada por luz de um comprimento de onda e inibida por outro comprimento de onda. Por exemplo, a luz vermelha pode excitar e a luz verde pode inibir uma célula ganglionar em particular; isso é chamado de *mecanismo de cor oponente*, um processo que parece ser utilizado para diferenciar cores. Uma vez que o substrato para tal processo se encontra na retina, o reconhecimento e a percepção da cor podem efetivamente começar na retina no nível do elemento receptor sensorial primário.

CAPÍTULO 51

O Olho: III. Neurofisiologia Central da Visão

As Vias Visuais (p. 659)

Os axônios das células ganglionares da retina formam o *nervo óptico*. Os axônios que se originam nas metades nasais da retina se cruzam no *quiasma óptico* e aqueles originados na retina temporal passam pela região lateral ao quiasma, sem se cruzarem uns com os outros (Fig. 51.1). Os axônios da retina nasal continuam após o quiasma como *trato óptico,* e a maioria termina no *corpo geniculado dorsolateral*. A partir de então, os axônios dos neurônios geniculados continuam como *fibras geniculocalcarinas (ópticas)* que, devido à *radiação óptica* ou *feixe geniculocalcarino,* se dirigem ao *córtex visual primário (estriado)*. Além disso, os axônios da retina se estendem para outras regiões do cérebro, inclusive para (1) o núcleo supraquiasmático do hipotálamo (controle dos ritmos circadianos); (2) os núcleos pré-tetais (para os reflexos

pupilares à luz); (3) o colículo superior (controle do movimento rápido dos olhos); e (4) o corpo geniculado ventrolateral.

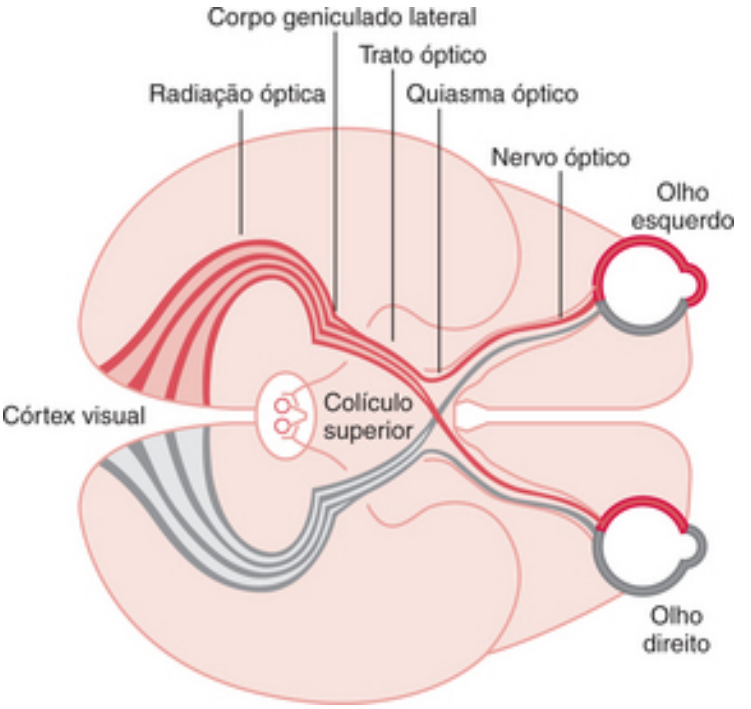


Figura 51-1 Principais vias visuais desde os olhos até o córtex visual.

(Modificada de Polyak SL: The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941.)

Função do Corpo Geniculado Dorsolateral (CGDL) do Tálamo

O CGDL é uma estrutura laminada que consiste em seis camadas dispostas concentricamente. A camada mais interna é a 1 e a camada mais superficial é a 6. Os axônios da retina que terminam no CGDL se originaram da retina nasal contralateral e da retina ipsilateral temporal e, assim, carregam a informação ponto a ponto a partir do campo visual

contralateral. As fibras nasais contralaterais terminam nas camadas 1, 4 e 6, já as fibras temporais ipsilaterais terminam nas camadas 2, 3 e 5. As informações recebidas pelos dois olhos permanecem separadas no CGDL, assim como eram a partir das células ganglionares X e Y da retina. As fibras das células Y terminam nas camadas 1 e 2, que são chamadas de *estratos magnocelulares* porque contêm neurônios relativamente grandes. Essa é uma via de condução rápida que transmite apenas informações em preto e branco. As camadas 3 a 6 são chamadas de *estratos parvocelulares* porque contêm neurônios relativamente pequenos que recebem estímulo das células X que transmite informações de cor e forma. Assim, a informação da retina é processada ao longo de, pelo menos, duas vias paralelas: (1) a via dorsal, transportando a informação dos bastonetes e das células ganglionares Y, que caracterizam a informação sobre localização e movimento; e (2) uma via ventral, que transporta as informações sobre cor e forma a partir dos cones e das células ganglionares X.

Organização e Função do Córtex Visual (p. 660)

O *córtex visual primário*, ou área 17 de Brodmann, também é chamado de V-1. Ele está localizado na área sulcocalcarina, estendendo-se à frente a partir do polo occipital da parte medial de cada córtex occipital. Ele recebe estímulos visuais de cada um dos olhos e contém uma representação total do campo visual contralateral, com o campo visual inferior contido na margem superior do sulco calcarino e com o campo visual superior contido na margem inferior do mesmo sulco.

A porção da mácula da retina é representada posteriormente, próxima ao polo occipital, e as informações da retina mais periférica ocupam regiões mais anteriores.

O *córtex visual secundário* (chamado de V-2 a V-5) circunda a área do córtex visual primário e corresponde às áreas 18 e 19 de Brodmann, assim como o giro temporal médio (TM) e as áreas 7a e 37 de Brodmann.

A Estrutura em Estratos (Camadas) do Córtex Visual Primário.

Assim como outras áreas do neocórtex, o córtex visual primário é organizado em seis estratos dispostos horizontalmente. A maioria das fibras geniculadas tipo Y chega à subdivisão da lâmina IV (granular interna), chamada $IV_C\alpha$, enquanto as fibras geniculadas tipo X terminam principalmente nas lâminas IVa e $IV_C\beta$.

Existe Também uma Organização Colunar Vertical em V-1.

Uma rede de colunas verticais de neurônios possui aproximadamente 50 μm de diâmetro e se estende por toda a espessura do córtex, desde a superfície pial até a substância branca subcortical de revestimento. Depois que os sinais ópticos do tálamo terminam na lâmina IV, os sinais se propagam por circuitos locais para as partes superior e inferior na coluna neuronal vertical.

“Globos de Cores” Entremeados nas Colunas Verticais Neuronais de V-1.

Esses agregados de neurônios respondem especificamente aos sinais de cor mediados pelas colunas verticais adjacentes.

Os Sinais Visuais dos Dois Olhos Permanecem Separados na Projeção do CGDL para V-1.

As células em uma coluna vertical neuronal na lâmina IV são responsáveis principalmente pelo sinal visual de um olho, já os neurônios da coluna adjacente seguinte são preferencialmente responsáveis pelo sinal visual do outro olho. Isso é chamado de *colunas de dominância ocular*.

Duas Vias Principais para Análise de Informação Visual (p. 662)

As ligações neuronais na via da célula Y seguem um trajeto mais *dorsal* a partir de V-1 para o interior da área rostralmente adjacente, a área 18 de Brodmann (V-2), e a partir daí para o córtex parietal. Essa via indica a posição do estímulo ao passar informações referentes à localização precisa da imagem visual no espaço, a forma bruta da imagem e se ela está se movendo.

De forma alternativa, uma via mais *ventral*, de V-1 para o interior do V-2 rostralmente adjacente, e do córtex temporal associativo traz as informações necessárias para a análise de detalhes da cena visual por células X. Esses sinais são utilizados para reconhecer texturas, letras e palavras junto com

a cor dos objetos; essa via também determina o que é o objeto e qual o seu significado.

Padrões Neuronais de Estimulação Durante a Análise da Imagem Visual (p. 662)

O córtex visual detecta a orientação de linhas e bordas. Foi discutido anteriormente (Capítulo 50) que a função principal do sistema visual envolve a detecção de contraste, em particular, dos limites formados por linhas e bordas. Os neurônios na lâmina IV de V-1, chamados de *células simples*, respondem principalmente a estímulos visuais de linhas ou bordas posicionados com uma orientação preferencial.

Outras células de V-1, chamadas de *células complexas*, respondem a estímulos visuais de linhas ou bordas com uma orientação preferencial, mas a linha pode ser deslocada lateralmente ou verticalmente a certa distância.

Um terceiro tipo de célula, chamada de *célula hipercomplexa*, está localizada principalmente em áreas de associação visual. Essas células detectam linhas ou bordas que possuem um comprimento específico, uma forma angulada específica ou outras características relativamente complexas.

Esses neurônios de vários tipos presentes no córtex visual participam de alguns circuitos organizados *em série*, assim como de vias nas quais a informação é transmitida de forma *paralela*. Essas duas categorias de organização funcional são importantes para a visão normal.

Detecção de Cor

A cor é detectada por meio de contraste de cores. Com frequência, a cor é contrastada com uma parte branca da cena visual, o que é a base para o conceito de *constância de cor*, discutido no Capítulo 50. O contraste de cor é direcionado por um processo oponente, no qual cada cor ativa certo tipo de neurônio, enquanto inibe outros.

Remoção de V-1 Causa Perda de Visão Consciente.

Os indivíduos ainda podem reagir de forma reflexa a mudanças na intensidade luminosa, a movimentos na cena visual e a padrões gerais do estímulo luminoso. Isso se deve principalmente a atividade nos centros visuais subcorticais, como o colículo superior.

Campos de Visão; Campimetria (p. 663)

O campo visual – a área vista por um olho – é dividido em campo visual nasal (medial) e campo visual temporal (lateral). O processo de teste do campo visual de cada olho individualmente é chamado de *campimetria*. O indivíduo fixa a visão em um ponto único no centro do campo visual, enquanto um pequeno ponto de luz é movido para dentro e para fora do campo visual. O indivíduo então identifica a sua posição.

No resultado da campimetria existirá uma *parte cega* no local do campo visual ocupado pelo *disco do nervo óptico*. Qualquer outra *parte cega* em outro local do campo visual é chamada de *escotoma*. Na *retinite pigmentosa*, porções da retina se degeneram e quantidades excessivas do pigmento de

melanina se depositam nessas áreas. O processo normalmente começa na periferia da retina e depois se espalha para a porção central.

Efeitos das Lesões nas Vias Ópticas sobre os Campos Visuais.

A interrupção do cruzamento das fibras no quiasma óptico causa a perda da porção temporal do campo visual de cada olho; isso é chamado de *hemianopsia heterônima bitemporal*. A secção de um trato óptico leva à perda do campo visual nasal no olho ipsilateral e do campo visual temporal contralateral; essa condição é chamada de *hemianopsia homônima contralateral*. Uma lesão envolvendo as radiações ópticas em um hemisfério produz um efeito semelhante. Essas duas lesões podem ser diferenciadas pela presença ou ausência de reflexos pupilares à luz. Se os reflexos foram preservados, a lesão é nas radiações ópticas; se os reflexos pupilares foram perdidos, a lesão deve envolver os tratos ópticos que levam os sinais da retina para a região pré-tetal.

Movimentos Oculares e seus Controles (p. 664)

Para uma cena visual ser interpretada de forma correta, o cérebro deve estar apto para mover os olhos para uma posição em que seja possível ver a cena apropriadamente. Os movimentos dos olhos são controlados por três pares de músculos: os retos medial e lateral; os retos superior e inferior; e os oblíquos superior e inferior. Esses músculos são inervados por motoneurônios nos núcleos dos segundo, quarto e sexto nervos cranianos. A atividade desses motoneurônios é influenciada por várias áreas do cérebro, inclusive por células nos

lobos frontal, parietal e occipital; pela formação reticular do tronco encefálico; pelo colículo superior; pelo cerebelo; e pelos núcleos vestibulares. Existem três categorias de movimentos dos olhos: fixação, sacádico e de perseguição.

A Fixação Envolve Movimentar dos Olhos para Colocar uma Porção do Campo Visual em Foco na Fóvea.

A fixação voluntária é controlada pelos campos visuais frontais, pela área 8 de Broadmann e pela área no lobo occipital que representa uma porção do córtex visual secundário (área 19).

O Movimento Sacádico dos Olhos É um Mecanismo de Sucessivos Pontos de Fixação.

Quando os olhos rapidamente se movem de um objeto para outro, cada movimento é chamado de *sacada*. Esses movimentos são rápidos, sendo que o cérebro suprime a imagem visual durante o movimento, então o indivíduo normalmente não tem consciência do movimento ponto a ponto.

Os Movimentos de Perseguição Ocorrem Quando os Olhos se Fixam em um Alvo Móvel.

O sistema de controle para tais movimentos envolve a transmissão da informação visual para o cerebelo por meio de várias vias. O cérebro então computa a trajetória percorrida pela imagem visual do objeto e ativa os neurônios motores apropriados para mover os olhos de maneira que o objeto seja mantido em foco na fóvea.

Os colículos superiores são os principais responsáveis por orientar os olhos e a cabeça em direção a um estímulo visual (ou auditivo). O campo visual é mapeado no colículo superior de forma independente de um mapa semelhante no córtex visual. Essa atividade parece ser mediada por um estímulo via células ganglionares do tipo Y da retina (e talvez também por células do tipo W). O colículo superior também direciona o movimento da cabeça e do corpo em direção ao estímulo visual por meio das suas projeções descendentes no trato tetospinal. É interessante notar que outros estímulos sensoriais, como a audição e a sensação somática, são centralizados pelo colículo superior e por suas projeções descendentes de tal forma que o colículo superior realiza uma função de integração global com relação à orientação dos olhos e do corpo em direção a vários estímulos específicos.

Controle Autonômico da Acomodação e da Abertura Pupilar (p. 667)

As *fibras parassimpáticas* do olho se originam no núcleo visceral (de Edinger-Westphal) e cursam via nervo oculomotor até o gânglio ciliar, no qual as fibras pós-ganglionares se originam e se estendem até os olhos com os nervos ciliares. As *fibras simpáticas* se originam nas células da substância cinzenta intermediolateral do primeiro segmento torácico da medula espinal e atravessam para o gânglio cervical superior. As fibras pós-ganglionares simpáticas percorrem a carótida *interna* e artérias oftálmicas, eventualmente alcançando os olhos.

Quando o ponto de fixação do olho muda, o poder de focalização da lente é ajustado na direção adequada por uma ativação da inervação autonômica dos músculos ciliares e do esfincter da pupila em cada olho.

Quando os olhos trocam o foco de um ponto distante para um ponto próximo (ou vice-versa), eles também devem convergir. Isso envolve uma ativação bilateral dos músculos retos mediais em cada olho. As áreas do cérebro que controlam as alterações pupilares e a convergência são suficientemente separadas, de modo que uma lesão pode comprometer uma função sem interferir em outra. Por exemplo, a pupila de Argyll-Robertson é um tipo de pupila que deixa de responder à luz, mas que continua respondendo à acomodação. Esse tipo de pupila é comum em indivíduos acometidos por sífilis.

CAPÍTULO 52

O Sentido da Audição

A Membrana Timpânica e o Sistema Ossicular (p. 671)

A Condução Sonora da Membrana Timpânica para a Cóclea

A membrana timpânica tem formato de cone. Fixado ao seu centro, está o cabo do *martelo*, que é o primeiro osso na série de ossículos que comprimem o canal ossicular. A *bigorna* está fixada ao martelo por ligamentos, de modo que eles se movem sempre juntos quando a membrana timpânica move o martelo. Na outra extremidade, a bigorna se articula com o *estribo*, que, por sua vez, está ligado à janela do vestíbulo (oval) do labirinto membranoso. O martelo também está fixado ao músculo *tensor do tímpano*, que mantém a membrana timpânica tensionada.

A "Equalização de Impedâncias" entre as Ondas Sonoras no Ar e as Ondas Sonoras no Líquido da Cóclea é Mediada pelo Sistema Ossicular.

A amplitude de movimento do estribo na janela do vestíbulo é apenas 3/4 maior do que o movimento do cabo do martelo. A cadeia ossicular não amplifica as ondas sonoras por aumentar o *movimento* do estribo, como se acredita comumente; em vez disso, o sistema aumenta a *força* do movimento cerca de 1,3 vez. Como a área da membrana timpânica é muito maior em relação à área da superfície da janela oval (55 mm^2 contra 3,2 mm^2), o sistema de alavanca multiplica a pressão da onda sonora exercida sobre a membrana timpânica em 22 vezes. O fluido dentro do labirinto membranoso apresenta inércia muito maior do que o ar; a amplificação da pressão acrescentada pela cadeia ossicular é necessária para causar a vibração do líquido. A membrana timpânica e os ossículos juntos proporcionam a *equalização das impedâncias* entre as ondas sonoras no ar e as vibrações sonoras no líquido do labirinto membranoso. Na ausência da uma cadeia ossicular funcional, os sons normais são quase imperceptíveis.

Atenuação do Som por Contração dos Músculos Tensor do Tímpano e Estapédio.

Quando sons extremamente altos são transmitidos pela cadeia ossicular, ocorre um amortecimento reflexo do movimento do martelo causado pela contração do *músculo estapédio*, que atua como um antagonista do tensor do tímpano. Dessa forma, a rigidez da cadeia ossicular é aumentada, e a condução do som, principalmente em baixas frequências, é

bastante reduzida. É interessante notar que esse mesmo mecanismo é utilizado para diminuir a sensibilidade auditiva da pessoa à sua própria fala.

A Transmissão do Som Através do Osso (p. 672)

Como a cóclea está inteiramente inserida no osso temporal, as vibrações do crânio podem estimular a própria cóclea. Quando um diapasão vibra e é colocado no crânio, na fronte ou na região mastoide, pode-se ouvir um zumbido. Normalmente, entretanto, mesmo sons altos no ar não têm energia suficiente para permitir audição através da condução óssea.

Cóclea (p. 672)

Anatomia Funcional da Cóclea

A cóclea consiste em três tubos espiralados lado a lado. A *rampa vestibular* e *a rampa média* são separadas pela membrana vestibular (membrana de Reissner) e a rampa média e a rampa timpânica são separadas pela membrana basilar. O *órgão de Corti* está situado na superfície da membrana basilar dentro da rampa média. O teto do órgão de Corti é formado pela membrana tectória. No final da cóclea, do lado oposto às janelas timpânica (redonda) e vestibular, a rampa vestibular é contínua com a rampa timpânica no helicotrema. A rigidez da membrana basilar é 100 vezes menor no helicotrema do que quando está próxima à janela vestibular. Isso significa que a porção mais rígida perto da janela vestibular é mais sensível a vibrações de alta frequência, enquanto a

mais aquiescente e mais perto do helicotrema é responsiva a vibrações de baixa frequência.

Transmissão de Ondas Sonoras na Cóclea – "Propagação das Ondas" (p. 673)

Quando uma onda sonora atinge a membrana timpânica, os ossículos são colocados em movimento, e a base do estribo é empurrada para o interior do labirinto membranoso na janela vestibular. Isso inicia uma onda que se desloca ao longo da membrana basilar até o helicotrema.

Padrões de Vibração São Induzidos por Diferentes Frequências Sonoras.

O padrão de vibração iniciado na membrana basilar é diferente para frequências de som diferentes. Cada onda é relativamente fraca no início, mas se torna mais forte na porção da membrana basilar que possui uma frequência de ressonância igual àquela da onda sonora. A onda essencialmente extingue-se depois desse ponto e não afeta a membrana basilar restante. Além disso, a velocidade da onda é maior perto da janela vestibular e então diminui gradualmente à medida que prossegue em direção ao helicotrema.

Padrões de Vibração São Induzidos por Diferentes Amplitudes Sonoras.

A amplitude máxima de vibração para a frequência sonora é dispersa de maneira organizada sobre a superfície da membrana basilar. Por exemplo, a amplitude máxima para o som a 8.000 ciclos por segundo (Hertz ou Hz) ocorre perto da base da cóclea, enquanto a amplitude para o som a 200 Hz

está perto do helicotrema. O principal método pelo qual as frequências sonoras são discriminadas entre si baseia-se no "local" de vibração máxima na membrana basilar para aquele som.

Função do Órgão de Corti (p. 674)

O órgão de Corti possui dois tipos de células receptoras: as *células ciliadas internas* e as *células ciliadas externas*. Existe uma única fileira de células ciliadas internas com cerca de 3.500 e de três a quatro fileiras de células ciliadas externas, que somam cerca de 12.000 células. Aproximadamente 95% das fibras do oitavo nervo craniano, que inerva a cóclea, fazem sinapse com as células ciliadas internas. Os corpos celulares dessas fibras sensitivas são encontrados no gânglio espiral, que é localizado no modíolo da cóclea (o centro), o qual serve como suporte para a membrana basilar em uma extremidade. Os axônios centrais dessas células ganglionares acessam o tronco cerebral na medula rostral para fazer sinapse no núcleo coclear.

A Vibração da Membrana Basilar Excita as Células Ciliadas.

A superfície apical das células ciliadas origina muitos estereocílios e um único cinocílio, que se projetam para cima e para dentro da membrana tectória sobrejacente. Quando a membrana basilar vibra, os cílios das células ciliadas embutidos na membrana tectória são curvados em uma direção e depois na outra; esse é o movimento que mecanicamente abre os canais iônicos e promove a despolarização das células ciliadas.

Potenciais Receptores das Células Ciliadas Ativam as Fibras Nervosas Auditivas.

Os cerca de 100 cílios que se projetam da porção apical das células ciliadas tornam-se progressivamente mais longos da região de ligação da membrana basilar em direção ao modíolo. O mais longo desses cílios é chamado de cinocílio. Quando os estereocílios são curvados em direção ao cinocílio, os canais de potássio na membrana ciliar são abertos, e a célula ciliada é despolarizada. Quando os cílios se movem para longe do cinocílio, ocorre o inverso, ou seja, a célula ciliada é hiperpolarizada. O liquido que banha os cílios e a porção apical das células ciliadas é a *endolinfa*. Esse líquido aquoso é diferente da *perilinfa*, na rampa vestibular e na rampa timpânica, a qual, como o fluido extracelular, possui alta concentração de sódio e baixa concentração de potássio. A endolinfa é secretada pela estria vascular (epitélio especializado localizado na parede da rampa média) e possui *alta* concentração de potássio e *baixa* concentração de sódio. O potencial elétrico através da endolinfa, chamado de potencial endococlear, é de cerca de +80 milivolts. Entretanto, o interior das células ciliadas é cerca de −70 milivolts. Assim, a diferença de potencial através da membrana dos cílios e da superfície apical das células ciliadas é de cerca de 150 milivolts, o que aumenta bastante sua sensibilidade.

Determinação da Frequência do Som – O Princípio do “Local” (p. 676)

O sistema nervoso determina a frequência sonora pelo ponto de estímulo máximo em toda a membrana basilar. Os sons

na faixa de alta frequência do espectro causam a estimulação máxima na extremidade basal perto da janela vestibular. Os sons de baixa frequência provocam a estimulação máxima na extremidade apical perto do helicotrema. Porém, os sons com frequência abaixo de 200 Hz são identificados de forma diferente. Essas frequências originam *disparos em salva* sincronizados de mesma frequência no nervo coclear, e as células no núcleo coclear que recebem os impulsos dessas fibras são capazes de distinguir tais frequências.

Determinação da Intensidade (p. 676)

1. À medida que o som se torna mais alto, a amplitude da vibração da membrana basilar aumenta e as células ciliadas são ativadas mais rapidamente.
2. Com a amplitude de vibração aumentada, mais células ciliadas são ativadas e a somação espacial dos impulsos amplifica o sinal.
3. As células ciliadas externas são ativadas por vibrações de grande amplitude; de alguma forma, isso indica ao sistema nervoso que o som ultrapassou um certo nível que delimita a alta intensidade.

O sistema auditivo consegue diferenciar entre um leve sussurro e um barulho alto que pode representar um aumento de aproximadamente um trilhão de vezes da energia do som. Assim, a escala de intensidade é comprimida pelo cérebro para permitir a diferenciação de sons em uma faixa bastante ampla.

Devido à ampla faixa de intensidades sonoras que podem ser diferenciadas, a intensidade sonora é expressa em

termos do logaritmo de suas intensidades reais. A unidade da intensidade sonora é o *bel,* e os níveis do som são expressos com mais frequência na unidade de 0,1 bel ou 1 *decibel.*

O limite da audição para humanos é diferente para intensidades diferentes. Por exemplo, um som de 3.000 Hz pode ser ouvido em intensidade de 70 decibéis, enquanto um som de 100 Hz só pode ser ouvido se a intensidade for aumentada para um valor de, pelo menos, 10.000 vezes.

A faixa de audição encontra-se normalmente entre 20 e 20.000 Hz. De novo, entretanto, o nível de intensidade é importante porque, para o valor de 60 decibéis, o intervalo de frequência é de apenas 500 a 5.000 Hz. Para ouvir toda a amplitude do som, a intensidade deve ser muito alta.

Mecanismos Auditivos Centrais (p. 677)

Vias Nervosas Auditivas

As fibras sensitivas primárias do gânglio espiral de Corti entram no bulbo e terminam nos *núcleos cocleares dorsal* e *ventral*. A partir daí, os impulsos são enviados para o *núcleo olivar superior* contralateral (e ipsilateral), no qual as células originam as fibras que entram no *lemnisco lateral*, que termina no *colículo inferior*. As células do colículo inferior se projetam para o *corpo geniculado medial* do tálamo. A partir daí, os impulsos são transmitidos para o córtex auditivo primário, o *giro temporal transverso (de Heschl). É importante ressaltar que (1), a partir do estímulo do núcleo coclear, os sinais são transmitidos bilateralmente por vias centrais com uma predominância contralateral; (2) colaterais de vias centrais fazem sinapses no sistema reticular ativador do tronco cerebral;*

(3) e representações espaciais da frequência sonora (organização tonotópica) são encontradas em muitos níveis nos vários grupos de células das vias auditivas centrais.

Função do Córtex Cerebral na Audição (p. 678)

O córtex auditivo primário corresponde às áreas 41 e 42 de Brodmann. Circunjacente a essas áreas, encontra-se a área 22 de Brodmann, a porção que é considerada o córtex auditivo secundário.

Pelo menos seis *representações tonotópicas (mapas) da frequência sonora já foram descritas no* córtex auditivo primário. O motivo pelo qual existem esses vários mapas permanece sem resposta até o momento, mas presume-se que cada região seleciona algumas características particulares do som ou da percepção do som e realiza uma análise dessa característica.

A destruição bilateral do córtex auditivo primário não elimina a capacidade de detectar o som; entretanto, ela promove uma dificuldade em "*localizar*" o som no ambiente. As lesões no córtex auditivo secundário interferem na capacidade de interpretar o *significado* de sons específicos. Isso é particularmente correto para palavras faladas e é chamado de *afasia receptiva*.

Determinação da Direção da Qual Vem o Som (p. 679)

O núcleo olivar superior é dividido em *medial* e *lateral*. O subnúcleo lateral determina a direção do som por meio da detecção da diferença na intensidade do som transmitida

pelas duas orelhas. O subnúcleo medial localiza o som por meio da detecção da diferença entre o tempo de chegada do som nas duas orelhas. O impulso para células individuais nesse último núcleo é separado de modo que os impulsos da orelha direita encontram um conjunto de dendritos e os impulsos da orelha esquerda realizam sinapses com um conjunto de dendritos separados no mesmo neurônio.

Sinais Centrífugos do Sistema Nervoso Central para os Centros Auditivos Inferiores (p. 680)

Cada etapa do processamento da informação na via auditiva central origina fibras descendentes ou retrógradas que se projetam para trás em direção ao núcleo coclear, assim como para a cóclea em si. Essas conexões centrífugas são mais evidentes no sistema auditivo do que em qualquer outra via sensorial. Acredita-se que essas conexões permitem que o indivíduo preste atenção em uma característica de um som em particular seletivamente.

Anormalidades da Audição (p. 680)

As dificuldades de audição podem ser determinadas pelo audiômetro, que permite que frequências sonoras específicas sejam individualmente enviadas para cada orelha. Quando o paciente é acometido pela *surdez sensório-neural*, tanto a condução do som pelo ar quanto pelos ossos é afetada e o dano geralmente envolve um ou mais componentes nervosos do sistema auditivo. Quando só a condução do som pelo ar é afetada, a causa é geralmente um dano à cadeia ossicular. Isso é frequentemente causado por infecções crônicas na orelha média.

CAPÍTULO 53

Os Sentidos Químicos – Gustação e Olfação

Os sentidos de gustação e olfação permitem ao ser humano separar os alimentos indesejáveis ou mesmo letais daqueles que apetecem e são nutritivos. O sentido da gustação é principalmente uma função dos *botões gustatórios*, mas o sentido da olfação contribui substancialmente para a percepção do sabor. A textura da comida é percebida por receptores táteis na boca e também contribui para a experiência do sabor.

Sensações Primárias da Gustação (p. 683)

Até o momento, foram identificados receptores para, pelo menos, 13 substâncias químicas. Eles incluem os seguintes:

Receptores para sódio (2)
Receptores para potássio (2)
Receptor para cloreto (1)
Receptor para adenosina (1)

Receptor para íon hidrogênio (1)
Receptor para inosina (1)
Receptores para doce (2)
Receptores para amargo (2)
Receptor glutamato (1)

Por questões práticas, a atividade desses receptores foi agrupada em cinco categorias, chamadas de *sensações primárias da gustação*, que são *azeda, salgada, doce, amarga e "umami"*.

- O gosto *azedo* é provocado por substâncias ácidas, e a intensidade dessa sensação é proporcional ao logaritmo da concentração do íon hidrogênio.
- O gosto *salgado* é provocado principalmente por cátions de sais ionizados, mas alguns sais também ativam receptores adicionais, o que explica a diferença sutil entre alimentos de gosto salgado.
- O gosto *doce* é resultado da ativação de vários tipos de receptores por açúcares, glicóis, alcoóis, aldeídos e outros compostos orgânicos.
- O gosto *amargo* também é resultado da ativação de vários tipos de receptores associados a compostos orgânicos. As duas substâncias ativadoras mais comuns são os compostos nitrogenados de cadeia longa e os alcaloides. Este grupo inclui compostos medicinais, como o quinino, a cafeína, a estricnina e a nicotina. Um forte gosto amargo provoca rejeição à substância, o que está relacionado ao fato de toxinas perigosas encontradas em algumas plantas serem alcaloides.

- O gosto *umami*, uma palavra japonesa que significa delicioso, é a quinta categoria e é o sabor dominante dos alimentos que contém L-glutamato, como o caldo de carne e queijos envelhecidos.

Limiar para a Gustação

Para uma substância salgada ser reconhecida, a sua concentração mínima deve ser de apenas 0,01M, enquanto que, para o quinino ser percebido como amargo, a sua concentração mínima deve ser de somente 0,000008 M. Essa diferença de concentração está associada à noção de que o amargo é uma sensação com função protetora contra alcaloides perigosos, assim, a sensibilidade para o gosto amargo é muito maior. Alguns indivíduos são “cegos” para o gosto de certas substâncias. Isso provavelmente deve-se a uma variação normal na presença de certas classes de receptores ou devido ao seu número.

Botão Gustatório e Sua Função (p. 684)

Um botão gustatório é composto de aproximadamente 50 células epiteliais modificadas, algumas das quais são chamadas de *células de sustentação*, servindo como células de suporte, e outras que são as próprias *células receptoras gustatórias*. Estas são continuamente substituídas pela divisão mitótica das células epiteliais que as rodeiam. A expectativa de vida de cada célula gustatória é de cerca de 10 dias em mamíferos inferiores, mas é desconhecida em humanos. As superfícies apicais das células gustatórias estão arranjadas em torno de um *poro gustatório*. As microvilosidades ou *pelos gustatórios* projetam-se para fora através do poro gustatório e

expõem a superfície receptora para moléculas estimulatórias na saliva. Entrelaçadas em torno das células gustatórias, encontram-se as fibras nervosas gustatórias, que compõem os elementos pós-sinápticos e são estimuladas pelas células receptoras gustatórias.

De 3.000 a 10.000 Botões Gustatórios nos Adultos Estão Relacionados a Três Tipos de Papilas na Língua.

As papilas *fungiformes* são encontradas nos dois terços anteriores da língua, as papilas *circunvaladas* formam uma linha em V no terço posterior da língua e as papilas *foliáceas* estão localizadas ao longo das superfícies laterais da língua. Uma pequena porção de botões gustatórios é encontrada também no palato, nas tonsilas, na epiglote e no esôfago proximal. Cada botão gustatório responde normalmente a apenas um dos cinco estímulos gustatórios primários; com exceção de quando uma substância está presente em concentrações muito altas – neste caso, ela pode estimular mais de um tipo de receptor.

Como Outros Receptores, as Células Gustatórias Apresentam Potencial Receptor.

A aplicação de uma substância, nos pelos gustatórios, para qual a célula gustatória é sensível causa uma despolarização da membrana dessa célula, e o grau de despolarização se correlaciona com a concentração dessa substância estimulatória. A ligação da substância estimulatória ao seu receptor abre canais iônicos específicos que permitem a entrada do sódio na célula. A substância estimulatória desencadeia uma resposta rápida nas fibras nervosas associada às células

gustatórias que se adaptam a um nível menor em poucos segundos. A substância estimulatória é deslocada do receptor pela saliva.

Transmissão dos Sinais Gustatórios para o Sistema Nervoso Central (p. 686)

As fibras nervosas gustatórias dos dois terços anteriores da língua encontram-se primeiro em ramos do nervo trigêmeo e então se associam ao nervo corda do tímpano, um ramo do nervo facial. A sensação gustatória do terço posterior da língua é transmitida por fibras nervosas gustatórias do nervo glossofaríngeo, enquanto qualquer fibra nervosa da epiglote ou de outras áreas cursa dentro de ramos do nervo vago. A partir da entrada no tronco cerebral, todas as fibras nervosas gustatórias compõem o *trato solitário* e eventualmente fazem sinapse na porção rostral do *núcleo do trato solitário*. A partir daí, os axônios passam rostralmente em vias pouco definidas para o *núcleo ventromedial* do tálamo e então para o córtex cerebral na região ventral do giro pós-central, onde eles penetram na fissura lateral.

Além da via cortical de percepção gustatória, os *reflexos gustatórios* envolvem fibras nervosas que partem do trato solitário diretamente para os núcleos salivares superior e inferior, que contêm neurônios parassimpáticos pré-ganglionares para a eventual ativação da secreção de saliva pelas glândulas submandibular, sublingual e parótida. Apesar de algumas das características adaptativas do paladar serem resultado da atividade do receptor, a maioria das adaptações gustatórias aparentemente ocorre por meio de mecanismos centrais, que ainda não estão bem definidos.

Sentido da Olfação (p. 687)

Em humanos, o sentido da olfação é provavelmente o menos compreendido, talvez porque seja um fenômeno altamente subjetivo. Comparado com alguns animais, ele é menos desenvolvido em seres humanos.

Membrana Olfatória (p. 687)

A superfície receptora para a olfação é localizada na parte superior da cavidade nasal e normalmente exibe uma área de superfície de cerca de 2,4 cm^2. As células receptoras para a sensação de olfação são neurônios bipolares originados do sistema nervoso central. Há aproximadamente 100 milhões dessas células em cada indivíduo, intercaladas com um número muito menor de *células de sustentação*. A superfície apical das células olfatórias forma um botão do qual se projetam de 4 a 25 pelos olfatórios ou cílios olfatórios, que contêm proteínas receptoras e se projetam para dentro do muco presente na superfície epitelial. Dispersas entre as células olfatórias, estão as glândulas de Bowman, que secretam muco na superfície epitelial.

Estimulação das Células Olfatórias (p. 687)

As moléculas odoríferas se difundem dentro do muco e se ligam a proteínas receptoras associadas à proteína G citoplasmática. Quando é estimulada, a *subunidade* α da proteína G se separa e ativa a adenilciclase, que, por sua vez, promove a formação de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O AMPc ativa canais de sódio, e os íons sódio

entram na célula e a despolarizam, levando à produção de potenciais de ação nas fibras sensoriais olfatórias. Esse processo de despolarização multiplica o efeito excitatório de uma molécula odorífera fraca e aumenta muito a sensibilidade do sistema.

Assim como no sistema gustatório, a intensidade do estímulo olfatório é proporcional ao logaritmo da força do estímulo. Cerca de 50% dos receptores adaptam-se durante o primeiro segundo e, a partir daí, adaptam-se muito pouco e muito lentamente. Apesar de parecer que há adaptação a muitos odores até a extinção dentro de um ou dois minutos, esse não é um processo fisiológico em nível de receptor, mas é, ao contrário, uma função de mecanismos centrais que alteram a percepção. Isso pode estar relacionado com o grande número de fibras centrífugas que trafegam a partir das regiões olfatórias do cérebro de volta para dentro do bulbo olfatório.

A Busca das Sensações Primárias da Olfação (p. 688)

Pelo menos 100 sensações olfatórias já foram descritas, mas são limitadas a sete sensações olfatórias primárias: *cânfora, almiscarado, floral, hortelã, etéreo, irritante* e *pútrido.*

A olfação, mais do que a gustação, está associada a qualidades afetivas agradáveis ou desagradáveis. O limite de percepção para algumas moléculas odoríferas é extremamente baixo, na ordem de 1/25 bilionésimo de um miligrama. O intervalo de sensibilidade, entretanto, é apenas de

10 a 50 vezes o do limiar, que é relativamente baixo comparado com outros sistemas sensoriais.

Transmissão dos Sinais Olfatórios para o Sistema Nervoso Central (p. 689)

O bulbo olfatório se localiza acima da placa cribriforme do osso etmóide, que separa as cavidades craniana e nasal. Os nervos olfatórios passam pelas perfurações na placa cribriforme e entram no bulbo olfatório, onde terminam em estruturas chamadas glomérulos. Estes são um emaranhado de dendritos de células mitrais e células em tufo e de fibras nervosas olfatórias. Os axônios das células mitrais e das células em tufo deixam o bulbo olfatório via trato olfatório e entram em regiões especializadas do córtex sem passar primeiro pelo tálamo.

A *área olfatória medial* é representada por um núcleo septal, que se projeta para o hipotálamo e para outras regiões que controlam o comportamento. Esse sistema parece estar envolvido em funções primitivas, como lamber os lábios, salivação e outras respostas relacionadas à alimentação.

A *área olfatória lateral* é composta das regiões de córtex pré-piriforme, piriforme e núcleo amidaloide. A partir daí, os estímulos são direcionados para porções menos primitivas do sistema límbico, como o hipocampo. Este aparentemente é o sistema que associa certos odores a respostas comportamentais específicas relacionadas à alimentação.

Outra via filogeneticamente mais nova projeta os estímulos para o núcleo talâmico dorsomedial e, então, para o córtex órbito-frontal.

As fibras nervosas que se originam no cérebro cursam do encéfalo para a periferia para atingir as células granulares no bulbo olfatório. Estas células inibem os neurônios mitrais e as células em tufo do bulbo olfatório, o que otimiza a habilidade específica de os indivíduos distinguirem um odor de outro.

UNIDADE XI
O Sistema Nervoso: C. Neurofisiologia Motora e Integrativa

CAPÍTULO 54

Funções Motoras da Medula Espinal; os Reflexos Medulares

A medula espinal é frequentemente relegada a um papel secundário em relação ao cérebro quando são analisadas as funções do sistema nervoso. Existem, no entanto, circuitos na medula espinal que processam informações sensitivas e são capazes de gerar atividade motora complexa. Além disso, está claro que mesmo as funções mais complicadas e avançadas, envolvendo o controle do movimento, realizadas pelo cérebro não podem ser implementadas se a medula espinal e suas conexões diretas com os musculoesqueléticos não estiverem intactas.

Organização da Medula Espinal para as Funções Motoras (p. 693)

Os neurônios motores do corno anterior estão presentes em todos os níveis da medula e originam axônios que saem da medula através de suas raízes anteriores e passam distalmente nos nervos periféricos para inervar os músculos estriados esqueléticos. Um motoneurônio e todas as fibras musculares que ele inerva são chamados coletivamente de *unidade motora.*

Os motoneurônios do corno anterior da medula espinal são de duas variedades: motoneurônios alfa e gama. Os maiores são os *motoneurônios alfa,* que originam axônios mielinizados, em média, com 14 micrômetros de diâmetro e que conduzem muito rapidamente os potenciais de ação. Os *motoneurônios gama* são muito menores e originam axônios menores, em média, com cerca de 5 μm de diâmetro e que conduzem os potenciais de ação a uma velocidade mais lenta do que a dos motoneurônios alfa.

Um terceiro tipo de célula que contribui para as funções motora e sensitiva na medula espinal é o *interneurônio*. Há diversas variedades dessas células; elas são cerca de 30 vezes mais numerosas do que os motoneurônios, além disso, são altamente excitáveis e podem apresentar taxas de disparo espontâneo de até 1.500 por segundo. Os interneurônios, de fato, recebem uma massa de impulsos sinápticos que alcançam a medula espinal, tanto como informações sensitivas que chegam ou como sinais descendentes dos centros superiores no cérebro.

A *célula de Renshaw* é uma variedade de interneurônio que recebe impulsos dos ramos colaterais dos axônios dos motoneurônios e, em seguida, através de seu próprio sistema axonal, fornece conexões inibitórias para os mesmos motoneurônios ou para os da vizinhança. Isso sugere que o sistema motor, assim como os sistemas sensitivos, utiliza o mecanismo da inibição lateral para focalizar ou aumentar a nitidez de seus sinais. Outros interneurônios são responsáveis pela interconexão de um ou de vários segmentos adjacentes da medula em uma direção ascendente ou descendente; estas células são chamadas de *neurônios propriospinais*.

Receptores Sensitivos Musculares – Fusos Musculares e Órgãos Tendíneos de Golgi – e Seus Papéis no Controle Muscular (p. 695)

Função Receptora do Fuso Muscular

A retroalimentação sensitiva dos musculoesqueléticos inclui (1) o comprimento atual do músculo; e (2) a tensão atual no músculo. O valor do comprimento é derivado de um *fuso muscular*, enquanto a tensão é sinalizada por um *órgão tendíneo de Golgi*.

Um *fuso muscular* tem de 3 a 10 mm de comprimento e consiste em 3 a 12 finas fibras musculares intrafusais que são, na verdade, fibras musculares estriadas. Cada uma está conectada em suas extremidades distais ao musculoesquelético extrafusal associado. A região central de cada fibra intrafusal é desprovida dos elementos contráteis actina-miosina e, em vez disso, forma uma cápsula contendo vários

núcleos. Quando os núcleos estão arranjados mais ou menos linearmente, a fibra é chamada de *fibra em cadeia nuclear*; quando os núcleos estão simplesmente agregados ou agrupados na região central, a fibra é chamada de *fibra saconuclear*. Normalmente, um fuso muscular contém de uma a três fibras saconucleares e de três a nove fibras em cadeia nuclear. Os elementos contráteis localizados distalmente em cada fibra intrafusal são inervados pelos *axônios dos motoneurônios gama* relativamente pequenos.

Dois tipos de fibras sensitivas estão associadas a fibras intrafusais do fuso muscular. Uma é chamada de *terminação primária* ou terminação ânulo-espiral. A terminação primária é um tipo de fibra sensitiva primária Ia mielinizada com um diâmetro médio de 17 μm e uma velocidade rápida de condução de 70 a 120 m/seg. Normalmente, um fuso também possui, pelo menos, uma terminação do tipo II, secundária ou em buquê, que apresenta um diâmetro médio de 8 μm, é levemente mielinizada e conduz com uma velocidade mais lenta do que as fibras tipo Ia. A terminação primária se enrola em volta de uma região central (nuclear) tanto da fibra intrafusal saconuclear quanto da cadeia nuclear, enquanto a terminação secundária forma inúmeros pequenos ramos terminais que se agrupam em volta da região nuclear apenas das fibras intrafusais em cadeia nuclear.

Respostas Dinâmicas e Estáticas do Fuso Muscular (p. 695)

Quando a região central de um fuso é distendida *lentamente*, o número de impulsos tanto nas terminações primárias quanto nas secundárias aumenta na proporção do grau de

estiramento; isso é chamado de *resposta estática*. Como as fibras em cadeia nuclear são inervadas tanto pelas fibras sensitivas primárias quanto pelas secundárias, acredita-se que a resposta estática seja mediada por essas fibras intrafusais.

Quando o comprimento de um fuso é aumentado *subitamente*, a fibra sensitiva primária mostra uma resposta vigorosa, que é chamada de *resposta dinâmica*, a qual parece sinalizar a velocidade da mudança no comprimento. Como a maioria das fibras em saconuclear está principalmente associada a terminações primárias, presume-se que sejam responsáveis pela resposta dinâmica.

Controle da Intensidade das Respostas Estática e Dinâmica pelos Nervos Motores Gama

Os motoneurônios gama estão divididos em duas categorias com base no tipo de fibra intrafusal que eles inervam. Os motoneurônios gama que se distribuem para as fibras saconuclear são chamados de *dinâmicos*, enquanto os que se distribuem para as fibras em cadeia nuclear são *estáticos*. A estimulação de um motoneurônio gama dinâmico reforça apenas a resposta dinâmica, e a estimulação do motoneurônio gama estático reforça a estimulação da resposta estática.

Os fusos musculares mostram um nível contínuo, ou de fundo, de atividade que pode ser modulada para cima (aumento dos disparos) ou para baixo (diminuição dos disparos), de acordo com a atividade muscular em andamento.

Reflexo do Estiramento Muscular (p. 696)

As fibras sensitivas tipo Ia entram na medula espinal através das raízes posteriores e originam ramos que ou terminam na medula próximo de seu nível de entrada ou ascendem para o cérebro. Aquelas que terminam na medula fazem sinapse diretamente (monossinápticas) com motoneurônios alfa no corno anterior, que inervam as fibras extrafusais no *mesmo* músculo onde as fibras sensitivas primárias se originaram. Esse circuito é o substrato para o *reflexo do estiramento*. Este reflexo tem dois componentes: uma fase dinâmica, enquanto o fuso está sendo distendido, e uma fase estática, quando o músculo parou de aumentar de comprimento e alcançou um novo comprimento estático. Uma função importante do reflexo do estiramento é seu *efeito atenuador* sobre os movimentos oscilatórios ou espasmódicos. Na ausência do funcionamento normal dos mecanismos sensitivos do fuso, aparece uma contração repetitiva não usual dos músculos chamada *clônus*.

Papel do Fuso Muscular na Atividade Motora Voluntária(p. 698)

Cerca de 31% dos axônios motores distribuídos para qualquer músculo derivam dos motoneurônios gama. Entretanto, quando os sinais são transmitidos do córtex motor ou de outros centros de controle, os motoneurônios alfa e gama são *coativados*. A estimulação dos motoneurônios gama, durante a contração de um músculo, mantém a sensibilidade do fuso e evita que ele “relaxe” e interrompa seu fluxo de saída. O sistema de motoneurônios gama é mais

influenciado pelas projeções descendentes das regiões facilitadoras da formação reticular do tronco cerebral, que, por sua vez, são influenciadas pelo fluxo de saída do cerebelo, dos núcleos da base e do córtex cerebral, bem como pelas fibras dolorosas espinorreticulares ascendentes.

Aplicações Clínicas do Reflexo de Estiramento (p. 698)

O médico pode avaliar o estado geral da atividade reflexa testando o reflexo do estiramento em várias articulações-chave. Por exemplo, a percussão do tendão patelar no joelho distende fusos no quadríceps e normalmente desencadeia uma contração reflexa daquele grupo muscular (reflexo do estiramento), que produz uma oscilação do joelho. Um reflexo muito forte ou muito brusco pode indicar um tipo de problema, enquanto um reflexo fraco ou ausente sugere outros problemas.

O *clônus*, contração alternante dos músculos agonistas e antagonistas que cruzam uma articulação, é um sinal de função anormal do reflexo do estiramento. Esse sinal é frequentemente proeminente no tornozelo, onde a flexão dorsal rápida e mantida induzida pelo examinador pode desencadear movimentos oscilatórios (flexão e extensão alternadas) sustentados do pé na articulação do tornozelo. Esse é um sinal de que os circuitos da medula espinal que medeiam o reflexo do estiramento não estão sendo apropriadamente influenciados pelas projeções descendentes do cérebro.

Reflexo Tendíneo de Golgi (p. 699)

O órgão tendíneo de Golgi é um receptor encapsulado por meio do qual um pequeno feixe de fibras tendinosas musculares passa imediatamente antes de sua inserção no osso. As fibras sensitivas mesclam-se e entrelaçam-se com as fibras tendinosas e são estimuladas quando a *tensão* imposta pela contração muscular é aumentada. Assim como o fuso muscular, o órgão tendíneo de Golgi responde vigorosamente quando submetido a estiramento (resposta dinâmica) e, em seguida, acomoda-se em um estado de equilíbrio proporcional ao grau de tensão (resposta estática).

Os Sinais do Órgão Tendíneo de Golgi são Conduzidos por Fibras Mielinizadas Tipo Ib, que Conduzem Quase tão Rapidamente Quanto as Fibras Tipo Ia dos Fusos Musculares.

Ao entrar na medula, estas fibras formam ramos, com alguns terminando localmente no grupo de interneurônios e outros entrando em uma longa via ascendente. Os interneurônios inibidores locais ligam os impulsos do órgão tendíneo de Golgi aos motoneurônios alfa, que inervam os músculos com os quais o órgão tendíneo está associado. Ao contrário do que ocorre com os impulsos do fuso muscular, que excitam os motoneurônios a ele relacionados, o órgão tendíneo de Golgi *inibe* os motoneurônios, inervando o músculo com o qual o órgão tendíneo está associado. Essa retroalimentação negativa evita a lesão do músculo quando ele excede o limite superior de tensão. Além disso, através de suas projeções ascendentes, os órgãos tendíneos de Golgi fornecem impulsos

para o cerebelo e para as áreas motoras do córtex cerebral utilizadas por esses centros para controlar os movimentos.

Reflexo Flexor e Reflexos de Retirada (p. 700)

O *reflexo de retirada (flexor)* é desencadeado por receptores da dor, em geral, os localizados na pele. Os músculos ativados são aqueles necessários para afastar a parte do corpo dos estímulos dolorosos. Normalmente, esses são os músculos flexores nos membros, porém o reflexo não está limitado a esses músculos. As fibras sensitivas que transportam esses sinais terminam nos grupos de interneurônios da medula espinal, e a maior parte delas fornece impulsos excitatórios para os motoneurônios apropriados no corno anterior, enquanto outras inibem os motoneurônios que inervam os músculos antagonistas. Este último mecanismo é chamado de *inibição recíproca.*

Reflexo Extensor Cruzado (p. 701)

O *reflexo extensor cruzado* ocorre, com frequência, em conjunção com o reflexo flexor. Para afastar um membro de um estímulo doloroso, pode ser necessário o apoio de uma ou mais partes do corpo. Por exemplo, para afastar um pé de um estímulo doloroso, é necessário que o outro pé sustente todo o corpo. Nessa situação, os interneurônios que recebem o sinal doloroso que chega do pé podem se projetar através da linha média para excitar os motoneurônios contralaterais apropriados para sustentar o corpo; com frequência, eles são motoneurônios extensores. É também possível, se a

extremidade inferior for inicialmente afetada pelo estímulo doloroso, que os impulsos se disseminem para níveis mais rostrais da medula através dos neurônios propriospinais, que fazem sinapse com os motoneurônios, inervando a musculatura da extremidade superior necessária para estabilizar o corpo.

Reflexos de Postura e Locomoção (p. 702)

Reflexos Posturais e Locomotores da Medula

Em animais de experimentação nos quais a medula foi isolada do resto do cérebro por uma transecção no nível cervical, certos padrões motores reflexos são liberados dos mecanismos normais de controle descendente pelo cérebro.

- A pressão contra um apoio para o pé faz com que o membro se estenda contra a pressão aplicada. Em alguns animais, quando mantidos sobre os quatro membros, esse reflexo pode gerar força muscular suficiente para sustentar todo o corpo. Esse reflexo é chamado de *reação de sustentação positiva.*
- De forma similar, quando um animal com uma transecção na medula cervical é colocado sobre um lado do corpo, ele tenta se levantar para ficar em uma posição ereta, embora essa manobra raramente seja bem-sucedida. Esse reflexo é chamado de *reflexo de correção medular.*
- Se um animal com a medula transeccionada for suspenso em uma esteira rolante de modo que cada um dos membros possa tocar a superfície da esteira, todos os quatro membros se moverão de uma maneira sincrônica e

coordenada como se o animal estivesse tentando andar na esteira.

Essas observações indicam que circuitos intrínsecos da medula espinal são capazes de gerar movimentos em uma única extremidade, em um par de extremidades ou nas quatro extremidades. Esses circuitos envolvem conexões entre os motoneurônios flexores e extensores em um único segmento medular, através da linha média, e rostralmente e caudalmente através do sistema propriospinal.

Transecção da Medula Espinal e Choque Medular (p. 704)

Quando a medula é transeccionada, todas as funções abaixo da transecção se tornam substancialmente deprimidas; isso é chamado de *choque medular*. A situação pode persistir por algumas horas, dias ou semanas. Acredita-se que ela represente um período durante o qual a excitabilidade dos neurônios medulares esteja muito reduzida por causa da perda de todas as projeções descendentes. Assim como em outras áreas do sistema nervoso, os neurônios afetados recuperam gradualmente sua excitabilidade à medida que se reorganizam e se adaptam aos novos níveis de impulsos sinápticos reduzidos.

Alguns dos sintomas mais comuns que aparecem durante o choque medular incluem:

- A *pressão sanguínea arterial pode cair significativamente,* indicando que o fluxo de saída do sistema nervoso *simpático* está completamente interrompido.

- *Todos os reflexos musculares esqueléticos não são funcionais.* Nos seres humanos, de 2 semanas a vários meses podem ser necessários para que a atividade reflexa retorne ao normal. Se a transecção for incompleta e algumas vias descendentes permanecerem intactas, alguns reflexos se tornam hiperativos.
- *Os reflexos autônomos sacros que regulam a função da bexiga e do intestino podem ser suprimidos por várias semanas.*

CAPÍTULO 55

Controle da Função Motora Cortical e pelo Tronco Cerebral

Essencialmente, cada movimento proposital ou voluntário que um indivíduo decide fazer de forma consciente tem, pelo menos, algum componente controlado pelo córtex cerebral. Entretanto, nem todo movimento é "voluntário", e muito do controle sobre os músculos e sobre sua atividade coordenada envolve uma variedade de centros cerebrais – incluindo os núcleos da base, o cerebelo, o tronco cerebral e a medula espinal – que trabalham em conjunto com áreas do córtex cerebral.

Córtex Motor e Trato Corticospinal (p. 705)

Córtex Motor Primário

O córtex motor primário está localizado no lobo frontal dentro do giro imediatamente anterior ao sulco central, chamado de *giro pré-central* ou *área 4 de Brodmann*. Há muitos anos, durante procedimentos neurocirúrgicos em seres humanos, Penfield e Rasmussen descobriram que a estimulação de pontos no giro pré-central levava a movimento ou à ativação de músculos em várias partes do corpo. Eles observaram que a ativação muscular era organizada *somatotopicamente* nesse giro e que a estimulação da porção mais lateral causava ativação dos músculos da cabeça e do pescoço; a ativação da porção intermediária levava a movimentos na mão, no braço ou no ombro; e a estimulação da porção medial do giro causava ativação dos músculos do tronco e da extremidade inferior. Em alguns pontos de estimulação, alguns músculos individuais eram ativados, enquanto em outros um grupo de músculos era ativado.

Área Pré-motora (p. 706)

Imediatamente anterior à porção lateral do córtex motor primário, está o *córtex pré-motor*. Esse córtex forma uma parte da *área 6 de Brodmann* e contém um mapa organizado somatotopicamente da musculatura do corpo. A estimulação nesse córtex, entretanto, produz normalmente movimentos que envolvem grupos de músculos. Por exemplo, o braço e o ombro podem ser ativados para a mão realizar determinada tarefa.

Área Motora Suplementar (p. 706)

A *área motora suplementar* está localizada na porção medial da área 6 na convexidade dorsal e na parte medial do hemisfério imediatamente anterior à porção da extremidade inferior do giro pré-central. A estimulação aqui exige uma maior intensidade e causa, tipicamente, ativação muscular bilateral, envolvendo normalmente as extremidades superiores.

Algumas Áreas Especializadas no Controle Motor Encontradas no Córtex Motor Humano (p. 706)

- *Área de Broca (área motora da fala)* situa-se imediatamente anterior à porção da face do córtex motor primário próximo ao sulco lateral. A atividade nessa área envolve a musculatura necessária para converter simples expressões vocais em palavras inteiras e sentenças completas.
- *O campo ocular frontal (área 8 de Brodmann)* também se situa imediatamente anterior ao giro pré-central, porém um pouco mais dorsalmente à área de Broca. Essa região cortical controla os movimentos oculares necessários para desviar o olhar de um objeto para outro.
- Uma *área de rotação da cabeça* associada com o campo ocular frontal está ligada funcionalmente à área 8 e serve para possibilitar os movimentos da cabeça relacionados ao movimento ocular.
- Uma área relacionada com o controle dos *movimentos finos da mão* está localizada no córtex pré-motor imediatamente anterior à região da mão da área 4. Quando essa área é

lesada, os músculos da mão não ficam paralisados, porém certos movimentos são perdidos; isso é chamado de *apraxia motora*.

Transmissão dos Sinais do Córtex Motor para os Músculos (p. 707)

Trato Corticospinal (Piramidal)

Via Primária de Saída de Impulsos do Córtex Motor.

O trato corticospinal se origina principalmente do córtex motor primário (30%) e do córtex pré-motor (30%); o restante está dividido entre outras áreas, incluindo o córtex somatossensitivo primário (giro pós-central), o córtex suplementar, áreas do lobo parietal e porções do giro do cíngulo. Depois de deixar o córtex, os axônios desse trato entram no braço posterior da cápsula interna e passam caudalmente através do tronco cerebral para a superfície ventral do bulbo, onde eles estão contidos nas pirâmides bulbares. Na junção do bulbo com a medula espinal, a maioria das fibras cruza a linha média para entrar no funículo lateral da medula espinal e formar o *trato corticospinal lateral*, que se estende por toda a extensão da medula. As fibras que não cruzam continuam até a medula espinal torácica no *trato corticospinal ventral*.

As maiores fibras no trato piramidal possuem cerca de 16 μm de diâmetro e acredita-se que se originem das células gigantes de Betz encontradas no giro pré-central. Há cerca de 34.000 células de Betz, e o número total de fibras no trato

corticospinal é de cerca de um milhão, assim as fibras grandes representam apenas cerca de 3% de todo o trato.

Outras Vias de Fibras do Córtex Motor

Além das projeções para a medula espinal, ramos do trato de fibras piramidais alcançam muitas outras áreas, incluindo o caudado, o putame, o núcleo rubro, a formação reticular, os núcleos pontinos basais e a oliva inferior. As projeções para o núcleo rubro podem oferecer uma via alternativa para o córtex motor influenciar a medula espinal através do trato rubrospinal, se os axônios corticospinais estiverem lesados em um nível caudal ao núcleo rubro.

Vias Que Chegam ao Córtex Motor (p. 708)

É também importante considerar as áreas do cérebro que fornecem *impulsos* para as áreas motoras que originam o sistema corticospinal; elas são as áreas circundantes do córtex no mesmo hemisfério e no contralateral, incluindo o córtex somatossensitivo e as fibras de uma variedade de núcleos talâmicos que transportam informações das vias somatossensitivas ascendentes, do cerebelo, dos núcleos da base e do sistema reticular ativador.

Excitação das Áreas de Controle Motor da Medula Espinal pelo Córtex Motor Primário e pelo Núcleo Rubro (p. 709)

Assim como os neurônios no córtex visual, aqueles no córtex motor estão organizados em módulos verticais. Cada unidade vertical pode controlar a atividade de um grupo

sinérgico de músculos ou de um músculo individual. Estima-se que 50 a 100 neurônios piramidais precisam ser ativados simultaneamente ou em uma rápida sucessão para causar uma contração muscular. Com frequência, se um sinal forte é necessário para causar uma ativação muscular inicial, um sinal mais fraco é capaz de manter a contração por períodos mais prolongados daí por diante. O substrato para essa função pode envolver duas populações de neurônios corticais: os neurônios *dinâmicos*, que produzem um alto fluxo de saída por curtos períodos e podem especificar o desenvolvimento da força apropriada necessária para iniciar o movimento; e os neurônios *estáticos*, que disparam um sinal menos intenso em uma taxa mais lenta para manter a força da contração. É interessante mencionar que o núcleo rubro também apresenta neurônios com propriedades dinâmicas e estáticas, com a variedade dinâmica superando seus companheiros no córtex e a variedade estática proporcionalmente menor do que a encontrada no córtex.

A Retroalimentação Somatossensitiva para o Córtex Motor Ajuda no Controle da Precisão da Contração Muscular (p. 710)

Os sinais que se originam nos fusos musculares, nos órgãos tendíneos de Golgi e na pele próxima das articulações onde o movimento ocorre são transportados para o córtex motor e influenciam o fluxo de saída daquele córtex. Em geral, o impulso somatossensitivo tende a reforçar a atividade do córtex motor. Por exemplo, quando um objeto é apreendido pelos dedos, a compressão da pele pelo objeto tende a causar uma

excitação adicional dos músculos e um aperto dos dedos em volta do objeto.

Estimulação dos Neurônios Motores Espinais

Um grande número de fibras corticospinais termina nas dilatações cervical e lombossacra da medula espinal; isso provavelmente reflete o controle sobre os músculos das extremidades superiores e inferiores exercido por esse sistema. A maior parte do impulso cortical está focalizada no grupo de interneurônios espinais, porém, aparentemente, alguns axônios corticospinais fazem sinapse direto com neurônios motores do corno anterior. É importante reconhecer que o sistema corticospinal pode transportar "sinais de comando" que ativam padrões de movimento cuja composição é determinada pelos agregados de interneurônios espinais. De forma similar, não é necessário que os sinais corticospinais inibam a ação dos músculos antagonistas de forma direta. Isso pode ser conseguido pela ativação dos circuitos medulares intrínsecos que produzem inibição recíproca.

Efeito das Lesões no Córtex Motor ou na Via Corticospinal – O "Acidente Vascular"

Um *acidente vascular* é causado pela ruptura de um vaso sanguíneo que sangra dentro do cérebro ou pela trombose de um vaso que produz isquemia local no tecido cerebral vizinho. Quando qualquer um desses eventos envolve o córtex motor primário (origem do trato corticospinal), os déficits motores resultantes são caracterizados pela perda do controle voluntário dos movimentos discretos envolvendo as porções distais das extremidades, em particular, dos dedos e

das mãos. Isso não significa que os músculos estejam completamente paralisados, porém, ao invés disso, que o controle dos movimentos finos foi perdido. Além disso, os movimentos posturais ou o posicionamento grosseiro dos membros podem não estar afetados. Entretanto, os acidentes vasculares corticais hemorrágicos ou isquêmicos envolvem normalmente mais locais que apenas o córtex motor primário. Quando a lesão tecidual se estende para além do córtex primário e envolve neurônios que se projetam para o caudado, para o putame ou para a formação reticular, ocorrem sintomas característicos como hiperreflexia, hipertonia e espasticidade.

Papel do Tronco Cerebral no Controle da Função Motora

Sustentação do Corpo Contra a Gravidade – Papéis dos Núcleos Reticulares e Vestibulares (p. 711)

As áreas pontinas e bulbares da formação reticular funcionam opondo-se umas às outras através de suas contribuições para o sistema reticulospinal. Os níveis pontinos tendem a excitar os músculos antigravitacionais, enquanto os níveis medulares os inibem. Os níveis pontinos são fortemente ativados pelas fibras somatossensitivas ascendentes, pelos núcleos vestibulares e pelos núcleos cerebelares. Quando atuam sem a oposição dos níveis bulbares, a excitação dos músculos antigravitacionais é forte o suficiente para sustentar o corpo. Por outro lado, a influência inibitória derivada das fibras reticulospinais bulbares é fortemente influenciada pelos impulsos do córtex cerebral e do núcleo

rubro. Assim, os sistemas pontino e bulbar podem ser seletivamente ativados ou desativados para produzir a excitação ou inibição desejada dos músculos antigravitacionais.

Papel dos Núcleos Vestibulares para Excitar os Músculos Antigravitacionais (p. 712)

O núcleo vestibular lateral transmite sinais excitatórios (principalmente através do trato vestibulospinal lateral) que excitam fortemente os músculos antigravitacionais. Esse sistema é mais fortemente influenciado pelo aparelho sensitivo vestibular e utiliza os músculos antigravitacionais para manter o equilíbrio.

O Animal Descerebrado Desenvolve Rigidez Espástica

Quando o tronco cerebral é seccionado perto dos níveis médio-coliculares, deixando intactos os tratos reticulospinal e vestibulospinal, desenvolve-se uma condição conhecida como *rigidez de descerebração*. Ela é caracterizada por hiperatividade nos músculos antigravitacionais, primariamente no pescoço, no tronco e nas extremidades. A ativação dos músculos antigravitacionais não recebe oposição porque os tratos corticospinal e rubrospinal foram seccionados, junto com a ativação cortical das fibras reticulospinais bulbares. Embora a ação cortical no sistema reticulospinal pontino também esteja interrompida, há ativação residual suficiente por outros impulsos excitatórios, como as vias somatossensitivas ascendentes e os núcleos cerebelares. O exame dos músculos antigravitacionais revela que seus reflexos do estiramento estão bastante reforçados e diz-se que eles mostram

espasticidade. Acredita-se que a influência descendente das fibras reticulospinais pontinas afeta primariamente os motoneurônios gama. Isso tem como base os experimentos com animais nos quais a secção das raízes dorsais nessa situação elimina a hiperatividade nos músculos antigravitacionais. A ativação reforçada nesses músculos é dependente da ação do impulso do motoneurônio gama para os fusos musculares e do aumento resultante da atividade das fibras aferentes primárias Ia.

Sensações Vestibulares e Manutenção do Equilíbrio

Aparelho Vestibular (p. 713)

Os órgãos sensitivos para a sensibilidade vestibular estão localizados em um sistema de câmaras ósseas na porção petrosa do osso temporal. Cada compartimento ósseo abriga uma câmara membranosa ou estrutura tubular que contém células ciliadas sensitivas e extremidades terminais das fibras sensitivas primárias do oitavo nervo craniano que se dirigem ao cérebro. As estruturas membranosas incluem três canais ou dutos semicirculares e duas câmaras maiores; o utrículo e o sáculo.

Função do Utrículo e do Sáculo na Manutenção do Equilíbrio Estático (p. 714)

Dentro de cada utrículo e de cada sáculo, há uma pequena estrutura especializada chamada de *mácula*. Ela é uma área aplanada com diâmetro de cerca de 2 mm, que se situa no

plano horizontal na superfície inferior do utrículo e no plano vertical no sáculo. A superfície de cada mácula é recoberta por uma camada gelatinosa, na qual estão embebidos cristais de carbonato de cálcio chamados *estatocônios*.

A mácula contém células de sustentação e células ciliadas sensitivas que fazem protrusão para cima dentro da camada gelatinosa. Cada célula contém de 50 a 70 estereocílios e um grande cinocílio. O último é sempre o cílio mais alto e está posicionado excentricamente para um lado da superfície apical da célula ciliada. Os estereocílios se tornam progressivamente mais curtos na direção do lado oposto do cinocílio. Minúsculos filamentos conectam a ponta de cada cílio com o cílio adjacente e servem para abrir os canais iônicos na membrana do cílio, que está banhada pelo líquido endolinfático. Quando os estereocílios são inclinados na direção do cinocílio, os canais iônicos são abertos, os íons entram na célula a partir da endolinfa e a célula é despolarizada. De forma oposta, o movimento dos estereocílios para longe do cinocílio resulta em fechamento dos canais da membrana e hiperpolarização da célula. Em cada mácula, grupos de cílios de células ciliadas estão orientados em direções específicas, de modo que alguns são estimulados e outros inibidos pelo movimento da cabeça em qualquer direção. O cérebro reconhece os padrões de excitação e de inibição nas fibras sensitivas e traduz esse padrão na orientação da cabeça. O utrículo e o sáculo são sensíveis à *aceleração linear* (porém não à velocidade linear). Quando a cabeça se acelera em qualquer plano com relação à gravidade, os estatocônios desviam e deslocam os cílios das células

ciliadas em uma direção específica, que despolariza algumas células e hiperpolariza outras.

Detecção da Rotação da Cabeça pelos Dutos Semicirculares (p. 715)

Os três canais semicirculares membranosos são denominados *canais anterior, posterior* e *lateral*; cada um está orientado em ângulos retos em relação ao outro, de modo que representam os três planos no espaço. O canal lateral está no plano horizontal verdadeiro quando a cabeça é inclinada para frente em 30°, enquanto os canais anterior e posterior estão ambos no plano vertical com o canal anterior angulado para mais de 45° e o canal posterior angulado 45° posteriormente. O epitélio sensitivo em cada canal é formado pela *ampola,* composta por células ciliadas sensitivas cobertas por uma pequena crista chamada de *crista ampular*, que faz protrusão para a massa gelatinosa suprajacente, chamada de *cúpula*. Cada canal contém *endolinfa*, que é livre para se mover com a rotação da cabeça; quando ela o faz, a cúpula é defletida em conjunto com os cílios que fazem protrusão nela provenientes das células ciliadas. O movimento em uma direção é despolarizante; o movimento na direção oposta é hiperpolarizante.

Quando a cabeça começa a rodar (aceleração angular), a endolinfa nos canais, por causa de sua inércia, tende a se manter estacionária e produz um fluxo relativo de endolinfa em oposição à rotação da cabeça. A cúpula é defletida, os cílios são deslocados e as células ciliadas são despolarizadas ou hiperpolarizadas, dependendo da direção da deflexão da cúpula. Se a rotação da cabeça persiste na mesma direção, a

endolinfa alcança a mesma direção e a mesma velocidade que a rotação da cabeça, a cúpula não é mais defletida e as células ciliadas não são estimuladas. Quando a rotação cessa, há novamente um fluxo da endolinfa em relação à cúpula (na direção da rotação); algumas células ciliadas se despolarizam e outras se hiperpolarizam. Os canais semicirculares não servem para manter o equilíbrio, porém, ao contrário, sinalizam o início (ou o fim) da rotação da cabeça; eles têm, dessa forma, uma função "preditiva".

Ações Vestibulares Reflexas

- As alterações súbitas na orientação da cabeça resultam em ajustes posturais, os quais são consequência da ativação de receptores no utrículo, no sáculo ou nos canais semicirculares. A ativação das respostas motoras é feita por projeções dos núcleos vestibulares para o trato vestibulospinal.
- Quando a orientação da cabeça se altera, os olhos precisam ser movimentados para manter uma imagem estável na retina. Essa correção é feita por meio de conexões dos canais semicirculares com os núcleos vestibulares, os quais, por sua vez, controlam os neurônios motores do terceiro, quarto e sexto nervos cranianos através de projeções que correm pelo fascículo longitudinal medial.
- Os proprioceptores nos músculos e nas articulações do pescoço fornecem impulsos para os núcleos vestibulares que compensam a sensação de desequilíbrio quando o pescoço é inclinado.

- Os impulsos do sistema visual, que sinalizam um leve desvio na posição da imagem na retina, são efetivos para manter o equilíbrio quando o sistema vestibular é lesado.

Conexões Neuronais do Aparelho Vestibular com o Sistema Nervoso Central (p. 716)

Os núcleos vestibulares estão amplamente conectados com os componentes da formação reticular do tronco cerebral. Essas vias são utilizadas para regular os movimentos dos olhos por meio do fascículo longitudinal medial e para controlar a postura do tronco e dos membros em conjunto com os tratos vestibulospinais. As primeiras conexões funcionam para manter os olhos em um alvo quando a orientação da cabeça se altera. A percepção do movimento da cabeça e do corpo é conseguida por meio de impulsos vestibulares para o tálamo, que, em seguida, os projeta para o córtex cerebral. Sabe-se pouco sobre a anatomia e a função dessa via.

O sistema vestibular também mantém extensas projeções para o cerebelo, e dele recebe projeções. O lóbulo flóculo-nodular do cerebelo está relacionado com a função do canal semicircular e, quando é afetado por lesões, causa perda do equilíbrio durante as alterações rápidas na direção do movimento da cabeça. A úvula do cerebelo desempenha um papel similar em relação ao equilíbrio estático.

CAPÍTULO 56

Contribuições do Cerebelo e dos Núcleos da Base para o Controle Motor Geral

Cerebelo e suas Funções Motoras (p. 719)

O cerebelo é especialmente vital para o controle dos movimentos rápidos. A lesão do cerebelo normalmente não produz paralisia muscular, mas, em vez disso, causa uma instabilidade no uso dos músculos afetados de uma forma rápida, suave e coordenada.

Áreas Anatômicas Funcionais do Cerebelo (p. 720)

O cerebelo consiste em um córtex de três camadas circundando quatro pares de núcleos localizados centralmente.

O córtex superficial mostra várias dobras chamadas de folhas, que são similares aos giros do córtex cerebral. O córtex cerebelar está dividido em três principais subdivisões: *lobos anterior, posterior e flóculo-nodular*. Os lobos anterior e posterior estão ainda mais divididos no plano sagital em uma porção na linha média: o *verme*; uma porção ligeiramente mais lateral com bordas mal definidas, a *zona intermediária*; e, mais lateralmente, os grandes *hemisférios laterais*.

O verme e a zona intermediária contêm um mapa somatotópico da superfície corporal que reflete os impulsos sensitivos dos músculos, dos tendões, das cápsulas articulares e de alguns receptores cutâneos.

Os hemisférios laterais recebem impulsos primariamente do córtex cerebral por meio dos núcleos na base da ponte, sendo que porções de cada hemisfério mostram uma organização somatotópica fraturada. Isso significa que algumas regiões do corpo estão espacialmente segregadas de suas partes adjacentes. Por exemplo, um local do membro inferior pode estar localizado adjacente a uma porção da face, e algumas regiões do corpo estão representadas em mais de um lugar.

Os núcleos do cerebelo incluem: o *núcleo do fastígio* ou medial; os núcleos *globoso* e *emboliforme,* também chamados de núcleos interpósitos; e o núcleo lateral ou *denteado*. O fluxo de saída desses núcleos é dirigido para o córtex cerebral através do tálamo e para o tronco cerebral.

Circuito Neuronal do Cerebelo (p. 721)

Vias que Levam (Aferentes) os Impulsos para o Cerebelo (p. 721)

- A maior projeção aferente, o sistema *pontocerebelar,* origina-se dos núcleos da base da ponte. Quase todas as regiões do córtex cerebral se projetam para células nos núcleos pontinos, os quais, por sua vez, originam os axônios pontocerebelares. Essa é a rota primária por meio da qual as informações são transmitidas para o cerebelo.
- As projeções *olivocerebelares* originam-se nos núcleos olivares inferiores.
- As fibras *espinocerebelares* originam-se na medula espinal ou no bulbo.
- As fibras *reticulocerebelares* originam-se de uma variedade de grupos celulares no tronco cerebral.
- As fibras *vestibulares* originam-se dos núcleos vestibulares e do aparelho sensitivo vestibular.

Sinais que Saem (Eferentes) do Cerebelo (p. 722)

- As porções da linha média (verme) do córtex cerebelar projetam-se para o núcleo do fastígio (medial) cerebelar e, em seguida, para os núcleos vestibulares e para a formação reticular.
- O córtex da zona intermediária projeta-se para os núcleos globoso e emboliforme (núcleos interpósitos) e, em seguida, para os núcleos ventrolateral e ventral anterior do tálamo. Do tálamo, os sinais são transmitidos para o córtex cerebral e para os núcleos da base.
- Os hemisférios laterais projetam-se para o núcleo denteado (lateral) cerebelar e, sem seguida, para os núcleos

ventrolateral e ventral anterior do tálamo, que se projetam para o córtex cerebral.

Unidade Funcional do Córtex Cerebelar – As Células de Purkinje e a Célula Nuclear Profunda (p. 722)

Os três estratos (camadas) do córtex cerebelar, começando com o mais próximo da superfície pial, são o *estrato molecular*, o estrato purkinjense *(das células de Purkinje)* e o estrato *granular*. O circuito básico através do córtex cerebelar, que é repetido cerca de 30 milhões de vezes, é mostrado na Figura 56.1. O tipo celular principal é a célula de Purkinje, que recebe os impulsos em sua rede dendrítica em forma de leque, localizada no estrato molecular. Os impulsos são oriundos de duas fontes principais: (1) *fibras trepadeiras,* que se originam das células do complexo olivar inferior; e (2) *fibras paralelas,* que representam os axônios das células granulares. As células granulares recebem impulsos das *fibras musgosas*, formadas por todos os outros sistemas aferentes cerebelares. Recentemente, entretanto, demonstrou-se que outra classe de fibras aferentes aparentemente forma contato sináptico com as células de Purkinje – *fibras de camadas múltiplas* – originadas dos grupos celulares com aminas biogênicas, como o *locus ceruleus*, e outros núcleos, incluindo porções do hipotálamo.

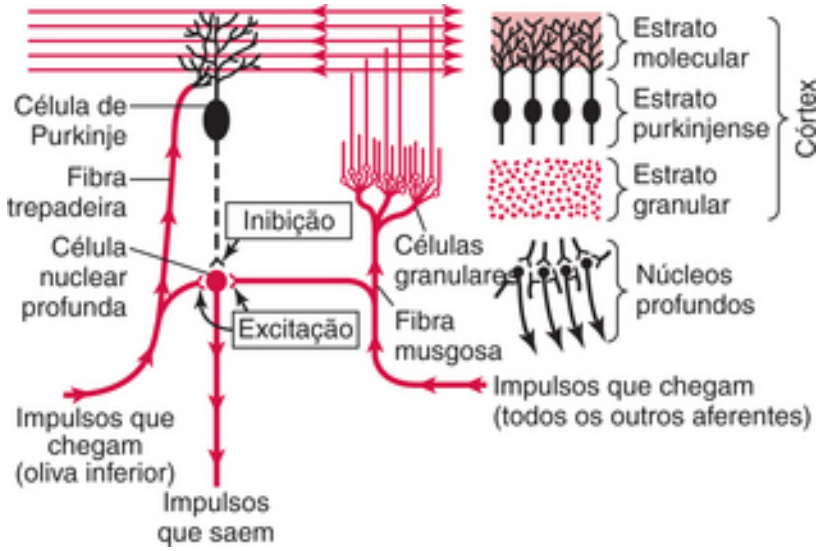


Figura 56-1 O lado esquerdo da figura mostra o circuito neuronal básico do cerebelo, com os neurônios excitatórios mostrados em vermelho e a célula de Purkinje (um neurônio inibidor) mostrada em preto. À direita, é mostrada a relação física dos núcleos cerebelares profundos com o córtex cerebelar com seus três estratos (camadas).

O circuito cerebelar fundamental é completado pelo axônio da célula de Purkinje, que forma contato sináptico em um dos núcleos cerebelares, embora uns poucos axônios de Purkinje se estendam aos núcleos vestibulares. A transmissão dos sinais através do circuito fundamental é influenciada por três considerações adicionais:

1. As células de Purkinje e as células dos núcleos cerebelares mostram um alto nível de atividade de fundo, que pode ser modulada para cima ou para baixo.
2. As células dos núcleos centrais recebem impulsos excitatórios diretos das fibras trepadeiras e da maioria dos sistemas de fibras musgosas, enquanto os impulsos das células Purkinje são inibidores.

3. Três outros interneurônios inibidores (células em cesta, células estreladas, células de Golgi) no córtex cerebelar também influenciam a transmissão dos sinais através do circuito fundamental.

Função do Cerebelo no Controle Motor Geral (p. 725)

O Cerebelo Possui Função de Liga/Desliga.

Em quase todos os movimentos, determinados músculos têm que ser rapidamente ligados e em seguida rapidamente desligados. Como as fibras aferentes musgosas e trepadeiras podem formar contato excitatório direto com células nucleares cerebelares (os neurônios do fluxo de saída do cerebelo), é possível que essas conexões estabeleçam o sinal para ligar. Entretanto, as fibras musgosas e trepadeiras aferentes também passam através do córtex cerebelar, onde elas podem ativar as células de Purkinje que inibem os neurônios nucleares cerebelares e, dessa maneira, especificam o sinal para desligar. Essa teoria tem algum mérito porque se sabe que as lesões cerebelares produzem uma incapacidade de realizar movimentos alternados rápidos (p. ex., pronação e supinação do punho). Essa deficiência é conhecida como *disdiadococinesia.*

As Células de Purkinje Podem Aprender a Corrigir Erros Motores.

Foi proposto que o papel dos impulsos da fibra trepadeira para uma célula de Purkinje é modificar a sensibilidade da célula aos impulsos da fibra paralela. O impulso da fibra

trepadeira é mais vigoroso quando ocorre um desajuste entre o resultado antecipado de um movimento e seu resultado real. À medida que o movimento é praticado, o desajuste declina e a atividade da fibra trepadeira começa a retornar ao seu nível anterior de atividade. Durante o período de aumento da atividade da fibra trepadeira, a célula de Purkinje pode se tornar mais ou menos responsiva aos estímulos da fibra paralela.

O Vestíbulo-Cerebelo se Junta com o Tronco Cerebral e com a Medula Espinal para Regular o Equilíbrio e a Postura.

O vestíbulo-cerebelo é uma combinação do flóculo e do nódulo do cerebelo e de certos núcleos vestibulares do tronco cerebral. Acredita-se que o papel desses componentes cerebrais seja calcular a velocidade e a direção do movimento, isto é, onde o corpo estará nos próximos poucos milissegundos. Esse cálculo é a chave para a execução da próxima sequência de movimento ou para manter o equilíbrio. Como esse circuito vestíbulo-cerebelar está associado principalmente aos músculos axiais e da cintura, o sistema parece estar primariamente envolvido no ajuste e na manutenção da postura apropriada para um movimento.

O Espino-Cerebelo Está Envolvido no Controle dos Movimentos Distais dos Membros.

O espino-cerebelo consiste na zona intermediária dos lobos anterior e posterior junto com a maior parte do verme dos lobos anterior e posterior. É essa porção do córtex cerebelar que recebe o conjunto das projeções medulares espinais

ascendentes (tratos espinocerebelar e cuneocerebelar), em particular, os impulsos dos fusos musculares, dos órgãos tendíneos de Golgi e das cápsulas articulares. A porção também recebe impulsos do córtex cerebral através dos núcleos pontinos, dessa forma, o córtex recebe informações relacionadas a movimentos pretendidos, bem como informações relacionadas aos movimentos em execução.

Essa parte do cerebelo pode estar envolvida na atenuação dos movimentos. Por exemplo, quando um braço é movimentado, esse movimento tem que ser interrompido. Quando as lesões afetam o espinocerebelo, desenvolve-se o excesso do movimento, isto é, o braço pode se estender para além do alvo em uma direção; em seguida, à medida que a correção é feita, o braço pode exagerar no movimento na direção oposta. Isso é, às vezes, interpretado como um *tremor de intenção* ou *de ação.*

Movimentos extremamente rápidos, como os dos dedos de um datilógrafo, são chamados de *movimentos balísticos*. Isso significa que todo o movimento é pré-planejado para iniciar, seguir uma distância específica e, em seguida, parar. Os movimentos oculares sacádicos também são movimentos balísticos. Esses tipos de movimentos são interrompidos quando o espino-cerebelo é lesado. O movimento tem um início lento, sua força de desenvolvimento é fraca e ele é lento ao final; isso resulta em excesso no movimento ou ultrapassagem do ponto.

O Cérebro-Cerebelo Está Envolvido no Planejamento, no Sequenciamento e na Sincronização do Movimento.

Os hemisférios cerebelares laterais recebem o grosso de seus impulsos do córtex cerebral através dos núcleos pontinos e essencialmente não recebem quaisquer projeções direto da medula espinal. Acredita-se que o planejamento de um movimento sequencial pretendido seja transmitido dos córtices pré-motor e sensitivo para a parte basal da ponte e, em seguida, para os núcleos cerebelares e para o córtex do hemisfério lateral. Foi relatado que a atividade do núcleo denteado reflete o movimento que *será* realizado, não o movimento em execução.

Quando o hemisfério lateral é lesado, a sincronização dos movimentos é perdida, ou seja, o movimento seguinte pode começar muito cedo ou muito tarde, e movimentos complexos, como escrever ou correr, são descoordenados e não progridem em uma sequência ordenada. A função de sincronização envolvida na estimativa da progressão dos fenômenos auditivos e visuais pode também estar comprometida. Por exemplo, um indivíduo pode perder a capacidade de predizer, com base no som ou na visão, quão rapidamente um objeto está se aproximando.

Anormalidades Clínicas do Cerebelo (p. 727)

- *Dismetria e ataxia* – movimentos que ultrapassam ou ficam aquém do alvo pretendido. O efeito é chamado de dismetria, e os movimentos anormais são descritos como atáxicos.

- *Passar do ponto* – falha do sinal do movimento em terminar no tempo apropriado, sendo que o membro continua seguindo até depois ou além do alvo pretendido.
- *Disdiadococinesia* – incapacidade de realizar movimentos rápidos e alternantes. A troca de extensão para flexão (ou vice-versa) não está no sequenciamento apropriado.
- *Disartria* – defeito da fala que envolve a progressão inapropriada de uma sílaba para a seguinte, isto é, a fala é arrastada, sendo que algumas sílabas são suprimidas e outras são liberadas muito rapidamente.
- *Tremor de intenção* – um tipo de tremor presente apenas quando um movimento voluntário é tentado e se intensifica à medida que o membro se aproxima de seu alvo.
- *Nistagmo cerebelar* – um tremor dos olhos quando estes tentam fixar-se em um ponto na periferia do campo visual.
- *Hipotonia* – diminuição do tônus muscular nos músculos afetados, acompanhada da diminuição dos reflexos.

Núcleos da Base – Suas Funções Motoras (p. 728)

O termo núcleos da base refere-se à região do cérebro que inclui o *núcleo caudado, o putame, o globo pálido, a substância negra* e o *núcleo subtalâmico*. Essas estruturas estão localizadas profundamente no interior de cada hemisfério cerebral.

Função dos Núcleos da Base na Execução dos Padrões de Atividade Motora – O Circuito do Putame

Os circuitos que interconectam as estruturas que compõem os núcleos da base são intrincados e extremamente complexos. Essas conexões estão representadas na Figura 56.2.

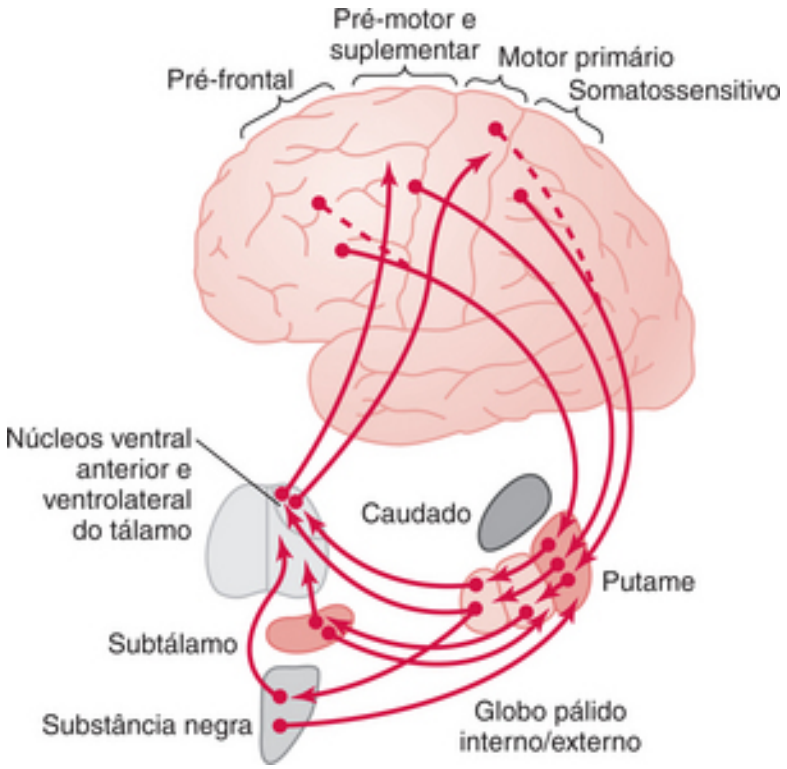


Figura 56-2 Circuito do putame através dos núcleos da base para a execução subconsciente dos padrões aprendidos do movimento.

Em geral, as funções que envolvem o movimento estão primariamente ligadas ao putame em vez de ao núcleo caudado. Os sinais iniciados nos córtices pré-motor e suplementar são transmitidos para o putame e, em seguida, para o globo pálido. Esta estrutura tem subdivisões internas e externas ligadas sinapticamente umas às outras, porém

também se projetam para locais diferentes. O segmento externo está reciprocamente ligado com o núcleo subtalâmico, e o segmento interno se projeta para o tálamo e para a substância negra. Os núcleos motores no tálamo que recebem impulsos do globo pálido se projetam de volta para as regiões pré-motora e motora primária do córtex.

Esse grupo de conexões forma uma série de alças que ligam o córtex motor a porções do putame e do globo pálido. Essas células se projetam, por sua vez, para os núcleos motores do tálamo que transmitem os sinais de volta para o córtex motor. Dentro de cada alça, há dois circuitos, as chamadas vias *direta* e *indireta*. A via direta vai dos neurônios inibitórios no putame para as células no segmento interno do pálido, que, em seguida, projetam-se para os núcleos motores do tálamo. Os neurônios no segmento interno formam um circuito pálido-talâmico inibidor que envolve neurônios tálamo-corticais que se projetam para o córtex motor. O resultado final é a desinibição dos neurônios tálamo-corticais, o que permite a transmissão de impulsos excitatórios do tálamo para o córtex motor. Diz-se que a via direta *reforça* o movimento. Já a *via indireta* envolve uma série de sinais inibitórios transmitidos através do putame e do segmento externo do pálido que normalmente resulta em desinibição das células no núcleo subtalâmico. Os neurônios subtalâmicos são “liberados” e enviam sinais excitatórios para os neurônios do segmento interno do pálido, que fornecem impulsos inibitórios para os núcleos motores do tálamo. Isso resulta em diminuição da ativação talâmica do córtex motor e lentificação da atividade motora iniciada corticalmente. Entretanto, quando essa via é disfuncional (como na doença de Huntington), os neurônios nos núcleos motores

do tálamo não são inibidos pelo segmento interno do pálido, o que permite que os neurônios tálamo-corticais excitem o córtex motor, resultando na produção de movimentos involuntários – movimentos que não são iniciados de forma voluntária pelo paciente e que não podem ser parados. Tanto a via direta quanto a indireta estão ativas quando um movimento voluntário é realizado. Acredita-se que a via *direta* leva à ativação dos músculos necessários para realizar, de forma precisa, o movimento, enquanto a via *indireta* funciona para inibir os músculos que interfeririam no movimento pretendido.

Além da complexa conectividade, o ambiente sináptico nos núcleos da base contém uma grande e não usual diversidade de agentes neurotransmissores, e neurônios individuais do putame e do caudado podem expressar mais de um agente neurotransmissor. Como consequência, as lesões dos núcleos da base originam uma ampla variedade de sinais e sintomas clínicos.

- *Lesão do globo pálido* – movimentos sinuosos da mão e do braço ou da face, chamados de *atetose.*
- *Lesão subtalâmica* – movimentos bruscos (em chicotada) de uma extremidade, chamados de *hemibalismo.*
- *Lesão do putame* – movimentos espasmódicos das mãos ou da face, chamados de *coreia.*
- *Degeneração das células dopaminérgicas da substância negra* – doença de Parkinson, caracterizada por bradicinesia (lentificação dos movimentos), uma marcha arrastada, ausência de expressão facial e tremor de repouso (enrolando cigarro).

O Papel dos Núcleos da Base no Controle Cognitivo das Sequências dos Padrões Motores – O Circuito do Caudado (p. 730)

Assim como o putame, o núcleo caudado recebe densas projeções do córtex cerebral; nesse caso, entretanto, estão primariamente envolvidas as áreas de associação cortical em vez do córtex motor. Os impulsos que saem do núcleo caudado, enviados para o segmento interno do globo pálido e para o tálamo, eventualmente chegam aos córtices pré-frontal, pré-motor e motor suplementar; assim parece que o caudado pode controlar os padrões dos movimentos que estão ligados à memória da experiência prévia. Um exemplo é uma situação na qual um indivíduo é confrontado por uma ameaça. Primeiro, ele reconhece a situação como perigosa com base na experiência prévia. Em seguida, um julgamento é feito para tomar alguma forma de ação em resposta às circunstâncias. Quando o julgamento ou a memória da experiência passada estão associados com movimento, é provável que circuitos através do núcleo caudado estejam envolvidos no controle das ações.

Função dos Núcleos da Base para Mudar a Sequência e Escalonar a Intensidade dos Movimentos (p. 731)

Dois importantes parâmetros de qualquer movimento são a *velocidade* e o *tamanho* do movimento; eles são chamados de funções de sequenciamento e de escalonamento. Ambas as funções estão comprometidas nos pacientes que apresentam lesões nos núcleos da base, em especial, naqueles com lesões

que envolvem o núcleo caudado. Isso está relacionado ao fato de que o córtex parietal posterior (em especial, no hemisfério não dominante) é o local das coordenadas espaciais do corpo e de sua relação com o ambiente externo. Essa parte do córtex se projeta pesadamente no núcleo caudado.

Síndromes Clínicas Resultantes da Lesão dos Núcleos da Base (p. 732)

A Doença de Parkinson Pode Ser Causada pela Perda de Fibras Nervosas Secretoras de Dopamina.

A doença é caracterizada por (1) presença de *rigidez* em muitos grupos musculares, (2) um *tremor presente em repouso* quando não há movimento voluntário em execução, e (3) dificuldade para iniciar o movimento (referida como *acinesia*). Pensa-se que muito da sintomatologia esteja ligada à perda progressiva de células produtoras de dopamina na substância negra. Estes neurônios são conhecidos por se projetarem difusamente para o caudado e para o putame e a gravidade dos sintomas parece ser proporcional ao grau da perda celular na substância negra. A questão do motivo pelo qual esses neurônios degeneram permanece sem resposta até o momento.

Há Vários Métodos para o Tratamento da Doença de Parkinson.

Como a perda celular resulta em diminuição dos níveis de dopamina, *um precursor da dopamina, o L-DOPA*, pode ser administrado para aumentar a disponibilidade de dopamina. Essa substância pode cruzar a barreira hematoencefálica,

enquanto a própria dopamina não pode. Há dois problemas importantes com esse tratamento: (1) nem toda *L*-DOPA alcança consistentemente o cérebro porque tecidos fora do sistema nervoso central são capazes de produzir dopamina; e (2) à medida que mais neurônios degeneram na substância negra, a dose necessária de L-DOPA se altera.

- *L-Deprenil* é inibidor da monoamina oxidase, uma substância que cliva a dopamina depois de sua liberação no cérebro. Ela parece também lentificar a degeneração das células da substância negra e pode ser combinada com a L-DOPA para aumentar a disponibilidade de dopamina.
- O *transplante dos neurônios da substância negra fetal para o caudado e para o putame* foi tentado como uma forma de aumentar os níveis de dopamina, porém teve sucesso limitado. As células transplantadas permanecem viáveis apenas por um curto período de tempo (semanas a meses) e o uso de tecido fetal abortado cria um dilema ético potencial. Linhagens de células em cultura (p. ex., fibroblastos) que tenham sido geneticamente alteradas para produzir a dopamina promissora como alternativa para o transplante fetal.
- Um procedimento chamado de *palidotomia* começa a mostrar resultados positivos. Racionalizou-se que as deficiências motoras observadas nos pacientes com doença de Parkinson são o resultado dos sinais anormais transmitidos do globo pálido para o tálamo. Embora os efeitos diretos da perda de dopamina pareçam estar restritos ao caudado e ao putame, o fluxo de saída destes últimos grupos celulares na forma de axônios, que se projetam para o globo

pálido, está ainda funcional, porém presumidamente alterado de forma importante. Uma abordagem tem sido posicionar um eletrodo no globo pálido próximo de suas vias de saída e fazer uma lesão destrutiva que interrompa a projeção para o tálamo. De forma surpreendente, esse não é um procedimento cirúrgico tecnicamente difícil, e os resultados até então parecem muito bons. Uma ligeira modificação foi tentada: implantar um eletrodo estimulante no globo pálido, em vez de fazer uma lesão destrutiva. Quando ativado pelo paciente, os sinais gerados pelo eletrodo interferem no fluxo de impulsos do pálido para o tálamo; o efeito é praticamente o mesmo da lesão.

A Doença de Huntington É um Desordem Transmitida Geneticamente (Autossômica Dominante).

Normalmente, a doença de Huntington não aparece até a quarta ou quinta década da vida. Ela é caracterizada por movimentos coreiformes (espasmódicos) de certas articulações que progridem gradualmente até o ponto de envolver quase todo o corpo. Demência severa também aparece de forma gradual em conjunto com as deficiências motoras. O substrato neural desse distúrbio é menos compreendido do que o da doença de Parkinson. Acredita-se que envolva a perda de neurônios com ácido gama-aminobutírico (GABA) no caudado e no putame e talvez também uma perda de neurônios com acetilcolina em várias partes do cérebro, incluindo o córtex cerebral. O gene responsável por essa deficiência foi isolado e localizado no braço curto do cromossomo 4. Essa identificação deverá facilitar o desenvolvimento de um tratamento gênico para essa desordem.

Integração das Muitas Partes do Sistema Total de Controle Motor (p. 733)

- *Nível da medula espinal.* Os padrões de movimentos que envolvem quase todos os músculos do corpo são organizados na medula espinal. Esses padrões variam do reflexo de retirada relativamente simples até movimentos coordenados das quatro extremidades.
- *Nível do tronco cerebral (rombencéfalo).* Com relação à função somatomotora, neurônios no tronco cerebral desempenham um papel importante no controle dos movimentos oculares reflexos que envolvem o aparelho sensitivo vestibular. Além disso, o tronco cerebral medeia o controle da postura e do equilíbrio, influenciado pelo sistema vestibular, e desempenha um papel importante na regulação do tônus muscular através dos neurônios motores gama.
- *Sistema corticospinal.* O fluxo de saída do córtex motor é dirigido para a medula espinal por essa vasta rede de fibras. Em geral, as áreas motoras do córtex podem determinar um programa motor único e específico que é enviado para a medula espinal, ativando vários grupos musculares. De forma alternativa, o córtex motor pode selecionar entre o conjunto de padrões motores definidos pelos circuitos intrínsecos da medula espinal.
- *Cerebelo.* O cerebelo funciona em vários níveis na hierarquia do controle motor. No nível da medula espinal, pode facilitar os reflexos de estiramento de forma que a capacidade de controlar uma carga ou perturbação inesperada está aumentada. No tronco cerebral, o cerebelo está interconectado com o sistema vestibular para ajudar na

regulação da postura, do equilíbrio e dos movimentos oculares. O fluxo de saída do cerebelo está dirigido primariamente para o tálamo, que, em seguida, influencia o córtex cerebral para fornecer comandos motores acessórios ou para alterar, com antecipação, a progressão de um movimento rápido em uma direção para um movimento rápido na direção oposta.

- *Núcleos da base.* Esses neurônios e os grupos celulares associados funcionam com as áreas motoras do córtex para controlar padrões aprendidos de movimento e movimentos sequenciais múltiplos designados para completar tarefas autogeradas ou guiadas internamente. Incluídas nessa função, estão as modificações no programa motor necessárias para regular a velocidade e o tamanho do movimento – as funções de sincronização e escalonamento.

CAPÍTULO 57

Córtex Cerebral, Funções Intelectuais do Cérebro, Aprendizado e Memória

Anatomia Fisiológica do Córtex Cerebral (p. 735)

O córtex cerebral consiste em uma camada relativamente fina de neurônios variando em espessura de 2 a 5 mm com uma área de superfície total de cerca de ¼ de metro quadrado e contendo cerca de 100 bilhões de neurônios.

A maioria dos neurônios corticais está em uma de três categorias: (1) *granular (ou estrelada)*; (2) *fusiforme*; ou (3) *piramidal*. As células granulares são neurônios com axônio curto dos circuitos locais que utilizam o *glutamato* (excitador) ou o GABA (inibidor) como neurotransmissores. Em contraste, os neurônios fusiformes e piramidais

apresentam axônios longos que se projetam a alguma distância do córtex. As células fusiformes projetam-se para o tálamo, enquanto as células piramidais projetam-se para outros locais no mesmo hemisfério ou no oposto e para uma variedade de localizações subcorticais, como o núcleo rubro, a parte basal da ponte e a medula espinal.

Os neurônios do córtex cerebral estão organizados em seis lâminas (camadas) horizontais. A lâmina granular interna (camada IV) recebe os sinais sensitivos eferentes do tálamo, enquanto os neurônios da lâmina piramidal interna (camada V) dão origem a longas projeções subcorticais para o tronco cerebral e para a medula espinal. As fibras corticotalâmicas originam-se das células na lâmina multiforme (camada VI). As interconexões corticotalâmicas são as mais significativas porque a lesão apenas do córtex parece resultar em menos disfunção se comparada ao que ocorre quando tanto o córtex quanto o tálamo são lesados. As lâminas molecular, granular externa e piramidal externa (camadas I, II e III, respectivamente) são especializadas em receber ou enviar os impulsos de/para outras partes do córtex no mesmo hemisfério ou no oposto.

Funções de Áreas Corticais Específicas (p. 736)

Estudos mostraram claramente que muitas áreas do córtex cerebral são especializadas em funções específicas. Algumas áreas, chamadas de córtex *primário*, possuem conexões diretas com a medula espinal para o controle dos movimentos, enquanto outras regiões primárias recebem impulsos sensitivos de vários núcleos talâmicos que representam cada uma das modalidades sensoriais especiais (exceto olfação) e

a somatossensibilidade. As áreas corticais secundárias são chamadas de córtex de *associação* e servem para interconectar várias porções do córtex no mesmo hemisfério ou no oposto.

Áreas de Associação (p. 737)

- A *área parieto-occipito-temporal* inclui (1) a área parietal posterior que contém as coordenadas espaciais para todas as partes do lado contralateral do corpo, bem como todo o espaço extrapessoal contralateral; (2) a área para a compreensão da linguagem chamada de *área de Wernicke*, que se situa no giro temporal superior; (3) a área do processamento inicial da linguagem visual (leitura) no giro angular do lóbulo parietal inferior; e (4) uma área para denominação dos objetos localizada na parte anterior do lobo occipital.
- A *área de associação pré-frontal* funciona em íntima relação com as áreas motoras do lobo frontal para planejar padrões e sequências complexas de movimentos. Muitos dos seus impulsos são provenientes do córtex de associação parieto-occipito-temporal, e seu principal fluxo de saída de impulsos é enviado para o núcleo caudado para processamento adicional. Ela também está envolvida em funções não motoras que incluem as transformações relacionadas com a memória, relativas à resolução de problemas e outros comportamentos motivados internamente. Ela contém uma região especializada, a *área de Broca*, que está envolvida nos aspectos motores da fala e recebe impulsos da *área de Wernicke* no lobo temporal. A área de Broca fornece um fluxo de saída de impulsos para

o córtex motor vizinho, que controla os músculos necessários para a produção da fala.

- O *córtex de associação límbico* inclui o polo anterior do lobo temporal, a parte ventral do lobo frontal e uma porção do córtex do cíngulo. Ele está envolvido com os processos complexos dos comportamentos emocional e motivacional e está conectado com estruturas do sistema límbico, como o hipotálamo, o corpo amigdaloide e o hipocampo.
- A *área de reconhecimento facial* está localizada nas superfícies ventrais e mediais dos lobos occipital e temporal.

Conceito de Hemisfério Dominante (p. 739)

As funções interpretativas da área de Wernicke, do giro angular e das áreas motoras frontais da fala estão altamente desenvolvidas em um hemisfério: o hemisfério dominante. Em cerca de 95% dos indivíduos, o hemisfério esquerdo é dominante, a despeito da preferência manual. Não está ainda compreendido como um hemisfério torna-se dominante.

A *área de Wernicke* apresenta, com frequência, uma *função interpretativa geral* porque a lesão dessa área resulta em incapacidade de compreender a linguagem falada ou escrita, ainda que o indivíduo não tenha deficiência da audição e possa ser capaz de ler as palavras em uma página. Da mesma forma, a lesão do giro angular (com a área de Wernicke intacta) pode deixar intacta a capacidade de compreender a linguagem falada, porém a capacidade de compreender as palavras *escritas* está perdida. Isso é chamado de *cegueira para palavras.*

É interessante ressaltar que a área do hemisfério não dominante correspondente à *área de Wernicke* também está envolvida na função linguagem. Ela é responsável pela compreensão do conteúdo emocional ou entonação da linguagem falada. De modo similar, uma área no lobo frontal não dominante corresponde à área de Broca e é responsável por colocar a entonação e as inflexões que dão um colorido emocional ou significado à fala. De certa forma, essas áreas também são "dominantes" para uma função particular da linguagem.

Funções Intelectuais Superiores do Córtex de Associação Pré-frontal (p. 740)

A função do córtex pré-frontal é complexa e multifatorial e normalmente é explicada pela descrição de deficiências observadas em indivíduos com grandes lesões nesse córtex.

- *Diminuição da agressividade e respostas sociais inapropriadas.* Isso é mais aparente quando as lesões envolvem a parte ventral do córtex pré-frontal: a área de associação límbica.
- *Incapacidade de progredir na direção de uma meta ou de ter pensamentos sequenciais.* O córtex pré-frontal obtém informações de áreas dispersas do cérebro para desenvolver a solução dos problemas, quer elas necessitem de respostas motoras ou de não motoras. Sem essa função, os pensamentos perdem sua progressão lógica, e o indivíduo perde a capacidade de focalizar a atenção e se torna altamente suscetível à distração.
- *O córtex pré-frontal como o local da "memória de trabalho".* A capacidade de manter e escolher informações para serem utilizadas na solução dos problemas é descrita como

"memória de trabalho". Combinando as informações armazenadas, é possível fazer prognósticos, planejar o futuro, retardar uma resposta enquanto informações adicionais são obtidas, considerar as consequências das ações antes que elas sejam realizadas, correlacionar informações de muitas fontes e controlar as ações de acordo com as leis sociais ou morais. Todas essas ações são consideradas funções intelectuais ou da mais alta ordem e parecem ser definitivas para a experiência humana.

Função do Cérebro na Comunicação – Fluxo da Chegada e de Saída dos Impulsos da Linguagem (p. 742)

Há dois aspectos na comunicação: chegada dos impulsos da linguagem (o aspecto sensitivo) e saída dos impulsos da linguagem (o aspecto motor). Alguns indivíduos são capazes de ouvir ou identificar as palavras escritas ou faladas, porém não compreendem o significado das palavras. Isso é resultado de uma lesão na área de Wernicke; a condição é conhecida como *afasia sensitiva* ou receptiva e pode ser simplesmente chamada de *afasia de Wernicke*. Se a lesão se estender para além do território da área de Wernicke, surge uma incapacidade total para utilizar a comunicação pela linguagem, denominada *afasia global.*

Se um indivíduo é capaz de formular a linguagem verbal em sua mente, porém não pode pronunciar a resposta, a condição é chamada de *afasia motora*. Isso indica uma lesão envolvendo a área de Broca no lobo frontal, também conhecida como *afasia de Broca*. O defeito não está no controle da musculatura necessária para a fala, mas na elaboração dos

complexos padrões de ativação neural e muscular, que, de fato, definem os aspectos motores da linguagem. As lesões que envolvam as áreas correspondentes da linguagem no hemisfério não dominante causam aprosódia sensitiva (incapacidade de compreender as qualidades emocionais da fala) ou aprosódia motora (incapacidade de colocar um conteúdo emocional na fala).

Função do Corpo Caloso e da Comissura Anterior na Transferência de Pensamentos, Memórias, Treinamento e Outras Informações entre os Dois Hemisférios Cerebrais (p. 743)

O corpo caloso fornece abundantes interconexões para a maior parte das áreas dos hemisférios cerebrais, exceto para a porção anterior dos lobos temporais, que são conectadas através da comissura anterior. Algumas conexões funcionais mais importantes mediadas por esses dois feixes de fibras são as seguintes:

- O corpo caloso permite que a área de Wernicke no hemisfério esquerdo se comunique com o córtex motor no hemisfério direito. Na ausência dessa conexão, não é possível realizar o movimento voluntário do lado esquerdo do corpo em resposta a um comando.
- As informações visuais e somatossensitivas do lado esquerdo do corpo alcançam o hemisfério direito. Sem o corpo caloso, essas informações sensitivas não podem se estender para a área de Wernicke no hemisfério esquerdo. Como resultado, essas informações não podem ser utilizadas para processamento pela área de Wernicke, e o lado

esquerdo do corpo e o campo visual esquerdo são ignorados.

- Sem o corpo caloso, apenas a metade esquerda do cérebro pode entender tanto a palavra escrita quanto a falada. O lado direito do cérebro pode apenas compreender a palavra escrita, não a linguagem verbal. As respostas emocionais, entretanto, podem envolver ambos os lados do cérebro (e do corpo) se a comissura anterior estiver intacta.

Pensamentos, Consciência e Memória (p. 744)

Os substratos neurais para os três processos – dos pensamentos, da consciência e da memória – são pouco compreendidos no momento. A *teoria holística* sugere que um pensamento resulta de uma estimulação padronizada do córtex cerebral, do tálamo e do sistema límbico; cada uma dessas áreas contribui com sua própria característica ou qualidade particular para o processo.

Memória – Papéis da Facilitação Sináptica e da Inibição Sináptica (p. 744)

A memória deriva de alterações na transmissão sináptica entre os neurônios que ocorrem como resultado de atividade neural prévia. Essas alterações criam novas vias, facilitam vias ou inibem vias para desenvolver um circuito neural apropriado. As vias novas ou alteradas são chamadas de *traços de memória*. Embora a maioria das pessoas acredite que as lembranças sejam coleções positivas de experiências prévias, provavelmente, muitas são, de certa forma, lembranças negativas. A mente está inundada com informações sensitivas, e

uma importante função do cérebro é sua capacidade de ignorar informações irrelevantes ou insignificantes. Esse processo é chamado de *habituação.* Ao contrário, o cérebro também tem a capacidade de reforçar ou armazenar certos traços de memória através da *facilitação* de circuitos sinápticos, um mecanismo conhecido como *sensibilização da memória.*

É óbvio que algumas memórias duram apenas alguns segundos, enquanto outras duram horas, dias, meses ou anos. Assim, são descritas três categorias de memórias: (1) as memórias de curto prazo duram apenas segundos ou minutos a menos que sejam convertidas em memória de longo prazo; (2) memória de longo prazo intermediária, que dura de dias a semanas, porém eventualmente é perdida; e (3) memórias de longo prazo, que, uma vez armazenadas, podem ser resgatadas anos mais tarde ou para a vida toda.

Memória de Curto Prazo.

A memória de curto prazo é caracterizada pela lembrança de um novo número de telefone resgatado por alguns segundos ou minutos, enquanto se continua a pensar sobre o número. Várias teorias em relação ao substrato para esse mecanismo estão em investigação: (1) esse tipo de memória é consequência da atividade neural contínua em um circuito reverberante; (2) ocorre como resultado da ativação das sinapses nos terminais pré-sinápticos, o que resulta em facilitação ou inibição prolongada; e (3) o acúmulo de cálcio nos terminais axonais pode eventualmente levar a um aumento do fluxo de saída de impulsos sinápticos nesse terminal.

Memória de Longo Prazo Intermediária.

Essa memória pode resultar de alterações químicas ou físicas temporárias tanto na membrana pré-sináptica quanto na pós-sináptica, as quais podem persistir por alguns minutos até várias semanas. Algumas observações experimentais desses mecanismos são provenientes de estudos com a lesma *Aplysia*, como mostrado na Figura 57.1. A estimulação de um terminal facilitador, ao mesmo tempo que há a ativação de outro impulso sensitivo, faz com que serotonina seja liberada nos locais sinápticos no terminal sensitivo. A estimulação dos receptores de serotonina ativa a adenilciclase no terminal sensitivo principal, resultando na formação de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que causa a liberação de uma proteinocinase e leva à fosforilação de uma proteína que bloqueia os canais de potássio no terminal sensitivo. A diminuição da condutância do potássio provoca um prolongamento dos potenciais de ação que alcançam o terminal sensitivo, o que, por sua vez, permite um aumento no cálcio que entra no terminal sensitivo, resultando em aumento na liberação de neurotransmissor do terminal sensitivo, facilitando, assim, a transmissão nessa sinapse.

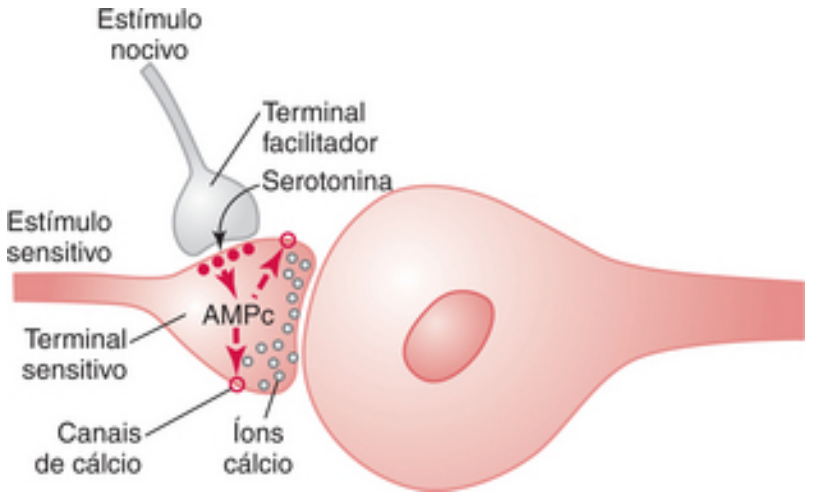


Figura 57-1 Sistema de memória descoberto na lesma *Aplysia*.

Memória de Longo Prazo.

Acredita-se que a memória de longo prazo resulte de *alterações estruturais* na sinapse que reforça ou suprime a condução do sinal. Essas alterações estruturais incluem (1) um aumento no número de locais de liberação das vesículas sinápticas; (2) um aumento no número de vesículas sinápticas disponíveis; (3) um aumento no número de terminais sinápticos; e (4) alterações na forma e no número das espículas pós-sinápticas.

Consolidação da Memória (p. 747)

Para que as memórias sejam convertidas em memória de longo prazo, precisam ser *consolidadas*, isto é, precisam iniciar as alterações químicas ou estruturais que servem de base para a formação da memória de longo prazo. Em geral, 5 a 10 minutos são necessários para a consolidação mínima, enquanto 1 hora ou mais pode ser necessária para a

consolidação forte. Acredita-se que o mecanismo da *repetição* represente o processo de consolidação.

A repetição da mesma informação na mente potencializa a transferência da memória de curto prazo para a de longo prazo. Com o tempo, as características importantes da experiência sensitiva tornam-se progressivamente mais fixas nos arquivos de memória. Também, durante a consolidação, as memórias são codificadas em várias classes de informação. Por exemplo, experiências novas e antigas com relação a um tópico são comparadas para similaridades e diferenças, e é essa última informação que é arquivada.

Papel de Partes Específicas do Cérebro no Processo de Memória (p. 747)

As lesões do hipocampo levam à *amnésia anterógrada* ou incapacidade de formar ou armazenar *novas* memórias. As memórias formadas antes da lesão não são afetadas; a razão para isso parece ser que o hipocampo (e o núcleo dorsomedial do tálamo) está conectado aos chamados centros de *punição e recompensa*. Isto é, as experiências podem estar associadas no hipocampo com o prazer ou com a punição, e esse é o substrato para iniciar o processo da memória. A perda da memória de longo prazo ocorre com lesões talâmicas, em alguns casos, com lesão do hipocampo. A hipótese é que o tálamo possa ser parte de um mecanismo que busque os arquivos de memória e os "leia". É interessante mencionar que indivíduos com lesões do hipocampo não têm dificuldade para aprender habilidades físicas que necessitem apenas de repetição manual e que não envolvam verbalização ou outros tipos de inteligência mais elevada. Isso sugere que os

mecanismos da memória para funções estão distribuídos em mais de um local no cérebro.

CAPÍTULO 58

Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro – O Sistema Límbico e o Hipotálamo

Sistemas Direcionais Ativadores do Cérebro (p. 749)

Os sinais do tronco cerebral ativam o cérebro de duas formas: (1) estimulando o nível basal da atividade em amplas áreas do cérebro; e (2) ativando os sistemas neuro-humorais que liberam neurotransmissores específicos similares a hormônios, facilitadores ou inibidores, em áreas selecionadas do cérebro.

Controle da Atividade Cerebral pelos Sinais Excitatórios Contínuos do Tronco Cerebral (p. 749)

Uma Área Excitatória Reticular Está Localizada na Formação Reticular da Ponte e do Mesencéfalo.

Ela forma projeções espinais descendentes para a medula espinal, as quais exercem uma influência excitatória nos neurônios que inervam a musculatura antigravitacional. Essa mesma área reticular também manda fibras rostralmente para várias regiões, incluindo o tálamo, onde neurônios distribuem para todas as regiões do córtex cerebral.

Os sinais que alcançam o tálamo são de dois tipos. Um tipo origina-se dos grandes neurônios reticulares colinérgicos, é rapidamente transmitido e excita o cérebro por apenas alguns milissegundos. O segundo tipo de sinais origina-se dos pequenos neurônios reticulares, os quais geram potenciais de ação relativamente lentos que terminam principalmente nos núcleos intralaminares e reticulares do tálamo. Os sinais excitatórios destes impulsos acumulam-se lentamente e produzem um efeito generalizado que controla o nível basal da excitabilidade dos neurônios corticais.

O nível de atividade na área excitatória reticular é largamente determinado pelos impulsos que chegam pelas vias somatossensitivas ascendentes – as vias da dor, em particular. Isso foi deduzido a partir de animais de experimentação, nos quais o tronco cerebral foi seccionado imediatamente rostral à entrada do nervo trigêmeo. Isso elimina efetivamente todos os impulsos somatossensitivos ascendentes, e a área excitatória fica silente à medida que o animal entra em um estado similar ao coma. Curiosamente, o córtex também

fornece impulsos excitatórios descendentes para a área reticular excitatória, que serve como possível retroalimentação positiva e permite que a atividade cerebral reforce a ação do sistema reticular ascendente. O tálamo e o córtex estão ligados por conexões recíprocas. Parte do processo do "pensamento" pode envolver a formação de memória, resultando da transferência bidirecional de sinais entre o tálamo e o córtex.

A Parte Inferior do Tronco Cerebral na Região Ventromedial do Bulbo Contém uma *Área Inibitória Reticular*.

Assim como a área reticular excitatória mais rostral, essa região fornece projeções espinais descendentes que inibem a atividade dos músculos antigravitacionais. Da mesma forma, a área reticular inibitória projeta-se rostralmente para diminuir os níveis de excitação do cérebro através de sistemas serotoninérgicos (discutidos adiante).

Controle Neuro-hormonal da Atividade do Cérebro (p. 750)

Um segundo método para alterar o nível basal da atividade no cérebro envolve projeções de todos os grupos celulares que utilizam agentes neurotransmissores excitatórios ou inibitórios que funcionam como hormônios; esses três agentes são a *norepinefrina,* a *dopamina* e a *serotonina.*

- O *sistema noradrenérgico* origina-se dos neurônios do *locus ceruleus*, localizado na parte rostral da ponte e na parte caudal do mesencéfalo. Essas células possuem axônios

mais longos do que o normal, projetando-se difusamente e se estendendo para muitas áreas do cérebro, incluindo o tálamo e o córtex cerebral. Na maioria de suas sinapses-alvo, a norepinefrina exerce efeitos excitatórios, embora, em algumas regiões, o receptor ao qual ela se liga produza inibição. Com frequência, os efeitos da norepinefrina são *moduladores*, isto é, eles podem não causar um potencial de ação no neurônio-alvo, mas aumentam o nível de excitabilidade da célula e fazem com que seja mais provável que ela dispare potenciais de ação em resposta aos estímulos subsequentes.

- A maioria dos *neurônios dopaminérgicos* está concentrada em duas localizações no mesencéfalo que originam os sistemas mesoestriado e mesolímbico. Os neurônios na parte compacta (*pars compacta*) da *substância negra* representam uma importante fonte de fibras dopaminérgicas que se projetam rostralmente para o caudado e para o putame, como o *sistema nigroestriado*. As projeções dopaminérgicas podem produzir tanto excitação quanto inibição. Os neurônios em alguns circuitos dos núcleos da base mostram receptores que causam potenciais pós-sinápticos excitatórios quando eles se ligam à dopamina, enquanto outros receptores em outros circuitos produzem justamente o efeito oposto (inibição).
- Um segundo grupo *de neurônios contendo dop*amina é encontrado no núcleo tegmental anterior, localizado imediatamente medial e um pouco posterior à parte reticular da substância negra. *Esses neurônios* projetam-se difusamente para o lobo frontal, para a parte ventral do estriado, para o corpo amigdaloide e *para outras estruturas* límbicas

associadas ao reforço positivo. Acredita-se que a atividade excessiva nas projeções dopaminérgicas mesocorticais para a parte ventral do estriado e para o córtex pré-frontal contribua para o desenvolvimento da esquizofrenia.

- Os núcleos da rafe são grupos de células relativamente pequenas, finas e descontínuas, localizadas adjacentes à linha média em vários níveis do tronco cerebral, estendendo-se do mesencéfalo até o bulbo. A maioria (porém nem todos) dos neurônios utiliza a *serotonina* como neurotransmissor, e um grande número de células produtoras de serotonina projeta-se para o tálamo e para o córtex. Quando liberada no córtex, a serotonina quase sempre produz efeitos inibitórios.

Vários outros sistemas neurotransmissores desempenham papéis funcionais importantes no tálamo e no córtex cerebral, incluindo as encefalinas e as endorfinas, o ácido alfa-aminobutírico (GABA), o glutamato, a vasopressina, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a angiotensina II, o peptídeo intestinal vasoativo e a neurotensina.

Sistema Límbico (p. 752)

O sistema límbico é um circuito neural combinado que controla o comportamento emocional e os impulsos motivacionais. Esse grande complexo de estruturas cerebrais é formado por componentes subcorticais e corticais. O *grupo subcortical* inclui *hipotálamo, septo*, *área paraolfatória*, *epitálamo*, *núcleo talâmico anterior, hipocampo,* corpo amigdaloide e porções dos *núcleos da base*. Circundando as estruturas subcorticais, está o córtex límbico, composto pelo córtex orbitofrontal,

giro subcaloso, giro do cíngulo e giro para-hipocampal. Entre as estruturas subcorticais, o hipotálamo é a mais importante fonte de saída de impulsos; ele se comunica com os núcleos do tronco cerebral através do feixe prosencefálico medial, que conduz sinais em duas direções: na direção do tronco cerebral e de volta para o prosencéfalo.

Anatomia Funcional do Sistema Límbico; Posição-Chave do Hipotálamo (p. 752)

A influência do hipotálamo estende-se caudalmente para o tronco cerebral e rostralmente para o diencéfalo, córtex límbico e hipófise. O hipotálamo controla (1) as funções vegetativas e endócrinas; e (2) o comportamento e a motivação.

Funções de Controle Vegetativo e Endócrino.

O hipotálamo pode ser dividido em vários grupos celulares responsáveis por certas funções, entretanto, a localização da função é menos precisa do que o sugerido por esses estudos.

- A *regulação cardiovascular* envolve o controle da pressão arterial e da frequência cardíaca e está focalizada, em geral, nas áreas hipotalâmicas posterior e lateral, que aumentam a pressão sanguínea e a frequência cardíaca, ou na área pré-óptica, que diminui a pressão sanguínea e a frequência cardíaca. Esses efeitos são mediados pelos centros cardiovasculares na formação reticular pontina e bulbar.
- A *regulação da temperatura corporal* é controlada por neurônios na área pré-óptica que são capazes de perceber as alterações na temperatura do sangue fluindo através

dessa área. Aumentos ou diminuições na temperatura sinalizam para que células apropriadas ativem mecanismos para diminuir a temperatura corporal ou para elevá-la.

- A *regulação da ingestão de água pelo corpo* é controlada por mecanismos que provocam a sede ou o controle da excreção de água na urina. O centro da sede está na parte lateral do hipotálamo; quando a concentração dos níveis de eletrólitos está elevada, um desejo de "beber" é iniciado. O núcleo supraóptico está envolvido com mecanismos que controlam a excreção urinária de água, e os neurônios aqui liberam o hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina) na parte posterior da hipófise, que, em seguida, entra na circulação e age nos dutos coletores no rim para provocar a reabsorção de água, tornando a urina mais concentrada.
- A *contração uterina e a ejeção de leite* são estimuladas pela *oxitocina*, que é liberada pelos neurônios do núcleo paraventricular.
- A *regulação gastrointestinal e de alimentação* é controlada por várias áreas hipotalâmicas. A parte lateral do hipotálamo é responsável pelo desejo de buscar comida, e uma lesão nessa área pode resultar em inanição. Em comparação, o núcleo ventromedial é chamado de centro da saciedade porque sua atividade produz um sinal para "parar de comer". Os núcleos mamilares estão envolvidos em certos reflexos relacionados à ingestão de alimento, como lamber os lábios e deglutir.
- A *regulação da parte anterior da hipófise* é provocada pela elaboração e liberação de fatores inibitórios pelo hipotálamo, que são transportados por um sistema portal

para o lobo anterior da hipófise. Aqui eles agem nas células glandulares que produzem os hormônios da parte anterior da hipófise. Os neurônios hipotalâmicos que produzem esses fatores são encontrados na zona periventricular, no núcleo arqueado e no núcleo ventromedial.

Funções de Controle Comportamental do Hipotálamo e das Estruturas Límbicas Associadas.

O comportamento emocional é afetado pela estimulação do hipotálamo ou pelas lesões no hipotálamo. Os efeitos de estimulação incluem (1) aumento do nível geral de atividade, levando à raiva e à agressão; (2) sensação de tranquilidade, prazer e recompensa; (3) medo e sensações de punição, aversão; e (4) excitação sexual. Os efeitos causados pelas lesões hipotalâmicas incluem (1) passividade extrema e perda dos impulsos; e (2) comer e beber em excesso, raiva e comportamento violento.

Função de “Recompensa” e “Punição” do Sistema Límbico (p. 756)

Os principais locais que evocam uma sensação prazerosa ou uma sensação de recompensa quando estimulados são encontrados ao longo do trajeto do feixe prosencefálico medial, em especial, na parte lateral e ventromedial do hipotálamo. Ao contrário, as áreas que, quando estimuladas, evocam comportamento aversivo incluem a substância cinzenta periaquedutal, as zonas periventriculares do tálamo e do hipotálamo, a amígdala e o hipocampo.

Raiva – Sua Associação com o Centro de Punição (p. 756)

Nos animais, a estimulação intensa nos centros aversivos na parte lateral do hipotálamo e na zona periventricular evoca uma resposta de raiva. Isso é caracterizado por uma postura de defesa, garras estendidas, cauda elevada, silvando e salivando, rosnando e com piloereção. Normalmente, a reação de raiva é contida pela atividade da parte ventromedial do hipotálamo.

Importância da Recompensa e da Punição no Comportamento (p. 757)

Grande parte do comportamento diário é controlada pela punição e pela recompensa. A administração de tranquilizantes inibe tanto o centro de punição quanto o de recompensa e, assim, diminui o comportamento afetivo. Esses fármacos não são seletivos, entretanto, outras funções hipotalâmicas também podem estar deprimidas, criando, assim, efeitos colaterais potencialmente danosos. Além disso, a estimulação que afeta o centro da recompensa ou da punição tende a construir traços fortes de memória e diz-se que as respostas a essa estimulação são reforçadas. As estimulações essencialmente indiferentes tendem a não provocar respostas significativas.

Funções Específicas de Outras Partes do Sistema Límbico (p. 757)

Hipocampo.

A estimulação do hipocampo pode provocar raiva, passividade e estímulo sexual excessivo. O hipocampo é hiperexcitável, e estímulos fracos podem provocar convulsões epilépticas. As lesões do hipocampo levam a uma profunda incapacidade de formar novas memórias baseadas em qualquer tipo de simbolismo verbal (linguagem); isso é chamado de *amnésia anterógrada*. Acredita-se que o hipocampo forneça o sinal para a consolidação da memória (p. ex., transformação da memória de curto prazo em longo prazo).

Corpo Amigdaloide.

Este grande agregado de células está localizado na parte medial do polo anterior do lobo temporal e consiste em duas subdivisões: um grupo nuclear corticomedial e um grupo de núcleos basolaterais. Os impulsos que saem do corpo amigdaloide são variados e extensos, alcançando o córtex, o hipocampo, o septo, o tálamo e o hipotálamo. A estimulação do corpo amigdaloide produz alterações na frequência cardíaca, na pressão arterial, na motilidade gastrointestinal, na defecação, na micção, na dilatação da pupila, na piloereção e na secreção de hormônios no lobo anterior da hipófise. Além disso, movimentos involuntários podem ser desencadeados, incluindo postura tônica, movimentos circulares, clônus e movimentos associados com o olfato e com a ingestão de alimentos. Comportamentos como raiva, medo, fuga e atividade sexual podem ser evocados. A destruição bilateral dos

polos temporais leva à *síndrome de Klüver-Bucy,* que inclui oralidade extrema, perda do medo, diminuição da agressividade, docilidade, alterações no comportamento alimentar, cegueira psíquica e atividade sexual excessiva.

Córtex Límbico.

As contribuições discretas de várias porções do sistema límbico são pouco compreendidas. O conhecimento de sua função é derivado das lesões que comprometem o córtex. A destruição bilateral da parte anterior do córtex temporal leva à síndrome de Klüver-Bucy, como descrito anteriormente. As lesões bilaterais na parte posterior do córtex orbitofrontal levam à insônia e à inquietude. A destruição bilateral da parte anterior do cíngulo e dos giros subcalosos evoca uma reação de raiva extrema.

CAPÍTULO 59

Estados da Atividade Cerebral – Sono, Ondas Cerebrais, Epilepsia, Psicoses

Sono (p. 761)

O sono é definido como um estado de inconsciência do qual o indivíduo pode ser despertado pela estimulação sensitiva. Os pesquisadores agora acreditam que há dois tipos inteiramente diferentes de sono: o sono de ondas lentas e o sono com movimentos oculares rápidos (REM).

Sono de Ondas Lentas.

Esse é um tipo de sono profundo e repousante caracterizado por diminuição no tônus vascular periférico, na pressão

sanguínea, na frequência respiratória e na taxa metabólica. Os sonhos podem ocorrer durante o sono de ondas lentas, porém não são lembrados.

Sono REM.

Esse é chamado de *sono paradoxal* porque o cérebro está bastante ativo e ocorrem contrações musculares esqueléticas. Normalmente, o sono REM dura de 5 a 30 minutos e se repete com intervalos de cerca de 90 minutos. Quando um indivíduo está extremamente cansado, o sono REM pode estar ausente, porém pode retornar à medida que o individuo fica mais descansado. Há várias características importantes do sono REM: (1) os sonhos ocorrem e podem ser lembrados, pelo menos, em parte; (2) acordar uma pessoa no sono REM é mais difícil, ainda assim, pela manhã, os indivíduos normalmente despertam durante um período de sono REM; (3) o tônus muscular está substancialmente deprimido; (4) a frequência cardíaca e a respiração tornam-se irregulares; (5) a despeito da diminuição do tônus, ocorrem contrações musculares, em especial, movimentos oculares rápidos; e (6) o metabolismo cerebral aumenta em até 20%, sendo que o eletroencefalograma mostra ondas cerebrais características do estado de alerta.

Teorias Básicas do Sono (p. 762)

Inicialmente, a teoria *passiva* do sono foi favorecida; ela sugeria que o sono ocorria quando o sistema ativador reticular simplesmente diminuía sua atividade. Esse conceito foi questionado pelas experiências em animais que envolviam a transecção do tronco cerebral nos níveis médios da ponte, o que

resultava em um animal que nunca dormia. Acredita-se agora que o sono é causado por um mecanismo *ativo* que inibe outras partes do cérebro.

Centros Neuronais, Substâncias Neuro-hormonais e Mecanismos Que Podem Causar Sono – Um Possível Papel Específico para a Serotonina

O sono pode ocorrer devido à estimulação de qualquer de três locais no cérebro. O local mais potente é a *rafe da parte caudal da ponte* e o *bulbo.* Muitos neurônios nos núcleos da rafe utilizam a *serotonina* como transmissor e sabe-se que os fármacos que bloqueiam a formação de serotonina impedem o sono. Além disso, a estimulação do núcleo do trato solitário promove o sono, porém isso ocorre apenas se os núcleos da rafe também estiverem funcionando. A ativação do *nível supraquiasmático do hipotálamo* ou dos *núcleos da linha média do tálamo* produz sono. Alguns estudos, entretanto, mostraram que os níveis de serotonina no sangue são mais baixos durante o sono do que durante o estado de alerta, sugerindo que alguma outra substância seja responsável pela produção do sono. Uma possibilidade é o *peptídeo muramil*, que se acumula no líquido cerebrospinal e na urina. Quando microgramas dessa substância são injetadas no terceiro ventrículo, o sono é induzido em minutos.

O sono REM é reforçado pelos agonistas colinérgicos. Postula-se que certas projeções dos neurônios colinérgicos da formação reticular do mesencéfalo sejam responsáveis pelo início do sono REM. Essas projeções ativariam apenas neurônios que levam à ativação do sono REM e evitam

aqueles sistemas que contribuem para a produção do estado de alerta e o sistema ativador reticular.

Efeitos Fisiológicos do Sono (p. 763)

O estado de alerta prolongado (ausência de sono) está associado à lentidão do pensamento, irritabilidade e até mesmo comportamento psicótico. O sono restaura o equilíbrio normal da atividade em muitas partes do cérebro – desde os centros intelectuais superiores do córtex até as funções vegetativas e comportamentais do hipotálamo e do sistema límbico. Os aspectos específicos desse processo são desconhecidos. Da mesma forma, sabe-se que a privação do sono afeta outros sistemas no corpo que regulam a pressão sanguínea, a frequência cardíaca, o tônus vascular periférico, a atividade muscular e a taxa metabólica basal. Novamente, os mecanismos não estão ainda definidos.

Ondas Cerebrais (p. 763)

Os potenciais elétricos que se originam próximos da superfície do cérebro e que são registrados – provenientes do lado de fora da cabeça – são chamados de ondas cerebrais, e o processo de registro é a *eletroencefalografia* (EEG). Os potenciais registrados variam de 0 a 200 microvolts, e sua taxa de frequência varia de alguns poucos por segundos até 50 ou mais por segundo.

Os padrões distintos de ondas podem aparecer, e alguns são características de anormalidades cerebrais específicas. Foram descritos quatros padrões de ondas cerebrais principais: *ondas alfa, beta, teta e delta.*

- *Ondas alfa.* São ondas rítmicas com uma frequência de 8 a 12 Hz com cerca de 50 microvolts; são encontradas nos indivíduos normais despertos, porém em repouso (olhos fechados).
- *Ondas beta.* Quando os olhos são abertos na luz, ondas *beta* com uma frequência ligeiramente maior (14 a 80 Hz) aparecem, com uma voltagem de menos de 50 microvolts. As projeções tálamo-corticais precisam estar intactas para que essas ondas sejam registradas; presumi-se que os impulsos reticulares ascendentes para o tálamo também necessitem estar funcionando.
- *Ondas teta.* Essas ondas têm frequência na faixa de 4 a 7 Hz e ocorrem principalmente nas áreas parietais e temporais nas crianças, porém podem aparecer nos adultos durante um período de estresse emocional. Elas também aparecem em associação com distúrbios cerebrais e nos estados degenerativos cerebrais.
- *Ondas delta.* São todas as ondas abaixo de 3,5 Hz e ocorrem durante o sono profundo, em caso de doença cerebral orgânica séria e nos lactantes. Parece que elas persistem na ausência de impulsos para o córtex a partir do tálamo e dos centros cerebrais inferiores. Como podem ser vistas durante o sono de ondas lentas, esse estado do sono provavelmente deve-se à liberação do córtex da influência dos centros inferiores.

Efeito dos Níveis Variáveis da Atividade Cerebral na Frequência do EEG (p. 765)

À medida que o indivíduo progride do estado de alerta para o sono profundo, há uma gradual alteração no padrão de ondas cerebrais das ondas (alfa) com baixa voltagem/alta frequência até as ondas de alta voltagem/baixa frequência (delta). Essas alterações podem também ser descritas como a progressão da atividade *dessincronizada* (alerta) para padrões *sincrônicos* (sono profundo). O sono REM, novamente, é paradoxal porque é um estado do sono, ainda assim o cérebro mostra atividade assincrônica característica do estado de alerta.

Epilepsia (p. 765)

A epilepsia é caracterizada por atividade excessiva e descontrolada do sistema nervoso, denominada convulsão. Três tipos de epilepsia são normalmente descritos: *epilepsia grande mal, epilepsia pequeno mal e epilepsia focal.*

- *Epilepsia grande mal (tônico-clônica).* Essa é a variedade mais grave e parece ser o resultado de intensas descargas em muitas áreas do cérebro, incluindo o córtex, o tálamo e o tronco cerebral. Inicialmente, as convulsões tônicas generalizadas afetam a maior parte do corpo, seguidas pelas convulsões tônico-clônicas alternantes. Essa atividade pode persistir por 3 a 4 minutos e é seguida pela depressão pós-comicial do sistema nervoso, que pode deixar o indivíduo torporoso, sonolento e fatigado por várias horas. A atividade no EEG durante uma convulsão desse

tipo mostra padrões característicos de alta voltagem/alta frequência. As convulsões grande mal podem ser precipitadas nos indivíduos suscetíveis a (1) estímulos emocionais fortes; (2) alcalose causada pela hiperventilação; (3) fármacos; (4) febre; ou (5) um barulho alto ou uma luz piscando. Além disso, trauma e tumores cerebrais podem levar à atividade convulsiva. Diz-se que as convulsões grande mal ocorrem em indivíduos predispostos a um circuito eletrogênico anormal no cérebro.

- *Epilepsia pequeno mal (crise de ausência).* Essa é uma atividade convulsiva menos grave durante a qual o indivíduo perde a consciência por 3 a 30 segundos e mostra pequenas contrações dos músculos da cabeça ou da face, em especial, um piscar de olhos. Ela é também chamada de *convulsão de ausência* e acredita-se que essa atividade esteja limitada à função anormal no sistema tálamo-cortical. Em algumas ocasiões, uma crise de pequeno mal pode progredir para uma convulsão grande mal.
- *Epilepsia focal.* Esse tipo de atividade convulsiva pode envolver praticamente qualquer parte do cérebro e quase sempre é causada por alguma anormalidade local, como formação de tecido cicatricial, tumor, isquemia ou anormalidade congênita. A apresentação típica é um espasmo muscular focal que progride para envolver partes adjacentes do corpo. O EEG pode ser usado para localizar o foco inicial de atividade cerebral anormal, de forma que ele possa ser removido cirurgicamente.

Comportamento Psicótico e Demência – Papéis de Sistemas Neurotransmissores Específicos (p. 767)

Depressão e Psicoses Maníaco-Depressivas

A depressão e as psicoses maníaco-depressivas podem ser o resultado da diminuição da produção de norepinefrina, de serotonina ou de ambas. Os fármacos que aumentam os efeitos excitatórios da norepinefrina são efetivos no tratamento da depressão; eles incluem os inibidores da monoamino oxidase, os antidepressivos tricíclicos e os fármacos que reforçam a ação da serotonina. As situações maníaco-depressivas (distúrbio bipolar) podem ser tratadas efetivamente com compostos de lítio, que diminuem as ações da norepinefrina e da serotonina.

Esquizofrenia (p. 767)

Há três possíveis explicações para a esquizofrenia, que é diagnosticada nos indivíduos que ouvem vozes, têm manias de grandeza ou experimentam intenso medo e paranoia. As explicações são: (1) circuitos anormais no córtex pré-frontal; (2) atividade excessiva dos sistemas dopaminérgicos que se projetam para o córtex; ou (3) função anormal dos circuitos límbicos relacionados ao hipocampo. A teoria dos impulsos dopaminérgicos excessivos envolve neurônios dopaminérgicos mesencefálicos (sistema dopaminérgico mesolímbico), que são distintos daqueles na substância negra, que estão relacionados à doença de Parkinson. A evidência que apoia essa teoria deriva do fato que os sintomas esquizofrênicos

são aliviados por fármacos como a clorpromazina e o haloperidol, que diminuem a liberação de dopamina nos terminais axonais.

Doença de Alzheimer (p. 768)

A doença de Alzheimer, observada na maior parte das vezes em idosos, é caracterizada pela acumulação de *placas amiloides* e emaranhados neurofibrilares em áreas generalizadas do cérebro, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo e os núcleos da base. A demência grave que se instala pode estar relacionada à perda generalizada de impulsos colinérgicos para o cérebro, resultante da perda de neurônios no núcleo basilar (de Meynert). Muitos pacientes também apresentam uma anormalidade genética envolvendo a apolipoproteína E, uma proteína que transporta colesterol.

CAPÍTULO 60

O Sistema Nervoso Autônomo e a Medula da Suprarrenal

O *sistema nervoso autônomo* é a porção do sistema nervoso que controla as funções viscerais do corpo. Esse sistema age rapidamente para controlar a pressão arterial, a motilidade e a secreção gastrointestinal, o esvaziamento da bexiga urinária, a sudorese, a temperatura corporal e muitas outras atividades.

Organização Geral do Sistema Nervoso Autônomo (p. 771)

As porções centrais do sistema nervoso autônomo estão localizadas no *hipotálamo,* no *tronco cerebral* e na *medula espinal.* Os centros cerebrais superiores, como o *córtex límbico* e porções do *córtex cerebral*, podem influenciar a atividade do

sistema nervoso autônomo, enviando sinais para o hipotálamo e para áreas cerebrais inferiores.

O sistema nervoso autônomo também funciona, com frequência, por meio dos *reflexos viscerais*. Isto é, os sinais sensitivos subconscientes de um órgão visceral podem entrar nos gânglios autônomos, no tronco cerebral ou no hipotálamo e, em seguida, retornam *respostas reflexas* de volta ao órgão visceral para controlar suas atividades.

Os sinais autônomos eferentes são transmitidos aos vários órgãos do corpo através de duas importantes subdivisões chamadas de *sistema nervoso simpático* e de *sistema nervoso parassimpático.*

O sistema nervoso autônomo é um sistema motor para os órgãos viscerais, vasos sanguíneos e glândulas secretoras. O corpo celular do *neurônio pré-ganglionar* está localizado ou no tronco cerebral ou na medula espinal. O axônio desse neurônio motor visceral projeta-se como uma fibra pré-ganglionar finamente mielinizada para um *gânglio autônomo*. O neurônio pós-ganglionar tem seu corpo celular nos gânglios e envia axônios não mielinizados, a *fibra pós-ganglionar*, para as células efetoras viscerais.

Em geral, os *gânglios simpáticos* estão localizados próximos ao sistema nervoso central, enquanto os *gânglios parassimpáticos* estão localizados próximos aos tecidos efetores. As vias simpáticas possuem fibras pré-ganglionares curtas e fibras pós-ganglionares longas, enquanto as vias parassimpáticas apresentam fibras pré-ganglionares longas e fibras pós-ganglionares curtas.

Anatomia Fisiológica do Sistema Nervoso Simpático

Na divisão simpática do sistema nervoso autônomo, os neurônios motores viscerais estão localizados no *corno intermediolateral* da medula espinal nos níveis de T-1 até L-2. Os axônios desses neurônios motores deixam a medula espinal através da *raiz ventral*. A partir daqui, o axônio pode seguir um de três caminhos:

1. Ele pode entrar na *cadeia simpática* através do *ramo comunicante branco* e terminar no seu nível de origem.
2. Ele pode entrar na cadeia simpática através do ramo comunicante branco e subir ou descer antes de terminar na cadeia simpática em um nível diferente.
3. Ele pode entrar na cadeia simpática através do ramo comunicante branco e sair sem fazer sinapse através de um *nervo esplâncnico* e terminar em um *gânglio pré-vertebral*.

O neurônio pós-ganglionar origina-se em um dos gânglios da cadeia simpática ou dos gânglios pré-vertebrais. De qualquer uma das fontes, as fibras pós-ganglionares trafegam até suas destinações.

Fibras Nervosas Simpáticas Pré-ganglionares Passam por Todo o Caminho até a Medula da Suprarrenal sem Fazer Sinapses.

As fibras nervosas simpáticas pré-ganglionares que inervam a medula da suprarrenal originam-se no corno intermediolateral da medula espinal e passam através das cadeias simpáticas e dos nervos esplâncnicos para alcançar a medula da

suprarrenal, onde terminam diretamente em células neuronais modificadas que secretam epinefrina e norepinefrina na corrente sanguínea. Embriologicamente, as células secretoras da medula da suparrenal são derivadas do tecido nervoso e análogas aos neurônios pós-ganglionares.

Anatomia Fisiológica do Sistema Nervoso Parassimpático

Na divisão parassimpática do sistema nervoso autônomo, os neurônios motores viscerais estão localizados em núcleos discretos no tronco cerebral ou nos segmentos de 2 a 4 da medula espinal sacra. Os axônios desses neurônios motores deixam o tronco cerebral através dos *nervos cranianos III, VII, IX* e *X* ou deixam a medula espinal através dos *nervos pélvicos.*

As fibras parassimpáticas no *terceiro nervo craniano* trafegam até os esfincteres pupilares e músculos ciliares do olho. As fibras do *sétimo nervo craniano* trafegam até as glândulas lacrimal, nasal e submandibular; e as fibras do *nono nervo craniano* trafegam até a glândula parótida. Cerca de 75% das fibras nervosas parassimpáticas estão localizadas no *décimo nervo craniano*, o *nervo vago*. O nervo vago supre, com impulsos parassimpáticos, o coração, os pulmões, o esôfago, o intestino delgado, a metade proximal do colo, o fígado, a vesícula biliar, o pâncreas e as porções superiores dos ureteres.

As *fibras parassimpáticas sacras* distribuem-se para o colo descendente, o reto, a bexiga e as porções inferiores dos ureteres e da genitália externa.

Características Básicas das Funções Simpática e Parassimpática (p. 773)

As duas principais substâncias neurotransmissoras do sistema nervoso autônomo são a *acetilcolina* e a *norepinefrina*. Os neurônios autonômicos que secretam acetilcolina são chamados de *colinérgicos*; os que secretam norepinefrina são chamados de *adrenérgicos*. Todos os neurônios pré-ganglionares, tanto na divisão simpática quanto na parassimpática do sistema nervoso autônomo, são colinérgicos. A acetilcolina e as substâncias similares à acetilcolina, dessa forma, excitam tanto os neurônios pós-ganglionares simpáticos quanto os parassimpáticos.

Virtualmente todos os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático secretam acetilcolina e são colinérgicos. A maioria dos neurônios simpáticos pós-ganglionares secreta norepinefrina e são adrenérgicos. Algumas fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares, entretanto, são colinérgicas. Estas fibras inervam as glândulas sudoríparas, os músculos piloeretores e alguns vasos sanguíneos.

Síntese e Secreção de Acetilcolina e de Norepinefrina pelas Terminações Nervosas Pós-ganglionares

A acetilcolina é sintetizada nas extremidades terminais das fibras nervosas colinérgicas através de uma combinação da *acetil coenzima A* (CoA) com a *colina*. Uma vez liberada pelas terminações nervosas colinérgicas, a acetilcolina é rapidamente degradada pela enzima *acetilcolinesterase*.

A norepinefrina e a epinefrina são sintetizadas a partir do aminoácido *tirosina*. Esta é convertida em *DOPA*, que é, em seguida, convertida em *dopamina*; a dopamina é, em seguida, convertida em norepinefrina. Na medula da suprarrenal, essa reação vai um passo além para transformar 80% da norepinefrina em *epinefrina*. A ação da norepinefrina é concluída pela recaptação para terminações nervosas adrenérgicas ou para difusão a partir das terminações nervosas para os fluidos circundantes.

Receptores nos Órgãos Efetores (p. 774)

Os Receptores Colinérgicos Estão Subdivididos em Receptores Muscarínicos e Nicotínicos.

Os receptores muscarínicos são encontrados em todas as células efetoras estimuladas pelos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, bem como nas células estimuladas pelos neurônios colinérgicos pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. Os receptores nicotínicos são encontrados nas sinapses entre os neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares tanto do sistema nervoso simpático quanto do parassimpático, bem como na junção neuromuscular no musculoesquelético.

Os Receptores Adrenérgicos Estão Subdivididos nos Receptores Alfa (α) e Beta (β).

A norepinefrina e a epinefrina apresentam afinidades um pouco diferentes para os receptores α e β-adrenérgicos. A norepinefrina excita principalmente os α-receptores, embora ela excite os β-receptores em menor extensão. A epinefrina

excita ambos os tipos de receptores quase da mesma forma. Os efeitos relativos da norepinefrina e da epinefrina nos vários órgãos efetores são determinados pelos tipos de receptores localizados nesses órgãos.

A estimulação dos α-receptores resulta em vasoconstrição, dilatação da pupila, contração dos esfincteres intestinais e da bexiga e contração dos músculos piloeretores.

O β-receptor está subdividido nos subtipos β_1, β_2 e β_3. A estimulação dos receptores-β_1 causa um aumento na frequência cardíaca e na força de contração. A estimulação dos receptores-β_2 causa vasodilatação musculoesquelética, broncodilatação, relaxamento uterino, termogênese e glicogenólise. A estimulação dos receptores-β_3 induz lipólise no tecido adiposo e conversão da energia nos lipídeos no calor (termogênese).

Ações Excitatórias e Inibitórias das Estimulações Simpática e Parassimpática (p. 775)

A estimulação simpática causa efeitos excitatórios em alguns órgãos, mas efeitos inibitórios em outros. Da mesma forma, a estimulação parassimpática causa excitação em alguns órgãos, mas inibição em outros. Em alguns casos, as duas divisões do sistema nervoso autônomo agem de forma recíproca em um órgão, com um sistema causando um aumento na atividade e o outro sistema causando uma diminuição na atividade. A maioria dos órgãos, entretanto, é controlada predominantemente por um dos dois sistemas.

Efeitos da Estimulação Simpática e Parassimpática em Órgãos Específicos (p. 777)

Olhos.

Duas funções dos olhos são controladas pelo sistema nervoso autônomo: *abertura pupilar* e *focalização do cristalino.* A estimulação simpática contrai o *músculo dilatador radial* da pupila, resultando em dilatação pupilar, enquanto a estimulação parassimpática contrai o *músculo esfincter* da pupila, resultando em constrição pupilar. A focalização do cristalino é controlada quase inteiramente pelo sistema nervoso parassimpático. A excitação parassimpática contrai o músculo ciliar, que libera a tensão no ligamento suspensor cristalino da lente e permite que ela se torne mais convexa. Essa alteração permite que o olho focalize os objetos próximos.

Glândulas do Corpo.

As *glândulas nasal, lacrimal, salivar* e *gastrointestinal* são fortemente estimuladas pelo sistema nervoso parassimpático, resultando em grandes quantidades de secreção aquosa. A estimulação simpática causa vasoconstrição dos vasos sanguíneos que suprem as glândulas e, dessa forma, com frequência, reduz a taxa de secreção dessas glândulas. A estimulação simpática tem um efeito direto nas células glandulares, provocando a formação de uma secreção concentrada que contém enzimas e muco extras.

As *glândulas sudoríparas* secretam grandes quantidades de suor quando os nervos simpáticos são estimulados. A estimulação parassimpática não tem efeito na secreção da glândula sudorípara. As fibras simpáticas, para a maioria das

glândulas sudoríparas, são colinérgicas; quase todas as outras fibras simpáticas são adrenérgicas.

As *glândulas apócrinas* nas axilas produzem uma secreção odorífera espessa como resultado da estimulação simpática. Essas glândulas não respondem à estimulação parassimpática. As glândulas apócrinas são controladas pelas fibras adrenérgicas em vez de por fibras colinérgicas.

Plexo Nervoso Intramural do Sistema Gastrointestinal.

As estimulações simpática e parassimpática podem afetar a atividade gastrointestinal principalmente pelo aumento ou pela diminuição da atividade do *sistema nervoso entérico* intestinal. Em geral, a estimulação parassimpática aumenta o grau de atividade do trato gastrointestinal. A função normal do trato gastrointestinal não é dependente da estimulação simpática. Uma estimulação simpática forte, no entanto, inibe a peristalse e aumenta o tônus de vários esfincteres no trato gastrointestinal.

Coração.

A estimulação simpática aumenta a frequência e a força das contrações cardíacas. A estimulação parassimpática provoca o efeito oposto.

Vasos Sanguíneos Sistêmicos.

A estimulação simpática ocasiona vasoconstrição de muitos vasos sanguíneos do corpo, em especial, das vísceras abdominais e da pele nos membros.

Pressão Arterial.

A pressão arterial é determinada por dois fatores: propulsão do sangue pelo coração e resistência ao fluxo desse sangue através dos vasos sanguíneos. A estimulação simpática aumenta tanto a propulsão pelo coração quanto a resistência ao fluxo, o que resulta em um aumento na pressão arterial. O estímulo parassimpático diminui a capacidade de bombeamento do coração, porém possui pouco efeito na resistência vascular periférica. Essa alteração resulta em uma leve queda na pressão arterial.

Outras Funções Corporais.

A maioria das estruturas endodérmicas – como os dutos do fígado, a vesícula biliar, o ureter, a bexiga urinária e os brônquios – é inibida pela estimulação simpática, porém excitados pela estimulação parassimpática. A estimulação simpática apresenta também múltiplos efeitos metabólicos, como a liberação de glicose pelo fígado, o aumento na concentração da glicose no sangue, o aumento na glicogenólise tanto no fígado quanto no músculo, o aumento na força do musculoesquelético, o aumento na taxa metabólica basal e o aumento na atividade mental. Os sistemas nervosos simpático e parassimpático estão envolvidos na execução dos atos sexuais masculino e feminino, como explicado nos Capítulos 80 e 81.

Função da Medula da Suprarrenal (p. 778)

A estimulação dos nervos simpáticos para a medula da suprarrenal provoca a liberação de grandes quantidades de

epinefrina e de norepinefrina no sangue circulante. Cerca de 80% da secreção da medula da suprarrenal são de epinefrina e cerca de 20% são de norepinefrina. O efeito da epinefrina e da norepinefrina liberadas pela medula da suprarrenal dura 5 a 10 vezes mais tempo do que quando elas são liberadas pelos neurônios simpáticos, isso ocorre porque esses hormônios são lentamente removidos do sangue.

A norepinefrina circulante causa vasoconstrição, aumento da frequência e da contratilidade cardíacas, inibição do trato gastrointestinal e pupilas dilatadas. A epinefrina circulante, devido à sua capacidade de estimular fortemente os receptores-β, tem maior efeito na performance cardíaca do que a norepinefrina. A epinefrina causa apenas uma fraca constrição dos vasos sanguíneos nos músculos, resultado em um leve aumento da pressão arterial, porém em um grande aumento no débito cardíaco.

A epinefrina e a norepinefrina são sempre liberadas pela medula da suprarrenal ao mesmo tempo em que os órgãos são diretamente estimulados pela atividade simpática generalizada. Esse mecanismo duplo de estimulação simpática fornece um fator de segurança para assegurar uma performance ótima quando isso é necessário.

“Tônus” Simpático e Parassimpático (p. 779)

A taxa basal de atividade do sistema nervoso autônomo é conhecida como *tônus simpático* e *parassimpático*. Ambos permitem que uma única divisão do sistema nervoso autônomo aumente ou diminua a atividade de um órgão visceral ou contraia ou dilate um leito vascular. Normalmente, o tônus simpático contrai as arteríolas sistêmicas para cerca da

metade de seu diâmetro máximo, enquanto o tônus parassimpático mantém a motilidade gastrointestinal normal.

Descargas Discretas ou Maciças do Sistema Nervoso Autônomo (p. 780)

Em algumas circunstâncias, o sistema nervoso simpático torna-se muito ativo e provoca uma reação generalizada no corpo, chamada de *resposta ao alarme ou ao estresse.* Outras vezes, a ativação simpática ocorre em áreas isoladas do corpo, como, por exemplo, vasodilatação local e sudorese ocorrendo em resposta a um aumento local da temperatura.

O sistema nervoso parassimpático é normalmente responsável por alterações bastante específicas na função visceral, como alterações nas secreções salivar e gástrica ou no esvaziamento da bexiga e do reto. Além disso, os reflexos cardiovasculares parassimpáticos normalmente atuam apenas no coração para aumentar ou diminuir a frequência dos batimentos e possuem pouco efeito na resistência vascular.

A ativação generalizada do sistema nervoso simpático pode ser desencadeada pelo medo, raiva ou dor intensa. A resposta de alarme ou estresse resultante é frequentemente chamada de *reação de luta ou fuga.* A ativação simpática generalizada provoca aumentos na pressão arterial, no fluxo sanguíneo muscular, na taxa metabólica, na concentração de glicose no sangue, na glicogenólise e no alerta mental, além de diminuir o fluxo sanguíneo no trato gastrointestinal e nos rins e o tempo de coagulação. Esses efeitos permitem que um indivíduo desempenhe uma atividade mais extenuante do que normalmente é possível.

Áreas Bulbar, Pontina, Mesencefálica e Superior do Cérebro Controlam a Atividade Autônoma (p. 781)

Muitas áreas neuronais na substância reticular do tronco cerebral e ao longo do trajeto do trato solitário do bulbo, da ponte e do mesencéfalo, assim como em muitos núcleos especiais, controlam funções autônomas, como a pressão arterial, a frequência cardíaca, a secreção glandular no trato gastrointestinal, a peristalse gastrointestinal e o grau de contração da bexiga urinária.

Os sinais do hipotálamo e até mesmo do cérebro influenciam as atividades de quase todos os centros de controle autônomo do tronco cerebral. Por exemplo, a estimulação de muitas áreas específicas, principalmente da parte posterior do hipotálamo, pode ativar os centros de controle cardiovasculares bulbares o suficiente para aumentar a pressão arterial para mais de duas vezes o normal. Da mesma forma, outros centros hipotalâmicos controlam a temperatura corporal, aumentam ou diminuem a salivação e a atividade gastrointestinal e causam esvaziamento da bexiga. Até certo ponto, no entanto, os centros autônomos no tronco cerebral atuam como estações de retransmissão para o controle das atividades iniciadas em níveis mais elevados do cérebro, em especial, no hipotálamo.

Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo (p. 782)

Fármacos que Atuam nos Órgãos Efetores Adrenérgicos – Fármacos Simpaticomiméticos

Os fármacos que atuam como a norepinefrina e a epinefrina nos terminais nervosos simpáticos são chamados de *fármacos simpaticomiméticos* ou *adrenérgicos*. Há muitos fármacos nessa categoria e eles diferem uns dos outros em relação ao grau que estimulam os vários receptores adrenérgicos e à duração de sua ação. A maioria dos fármacos simpaticomiméticos possui uma duração de ação de 30 minutos a 2 horas, enquanto a ação da norepinefrina e da epinefrina é de apenas 1 a 2 minutos.

A *fenilefrina* estimula especificamente os receptores-α. O *isoproterenol* estimula os receptores-β_1 e os receptores-β_2, e *albuterol* estimulam apenas os receptores-β_2.

Fármacos que Liberam Norepinefrina dos Terminais Nervosos.

Certos fármacos apresentam uma ação simpaticomimética indireta, induzindo a liberação de norepinefrina das vesículas de armazenamento nos terminais nervosos simpáticos, em vez de por ativação direta dos receptores adrenérgicos. Os fármacos *efedrina, anfetamina* e *tiramina* pertencem a essa classe de compostos.

Fármacos que Bloqueiam a Atividade Adrenérgica.

A atividade adrenérgica pode ser bloqueada em vários pontos no processo estimulatório: (1) a síntese e o armazenamento de norepinefrina nos terminais nervosos simpáticos podem ser bloqueados pela *reserpina*; (2) a liberação da norepinefrina pelos terminais sinápticos pode ser bloqueada pela *guanetidina*; e (3) os receptores adrenérgicos podem ser bloqueados pela *fenoxibenzamina* e pela *fentolamina*, que bloqueiam os receptores-α, ou pelo *propranolol*, que bloqueia os receptores-β_1 e os receptores-β_2.

Fármacos que Atuam nos Órgãos Efetores Colinérgicos

Os receptores da acetilcolina localizados nas células nervosas pós-ganglionares dos sistemas nervosos simpático e parassimpático são do *tipo nicotínico*; os receptores da acetilcolina localizados nos órgãos efetores parassimpáticos são do *tipo muscarínico*. Os fármacos que agem como a acetilcolina nos órgãos efetores são, portanto, chamados de fármacos *parassimpaticomiméticos* ou *muscarínicos*. A *pilocarpina* atua diretamente no receptor colinérgico do tipo muscarínico. A ação muscarínica do fármaco também estimula as fibras simpáticas colinérgicas que inervam as glândulas sudoríparas, resultando em sudorese profusa.

Fármacos que Prolongam a Atividade da Acetilcolina.

Alguns fármacos não apresentam efeito direto nos receptores colinérgicos, porém, em vez disso, prolongam a ação da

acetilcolina, bloqueando a *acetilcolinesterase*; são exemplos desses fármacos *neostigmina, piridostigmina* e *ambenônio.*

Fármacos que Bloqueiam a Atividade Colinérgica.

Os fármacos que bloqueiam o efeito da acetilcolina nos receptores colinérgicos do tipo muscarínico são chamados de *fármacos antimuscarínicos*. Esses fármacos – que incluem *atropina, homatropina* e *escopolamina* – não afetam a ação nicotínica da acetilcolina nos neurônios pós-ganglionares ou no musculoesquelético.

Fármacos que Estimulam ou Bloqueiam os Neurônios Pós-ganglionares Simpáticos e Parassimpáticos

Todos os neurônios simpáticos e parassimpáticos pós-ganglionares contêm receptores da acetilcolina do tipo nicotínico. Os fármacos que estimulam os neurônios pós-ganglionares da mesma forma que a acetilcolina são chamados de *nicotínicos.* A nicotina excita ao mesmo tempo tanto os neurônios simpáticos quanto os parassimpáticos, o que resulta em uma forte vasoconstrição simpática e em um aumento da atividade gastrointestinal.

Fármacos que Bloqueiam a Transmissão dos Impulsos dos Neurônios Pré-ganglionares para os Neurônios Pós-ganglionares

Os fármacos que bloqueiam o efeito da acetilcolina de estimular os neurônios pós-ganglionares simultaneamente nos sistemas simpático e parassimpático são chamados de

bloqueadores ganglionares. Os fármacos *tetraetilamônia, hexametônio* e *pentolínio* são utilzados para bloquear a atividade simpática, porém raramente são usados para bloquear a atividade parassimpática. O efeito do bloqueio simpático supera em muito o efeito do bloqueio parassimpático em diversos tecidos. Os fármacos bloqueadores ganglionares podem ser utilizados para reduzir a pressão em pacientes com hipertensão grave. Esses fármacos têm vários efeitos colaterais e são de difícil controle, o que limita seu uso.

CAPÍTULO 61

Fluxo Sanguíneo Cerebral, Líquido Cerebrospinal e Metabolismo Cerebral

O funcionamento do cérebro está intimamente ligado ao nível do fluxo sanguíneo cerebral. A cessação total do fluxo sanguíneo para o cérebro causa, dentro de 5 a 10 segundos, inconsciência devido à diminuição na liberação de oxigênio e à cessação resultante da atividade metabólica.

Fluxo Sanguíneo Cerebral (p. 785)

O fluxo sanguíneo cerebral normal nos adultos é em média de 50 a 65 mL/100 g ou cerca de 750 a 900 mL/min; portanto, o cérebro recebe aproximadamente 15% do débito cardíaco total em repouso.

O Fluxo Sanguíneo Cerebral Está Relacionado com o Nível do Metabolismo.

Três fatores metabólicos – *dióxido de carbono, íons hidrogênio e oxigênio* – apresentam potentes efeitos no fluxo sanguíneo cerebral. O dióxido de carbono combina-se com a água para formar o ácido carbônico, que se dissocia parcialmente para formar os íons hidrogênio. Estes induzem vasodilatação cerebral na proporção de sua concentração no sangue cerebral. Qualquer substância que aumente a acidez do cérebro e, portanto, a concentração de íons hidrogênio, aumenta o fluxo sanguíneo cerebral; essas substâncias incluem o ácido lático, o ácido pirúvico e outros compostos ácidos formados durante o processo metabólico. Uma diminuição no PO_2 do tecido cerebral causa um aumento imediato do fluxo sanguíneo cerebral devido à vasodilatação local dos vasos sanguíneos cerebrais.

As medidas do fluxo sanguíneo cerebral local indicam que o fluxo sanguíneo, em segmentos individuais do cérebro, altera em segundos, em resposta à atividade neuronal local. O ato de cerrar o punho com a mão causa um aumento imediato do fluxo sanguíneo no córtex motor do hemisfério cerebral oposto. O ato de ler aumenta o fluxo sanguíneo no córtex occipital e na área de percepção da linguagem do córtex temporal. Os *astrócitos* (também chamados de *células astrogliais*) – células não neuronais especializadas em forma de estrela, que apoiam e protegem os neurônios – parecem ajudar a acoplar a atividade neuronal com a regulação do fluxo sanguíneo local por meio da liberação de metabólitos vasoativos em resposta à estimulação dos neurônios adjacentes.

A Autorregulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral Protege o Cérebro das Alterações na Pressão Arterial.

O fluxo sanguíneo cerebral é quase constante entre os limites de 60 e 140 mmHg de pressão arterial média. A pressão arterial pode, portanto, cair até 60 mmHg ou subir até 140 mmHg sem que ocorram alterações significativas no fluxo sanguíneo cerebral. Quando a pressão arterial cai abaixo de 60 mmHg, o fluxo sanguíneo cerebral é normalmente comprometido. Se a pressão arterial se eleva acima do limite da autorregulação, o fluxo sanguíneo sobe rapidamente, e o estiramento exagerado ou rotura dos vasos sanguíneos cerebrais pode resultar em edema cerebral ou em hemorragia cerebral.

O Sistema Nervoso Simpático Participa da Regulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral.

A circulação cerebral tem uma densa inervação simpática; em certas circunstâncias, a estimulação simpática pode causar uma marcante constrição das artérias cerebrais. Durante exercícios extenuantes ou estados com atividade circulatória aumentada, os impulsos simpáticos podem levar à constrição das artérias grandes e intermediárias para evitar que a alta pressão alcance os pequenos vasos sanguíneos. Esse mecanismo é importante na prevenção da hemorragia vascular. Em muitas condições nas quais o sistema nervoso simpático é moderadamente ativado, no entanto, o fluxo sanguíneo cerebral é mantido relativamente constante pelos mecanismos autorreguladores.

Microcirculação Cerebral

A densidade dos capilares é quatro vezes maior na substância cinzenta do cérebro do que na substância branca. O nível de fluxo sanguíneo para a substância cinzenta é, portanto, quatro vezes maior que o fluxo sanguíneo para a substância branca, satisfazendo as necessidades metabólicas da substância cinzenta, que são muito maiores. Os capilares cerebrais são muito menos "permeáveis" do que os capilares de outras porções do corpo. Os capilares no cérebro estão circundados pelos "pés gliais", que fornecem suporte físico para evitar o estiramento excessivo dos capilares em caso de exposição à alta pressão.

O "Acidente Vascular Cerebral" Ocorre Quando os Vasos Sanguíneos Cerebrais São Bloqueados ou Rompidos.

A maioria dos acidentes vasculares cerebrais é causada por placas arterioscleróticas que ocorrem em uma ou mais das grandes artérias do cérebro. O material da placa pode desencadear o mecanismo da coagulação, o qual pode resultar na formação de coágulos, bloqueio arterial e subsequente perda da função nas áreas cerebrais supridas pelo vaso. Cerca de 25% dos indivíduos que sofrem acidentes vasculares, os vasos sanguíneos cerebrais se rompem como resultado da alta pressão sanguínea. A hemorragia resultante comprime o tecido cerebral, levando à isquemia e à edema locais.

Os efeitos neurológicos de um acidente vascular são determinados pela área cerebral afetada. Se a artéria cerebral média no hemisfério dominante estiver envolvida, é provável

que o indivíduo fique totalmente debilitado devido à perda da área de Wernicke, que está envolvida na compreensão da fala. Além disso, esses indivíduos tornam-se incapazes para falar por causa da lesão na área motora de Broca para a formação da palavra, além disso, a perda das áreas de controle motor do hemisfério dominante pode criar paralisia espástica dos músculos do lado oposto do corpo.

Sistema do Líquido Cerebrospinal (LCS) (p. 788)

A cavidade que contém o cérebro e a medula espinal tem um volume total de cerca de 1.650 mL; cerca de 150 mL desse volume são ocupados pelo LCS e o restante é ocupado pelo cérebro e pela medula espinal. Esse líquido, como mostrado na Figura 61.1, é encontrado nos *ventrículos do cérebro*, nas *cisternas em volta do cérebro* e no *espaço subaracnóideo* em volta tanto do cérebro quanto da medula espinal. Essas câmaras são interconectadas, sendo que a pressão do LCS é regulada em um nível constante.

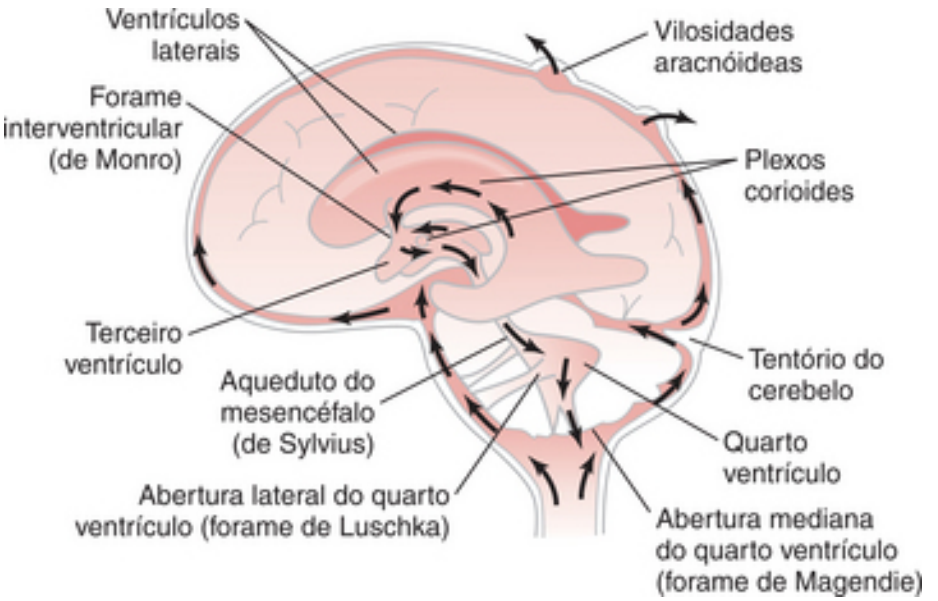


Figura 61-1 As setas mostram o trajeto do fluxo do líquido cerebrospinal dos plexos corioides nos ventrículos laterais para as vilosidades aracnóideas que fazem protrusão nos seios durais.

O LCS Amortece o Cérebro.

O cérebro e o LCS têm quase a mesma densidade. O cérebro, portanto, praticamente flutua no LCS. Um golpe na cabeça movimenta todo o cérebro junto com o crânio, fazendo com que nenhuma porção do cérebro seja momentaneamente contorcida.

Formação e Absorção do LCS

Cerca de 500 mL de LCS são formados a cada dia. A maior parte desse líquido se origina dos plexos corióideos dos quatro ventrículos. Quantidades adicionais de líquido são secretadas pelas superfícies ependimárias dos ventrículos e das membranas aracnóideas. O plexo corióideo é um crescimento em forma de couve-flor dos vasos sanguíneos, coberto por uma fina camada de células epiteliais. Essa estrutura projeta-se no corno temporal de cada ventrículo lateral, na

porção posterior do terceiro ventrículo e no teto do quarto ventrículo.

O LCS é absorvido por múltiplas vilosidades aracnóideas, que se projetam no grande seio venoso sagital, bem como em outros seios venosos do cérebro. O LCS esvazia-se no sangue venoso através da superfície dessas vilosidades.

O Espaço Perivascular Funciona como um Sistema Linfático para o Cérebro.

À medida que os vasos sanguíneos que suprem o cérebro penetram, eles levam consigo uma camada de *pia-máter*. A pia-máter está apenas frouxamente aderida aos vasos, o que cria um espaço entre ela e os vasos, chamado de *espaço perivascular*. O espaço perivascular segue tanto as artérias quanto as veias no cérebro até chegar às arteríolas e às vênulas, porém não até o nível dos capilares.

A proteína que extravasa para os espaços intersticiais do cérebro flui através dos espaços perivasculares para o espaço subaracnóideo. Alcançando o espaço subaracnoideo, a proteína flui com o LCS e é absorvida pelas veias cerebrais através das vilosidades aracnóideas.

Pressão do LCS

O LCS é formado a uma velocidade quase constante; portanto, a velocidade de absorção desse líquido pelas vilosidades aracnóideas determina tanto a quantidade de líquido presente no sistema ventricular quanto o nível da pressão do LCS.

As vilosidades aracnóideas funcionam como válvulas de mão única que permitem que o LCS flua para o sangue dos seios venosos, porém impede o fluxo de sangue para o LCS. Normalmente, a ação valvular das vilosidades permite que o LCS flua para os seios venosos quando a pressão no líquido é cerca de 1,5 mmHg maior do que a pressão do sangue nos seios venosos. Quando as vilosidades são bloqueadas por alguma partícula grande ou por fibrose, a pressão do LCS pode subir consideravelmente.

A pressão normal do LCS é de 10 mmHg. Tumores cerebrais, hemorragia ou processos infecciosos podem alterar a capacidade absortiva das vilosidades aracnóideas e causar aumentos na pressão do LCS a níveis três a quatro vezes acima do normal.

A Obstrução do Fluxo do LCS Causa Hidrocefalia.

Essa condição é frequentemente definida como *hidrocefalia comunicante* ou *hidrocefalia não comunicante*. Na hidrocefalia comunicante, o líquido flui prontamente do sistema ventricular para o espaço subaracnóideo, enquanto que, na hidrocefalia não comunicante, o fluxo do líquido para fora de um ou mais de um dos ventrículos está bloqueado.

O tipo comunicante de hidrocefalia é normalmente causado pelo bloqueio do fluxo do líquido no espaço subaracnóideo em volta das regiões basais do cérebro ou por bloqueio nas próprias vilosidades aracnóideas. O tipo não comunicante de hidrocefalia é normalmente causado pelo bloqueio do *aqueduto do mesencéfalo (de Sylvius)*, como resultado de um defeito congênito ou de um tumor cerebral. A formação contínua de LCS pelos plexos corióideos nos dois

ventrículos laterais e no terceiro ventrículo faz com que o volume desses ventrículos aumente consideravelmente. Isso aplana o cérebro em uma fina casca contra o crânio. Nos recém-nascidos, o aumento da pressão também faz com que toda a cabeça aumente porque os ossos do crânio ainda não se fundiram.

Barreiras Hemoliquórica e Hematoencefálica (p. 791)

Os constituintes do LCS não são exatamente os mesmos dos líquidos extracelulares em outras partes do corpo. Além disso, muitas substâncias moleculares grandes não passam do sangue para o LCS ou para os líquidos intersticiais do cérebro. Existem barreiras chamadas de *barreira hemoliquórica* e *barreira hematoencefálica* entre o sangue e o LCS e entre o LCS e o líquido cerebral. Essas barreiras são altamente permeáveis à água, ao dióxido de carbono, ao oxigênio, à maioria das substâncias lipossolúveis, como o álcool, e à maioria dos anestésicos; elas são ligeiramente permeáveis aos eletrólitos, como o sódio, o cloro e o potássio; e elas são quase impermeáveis às proteínas plasmáticas e à maioria das grandes moléculas orgânicas não lipossolúveis.

A causa da baixa permeabilidade dessas barreiras é a forma pela qual as células endoteliais dos capilares se juntam umas às outras. As membranas das células endoteliais adjacentes estão firmemente fundidas umas às outras em vez de apresentarem muitos poros em fenda entre elas, como é o caso da maioria dos capilares do corpo. Essas barreiras frequentemente fazem com que seja impossível alcançar concentrações efetivas de fármacos, como anticorpos protéicos e

compostos não lipossolúveis no LCS ou no parênquima cerebral.

Em algumas áreas do hipotálamo, da hipófise e da área postrema, as substâncias se difundem com maior facilidade para os espaços teciduais. A facilidade de difusão nessas áreas é importante porque elas possuem receptores sensitivos que respondem a alterações específicas nos líquidos corporais, tais como as alterações na osmolaridade e na concentração de glicose, bem como receptores para hormônios peptídicos que regulam a sede, como a angiotensina II.

Edema Cerebral (p. 791)

Uma das complicações mais sérias da hemodinâmica cerebral e da dinâmica de líquidos é o desenvolvimento de edema cerebral. Como o cérebro está contido em um envoltório sólido, o acúmulo de líquido de edema comprime os vasos sanguíneos, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo e em destruição do tecido cerebral. O edema cerebral pode ser causado pela pressão capilar aumentada ou por uma concussão, na qual os tecidos e os capilares cerebrais são traumatizados e o líquido capilar extravasa para esse tecido.

Uma vez que o edema inicia, ele às vezes inicia um círculo vicioso. O líquido do edema comprime a vascularização, o que, por sua vez, diminui o fluxo sanguíneo e causa isquemia cerebral. A isquemia causa dilatação arteriolar com aumentos adicionais na pressão capilar. A pressão capilar mais elevada provoca mais líquido de edema, e o edema se torna progressivamente pior. O fluxo sanguíneo reduzido também diminui a liberação de oxigênio, o que aumenta a permeabilidade dos capilares, permitindo o extravasamento

de mais líquido. A diminuição da oferta de oxigênio deprime o metabolismo cerebral, o que, por sua vez, desliga as bombas de sódio das células cerebrais, fazendo com que inchem.

Uma vez que esse processo tenha se iniciado, medidas drásticas precisam ser tomadas para evitar a destruição total do cérebro. Uma delas é administrar uma infusão intravenosa de substância osmótica concentrada como o manitol. Isso puxa o líquido do tecido cerebral através da osmose e quebra o ciclo vicioso. Outro procedimento é remover o líquido rapidamente dos ventrículos laterais do cérebro através de uma punção ventricular, aliviando, dessa forma, a pressão intracerebral.

Metabolismo Cerebral (p. 792)

Em condições de repouso, o metabolismo do cérebro responde por 15% do metabolismo total do corpo, ainda que a massa do cérebro represente apenas 2% da massa total do corpo. Em condições de repouso, portanto, o metabolismo cerebral é cerca de 7,5 vezes maior do que a média do metabolismo do resto do corpo.

O Cérebro Tem uma Capacidade Anaeróbia Limitada.

A maioria dos tecidos corporais pode ficar sem oxigênio por vários minutos. Durante esse tempo, as células obtêm sua energia por meio do metabolismo anaeróbio. Por causa da alta taxa metabólica do cérebro, a catabolização anaeróbia do glicogênio não consegue suprir a energia necessária para sustentar a atividade neuronal. A maior parte da atividade

neuronal depende, portanto, da liberação segundo a segundo de glicose e de oxigênio pelo sangue.

Em Condições Normais, a Maior Parte da Energia Cerebral É Suprida pela Glicose Derivada do Sangue.

Uma característica especial da oferta de glicose para os neurônios é que seu transporte através das membranas celulares dos neurônios não depende de insulina. Mesmo em pacientes com diabetes grave, a glicose se difunde prontamente para os neurônios. Quando um paciente diabético é tratado com uma dose exagerada de insulina, a concentração sanguínea de glicose pode cair para um nível extremamente baixo. Isso ocorre porque o excesso de insulina faz com que quase toda a glicose no sangue seja transportada para as células não neuronais sensíveis à insulina por todo o corpo. Quando isso acontece, uma quantidade insuficiente de glicose é deixada no sangue para suprir os neurônios, e a função mental pode ser seriamente comprometida, levando a um desequilíbrio mental, a distúrbios psicóticos e, às vezes, ao coma.

UNIDADE XII
Fisiologia Gastrointestinal

CAPÍTULO 62

Princípio Geral da Função Gastrointestinal – Motilidade, Controle Nervoso e Circulação Sanguínea

O trato alimentar fornece ao corpo um suprimento contínuo de água, eletrólitos, vitaminas e nutrientes. Para desempenhar essa função, é necessário (1) o movimento do alimento ao longo do tubo digestivo; (2) a secreção de sucos digestivos e a digestão do alimento; (3) a absorção de produtos digestivos, água, eletrólitos e vitaminas; (4) circulação do sangue para transportar substâncias absorvidas; e (5) controle nervoso e hormonal de todas essas funções. Os

princípios básicos da função em todo o trato alimentar serão discutidos neste capítulo.

Princípios Gerais da Motilidade Gastrointestinal (p. 795)

Características da Parede Gastrointestinal

As Funções Motoras do Intestino São Realizadas pelas Camadas do Músculo Liso.

A parede intestinal é composta pelas seguintes camadas (da superfície externa para a interna): (1) *serosa*; (2) *camada muscular longitudinal lisa*; (3) *camada muscular circular lisa*; (4) *submucosa*; e (5) *mucosa*. Além disso, existe uma camada difusa de fibras musculares lisas, a muscular da mucosa, localizada nas camadas mais profundas da mucosa.

As Funções do Músculo Liso Gastrointestinal como Sincício.

As fibras musculares lisas das camadas musculares longitudinal e circular são eletricamente conectadas umas às outras por meio de junções do tipo *gap,* que permitem o movimento de íons de uma célula para outra. Cada camada muscular funciona como um sincício; quando um potencial de ação é desencadeado em qualquer parte do interior da massa muscular, ele em geral percorre todas as direções pelo músculo. A distância que esse potencial percorre depende da excitabilidade do músculo.

Atividade Elétrica do Músculo Liso Gastrointestinal (p. 796)

O Ritmo da Maior Parte das Contrações Gastrointestinais É Determinado pela Frequência de Ondas Lentas no Potencial de Membrana do Músculo Liso.

Essas ondas não são potenciais de ação; ao contrário, elas são lentas, mudanças ondulantes no potencial de repouso da membrana. A causa das ondas lentas é pouco compreendida, porém elas podem resultar da ondulação lenta da atividade da bomba de sódio-potássio ou de mudanças rítmicas na permeabilidade do sódio.

Potenciais de Pico São Potenciais de Ação Verdadeiros que Causam Contração Muscular.

Ocorrem quando o potencial de membrana em repouso torna-se mais positivo do que cerca de −40 milivolts (potencial de membrana normal situa-se entre −50 e −60 milivolts). Os canais responsáveis pelo potencial de ação permitem a entrada de um grande número de íons cálcio juntamente com pequeno número de íons sódio; eles são, portanto, chamados de *canais de cálcio-sódio*.

O Nível Básico do Potencial de Membrana em Repouso do Músculo Liso Gastrointestinal Pode Ser Aumentado ou Diminuído.

O potencial de membrana em repouso atinge, em média, cerca de −56 milivolts.

- *Fatores que despolarizam a membrana* incluem (1) distensão do músculo; (2) estimulação pela acetilcolina; (3) estimulação pelos nervos parassimpáticos, que secretam acetilcolina em suas terminações; e (4) estimulação por hormônios gastrointestinais.
- *Fatores que hiperpolarizam a membrana* incluem (1) o efeito da norepinefrina ou epinefrina sobre a membrana muscular; e (2) estimulação dos nervos simpáticos, que secretam norepinefrina em suas terminações.

Controle Neural da Função Gastrointestinal: Sistema Nervoso Entérico (p. 797)

O Trato Gastrointestinal Possui seu Próprio Sistema Nervoso, Chamado de Sistema Nervoso Entérico.

Esse sistema situa-se totalmente na parede intestinal, começa no esôfago e estende-se até o ânus. O sistema entérico é composto principalmente de dois plexos:

- *O plexo mioentérico, ou plexo de Auerbach,* é um plexo externo localizado entre as camadas musculares. Sua estimulação causa (1) aumento do "tônus" da parede do intestino; (2) aumento da intensidade de contração rítmica; (3) aumento da taxa de contração; e (4) aumento da velocidade de condução. O plexo mioentérico também possui a função de inibir o esfincter pilórico (que controla o esvaziamento do estômago), o esfincter da válvula ileocecal (que controla o esvaziamento do intestino delgado no ceco) e o esfincter inferior do esôfago (que permite a entrada do alimento no estômago).

- *O plexo submucoso, ou plexo de Meissner,* é um plexo interno localizado na submucosa. Ao contrário do plexo mioentérico, esse plexo está ocupado principalmente com a função de controle na parede interna de cada segmento do intestino. Por exemplo, muitos sinais sensitivos originam-se do epitélio gastrointestinal e são integrados no plexo submucoso para ajudar a controlar a secreção intestinal local, absorção local e a contração local do músculo submucoso.

Controle Autonômico do Trato Gastrointestinal (p. 799)

Os Nervos Parassimpáticos Aumentam a Atividade do Sistema Nervoso Entérico.

Este, por sua vez, aumenta a atividade da maior parte das funções gastrointestinais. O suporte parassimpático ao intestino é constituído de divisões cranianas e sacras:

- O *parassimpático craniano* inerva, pelos nervos vagos, o esôfago, estômago, intestino delgado, pâncreas e a primeira metade do intestino grosso.
- O *parassimpático sacral* inerva, pelos nervos pélvicos, a metade distal do intestino grosso. As regiões sigmoide, retal e anal possuem um suprimento rico de fibras parassimpáticas que funcionam no reflexo de defecação.

O Sistema Nervoso Simpático Normalmente Inibe a Atividade do Trato Gastrointestinal, Causando uma

Série de Efeitos Opostos aos do Sistema Parassimpático.

O sistema nervoso simpático inerva todas as porções do trato gastrointestinal em vez de ser suprir mais amplamente as porções mais próximas da cavidade oral e do ânus, como acontece com o sistema nervoso parassimpático. As terminações do nervo simpático secretam norepinefrina, que exerce seus efeitos de duas formas: (1) em pequeno grau, através de uma ação direta que inibe o músculo liso; e (2) em maior grau, através de um efeito inibitório nos neurônios do sistema nervoso entérico.

Reflexos Gastrointestinais (p. 799)

Três Tipos de Reflexos São Essenciais para o Controle Gastrointestinal

- *Reflexos que ocorrem inteiramente no sistema nervoso entérico* controlam a secreção gastrointestinal, o peristaltismo, as contrações de mistura, efeitos inibitórios locais etc.
- *Reflexos do intestino para os gânglios simpáticos e que voltam para o intestino* transmitem sinais por longas distâncias: sinais provenientes do estômago causam evacuação do cólon (*reflexo gastrólico*); sinais provenientes do cólon e intestino delgado inibem a motilidade e secreção gástrica (*reflexos enterogástricos*); e os reflexos provenientes do cólon inibem o esvaziamento do conteúdo do íleo para dentro do cólon (*reflexo colonoileal*).
- *Reflexos do intestino para a medula espinal ou para o tronco cerebral e que retornam para o intestino* incluem, em

particular: (1) reflexos provenientes do estômago e duodeno para o tronco cerebral e de volta para o estômago – através dos nervos vagos – que controlam a atividade motora gástrica e secretora; (2) reflexos de dor que causam inibição geral do trato gastrointestinal; e (3) reflexo de defecação que chegam à medula espinal e retornam novamente para produzir as contrações colônicas, retais e abdominais necessárias para a defecação.

Hormônios Gastrointestinais

Os Cinco Principais Hormônios Gastrointestinais São Secretina, Gastrina, Colecistocinina, Peptídio Gástrico Inibitório e Motilina.

Os hormônios gastrointestinais são liberados dentro da circulação porta e exercem sua ação fisiológica em células-alvo com receptores específicos para o hormônio. Os efeitos do hormônio persistem até mesmo após todas as conexões nervosas entre o local de liberação e o local de ação terem sido cortadas. A Tabela 62.1 apresenta a ação de cada hormônio gastrointestinal, assim como o estímulo para secreção e local em que a secreção ocorre.

Tabela 62-1 Ação dos Hormônios Gastrointestinais, Estímulo para Secreção e Local de Secreção

Hormônio	Estímulo para Secreção	Local de Secreção	Ações
Secretina	Ácido Gordura	Células S do duodeno, jejuno e íleo	Estimula a secreção de pepsina, a secreção de bicarbonato pancreático, a secreção de bicarbonato biliar e o crescimento do pâncreas exócrino Inibe a secreção gástrica ácida
Gastrina	Proteína Distensão Nervo (ácido inibe a liberação)	Células G do antro, duodeno e jejuno	Estimula a secreção gástrica ácida e o crescimento da mucosa
Colecistocinina	Proteína Gordura Ácido	Células I do duodeno, jejuno e íleo	Estimula a secreção da enzima pancreática, a secreção de bicarbonato pancreático, a contração da vesícula biliar e o crescimento do pâncreas exócrino. Inibe o esvaziamento gástrico
Peptídio gástrico inibitório	Proteína Gordura Carboidrato	Células K do duodeno e jejuno	Estimula a liberação de insulina. Inibe a secreção gástrica ácida
Motilina	Gordura Ácido Nervo	Células M do duodeno e jejuno	Estimula a motilidade gástrica, e a motilidade intestinal

Movimentos Funcionais do Trato Gastrointestinal (p. 801)

Dois tipos de movimentos ocorrem no trato gastrointestinal: movimentos propulsivos e movimentos de mistura.

O Peristaltismo É o Movimento Básico do Trato Gastrointestinal.

A distensão do trato intestinal provoca o aparecimento de um anel contrátil ao redor do intestino, que se move de forma anelar em poucos centímetros antes do final. Ao mesmo tempo, o intestino, em alguns momentos, relaxa alguns centímetros abaixo em direção ao ânus, o que é chamado de *relaxamento receptivo*, permitindo que o alimento seja propulsionado mais facilmente em direção ao ânus. Esse padrão complexo não ocorre na ausência do plexo mioentérico; portanto, o complexo é chamado de *reflexo mioentérico*, ou *reflexo peristáltico*. O reflexo peristáltico e a direção do movimento em direção ao ânus são chamados de *lei do intestino*.

O Peristaltismo e as Contrações Constritivas Locais Causam Mistura no Trato Alimentar.

Em algumas áreas, as próprias contrações peristálticas causam a maior parte da mistura. Esse fato é especialmente verdadeiro quando progressões para frente do conteúdo intestinal são bloqueadas pelo esfincter, de modo que a onda peristáltica pode somente misturar o conteúdo intestinal, em vez de propeli-lo para frente. Outras vezes, contrações constritivas locais, chamadas contrações segmentadas, ocorrem

em apenas alguns centímetros na parede do intestino. Essas constrições geralmente duram somente alguns segundos; então novas contrações ocorrem em outros pontos do intestino, misturando seu conteúdo.

Fluxo Sanguíneo Gastrointestinal: Circulação Esplâncnica (p. 802)

Os Vasos Sanguíneos do Trato Gastrointestinal São Parte da Circulação Esplâncnica.

A circulação esplâncnica inclui circulação sanguínea através do próprio intestino junto com o fluxo sanguíneo através do baço, pâncreas e fígado. O sangue que circula através da circulação esplâncnica flui imediatamente para o fígado através da veia porta. No fígado, o sangue passa através de sinusóides hepáticos e finalmente deixa o fígado pelas veias hepáticas.

Fluxo Sanguíneo Gastrointestinal Normalmente É Proporcional ao Nível da Atividade Local.

Por exemplo, durante uma absorção ativa de nutrientes, o fluxo sanguíneo na vilosidade e nas regiões adjacentes da submucosa é muito maior. Do mesmo modo, o fluxo sanguíneo nas camadas do músculo da parede intestinal é maior com o aumento da atividade motora no intestino. Embora a causa ou as causas precisas do aumento do fluxo sanguíneo durante o aumento da atividade gastrointestinal não sejam claras, alguns fatores já estão bem estabelecidos:

- Substâncias vasodilatadoras são liberadas a partir da mucosa durante o processo digestivo. A maior parte delas é hormônio peptídio, incluindo colescistocinina, gastrina e secretina.
- Algumas glândulas gastrointestinais também liberam duas cininas – a calidina e a bradicinina – para o interior da parede do intestino. Essas cininas são potentes vasodilatadores.
- A diminuição da oxigenação da parede do intestino pode aumentar o fluxo sanguíneo em até 50%; portanto, a hipóxia tecidual resultante do aumento da atividade do intestino provavelmente causa grande parte da vasodilatação.

Controle Nervoso do Fluxo Sanguíneo Gastrointestinal (p. 804)

Estimulação Parassimpática Aumenta o Fluxo Sanguíneo.

A estimulação do nervo parassimpático para o estômago e a parte inferior do cólon aumenta o fluxo de sangue local, bem como a secreção glandular. Esse maior fluxo resulta provavelmente do aumento secundário da atividade glandular.

Estimulação Simpática Diminui o Fluxo Sanguíneo.

Após alguns minutos de vasoconstrição induzida pelo sistema simpático, o fluxo frequentemente retorna quase ao normal por meio do *escape autorregulador*. Os mecanismos vasodilatadores metabólicos locais desencadeados pela

isquemia tornam-se preponderantes sobre a vasoconstrição simpática e, portanto, dilatam as arteríolas.

A Vasoconstrição Simpática É Importante Quando Outras Partes do Corpo Precisam de Fluxo Sanguíneo Extra.

Um dos aspectos mais importantes da vasoconstrição simpática no intestino é que ela permite o fechamento dos fluxos sanguíneo gastrointestinal e esplâncnico por curtos períodos durante a realização de exercícios intensos e durante o choque circulatório, quando o aumento de fluxo é necessário em outro local.

CAPÍTULO 63

Propulsão e Mistura do Alimento no Trato Alimentar

Para que ocorra o processamento correto do alimento no trato alimentar, o período que ele deve permanecer em cada segmento do trato é crítico, e a mistura apropriada também deve ocorrer. O objetivo deste capítulo é discutir esses movimentos e os mecanismos que os controlam.

Ingestão do Alimento (p. 805)

A Fase Faríngea da Deglutição É Involuntária e Constitui a Passagem do Alimento Através da Faringe até o Esôfago.

Quando o alimento está pronto para ser deglutido, ele é voluntariamente empurrado para a faringe por meio da língua, etapa que constitui o estágio voluntário da deglutição. O

bolo alimentar estimula receptores de deglutição, e impulsos desses receptores passam até o tronco cerebral para iniciar uma série de contrações musculares automáticas da faringe, da seguinte forma:

- O palato mole é empurrado para cima, impedindo o refluxo do alimento para as cavidades nasais.
- As pregas palatofaríngeas de cada lado da faringe são puxadas medialmente, formando uma fenda sagital que impede a passagem de grandes objetos para a faringe posterior.
- As cordas vocais se aproximam bastante, a laringe é puxada para cima e para frente pelos músculos do pescoço, e a epiglote oscila para trás sobre a abertura da laringe. Esses efeitos impedem a passagem do alimento para a traqueia.
- O esfincter esofágico superior relaxa, permitindo que o alimento se mova para a parte superior do esôfago.
- Uma onda peristáltica rápida originada na faringe força o bolo alimentar para o esôfago superior.

O Esôfago Exibe Dois Tipos de Movimentos Peristálticos: Peristaltismo Primário e Peristaltismo Secundário

- *Peristaltismo primário* é a continuação da onda peristáltica que começa na faringe. Essa onda, mediada pelo nervo vago, passa por todo o caminho desde a faringe até o estômago.
- *Peristaltismo secundário* resulta da distensão do esôfago quando a onda do peristaltismo primário falha em mover

o alimento para o estômago: ele não requer inervação do nervo vago.

O Esfincter Esofágico Inferior Relaxa à Frente da Onda Peristáltica.

Na porção inferior do esôfago, a musculatura circular esofágica funciona como um esfincter esofágico inferior. Ele permanece em contração tônica até a onda peristáltica de deglutição passar para o esôfago. O esfincter então relaxa à frente da onda peristáltica, permitindo a propulsão do alimento para o estômago.

Funções Motoras do Estômago (p. 807)

Existem Três Funções Motoras do Estômago

- Armazenamento do alimento até que possa ser processado no duodeno.
- Mistura do alimento com as secreções gástricas até formar uma mistura semilíquida chamada de *quimo*.
- Esvaziamento do alimento para o intestino delgado com velocidade adequada para a digestão e absorção eficientes.

O Estômago Relaxa Quando o Alimento Entra Nele.

Em condições normais, quando o alimento penetra no estômago, um “reflexo vagovagal” do estômago até o tronco cerebral e então de volta para o estômago reduz o tônus na parede muscular estomacal. A parede pode distender-se progressivamente para fora, acomodando cerca de 1,5 L no estômago completamente relaxado.

A "Retropulsão" É um Importante Mecanismo de Mistura do Estômago.

À medida que as ondas peristálticas passam sobre o antro em direção ao piloro, o músculo pilórico se contrai, o que, por conseguinte, impede o esvaziamento pelo piloro. A maior parte do conteúdo antral é espirrada para trás, através do anel peristáltico em direção ao estômago.

O Esfincter Pilórico É Importante para Controlar o Esvaziamento do Estômago.

O esfincter pilórico permanece levemente contraído a maior parte do tempo. A constrição normalmente evita a passagem de partículas de alimento até que elas estejam misturadas no quimo com uma consistência quase fluida.

Esvaziamento Gástrico É Inibido pelo Reflexo Enterogástrico do Duodeno.

Quando o alimento penetra no duodeno, múltiplos reflexos nervosos são iniciados em sua parede, os quais passam de volta ao estômago e reduzem ou até mesmo cessam o esvaziamento gástrico conforme o volume do quimo no duodeno se torna muito grande. Alguns fatores podem estimular os reflexos enterogástricos, incluindo os seguintes:

- O grau de distensão do duodeno.
- A presença de qualquer grau de irritação da mucosa duodenal.
- O grau de acidez do quimo duodenal.
- O grau de osmolalidade do quimo.

• A presença de produtos de degradação de proteínas.

Colecistocinina Inibe o Esvaziamento Gástrico.

A colecistocinina é liberada da mucosa do duodeno e jejuno em resposta a substâncias gordurosas presentes no quimo. O conteúdo do estômago é então liberado lentamente após a ingestão de uma refeição rica em gordura.

Movimentos do Intestino Delgado (p. 810)

As Distensões do Intestino Delgado Desencadeiam Contrações Chamadas de *Contrações Segmentares*.

Essas são contrações concêntricas que possuem o aspecto de fileira de salsichas. Essas contrações segmentares normalmente "fragmentam" o quimo em cerca de duas a três vezes por minuto, promovendo uma mistura progressiva das partículas sólidas do alimento com secreções do intestino delgado.

O Quimo É Propelido ao Longo do Intestino Delgado por Ondas Peristálticas.

Elas se movem em direção ao ânus a uma velocidade de 0,5 até 2,0 cm/seg. Os movimentos do quimo ao longo do intestino delgado são, em média, de 1 cm/min. Cerca de 3 a 5 horas são necessárias para a passagem do quimo do piloro até a válvula ileocecal.

O Peristaltismo É Controlado por Sinais Nervosos e Hormonais.

A atividade peristáltica do intestino delgado aumenta acentuadamente após uma refeição, devido às seguintes razões:

- *Sinais nervosos*. São causados em parte pela entrada do quimo no duodeno e em parte pelo chamado *reflexo gastroentérico,* que é iniciado pela distensão do estômago e conduzido principalmente através do plexo mioentérico ao longo da parede do intestino delgado.
- *Sinais hormonais*. A gastrina, a colecistocinina e a insulina são liberadas após a refeição e podem aumentar a motilidade intestinal. A secretina e o glucagon inibem a motilidade do intestino delgado.

A Válvula Ileocecal Evita o Refluxo do Conteúdo Fecal do Cólon para Dentro do Intestino Delgado.

Os lábios da válvula ileocecal fazem protrusão no lúmen do ceco e são forçosamente fechados quando há pressão em excesso no ceco e este tenta empurrar o conteúdo fecal contra os lábios. A parede do íleo próxima à válvula ileocecal apresenta uma camada muscular espessa chamada de *esfincter ileocecal*. Esse esfincter, em condições normais, permanece levemente contraído e diminui o esvaziamento do conteúdo ileal para o ceco, exceto imediatamente após uma refeição.

O Esfincter Ileocecal e a Intensidade do Peristaltismo no Íleo Terminal São Controlados pelos Reflexos do Ceco.

Toda vez que o ceco estiver distendido, a contração do esfincter ileocecal é intensificada, e o peristaltismo do íleo é inibido, retardando o esvaziamento adicional do quimo oriundo do íleo. Qualquer agente irritante presente no ceco retarda o esvaziamento. Esses reflexos provenientes do ceco para o esfincter ileocecal e o íleo são mediados pelo plexo mioentérico na parede intestinal, bem como por nervos extrínsecos, especialmente por meio dos gânglios simpáticos pré-vertebrais.

Movimentos do Cólon (p. 812)

As principais funções do cólon são: (1) absorção de água e eletrólitos do quimo; e (2) armazenamento da matéria fecal até que ela possa ser expelida. A metade proximal do cólon está relacionada principalmente com absorção, e a metade distal está envolvida no processo de armazenamento.

Contrações do Músculo Longitudinal e Circular no Intestino Grosso Causam Desenvolvimento de Haustrações.

Essas contrações combinadas fazem com que a porção não estimulada do intestino grosso se projete para fora e adquira a forma de bolsas, conhecidas como *haustrações*. Essas contrações haustrais realizam duas funções principais:

- *Propulsão*. Contrações haustrais se movem lentamente em direção ao ânus durante o período de contração e, desse modo, fornecem propulsão para o conteúdo do cólon.
- *Mistura*. Contrações haustrais cavam e rolam o material fecal no intestino grosso. Desse modo, todo o material fecal é gradualmente exposto para a superfície do intestino grosso, e as substâncias fluidas e dissolvidas são progressivamente absorvidas.

Movimentos em Massa São Importantes para Propelir o Conteúdo Fecal através do Intestino Grosso.

Um movimento de massa é caracterizado pela seguinte sequência de eventos: ocorre um anel de constrição em um ponto de distensão ou irritação do cólon e depois o cólon distal à constrição contrai-se como unidade, forçando o material fecal desse segmento em massa através do cólon. Quando uma massa de fezes foi forçada para o reto, manifesta-se o desejo de defecar.

O Aparecimento dos Movimentos de Massa após a Refeição É Facilitado por Reflexos Gastrocólicos e Reflexos Duodenocólicos.

Esses reflexos resultam da distensão do estômago e do duodeno. Os reflexos são conduzidos através dos nervos extrínsecos do sistema nervoso autônomo. Os movimentos de massa podem também ser iniciados por uma intensa estimulação do sistema nervoso parassimpático ou por superdistensão de um segmento do cólon.

A Defecação Pode Ser Iniciada por um Reflexo Intrínseco Mediado pelo Sistema Nervoso Entérico Local.

Quando as fezes entram no reto, a distensão da parede retal inicia sinais aferentes que se espalham através do plexo mioentérico para iniciar ondas peristálticas no cólon descendente, sigmoide e reto, forçando as fezes na direção do ânus. Conforme a onda peristáltica se aproxima do ânus, o esfincter anal interno é relaxado por sinais inibitórios provenientes do plexo mioentérico; se o esfincter anal externo estiver voluntariamente relaxado ao mesmo tempo, a defecação ocorre.

O Reflexo de Defecação Intrínseco em si É Relativamente Fraco.

Para ser eficiente em causar defecação, o reflexo geralmente deve ser reforçado por um reflexo de defecação parassimpático, que envolve os segmentos sacros da medula espinal. Os sinais parassimpáticos intensificam as ondas peristálticas, relaxam o esfincter anal interno e, assim, convertem o reflexo de defecação intrínseco de um movimento fraco em um processo potente de defecação.

CAPÍTULO 64

Função Secretora do Trato Alimentar

As glândulas secretoras desempenham duas funções principais no trato alimentar: (1) as enzimas digestivas são secretadas na maioria das áreas; e (2) as glândulas mucosas produzem muco para lubrificação e proteção de todas as partes do trato alimentar. O objetivo deste capítulo é descrever as secreções alimentares e suas funções, assim como a regulação de sua produção.

Princípios Gerais de Secreção no Trato Alimentar (p. 815)

O Contato do Alimento com o Epitélio Estimula a Secreção.

A estimulação mecânica direta das células glandulares pelo alimento causa secreção de sucos digestivos pelas glândulas locais. Além disso, a estimulação epitelial ativa o sistema

nervoso entérico da parede do intestino. Os estímulos que realizam essa estimulação são: (1) estimulação tátil; (2) irritação química; e (3) distensão da parede intestinal.

A Estimulação Parassimpática Aumenta a Taxa da Secreção Glandular.

Isso ocorre nas glândulas salivares, nas glândulas gástricas, no pâncreas, nas glândulas de Brunner no duodeno e nas glândulas da parte distal do intestino grosso. A secreção no restante do intestino delgado e nos primeiros 2/3 do intestino grosso ocorrem principalmente em resposta a estímulos neurais e hormonais.

A Estimulação Simpática Pode Ter um Efeito Duplo na Secreção Glandular.

A estimulação simpática pode aumentar ou diminuir a secreção glandular, dependendo da existência de atividade secretora da glândula. Esse efeito duplo pode ser explicado do seguinte modo:

- A estimulação simpática sozinha geralmente aumenta de forma leve a secreção.
- Se a secreção já estiver aumentada, a estimulação simpática superposta, em geral, reduz a secreção devido à redução do suprimento sanguíneo da glândula.

Secreção de Saliva (p. 817)

A Saliva Contém uma Secreção Serosa e uma Secreção Mucosa

- A *secreção serosa* contém ptialina (uma α-amilase), que é uma enzima para digestão de amidos.
- A *secreção mucosa* contém mucina para lubrificação e para proteção da superfície.

A Saliva Contém uma Alta Concentração de Íons Potássio e Bicarbonato e Baixa Concentração de Íons Sódio e Cloreto.

A secreção salivar é uma atividade de dois estágios: a secreção primária dos ácinos contém ptialina e/ou mucina em uma solução com composição iônica similar ao fluido extracelular. A secreção primária é então modificada nos dutos, como a seguir:

- Os íons sódio são ativamente reabsorvidos e os íons potássio são ativamente secretados no duto. Um excesso de reabsorção de sódio cria uma carga negativa no duto salivar, causando reabsorção passiva de íons cloreto.
- Os íons bicarbonato são secretados dentro do duto, o que é causado em parte pela troca de íons bicarbonato por íons cloreto, mas também por um processo de secreção ativo.

A Salivação É Controlada Principalmente por Sinais Nervosos Parassimpáticos.

Os núcleos salivares no tronco cerebral são excitados por estímulos de paladar e tátil provenientes da língua, boca e faringe. A salivação também pode ser afetada por centros superiores do cérebro (p. ex., aumento da salivação quando uma pessoa sente o cheiro de sua comida favorita).

Secreção Gástrica (p. 819)

A Mucosa do Estômago Possui Dois Tipos Importantes de Glândula Tubular

- As *glândulas oxínticas (formadoras de ácido)* são localizadas no corpo e no fundo. Elas contêm três tipos de células: *células cervicais mucosas*, que secretam principalmente muco, bem como algum pepsinogênio; as *células pépticas (ou principais)*, que secretam pepsinogênio; e as *células parietais (ou oxínticas)*, que secretam ácido clorídrico e fator intrínseco.
- As *glândulas pilóricas*, localizadas no antro, secretam principalmente muco para proteção da mucosa pilórica e algum pepsinogênio, mas, sobretudo, o hormônio gastrina.

Ácido Gástrico É Secretado por Células Parietais.

Quando essas células secretam seu suco gástrico, a membrana dos canalículos esvazia sua secreção diretamente dentro do lúmen da glândula oxíntica. A secreção final que entra nos canalículos contém ácido clorídrico concentrado (155 mEq/L), cloreto de potássio (15 mEq/L) e pequena quantidade de cloreto de sódio.

O Ácido Clorídrico É tão Necessário como a Pepsina para Digestão de Proteínas no Estômago.

Os pepsinogênios não têm atividade digestiva quando são inicialmente secretados, entretanto, logo que entram em contato com ácido clorídrico – e, especialmente, quando entram

em contato com a pepsina previamente formada mais o ácido clorídrico – são alterados para formar a pepsina ativa.

As Células Parietais Também Secretam o "Fator Intrínseco".

O fator intrínseco é essencial para absorção da vitamina B_{12} no íleo. Quando as células produtoras de ácido no estômago são destruídas, o que ocorre com frequência na gastrite crônica, o indivíduo desenvolve não somente acloridria, como também anemia perniciosa devido à falha na maturação dos eritrócitos.

Os Fatores Básicos que Estimulam Secreção Gástrica São a Acetilcolina, a Gastrina e a Histamina.

A acetilcolina excita a secreção do pepsinogênio pelas células pépticas, do ácido clorídrico pelas células parietais e do muco pelas células mucosas. Em comparação, tanto a gastrina quanto a histamina estimulam a secreção de ácidos pelas células parietais, porém possuem efeito muito menos intenso em outras células.

A Secreção Ácida É Estimulada pela Gastrina.

Os sinais nervosos provenientes do nervo vago e os reflexos entéricos locais causam secreção de gastrina pelas células de gastrina (células G) na mucosa do antro. A gastrina é transportada pelo sangue até as glândulas oxínticas, onde estimula fortemente as células parietais e as células peptídicas em menor grau.

A Histamina Estimula a Secreção Ácida pelas Células Parietais.

Sempre que a acetilcolina e a gastrina estimulam as células parietais ao mesmo tempo, a histamina pode aumentar a secreção ácida. Então a histamina é um cofator para a estimulação da secreção ácida.

A Secreção de Pepsinogênio É Estimulada pela Acetilcolina e pelo Ácido Gástrico.

A acetilcolina é liberada dos nervos vagos ou de outros nervos entéricos. O ácido gástrico provavelmente não estimula as células pépticas diretamente, porém desencadeia reflexos entéricos adicionais. Quando a habilidade para secretar quantidades normais de ácido é perdida, o nível de pepsinogênio é baixo mesmo quando as células pépticas são normais.

A Secreção Gástrica É Inibida pelo Excesso de Ácido no Estômago.

Quando o pH do suco gástrico diminui abaixo de 3,0, a secreção de gastrina é reduzida por duas razões: (1) a alta acidez estimula a liberação do somatostatina das células delta, o que por sua vez diminui a secreção gástrica pelas células G; e (2) o ácido causa um reflexo nervoso inibitório que inibe a secreção gástrica. Esse mecanismo protege o estômago.

Existem Três Fases da Secreção Gástrica

- A *fase cefálica* é responsável por 30% da resposta a uma refeição e é iniciada pela antecipação da refeição pelo odor e gosto do alimento. É mediada inteiramente pelo nervo vago.
- A *fase gástrica* é responsável por 60% da resposta ácida a uma refeição. É iniciada pela distensão do estômago, que leva a uma estimulação nervosa da secreção gástrica. Além disso, o produto da digestão parcial de proteínas no estômago causa liberação da *gastrina* da mucosa antral. A gastrina então causa secreção de uma grande quantidade de suco gástrico ácido.
- A *fase intestinal* (10% de resposta) é iniciada pelo estímulo nervoso associado com a distensão do intestino delgado. A presença de produtos da digestão de proteínas no intestino delgado pode ser estimulada também por secreção da gastrina via mecanismo humoral.

O Quimo no Intestino Delgado Inibe a Secreção Durante a Fase Gástrica.

Essa inibição resulta de, pelo menos, duas influências:

- *Reflexo enterogástrico*. A presença do alimento no intestino delgado inicia o reflexo, o qual é transmitido através do sistema nervoso entérico e dos nervos simpáticos extrínsecos e vagos, inibindo secreção gástrica. O reflexo pode ser iniciado por distensão do intestino delgado, pela presença do ácido no intestino grosso, pela presença dos produtos da quebra de proteína ou por irritação da mucosa.
- *Hormônios*. A presença do quimo na porção superior do intestino delgado causa liberação de vários hormônios

intestinais. A secretina e o peptídio gástrico inibitório são especialmente importantes para inibição da secreção gástrica.

Secreção Pancreática (p. 823)

As Enzimas Digestivas São Secretadas pelo Ácino Pancreático

- As enzimas mais importantes para a digestão de proteínas são a tripsina, a quimiotripsina, e a carboxipolipeptidade, que são secretadas na forma inativa de tripsinogênio, quimiotripsinogênio, e pró-carboxipeptidase.
- A enzima digestiva pancreática para os carboidratos é a amilase pancreática, que hidrolisa os amidos, o glicogênio e a maioria dos outros carboidratos (exceto a celulose) para formar dissacarídios e alguns trissacarídios.
- As enzimas principais para a digestão de gorduras são: a lipase pancreática, que hidrolisa triglicerídios em ácidos graxos e monoglicerídios; a colesterol esterase, que provoca hidrólise dos ésteres de colesterol; e a fosfolipase, que cliva os ácidos graxos dos fosfolipídios.

Íons Bicarbonato e Água São Secretados pelas Células Epiteliais dos Túbulos e Dutos.

Os íons bicarbonato no suco pancreático têm a função de neutralizar o ácido esvaziado no interior do duodeno pelo estômago.

A Secreção Pancreática É Estimulada pela Acetilcolina, pela Colecistocinina e pela Secretina

- A *acetilcolina*, que é liberada das terminações nervosas, estimula principalmente a secreção de enzimas digestivas.
- A *colecistocinina*, que é secretada principalmente pela mucosa duodenal e jejunal, estimula basicamente a secreção de enzimas digestivas.
- A *secretina*, que é secretada pela mucosa duodenal e jejunal, quando alimentos altamente ácidos penetram no intestino delgado, estimula principalmente a secreção de bicarbonato de sódio.

Secreção Pancreática Ocorre em Três Fases

- *A fase cefálica.* O sinal nervoso que causa secreção de gastrina também ocasiona a liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas vagais no pâncreas; isso é responsável por cerca de 20% das enzimas pancreáticas após uma refeição.
- *A fase gástrica.* A estimulação nervosa da secreção de enzima continua, sendo responsável por cerca de 5% a 10% de secreção enzimática após uma refeição.
- *A fase intestinal.* Após a penetração do quimo no intestino delgado, a secreção pancreática se torna abundante, principalmente em resposta à secreção hormonal. Além disso, a colecistocinina determina um aumento ainda maior na secreção de enzimas.

A Secretina Estimula a Secreção de Bicarbonato, que Neutraliza o Quimo Ácido.

Quando o quimo ácido penetra no duodeno oriundo do estômago, o ácido clorídrico causa a liberação de pró-secretina e a ativação da secretina, que é subsequentemente absorvida pelo sangue. A secretina, por sua vez, estimula o pâncreas a secretar grande quantidade de fluido que contenha uma alta concentração de íons bicarbonato.

A Colecistocinina Estimula a Secreção Enzimática pelo Pâncreas.

A presença do alimento na parte superior do intestino delgado também causa liberação de colecistocinina pelas células chamadas de células I da mucosa do duodeno, jejuno e parte superior do íleo. Esse efeito resulta especialmente da presença de proteases e peptonas (que são produtos da digestão parcial de proteínas) e da cadeia longa de ácidos graxos; o ácido hidroclorídrico oriundo do suco gástrico também causam liberação de colecistocinina em pequenas quantidades.

A Secreção da Bile pelo Fígado; Funções da Árvore Biliar (p. 825)

A Bile É Importante para (1) Digestão e Absorção de Gorduras e (2) Remoção de Produtos Residuais do Sangue

- *Digestão e absorção de gorduras*. Os sais biliares ajudam a emulsificar as grandes partículas de gordura em pequenas

partículas que podem ser atacadas pelas lipases secretadas no suco pancreático. Também ajudam no transporte e na absorção de gordura digerida e produtos finais para e através da membrana da mucosa intestinal.

- *Remoção de produtos residuais*. A bile serve como meio de excreção para vários produtos residuais importantes do sangue, especialmente, a bilirrubina, um produto final da destruição de hemoglobina, e o excesso de colesterol sintetizado pelas células do fígado.

A Bile É Secretada em Dois Estágios pelo Fígado

- A porção inicial, que é secretada pelos hepatócitos, contém grandes quantidades de ácidos biliares, colesterol e outros constituintes orgânicos. É secretada para os diminutos canalículos biliares localizados entre as células hepáticas nas lâminas hepáticas.
- Uma solução aquosa de íons sódio e bicarbonato é adicionada à bile conforme ela flui através dos dutos biliares. Essa secreção secundária é estimulada pela secretina, causando aumento da quantidade de íons bicarbonato, que suplementam as secreções pancreáticas na neutralização do ácido gástrico.

A Bile É Concentrada na Vesícula Biliar.

O transporte ativo do sódio através do epitélio da vesícula biliar é seguido por uma absorção secundária de íons cloro, água e outros constituintes solúveis. A bile é normalmente concentrada cerca de cinco vezes dessa maneira.

A Colecistocinina Estimula a Contração da Vesícula Biliar.

Alimentos gordurosos que penetram no duodeno causam liberação de colecistocinina a partir de células I locais. A colecistocinina causa contrações rítmicas da vesícula biliar e relaxamento simultâneo do *esfincter de Oddi*, que protege a passagem do ducto colédoco para o duodeno.

Secreções do Intestino Delgado (p. 828)

As Glândulas de Brunner Secretam Muco Alcalino no Intestino Delgado.

A secreção do muco é estimulada por:

- Estímulos táteis ou estímulos irritantes da mucosa sobrejacente.
- Estimulação vagal, que causa secreção concomitante com o aumento da secreção gástrica.
- Hormônios gastrointestinais, em especial, a secretina.

O Muco Protege a Parede Duodenal da Digestão pelo Suco Gástrico.

A glândula de Brunner responde rapidamente e intensamente a estímulos irritantes. Além disso, as secreções estimuladas por secretina pelas glândulas contêm um grande excesso de íons bicarbonato, que são acrescentados aos íons bicarbonato provenientes da secreção pancreática e da bile do fígado na neutralização do ácido que penetra no duodeno.

Sucos Digestivos Intestinais São Secretados pelas Criptas de Lieberkühn.

As criptas de Lieberkühn, localizadas entre as vilosidades intestinais e a superfície intestinal, tanto da cripta como da vilosidade, são cobertas por um epitélio composto por dois tipos de células:

- As *células caliciformes*, que secretam muco e fornecem sua função habitual de lubrificação e proteção da mucosa intestinal.
- Os *enterócitos*, que secretam grandes quantidades de água e eletrólitos na cripta. Eles também reabsorvem água e eletrólitos junto com os produtos finais da digestão sobre a superfície das vilosidades.

Secreção no Intestino Grosso (p. 829)

A Maior Parte da Secreção no Intestino Grosso É Muco.

O muco protege a parede do intestino grosso contra escoriações, fornecendo um meio aderente de matéria fecal, protegendo a parede intestinal de atividade de bactérias e fornecendo uma barreira para evitar que os ácidos ataquem a parede do intestino.

CAPÍTULO 65

Digestão e Absorção no Trato Gastrointestinal

Os principais alimentos que dão vida ao corpo podem ser classificados como *carboidratos, gorduras* e *proteínas*. Este capítulo aborda (1) a digestão dos carboidratos, gorduras e proteínas; e (2) os mecanismos pelos quais os produtos finais da digestão – bem como água, eletrólitos e outras substâncias – são absorvidos.

Digestão de Diferentes Alimentos pela Hidrólise

Digestão de Carboidratos (p. 831)

A Digestão dos Carboidratos Começa na Boca e no Estômago.

A saliva contém a enzima ptialina (uma α-amilase) que hidrolisa o amido em maltose e outros pequenos polímeros

de glicose. Menos de 5% do conteúdo de amido de uma refeição é hidrolisado antes de ser deglutido. Entretanto, a digestão pode continuar no estômago por cerca de 1 hora antes da atividade da amilase salivar ser bloqueada pelo ácido gástrico. Ainda assim, a α-amilase chega a hidrolisar 30% a 40% dos amidos em maltose.

A Secreção Pancreática, como a Saliva, Contém uma Grande Quantidade de α-Amilase.

A função da α-amilase pancreática é quase idêntica à da α-amilase na saliva, mas é muito mais potente; assim, logo após o quimo ser esvaziado no duodeno e misturado ao suco pancreático, todos os amidos são digeridos.

Dissacarídios e Pequenos Polímeros de Glicose São Hidrolisados e se Transformam em Monossacarídios pelas Enzimas Epiteliais Intestinais.

A borda estriada das microvilosidades contém enzimas que separam os dissacarídios lactose, sacarose e maltose, bem como pequenos polímeros de glicose nos monossacarídios que os compõem. A glicose normalmente representa mais de 80% dos produtos finais da digestão dos carboidratos.

- A *lactose* se divide em uma molécula de *galactose* e uma molécula de glicose.
- A *sacarose* se divide em uma molécula de *frutose* e uma molécula de glicose.
- A *maltose* e os outros polímeros pequenos de glicose se dividem em moléculas de glicose.

Digestão de Proteínas (p. 832)

A Digestão das Proteínas Começa no Estômago.

A capacidade de a pepsina digerir colágeno é especialmente importante porque as fibras do colágeno precisam ser digeridas para que as enzimas penetrem nas carnes ingeridas e digiram proteínas celulares.

A Maior Parte da Digestão de Proteínas Resulta de Ações das Enzimas Proteolíticas Pancreáticas.

As proteínas que deixam o estômago sob a forma de proteoses, peptonas e grandes polipeptídios são digeridas em dipeptídios, tripeptídios e alguns peptídios maiores pelas enzimas proteolíticas pancreáticas; apenas uma pequena proporção de proteínas é digerida pelos sucos pancreáticos para formar os aminoácidos.

- A *tripsina e a quimiotripsina* dividem as moléculas de proteína em pequenos polipeptídios.
- A *carboxipolipeptidase* racha os aminoácidos das terminações carboxi dos polipeptídios.
- A *proelastase* faz surgir a elastase, a qual, por sua vez, digere as fibras de elastina da carne ingerida.

Os Aminoácidos Representam mais de 99% dos Produtos da Digestão de Proteínas.

A digestão final de proteínas no lúmen intestinal é feita por enterócitos que compõem as vilosidades.

- *Digestão na borda estriada.* A aminopolipeptidase e várias dipeptidases conseguem dividir polipeptídios maiores em tripeptídios, dipeptídios e alguns aminoácidos. Esses são transportados para dentro dos enterócitos.
- *Digestão dentro do enterócito.* O enterócito contém múltiplas peptidases que são específicas para ligações entre os vários aminoácidos. Em minutos, todo o resto de dipeptídios e tripeptídios são digeridos e se transformam em aminoácidos, que então entram na corrente sanguínea.

Digestão de Gorduras (p. 833)

A Primeira Etapa na Digestão de Gorduras É a Emulsificação Pelos Ácidos Biliares e Lecitina.

A emulsificação é o processo pelo qual os glóbulos de gordura são quebrados em pedaços menores pela ação detergente dos sais biliares e, em especial, pela lecitina. O processo de emulsificação aumenta a área de superfície total das gorduras. As lipases são enzimas solúveis em água e podem atacar glóbulos de gordura apenas em sua superfície. Assim, fica claro a importância dessa ação detergente dos sais biliares e da lecitina para a digestão de gorduras.

Os Triglicerídios São Digeridos Pela Lipase Pancreática.

A enzima mais importante para a digestão dos triglicerídios é a lipase pancreática. Ela está presente em quantidades tão grandes no suco pancreático que todos os triglicerídios, à digestão, transformam-se em ácidos graxos livres e 2--monoglicerídios em poucos minutos.

Os Sais Biliares Formam Micelas que Aceleram a Digestão de Gordura.

A hidrólise dos triglicerídios é altamente reversível; portanto, a acumulação de monoglicerídios e ácidos graxos livres nas proximidades de gorduras digeridas rapidamente bloqueia maiores digestões. Os sais biliares são formados por micelas que removem os monoglicerídios e os ácidos graxos livres das proximidades dos glóbulos digeridos de gordura (que contêm monoglicerídios e ácidos graxos livres) com moléculas de sal da bile, projetando-se para fora para cobrir a superfície da micela. As micelas do sal da bile também carreiam monoglicerídios e ácidos graxos livres para as bordas estriadas das células epiteliais intestinais.

Princípios Básicos da Absorção Gastrointestinal (p. 835)

As Dobras de Kerckring, Vilosidades e Microvilosidades Aumentam a Área de Absorção da Mucosa em quase Mil Vezes.

A área total da mucosa do intestino delgado é de 250 m^2 ou mais – aproximadamente a superfície de uma quadra de tênis.

- *As dobras de Kerckring* aumentam a área de superfície da mucosa absortiva em cerca de três vezes.
- *As vilosidades* se projetam a cerca de 1 mm pela superfície da mucosa, aumentando a área absortiva em 10 vezes mais.

- *As microvilosidades* que cobrem a superfície vilosa (borda estriada) aumentam a superfície da área exposta ao conteúdo intestinal em pelo menos 20 vezes.

A Absorção no Intestino Delgado (p. 836)

Absorção de Água

A Água É Transportada Através da Membrana Intestinal por Difusão.

Ela é absorvida a partir do estômago quando o quimo é diluído e se move para o intestino quando as soluções hiperosmóticas entram no duodeno. À medida que as substâncias dissolvidas são absorvidas a partir do estômago, a pressão osmótica do quimo tende a diminuir, mas a água se difunde tão rapidamente através da membrana intestinal que quase instantaneamente "segue" as substâncias absorvidas no sangue. Assim, o conteúdo intestinal é sempre isotônico com o líquido extracelular.

Absorção de Íons (p. 836)

O Sódio É Transportado Ativamente através da Membrana Intestinal.

O sódio é ativamente transportado de dentro das células epiteliais intestinais através das paredes basal e lateral (membrana basolateral) dessas células para os espaços paracelulares, que reduzem a concentração intracelular de sódio. Essa baixa concentração de sódio proporciona um acentuado gradiente eletroquímico para o movimento do sódio a partir

do quimo através da borda estriada para o citoplasma celular epitelial. O gradiente osmótico criado pela alta concentração de íons no espaço paracelular faz com que a água se mova por osmose através das junções estreitas entre as bordas apicais das células epiteliais e, finalmente, para o sangue circulante nas vilosidades.

A Aldosterona Aumenta muito a Absorção de Sódio.

A desidratação provoca a secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais, o que aumenta em muito a absorção de sódio pelas células epiteliais intestinais. Esse aumento na absorção de sódio, então, causa, secundariamente, um aumento da absorção de íons cloro, água e outras substâncias. Esse efeito da aldosterona é especialmente importante no cólon.

O Cólera Provoca Secreção Extrema de Íons Cloro, Íons Sódio e Água a partir das Criptas de Lieberkühn.

As toxinas do cólera e de algumas outras bactérias diarréicas podem estimular tanto a secreção de cloreto de sódio e água que são perdidos a cada dia, como diarreia, de 5 a 10 litros de água e sal. Na maioria das vezes, a vida de uma pessoa acometida pelo cólera pode ser salva com a simples administração de grandes quantidades de solução de cloreto de sódio para compensar as perdas.

Íons Cálcio, Ferro, Potássio, Magnésio e Fosfato São Absorvidos Ativamente

- *Os íons cálcio* são absorvidos ativamente em relação à necessidade de cálcio do corpo. A absorção de cálcio é controlada pelo hormônio da paratireoide e vitamina D; o

hormônio da paratireoide ativa a vitamina D nos rins, e esta ativada, por sua vez, aumenta grandemente a absorção de cálcio.

- *Os íons ferro* são também ativamente absorvidos no intestino delgado, como abordado no Capítulo 32.
- *Íons Potássio, Magnésio, Fosfato e provavelmente outros íons* podem também ser ativamente absorvidos através da mucosa.

Absorção de Carboidratos (p. 838)

Essencialmente todos os Carboidratos São Absorvidos na Forma de Monossacarídios.

O mais abundante dos monossacarídios absorvidos é a glicose, que normalmente responde por mais de 80% das calorias de carboidratos absorvidos. A glicose é o produto final da digestão do mais abundante dos carboidratos: o amido.

A Glicose É Transportada por um Mecanismo de Cotransporte com Sódio.

O transporte ativo de sódio através das membranas basolaterais para os espaços paracelulares depleta o sódio dentro das células. Essa redução faz com que o sódio se mova através da borda estriada do enterócito para o seu interior por meio de um cotransporte ativo secundário. O sódio associa-se a uma proteína de transporte que necessita de outra substância, como a glicose, para se ligar simultaneamente. Quando a glicose intestinal se associa com a proteína de transporte, o sódio e a glicose são transportados para dentro da célula ao mesmo tempo.

Outros Monossacarídios São Transportados.

A *galactose* é transportada pelo mesmo mecanismo que a glicose. Já a *frutose* é transportada por difusão facilitada por todo o caminho até o enterócito, mas não é associada com o transporte de sódio. Muito da frutose é convertida em glicose dentro do enterócito e, por fim, é transportada para o sangue sob a forma de glicose.

Absorção de Proteínas (p. 839)

A Maioria das Proteínas É Absorvidas através das Membranas Luminais das Células Epiteliais Intestinais sob a Forma de Dipeptídios, Tripeptídios e Aminoácidos Livres.

A energia para a maior parte desse transporte é fornecida por mecanismos de cotransporte de sódio, da mesma forma que ocorre o cotransporte de sódio com a glicose e a galactose. Alguns aminoácidos não precisam desse mecanismo de cotransporte de sódio, ao contrário, são transportados por proteínas transportadoras de membrana, da mesma forma que a frutose é transportada, ou seja, por meio de difusão facilitada.

Absorção de Gorduras (p. 839)

Os Monoglicerídios e os Ácidos Graxos se Difundem Passivamente através da Membrana Celular do Enterócito para o Interior do Enterócito.

Os lipídios são solúveis na membrana do enterócito. Após penetrar no enterócito, os ácidos graxos e monoglicerídios

são recombinados para formar novos triglicerídios. Alguns dos monoglicerídios são digeridos ainda mais por uma lipase intracelular e se transformam em glicerol e ácidos graxos. Os triglicerídios não conseguem passar pela membrana do enterócito.

Os Quilomícrons São Excretados dos Enterócitos por Exocitose.

Os triglicerídios reconstituídos se agregam dentro do aparelho de Golgi e formam glóbulos que contêm colesterol e fosfolipídios. Os fosfolipídios se arrumam no centro com as porções de gordura e as porções polares na superfície, proporcionando uma superfície eletricamente carregada, que torna os glóbulos miscíveis com água. Os glóbulos são liberados do aparelho de Golgi e excretados por exocitose nos espaços basolaterais; de lá, eles passam para a linfa nos vasos lacteais centrais das vilosidades. Esses glóbulos são então chamados de *quilomícrons*.

Os Quilomícrons São Transportados na Linfa.

Das superfícies basolaterais dos enterócitos, os quilomícrons acham seu caminho para os vasos lacteais centrais das vilosidades e são então impulsionados, ao longo da linfa, para cima através do duto torácico para serem esvaziados nas grandes veias do pescoço.

Absorção no Intestino Grosso: Formação das Fezes (p. 839)

O Terço Médio do Cólon É Importante para a Absorção de Eletrólitos e Água.

A mucosa do intestino grosso tem uma alta capacidade de absorção ativa do sódio, e o potencial elétrico criado pela absorção de sódio também provoca a absorção do cloro. As junções estreitas entre as células epiteliais são mais estreitas do que as do intestino delgado, o que reduz a difusão inversa de íons através dessas junções. Isso permite que a mucosa do intestino grosso absorva íons sódio contra um gradiente de concentração mais elevada do que pode ocorrer no intestino delgado. A absorção de íons sódio e cloro cria um gradiente osmótico por toda a mucosa do intestino grosso, o que, por sua vez, provoca a absorção de água.

O Intestino Grosso Pode Absorver um Máximo de Cerca de 5 a 7 Litros de Líquido e Eletrólitos a cada Dia.

Quando a quantidade total que entra no intestino grosso através da válvula ileocecal ou por meio de secreções do intestino grosso excede a capacidade absortiva máxima, o excesso aparece nas fezes como diarreia.

As Fezes São Normalmente Cerca de 3/4 de Água e 1/4 de Matéria Sólida.

A matéria sólida é composta por cerca de 30% de bactérias mortas, 10% a 20% de gordura, 10% a 20% de matéria inorgânica, 2% a 3% de proteína e 30% de fibras alimentares

não digeridas e elementos ressecados de sucos digestivos, como pigmento da bile e células epiteliais mortas. A cor marrom das fezes é causada pela estercobilina e urobilina, que são derivadas da bilirrubina. O odor é causado principalmente por indois, escatois, mercaptano e sulfeto de hidrogênio.

CAPÍTULO 66

Fisiologia dos Transtornos Gastrointestinais

O tratamento para a maioria dos problemas gastrointestinais depende de um conhecimento básico da fisiologia gastrointestinal. Neste capítulo, serão abordados alguns problemas representativos que possuem bases fisiológicas especiais ou consequências.

Distúrbios da Deglutição e o Esôfago (p. 841)

A Paralisia do Mecanismo de Deglutição Pode Ser Resultado de Lesão Nervosa, Lesão Cerebral ou Disfunção Muscular

- *Lesão nervosa.* Lesão no quinto, nono ou décimo nervo cranial pode causar paralisia do mecanismo de deglutição.

- *Lesão cerebral*. Doenças como poliomielite e encefalite podem impedir a deglutição normal ao lesionar o centro de deglutição no tronco cerebral.
- *Disfunção muscular*. A paralisia dos músculos da deglutição, assim como ocorre com a distrofia muscular ou com a falha de transmissão neuromuscular em pacientes com miastenia grave ou botulismo, pode também impedir a deglutição normal.

A Acalasia É uma Condição em que a Porção Inferior do Esfincter Esofagiano Não Consegue Relaxar.

O material deglutido se acumula, estirando o esôfago; ao longo de meses e anos, o esôfago torna-se acentuadamente alargado, uma condição chamada de *megaesôfago*.

Doenças do Estômago (p. 841)

Gastrite Significa Inflamação da Mucosa Gástrica.

A inflamação pode penetrar a mucosa gástrica, causando atrofia. A gastrite pode ser aguda e severa, com escoriações ulcerativas da mucosa estomacal. Pode ser provocada por infecção bacteriana crônica da mucosa gástrica; além disso, substâncias irritativas, como álcool e aspirina, podem lesionar a barreira protetora da mucosa gástrica.

O Estômago É Protegido pela Barreira da Mucosa Gástrica.

A absorção no estômago é geralmente baixa por dois motivos: (1) a mucosa gástrica é revestida por células

mucosas que secretam um muco viscoso e aderente; e (2) a mucosa apresenta junções estreitas entre as células epiteliais adjacentes. Esses impedimentos à absorção gástrica são chamados de *barreira mucosa gástrica*. Durante um episódio de gastrite, essa barreira passa a vazar, permitindo que íons hidrogênio difundam-se para o epitélio estomacal. Um círculo vicioso de dano e atrofia mucosal progressiva pode se desenvolver, tornando a mucosa suscetível à digestão péptica, frequentemente resultando em úlcera gástrica.

A Gastrite Crônica Pode Provocar Hipocloridria ou Acloridria.

A gastrite crônica pode causar atrofia da função glandular da mucosa gástrica.

- *Acloridria* significa que o estômago não secreta ácido hipoclorídrico.
- *Hipocloridria* significa diminuição da secreção de ácido.

A Anemia Perniciosa Costuma Acompanhar Acloridria e Atrofia Gástrica.

O fator intrínseco é secretado pelas células parietais. Ele se associa à vitamina B_{12} no intestino para evitar que ela seja destruída no estômago. Quando o complexo fator intrínseco – vitamina B_{12} chega ao íleo terminal, o fator intrínseco liga-se aos receptores na superfície epitelial ileal, tornando possível a absorção da vitamina B_{12}.

A Úlcera Péptica É uma Área Escoriada da Mucosa Provocada pela Ação Digestiva do Suco Gástrico.

Uma úlcera gástrica pode resultar de uma das seguintes situações:

- Excesso de secreção de ácido e pepsina pela mucosa gástrica.
- Diminuição da capacidade da barreira da mucosa gastroduodenal de proteger contra as propriedades digestivas do complexo ácido-pepsina.

Infecção Bacteriana por *Helicobacter Pylori* Quebra a Barreira da Mucosa Gastroduodenal e Estimula a Secreção do Ácido Gástrico.

Pelo menos 75% dos pacientes com úlcera péptica tiveram diagnóstico recente de infecção crônica da mucosa gástrica e do duodeno pela bactéria *H. pylori*. A bactéria produz amônio, que liquefaz a barreira da mucosa gástrica e também estimula a secreção do ácido hidroclorídrico, permitindo assim que as secreções gástricas digiram as células epiteliais, o que provoca ulceração péptica.

Doenças do Intestino Delgado (p. 843)

A Digestão Anormal Resulta da Falha do Pâncreas em Secretar o seu Suco.

A perda de suco pancreático significa a perda de muitas enzimas digestórias. Como resultado, grandes porções de alimento ingerido não são utilizadas para nutrição, e fezes

copiosas e gordurosas são excretadas. A falta de secreção pancreática, em geral, ocorre nos seguintes casos:

- Pancreatite (será abordada posteriormente).
- Quando o duto pancreático é bloqueado por um cálculo na papila de Vater.
- Após remoção da cabeça do pâncreas devido à presença de malignidade.

Pancreatite Significa Inflamação do Pâncreas.

Noventa por cento de todos os casos são provocados por ingestão alcoólica excessiva (pancreatite crônica) ou bloqueio da papila de Vater por um cálculo (pancreatite aguda). Quando o principal duto secretório é bloqueado por um cálculo, as enzimas pancreáticas ficam retidas no pâncreas. Essas enzimas rapidamente digerem grandes porções do pâncreas.

Doenças do Intestino Grosso (p. 844)

Constipação Intestinal Grave Pode Provocar Megacólon.

Quando grandes quantidades de matéria fecal acumulam-se no cólon por muito tempo, este pode distender-se a um diâmetro de 7 a 10 cm. Essa condição é chamada de *megacólon*. A *doença de Hirschprung*, a causa mais frequente de megacólon, resulta de falta ou deficiência de células ganglionares no plexo mientérico, normalmente em um segmento do cólon sigmoide de neonatos.

A Diarreia Frequente Resulta do Movimento Rápido da Matéria Fecal Através do Intestino Grosso.

A seguir, estão algumas das causas de diarreia:

- *Enterite*. É a infecção do trato intestinal, que ocorre mais frequentemente no intestino grosso. O resultado é uma maior motilidade e maior taxa de secreção pela mucosa irritada, ambas contribuindo para a diarreia.
- *Diarreia psicogênica*. Esse tipo de diarreia é provocado por estimulação parassimpática, que estimula a motilidade e a secreção do muco no cólon distal.
- *Colite ulcerativa*. É uma doença na qual as paredes do intestino grosso tornam-se inflamadas e ulceradas. A motilidade do cólon ulcerado é tão grande que movimentos de massa ocorrem na maior parte do tempo. Além disso, as secreções do cólon são muito aumentadas.

Distúrbios Gerais do Trato Gastrointestinal (p. 845)

O Ato de Vomitar Resulta de uma Ação de Compressão Feita pelos Músculos Abdominais com Abertura Repentina dos Esfincteres Esofagianos.

Uma vez que o centro de vômito tenha sido estimulado e o ato de vomitar está instituído, os primeiros efeitos são: (1) uma respiração profunda; (2) elevação do osso hioide e laringe para abrir o esfincter esofagiano alto; (3) fechamento da glote; e (4) elevação do palato mole para fechar as narinas posteriores. Depois, o diafragma e os músculos

abdominais contraem-se simultaneamente, aumentando a pressão intragástrica para um nível alto. Por fim, o esfincter esofagiano baixo relaxa, permitindo a expulsão do conteúdo gástrico.

As Consequências Anormais da Obstrução Dependem do Ponto do Trato Gastrointestinal Obstruído

- *Se a obstrução ocorre no piloro,* que frequentemente resulta de constrição fibrótica após ulceração péptica, ocorre vômito persistente do conteúdo estomacal. Isso deprime a nutrição do organismo e também causa perda excessiva de íons hidrogênio, podendo resultar em alcalose metabólica.
- *Se a obstrução estiver além do estômago,* o refluxo antiperistáltico do intestino delgado faz com que os sucos intestinais fluam para o estômago, os quais são vomitados juntamente com as secreções estomacais. O indivíduo fica gravemente desidratado, mas a perda de ácidos e bases pode ser quase igual, então, há pouca alteração no equilíbrio ácido-base.
- *Se a obstrução estiver próxima à terminação inferior do intestino delgado,* é possível vomitar mais substâncias básicas do que ácidas; nesse caso, pode ocorrer acidose metabólica. Além disso, após alguns dias de obstrução, o vômito adquire um caráter fecal.
- *Se a obstrução estiver próxima da terminação distal do intestino grosso,* as fezes podem se acumular no cólon por várias semanas. O paciente pode desenvolver uma intensa sensação de constipação intestinal, mas pode se tornar impossível para o quimo adicional se mover do intestino

delgado para o grosso. Nesse momento, iniciam-se vômitos severos.

UNIDADE XIII
Metabolismo e Regulação da Temperatura

CAPÍTULO 67

Metabolismo dos Carboidratos e Formação de Trifosfato de Adenosina

Esta seção irá discutir os processos químicos que tornam possível à célula continuar a viver.

O Trifosfato de Adenosina É a "Corrente de Energia" do Corpo.

Uma grande quantidade de reações químicas nas células tem como objetivo tornar a energia dos alimentos disponível aos vários sistemas fisiológicos da célula. O *trifosfato de adenosina* (ATP) tem um papel importante ao tornar a energia dos alimentos disponível para esse propósito. O ATP é um composto químico lábil que contém duas pontes de fosfato de alta energia. A quantidade de energia livre em cada uma

dessas pontes de fosfato é de cerca de 12.000 calorias sob as condições encontradas no corpo.

O ATP está presente no citoplasma e no nucleoplasma de todas as células. Essencialmente, todos os mecanismos fisiológicos que necessitam de energia para funcionar obtêm essa energia diretamente do ATP (ou outro, similar a compostos de alta energia, como o *trifosfato de guanosina*). Por sua vez, o alimento nas células é gradualmente oxidado, e a energia liberada é utilizada para formar novamente o ATP, assim o suprimento dessa substância é mantido. O principal objetivo deste capítulo é explicar como a energia dos carboidratos pode ser utilizada para formar o ATP nas células. Normalmente, 90% ou mais de todos os carboidratos usados no corpo são utilizados para esse propósito.

Transporte de Glicose Através da Membrana Celular (p. 852)

Os produtos finais da digestão de carboidrato no trato alimentar são quase todos *glicose, frutose* e *galactose*. Esses monossacarídeos não podem se difundir através dos poros normais na membrana celular. Para entrar na célula, esses monossacarídeos combinam-se com carreadores de proteínas na membrana, que permitem a eles sua passagem através da membrana, via difusão facilitada para dentro da célula, como discutido no Capítulo 4. Após passar através da membrana, os monossacarídeos dissociam-se dos carreadores.

A Insulina Facilita a Difusão da Glicose.

A taxa de transporte de glicose através das membranas celulares é bastante aumentada pela *insulina*. A quantidade de glicose que pode se difundir para dentro das células corporais na ausência de insulina, com exceção do fígado e do cérebro, é muito pequena para suprir a quantidade de glicose normalmente necessária para o metabolismo de energia; portanto, a taxa de utilização de carboidratos pelo corpo é controlada principalmente pela taxa de secreção de insulina pelo pâncreas.

A Glicose É Fosforilada na Célula pela Enzima *Glicoquinase*.

A fosforilação da glicose é quase irreversível, exceto nas células hepáticas, no epitélio tubular renal e nas células epiteliais intestinais, onde a *glicose fosfatase* está disponível para a reversão da reação. Na maioria dos tecidos corporais, a fosforilação serve para capturar a glicose na célula. Uma vez na célula, a glicose não se difunde para fora, exceto de células especiais que têm a fosfatase necessária.

Armazenamento de Glicogênio no Fígado e nos Músculos (p. 853)

Após a absorção pelas células, a glicose pode ser utilizada imediatamente para energia ou armazenada na forma de *glicogênio*, um polímero grande de glicose. Todas as células do corpo são capazes de armazenar um pouco de glicogênio, mas o fígado e as células musculares podem armazenar grandes quantidades dele. A molécula de glicogênio pode ser

polimerizada para formar moléculas muito grandes com um peso molecular médio de 5 milhões. Essas moléculas grandes de glicogênio precipitam para formar grânulos sólidos.

A *Glicogênese* É o Processo de Formação de Glicogênio.

A *glicogenólise* é o processo de quebra do glicogênio para resintetizar a glicose; ele não é o processo reverso de glicogênese. Na glicogenólise, a molécula de glicose em cada ramo do polímero de glicogênio é retirada por um processo de fosforilação catalizado pela enzima *fosforilase*.

Em condições de repouso, a enzima fosforilase está na forma inativa. Quando é necessária para resintetizar a glicose a partir do glicogênio, a fosforilase pode ser ativada pelos hormônios *epinefrina* e *glucagon*. O efeito inicial de cada um desses hormônios é aumentar a formação do *monofosfato cíclico de adenosina* (cAMP). O cAMP inicia uma cascata de reações químicas que ativam a fosforilase.

Liberação de Energia das Moléculas de Glicose pela Via Glicolítica (p. 854)

A completa oxidação de 1 mol de glicose libera 686.000 calorias de energia, mas somente 12.000 calorias de energia são necessárias para formar 1 mol de ATP. Seria um grande desperdício de energia se a glicose fosse decomposta em água e dióxido de carbono enquanto forma somente uma única molécula de ATP. Felizmente, as células contêm uma extensa série de enzimas que fazem com que as moléculas de glicose se dividam um pouco de cada vez em vários passos

sucessivos. A energia na glicose é liberada em pequenas partes para formar uma molécula de ATP por vez. Um total de 38 moléculas de ATP é formado para cada mol de glicose utilizado pelas células.

A Glicólise É a Quebra de Glicose para Formar Ácido Pirúvico.

Durante a glicólise, a molécula de glicose é quebrada para formar duas moléculas de ácido pirúvico. Esse processo ocorre por meio de 10 passos sucessivos, com cada passo sendo catalisado por, pelo menos, uma enzima específica.

Apesar de muitas reações químicas na série glicolítica, somente 2 moles de ATP são formados para cada molécula de glicose utilizada; isso equivale a 24.000 calorias de energia armazenada na forma de ATP. A quantidade total de energia perdida pela molécula original de glicose é de 56.000 calorias, assim, a eficiência total na formação de ATP durante a glicólise é de 43%. Os 57% de energia restantes são perdidos na forma de calor.

O Ácido Pirúvico É Convertido em Acetil-Coenzima A (Acetil-CoA).

O próximo estágio na degradação da glicose é a conversão de duas moléculas de ácido pirúvico em duas moléculas de acetil-CoA. Durante essa reação, duas moléculas de dióxido de carbono e quatro átomos de hidrogênio são liberados. Nenhum ATP é formado. Seis moléculas de ATP são produzidas, entretanto, quando os quatro átomos de hidrogênio são oxidados mais tarde por meio do processo de *fosforilação oxidativa.*

A Degradação Continuada da Molécula de Glicose Ocorre no Ciclo do Ácido Cítrico.

Essa é uma sequência de reações químicas na qual a porção acetil da acetil-CoA é degradada em dióxido de carbono e átomos de hidrogênio. Essas reações ocorrem na *matriz da mitocôndria*. Os átomos de hidrogênio liberados são subsequentemente oxidados, liberando grandes quantidades de energia para formar ATP. Nenhuma grande quantidade de energia é liberada durante o ciclo do ácido cítrico, entretanto, para cada molécula de glicose metabolizada, duas moléculas de ATP são formadas.

Formação de ATP pela Oxidação de Hidrogênio: o Processo de Fosforilação Oxidativa (p. 856)

Apesar das complexidades da glicólise e do ciclo do ácido cítrico, somente pequenas quantidades de ATP são formadas durante esses processos. Duas moléculas de ATP são formadas no esquema glicolítico e outras duas moléculas são formadas no ciclo do ácido cítrico. Quase 95% da quantidade total de ATP são formados durante subsequente oxidação dos átomos de hidrogênio liberados durante esses estágios iniciais da degradação da glicose. A principal função desses estágios iniciais é tornar o hidrogênio da molécula de glicose disponível de forma que possa ser usado para oxidação.

A fosforilação oxidativa é realizada por meio de uma série de reações catalisadas por enzimas na mitocôndria (Fig. 67.1). Durante esse processo, os átomos de hidrogênio são convertidos em íons hidrogênio e elétrons. Eventualmente,

os elétrons combinam-se com o oxigênio dissolvido nos fluidos para formar íons hidroxil. O hidrogênio e os íons hidroxil combinam-se uns com os outros para formar água. Durante essa sequência de reações oxidativas, grandes quantidades de energia são liberadas para formar ATP; isso é chamado do *fosforilação oxidativa.* Esse processo ocorre inteiramente na mitocôndria via um processo altamente especializado, chamado de *mecanismo quimiosmótico*.

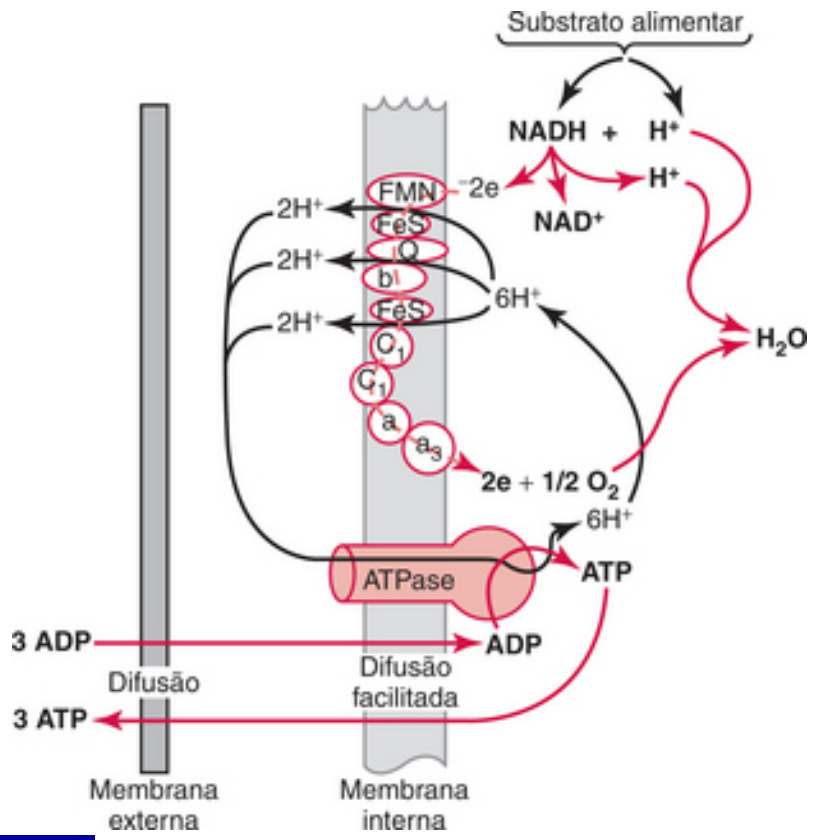


Figura 67-1 Mecanismo quimiosmótico mitocondrial da fosforilação oxidativa utilizado para formar grandes quantidades de ATP. A figura mostra a relação dos passos oxidativo e de fosforilação nas membranas externa e interna da mitocôndria.

Os elétrons removidos dos átomos de hidrogênio entram em uma cadeia de transporte de elétrons que é um componente integral da membrana interna da mitocôndria. Essa

cadeia de transporte consiste em uma série de aceptores de elétrons que podem ser reversivelmente reduzidos ou oxidados, recebendo ou doando elétrons. Os membros importantes da cadeia de transporte de elétrons incluem *flavoproteína*, várias *proteínas de sulfeto de ferro, ubiquinona* e *citocromos B, C_1, C, A* e *A_3*. Cada elétron é transportado de um dos aceptores para o seguinte até que ele alcance o citocromo A_3. Este é chamado de *citocromo oxidase* porque, ao ceder dois elétrons, ele é capaz de fazer com que o oxigênio elementar se combine com íons hidrogênio para formar água. Durante o transporte desses elétrons através da cadeia de transporte de elétrons, a energia é liberada e utilizada para sintetizar ATP.

Conversão de ADP em ATP.

A energia liberada à medida que os elétrons passem através da cadeia de transporte de elétrons é utilizada para criar um gradiente de íons hidrogênio através da membrana interna da mitocôndria. A alta concentração de íons hidrogênio através desse espaço cria uma grande diferença de potencial elétrico através da membrana, o que faz com que os íons hidrogênio fluam para dentro da matriz mitocondrial através de uma molécula chamada de *ATP sintetase*. A energia derivada dos íons hidrogênio é utilizada pela ATP sintetase para converter difosfato de adenosina (ADP) em ATP. Para cada dois átomos de hidrogênio ionizados pela cadeia de transporte de elétrons, até três moléculas de ATP são sintetizadas.

Resumo da Formação de ATP Durante a Quebra de Glicose (p. 857)

- Durante a glicólise, quatro moléculas de ATP são formadas, mas duas são gastas para fosforilação inicial da glicose, dando um ganho líquido de duas moléculas de ATP.
- Duas moléculas de ATP são formadas durante o ciclo do ácido cítrico.
- Um total de 34 moléculas de ATP é formado durante a fosforilação oxidativa.
- A união de todas as moléculas de ATP resulta em 38 moléculas de ATP formadas para cada molécula de glicose.

Portanto, 456.000 calorias de energia são armazenadas na forma de ATP, enquanto que 686.000 calorias são liberadas durante a oxidação completa de cada mol de glicose; isso representa uma eficiência total de 66%. Os 34% de energia restantes transformam-se em calor.

Glicólise e Oxidação da Glicose São Reguladas.

A liberação contínua de energia a partir da glicose quando a energia não é necessária pelas células poderia ser um processo extremamente dispendioso. A glicólise e a subsequente oxidação dos átomos de hidrogênio são continuamente controladas de acordo com as necessidades da célula por ATP. Esse controle é acompanhado por um mecanismo de retroalimentação relacionado com as concentrações de ADP e ATP.

Uma forma importante pela qual o ATP auxilia no controle do metabolismo de energia é a inibição alostérica da

enzima *fosfofrutoquinase*. Esta enzima promove a formação de frutose-1,6-difosfato durante os passos iniciais das séries glicolíticas. O efeito líquido do excesso celular de ATP é a interrupção da glicólise, o que, por sua vez, interrompe a maioria do metabolismo de carboidratos. De forma inversa, o ADP causa uma alteração alostérica oposta nessa enzima, aumentando consideravelmente sua atividade. Sempre que o ATP é utilizado pelos tecidos para energia, a inibição da enzima pelo ATP é reduzida, mas, ao mesmo tempo, essa atividade é aumentada como resultado do ADP formado. O processo glicolítico é, portanto, colocado em marcha. Quando os estoques celulares de ATP são restabelecidos, a enzima é novamente inibida.

Liberação Anaeróbia de Energia – "Glicólise Anaeróbia" (p. 858)

Se o oxigênio se torna indisponível ou insuficiente, a oxidação celular de glicose pode não ocorrer. Sob essas condições, uma pequena quantidade de energia ainda pode ser liberada para as células através da glicólise, porque as reações químicas na quebra glicolítica de glicose em ácido pirúvico não necessitam de oxigênio. O processo de *glicólise anaeróbia* é um grande desperdício de glicose porque somente 24.000 calorias de energia são utilizadas para formar ATP para cada mol de glicose. Isso representa um pouco mais de 3% do total de energia na molécula de glicose; entretanto, essa liberação de energia glicolítica para as células pode ser uma medida protetora por poucos minutos quando o oxigênio está indisponível.

A Formação de Ácido Lático Durante a Glicólise Anaeróbia Permite a Liberação de Energia Anaeróbia Extra.

Os produtos finais das reações glicolíticas – ácido pirúvico e nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) – combinam-se sob a influência da enzima *desidrogenase lática* para formar ácido lático e NAD^+. Isso evita o acúmulo de ácido pirúvico e NADH, o que poderia inibir as reações glicolíticas. O ácido lático formado prontamente difunde-se para fora das células em direção ao fluido extracelular. O ácido lático representa um "escoadouro" no qual os produtos finais glicolíticos podem desaparecer, permitindo que a glicólise avance muito mais do que seria possível de outra forma.

Liberação de Energia da Glicose pela Via da Pentose Fosfato (p. 859)

Até 30% da quebra da glicose no fígado e nas células adiposas são realizados independentemente da glicólise e do ciclo do ácido cítrico. A via da pentose fosfato é um processo cíclico que remove um átomo de carbono das moléculas de glicose para produzir dióxido de carbono e hidrogênio durante cada volta do ciclo. O hidrogênio produzido eventualmente entra na via da fosforilação oxidativa para formar ATP. Essa via fornece à célula outro mecanismo de utilização de glicose em caso de anormalidades enzimáticas.

Formação de Carboidratos a partir de Proteínas e Gordura – Gliconeogênese (p. 860)

Quando as taxas de carboidratos armazenados no corpo caem abaixo dos níveis normais, quantidades moderadas de glicose podem ser formadas a partir de aminoácidos e da porção glicerol da gordura, através de um processo de gliconeogênese. Cerca de 60% dos aminoácidos nas proteínas corporais podem ser facilmente convertidos em carboidratos; cada aminoácido é convertido em glicose por meio de um processo químico um pouco diferente. Um baixo nível de carboidratos nas células e um decréscimo na glicose sanguínea são os estímulos básicos que aumentam a taxa de gliconeogênese.

CAPÍTULO 68

Metabolismo Lipídico

Vários compostos químicos nos alimentos e no corpo são classificados como lipídios, incluindo (1) *gordura neutra* ou *triglicerídios*, (2) *fosfolipídios* e (3) *colesterol*. Quimicamente, a fração lipídica básica dos triglicerídios e dos fosfolipídios é de ácidos graxos, que são longas cadeias de ácidos orgânicos de hidrocarbono. Embora o colesterol não contenha ácidos graxos, seu núcleo esterol é sintetizado pela degradação de produtos das moléculas de ácidos graxos, o que dá a ele muitas das propriedades físicas e químicas de outras substâncias lipídicas.

Os triglicerídios são utilizados no corpo principalmente para fornecer energia para os vários processos metabólicos, uma função compartilhada quase que igualmente com os carboidratos. Alguns lipídios – especialmente o colesterol, fosfolipídios e derivados desses compostos – são utilizados por todo o corpo para realizar outras funções intracelulares.

Transporte de Lipídios nos Fluidos Corporais (p. 861)

Os Quilomícrons Transportam Lipídios do Trato Gastrointestinal para o Sangue Via Linfa.

Essencialmente, todas as gorduras na dieta são absorvidas pela linfa na forma de quilomícrons. Estes são transportados no duto torácico e esvaziados no sangue venoso. Eles são removidos do plasma à medida que passam pelos capilares do tecido adiposo e hepático. As membranas das células adiposas e hepáticas contêm grandes quantidades de uma enzima chamada de *lipoproteína lipase*; esta enzima hidrolisa os triglicerídios dos quilomícrons em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos imediatamente se difundem para as células; uma vez dentro delas, eles são ressintetizados em triglicerídios.

Os "Ácidos Graxos Livres" Liberados do Tecido Adiposo São Transportados no Sangue em Combinação com Albumina.

Quando a gordura armazenada nas células adiposas está para ser usada em outro local do corpo, ela precisa ser transportada para os outros tecidos; ela é transportada principalmente na forma de *ácidos graxos livres.* Ao deixarem as células adiposas, os ácidos graxos se ionizam fortemente no plasma e, em seguida, combinam-se fracamente com a proteína plasmática albumina. O ácido graxo ligado dessa forma com a albumina é chamado de *ácido graxo livre* para distingui-lo de outros ácidos graxos no plasma que existem

na forma de ésteres de glicerol, colesterol e outras substâncias.

As Lipoproteínas Transportam Colesterol, Fosfolipídios e Triglicerídios.

As lipoproteínas são partículas muito menores do que os quilomícrons, mas similares em sua composição; elas contêm misturas de triglicerídios, fosfolipídios, colesterol e proteínas. As três principais classes de lipoproteínas são: (1) *proteínas de peso molecular muito baixo (*VLDLs, de *very low density lipoproteins*), que contêm altas concentrações de triglicerídios e moderadas concentrações de fosfolipídio e colesterol; (2) *lipoproteínas de baixa densidade (*LDLs, de *low-density lipoproteins*), que contêm relativamente poucos triglicerídios, mas alta concentração de colesterol; e (3) *lipoproteínas de alta densidade (*HDLs, de *high-density lipoproteins*), que contêm cerca de 50% de proteína com concentrações menores de lipídios.

Quase Todas as Lipoproteínas São Formadas no Fígado.

A principal função das várias lipoproteínas plasmáticas é transportar um tipo específico de lipídio por todo o corpo. Os triglicerídios são sintetizados no fígado principalmente a partir dos carboidratos e são transportados para o tecido adiposo e outros tecidos periféricos nas VLDLs. As LDLs são resíduos das VLDLs após elas terem liberado a maioria dos seus triglicerídios no tecido adiposo e deixado para trás grandes concentrações de colesterol e fosfolipídio nas LDLs. As HDLs transportam colesterol dos tecidos periféricos para

o fígado; esse tipo de lipoproteína possui um papel muito importante na prevenção do desenvolvimento de aterosclerose.

Depósitos de Gordura (p. 864)

Grandes Quantidades de Lipídios São Armazenadas nas Células de Gordura (Adipócitos).

A principal função do tecido adiposo é armazenar triglicerídios até que eles sejam necessários para fornecer energia em algum local do corpo. Uma função secundária do tecido adiposo é fornecer isolamento para o corpo.

As células de gordura do tecido adiposo são fibroblastos modificados capazes de armazenar triglicerídios quase puros em quantidades iguais a 80% a 95% de seu volume. Grandes quantidades de lipases estão presentes no tecido adiposo. Algumas dessas enzimas catalisam a deposição de triglicerídios derivados dos quilomícrons e de outras lipoproteínas. Outras, quando ativadas pelos hormônios, causam a divisão dos triglicerídios em adipócitos para liberar ácidos graxos livres. Devido à rápida troca de ácidos graxos, os triglicerídios dos adipócitos são renovados cerca de uma vez a cada 2 ou 3 semanas, tornando a gordura em um tecido dinâmico.

O Fígado Contém Grandes Quantidades de Triglicerídios, Fosfolipídios e Colesterol.

O fígado tem múltiplas funções no metabolismo lipídico: (1) degradar ácidos graxos em compostos menores que possam ser usados para energia; (2) sintetizar triglicerídios, principalmente a partir dos carboidratos e das proteínas; e (3)

sintetizar outros lipídios a partir de ácidos graxos, em especial, colesterol e fosfolipídios.

Quando grandes quantidades de fosfolipídios são mobilizadas no tecido adiposo, como ocorre durante a fome ou no diabetes melito, os triglicerídios são novamente depositados no fígado, onde os estágios iniciais da degradação da gordura iniciam. Em condições fisiológicas normais, a quantidade de triglicerídios presente no fígado é determinada pela taxa na qual os lipídios estão sendo usados para energia.

Uso de Triglicerídios para Energia (p. 864)

A ingestão dietética de gordura varia entre pessoas de diferentes culturas, desde 10% a 15% de ingestão energética em algumas populações asiáticas até 35% a 50% de ingestão calórica em muitas populações ocidentais. O primeiro estágio na conversão das gorduras em energia é a hidrólise de triglicerídios em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos e o glicerol são então transportados para os tecidos ativos, onde são oxidados para liberar energia. Quase todas as células, com algumas exceções como o tecido cerebral e as hemácias, podem utilizar os ácidos graxos quase que intercambiavelmente com a glicose para energia.

A degradação e a oxidação dos ácidos graxos ocorrem somente na mitocôndria, e o primeiro passo no metabolismo dos ácidos graxos é seu transporte para dentro da mitocôndria. Esse é um processo mediado por carreador que emprega a carnitina como molécula carreadora. Uma vez

dentro da mitocôndria, os ácidos graxos se separam da carnitina, sendo degradados e oxidados.

Os ácidos graxos são degradados na mitocôndria pela *β-oxidação*, que libera dois segmentos de carbono para formar a *acetil-coenzima A* (acetil-CoA), que entra no ciclo do ácido cítrico e é degradada em dióxido de carbono e em átomos de hidrogênio. O hidrogênio é subsequentemente oxidado pelas enzimas oxidativas da mitocôndria e então utilizado para formar ATP.

O Ácido Acetoacético É Formado no Fígado.

Uma grande parte da oxidação dos ácidos graxos em acetil-CoA ocorre no fígado, mas este usa somente uma pequena porção da acetil-CoA para seus metabolismos intrínsecos. Em vez disso, pares de acetil-CoA condensam-se para formar moléculas de *ácido acetoacético*. Uma grande parte do ácido acetoacético é convertida em *ácido β-hidroxibutírico* e quantidades mínimas de *acetona*. O ácido acetoacético e o ácido β-hidroxibutírico difundem-se livremente através das membranas celulares hepáticas e são transportados pelo sangue para os tecidos periféricos. Nesses tecidos, esses compostos difundem-se para dentro das células nas quais ocorrem reações reversas e moléculas de acetil-CoA são novamente formadas. Essas moléculas entram no ciclo do ácido cítrico das células e são oxidadas para gerar energia.

Síntese dos Triglicerídios a Partir de Carboidratos (p. 866)

Sempre que a quantidade de carboidratos que entra no corpo é maior do que a que pode ser imediatamente usada para

energia ou armazenada como glicogênio, o excesso é rapidamente convertido em triglicerídios, que é armazenado no tecido adiposo. A maior parte da síntese de triglicerídios ocorre no fígado, mas uma pequena quantidade ocorre nos adipócitos. Os triglicerídios formados no fígado são transportados principalmente pelas lipoproteínas para os adipócitos do tecido adiposo e armazenados até que sejam necessários para energia.

Os Carboidratos São Convertidos em Ácidos Graxos.

O primeiro passo na síntese de triglicerídios a partir dos carboidratos é a conversão dos carboidratos em acetil-CoA; isso ocorre durante a degradação normal de glicose pelo sistema glicolítico. Os ácidos graxos são, na verdade, grandes polímeros de porções acetil da acetil-CoA, assim, não é difícil entender como a acetil-CoA pode ser convertida em ácidos graxos.

Os Ácidos Graxos se Combinam com o α-Glicerofosfato para Formar Triglicerídios.

Uma vez que as cadeias de ácidos graxos tenham crescido até conter 14 a 18 átomos de carbono, elas automaticamente se ligam ao glicerol para formar triglicerídios. A porção glicerol do triglicerídio é fornecida pelo α-glicerofosfato, que também é um produto da quebra glicolítica da glicose. A importância desse mecanismo na formação dos triglicerídios deve-se ao fato de que a combinação final dos ácidos graxos com o glicerol é controlada principalmente pela concentração de α-glicerofosfato, que, por sua vez, é determinada pela disponibilidade de carboidratos. Quando os

carboidratos formam grandes quantidades de α-glicerofosfato, o equilíbrio alterna-se para promover a formação e o armazenamento de triglicerídios. Quando os carboidratos não estão disponíveis, o processo alterna-se na direção oposta; o excesso de ácidos graxos torna-se disponível para substituir a falta de metabolismo de carboidrato.

A Síntese de Gordura a Partir de Carboidratos é Importante.

A síntese de gordura a partir de carboidratos é especialmente importante porque várias células do corpo têm capacidade limitada de armazenar carboidratos na forma de glicogênio. Uma pessoa, em média, tem cerca de 150 vezes mais energia armazenada como gordura do que armazenada como carboidrato. O armazenamento de energia na forma de gordura também é importante porque cada grama de gordura contém cerca de 2,5 vezes mais calorias de energia utilizável do que cada grama de glicogênio. Para um determinado ganho de peso, uma pessoa pode armazenar mais energia na forma de gordura do que na forma de carboidrato.

Síntese de Triglicerídios a Partir de Proteínas (p. 867)

Muitos aminoácidos podem ser convertidos em acetil-CoA, que subsequentemente pode ser convertida em triglicerídios. Quando mais proteína está disponível na dieta do que pode ser usada como proteína ou diretamente para energia, grande parte do excesso de energia é armazenada como gordura.

Regulação da Energia Liberada dos Triglicerídios (p. 867)

Os Carboidratos Têm Preferência Sobre as Gorduras para Energia Quando Carboidratos em Excesso Estão Disponíveis.

O excesso de carboidratos na dieta tem um efeito de "poupador de gordura" e é usado, de preferência, para energia. Uma razão para isso é que o excesso de carboidratos resulta em aumento no *α-glicerofosfato*, que se liga aos ácidos graxos livres e aumenta o armazenamento de triglicerídios. O metabolismo de excesso de carboidratos também resulta em síntese aumentada de acetil-CoA, que é convertida em ácidos graxos. Assim, quantidades em excesso de carboidratos na dieta não somente têm um efeito poupador de gordura, como também aumentam os estoques de gordura.

Ao contrário, quando os carboidratos não estão disponíveis, a gordura é mobilizada nos adipócitos e utilizada em lugar dos carboidratos.

Regulação Hormonal da Utilização da Gordura.

Vários hormônios secretados pelo sistema endócrino, além da *insulina* (discutida em outro capítulo), têm efeitos importantes na utilização de gordura:

- *Epinefrina* e norepinefrina liberadas pela medula adrenal aumentam consideravelmente a utilização de gordura durante um exercício extenuante. Esses dois hormônios ativam diretamente a triglicerídio lipase sensível a

hormônio, que está presente em abundância nos adipócitos. O hormônio ativado causa uma rápida quebra de triglicerídios e a mobilização de ácidos graxos. Outros fatores estressantes que ativam o sistema nervoso simpático aumentam da mesma forma a mobilização e a utilização de ácido graxo.

- *Corticotrofina* é liberada pela adeno-hipófise em resposta ao estresse e faz com que o córtex adrenal secrete *glicocorticoides (cortisol)*. Tanto a corticotrofina quantoos glicocorticoides ativam a triglicerídio lipase sensível a hormônio, que aumenta a liberação de ácidos graxos a partir do tecido adiposo.
- O *hormônio do crescimento* tem um efeito similar ao, mas menos efetivo do que, da corticotrofina e dos glicocorticoides na ativação da lipase sensível a hormônio. O hormônio do crescimento também pode ter um efeito moderado na mobilização de gordura. Uma perda de *insulina* ativa a lipase sensível a hormônio e causa uma rápida mobilização dos ácidos graxos. Quando os carboidratos não estão disponíveis na dieta, a secreção de insulina diminui; isso promove o metabolismo de ácido graxo.
- O *hormônio tireoidiano* causa rápida mobilização de gordura. Acredita-se que esse processo seja o resultado indireto de uma taxa aumentada de metabolismo de energia em todas as células do corpo sob a influência desse hormônio.

Fosfolipídios e Colesterol (p. 868)

Fosfolipídios.

Os três principais tipos de fosfolipídios no corpo são as *lecitinas*, as *cefalinas* e as *esfingomielinas*. Os fosfolipídios são utilizados por todo o corpo para vários propósitos estruturais; eles são um importante constituinte das lipoproteínas no sangue e são essenciais para a formação e função desses compostos. A ausência de fosfolipídios pode causar sérias anormalidades no transporte de colesterol e outros lipídios. A tromboplastina, necessária para iniciar o processo de coagulação, é composta principalmente de uma das cefalinas. Grandes quantidades de esfingomielinas estão presentes no sistema nervoso. Esta substância age como um isolador na bainha de mielina em torno das fibras nervosas. Talvez a função mais importante dos fosfolipídios seja participar da formação de elementos estruturais, principalmente membranas, em células por todo o corpo.

Colesterol.

O colesterol está presente em todas as dietas e é absorvido lentamente pelo trato gastrointestinal para a linfa intestinal. Além do colesterol absorvido a cada dia pelo trato gastrointestinal (*colesterol exógeno*), uma grande quantidade é formada nas células do corpo (*colesterol endógeno*). Essencialmente, todo colesterol endógeno que circula nas lipoproteínas no plasma é formado pelo fígado. O colesterol é um componente estrutural nas membranas celulares.

De longe, o uso mais abundante não membranoso do colesterol no corpo é para a formação de *ácido cólico* no fígado; cerca de 80% do colesterol são convertidos em ácido cólico. Este é conjugado com outras substâncias para formar sais biliares, que promovem a digestão e a absorção de gorduras.

Uma pequena quantidade de colesterol é utilizada pelas (1) adrenais para formar os *hormônios corticais adrenais*, (2) pelos ovários para formar *progesterona* e *estrogênio* e (3) pelos testículos para formar a *testosterona*.

Aterosclerose (p. 870)

A *aterosclerose* é uma doença de artérias grandes e intermediárias, na qual lesões adiposas chamadas de *placas ateromatosas* desenvolvem-se na superfície interna das paredes arteriais. A *arteriosclerose*, ao contrário, é um termo geral que se refere aos vasos sanguíneos de todos os tamanhos espessados e enrijecidos.

O dano às células endoteliais vasculares ocorre cedo durante a aterosclerose, reduzindo suas habilidades em liberar óxido nítrico e outras substâncias que auxiliam na prevenção da adesão de macromoléculas, plaquetas e monócitos ao endotélio. Após o dano do endotélio vascular, os monócitos circulantes e os lipídios (principalmente LDLs) começam a se acumular no local da lesão. Os monócitos cruzam o endotélio e se diferenciam, tornando-se *macrófagos*, que então ingerem e oxidam as lipoproteínas acumuladas, dando aos macrófagos uma aparência semelhante à espuma. Essas células espumosas então se agregam ao vaso sanguíneo e formam estrias gordurosas visíveis.

À medida que as estrias gordurosas crescem mais, os tecidos fibroso e muscular liso vizinhos proliferam para formar placas maiores, um processo exacerbado pela liberação de *substâncias inflamatórias* pelos macrófagos. À medida que as placas formam protuberâncias para dentro do lúmen da artéria, esta pode reduzir enormemente o fluxo sanguíneo, algumas vezes, causando a completa oclusão do vaso. Mesmo sem oclusão, os fibroblastos da placa eventualmente se depositam em quantidades tão extensas de tecido conectivo que a *esclerose* (fibrose) é grave, e as artérias tornam-se rígidas e inflexíveis.

As LDLs Sanguíneas Aumentadas Podem Causar Aterosclerose.

Um importante fator que causa aterosclerose é a alta concentração plasmática de colesterol na forma de LDLs. A concentração plasmática desses LDLs de alto colesterol é aumentada por vários fatores, incluindo dieta diária rica em gordura altamente saturada, obesidade e sedentarismo.

A Hipercolesterolemia Familiar Pode Causar Aterosclerose.

Quando um indivíduo herda genes defeituosos para a formação de receptores de LDL nas superfícies das membranas das células corporais, o fígado não pode absorver tanto as lipoproteínas de densidade intermediária como as LDLs. Sem essa absorção, a maquinaria do colesterol dos hepatócitos apresenta uma crescente produção de novo colesterol e VLDLs, que são liberadas no plasma.

O HDL Auxilia na Prevenção da Aterosclerose.

Acredita-se que as HDLs absorvam os cristais de colesterol que começam a se depositar nas paredes arteriais. Como consequência, quando um indivíduo apresenta uma alta *razão* HDL/LDL, a probabilidade de desenvolver aterosclerose é bastante reduzida.

Outros Principais Fatores de Risco para Aterosclerose.

Alguns dos fatores de risco para aterosclerose são (1) sedentarismo e obesidade, (2) diabetes melito, (3) hipertensão, (4) hiperlipidemia e (5) tabagismo.

Vários desses fatores de risco ocorrem juntos em muitos pacientes com sobrepeso e obesos, aumentando bastante o risco de aterosclerose, o que, por sua vez, provoca ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e doença renal. Alguns desses fatores levam à aterosclerose pelo aumento da concentração de LDLs no plasma. Outros, como hipertensão, levam à aterosclerose por causarem dano ao endotélio vascular e outras mudanças nos tecidos vasculares predispostos à deposição de colesterol.

Prevenção da Aterosclerose.

As medidas mais importantes para a redução do risco de desenvolver aterosclerose e sua progressão para séria doença vascular são (1) manutenção de peso saudável, sendo fisicamente ativo e ingerindo uma dieta que contenha principalmente gordura insaturada com baixo conteúdo de colesterol; (2) prevenção da hipertensão ou controle efetivo da pressão sanguínea com fármacos anti-hipertensivos se hipertensão se

desenvolver; (3) controle efetivo da glicose sanguínea com tratamento com insulina ou outros fármacos se diabetes se desenvolver; e (4) evitar o tabagismo.

Vários fármacos que reduzem os lipídios plasmáticos e o colesterol também têm valor na prevenção da aterosclerose. Um grupo de fármacos, chamado de *estatinas*, inibe competitivamente a *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase*, uma enzima limitante na síntese de colesterol. Essa inibição reduz a síntese de colesterol e aumenta os receptores de LDL no fígado, normalmente reduzindo de 25% a 50% dos níveis plasmáticos de LDLs. Estudos geralmente mostram que, para cada 1 mg/dL de redução no colesterol LDL no plasma, há cerca de 2% de redução na mortalidade devido à doença cardíaca aterosclerótica. Por consequência, medidas preventivas apropriadas são valiosas para a redução do risco de doenças vasculares.

CAPÍTULO 69

Metabolismo Proteico

Cerca de 3/4 dos componentes sólidos do corpo são proteínas, incluindo *proteínas estruturais, enzimas, proteínas que transportam oxigênio, proteínas dos músculos que causam contração* e muitos outros tipos que realizam funções intracelulares e extracelulares específicas.

Os principais constituintes das proteínas são os aminoácidos, 20 dos quais estão presentes no corpo em quantidades significantes. Os aminoácidos estão agregados em cadeias longas através das *ligações peptídicas*. Uma complicada molécula de proteína pode ter até 100.000 aminoácidos. Algumas moléculas protéicas são compostas por várias cadeias peptídicas em vez de uma única; essas cadeias podem estar ligadas por meio de pontes de hidrogênio, forças eletrostáticas ou entidades sulfidrilas, fenólicas ou sais.

Transporte e Armazenamento de Aminoácidos (p. 875)

A concentração normal de aminoácidos no sangue situa-se entre 35 e 65 mg/dL. Lembrar que os produtos finais da digestão proteica no trato gastrointestinal são quase que inteiramente aminoácidos e polipeptídios ou as moléculas proteicas são raramente absorvidas para o sangue. Após uma refeição, os aminoácidos que entram no sangue são absorvidos dentro de 5 a 10 minutos pelas células por todo o corpo.

As moléculas de quase todos os aminoácidos são muito grandes para se difundirem através dos poros das membranas celulares; dessa forma, os aminoácidos são transportados através da membrana somente por transporte ativo ou difusão facilitada, utilizando um mecanismo carreador.

Os Aminoácidos São Armazenados como Proteínas nas Células.

Quase imediatamente após entrar nas células, os aminoácidos são conjugados sob a influência de enzimas intracelulares com proteínas celulares, assim, a concentração de aminoácidos livres dentro das células permanece quase sempre baixa. Os aminoácidos são armazenados principalmente na forma de proteínas. Muitas proteínas intracelulares podem ser rapidamente decompostas em aminoácidos sob a influência de enzimas digestivas lisossomais intracelulares; e esses aminoácidos podem então ser transportados de volta para o sangue. São exceções as proteínas nos cromossomos do núcleo e proteínas estruturais, tais como colágeno e proteínas musculares contráteis; essas proteínas não participam

significativamente do armazenamento reversível de aminoácidos.

Sempre que a concentração plasmática de aminoácidos cai abaixo do nível normal, os aminoácidos são transportados para fora da célula para reabastecer o suprimento no plasma. Simultaneamente, as proteínas intracelulares são degradadas em aminoácidos.

Cada tipo de célula tem um limite máximo de proteína que ele pode armazenar. Após as células terem alcançado seus limites, os aminoácidos em excesso na circulação são degradados em outros produtos e utilizados para energia, ou convertidos em gordura ou glicogênio e então armazenados.

Papéis Funcionais das Proteínas Plasmáticas (p. 877)

As principais proteínas presentes no plasma são *albumina, globulina* e *fibrinogênio*. A principal função da albumina é fornecer pressão osmótica coloidal no plasma. As globulinas são responsáveis principalmente pela imunidade contra os organismos invasores. O fibrinogênio polimeriza-se em longas fibras ramificadas durante a coagulação, formando assim os coágulos que estancam vazamentos no sistema circulatório.

As Proteínas Plasmáticas se Formam no Fígado.

Essencialmente, todas as albuminas e fibrinogênios e 50% a 80% das globulinas são formados no fígado. As globulinas restantes (principalmente γ-globulinas nos anticorpos) são formadas no tecido linfoide. A taxa de formação da proteína

plasmática pelo fígado pode ser de até 30 g por dia. A rápida produção das proteínas plasmáticas pelo fígado é importante para prevenir óbitos como os decorrentes de queimaduras graves, que causam a perda de muitos litros de plasma através das áreas desnudas da pele, e de doença renal severa, na qual até 20 g de proteína plasmática por dia podem ser perdidos na urina.

Quando os tecidos se tornam depletados de proteínas, as proteínas plasmáticas podem agir como fonte para a rápida reposição. Todas as proteínas plasmáticas podem ser absorvidas pelo fígado, transformadas em aminoácidos, transportadas de volta para o sangue e utilizadas por todo o corpo para a produção de proteínas celulares. Dessa forma, as proteínas plasmáticas funcionam como um meio de armazenamento lábil e representam uma fonte rápida e disponível de aminoácidos.

Aminoácidos Essenciais e Não Essenciais.

Dos 20 aminoácidos normalmente presentes nas proteínas animais, 10 podem ser sintetizados nas células; os outros 10 aminoácidos ou não podem ser sintetizados ou são sintetizados em quantidades muito pequenas para suprir as necessidades do organismo. Estes aminoácidos são chamados de *aminoácidos essenciais* porque devem ser supridos na dieta. A síntese dos aminoácidos não essenciais depende da formação do precursor apropriado *α-cetoácido* do respectivo aminoácido. O ácido pirúvico, formado em grandes quantidades durante a quebra glicolítica da glicose, é o precursor α-cetoácido do aminoácido *alanina*.

As Proteínas Podem Ser Usadas para Energia.

Uma vez que os estoques de proteína estejam completos, aminoácidos adicionais nos fluidos corporais são degradados e utilizados para energia ou estocados principalmente como gordura ou glicogênio. Essa degradação ocorre quase inteiramente no fígado. O primeiro passo no processo de degradação é a remoção de grupos amino através de processo de deaminação. Isso gera o α-cetoácido específico que pode entrar no ciclo do ácido cítrico. A quantidade de trifosfato de adenosina (ATP) formada por cada grama de proteína oxidada é ligeiramente menor do que a formada por cada grama de glicose. A amônia liberada durante o processo de deaminação é removida do sangue quase que inteiramente através da conversão de *ureia* pelo fígado. Na ausência do fígado ou em caso de doença hepática severa, a amônia se acumula no sangue. A amônia é muito tóxica, especialmente para o cérebro e, com frequência, leva a um estado de *coma hepático*.

A Degradação das Proteínas Pode Ocorrer.

Quando a dieta não contém proteínas, uma certa proporção das proteínas do corpo continua a ser degradada em aminoácidos. Esses aminoácidos são deaminados e oxidados; o processo envolve 20 a 30 g de proteínas por dia e é chamado de *perda proteica obrigatória*. Para prevenir perda de proteínas do corpo, um indivíduo tem de ingerir, pelo menos, 20 a 30 g de proteínas por dia. A quantidade mínima recomendada de proteína na dieta é de 60 a 75 g por dia.

Regulação Hormonal do Metabolismo Proteico (p. 880)

O Hormônio de Crescimento Aumenta a Taxa de Síntese de Proteínas Celulares, Fazendo com que as Proteínas Teciduais Aumentem.

O mecanismo de ação do hormônio do crescimento na síntese proteica não é conhecido, mas acredita-se que ele aumente o transporte de aminoácidos através da membrana celular e acelere o processo de transcrição e de tradução de DNA e RNA para a síntese proteica. Parte da ação também pode resultar do efeito do hormônio do crescimento no metabolismo da gordura. O hormônio causa uma taxa aumentada de liberação de gordura a partir dos depósitos adiposos, o que reduz a taxa de oxidação de aminoácidos e subsequentemente aumenta a quantidade de aminoácidos disponíveis para a síntese proteica.

A *Insulina* Acelera o Transporte de Aminoácidos para Dentro das Células.

A deficiência de insulina reduz a síntese de proteínas quase a zero. Ela também aumenta a disponibilidade de glicose para as células, assim o uso de aminoácidos para energia é reduzido.

Os *Glicocorticoides* Reduzem a Quantidade de Proteínas na Maioria dos Tecidos e Aumentam a Concentração de Aminoácidos no Plasma.

Acredita-se que os glicocorticoides agem por meio do aumento da taxa de quebra de proteínas extra-hepáticas,

tornando disponíveis grandes quantidades de aminoácidos nos fluidos corporais. Os efeitos dos glicocorticoides no metabolismo proteico são especialmente importantes para a promoção da cetogênese e gliconeogênese.

A *Testosterona* Aumenta a Deposição de Proteínas nos Tecidos do Corpo, Especialmente, nos Músculos.

O mecanismo desse efeito não é conhecido, mas ele difere do efeito do hormônio do crescimento. Este faz com que o tecido continue a crescer quase indefinidamente, enquanto que a testosterona faz com que o músculo e outras proteínas teciduais aumentem somente por alguns meses. Além desse tempo, apesar da administração continuada de testosterona, a deposição de proteína cessa.

O *Estrogênio* Causa Ligeira Deposição de Proteína.

O efeito do estrogênio é relativamente insignificante quando comparado ao da testosterona.

A *Tiroxina* Aumenta a Taxa do Metabolismo em Todas as Células e Afeta Indiretamente o Metabolismo Proteico.

Se quantidades insuficientes de carboidratos e gorduras estiverem disponíveis para energia, a tiroxina causa uma rápida degradação das proteínas para energia. Se quantidades adequadas de carboidratos e gorduras estiverem disponíveis, os aminoácidos em excesso são utilizados para aumentar a taxa de síntese proteica.

A deficiência de tiroxina faz com que o crescimento seja bastante inibido devido à falta de síntese proteica. Acredita-

se que a tiroxina tenha pouco efeito específico direto no metabolismo proteico, mas tenha um importante efeito geral no aumento nas taxas das reações proteicas anabólica e catabólica.

CAPÍTULO 70

O Fígado Como um Órgão

O fígado realiza muitas funções inter-relacionadas, incluindo as seguintes funções básicas:

- Filtração e armazenamento de sangue.
- Metabolismo de carboidratos, gorduras, proteínas, hormônios e xenobióticos.
- Formação e excreção de bile.
- Armazenamento de vitaminas e ferro.
- Formação de fatores da coagulação.

Sistemas Vascular e Linfático do Fígado (p. 882)

A Taxa de Fluxo Sanguíneo para o Fígado É Alta e a Resistência Vascular É Baixa.

A taxa de fluxo sanguíneo da veia porta para o fígado é de cerca de 1.050 mL/min. Adicionais 300 mL/min entram no fígado através da artéria hepática, assim, a taxa de fluxo sanguíneo total para o fígado é de 1.350 mL/min ou cerca de 27% do débito cardíaco. Sob condições normais, a resistência do fluxo sanguíneo através do fígado é baixa, como demonstrado pela queda de 9 mmHg na pressão da veia porta (pressão média de 9 mmHg) para a veia cava (pressão média de 0 mmHg). Sob certas condições patológicas, como cirrose (desenvolvimento de tecido fibroso no fígado) ou coágulos na veia porta, o fluxo sanguíneo através do fígado pode ser impedido. O aumento na resistência vascular hepática pode aumentar a pressão capilar por toda a circulação esplâncnica, causando significante perda de fluido dos capilares do trato intestinal, ascite e possivelmente morte.

A Taxa do Fluxo Linfático do Fígado É Muito Alta.

Os poros dos sinusoides hepáticos são extremamente permeáveis, permitindo a pronta passagem de proteínas e fluidos para dentro do sistema linfático. A concentração de proteína na linfa proveniente do fígado é de cerca de 6 g/dL (ligeiramente menor do que a concentração plasmática de proteína). A permeabilidade relativamente alta do epitélio sinusoidal hepático permite o extravasamento de grandes quantidades de proteína, promovendo a formação de grandes

quantidades de linfa. Cerca de metade de toda a linfa formada no corpo sob condições normais é proveniente do fígado.

Um aumento na pressão hepática (resultante de cirrose ou falência cardíaca congestiva) causa um aumento correspondente no fluxo hepático de linfa. Um aumento de 0 mmHg para 15 mmHg na pressão da veia cava pode aumentar o fluxo hepático de linfa em até 20 vezes a taxa normal. Sob certas condições patológicas, uma quantidade excessiva de linfa formada pode transudar através da superfície externa do fígado diretamente para dentro da cavidade abdominal, resultando em ascite.

Funções Metabólicas do Fígado (p. 883)

Juntos, os hepatócitos compreendem um grande conjunto quimicamente reagente que compartilha substratos e energia de uma miríade de sistemas metabólicos. O fígado processa e sintetiza múltiplas substâncias transportadas para e de outras áreas do corpo.

Metabolismo de Carboidratos.

O fígado realiza as seguintes funções para o metabolismo de carboidratos:

- Armazena grandes quantidades de glicogênio.
- Converte galactose e frutose em glicose.
- Age como sítio primário para a gliconeogênese.
- Produz produtos intermediários do metabolismo de carboidratos.

Uma das principais funções do fígado no metabolismo de carboidratos é a manutenção da concentração normal de glicose no sangue. O fígado pode remover o excesso de glicose do sangue e armazená-la na forma de glicogênio. Quando os níveis de glicose no sangue começam a cair, o fígado pode converter o glicogênio de volta a glicose; isso é chamado de *função tampão de glicose* do fígado. Quando a concentração sanguínea de glicose cai abaixo do normal, o fígado começa a converter aminoácidos e glicerol em glicose através de processo de gliconeogênese, em uma tentativa de manter a concentração normal da glicose no sangue.

Metabolismo de Gordura.

Embora quase todas as células do corpo metabolizem gordura, certos aspectos do metabolismo da gordura ocorrem principalmente no fígado:

- *A β-oxidação das gorduras em acetil-coenzima A (acetil-CoA) ocorre rapidamente no fígado.* O excesso de acetil-CoA formada é convertido em ácido acetoacético, uma molécula altamente solúvel que pode ser transportada para outros tecidos, onde ela pode ser reconvertida em acetil-CoA e utilizada para energia.
- *O fígado sintetiza grandes quantidades de colesterol, fosfolipídios e a maioria das lipoproteínas.* Cerca de 80% do colesterol sintetizado no fígado são convertidos em sais biliares; o remanescente é transportado pelas lipoproteínas para os tecidos do corpo. Os fosfolipídios também são transportados no sangue por meio das lipoproteínas. O colesterol e os

fosfolipídios são utilizados por várias células do corpo para formar membranas e estruturas intracelulares.

- *Quase toda a síntese de gordura a partir de carboidratos e proteínas ocorre no fígado.* A gordura sintetizada dessa maneira é transportada pelas lipoproteínas para o tecido adiposo para armazenamento.

Metabolismo Proteico.

O corpo não pode dispensar os serviços do fígado no metabolismo proteico por mais do que alguns dias sem morrer. As funções mais importantes do fígado no metabolismo proteico são:

- *Deaminação de aminoácidos,* que é necessária antes que eles possam ser utilizados para energia ou convertidos em carboidratos ou gordura. Quase todas as deaminações dos aminoácidos ocorrem no fígado.
- *Formação de ureia,* que remove amônia dos fluidos corporais. Grandes quantidades de amônia são formadas pelo processo de deaminação e produzidas pela ação de bactérias do intestino. Na ausência dessa função no fígado, a concentração plasmática de amônia pode aumentar rapidamente.
- *Formação de proteínas plasmáticas.* Essencialmente todas as proteínas plasmáticas são formadas no fígado (com exceção das γ-globulinas, formadas nos tecidos linfoides).
- *Interconversão de vários aminoácidos e síntese de compostos metabólicos a partir dos aminoácidos.* Uma importante função do fígado é a síntese de aminoácidos não essenciais e a

conversão de aminoácidos em outros compostos metabolicamente importantes.

Outras Funções Metabólicas do Fígado (p. 884)

O Fígado Armazena Vitaminas e Ferro.

O fígado está propenso a armazenar vitaminas e ferro. Ele armazena quantidade suficiente de vitamina D para evitar a deficiência dessa vitamina por cerca de 4 meses; armazena quantidade suficiente de vitamina A para evitar a deficiência dessa vitamina por cerca de 10 meses; armazena quantidade suficiente de vitamina B_{12} para evitar a deficiência dessa vitamina por 1 ano.

Quando o ferro está disponível em quantidades extras nos fluidos corporais, ele se combina com a proteína apoferritina para formar ferritina e é armazenado nessa forma nos hepatócitos.

O Fígado Forma Fatores da Coagulação.

O fígado forma as seguintes substâncias necessárias durante o processo de coagulação: *fibrinogênio, protrombina, acelerador de globulina* e *fator VII.* Portanto, a disfunção hepática pode levar a anormalidades na coagulação.

O Fígado Metaboliza Hormônios e Xenobióticos.

O fígado é bem conhecido por sua habilidade de desintoxicar e excretar muitos fármacos e hormônios, como estrogênio, cortisol e aldosterona. O dano hepático pode levar ao acúmulo de fármacos e hormônios no corpo.

Dosagem de Bilirrubina na Bile como Ferramenta de Diagnóstico Clínico (p. 884)

A bilirrubina é um produto final tóxico do metabolismo da hemoglobina que é excretada na bile. Quando a porção heme da hemoglobina é metabolizada, uma substância chamada de *biliverdina* é formada; essa substância é rapidamente reduzida em *bilirrubina*, que imediatamente se combina com albumina plasmática. Essa combinação de albumina plasmática e bilirrubina é chamada de *bilirrubina livre*.

A bilirrubina livre é absorvida pelos hepatócitos, nos quais ela é liberada da albumina plasmática e conjugada ou com glicuronídio para formar *bilirrubina glicuronídio* ou com sulfato para formar *bilirrubina sulfato*. As formas conjugadas de bilirrubina são excretadas na bile para o intestino, onde elas são convertidas através de ação bacteriana em *urobilinogênio*. O urobilinogênio é altamente solúvel e uma parte dele é reabsorvida pela mucosa intestinal para o sangue. Cerca de 5% do urobilinogênio absorvido dessa forma são excretados na urina pelos rins; o urobilinogênio remanescente é re-excretado pelo fígado (Figura 70.1).

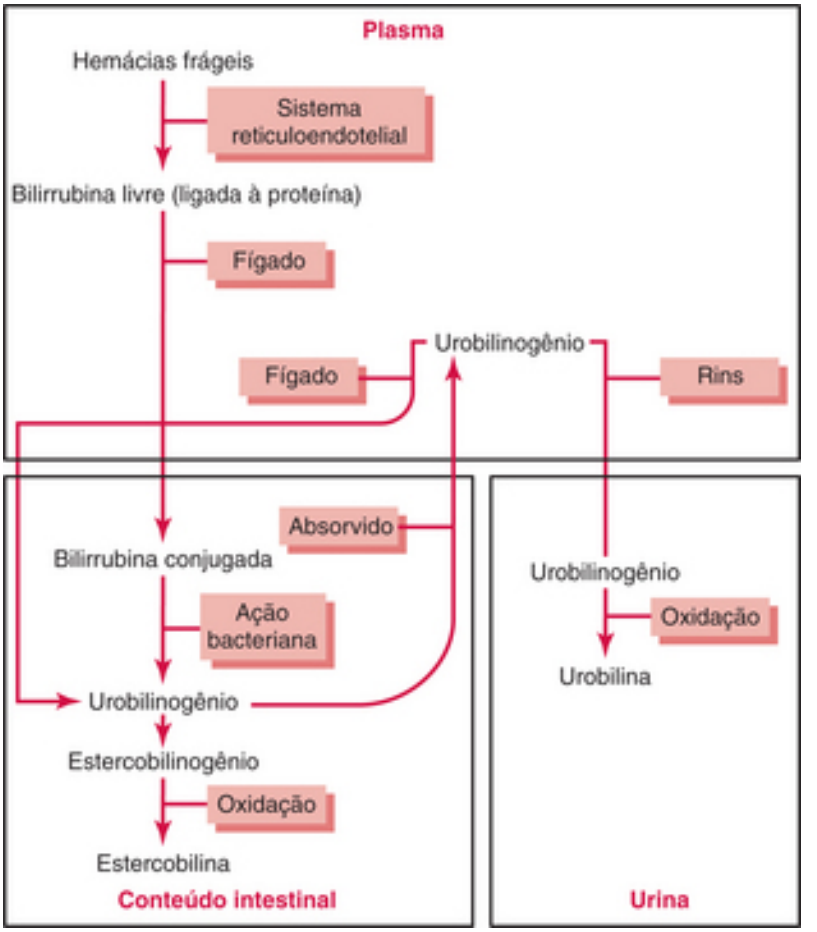


Figura 70.1 Formação e excreção de bilirrubina.

A Icterícia Representa um Excesso de Bilirrubina Livre ou Conjugada no Fluido Extracelular.

A icterícia pode ser causada por (1) destruição aumentada de hemácias (*i.e.*, icterícia hemolítica); ou (2) obstrução dos dutos biliares ou dano aos hepatócitos, assim, a bilirrubina não pode ser excretada para o trato gastrointestinal (*i.e.*, icterícia obstrutiva).

Com a *icterícia hemolítica*, a função excretora do fígado não está prejudicada, mas as hemácias são hemolisadas tão rapidamente que os hepatócitos não podem excretar a bilirrubina à medida que ela é formada. A concentração plasmática de bilirrubina livre aumenta os níveis muito acima do

normal. Com a *icterícia obstrutiva*, os dutos biliares podem estar obstruídos por cálculos biliares ou câncer, ou os hepatócitos podem estar danificados, como na hepatite. A taxa de formação de bilirrubina e a conjugação de bilirrubina pelo fígado são próximas ao normal, mas a bilirrubina conjugada não pode passar para os intestinos. Com a icterícia obstrutiva, o nível de bilirrubina conjugada no sangue aumenta, assim, a maioria da bilirrubina plasmática está na forma conjugada em vez de na forma livre.

CAPÍTULO 71

Equilíbrio da Dieta; Regulação da Alimentação; Obesidade e Fome; Vitaminas e Minerais

Consumo e Gasto de Energia Estão Balanceados em Condições de Equilíbrio.

A ingestão de carboidratos, proteínas e gorduras fornece energia que pode ser utilizada na realização de várias funções no corpo ou no armazenamento para uso futuro. A estabilidade da composição corporal por longos períodos necessita que a ingestão de energia seja balanceada com o gasto energético. Quando um indivíduo está superalimentado e a ingestão de energia persistentemente excede o gasto, a maior

parte do excesso de energia é armazenada como gordura, e o peso corporal aumenta; ao contrário, a perda de massa corporal e a fome ocorrem quando a ingestão de energia é insuficiente para fornecer as necessidades metabólicas do corpo.

A Energia Está Disponível em Carboidratos, Gorduras e Proteínas.

A energia aproximada e liberada de cada grama de carboidrato, como ele é oxidado em dióxido de carbono e água, é de 4,1 calorias. A quantidade de energia liberada da gordura é de 9,3 calorias por grama e da proteína é de 4,35 calorias por grama.

Os americanos médios recebem cerca de 15% de sua energia das proteínas e 40%-45% dos carboidratos. Nas dietas orientais, a maioria da energia é proveniente de carboidratos; proteínas e gorduras compreendem somente 15% a 20% da energia total consumida.

A Necessidade Diária Média de Proteína é de 30 a 50 g.

Cerca de 20 a 30 g de proteína por dia são degradadas pelo corpo para a fabricação de outros compostos, assim, todas as células têm que continuar a formar novas proteínas para tomar o lugar daquelas que foram destruídas. *Um indivíduo médio pode manter os estoques normais de proteína quando consumir 30 a 50 g de proteínas por dia.*

Algumas proteínas têm quantidades inadequadas de certos *aminoácidos essenciais* e não podem repor as proteínas degradadas. As proteínas que têm carência dos aminoácidos

essenciais são chamadas de *proteínas parciais.* Por exemplo, a farinha de milho não tem o aminoácido *triptofano*. Um indivíduo que consuma fubá como sua única fonte de proteína desenvolve uma síndrome de deficiência proteica chamada de *kwashiorkor*, que consiste de falha no crescimento, retardo mental e baixa proteína plasmática, que, dessa forma, leva ao edema grave.

Métodos para a Determinação da Utilização de Nutrientes pelo Corpo (p. 889)

O Quociente Respiratório É a Produção de Dióxido de Carbono em Taxa de Utilização de Oxigênio.

Quando os carboidratos são metabolizados com oxigênio, uma molécula de dióxido de carbono é formada para toda molécula de oxigênio consumida. Para os carboidratos, o quociente respiratório é de 1,0. Quando a gordura é metabolizada com oxigênio, sete moléculas de dióxido de carbono são formadas para cada 10 moléculas de oxigênio consumidas, assim, o quociente respiratório para o metabolismo da gordura é de 0,70. Para as proteínas, o quociente respiratório é de 0,80.

O quociente respiratório pode ser um índice da utilização relativa de vários alimentos pelo corpo. Um indivíduo que metabolize principalmente a gordura deve ter um quociente respiratório próximo a 0,70, enquanto que um indivíduo que metabolize principalmente carboidratos deve ter um quociente respiratório próximo a 1,0.

O Balanço de Nitrogênio É um Índice da Quantidade de Quebra de Proteína a Cada Dia.

Em média, as proteínas contêm cerca de 16% de nitrogênio. Durante o metabolismo proteico, cerca de 90% desse nitrogênio é excretado na urina na forma de *ureia* e *creatinina*. Os 10% restantes são excretados nas fezes. A quantidade de degradação proteica (em gramas) pode ser estimada pela medida da quantidade de nitrogênio na urina, adicionando 10% para excreção fecal e multiplicando por 6,25 (100/16). Dessa forma, a excreção de 8 g de nitrogênio na urina a cada dia significa que existe cerca de 55 g de proteínas sendo degradados.

Se a ingestão diária de proteína for menor do que a degradação proteica diária, diz-se que o indivíduo tem *balanço negativo de nitrogênio*. Isso indica que o armazenamento proteico está decaindo.

Regulação da Ingestão Alimentar e Armazenamento de Energia (p. 889)

Somente cerca de 27% da energia ingerida normalmente alcança os sistemas funcionais das células e muito dela eventualmente é convertida em calor gerado pelo metabolismo proteico, atividade muscular e atividades dos vários órgãos e tecidos do corpo. A energia ingerida acima das necessidades para realizar as funções corporais é armazenada principalmente como gordura ou glicogênio. Uma deficiência na ingestão de energia irá causar o consumo da energia armazenada até que o gasto energético se iguale com a ingestão – ou a morte irá ocorrer. A manutenção de um aporte

adequado de energia no corpo é tão crítico que existem múltiplos sistemas de controle de curto e longo prazos que regulam não somente a ingestão alimentar, mas também o gasto de energia e o armazenamento de energia.

Centros Neurais Regulam a Ingestão Alimentar (p. 890)

- A *fome* é o desejo intrínseco por comida. Ela está associada a vários efeitos fisiológicos, tais como contrações rítmicas do estômago e inquietação.
- O *apetite* é o desejo para um tipo particular de alimento. Ele é útil para auxiliar um indivíduo a escolher a qualidade do alimento a ser ingerido.
- A *saciedade* é o oposto da fome. Ela é a sensação de plenitude após a ingestão do alimento.

O Hipotálamo Contém os Centros da Fome e da Saciedade.

A estimulação do *núcleo hipotalâmico lateral* induz os comportamentos alimentares; essa área é referida como o *centro da fome*. A estimulação do *núcleo hipotalâmico ventromedial* induz a saciedade, tornando essa área do hipotálamo o *centro da saciedade*. Lesões nessas áreas produzem alimentação voraz e continuada até que o animal se torne extremamente obeso. Outras áreas do cérebro, especialmente os núcleos paraventricular, dorsomedial e arqueado, também têm um papel principal na regulação da ingestão de alimento e existe um considerável cruzamento químico entre os neurônios do hipotálamo.

O hipotálamo recebe sinais neurais do trato gastrointestinal, que fornece informação sensorial sobre o enchimento estomacal, sinais químicos dos nutrientes no sangue (glicose, aminoácidos, ácidos graxos) que significam saciedade, sinais dos hormônios gastrointestinais, sinais dos hormônios liberados pelo tecido adiposo e sinais do córtex cerebral (visão, olfato, paladar) que influenciam o comportamento alimentar (Fig. 71.1).

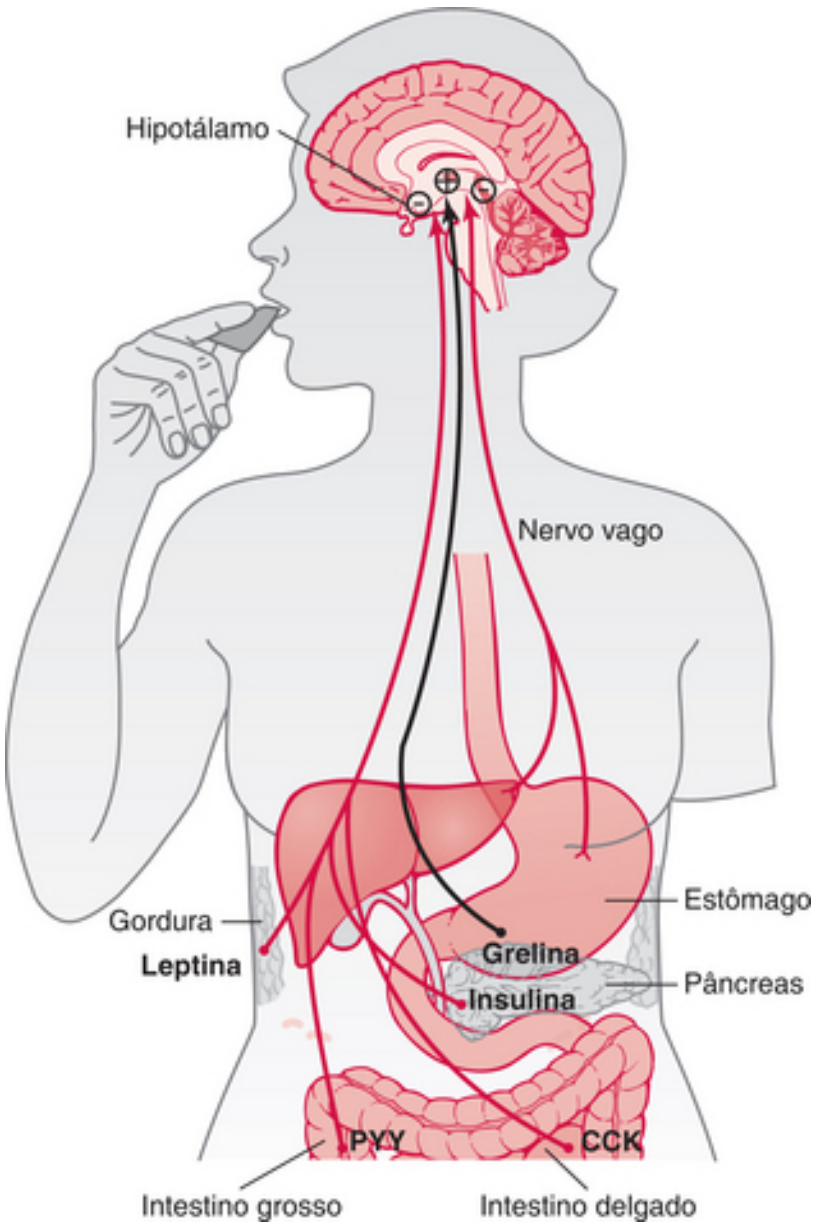


Figura 71-1 Mecanismos de retroalimentação para o controle da ingestão de alimentos. Receptores de estiramento no estômago ativam as vias sensoriais aferentes no nervo vago e inibem a ingestão de alimentos. O peptídio YY (PYY), a colecistoquinina (CCK) e a insulina são hormônios gastrointestinais liberados pela ingestão de alimentos e suprimem a alimentação contínua. A grelina é liberada pelo estômago, especialmente durante o jejum, e estimula o apetite. A leptina é um hormônio produzido em quantidades aumentadas pelas células adiposas à medida que aumentam de tamanho. Ela inibe a ingestão de alimentos.

Neurônios e Neurotransmissores no Hipotálamo Podem Estimular ou Inibir a Alimentação.

Existem dois tipos distintos de neurônios no núcleo arqueado do hipotálamo que são especialmente importantes como controladores do apetite e do gasto de energia: (1) *neurônios pró-opiomelanocortina (POMC),* que produzem o hormônio estimulante de α-melanócito (α-MSH) juntamente com o transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART); e (2) *neurônios que produzem neuropeptídio Y* (NPY) e *proteína relacionada com agouti* (AGRP). A ativação dos neurônios POMC reduz a ingestão alimentar e aumenta o gasto de energia, enquanto que a ativação dos neurônios NPY/AGRP aumenta a ingestão alimentar e reduz o gasto energético. Esses neurônios são os principais alvos para a ação de vários hormônios que regulam o apetite, incluindo *leptina, insulina, colecistoquinina* (CCK) e *grelina* (Tabela 71.1).

Tabela 71-1 Neurotransmissores e hormônios que influenciam os centros da alimentação e da saciedade no hipotálamo

Diminuição da Alimentação (Anorexigênico)	**Aumento da Alimentação (Orexigênico)**
α-MSH	NeuropeptídioY(NPY)
Leptina	Proteína relacionada com agouti (AGRP)
Serotonina	Hormônio concentrador de melanina (MCH)
Norepinefrina	Orexinas A e B
Hormônio liberador de corticotrofina	Endorfinas
Insulina	Galanina (GAL)
Colecistoquinina (CCK)	Aminoácidos (glutamato e ácido γ-aminobutírico)
Peptídio similar ao glucagon (GLP)	Cortisol
Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART)	Grelina

PeptidioYY(PYY)	Endocanabinoides

Os neurônios POMC hipotalâmicos têm um papel importante na regulação dos estoques de energia do corpo, sendo que uma sinalização defeituosa na via da melanocortina está associada à obesidade extrema. De fato, mutações no *MCR-4* representam a causa monogênica mais comum e conhecida (gene único) de obesidade humana, e alguns estudos sugerem que as mutações no *MCR-4* são responsáveis por 5% a 6% do início precoce da obesidade severa em crianças.

O NPY, liberado de neurônios do núcleo arqueado quando os estoques de energia do corpo estão baixos, estimula o apetite. Ao mesmo momento, a ativação dos neurônios POMC é reduzida, diminuindo assim a atividade da via da melanocortina e então estimulando o apetite.

Os Centros Neurais Controlam o Processo Mecânico da Alimentação.

Outro importante aspecto da alimentação é o ato mecânico do processo de alimentação em si. O mecanismo de alimentação, como a mastigação, deglutição e salivação, é controlado pelos centros do tronco cerebral. A função dos centros superiores na alimentação é controlar a quantidade de ingestão de alimento e estimular a redução na atividade dos centros mecânicos de alimentação.

O *córtex pré-frontal* e a *amígdala* também têm um papel importante no controle do apetite. As atividades desses centros estão intimamente acopladas com aquelas do

hipotálamo. A destruição bilateral da amígdala produz uma "cegueira psíquica" na escolha dos alimentos e uma inabilidade para controlar o tipo ou a qualidade do alimento consumido.

Fatores que Regulam a Quantidade do Alimento Ingerido (p. 892)

A regulação da quantidade de alimento ingerido pode ser dividida em *regulação de curto prazo*, que é responsável pela prevenção da superalimentação em cada refeição, e a *regulação de longo prazo*, que é responsável pela manutenção de longo prazo das quantidades normais de energia armazenadas no corpo.

A Regulação de Curto Prazo na Ingestão de Alimento É Realizada Através de Vários Sinais de Retroalimentação no Trato Alimentar.

A distensão do estômago e do duodeno faz com que sinais inibitórios sejam transmitidos para o centro da alimentação através do *vago*, reduzindo o desejo por comida. O hormônio gastrointestinal *colecistoquinina* (CCK), que é liberado em resposta à entrada de gordura no duodeno, ativa receptores nos nervos locais no duodeno, enviando mensagens para o cérebro, via nervo vago, que contribui para a satisfação e término da refeição. O efeito da CCK é de curta duração e a administração crônica de CCK não tem efeito por si só no peso corporal. Portanto, a CCK funciona principalmente para evitar a superalimentação durante as refeições, mas não tem um papel na frequência das refeições ou na energia total consumida.

A Regulação Intermediária e de Longo Prazo da Ingestão de Alimentos Pode Estar Relacionada com a Concentração de Glicose, Lipídios e Aminoácidos no Sangue e os Hormônios Liberados pelo Tecido Adiposo.

Um aumento ou uma redução na concentração sanguínea de nutrientes causa uma redução ou aumento correspondente na ingestão de alimento. Nosso conhecimento da regulação de longo prazo da ingestão de alimentos é impreciso, mas, em geral, quando os estoques de energia do corpo caem abaixo do normal, os centros de alimentação tornam-se ativos. Quando os estoques de energia estão adequados (principalmente o estoque de gordura), os centros da saciedade tornam-se ativos e o indivíduo perde seu desejo por comida.

Estudos experimentais sugerem que o hipotálamo é sensível ao estoque de energia através das ações da *leptina*, um peptídio hormonal liberado pelos adipócitos. Quando a quantidade de tecido adiposo aumenta (sinalizando um excesso de energia armazenada), os adipócitos produzem quantidades aumentadas de leptina, que é liberada no sangue e age em múltiplos locais no hipotálamo. A leptina ativa especialmente os neurônios POMC e inibe os neurônios NPY do núcleo arqueado, sendo que ambas as ações reduzem a ingestão de alimento. Em camundongos ou humanos com mutações que tornam suas células adiposas incapazes de produzir leptina ou mutações que causam receptores defeituosos de leptina no hipotálamo, ocorrem marcada hiperfagia e obesidade mórbida. Entretanto, as mutações nos genes da leptina são raras, e a maioria das pessoas obesas tem altos níveis de leptina. Portanto, a falha dos níveis elevados de

leptina em reduzir o apetite em pessoas obesas parece estar relacionada, pelo menos parcialmente, à “resistência” do hipotálamo às ações anorexigênicas da leptina.

Obesidade (p. 894)

A obesidade pode ser definida como um excesso de gordura corporal. Um marcador substituto para o conteúdo de gordura corporal é o índice de massa corporal (IMC), que é calculado como: IMC = peso (kg)/altura (m^2). Em termos clínicos, um indivíduo com um IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m^2 é considerado com sobrepeso e um indivíduo com IMC maior do que 30,0 kg/m^2 é considerado obeso. Entretanto, o IMC não é uma estimativa direta da adiposidade e não leva em conta o fato de que alguns indivíduos podem ter um grande IMC resultante de grande massa muscular.

A Obesidade Resulta de uma Maior Ingestão de Energia do que Gasto de Energia.

O excesso de ingestão calórica resulta em um armazenamento aumentado de gordura e um aumento correspondente no peso corporal. Para cada 9,3 calorias de excesso de energia que entra no corpo, 1 g de gordura é armazenada. Uma vez que o indivíduo se torne obeso e um peso estável seja obtido, a ingestão de energia uma vez mais se iguala ao consumo energético. Para um indivíduo que quer reduzir o peso corporal, a ingestão de energia tem que ser *menor* do que o gasto energético.

As causas da obesidade são complexas e pouco compreendidas. Embora os genes tenham um papel importante

na determinação da ingestão de alimento ou no metabolismo de energia, a baixa atividade física causada por um estilo de vida sedentário e outros fatores ambientais podem ter um papel dominante em muitas pessoas obesas, como evidenciado pelo rápido aumento na prevalência da obesidade durante os últimos 20 a 30 anos.

Inanição, Anorexia, Caquexia e Fome (p. 897)

A *inanição* é o oposto da obesidade e é caracterizada por uma perda de peso extrema. Ela pode ser causada por disponibilidade inadequada de alimento ou por condições fisiopatológicas que reduzem consideravelmente o desejo por comida, incluindo distúrbios psicogênicos, anormalidades hipotalâmicas e fatores liberados por tecidos periféricos. Com várias doenças graves, como câncer, o desejo reduzido por alimento pode estar associado ao aumento no gasto de energia, causando uma séria perda de peso.

A *anorexia* é a redução na ingestão de alimento causada primariamente por apetite reduzido. Isso pode ocorrer com doenças, como câncer, nas quais outros problemas comuns, como dor e náusea, podem fazer com que o indivíduo consuma menos alimento. A *anorexia nervosa* é um estado psíquico anormal no qual um indivíduo perde toda a vontade de se alimentar e pode até ficar com náuseas por isso; como resultado, ocorre uma inanição severa.

A *caquexia* é uma desordem metabólica de gasto aumentado de energia que leva à perda de peso maior do que somente pela redução de ingestão de alimento. A anorexia e a caquexia frequentemente ocorrem juntas com muitos tipos de câncer ou com a “síndrome de emaciação”

observada em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e desordens inflamatórias crônicas.

Acredita-se que os fatores neurais centrais e periféricos contribuam para a anorexia e a caquexia induzidas pelo câncer. Por exemplo, as citocinas inflamatórias, como o *fator de necrose tumoral-α*, liberado pelas células tumorais, causam anorexia e caquexia em parte devido à ativação dos neurônios POMC no hipotálamo.

A *fome* ocorre quando a ingestão de alimento é cronicamente insuficiente para alcançar as necessidades metabólicas do corpo. Durante a fome, os estoques de energia do corpo são depletados em taxas diferentes. Os estoques de carboidratos (glicogênio) são depletados dentro de 12 a 24 horas. A gordura é a principal fonte de energia durante a fome e é depletada em taxas constantes. As proteínas são utilizadas rapidamente e convertidas em glicose através do processo de gliconeogênese. Se a fome continua e os estoques disponíveis de proteína são exauridos, a taxa de gliconeogênese é reduzida a cerca de ¼ de sua taxa prévia, e a taxa de depleção das proteínas é bastante reduzida.

Quando quase todos os estoques de gordura se tornam depletados, a taxa de utilização de proteínas aumenta, e as proteínas tornam-se a única fonte de energia. Como as proteínas são essenciais para a manutenção da função celular, a morte normalmente ocorre quando as proteínas corporais são depletadas a cerca da metade de seus níveis normais.

Vitaminas (p. 898)

As vitaminas são compostos orgânicos necessários em pequenas quantidades para o metabolismo normal. As

vitaminas não podem ser sintetizadas nas células do corpo e assim têm que ser supridas na dieta. A deficiência de vitaminas causa déficits metabólicos específicos.

A Vitamina A Está Presente em Tecidos Animais como Retinol.

A vitamina A não está presente em alimentos de origem vegetal, embora pró-vitaminas para a formação de vitamina A estejam disponíveis em abundância em muitos vegetais. Essas pró-vitaminas podem ser convertidas em vitamina A no fígado. A função básica da vitamina A no metabolismo não está clara, exceto em relação ao seu uso na formação de pigmentos retinais nos olhos. A deficiência de vitamina A causa (1) cegueira noturna; (2) descamação da pele e acne; (3) falha no crescimento esquelético em animais jovens; e (4) falha na reprodução.

A Tiamina (Vitamina B_1) É Necessária para o Metabolismo Final dos Carboidratos e Muitos Aminoácidos.

A tiamina funciona em sistemas metabólicos do corpo como a cocarboxilase, em conjunto com a proteína descarboxilase para a descarboxilação do ácido pirúvico e de outros α-cetoácidos. A deficiência de tiamina (*beribéri*) causa redução na utilização de piruvato e de alguns aminoácidos pelos tecidos; ela pode afetar o sistema nervoso central, sistema cardiovascular e trato gastrointestinal.

A Niacina (Ácido Nicotínico) Funciona no corpo como um Aceptor de Hidrogênio.

A niacina na forma de *dinucleotídio de nicotinamida adenina* (NAD) e *dinucleotídio fosfato de nicotinamida adenina* (NADP) funciona como uma coenzima nas cascatas metabólicas. Quando ocorre deficiência de niacina, a taxa normal de desidrogenação não pode ser mantida. A distribuição oxidativa de energia dos alimentos para os elementos funcionais das células não ocorre em taxas normais. A deficiência de niacina (*pelagra*) causa lesões do sistema nervoso central, irritação e inflamação das membranas mucosas, fraqueza muscular, baixa secreção glandular e hemorragia gastrointestinal.

A Riboflavina (Vitamina B_2) Funciona como um Carreador de Hidrogênio.

A riboflavina se combina com o ácido fosfórico para formar o *dinucleotídio de flavina adenina* (FAD), que opera como um carreador de hidrogênio de importantes sistemas oxidativos do corpo. A deficiência de riboflavina pode causar os mesmos efeitos que a falta de niacina na dieta. Essas debilidades resultam de uma depressão generalizada dos processos oxidativos nas células.

A Vitamina B_{12} Funciona como uma Coenzima Aceptora de Hidrogênio.

Talvez a função mais importante da vitamina B_{12} seja a habilidade de agir como uma coenzima para a redução de nucleotídios em desoxirribonucleotídios, um passo necessário para a replicação de genes. A vitamina B_{12} é importante

para a formação, crescimento e maturação de hemácias. A deficiência de vitamina B_{12} leva a crescimento diminuído e *anemia perniciosa*, um tipo de anemia causada pela falha na maturação na hemácia.

A deficiência de vitamina B_{12} não é causada pela falta dessa substância nos alimentos, mas pela deficiência do *fator intrínseco*. Este é normalmente secretado pelas células parietais das glândulas gástricas e é essencial para a absorção da vitamina B_{12} pela mucosa do íleo.

O Ácido Fólico (Ácido Pteroilglutâmico) É um Potente Promotor do Crescimento e da Maturação das Hemácias.

Um dos significantes efeitos da deficiência de ácido fólico é o desenvolvimento de *anemia macrocítica*, uma anemia quase idêntica à anemia perniciosa.

A Piridoxina (Vitamina B_6) É uma Coenzima para Muitas Reações Químicas Relacionadas ao Metabolismo de Aminoácidos e Proteínas.

O papel mais importante da piridoxina é a coenzima no processo de transaminação para a síntese de aminoácidos. A deficiência de piridoxina pode causar dermatite, redução na taxa de crescimento, desenvolvimento de fígado gorduroso, anemia e evidência de deterioração mental.

O Ácido Pantotênico É Incorporado ao Corpo Junto com a Coenzima A (CoA).

A deficiência de ácido pantotênico pode levar a metabolismo reduzido de carboidratos e gorduras.

O Ácido Ascórbico (Vitamina C) É Essencial para a Formação de Colágeno.

O ácido ascórbico ativa a enzima *prolil-hidroxilase*, que promove o passo de hidroxilação na formação de *hidroxiprolina*, um componente integral do colágeno. Sem ácido ascórbico, as fibras de colágeno são defeituosas e fracas. Essa vitamina é essencial para o crescimento e a força das fibras colágenas no tecido subcutâneo, cartilagem, ossos e dentes. A deficiência do ácido ascórbico (*escorbuto*) resulta em deficiência na cicatrização de feridas, inibição no crescimento ósseo e hemorragia petequial por todo o corpo.

A Vitamina D Aumenta a Absorção de Cálcio pelo Trato Gastrointestinal e Auxilia no Controle da Deposição de Cálcio nos Ossos.

A vitamina D promove transporte ativo de cálcio através do epitélio do íleo. A deficiência de vitamina D (*raquitismo*) causa anormalidades no metabolismo do cálcio, o que pode afetar a força e o crescimento dos ossos.

A Vitamina E Previne a Oxidação de Gorduras Insaturadas.

Na ausência de vitamina E, a quantidade de gorduras insaturadas nas células torna-se reduzida, causando estruturas e funções anormais das mitocôndrias, lisossomos e membranas celulares.

A Vitamina K É Necessária para a Formação dos Fatores da Coagulação.

A síntese de *protrombina, fator VII, fator IX* e *fator X* no fígado necessita de vitamina K. A deficiência de vitamina K causa retardo na coagulação sanguínea. A vitamina K é normalmente sintetizada por bactérias no cólon e é absorvida pelo epitélio colônico.

Metabolismo Mineral (p. 901)

As funções dos minerais – como sódio, potássio e cloreto – estão presentes em outras partes deste livro. Somente poucos minerais, incluindo magnésio, cálcio, fósforo e ferro, são discutidos neste capítulo.

- *Magnésio* é necessário como catalisador para muitas reações enzimáticas celulares, particularmente aquelas relacionadas ao metabolismo de carboidratos.
- *Cálcio* está presente no corpo principalmente na forma de fosfato de cálcio nos ossos.
- *Fósforo* é o principal ânion dos fluidos extracelulares. Os *fosfatos* têm a habilidade de se combinar reversivelmente com muitos dos sistemas de coenzima necessários para o funcionamento dos processos metabólicos.
- *Ferro* funciona no corpo como carreador de oxigênio e como um aceptor de elétrons; ele é essencial para o transporte de oxigênio para os tecidos e para o funcionamento dos sistemas oxidativos nas células teciduais.

Oligoelementos.

Iodo, zinco e *fluoreto* estão presentes no corpo em quantidades tão pequenas que eles são chamados de *oligoelementos*. O iodo é importante para a formação e função dos hormônios tireoidianos. O zinco é um importante componente da *anidrase carbônica*, a enzima responsável pela rápida combinação de dióxido de carbono e água no sangue, mucosa gastrointestinal e túbulos renais. O zinco também é um componente da *desidrogenase lática*, que é importante para as interconversões do ácido pirúvico e ácido lático. O flúor não parece ser necessário para o metabolismo, mas funciona na prevenção da cárie dentária.

CAPÍTULO 72

Energéticos e Taxa Metabólica

A substância intracelular utilizada para fornecer energia para quase todas as funções celulares é o *trifosfato de adenosina* (ATP). Este é frequentemente referido como a "corrente de energia" do metabolismo. Ele energiza a síntese de componentes celulares, contração muscular, transporte ativo através das membranas, secreções glandulares e condução nervosa.

A Fosfocreatina Serve como um "Tampão de ATP".

A fosfocreatina, outra substância que contém pontes de fosfato de alta energia, está presente nas células em quantidades várias vez maiores do que o ATP. A fosfocreatina não age da mesma forma que o ATP como um agente acoplador direto para a transferência de energia entre as substâncias dos alimentos e os sistemas celulares funcionais; entretanto, a fosfocreatina pode transferir energia alternadamente com o

ATP. A fosfocreatina é sintetizada quando quantidades extras de ATP estão disponíveis; isso cria um armazenamento de energia na forma de fosfocreatina. Quando a utilização do ATP aumenta, a energia na fosfocreatina é transferida rapidamente de volta ao ATP. Esse mecanismo mantém a concentração de ATP em um nível quase constante enquanto houver fosfocreatina.

Energia Anaeróbia *Versus* Aeróbia (p. 906)

A energia anaeróbia é a energia derivada dos alimentos sem o uso de oxigênio. A energia aeróbia é a energia derivada dos alimentos pelo metabolismo oxidativo. Sob condições anaeróbias, os carboidratos são a única fonte significante de energia. De fato, o glicogênio é a melhor fonte de energia sob condições anaeróbias, porque ele já está fosforilado, enquanto a glicose tem que ser fosforilada (um passo que necessita de gasto de energia) antes de ser utilizada.

A Energia Anaeróbia É Usada durante a Explosão Extenuante de uma Atividade.

Os processos oxidativos são muito lentos para fornecer a energia necessária para a explosão extenuante de uma atividade. Tal energia tem que ser fornecida por (1) ATP já presente nas células musculares; (2) fosfocreatina; e (3) quebra glicolítica do glicogênio em ácido lático.

O Consumo de Oxigênio Extra “Repara” o Débito de Oxigênio Após uma Atividade Extenuante Ser Completada.

Depois que um período de exercício extenuante é completado, a pessoa continua com a respiração pesada e consome quantidades extras de oxigênio por alguns poucos minutos. Esse excesso de oxigênio é usado para (1) reconverter o ácido lático acumulado em glicose; (2) reconverter monofosfato de adenosina (AMP) e difosfato de adenosina (ADP) em ATP; (3) reestabelecer os níveis de fosfocreatina; (4) reestabelecer as concentrações normais de oxigênio ligado à hemoglobina e mioglobina; e (5) aumentar a concentração de oxigênio nos pulmões para voltar aos valores normais.

Taxa Metabólica (p. 910)

A taxa metabólica é normalmente expressa em termos de taxa de liberação de calor durante as reações químicas em todas as células do corpo. O calor é o produto final de quase toda energia liberada pelo corpo. Em média, 35% da energia nos alimentos se tornam calor durante a formação de ATP. Mais energia se torna calor à medida que ela é transferida do ATP para os sistemas funcionais do corpo. Sob as melhores condições, cerca de 27% de toda energia dos alimentos são usados pelos sistemas funcionais e quase toda essa energia eventualmente se torna calor. A única exceção significante é quando os músculos são utilizados para realizar alguma forma de trabalho fora do corpo, como levantar um objeto ou subir degraus. Nesses casos, a energia é criada pela

elevação do objeto (ou massa) contra a gravidade. Quando um gasto externo de energia não ocorre, é seguro assumir que toda a energia liberada pelos processos metabólicos eventualmente se torna calor corporal.

A *caloria* é a unidade utilizada para expressar a quantidade de energia liberada dos alimentos ou gasta pelos processos funcionais do corpo. A *caloria gram* é a quantidade de calor necessária para aumentar a temperatura de 1 g de água em 1^0C. A caloria Gram é uma unidade muito pequena para facilitar a expressão quando se fala de energia no corpo, então a “grande caloria” (algumas vezes escrita com letra maiúscula C e frequentemente chamada de *quilocaloria [kcal]*, que é o equivalente a 1.000 calorias) é a unidade normalmente usada quando se discute metabolismo energético.

Medida da Taxa Metabólica.

Quando uma pessoa não está realizando trabalho externo, toda a taxa metabólica corporal pode ser determinada pela medida da quantidade total de calor liberada do corpo dentro de um determinado tempo. A *calorimetria direta*, que mede a quantidade de calor liberada em uma câmara especialmente construída, é de difícil realização e é utilizada principalmente para propósitos de pesquisa. Outros métodos indiretos são, portanto, usados para se determinar a taxa metabólica. Um dos métodos indiretos mais precisos é determinar a taxa de utilização de oxigênio. Para uma dieta média, a quantidade de energia liberada por litro de oxigênio consumido no corpo é de cerca de 4.825 calorias. Isso é chamado de *equivalente de energia* de oxigênio. Com esse equivalente, pode-se calcular, com um alto grau de precisão,

a taxa de calor liberada no corpo a partir de uma quantidade de oxigênio usada durante um determinado tempo.

A Taxa Metabólica Basal É o Gasto Mínimo de Energia Necessário para que o Corpo Exista.

A taxa metabólica basal é a medida da taxa metabólica inerente dos tecidos, independentemente do exercício ou de outros fatores externos; ela é a taxa de utilização de energia no corpo durante o repouso absoluto enquanto a pessoa está acordada. O método usual para a determinação da taxa metabólica basal é medir a taxa de utilização de oxigênio durante um determinado período. A taxa metabólica basal é então calculada em termos de calorias por hora. A taxa metabólica basal normalmente fica em torno de 60 calorias/hora em homens jovens e em torno de 53 calorias/hora em mulheres jovens. Para se corrigir em relação ao tamanho do corpo, a taxa metabólica basal normalmente é expressa em proporção à superfície de área corporal; isso permite comparação das taxas metabólicas basais entre indivíduos de alturas diferentes.

Fatores que Afetam a Taxa Metabólica

Quando um homem médio de 70 kg permanece na cama durante todo o dia, ele utiliza aproximadamente 1.650 calorias de energia. O desempenho de outras funções básicas, como sentar em uma cadeira e comer, aumenta a quantidade de energia usada. A necessidade diária de energia para simplesmente existir (*i. e.* somente realizar as funções essenciais) é de cerca de 2.000 calorias/dia.

Vários fatores podem aumentar ou reduzir a taxa metabólica. A taxa metabólica aumenta após uma alimentação ser ingerida; isso é resultado principalmente do efeito estimulatório de aminoácidos derivados de proteínas dos alimentos ingeridos em processos químicos na célula. O hormônio da tireoide, hormônio sexual masculino, hormônio do crescimento, estimulação simpática e febre aumentam a taxa metabólica. Sono, desnutrição e idade reduzem a taxa metabólica.

CAPÍTULO 73

Regulação da Temperatura Corporal e Febre

Temperatura Corporal Normal (p. 913)

A temperatura dos tecidos profundos do corpo (temperatura central) permanece constante dentro de ± 1^0F (± $0,6^0$C) apesar de grandes mudanças na temperatura do meio ambiente. A temperatura corporal média normal geralmente varia entre $98,0^0$F e $98,6^0$F quando aferida via oral e cerca de 1^0F maior quando aferida por via retal.

A Temperatura Corporal É Controlada pelo Balanço entre a Produção de Calor e a Perda de Calor.

A produção de calor é um subproduto do metabolismo. O calor extra pode ser gerado pela contração muscular (tremores) no curto prazo ou por um aumento na tiroxina a longo prazo. A maior parte do calor produzido no corpo é gerada nos tecidos profundos. A taxa de perda de calor é

determinada pela taxa de condução de calor para a pele e pela taxa de condução de calor da pele para os tecidos vizinhos.

O Fluxo Sanguíneo para a Pele a Partir das Partes Centrais do Corpo Fornece Transferência de Calor.

Os vasos sanguíneos são distribuídos profusamente e imediatamente abaixo da pele. Um aumento no fluxo sanguíneo daqueles vasos causa mais perda de calor e uma redução no fluxo sanguíneo para esses vasos, causando menor perda de calor. A taxa de fluxo para esses vasos pode variar de 0% a 30% do débito cardíaco. A pele é um sistema de "radiador de calor" altamente eficiente para a transferência de calor das porções centrais do corpo para a pele.

Perda de Calor

A perda de calor da pele para os tecidos vizinhos ocorre por *radiação, condução, convecção* e *evaporação.*

A Radiação Causa Perda de Calor na Forma de Raios Infravermelhos.

Todos os objetos abaixo do zero absoluto irradiam ondas infravermelhas em todas as direções. Se a temperatura corporal é maior do que a das áreas vizinhas, o corpo irradia calor para a vizinhança. Porém, se a temperatura corporal estiver menor do que a das áreas vizinhas, estas irradiam calor para o corpo. Cerca de 60% da temperatura corporal são normalmente perdidos através de radiação.

A Perda Condutiva de Calor Ocorre por Contato Direto Com um Objeto.

O corpo normalmente perde cerca de 3% de seu calor por condução a objetos. Outros 15% de calor corporal são perdidos por condução para o ar; o ar em contato com a superfície da pele esquenta próximo à temperatura do corpo. Esse ar morno tem a tendência de se afastar da pele.

A Perda Convectiva de Calor Resulta do Movimento do Ar.

O ar próximo à superfície da pele é aquecido pela condução. Quando esse ar morno é removido, a pele conduz calor para a "nova" camada de ar não aquecido.

A perda convectiva de calor é o mecanismo para o efeito refrescante do vento. O efeito refrescante da água é similar. Devido à água ter calor específico alto, entretanto, a pele não aquece uma fina camada de água próxima ao corpo. Como consequência, o calor é continuamente removido do corpo se a água estiver abaixo da temperatura corporal.

A Evaporação É um Mecanismo Necessário para a Perda de Calor em Temperaturas Muito Altas.

À medida que a água evapora, 0,58 caloria de calor é perdida para cada grama de água convertida ao estado gasoso. A energia para evaporação da água é derivada da temperatura corporal.

A evaporação normalmente é responsável por 22% da perda de calor pelo corpo; a evaporação de água através da

pele (perda insensível de água) é responsável por cerca de 16 a 19 calorias de calor perdidas por hora.

A perda evaporativa de calor é muito importante quando as temperaturas ambientais estão iguais ou próximas à temperatura corporal. Sob essas condições, a perda de calor por radiação diminui bastante. A perda evaporativa de calor torna-se a única maneira de resfriar o corpo quando as temperaturas do meio ambiente estão altas.

O movimento de ar pela pele aumenta a taxa de evaporação e, como resultado, aumenta a efetividade da perda evaporativa de calor (p. ex., o efeito refrescante de um ventilador).

O Suor e sua Regulação pelo Sistema Nervoso Autônomo (p. 916)

As glândulas sudoríparas contêm uma porção glandular profunda enrolada e uma porção ductal reta que existe na superfície da pele. Uma *secreção primária* similar ao plasma, mas sem as proteínas plasmáticas, é formada pela porção glandular da glândula sudorípara. À medida que a solução se move para cima pelo ducto em direção à superfície da pele, a maioria dos eletrólitos é reabsorvida, deixando uma secreção diluída e aquosa.

As glândulas sudoríparas são inervadas pelas *fibras simpáticas colinérgicas*. Quando as glândulas sudoríparas são estimuladas, a taxa de secreção da solução precursora aumenta. A reabsorção de eletrólitos ocorre em uma taxa constante. Se grandes volumes de solução precursora são secretados e, ao mesmo tempo, a reabsorção de eletrólitos

permanece constante, mais eletrólitos (primariamente cloreto de sódio) serão perdidos no suor.

O Mecanismo do Suor Pode se Adaptar para Atender às Necessidades Ambientais.

A exposição a climas quentes causa um aumento na taxa máxima de produção de suor de cerca de 1 L/hora em pessoas não aclimatadas para 2 a 3 L/hora em indivíduos aclimatados. Essa maior quantidade de suor aumenta a taxa de perda evaporativa de calor e auxilia na manutenção da temperatura corporal normal. Associada a um aumento na taxa de produção de suor, está uma redução no conteúdo de cloreto de sódio desse suor; isso permite uma melhor conservação do sal corporal. O declínio no conteúdo de cloreto de sódio do suor é primariamente resultado da secreção aumentada de *aldosterona*, que aumenta a reabsorção de sódio pela porção ductal da glândula sudorípara.

Regulação da Temperatura Corporal – Papel do Hipotálamo (p. 917)

A *área hipotalâmica-pré-óptica anterior* contém grande número de neurônios sensíveis ao calor; o septo e a substância reticular do mesencéfalo contêm grande número de neurônios sensíveis ao frio. Quando os centros de temperatura detectam que o corpo ou está muito quente ou está muito frio, essas áreas instituem procedimentos apropriados de aumento ou redução da temperatura.

Mecanismos Redutores da Temperatura.

Três importantes mecanismos são utilizados para resfriar o corpo:

- *Vasodilatação* dos vasos sanguíneos da pele pode aumentar a quantidade de calor transferida para a pele em até oito vezes.
- *Suor* aumenta a taxa evaporativa de perda de calor. Um aumento de 1^0C na temperatura corporal induz suor suficiente para remover 10 vezes a taxa basal de produção de calor.
- *Forte inibição dos mecanismos que aumentam a produção de calor*, como tremores e termogênese química.

Mecanismos de Aumento da Temperatura.

Quando o corpo está muito frio, os sistemas de controle da temperatura iniciam mecanismos para reduzir a perda de calor e aumentar a produção de calor:

- *Vasoconstrição* dos vasos sanguíneos da pele reduz a transferência de calor das porções centrais do corpo.
- *Piloereção* levanta o pelo permitindo manter ar próximo à pele e criar uma camada de ar morno que age como um isolador. Esse mecanismo funciona melhor em animais que possuam uma camada completa de pelo. Vestígios desse sistema estão presentes em humanos (arrepio), mas a efetividade desse mecanismo em humanos está limitada devido aos pelos corporais serem relativamente esparsos.

- *Maior produção de calor pelos sistemas metabólicos*, como excitação simpática de produção de calor, secreção aumentada de tiroxina e tremores. Os tremores podem aumentar a taxa de produção de calor em cerca de quatro a cinco vezes. O *centro motor de tremores* primário está localizado na porção dorsomedial do hipotálamo posterior; essa área é inibida por um aumento na temperatura corporal e estimulada pela redução na temperatura corporal. Os sinais de saída dessa área não são rítmicos e não causam o tremor muscular verdadeiro; em vez disso, os sinais de saída dessa área causam um aumento generalizado no tônus muscular. O tônus muscular maior configura uma oscilação no reflexo do fuso muscular, o que leva ao tremor muscular. Durante o tremor máximo, a produção de calor corporal pode aumentar em quatro a cinco vezes o normal.

Ponto-chave para o Controle da Temperatura.

O corpo mantém uma temperatura central crítica de 37,1°C. Quando a temperatura corporal aumenta acima desse nível, mecanismos de perda de calor são iniciados. Quando a temperatura corporal cai abaixo desse nível, mecanismos geradores de calor são iniciados. Essa temperatura crítica é chamada de *ponto-chave* do sistema de controle da temperatura. Todos os mecanismos de controle da temperatura se esforçam continuamente para trazer a temperatura corporal de volta a esse nível.

Controle Comportamental da Temperatura Corporal

O corpo possui outro mecanismo de controle da temperatura – *controle comportamental da temperatura*, que pode ser explicado da seguinte forma: sempre que a temperatura corporal interna se torna muito alta, as áreas de controle da temperatura no cérebro dão à pessoa a sensação psíquica de estar superaquecida. Ao contrário, sempre que o corpo se torna muito frio, sinais da pele e de alguns receptores corporais profundos elicitam a sensação de desconforto ao frio. Dessa forma, a pessoa faz ajustes ambientais apropriados para reestabelecer seu conforto, como ir para um quarto aquecido ou vestir uma roupa quente nas temperaturas baixas. Esse é um potente sistema de controle corporal da temperatura e é o único sistema realmente efetivo para manter o controle do calor corporal em ambientes bastante frios.

Anormalidades da Regulação da Temperatura Corporal (p. 922)

A Febre É a Temperatura Corporal Acima do Normal.

Uma elevação na temperatura corporal pode ser causada por uma anormalidade no próprio cérebro ou por substâncias tóxicas que afetam os centros de controle da temperatura. A febre resulta de uma redefinição do ponto-chave de controle da temperatura; essa redefinição pode ser o resultado de proteínas, produtos da quebra das proteínas ou toxinas bacterianas (lipopolissacarídios), chamados de *pirogênios*. Alguns

pirogênios agem diretamente no centro de controle da temperatura, mas a maioria age de forma indireta.

Quando as bactérias ou partículas virais estão presentes no corpo, elas são fagocitadas pelos *leucócitos, macrófagos teciduais* e *linfócitos assassinos granulares*. Em resposta às partículas fagocitadas, essas células liberam *citocinas*, um grupo diverso de moléculas peptídicas de sinalização de moléculas envolvidas nas respostas imunes inata e adaptativa. Uma das citocinas mais importantes que causam febre é a *interleucina-1*. Esta induz a formação de prostaglandina E2, que age no hipotálamo para disparar a reação febril. Quando a formação de prostaglandina é bloqueada por fármacos, a febre é completamente anulada ou, pelo menos, reduzida. Esse é o mecanismo de ação proposto para a *aspirina* e outros antipiréticos a fim de reduzir o nível da febre, o que explica por que esses agentes não reduzem a temperatura corporal em um indivíduo normal e saudável (pois não apresenta níveis elevados de interleucina-1).

Quando o mecanismo da interleucina-1 redefine o ponto-chave de controle da temperatura, a temperatura corporal é mantida em um nível alto. O aumento no ponto-chave da temperatura corporal induz as sensações subjetivas de frio, e mecanismos nervosos iniciam os tremores e a piloereção. Uma vez que a temperatura corporal tenha alcançado o novo ponto-chave, o indivíduo não apresenta mais a sensação subjetiva de estar com frio, e a temperatura corporal é elevada acima do normal. Quando os pirogênios forem eliminados do corpo, o ponto-chave do controle da temperatura retorna aos níveis normais. Nesse ponto, a temperatura corporal é muito quente, o que induz a sensações

subjetivas de se estar muito quente e mecanismos nervosos iniciam a vasodilatação dos vasos sanguíneos da pele e o suor. Essa repentina mudança de eventos em um estado febril é conhecida como “crise” ou, mais apropriadamente, o “rubor” e sinais típicos de que a temperatura logo irá reduzir.

UNIDADE XIV
Endocrinologia e Reprodução

CAPÍTULO 74

Introdução à Endocrinologia

Coordenação das Funções Corporais por Mensageiros Químicos (p. 927)

Os diferentes tipos de comunicação entre as células por mensageiros químicos no fluido extracelular incluem os seguintes:

- *Neural*, na qual os neurotransmissores são liberados nas junções sinápticas e agem localmente.
- *Endócrina*, na qual hormônios liberados por glândulas ou por células especializadas atingem a circulação sanguínea e influenciam a função das células-alvo à distância.
- *Neuroendócrina (neurócrina)*, na qual os produtos da secreção de neurônios (*neuro-hormônios*) atingem a circulação sanguínea e influenciam a função das células-alvo à distância.

- *Parácrina*, na qual os produtos da secreção celular se difundem através do fluido extracelular e afetam as células-alvo vizinhas.
- *Autócrina*, na qual os produtos da secreção de células afetam a função da mesma célula por meio da ligação aos receptores específicos na superfície celular.
- *Citocina*, na qual proteínas secretadas pelas células funcionam como agentes autócrinos, parácrinos ou endócrinos e, geralmente, apresentam um amplo espectro de ação nas células-alvo.

Manutenção da Homeostase e Regulação dos Processos Corporais

Em muitas situações, o controle neural e endócrino dos processos corporais ocorre através de interações entre esses dois sistemas. Esses sistemas estão ligados por *células neuroendócrinas* localizadas no hipotálamo, cujos axônios terminam na hipófise posterior (neuro-hipófise) e na eminência média. Os neuro-hormônios secretados por essas células neuroendócrinas são o *hormônio antidiurético* (ADH), a *ocitocina* e os *hormônios hipofisiotróficos* (que controlam a secreção da hipófise anterior ou adeno-hipófise). Os hormônios e os neuro-hormônios desempenham um papel crítico na regulação de quase todas as funções corporais, incluindo metabolismo, crescimento e desenvolvimento, balanço hidrolítico, reprodução e comportamento.

Química, Síntese, Armazenamento e Secreção dos Hormônios (p. 928)

Classificação dos Hormônios de Acordo com sua Estrutura Química

Quimicamente, os hormônios e neuro-hormônios são de três tipos:

- *Proteínas e peptídios*. Estão incluídos nesse grupo os pequenos peptídios, como os que apresentam três aminoácidos (hormônio liberador de tireotrofina), até as grandes proteínas com mais de 200 aminoácidos (hormônio do crescimento e prolactina).
- *Esteroides*. Esses são derivados do colesterol e incluem os hormônios adrenocorticais (cortisol, aldosterona) e os hormônios gonadais (testosterona, estrogênio, progesterona).
- *Derivados do aminoácido tirosina*. Incluídos nesse grupo estão os hormônios tireoidianos (tiroxina, tri-iodotironina) e da medula adrenal (epinefrina e norepinefrina).

Síntese, Armazenamento e Secreção Hormonal

Hormônios Proteicos/Peptídicos São Sintetizados como Proteínas.

Os hormônios proteicos/peptídicos são sintetizados no retículo endoplasmático rugoso da mesma forma que a maioria das proteínas. Normalmente, a proteína inicial formada pelo retículo endoplasmático é maior do que o hormônio

ativo, sendo denominada *pré-pró-hormônio*. A sequência sinal dessa grande proteína é clivada no retículo endoplasmático para formar o pró-hormônio. Subsequentemente, no aparelho de Golgi, o pró-hormônio é empacotado nos grânulos de secreção ao longo das enzimas proteolíticas que clivam o pró-hormônio em hormônio ativo e outros fragmentos. Quando a célula endócrina é estimulada, os grânulos de secreção migram pelo citoplasma até a membrana plasmática. O hormônio livre e os copeptídios então são liberados para o fluido extracelular por exocitose.

Hormônios Esteroides São Sintetizados a Partir do Colesterol.

Ao contrário dos hormônios proteicos/peptídicos, há um pequeno armazenamento hormonal nas células endócrinas produtoras de hormônios esteroides. Normalmente, existem grandes estoques de ésteres de colesterol nos vacúolos citoplasmáticos, os quais podem ser rapidamente mobilizados para a síntese de hormônios esteroides após a estimulação da célula produtora de esteroide. Uma vez que o hormônio esteroide surja no citoplasma, seu armazenamento não acontece, e o hormônio se difunde através da membrana celular em direção ao fluido extracelular. Grande parte do colesterol das células produtoras de esteroide é proveniente da remoção a partir do plasma, contudo, também existe uma síntese *de novo* de colesterol a partir do acetato.

Hormônios Tireoidianos e Catecolaminas São Sintetizados a partir da Tirosina.

Assim como para os hormônios esteroides, não existe armazenamento de hormônios tireoidianos em grânulos e, uma vez que tais hormônios aparecem no citoplasma, eles deixam a célula via difusão através da membrana plasmática. Ao contrário dos hormônios esteroides, existem grandes estoques de tiroxina e de tri-iodotironina como parte de uma grande proteína iodada (*tireoglobulina*), que fica estocada no lúmen das células foliculares tireoidianas.

Em comparação com outros grupos de hormônios derivados de tirosina, os hormônios da medula adrenal, *epinefrina* e *norepinefrina*, são mantidos em vesículas e estocados até serem secretados. Como para os hormônios proteicos estocados em grânulos de secreção, as catecolaminas são liberadas das células da medula adrenal através de exocitose.

Controle da Secreção Hormonal e Retroalimentação Negativa

Em determinados momentos, a taxa de secreção hormonal é controlada por retroalimentação negativa. De forma geral, as glândulas endócrinas tendem a hipersecretar seus hormônios, o qual, por sua vez, dirige-se ao funcionamento das células-alvo. Quando a célula-alvo é excessivamente estimulada, algum fator realiza a retroalimentação da glândula endócrina e causa um efeito negativo na glândula, reduzindo assim sua taxa secretória.

Mecanismos de Ação Hormonal (p. 932)

Receptores Hormonais e suas Ativações

Os hormônios controlam os processos celulares pela interação com seus receptores específicos nas células-alvo. Esses receptores estão (1) tanto na membrana celular, como no caso dos hormônios proteicos/peptídicos e catecolaminas, quanto (2) dentro da célula, no citoplasma ou no núcleo, como no caso dos hormônios esteroides e hormônios tireoidianos. Em geral, os receptores são específicos para um determinado hormônio. A interação hormônio-receptor é acoplada a um mecanismo gerador de sinal que, então, provoca uma mudança nos processos intracelulares através da alteração da atividade ou da concentração de enzimas, transportadores de proteínas e assim por diante.

Mediação das Respostas Hormonais

Respostas Celulares a Hormônios Proteicos/ Peptídicos e Catecolaminas São Mediadas por Segundos Mensageiros.

No caso dos hormônios proteicos/peptídicos e das catecolaminas que não atravessam a membrana citoplasmática prontamente, a interação com o receptor específico na ou dentro da superfície celular geralmente resulta na geração de um segundo mensageiro, o qual vai mediar a resposta hormonal. Com frequência, o acoplamento de *proteínas-G* na membrana celular liga os receptores hormonais aos mecanismos de segundo mensageiro. Os mecanismos de segundo mensageiro incluem os seguintes:

- *Adenilato ciclase-monofosfato de adenosina cíclica* (AMPc). A interação hormônio-receptor pode estimular (ou inibir) a enzima adenilato ciclase ligada à membrana. A estimulação dessa enzima resulta na síntese do segundo mensageiro AMPc. O AMPc ativa a proteína quinase A, levando à fosforilação que tanto ativa como inativa diversas enzimas-alvo.
- *Fosfolipídios de membrana plasmática.* A interação hormônio-receptor ativa a enzima *fosfolipase C* ligada à membrana, que em seguida age nos fosfolipídios de membrana celular (especialmente aqueles derivados do fosfatidilinositol), que são clivados e geram os segundos mensageiros *diacilglicerol* e *trifosfato de inositol*. O trifosfato de inositol mobiliza o cálcio dos estoques internos, como o retículo endoplasmático, e em seguida o cálcio ativa a *proteína quinase C*. A fosforilação de enzimas pela proteína quinase C pode ativar ou inativar enzimas na mediação das respostas hormonais. Além disso, a atividade da proteína quinase C é aumentada pelo segundo mensageiro diacilglicerol. Finalmente, o diacilglicerol é hidrolizado em *ácido aracdônico*, que é um precursor para as prostaglandinas, que também influenciam as respostas hormonais.
- *Cálcio-calmodulina*. A interação hormônio-receptor ativa canais de cálcio na membrana citoplasmática, permitindo a entrada de cálcio para dentro das células. O cálcio também pode ser mobilizado a partir dos estoques intracelulares, como o retículo endoplasmático. Os íons cálcio ligam-se à proteína calmodulina, e esse complexo altera a atividade de enzimas dependentes de cálcio, além de diversas reações intracelulares.

Os hormônios proteicos/peptídicos podem exercer ações independentes dos eventos de segundo mensageiro associados a proteínas-G, e outros mecanismos de segundo mensageiro podem transduzir respostas hormonais. Por exemplo, o segundo mensageiro GMP cíclico medeia os efeitos do peptídio atrial natriurético. Além disso, no caso do hormônio peptídico insulina, a ligação do hormônio ao seu receptor específico de membrana celular resulta na fosforilação do sítio intracelular do receptor, o que altera a atividade enzimática por fosforilação (ou defosforilação) de outras proteínas celulares.

As Respostas Celulares aos Hormônios Esteroides e Tireoidianos São Mediadas por Estimulação da Síntese de Proteínas.

Ao contrário do que ocorre com hormônios proteicos/peptídicos e catecolaminas, os hormônios esteroides e hormônios tireoidianos entram na célula e se ligam a receptores intracelulares localizados no citoplasma ou no núcleo da célula. A interação hormônio-receptor leva à alteração conformacional do receptor. Isso permite a ligação do complexo hormônio-receptor a regiões específicas no DNA dos cromossomos, resultando na ativação de genes específicos, transcrição e tradução de proteínas essenciais para a mediação da resposta hormonal. Como o mecanismo de transcrição está envolvido na mediação da resposta hormonal, algumas horas são necessárias para que os efeitos biológicos dos hormônios tornem-se evidentes.

Quantificação das Concentrações Hormonais no Sangue (p. 938)

A grande maioria dos hormônios está presente no sangue em quantidades diminutas (frequentemente em nanogramas ou picogramas por litro). Essas pequenas concentrações hormonais podem ser medidas de acordo com os métodos descritos a seguir.

Radioimunoensaio.

O princípio do radioimunoensaio baseia-se na incubação combinada das seguintes substâncias:

- Uma quantidade fixa de anticorpo específico para o hormônio.
- Uma quantidade fixa de hormônio marcado radioativo.
- A amostra de plasma.

Uma vez que a quantidade de anticorpo presente é limitada, ambos os hormônios marcado (radioativo) e não marcado (nativo, da amostra de plasma) competem por sítios de ligação no anticorpo. Altas concentrações do hormônio nativo deslocam o hormônio marcado do anticorpo. Ao final do período de incubação, os hormônios ligados e livres são separados, e a quantidade de radioatividade é determinada. Quanto maior a quantidade de hormônio nativo na amostra de plasma, menor será a quantidade de radioatividade na fração ligada. A quantidade de hormônio nativo na amostra é calculada por comparação com uma curva-padrão gerada pela incubação de diferentes quantidades de hormônio não

marcado (em vez da amostra de plasma) com anticorpo e hormônio radioativamente marcado, conforme descrito.

Outros tipos de ensaios competitivos de ligação podem ser utilizados para medir os níveis hormonais no plasma. Por exemplo, receptores teciduais ou proteínas ligadoras plasmáticas podem ser usados em vez de anticorpos como proteína de ligação.

Ensaio Imunoenzimático (ELISA).

O ELISA é um método enzimático custo-benefício baseado no ensaio colorimétrico ou fluorimétrico que dispensa o uso de radioisótopos. O método de ELISA típico é realizado em placa de plástico contendo 96 poços. Cada poço é revestido com anticorpo (AB_1) que é específico para o hormônio a ser determinado. Amostras desconhecidas ou padrões são adicionados nesses poços, seguidas da adição de segundo anticorpo específico para o hormônio (AB_2). Um terceiro anticorpo (AB_3) é acrescentado que reconhece AB_2, sendo acoplado a uma enzima que converte um substrato apropriado em um produto colorido ou fluorescente, que pode ser detectado por métodos ópticos colorimétricos ou de fluorescência. A quantidade de produto colorido é proporcional à quantidade de hormônio presente nas amostras desconhecidas e nos padrões.

CAPÍTULO 75

Hormônios Hipofisários e seu Controle pelo Hipotálamo

A Hipófise e Sua Relação com o Hipotálamo (p. 941)

O hipotálamo e a hipófise têm íntima relação anatômica e funcional; suas estruturas regulam as funções de várias glândulas endócrinas, incluindo tireoide, adrenal e gônadas. Ambos desempenham um importante papel na regulação do crescimento, metabolismo, lactação e equilíbrio hídrico.

A hipófise é composta de duas regiões distintas: (1) a *hipófise anterior* ou *adeno-hipófise*, que é embriologicamente derivada de uma invaginação das células da cavidade oral (bolsa de Rathke) e (2) a *hipófise posterior* ou *neuro-hipófise*,

que é originária das células do terceiro ventrículo cerebral. A hipófise está conectada ao hipotálamo pela haste hipofisária.

Neuro-hipófise – Axônios e Nervos Terminais para Armazenamento dos Hormônios Neuro-hipofisários

Os *neurônios magnocelulares*, cujos corpos celulares estão localizados nos *núcleos supraóptico* e *paraventricular* do hipotálamo, sintetizam o *hormônio antidiurético* (ADH) e a *ocitocina*. Os grânulos secretores contendo esses neuro-hormônios são transportados dos corpos celulares do hipotálamo pelos axônios na haste hipofisária para sítios de armazenamento em nervos terminais localizados na neuro-hipófise. O ADH e a ocitocina são liberados dos grânulos de secreção para o plexo capilar da artéria hipofisária inferior, o principal suprimento sanguíneo da neuro-hipófise.

Adeno-hipófise – Células que Sintetizam, Armazenam e Secretam os Hormônios Adeno-hipofisários

Existem cinco tipos celulares na adeno-hipófise que sintetizam, armazenam e secretam seis hormônios *adeno-hipofisários* polipeptídicos ou peptídicos. Um dos hormônios, a prolactina, age na mama; os outros cinco são *hormônios tróficos*, que estimulam a secreção de hormônios por outras glândulas endócrinas ou, no caso do hormônio do crescimento (GH), o fígado e outros tecidos. Um tipo celular, o gonadotrofo, secreta dois hormônios: hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). As células que secretam os hormônios adeno-hipofisários, a estrutura química e as ações

fisiológicas dos hormônios adeno-hipofisários estão listadas na Tabela 75.1.

Tabela 75-1 Células adeno-hipofisárias e seus hormônios

Célula	Hormônio	Química	Ações Fisiológicas
Corticotrofo	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina)	Cadeia única de 39 aminoácidos	Estimula a produção de glicocorticoides e androgênio pelo córtex adrenal; mantém o tamanho das zonas fasciculada e reticulada do córtex
Tireotrofo	Hormônio estimulador da tireoide (TSH, tireotrofina)	Glicoproteína de duas subunidades, α (89 aminoácidos) e β (112 aminoácidos)	Estimula a produção de hormônios tireoidianos pelas células foliculares da tireoide; mantém o tamanho das células foliculares
Gonadotrofo	Hormônio folículo estimulante (FSH) Hormônio luteinizante (LH)	Glicoproteína de duas subunidades, α (89 aminoácidos) e β (112 aminoácidos) Glicoproteína de duas subunidades, α (89 aminoácidos) e β (115 aminoácidos)	Estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos; regula a espermatogênese nos testículos Causa a ovulação e formação do corpo lúteo nos ovários; estimula a produção de estrogênio e progesterona pelos ovários; estimula a produção de testosterona nos testículos
Mamotrofo, lactotrofo	Prolactina (PRL)	Cadeia única de 198 aminoácidos	Estimula a produção de leite
Somatotrofo	Hormônio do crescimento (GH, somatotrofina)	Cadeia única de 191 aminoácidos	Estimula o crescimento corporal, estimula a secreção do fator de crescimento similar à insulina-1 (IGF-1); estimula a lipólise; inibe as ações da insulina sobre o metabolismo de carboidratos e lipídios

Há uma considerável similaridade na estrutura química dos *hormônios glicoproteicos*, *hormônio estimulador da tireoide* (TSH), *FSH* e *LH*, sendo que todos são secretados por *células basófilas*. De forma semelhante, há uma homologia estrutural entre *prolactina* e *GH*, sendo que ambos são secretados por *células acidófilas*. Os corticotrofos sintetizam um pré-pró-hormônio que contém a sequência de aminoácidos para o *hormônio adrenocorticotrófico* (ACTH) e o *hormônio estimulador do melanócito* (MSH). Em seres humanos, o ACTH é produzido na adeno-hipófise, mas praticamente nenhum MSH é secretado. Apesar da administração de MSH em seres humanos levar ao escurecimento da pele por aumento da síntese do pigmento preto *melanina*, é provável que as

alterações pigmentares nas doenças endócrinas devam-se a alterações de ACTH na circulação, justamente porque o ACTH tem atividade similar ao MSH.

O Hipotálamo Controla a Secreção da Hipófise (p. 942)

Suprimento Sanguíneo para a Adeno-hipófise – Sistema Porta Hipotálamo-hipófise

Existe uma extensa rede de capilares sinusoides circundando as células da adeno-hipófise; a maior parte do sangue que entra por esses sinusoides passa primeiro através de outro plexo capilar na *eminência média*. O sangue desse último plexo capilar vem da artéria hipofisária superior e flui através dos *vasos portais hipotalâmicos-hipofisários* da haste hipofisária direto para as células adeno-hipofisárias.

Hormônios Hipofisiotróficos (Hormônios Liberadores e Inibidores) – Secreção da Adeno-hipófise

Além das células neuroendócrinas hipotalâmicas, que sintetizam os hormônios neuro-hipofisários, outros neurônios em áreas distintas do hipotálamo sintetizam os *neuro-hormônios hipofisiotróficos* (*hormônios liberadores e inibidores*), que controlam a secreção dos hormônios da adeno-hipófise. Apesar de os axônios que partem dos neurônios magnocelulares dos núcleos supra-óptico e paraventricular terminarem na neuro-hipófise, as fibras nervosas dos corpos celulares hipotalâmicos que sintetizam os hormônios hipofisiotróficos levam para

a *eminência média*. Aqui, os hormônios liberadores e estimuladores são estocados em grânulos de secreção nos nervos terminais. Sob estimulação das células neuroendócrinas hipotalâmicas, seus neuro-hormônios são secretados no plexo capilar da eminência média, fluem até o sistema porta hipotálamo-hipófise e atingem os sinusoides que circundam as células adeno-hipofisárias. As células da adeno-hipófise respondem aos hormônios hipofisiotróficos pelo aumento ou redução da síntese e liberação dos hormônios adeno-hipofisários.

Todos os seis hormônios hipofisiotróficos estão listados na Tabela 75.2. Os hormônios liberadores são muito importantes para a secreção da maioria dos hormônios adeno-hipofisários, enquanto um hormônio inibidor é mais dominante no controle da secreção de prolactina. Observe que a secreção de GH é influenciada tanto por um hormônio estimulador como por um hormônio inibidor, e um único hormônio hipofisiotrófico, o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), estimula os gonadotrofos a liberarem FSH e LH. Todos os hormônios hipofisiotróficos são peptídios, polipeptídios ou derivados do aminoácido tirosina (ver Tabela 75.2).

Tabela 75-2 Hormônios hipofisiotróficos

Hormônio	Estrutura	Ação Primária na

		Adeno-hipófise
Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)	Cadeia única de 3 aminoácidos	Estimula a secreção de TSH pelos tireotrofos
Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)	Cadeia única de 10 aminoácidos	Estimula a secreção de FSH e LH pelos gonadotrofos
Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)	Cadeia única de 41 aminoácidos	Estimula a secreção de ACTH pelos corticotrofos
Hormônio liberador de GH (GHRH)	Cadeia única de 44 aminoácidos	Estimula a secreção de GH pelos somatotrofos
Hormônio inibidor de GH (somatostatina)	Cadeia única de 14 aminoácidos	Inibea secreçãode GH pelos somatotrofos

Hormônio inibidor de prolactina (PIH)	Dopamina	Inibea secreçãode PRL pelos lactotrofos

O hipotálamo recebe o estímulo neural de muitas áreas do cérebro. Essa informação, relacionada ao bem-estar do organismo como um todo, é integrada no hipotálamo e tem um impacto na função endócrina em grande parte pela influência dos hormônios hipofisiotróficos sobre a secreção dos hormônios da adeno-hipófise. Em seguida, os hormônios tróficos da adeno-hipófise estimulam as glândulas endócrinas-alvo e os tecidos-alvo. As alterações resultantes nos hormônios das glândulas-alvo e nos substratos metabólicos no sangue periférico exercem controle por retroalimentação negativa sobre a secreção de ambos hormônios adenohipofisários e hipofisiotróficos, através de um efeito direto nas células da adeno-hipófise e do hipotálamo.

Funções Fisiológicas do GH (p. 945)

GH – Múltiplos Efeitos Fisiológicos

Ao contrário dos outros hormônios adeno-hipofisários, que estimulam glândulas-alvo específicas, o GH apresenta múltiplos efeitos por todo o organismo.

- *Promove o crescimento linear*. O GH estimula a *cartilagem epifisária* ou placas de crescimento nos ossos longos. Sob influência do GH, os condrócitos da placa de crescimento

são estimulados, levando à proliferação dessas células e à deposição de nova cartilagem, seguido de conversão dessa cartilagem em osso. Esse processo alonga o eixo dos ossos longos. Ao fim da adolescência, quando não existe mais cartilagem epifisária e os eixos já se fundiram com as epífises (fechamento das epífises), o GH não pode mais promover o crescimento linear dos ossos longos. Como o GH também eleva a atividade osteoblástica, a massa óssea total é aumentada pelo GH, mesmo após o fechamento das epífises.

- *Promove a deposição de proteínas nos tecidos*. O GH é um hormônio que aumenta o *anabolismo proteico* e causa um balanço nitrogenado positivo. O GH aumenta a captação de aminoácidos na maioria das células, assim como a síntese de aminoácidos em proteínas.
- *Promove a utilização de gordura como energia*. O GH causa mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo e utilização preferencial de ácidos graxos como energia. Essa ação do GH, somada aos efeitos sobre o anabolismo proteico, causa um aumento da massa magra corporal. Os efeitos lipolíticos do GH requerem várias horas para ocorrer. No mínimo, parte desse efeito se deve à ação do GH sobre a inibição da captação de glicose pelos adipócitos. Como o GH aumenta os ácidos graxos livres no plasma e os cetoácidos, é considerado um hormônio *cetogênico*.
- *Inibe a utilização de carboidratos como fonte de energia*. O GH reduz a captação e a utilização de glicose por células sensíveis à insulina, como o músculo e o tecido adiposo. Como resultado, a concentração da glicose tende a se elevar no sangue e a secreção de insulina também se eleva

para compensar essa resistência à insulina induzida pelo GH; portanto, o GH é conhecido como um hormônio *diabetogênico*.

Somatomedinas e os Efeitos Anabólicos do GH

Os efeitos do GH sobre o crescimento linear e o metabolismo proteico não são diretos, mas são indiretamente mediados via geração de polipeptídios denominados *somatomedinas* ou *fatores de crescimento similares à insulina* (IGFs). As somatomedinas são secretadas pelo fígado e por outros tecidos. A *somatomedina C* circulante, ou *IGF-1*, é um peptídio de 70 aminoácidos produzido no fígado que reflete os níveis plasmáticos de GH. Os efeitos do GH relacionados à promoção do crescimento linear, entretanto, devem-se tanto à produção local como às somatomedinas circulantes; na cartilagem e no músculo, as somatomedinas produzidas localmente atuam de forma autócrina e parácrina na estimulação do crescimento.

Secreção de GH – Estímulo Metabólico

A secreção de GH está sob influência do hormônio hipotalâmico estimulador (GHRH) e do hormônio hipotalâmico inibidor (somatostatina). A regulação da secreção de GH por retroalimentação é mediada primeiro pelo IGF-1 circulante via ação a nível de hipotálamo e adeno-hipófise. Altos níveis plasmáticos de somatomedina C diminuem a liberação de GH por elevar a secreção de somatostatina hipotalâmica, assim como agem diretamente na adeno-hipófise para inibir a resposta ao GHRH.

A secreção de GH é mais elevada durante a puberdade e diminui na vida adulta. Tal fato pode ser parcialmente responsável pelo declínio da massa magra corporal e pelo aumento da massa adiposa característicos da senescência. Existem três categorias gerais de estímulos que aumentam a secreção de GH:

- *Jejum, privação crônica de proteína,* ou outras condições nas quais há falência aguda dos níveis plasmáticos de substratos metabólicos, como glicose e ácidos graxos livres.
- *Aumento de aminoácidos plasmáticos,* tal como ocorre após uma refeição rica em proteínas.
- *Exercícios e estímulos estressantes,* tais como dor e febre.

Claramente, o aumento de GH durante o jejum poderia ser benéfico, uma vez que o GH eleva a lipólise e reduz a utilização periférica de glicose. Após uma refeição rica em proteína, o aumento de GH poderia favorecer a utilização de aminoácidos para síntese proteica.

Anormalidades da Secreção de GH e o Impacto sobre o Sistema Esquelético

A importância do GH sobre o crescimento linear é refletida nos quadros clínicos associados à deficiência ou ao excesso da secreção de GH antes do fechamento da placa epifisária. A baixa estatura (*nanismo*) ocorre quando a secreção de GH é deficiente. Em comparação, crianças crescem em altura (*gigantismo*) quando tumores de somatotrofos da adeno-hipófise secretam grandes quantidades de GH. Caso o tumor de adeno-hipófise secretor de GH aparecer após o

fechamento das epífises ósseas, surge a forma adulta da doença. Com a *acromegalia*, o crescimento linear é normal, mas existe um alargamento de mãos e pés, protusão da mandíbula inferior (prognatismo) e crescimento exagerado dos ossos faciais. Além disso, quase todos os órgãos internos têm seu tamanho aumentado. Os efeitos anti-insulina do GH podem, em última análise, levar ao diabetes melito em estados de excesso crônico de GH.

Hipófise Posterior e Sua Relação com o Hipotálamo (p. 951)

Os *hormônios neuro-hipofisários ADH* e *ocitocina* são sintetizados como pré-pró-hormônios nos corpos celulares de *neurônios magnocelulares* localizados nos *núcleos supraóptico* e *paraventricular*. Eles são então transportados nos grânulos de secreção em direção aos axônios nos terminais nervosos da neuro-hipófise. O ADH é sintetizado em maior quantidade no núcleo supraóptico, enquanto a ocitocina é sintetizada em maior quantidade no núcleo paraventricular, embora cada hormônio seja sintetizado em um lado alternativo. Os grânulos de secreção que contenham ADH ou ocitocina também possuem uma proteína adicional, a *neurofisina*, que é parte do pré-pró-hormônio. Quando o impulso nervoso viaja do corpo celular dos neurônios magnocelulares através do axônio para o terminal nervoso, os neuro-hormônios e sua neurofisina correspondente são liberados pelos grânulos secretores para dentro dos capilares sanguíneos como polipeptídios separados. ADH e ocitocina são nonapeptídios com estrutura química similar; somente os aminoácidos nas posições 3 e 8 são diferentes.

Funções Fisiológicas do Hormônio Antidiurético

O ADH Regula a Osmolaridade dos Fluidos Corporais por Alterar a Excreção Renal de Água.

O ADH desempenha um importante papel na regulação da osmolaridade do plasma. Como discutido no Capítulo 28, na ausência de ADH, os túbulos coletores e ductos coletores são amplamente impermeáveis à água, o que evita uma significante reabsorção de água nessa porção do néfron. Isso resulta em um grande volume de urina diluída e uma importante perda de água; consequentemente, a osmolaridade dos fluidos corporais aumenta. Em comparação, quando o ADH elevado ativa os *receptores* V_2 na membrana basolateral dos túbulos por meio do sistema de segundo mensageiro via AMPc, as vesículas citoplasmáticas contendo canais de água (aquaporina) são inseridas na membrana apical. Esse canal aumenta a permeabilidade dos túbulos à água; portanto, a água se move por osmose a partir do fluido tubular em direção ao capilar peritubular. Nos ductos coletores, a urina torna-se concentrada, e seu volume diminui. Como resultado, há retenção de água no excesso de soluto, e a osmolaridade dos fluidos corporais diminui.

Devido ao seu papel na regulação da pressão osmótica do plasma, a secreção de ADH é sensível a pequenas alterações na osmolaridade do plasma (cerca de 1%). Quando a osmolaridade do plasma aumenta acima do normal, a taxa de descarga de neurônios secretores de ADH também aumenta nos núcleos supraópticos e paraventriculares, e o ADH é secretado pela neuro-hipófise para a circulação sistêmica. O ADH circulante aumenta a permeabilidade dos

ductos coletores à água, o que acaba por reduzir a osmolaridade plasmática a níveis normais. Alterações opostas na descarga neuronal e secreção de ADH ocorrem quando a osmolaridade plasmática declina. A secreção de ADH é regulada por *osmorreceptores* hipotalâmicos que enviam sinais nervosos para os núcleos supraóptico e paraventricular. Os osmorreceptores estão do lado de fora da barreira hematoencefálica e parecem estar localizados nos *órgãos circunventriculares*, primariamente o órgão vascular da lâmina terminal (OVTL). Esses mesmos osmorreceptores podem mediar a resposta da sede ao aumento da osmolaridade do plasma.

A Secreção de ADH É Influenciada por Múltiplos Fatores.

Além da elevada osmolaridade do plasma, outros fatores estimulam o aumento da secreção de ADH, como hipovolemia, hipotensão, náusea, dor, estresse e algumas substâncias, incluindo morfina, nicotina e barbitúricos. Os fatores que diminuem a secreção de ADH incluem hipervolemia, hipertensão e álcool. A influência desses fatores nos neurônios dos núcleos supraóptico e paraventricular que secretam ADH exerce um impacto na regulação da osmolaridade dos fluidos corporais. Por exemplo, em estados hipovolêmicos, níveis plasmáticos elevados de ADH podem reduzir a osmolaridade do plasma.

O ADH Contribui para a Manutenção da Pressão Sanguínea durante a Hipovolemia.

A estimulação da secreção de ADH pela hipovolemia e/ou hipotensão ocorre via reflexos iniciados pelos receptores das

regiões de alta e baixa pressão na circulação. Os receptores de alta pressão são aqueles localizados no seio carotídio e no arco aórtico; os receptores de baixa pressão estão localizados na circulação cardiopulmonar, especialmente no átrio. Uma redução de, no mínimo, 5% do volume de sangue é necessária para elevar a secreção de ADH por esse mecanismo reflexo. Grandes graus de hipovolemia e hipotensão podem resultar em altas concentrações de ADH no plasma, a níveis muito mais elevados que aqueles necessários para se alcançar a antidiurese máxima. Quando ocorrem esses níveis muito elevados (não comuns), como ocorre na hemorragia hipotensiva, o ADH faz constrição vascular da musculatura lisa e ajuda a restabelecer a pressão arterial para os níveis normais. Essa ação do ADH é resultante da ligação do peptídio aos receptores V_1 vasculares no músculo liso arteriolar. A vasoconstrição induzida pelo ADH é mediada por segundos mensageiros como *cálcio* e a *fosfolipase C*.

Funções Fisiológicas da Ocitocina

A Ocitocina Desempenha um Importante Papel na Lactação por Causar a Ejeção do Leite.

A ocitocina causa contração das *células mioepiteliais* dos alvéolos das glândulas mamárias; isso força a passagem do leite dos alvéolos para dentro dos ductos e assim o bebê pode obtê-lo através do processo de sucção do mamilo. O reflexo da *ejeção do leite* é iniciado por receptores nos mamilos das mamas. A sucção causa um reflexo de estimulação das células neuroendócrinas contendo ocitocina nos núcleos supraóptico e paraventricular, seguido da secreção de

ocitocina pela neuro-hipófise. Então, a ocitocina circulante causa a contração das células mioepiteliais, iniciando a ejeção de leite.

A Ocitocina Contribui com o Parto.

A ocitocina também causa contração das células musculares lisas do útero; a sensibilidade dessa resposta é elevada pelos níveis plasmáticos de estrogênio, que aumentam durante a gestação. Durante o trabalho de parto, a descida do feto pelo canal vaginal estimula os receptores do cérvix, que enviam sinais para os núcleos supraóptico e paraventricular e causam a secreção de ocitocina. A secreção de ocitocina, por sua vez, contribui para o trabalho de parto por causar mais contração uterina.

CAPÍTULO 76

Hormônios Metabólicos da Tireoide

Síntese e Secreção de Hormônios Tireoidianos (p. 955)

A tireoide é composta por um grande número de *folículos*. Cada folículo é circundado por uma única camada de células e preenchido por um material proteico chamado de *coloide*. O principal constituinte do coloide é a glicoproteína *tireoglobulina*, que contém os hormônios tireoidianos em sua molécula. Os passos descritos a seguir são necessários para a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos na circulação (Figuras 76.1 e 76.2):

- *Captação de iodeto (bomba de iodeto) ou simportador iodeto-sódio (NIS)*. O iodo é essencial para a síntese de hormônios tireoidianos. O iodo ingerido é convertido em iodeto e absorvido pelo intestino. A maior parte do iodeto circulante

é eliminada pelos rins; muito do iodeto que permanece fica concentrado na tireoide. Para isso, as células foliculares tireoidianas transportam ativamente o iodeto da circulação através de sua membrana basal para dentro da célula pelo NIS. Em uma tireoide normal, o NIS é capaz de concentrar o iodeto muitas vezes acima do que existe na circulação. Vários ânions, como o tiocianato e o perclorato, reduzem o transporte de iodeto por inibição competitiva. Assim, eles diminuem a síntese de hormônios tireoidianos e podem ser usados para diagnosticar/tratar o hipertireoidismo.

- *Oxidação do iodeto*. Uma vez dentro da tireoide, o iodeto é rapidamente oxidado pela *peroxidase tireoidiana*; esse evento ocorre na membrana apical das células foliculares tireoidianas.
- *Síntese da tireoglobulina*. Essa glicoproteína é sintetizada pelas células foliculares e secretada para dentro do coloide através de exocitose de grânulos de secreção, que também contêm *peroxidase tireoidiana*. Cada molécula de tireoglobulina contém muitos grupamentos tirosila, mas apenas uma fração desta torna-se iodada.
- *Iodação (organificação) e acoplamento*. Uma vez que o iodeto seja oxidado em iodo, este é rapidamente incorporado à posição 3 do aminoácido tirosina nas moléculas de tireoglobulina para gerar a *monoiodotirosina* (MIT). Em seguida, a MIT é iodada na posição 5 e origina a *di-iodotirosina* (DIT). Logo após, duas moléculas de DIT se acoplam para formar a *tetraiodotironina* ou *tiroxina* (T_4), o principal produto da reação de acoplamento; uma molécula de MIT e uma molécula de DIT se acoplam para

formar a *tri-iodotironina* (T_3). Uma fração pequena de *T_3 reverso* (RT_3) é formada pelo acoplamento de DIT com MIT. Todas essas reações são catalisadas pela peroxidase tireoidiana e bloqueadas por fármacos antitireoidianos, tais como a propiltiuracila. Cerca de 2/3 dos compostos iodados associados à tireoglobulina são MIT e DIT; a maioria do restante é hormônio ativo T_3 e, especialmente, o T_4. A tireoglobulina fica estocada no lúmen das células foliculares tireoidianas como coloide até que a glândula seja estimulada a secretar os hormônios tireoidianos.

- *Proteólise, desiodação e secreção*. A liberação de T_3, T_4 e RT_3 para a circulação sanguínea requer a proteólise da tireoglobulina. Na membrana apical das células foliculares, o coloide é retirado do lúmen das células foliculares tireoidianas por meio de endocitose. Então, as vesículas contendo coloide migram da membrana apical para a membrana basal e se fundem com os *lisossomos*. As *proteases* lisossomais liberam de T_3, T_4 e RT_3 livres da molécula de tireoglobulina, que então deixam a célula. MIT e DIT livres não são secretados para a circulação e sofrem desiodação dentro da célula folicular pela enzima *desiodase*; assim, o iodo livre é reutilizado pela tireoide para uma nova síntese hormonal. Mais de 90% do hormônio tireoidiano liberado pela tireoide são T_4. Os produtos restantes da secreção são T_3 e pequenas quantidades do composto inativo T_3 reverso.

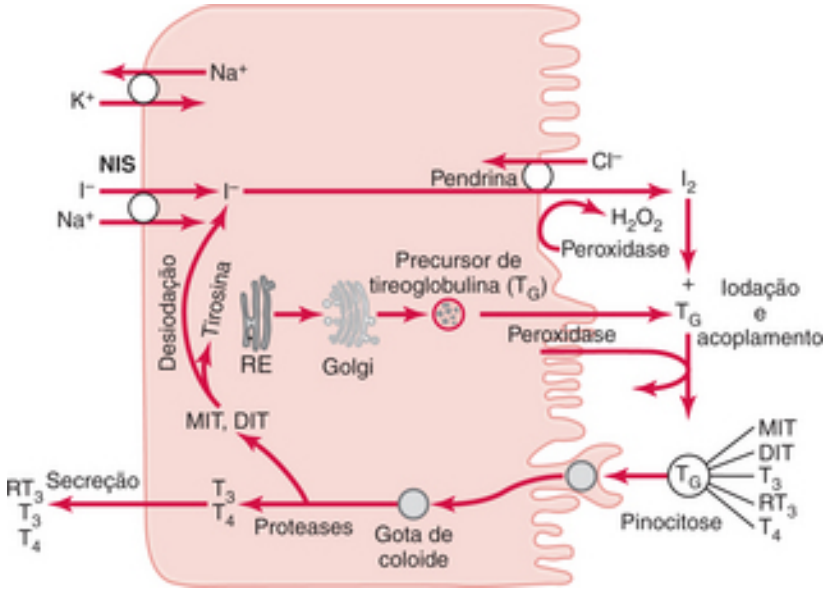


Figura 76.1 Mecanismos celulares tireoidianos para o transporte de iodo, formação dos hormônios tireoidianos, liberação de tiroxina, tri-iodotironina e T_3 reverso para circulação. DIT, di-iodotirosina; MIT, monoiodotirosina; RT_3, T_3 reverso; T_3, tri-iodotironina; T_4, tiroxina; T_G, tireoglobulina.

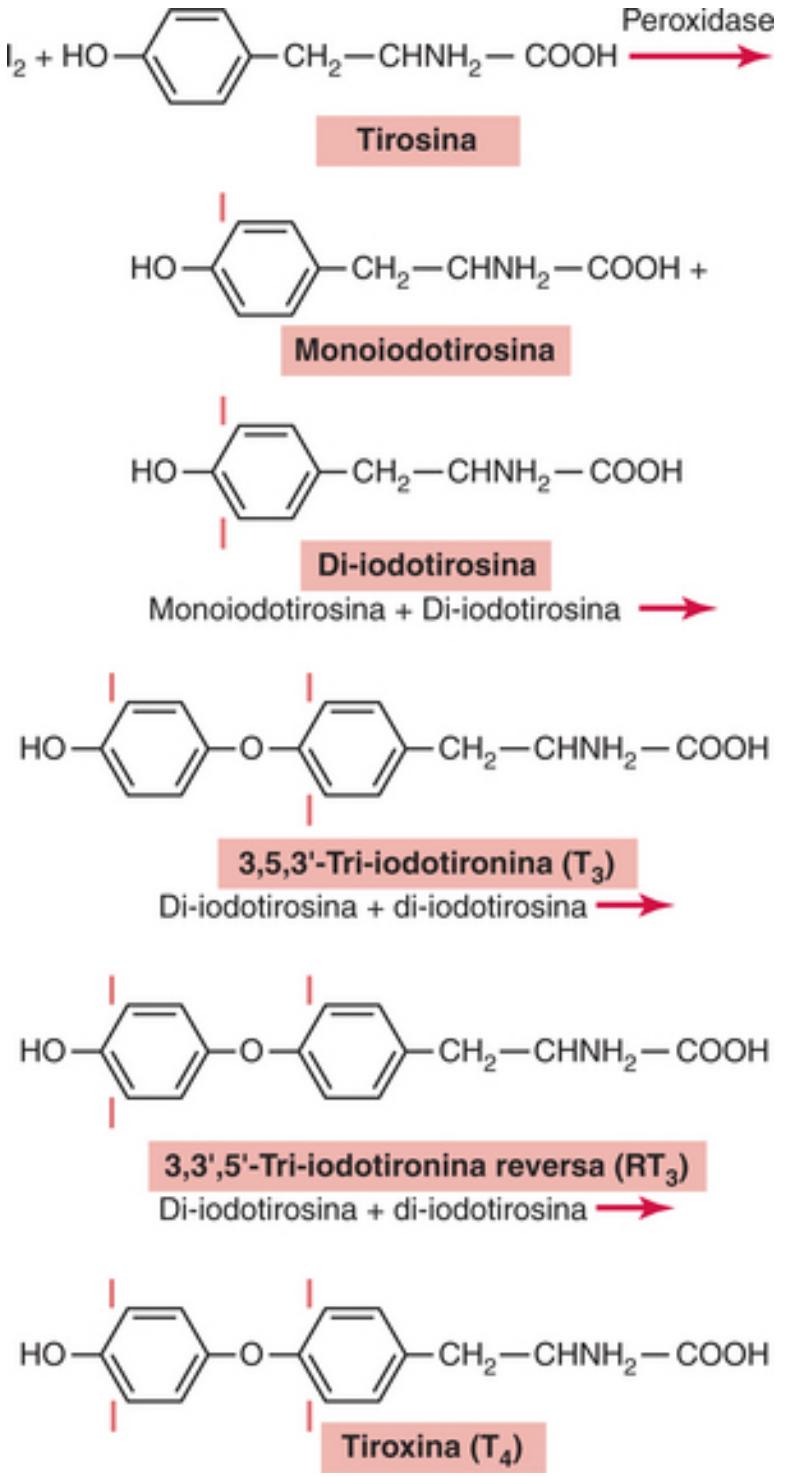


Figura 76.2 Química da formação de tiroxina e tri-iodotironina.

Transporte e Metabolismo dos Hormônios Tireoidianos

Os Hormônios Tireoidianos Estão Altamente Ligados a Proteínas Plasmáticas.

Na circulação sanguínea, T_4 e T_3 estão altamente ligados a proteínas plasmáticas, em especial, a *globulina ligadora de tiroxina* (TBG), mas também a outras proteínas plasmáticas, tais como a *albumina* e a *pré-albumina ligadora de tiroxina*. Cerca de 99,9% do T_4 estão ligados a proteínas plasmáticas e menos de 0,1% é a fração livre do hormônio. A ligação do T_3 a proteínas plasmáticas é levemente menor do que a de T_4, mas ainda menos de 1% é hormônio livre. No caso dos hormônios tireoidianos, a fração livre do hormônio é captada pelos tecidos, nos quais o hormônio exerce seus efeitos biológicos e é metabolizado. Como resultado do alto grau de ligação às proteínas plasmáticas, as meias-vidas de T_4 e T_3 são muito longas (7 dias e 1 dia, respectivamente).

Alterações nos Níveis Plasmáticos de TBG não Influenciam as Concentrações de Hormônios Tireoidianos Livres.

Reduções (p.ex., durante doença hepática e renal) e elevações (p. ex., durante a administração de estrogênio e a gestação) nas concentrações plasmáticas de TBG diminuem e aumentam, respectivamente, a quantidade total de hormônios tireoidianos no plasma, embora produzam uma alteração transitória na concentração do hormônio livre. Isso se deve ao efeito da retroalimentação negativa do hormônio tireoidiano livre sobre a secreção do hormônio estimulador

da tireoide (TSH) na adeno-hipófise. Por exemplo, durante a gravidez, uma queda na concentração de hormônios tireoidianos livres, induzida pelo aumento dos níveis de TBG no plasma, ocasiona um aumento compensatório da secreção de TSH, que, por sua vez, promove um aumento na produção dos hormônios tireoidianos livres. A secreção elevada de hormônios tireoidianos continua até que os níveis plasmáticos do hormônio livre estejam normalizados. Nessa situação, as concentrações de TSH estão normais devido à retroalimentação, mas a concentração de hormônios tireoidianos totais encontra-se elevada.

A Maioria do T_4 Secretado pela Tireoide É Metabolizado em T_3.

Embora o T_4 seja o principal hormônio tireoidiano secretado pela tireoide presente na circulação, grandes quantidades desse hormônio são desiodadas tanto na posição 5′ como 5 nos tecidos periféricos para produzir T_3 e RT_3. De fato, a maioria do T_3 e RT_3 no plasma é produzida a partir do T_4 circulante, que é desiodado nos tecidos periféricos em vez de ser secretado diretamente pela tireoide. Como a maior parte do T_4 que entra nas células é convertida em T_3 (e RT_3) e como o T_3 nas células tem maior afinidade do que o T_4 pelos receptores de hormônio tireoidiano no núcleo, o T_4 vem sendo considerado um pró-hormônio para o T_3.

Funções Teciduais dos Hormônios Tireoidianos (p. 958)

Hormônios Tireoidianos e Transcrição de Diversos Genes

Após a entrada dos hormônios tireoidianos nas células, estes se ligam a receptores nucleares específicos no DNA. Essa interação estimula ou suprime a transcrição de um grande número de genes. Isso leva a alterações em numerosas enzimas que alteram a função celular. As ações do T_3 ocorrem mais rapidamente e são bem mais potentes do que aquelas exercidas pelo T_4, pois o T_3 apresenta menor ligação a proteínas plasmáticas e tem maior afinidade pelos receptores nucleares. Uma vez que os hormônios tireoidianos agem em grande parte influenciando a transcrição, um atraso de algumas horas ocorre antes que a maioria dos efeitos hormonais sejam evidentes; esses efeitos podem durar vários dias.

Efeitos Fisiológicos dos Hormônios Tireoidianos – Taxa Metabólica Celular

Na grande maioria dos tecidos do organismo, o hormônio tireoidiano aumenta o consumo de oxigênio e a produção de calor. As mitocôndrias aumentam em número e tamanho, a área da superfície de membrana das mitocôndrias aumenta, assim como a atividade de enzimas-chave da cadeia respiratória. A contabilização completa dos mecanismos celulares responsáveis por elevar o consumo de oxigênio não é possível no presente momento. Como os hormônios tireoidianos aumentam a atividade da *Na,K-ATPase* ligada à membrana, o

maior consumo de ATP associado com maior transporte de sódio parece contribuir para aumentar a taxa metabólica induzida pelos hormônios tireoidianos.

Efeitos Fisiológicos Específicos dos Hormônios Tireoidianos

Muitos dos Efeitos dos Hormônios Tireoidianos São Secundários ao Aumento da Taxa Metabólica.

Os hormônios tireoidianos são responsáveis pelas seguintes funções:

- *Aumento da termogênese e transpiração*. O fluxo sanguíneo para a pele aumenta, pois esta necessita eliminar calor.
- *Aumento da taxa e profundidade da respiração*. Resultado da maior necessidade de oxigênio.
- *Aumento do débito cardíaco*. Aumenta o metabolismo e a utilização de oxigênio nos tecidos, levando à vasodilatação local. O aumento do débito cardíaco está associado às elevações no volume de ejeção e na frequência cardíaca, em parte porque os hormônios tireoidianos têm efeitos diretos e indiretos no coração para aumentar os batimentos cardíacos e a força de contração cardíaca.
- *Aumento da pressão de pulso, mas não da pressão arterial média*. Devido ao aumento do débito cardíaco (volume de ejeção) e redução da resistência vascular periférica, a pressão arterial sistólica permanece elevada, enquanto a pressão arterial diastólica fica reduzida. Isso resulta em aumento da pressão de pulso, porém geralmente não altera a pressão arterial média.

- *Aumento da utilização de substratos para produção de energia.* Um aumento da taxa metabólica depende da oxidação de substratos metabólicos. Os hormônios tireoidianos aumentam a utilização de carboidratos, gorduras e proteínas para energia. Caso a ingestão alimentar não esteja elevada o suficiente, ocorre depleção de gorduras e proteínas corporais levando à perda de peso. Embora os hormônios tireoidianos promovam a lipólise de triglicerídios e aumentem as concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres, eles também reduzem os níveis circulantes de colesterol; tal ação se deve à formação de receptores hepáticos para lipoproteínas de baixa densidade (LDL), resultando em grande remoção de colesterol da circulação sistêmica. Como os hormônios tireoidianos aumentam a taxa das reações metabólicas, também aumentam a necessidade de vitaminas, sendo que o excesso de hormônios tireoidianos pode levar à deficiência vitamínica.

Os Hormônios Tireoidianos São Fundamentais para o Crescimento e o Desenvolvimento Normais.

Os hormônios tireoidianos são essenciais para muitos aspectos do crescimento e desenvolvimento; eles desempenham um importante papel no desenvolvimento do sistema esquelético, dentes, epiderme e sistema nervoso central. Na criança com hipotireoidismo, a taxa de crescimento é bastante comprometida. Um importante efeito dos hormônios tireoidianos é promover o crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso central na vida intrauterina e nos primeiros anos de vida pós-natal. Caso exista deficiência

de hormônios tireoidianos nessa etapa crítica do desenvolvimento, ocorrem danos cerebrais irreversíveis.

Os Hormônios Tireoidianos Têm Efeitos Excitatórios no Sistema Nervoso.

Os hormônios tireoidianos aumentam a vigília e o alerta, aumentando a resposta a diversos estímulos; eles também aumentam a velocidade e a amplitude dos reflexos dos nervos periféricos e incrementam o processo de memória e a capacidade de aprendizado.

Regulação da Secreção de Hormônios Tireoidianos (p. 962)

Hormônio Estimulador da Tireoide – Controlador Primário da Secreção de Hormônios Tireoidianos

Para manter a atividade metabólica no organismo dentro da normalidade, os níveis plasmáticos dos hormônios tireoidianos livres devem ser bem regulados. A secreção de hormônio tireoidiano é primariamente regulada pelo *hormônio estimulador da tireoide* (*tireotrofina, TSH*). A secreção de TSH pela hipófise é elevada pelo neuro-hormônio hipofisiotrófico *hormônio liberador de tireotrofina* (TRH) e é inibida pela retroalimentação negativa exercida pelos níveis circulantes de T_4 e T_3. Apesar de alguma retroalimentação ocorrer no hipotálamo para influenciar a liberação de TRH, a retroalimentação predominante ocorre em nível adeno-hipofisário. Uma vez que o T_4 é desiodado em T_3 na adeno-hipófise, o T_3 parece ser o efetor final que medeia a retroalimentação negativa.

O TSH Promove a Síntese e a Secreção de Hormônios Tireoidianos.

A ligação do TSH ao seu receptor na membrana celular da tireoide ativa a *adenilato ciclase* e então o *AMPc* medeia algumas das ações do TSH. Um dos efeitos imediatos do TSH é promover a endocitose do coloide, proteólise da tireoglobulina e liberação de T_4 e T_3 para a circulação. Além disso, o TSH estimula outras etapas da biossíntese hormonal, incluindo sequestro de iodo, organificação (iodação) da tireoglobulina e acoplamento para formação de hormônios tireoidianos.

O TSH Tem Efeitos Crônicos sobre o Crescimento da Glândula Tireoide.

Os efeitos crônicos do TSH envolvem aumento do fluxo sanguíneo para a tireoide e indução de hipertrofia e hiperplasia das células foliculares. Com a estimulação prolongada de TSH, a tireoide aumenta e ocorre o *bócio*. Na ausência de TSH, ocorre uma grave atrofia da glândula.

Doenças da Tireoide (p. 964)

A Doença de Graves É a Forma Mais Comum de Hipertireoidismo.

A doença de Graves é uma doença autoimune na qual anticorpos, *imunoglobulinas estimuladoras da tireoide* (TSIs), são formados contra o receptor de TSH na tireoide, ligando-se nesses receptores e mimetizando as ações do TSH. Isso leva ao bócio e à secreção de grandes quantidades de hormônios

tireoidianos. Como resultado, ocorrem várias alterações esperadas: (1) aumento da taxa metabólica; (2) intolerância ao calor e sudorese; (3) aumento do apetite, mas perda de peso; (4) palpitações e taquicardia; (5) nervosismo e labilidade emocional; (6) fraqueza muscular; e (7) cansaço, porém dificuldade de dormir.

Muitos pacientes com doença de Graves têm protusão do globo ocular ou *exoftalmia*. Isso se deve às alterações degenerativas nos músculos extraoculares como resultado da reação autoimune. A secreção hipofisária de TSH está suprimida na doença de Graves, uma vez que há retroalimentação exercida pelos altos níveis de hormônios tireoidianos circulantes.

Muitos Efeitos do Hipotireoidismo São Opostos Àqueles Observados no Hipertireoidismo.

Embora o hipotireoidismo tenha diversas causas, geralmente é causado por destruição autoimune da tireoide (doença ou tireoidite de Hashimoto). Os sintomas são, em geral, opostos àqueles observados no hipertireoidismo: (1) diminuição da taxa metabólica; (2) intolerância ao frio e diminuição da transpiração; (3) ganho de peso sem aumentar a ingestão calórica; (4) bradicardia; (5) lentidão de movimento, fala e pensamentos; e (6) letargia e sonolência. Existe um acúmulo de mucopolissacarídeos nos espaços intersticiais, originando o edema não duro. O inchaço da pele deve-se ao *mixedema*, um termo utilizado para o hipotireoidismo na vida adulta. Caso um hipotireoidismo severo ocorra na vida intrauterina ou durante a infância, o resultado é um retardo mental severo irreversível e comprometimento do crescimento

linear, condição denominada de *cretinismo*. Caso o eixo hipotálamo-hipófise esteja normal, o hipotireoidismo está associado ao aumento dos níveis plasmáticos de TSH resultantes da ausência da retroalimentação.

O hipotireoidismo também pode estar associado ao *bócio*. Em determinadas regiões do mundo, com uma dieta deficiente em iodo, a secreção de hormônios tireoidianos é prejudicada. Muitos indivíduos nessas regiões têm aumento da tireoide, ou *bócio endêmico*, uma vez que altas concentrações plasmáticas de TSH estimulam a glândula. A prática de acrescentar iodo ao sal de cozinha tem diminuído bastante a incidência de bócio endêmico em diversas áreas do mundo.

CAPÍTULO 77

Hormônios Adrenocorticais

A glândula adrenal é composta por duas partes distintas: (1) uma porção interna, a *medula adrenal*, que está funcionalmente relacionada ao sistema nervoso simpático e secreta principalmente *epinefrina*, embora um pouco de *norepinefrina*; e (2) uma porção externa, o *córtex adrenal*, que secreta os corticosteroides. Os principais corticosterides secretados pelo córtex adrenal são os seguintes:

- *Mineralocorticoides*. Esteroides C_{21} que possuem um importante papel sobre o balanço de sódio e potássio.
- *Glicocorticoides*. Esteroides C_{21} que influenciam o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.
- *Hormônios sexuais*. Esteroides C_{19} que são, na maioria, *androgênios fracos* e contribuem para as características sexuais secundárias.

A secreção de mineralocorticoides e glicocorticoides é essencial à vida. Apenas pequenas quantidades de hormônios sexuais são normalmente secretadas pelo córtex adrenal, os quais têm pouco efeito sobre a função reprodutiva.

Química da Secreção Adrenocortical (p. 969)

O Córtex Adrenal é Composto de Três Camadas ou Tipos Celulares Distintos: Zona Glomerulosa, Zona Fasciculada e Zona Reticularis

- A zona *glomerulosa*, ou zona externa, é relativamente fina; é o sítio exclusivo da enzima *aldosterona sintase* (Figura 77.1). Seu maior produto de secreção é o principal mineralocorticoide: a *aldosterona*. Os controladores primários da secreção de aldosterona são *angiotensina II* e *potássio*. Aumentos crônicos da concentração plasmática de angiotensina II, tal como ocorre na depleção de sódio, levam à hipertrofia e hiperplasia apenas das células da zona glomerulosa. Como a zona glomerulosa não possui a enzima *17α-hidroxilase* (Figura 77.1), não pode secretar cortisol e hormônios sexuais.
- A *zona fasciculada*, ou zona central, é a zona mais ampla, que secreta o *cortisol* (o principal glicocorticoide) e a *corticosterona*. Essa zona também secreta pequenas quantidades de hormônios sexuais. O principal controlador da secreção de cortisol é o *hormônio adrenocorticotrófico* (corticotrofina, ACTH).

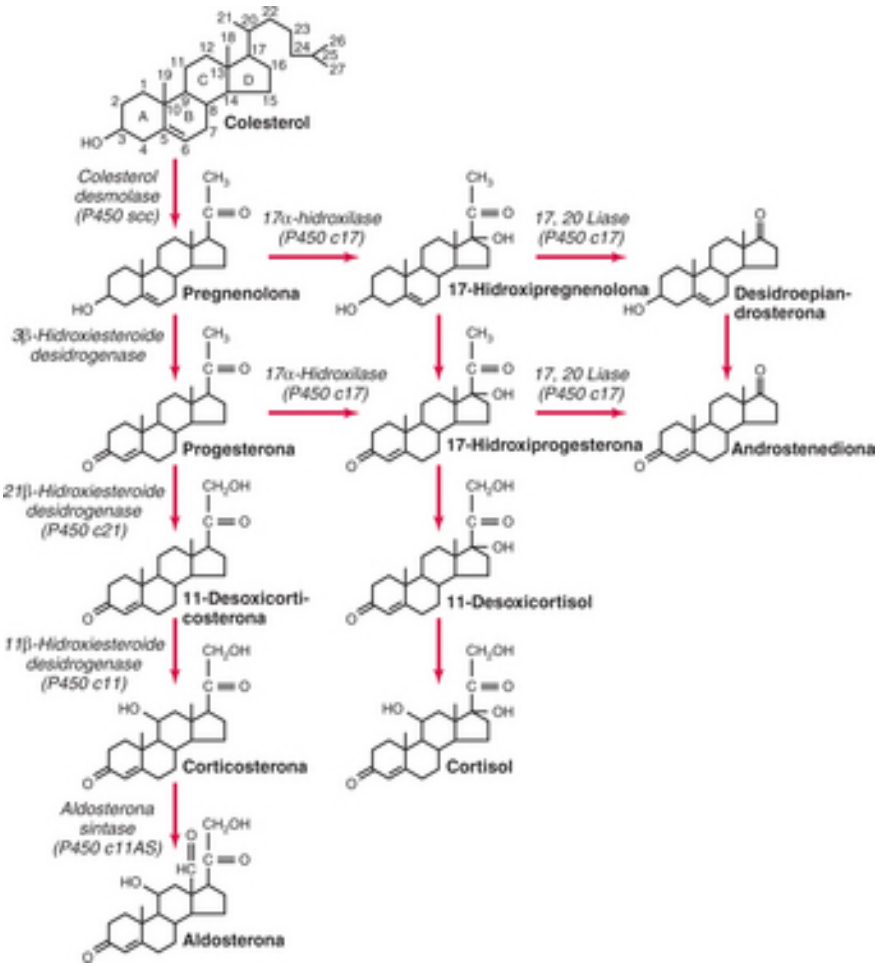


Figura 77.1 Biossíntese hormonal no córtex adrenal.

A *zona reticularis*, ou zona mais interna, secreta os hormônios sexuais e um pouco de glicocorticoide. Assim como a zona fasciculada, a *zona reticularis* também é estimulada pelo ACTH. O excesso crônico de ACTH esteroide causa hipertrofia e hiperplasia das duas zonas mais internas do córtex adrenal. Os principais androgênios adrenais são *desidroepiandrosterona* (DHEA) e *androstenediona*.

Os Hormônios Adrenocorticais São Sintetizados a Partir do Colesterol.

A maior parte do colesterol nas células adrenocorticais é derivada da circulação e então esterificada e estocada como

gotícula lipídica. A etapa-chave limitante, na síntese de corticosteroides, é a clivagem da cadeia lateral da molécula de colesterol para formar *pregnenolona* (ver Figura 77.1). Essa fase inclui a entrega de colesterol para a membrana interna da mitocôndria e a clivagem enzimática (através da *colesterol desmolase*) de uma unidade de seis carbonos a partir do colesterol para gerar pregnenolona. Em todas as três zonas do córtex adrenal, o passo inicial para a biossíntese dos esteroides é estimulado pelos controladores dos principais produtos hormonais (aldosterona e cortisol). A conversão de colesterol em pregnenolona e todos os passos subsequentes na síntese de hormônios adrenocorticais ocorrem no *retículo endoplasmático* ou na *mitocôndria*. Nem todos os compostos apresentados na Figura 77.1 são produzidos em todas as três zonas do córtex adrenal.

Os Hormônios Adrenocorticais Estão Ligados a Proteínas Plasmáticas.

Cerca de 90% a 95% do cortisol plasmático está associado a proteínas plasmáticas, especialmente a *transcortina* ou a *globulina ligadora de corticosteroide* (CBG). Como resultado de um alto grau de ligação a proteínas plasmáticas, o cortisol apresenta uma meia-vida longa (cerca de 60 a 90 minutos). A corticosterona está ligada a proteínas plasmáticas em menor grau, se comparada ao cortisol, e tem uma meia-vida de cerca de 50 minutos. Mesmo pequenas quantidades de aldosterona estão ligadas a proteínas plasmáticas; consequentemente, a aldosterona tem uma meia-vida de cerca de 20 minutos.

Os Hormônios Adrenocorticais são Metabolizados no Fígado.

O cortisol e a aldosterona são metabolizados em vários compostos no fígado e então conjugados ao *ácido glicurônico*. Esses conjugados inativos são livremente solúveis no plasma e não são ligados a proteínas plasmáticas. Uma vez liberados na circulação, estão prontos para serem excretados na urina. A taxa de inativação dos hormônios adrenocorticais é suprimida no fígado doente.

Funções dos Mineralocorticoides – Aldosterona (p. 972)

A Aldosterona é o Principal Mineralocorticoide Secretado pelo Córtex Adrenal.

A aldosterona é responsável por cerca de 90% da atividade dos mineralocorticoides dos hormônios adrenocorticais. Quase todo restante da atividade mineralocorticoide pode ser atribuída a: (1) *desoxicorticosterona*, que tem cerca de 3% de atividade mineralocorticoide da aldosterona e é secretada a taxas comparáveis; e (2) *cortisol*, um glicocorticoide com fraca atividade mineralocorticoide, que normalmente apresenta concentrações plasmáticas 1.000 vezes maiores que a aldosterona. Estudos *in vitro* mostraram que o *cortisol* liga-se com alta afinidade aos receptores de mineralocorticoides. Uma vez que os rins tenham a enzima *11β-esteroidehidroxiesteroide desidrogenase tipo 2*, o cortisol é convertido em cortisona, que não se liga avidamente aos receptores de mineralocorticoides. Como consequência, o cortisol não exerce normalmente efeito mineralocorticoide *in vivo* significativo.

Sob condições nos quais a 11β-hidroxiesteroide desidrogenase esteroide está ausente ou, congenitamente, inibida (p.ex., durante a ingestão excessiva de alcaçuz), o cortisol pode ter efeitos mineralocorticoides substanciais.

A Aldosterona Aumenta a Reabsorção de Sódio e a Secreção de Potássio.

A aldosterona e outros mineralocorticoides atuam no néfron distal, especialmente nas células principais do ducto coletor, para aumentar a reabsorção de sódio e secreção de potássio. Tais efeitos ocorrem após a ligação da aldosterona aos receptores intracelulares e a subsequente síntese de proteínas, incluindo a *Na-K-ATPase* na *membrana basolateral* e os *canais de sódio* e potássio na *membrana apical*. Como resultado do aumento da atividade da Na-K-ATPase, o sódio é bombeado para fora das células tubulares para dentro da circulação e trocado pelo potássio. O potássio então se difunde para dentro da urina. Como o sódio é reabsorvido sob influência da aldosterona, há um aumento da secreção tubular de íons potássio. A aldosterona também causa a secreção de íons hidrogênio na troca de sódio nas células intercaladas dos túbulos coletores corticais. Uma vez que a síntese de proteína é necessária para mediar as ações tubulares da aldosterona, um atraso de cerca de 60 minutos ocorre entre a exposição à aldosterona e o resultado de sua ação.

A Aldosterona Afeta o Transporte de Eletrólitos em Outros Órgãos Além dos Rins.

A aldosterona liga-se aos receptores de mineralocorticoides em outras células epiteliais além das células renais. A

aldosterona eleva a reabsorção de sódio a partir do cólon e promove a excreção de potássio nas fezes. De forma similar, a aldosterona afeta as glândulas sudoríparas e salivares, reduzindo a razão sódio/potássio em suas respectivas secreções.

Reguladores da Secreção de Aldosterona – Angiotensina II e Potássio

A Angiotensina II Estimula a Secreção de Aldosterona.

A *angiotensina II* estimula diretamente as células da *zona glomerulosa* a secretar a aldosterona. Tal efeito da angiotensina II é mediado via aumento dos níveis intracelulares de *cálcio* e dos produtos de *fosfatidilinositol*, diacilglicerol e trifosfato de inositol. Esses segundos mensageiros ativam a *proteína quinase C*, que, por sua vez, estimula o passo precoce (*colesterol desmolase*) e o tardio (*aldosterona sintase*) da biossíntese de aldosterona.

O controle da secreção de aldosterona pela angiotensina II está intimamente ligado à regulação do volume do fluido extracelular e da pressão arterial (ver Capítulo 29). O sistema renina-angiotensina é ativado na presença de hipovolemia e hipotensão; e um aumento dos níveis plasmáticos de angiotensina II estimula a secreção de aldosterona. Por sua vez, a aldosterona eleva a absorção de sódio no néfron distal; como a retenção de fluido restabelece o volume dos fluidos corporais e a pressão arterial aos níveis normais, o estímulo para ativação do sistema renina-angiotensina declina, e a secreção de aldosterona também diminui a níveis basais. Da mesma forma, a atividade do sistema renina-

angiotensina está inversamente relacionada à ingestão dietética de sódio.

O Potássio Estimula a Secreção de Aldosterona.

As células da zona glomerulosa são sensíveis a pequenas mudanças na concentração de potássio no plasma. O aumento na concentração plasmática de potássio eleva a secreção de aldosterona por despolarização de membrana celular, abrindo *canais de cálcio*, aumentando, assim, a concentração de cálcio intracelular. Em resposta a esses eventos, a secreção de aldosterona aumenta como resultado da estimulação precoce e tardia das etapas da via biossintética afetada pela angiotensina II (ver discussão anterior).

A aldosterona desempenha um papel crítico na eliminação do potássio ingerido e na regulação por retroalimentação da concentração plasmática de potássio (ver Capítulo 29). O aumento na concentração plasmática de potássio eleva a secreção de aldosterona, que passa então a estimular a secreção tubular de potássio. Como a concentração de potássio no plasma diminui a níveis normais, o estímulo para a secreção de aldosterona é retirado. A sequência oposta de eventos ocorre quando a concentração de potássio no plasma diminui. Aumentos na concentração plasmática de potássio despolarizam a membrana celular, ativando os canais de cálcio dependentes de voltagem. O aumento do cálcio citoplasmático estimula a secreção de aldosterona por meio do mecanismo descrito para a angiotensina II.

O ACTH Desempenha um Papel Permissivo na Regulação da Secreção de Aldosterona.

Enquanto níveis normais de ACTH estiverem presentes, a resposta da zona glomerulosa aos seus maiores controladores, a angiotensina II e o potássio, é mantida. Em contraste, caso haja deficiência crônica de ACTH, a resposta da aldosterona à angiotensina II e ao potássio é diminuída. Altos níveis plasmáticos de ACTH, como ocorre agudamente durante o estresse, estimulam a secreção de aldosterona; porém, em situações de aumento crônico de ACTH (p. ex., na doença de Cushing), o hiperaldosteronismo não se sustenta.

Funções dos Glicocorticoides (p. 976)

O Cortisol é o Principal Glicocorticoide Secretado pelo Córtex Adrenal.

Mais de 95% da atividade glicocorticoide exercida pelos hormônios adrenocorticais podem ser atribuídos ao cortisol; a maior parte da atividade glicocorticoide remanescente deve-se à corticosterona. O cortisol é responsável por mediar a maioria dos seus efeitos por se ligar a seus receptores intracelulares específicos nos tecidos-alvos, induzindo ou reprimindo a transcrição de genes; isso resulta em alteração na síntese de enzimas que alteram a função celular.

O Cortisol Possui Muitos Efeitos Sobre o Metabolismo.

Existem importantes alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas quando ocorre insuficiência adrenal. Alguns dos efeitos metabólicos do cortisol são

permissivos, no qual o cortisol não inicia ou atua diretamente sobre as mudanças, porém a sua presença em níveis plasmáticos normais permite determinados processos metabólicos. O cortisol exerce os seguintes efeitos sobre o metabolismo:

- *Reduz o estoque proteico em tecidos extra-hepáticos*. No músculo e em outros tecidos extra-hepáticos, o cortisol diminui a captação de aminoácidos e inibe a síntese proteica; ao mesmo tempo, o cortisol eleva a degradação de proteínas. Como resultado desses efeitos *catabólicos* e *anti-anabólicos* do cortisol, os aminoácidos tendem a se elevar no sangue e são captados pelo fígado, onde eles serão convertidos em glicose e proteínas, incluindo enzimas da via gliconeogênica.
- *Tende a elevar a glicemia de duas maneiras*. Primeiro, o cortisol aumenta a produção hepática de glicose por elevar a *gliconeogênese*. As proteínas mobilizadas a partir dos tecidos periféricos são convertidas em glicose e glicogênio no fígado. Por meio da conservação das reservas de glicogênio, o cortisol permite que outros hormônios glicogenolíticos, como a epinefrina e o glucagon, mobilizem a glicose no momento necessário, tal como ocorre entre as refeições. Uma segunda forma de o cortisol elevar a concentração de glicose no sangue ocorre por meio da inibição da utilização de glicose em tecidos periféricos; o cortisol possui *efeito anti-insulina* nesses tecidos, como musculoesquelético e tecido adiposo, e inibe a captação e a utilização da glicose como energia. Tal como o hormônio do crescimento, o cortisol apresenta efeito *diabetogênico*

justamente porque tende a aumentar a concentração de glicose no sangue.

- *Desempenha um importante papel na mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo*. Embora fracamente lipolítico por si só, níveis normais de cortisol exercem um efeito permissivo na mobilização de ácidos graxos durante o jejum. Durante o jejum, o cortisol permite que outros hormônios lipolíticos, como a epinefrina e o hormônio do crescimento, mobilizem os ácidos graxos a partir do estoques lipídicos.

A Secreção Elevada de Cortisol é Importante para a Resistência ao Estresse.

O estresse físico e mental eleva a secreção de ACTH, que, por sua vez, estimula o córtex adrenal a secretar o cortisol. Embora não esteja claro como o hipercortisolismo medeia essa resposta, um aumento importante na liberação de cortisol em resposta a muitos agentes estressores é essencial para a sobrevivência. Pacientes com disfunção adrenal que recebem administração de doses de manutenção de esteroides requerem uma dosagem extra de glicocorticoides sob condições estressantes.

Doses Farmacológicas de Glicocorticoides têm Efeitos Anti-Inflamatórios e Antialérgicos e Suprimem a Resposta Imune.

Altas doses de glicocorticoides diminuem a *resposta inflamatória* ao trauma tecidual, a proteínas estranhas ou a infecções por meio de vários efeitos, incluindo os seguintes:

- *Inibição da fosfolipase*. Isso reduz a síntese de *ácido aracdônico*, que é o precursor de *leucotrienos*, *prostaglandinas* e *tromboxanes*, que são mediadores da resposta inflamatória local, que inclui dilatação de capilares, aumento da permeabilidade capilar e migração de leucócitos para a área lesada do tecido.
- *Estabilização da membrana lisossomal*. Isso diminui a liberação de enzimas proteolíticas das células danificadas.
- *Supressão do sistema imune*. A supressão é resultado de redução da produção das células T e de anticorpos que contribuem para o processo inflamatório.
- *Inibição da atividade fibroblástica*.

O Controlador da Secreção de Cortisol – ACTH (p. 977)

O ACTH Estimula a Secreção de Cortisol.

A secreção de cortisol está sob controle do hipotálamo-hipófise, do eixo *hormônio liberador de corticotrofina* (CRH)-ACTH. A liberação de ACTH (corticotrofina) a partir da adeno-hipófise é dependente do hormônio hipofisiotrófico CRH. Uma vez que o ACTH é secretado na circulação sanguínea, ele tem um efeito rápido sobre as duas zonas mais internas do córtex adrenal, especialmente a *zona fasciculada*, para aumentar a secreção de cortisol. Esse efeito do ACTH é alcançado pelo aumento da conversão de colesterol em pregnenolona e é mediado via segundo mensageiro *AMP cíclico*. A estimulação crônica do córtex adrenal pelo ACTH leva à hipertrofia e hiperplasia da zona fasciculada e da zona reticularis e ao aumento da síntese de várias enzimas que

convertem colesterol no seu produto final, o cortisol. Sob condições de excesso de ACTH, tal como se observa na síndrome de Cushing, existe uma manutenção sustentada da liberação de cortisol e de androgênios adrenais.

Os níveis sanguíneos de cortisol livre (não ligados) são controlados através de retroalimentação negativa. Um aumento nas concentrações plasmáticas de cortisol suprime a secreção de ACTH por meio de um efeito direto na hipófise, assim como uma inibição indireta de CRH liberado pelo hipotálamo. A secreção do cortisol está mais elevada no início da manhã e atinge seus níveis mais baixos no final da tarde, pois apresenta um *ritmo de secreção diurno* ou *ritmo circadiano* de secreção de ACTH, como resultado de alterações na frequência e na duração dos pulsos de CRH do hipotálamo. Devido às alterações cíclicas na secreção de cortisol, os níveis plasmáticos de cortisol são significativos apenas quando expressos em relação ao período do dia em que a amostra de sangue é coletada.

O Estresse Aumenta a Secreção de ACTH.

Diversos fatores estressores físicos e mentais estimulam as células neuroendócrinas do hipotálamo a secretar CRH; como resultado, há aumento na liberação de ACTH, o que estimula a liberação de cortisol. Sob condições de estresse, o efeito inibitório do cortisol sobre a secreção de ACTH é insuficiente para bloquear os impulsos extraneurais das células neuroendócrinas secretoras de CRH. Como consequência, os níveis plasmáticos de ACTH permanecem elevados.

Androgênios Adrenais (p. 983)

Os *androgênios adrenais, DHEA* e *androstenediona,* são secretados em quantidades consideráveis, contudo, possuem apenas um efeito androgênico fraco. Como consequência, as concentrações plasmáticas normais desses hormônios exercem pequeno efeito nas características sexuais secundárias, em especial, no sexo masculino, que apresenta grandes quantidades de testosterona, o mais potente androgênio secretado pelos testículos. No sexo feminino, os androgênios adrenais são responsáveis por pelos pubianos e axilares. A maioria da atividade androgênica dos hormônios adrenais deve-se à conversão dos androgênios adrenais em testosterona nos tecidos periféricos. Em contraste com o estado normal, nos casos em que os androgênios adrenais são liberados em quantidades excessivas, como na síndrome de Cushing, algum grau de masculinização pode ser percebido em ambos os sexos. A secreção dos androgênios adrenais também é estimulada pelo ACTH.

Anormalidades da Secreção Adrenocortical (p. 983)

Níveis Plasmáticos Elevados de Glicocorticoides (Cortisol) Provocam a *Síndrome de Cushing*.

A secreção excessiva de cortisol pode ser provocada por um tumor adrenal, um tumor hipofisário secretor de grandes quantidades de ACTH, que causa uma hiperplasia adrenal bilateral (*doença de Cushing*), ou um tumor de pulmões ou outros tecidos (*tumores ectópicos*) responsáveis por secretar

grandes quantidades de ACTH e também levar à hiperplasia bilateral das glândulas adrenais. A síndrome de Cushing também pode ser provocada pela administração de altas quantidades de glicocorticoides exógenos.

Os sintomas da síndrome de Cushing incluem os seguintes:

- Mobilização de gordura a partir das extremidades para as áreas do abdome, face e supraclavicular.
- Hipertensão e hipocalemia resultantes do aumento nos níveis de cortisol plasmático e da 11-desoxicorticosterona (quando secretada em excesso).
- Depleção de proteínas, resultando em fraqueza muscular, perda de tecido conectivo, adelgaçamento da pele (levando ao aparecimento de estrias púrpuras) e inibição do crescimento em crianças.
- Osteoporose e fraturas de vértebras como resultado do efeito direto do excesso de cortisol sobre o osso, reduzindo a absorção intestinal de cálcio (ação contrária à vitamina D) e aumentando as taxas de filtração glomerular e de excreção renal de cálcio.
- Supressão da resposta à infecção resultante da inibição do sistema imune.
- Inibição do metabolismo de carboidratos, hiperglicemia e até resistência à insulina, levando ao diabetes melito.
- Efeitos masculinizantes quando há liberação em excesso de androgênios adrenais.

A síndrome de Conn (aldosteronismo primário) é causada por um tumor na zona glomerulosa. Quando um tumor está presente na zona glomerulosa, gerando grandes quantidades de aldosterona, as características mais observáveis são hipertensão arterial e hipocalemia; em geral, a hipertensão é relativamente moderada, pois há apenas um pequeno aumento no volume do fluido extracelular, resultante do "escape de sódio" (ver Capítulo 29). A hipertensão e a hipocalemia são exacerbadas pela maior ingestão de sódio.

Devido ao aumento do volume do fluido extracelular e ao aumento da pressão arterial, a atividade da renina plasmática é suprimida. A depleção de potássio na síndrome de Conn diminui a habilidade de concentração dos rins e causa fraqueza muscular e alcalose metabólica.

A inibição da liberação dos hormônios adrenocorticais ocorre na *doença de Addison*. A destruição do córtex adrenal pode ser resultado de uma doença autoimune, tuberculose ou câncer. Esses processos, em geral, são gradativos, levando à redução progressiva nas funções glicocorticoide e mineralocorticoide. Como resultado da menor secreção de cortisol, existe um aumento compensatório na secreção de ACTH, que ocasiona hiperpigmentação. Os sintomas da doença de Addison incluem os seguintes:

Deficiência de Mineralocorticoide

- Perda excessiva de sódio, hipovolemia, hipotensão e aumento da atividade da renina plasmática.
- Retenção excessiva de potássio e hipercalemia.
- Acidose moderada.

Deficiência de Glicocorticoide

- Metabolismo anormal de carboidratos, gorduras e proteínas, resultando em fraqueza muscular, hipoglicemia de jejum e inibição da utilização de gorduras como fonte de energia.
- Perda de apetite e peso.
- Baixa tolerância ao estresse. A inabilidade de secretar quantidades elevadas de cortisol durante o estresse leva à crise de Addison, que pode culminar com a morte caso doses suplementares de hormônios adrenocorticais não sejam administradas.

CAPÍTULO 78

Insulina, Glucagon e Diabetes Melito

Química, Síntese e Metabolismo dos Hormônios Pancreáticos (p. 988)

Insulina e Glucagon São Sintetizados nas Ilhotas de Langerhans.

O pâncreas é composto por dois tipos celulares: (1) os *ácinos*, que secretam as enzimas digestivas via ducto pancreático para o interior do duodeno (função exócrina); e (2) as *ilhotas de Langerhans*, que não secretam para dentro dos ductos, ao contrário, esvaziam suas secreções na circulação sanguínea (função endócrina). Em seres humanos, existem de 1 a 2 milhões de ilhotas de Langerhans, que contêm no mínimo quatro tipos celulares distintos:

- *Células beta* respondem por cerca de 60% das células e secretam *insulina e amilina*.

- *Células alfa* respondem por cerca de 25% das células e são fonte de *glucagon*.
- *Células delta* secretam a *somatostatina*.
- *Células PP* secretam o *polipeptídio pancreático*.

A secreção dos hormônios pancreáticos na veia porta através da veia pancreática gera elevadas concentrações de hormônios pancreáticos no fígado em comparação aos tecidos periféricos. Isso está de acordo com os importantes efeitos de insulina e glucagon no fígado. As funções fisiológicas da *somatostatina* e do *polipeptídio pancreático* ainda não foram bem estabelecidas.

Insulina e Glucagon São Sintetizados e Metabolizados Como a Maioria dos Hormônios Peptídicos.

A insulina e o glucagon são sintetizados como grandes *pré-pró-hormônios*. No aparelho de Golgi, os *pró-hormônios* são empacotados em grânulos e então amplamente clivados em hormônios livres mais os fragmentos dos peptídios. No caso da *célula beta, insulina e peptídio de conexão (C)*, que conecta as duas cadeias peptídicas da insulina, são liberados para a circulação sanguínea em quantidades equimolares. Os níveis do peptídio C podem ser quantificados por radioimunoensaio, sendo a melhor forma de medir a função da célula beta em pacientes diabéticos tratados com insulina. A insulina é um polipeptídio que contém duas cadeias de aminoácidos (com 21 e 30 aminoácidos, respectivamente), conectadas por pontes de sulfeto. O glucagon é um polipeptídio de cadeia linear com 29 aminoácidos. A insulina e o glucagon circulam não ligados a proteínas transportadoras e possuem meias-

vidas curtas, em torno de 5 a 10 minutos. Cerca de 50% da insulina e do glucagon na veia porta são metabolizados na primeira passagem no fígado; quase todo o restante é metabolizado nos rins.

Insulina e seus Efeitos Metabólicos (p. 989)

A Insulina é um Hormônio Associado à Abundância de Energia.

Em resposta a um influxo de nutrientes no sangue, a insulina é secretada e permite que tais nutrientes sejam aproveitados pelos tecidos para a produção de energia e processos anabólicos; também induz o estoque do excesso de nutrientes para utilização futura quando os suprimentos energéticos estão deficientes. Na presença de insulina, observa-se aumento da estocagem de carboidratos, gorduras e proteínas. A insulina tem ação rápida (p. ex., elevada captação celular de glicose, aminoácidos e potássio), intermediária (p. ex., estimulação da síntese e degradação de proteínas, ativação e inativação de enzimas) e tardia (p. ex., transcrição elevada) sobre o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, que ocorrem em segundos, minutos e horas, respectivamente.

A Maioria das Ações da Insulina É Alcançada Através da Autofosforilação de Receptores.

A insulina não medeia seus efeitos fisiológicos através da geração de segundos mensageiros como ocorre para a maioria dos hormônios proteicos; em vez disso, sua transdução de sinal é alcançada através da *autofosforilação* de domínios

intracelulares do seu próprio receptor. O receptor de membrana da insulina é um tetrâmero formado por *duas α-subunidades* voltadas para o meio extracelular e *duas β-subunidades* voltadas para o meio intracelular, direcionadas ao citoplasma. A ligação da insulina à α-subunidade do seu receptor dispara a atividade tirosina quinase na β-subunidade, produzindo autofosforilação da β-subunidade nos resíduos da tirosina. Esse evento resulta na fosforilação de outras proteínas e enzimas intracelulares, que medeiam um grande número de respostas.

Efeitos da Insulina no Metabolismo dos Carboidratos

No Músculo, a Insulina Promove a Captação e o Metabolismo da Glicose.

Um importante efeito da insulina no músculo é facilitar a difusão da glicose a partir do sangue contra seu gradiente de concentração para as células. Isso é possível pelo aumento do número de *transportadores de glicose* na membrana celular. Esses transportadores são recrutados a partir de um "pool" citoplasmático de vesículas para a membrana celular. A glicose elevada, que foi transportada do sangue para o interior das células musculares, está sujeita à glicólise e à oxidação e é estocada sob a forma de glicogênio. Como a entrada de glicose para o interior das células musculares é, em geral, altamente dependente de insulina, a captação de glicose por essas células está restrita ao período pós-prandial, quando a insulina é secretada, ou em períodos de exercício, quando o transporte de glicose não é dependente de insulina.

No Fígado, a Insulina Promove o Estoque de Glicose e Inibe a Produção de Glicose.

Isso também tem os seguintes efeitos no fígado:

- *Eleva o fluxo de glicose para dentro das células*. Isso ocorre não via aumento dos transportadores de glicose na membrana celular, mas por induzir a *glicoquinase*, que aumenta a fosforilação da glicose para glicose-6-fosfato.
- *Aumenta a síntese de glicogênio pela ativação do glicogênio sintetase (bem como aumenta a captação de glicose)*.
- *Direciona o fluxo de glicose através da glicólise por aumento da atividade de enzimas glicolíticas-chave* (p. ex., fosfofrutoquinase e piruvato quinase).
- *Reduz o efluxo hepático de glicose* de várias maneiras. Primeiro, a insulina inibe a *glicogenólise* por suprimir a *glicogênio fosforilase*. Segundo, a insulina diminui a saída de glicose do fígado por inibir a *glicose-6-fosfatase*. Terceiro, a insulina inibe a *gliconeogênese* por reduzir a captação hepática de aminoácidos (ver discussão sobre os efeitos no metabolismo de proteínas) e por reduzir a atividade ou níveis de *enzimas gliconeogênicas*-chave (p. ex., piruvato carboxilase e frutose-1,6-difosfatase).
- *Eleva a síntese de ácidos graxos* de duas maneiras. Primeiro, a insulina eleva o fluxo de glicose em piruvato (glicólise) e a subsequente conversão a *acetil-coenzima A (acetil-CoA)*. Segundo, a insulina estimula a *acetil-CoA carboxilase*, que converte acetil-CoA em malonil-CoA. Essa é a etapa limitante na síntese de ácidos graxos.

No Tecido Adiposo, a Insulina Facilita a Entrada de Glicose para o Interior das Células.

Isso ocorre da mesma forma que no tecido muscular – pelo aumento dos transportadores de glicose na membrana celular. Subsequentemente, o metabolismo da glicose em *α-glicerofosfato* gera o glicerol, que é necessário para a esterificação dos ácidos graxos para estocagem como triglicerídios (ver discussão dos efeitos sobre o metabolismo de gordura).

A Insulina Tem Pouco Efeito Sobre a Captação e Utilização da Glicose pelo Cérebro.

No cérebro, a insulina tem poucos efeitos no transporte de glicose para o interior da células. Uma vez que as células cerebrais são muito permeáveis à glicose e altamente dependentes desse substrato para energia, é essencial que a concentração de glicose no sangue seja mantida nos níveis normais. Caso o nível de glicose no sangue caia a níveis críticos, os sintomas de choque hipoglicêmico aparecem, inclusive desmaio e coma.

Efeitos da Insulina no Metabolismo de Gorduras

No Tecido Adiposo, a Insulina Eleva o Estoque e Suprime a Mobilização de Ácidos Graxos.

Os efeitos da insulina ocorrem de diversas maneiras:

- *A insulina inibe a lipase hormônio-sensível*. Isso reduz a taxa de lipólise dos triglicerídios e a liberação dos ácidos graxos estocados para a circulação sistêmica.

- *A insulina aumenta o transporte de glicose*. O subsequente metabolismo da glicose em *α-glicerofosfato aumenta a taxa de esterificação* dos ácidos graxos para estoque sob a forma de *triglicerídios*.
- *A insulina induz a lipoproteína lipase*. Essa enzima está presente na parede do capilar e quebra o triglicerídio circulante em ácidos graxos, o que é necessário para seu transporte para o interior das células.

No Fígado, a Insulina Promove a Síntese e Inibe a Oxidação dos Ácidos Graxos.

Conforme discutido, a insulina promove a síntese de ácidos graxos a partir de glicose no fígado. Devido à maior disponibilidade de α-glicerofosfato para glicólise, os ácidos graxos são esterificados para formar os triglicerídios. A oxidação dos ácidos graxos é inibida devido à conversão elevada de acetil-CoA em malonil-CoA pela acetil-CoA carboxilase, como abordado. A malonil-CoA inibe a *carnitina acetiltransferase*, responsável pela transferência de ácidos graxos do citoplasma para a mitocôndria para a *β-oxidação* e conversão *em cetoácidos*; a insulina é *anticetogênica*.

Efeitos da Insulina no Metabolismo das Proteínas

A insulina é um *hormônio anabólico*. Ela eleva a captação de vários aminoácidos do sangue para as céluas através do estímulo do transporte pela membrana celular; isso limita o aumento plasmático de certos aminoácidos após uma refeição rica em proteínas. Além disto, a insulina aumenta a síntese de proteínas por estimular a transcrição gênica e a tradução de RNAm. Finalmente, a insulina inibe o

catabolismo de proteínas e, portanto, reduz a liberação de aminoácidos pelas células musculares.

A insulina, assim como o hormônio do crescimento (GH), é essencial para o crescimento. Animais diabéticos não conseguem crescer adequadamente. Os efeitos anabólicos da insulina e do GH são sinérgicos.

Controle da Secreção de Insulina

A Glicose é o Principal Regulador da Secreção de Insulina.

Embora vários fatores possam elevar ou diminuir a liberação de insulina, a mais importante regulação é exercida por uma retroalimentação negativa da glicose sanguínea sobre as células beta do pâncreas. Quando a concentração de glicose no sangue se eleva acima dos níveis do jejum, a secreção de insulina aumenta. Como resultado dos efeitos subsequentes da insulina para estimular a captação de glicose pelo fígado e pelos tecidos periféricos, a concentração de glicose retorna aos níveis normais. Isso gera um importante mecanismo de retroalimentação negativa para controlar a concentração de glicose circulante no sangue.

Diversos Outros Estímulos Além da Hiperglicemia Elevam a Liberação de Insulina.

Esses estímulos incluem os seguintes:

- *Aminoácidos*, especialmente arginina, lisina, leucina e alanina. Como resultado, os aminoácidos da dieta são removidos da circulação sanguínea e utilizados pelas células

para sintetizar proteínas. Os aminoácidos apresentam um efeito sinérgico com a glicose no estímulo à liberação de insulina.

- *Hormônios gastrointestinais*, especialmente *polipeptídio inibitório gástrico* e *peptídio similar ao glucagon 1*. Esses hormônios são liberados pelo trato gastrointestinal após as refeições e colaboram para o grande aumento da secreção de insulina quando a glicose é administrada oralmente, quando comparada às quantidades observadas na administração intravenosa.
- Outros hormônios, inclusive *cortisol* e *GH*. Esses hormônios aumentam a secreção de insulina em grande parte pelo fato de serem antagonistas dos efeitos da insulina na captação periférica de glicose, levando à hiperglicemia. De fato, aumentos crônicos no cortisol (como na síndrome de Cushing) e no GH (como na acromegalia) levam à hipertrofia e exaustão das células beta do pâncreas e, portanto, causam *diabetes melito*.
- *Sistema nervoso autônomo*, incluindo o sistema nervoso parassimpático e o simpático. A estimulação β-adrenérgica eleva a secreção de insulina, enquanto a estimulação α-adrenérgica a inibe. A ativação dos nervos simpáticos no pâncreas inibe a liberação de insulina. A estimulação parassimpática do pâncreas aumenta a liberação de insulina.

Glucagon e suas Funções (p. 996)

A Maioria das Ações do Glucagon é Realizada pela Ativação da Adenilato Ciclase.

Em doses fisiológicas, os efeitos principais do glucagon ocorrem no fígado e são opostos aos efeitos da insulina. A ligação do glucagon a seus receptores hepáticos resulta na ativação da *adenilato ciclase* e geração do segundo mensageiro *AMP cíclico*, que, por sua vez, ativa a *proteína quinase A*, levando à fosforilação que resulta em ativação ou inativação de diversas enzimas.

O Glucagon Promove Hiperglicemia de Várias Formas

- *O glucagon estimula a glicogenólise*. O glucagon tem efeitos imediatos e pronunciados no fígado para elevar a glicogenólise e liberar a glicose para a circulação sanguínea. Esse efeito é possível através da ativação da *glicogênio fosforilase* e simultaneamente inibição da *glicogênio sintase*.
- *O glucagon inibe a glicólise*. O glucagon inibe várias etapas da glicólise, incluindo a fosfofrutoquinase e a piruvato quinase. Consequentemente, os níveis de *glicose-6-fosfato* tendem a aumentar, causando aumento da liberação de glicose hepática.
- *O glucagon estimula a gliconeogênese*. O glucagon aumenta a extração hepática de aminoácidos plasmáticos e eleva a atividade de *enzimas-chave da via gliconeogênica*, como, por exemplo, piruvato carboxilase e frutose-1,6-difosfatase. Consequentemente, o glucagon tem ações atrasadas e prolongadas para promover a saída de glicose do fígado.

O Glucagon é Cetogênico.

Como o glucagon inibe a *acetil-CoA carboxilase*, ocorre menor produção de malonil-CoA, um inibidor da *carnitina acetiltransferase*. Consequentemente, os ácidos graxos são direcionados para a mitocôndria para *β-oxidação* e *cetogênese*.

Controle da Secreção de Glucagon

A Glicose é o Mais Importante Regulador da Liberação de Glucagon.

A glicose é o principal regulador da secreção de glucagon e insulina; contudo, a glicose tem efeitos opostos na secreção desses dois hormônios. A hipoglicemia aumenta a secreção de glucagon; como resultado das ações hiperglicemiantes do glucagon, a concentração plasmática de glicose retorna ao normal. Ao contrário, o aumento da concentração circulante de glicose reduz a secreção de glucagon; glucagon e insulina desempenham mecanismos importantes, mas opostos, para regular a concentração plasmática de glicose.

Aminoácidos, Especialmente Arginina e Alanina, Estimulam a Secreção de Glucagon.

Após uma refeição predominantemente proteica, a insulina e o glucagon são estimulados, porém a resposta do glucagon é suprimida caso haja ingestão de glicose simultaneamente. A resposta do glucagon à refeição proteica é desejável porque, sem os efeitos hiperglicemiantes do glucagon, o aumento da secreção de insulina poderia causar hipoglicemia.

Jejum e Exercício Estimulam a Liberação de Glucagon.

Sob as condições descritas, o estímulo para secreção de glucagon ajuda a evitar uma importante redução da concentração sanguínea de glicose. A estimulação β-adrenérgica eleva a secreção de glucagon, enquanto a estimulação α-adrenérgica inibe. Todavia, em contraste com os efeitos inibitórios do sistema nervoso simpático na secreção de insulina, a liberação de glucagon é elevada durante a ativação simpática.

Somatostatina – Sua Habilidade em Inibir a Liberação de Glucagon e Insulina (p. 998)

A *somatostatina* é sintetizada pelas *células delta* no pâncreas, assim como pelo intestino e pelo hipotálamo, onde age como um hormônio hipofisiotrófico (ver Capítulo 75). No pâncreas, o principal produto do pró-hormônio somatostatina é um peptídio de 14 aminoácidos. A secreção de somatostatina pancreática é estimulada por fatores relacionados à ingestão alimentar, incluído hiperglicemia, aumento da concentração plasmática de aminoácidos, ácidos graxos e vários hormônios gastrointestinais. A somatostatina inibe a motilidade, secreção e absorção gastrointestinal e é um potente inibidor da liberação de insulina e glucagon. A somatostatina atrasa a assimilação dos nutrientes pelo trato gastrointestinal e a utilização de nutrientes absorvidos pelo fígado e tecidos periféricos.

Diabetes Melito (p. 999)

Com o diabetes melito, o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas está seriamente comprometido devido à resposta deficiente à insulina. Existem duas formas de *diabetes melito*:

- *Diabetes melito tipo 1*, também chamado de *diabetes melito dependente de insulina* (DMDI), é causado por uma deficiência na secreção de insulina.
- *Diabetes melito tipo 2*, também chamado de *diabetes melito não dependente de insulina* (DMNDI), é causado por uma resistência aos efeitos metabólicos da insulina nos tecidos-alvo.

O Diabetes Tipo 1 É Causado pela Deficiência da Secreção de Insulina pela Célula Beta do Pâncreas.

Com frequência, o diabetes tipo 1 é resultado de uma doença autoimune que destrói as células beta, mas pode também ser resultado de uma infecção viral. Como geralmente o início do diabetes tipo 1 ocorre na infância, este pode ser chamado de *diabetes juvenil*.

A maior parte das características fisiopatológicas do diabetes tipo 1 pode ser atribuída aos principais efeitos da deficiência de insulina, como:

- *Hiperglicemia* como resultado da inibição da captação de glicose nos tecidos periféricos e aumento da produção hepática de glicose (aumento da gliconeogênese).

- *Depleção de proteínas* resultante da menor síntese e do maior catabolismo.
- *Depleção dos estoques de gordura e aumento da cetogênese.*

Como resultado desse importante desequilíbrio, o seguinte ocorre:

- Glicosúria, diurese osmótica, hipovolemia e hipotensão arterial.
- Hiperosmolaridade do sangue, desidratação e polidipsia.
- Hiperfagia com perda de peso corporal; perda de energia.
- Acidose, progredindo para o coma diabético; respiração rápida e profunda.
- Hipercolesterolemia e doença vascular aterosclerótica.

A Resistência à Insulina É a Marca do Diabetes Melito Tipo 2.

O diabetes tipo 2 é muito mais comum do que o diabetes tipo 1 (representa cerca de 90% dos casos de diabetes) e é normalmente associado à obesidade. Essa forma de diabetes é caracterizada pela falência dos tecidos-alvo em responder aos efeitos metabólicos da insulina, sendo conhecido como *resistência à insulina*. Diferente do diabetes tipo 1, a morfologia da célula beta pancreática está normal ao longo da doença e existe uma elevada taxa de secreção de insulina. Com frequência, o diabetes tipo 2 se desenvolve nos adultos e, portanto, é conhecido como *diabetes do adulto*.

Embora a hiperglicemia seja uma característica importante do diabetes tipo 2, a lipólise acelerada e a cetogênese

geralmente não ocorrem. A restrição calórica e a redução do peso corporal geralmente melhoram a resistência à insulina nos tecidos-alvo; porém, nos últimos estágios da doença, quando a liberação de insulina está inibida, a administração de insulina torna-se necessária.

CAPÍTULO 79

Paratormônio, Calcitonina e Metabolismo de Cálcio e Fosfato, Vitamina D, Osso e Dente

A fisiologia do metabolismo de cálcio e fosfato, a função da vitamina D e a formação de ossos e dentes estão todas reunidas em um sistema comum com dois principais hormônios reguladores: o paratormônio (PTH) e a calcitonina.

Cálcio e Fosfato no Fluido Extracelular e no Plasma – Função da Vitamina D (p. 1005)

Controle da Formação da Vitamina D

A forma ativa da vitamina D, *1,25-di-hidroxicolecalciferol*, é cuidadosamente regulada por meio das seguintes etapas:

- *Na pele*, o 7-desidrocolesterol é convertido pela luz ultravioleta em vitamina D3.
- *No fígado*, a vitamina D3 é convertida em 25-hidroxicolecalciferol.
- *No córtex renal*, a 25-hidroxicolecalciferol é convertida em 1,25-di-hidroxicolecalciferol em uma *reação estimulada e estreitamente controlada pelo PTH*.

Como a formação de PTH é estimulada pela redução da concentração de cálcio no fluido extracelular (FEC), a formação de 1,25-di-hidroxicolecalciferol também aumenta quando a concentração de cálcio no FEC diminui.

Absorção Gastrointestinal de Cálcio – 1,25-di-hidroxicolecalciferol

Nas células epiteliais do intestino delgado, a 1,25-di-hidroxicolecalciferol estimula a formação da *proteína ligadora de cálcio, a cálcio ATPase e a fosfatase alcalina;* todas as quais promovem a absorção dos íons cálcio no lúmen intestinal.

Por ser um cátion divalente, o Ca^{2+} não atravessa a membrana plasmática das células epiteliais sem os mecanismos que são ativados pela 1,25-di-hidroxicolecalciferol; *portanto, a absorção de cálcio irá ocorrer a uma taxa especificamente determinada pela atividade dos mecanismos regulados pela 1,25-di-hidroxicolecalciferol*.

Os íons fosfato são absorvidos de forma não regulada, apesar da taxa de absorção ser aumentada pela administração de 1,25-di-hidroxicolecalciferol.

Cálcio e Fosfato no Fluido Extracelular e no Plasma (p. 1005)

Uma Acurada Regulação da Concentração do Íon Cálcio é Essencial para a Função Normal do Sistema Neuromuscular e do Sistema Esquelético.

Caso a concentração de cálcio no FEC caia a menos de 50% do normal, mesmo que por períodos curtos, ocorre uma disfunção neuromuscular dos musculoesqueléticos, resultando inicialmente na formação de um hiper-reflexo e por fim em contrações tetânicas (tetânia). Se a concentração de íons cálcio aumentar mais de 50% do que o normal, ocorre depressão do sistema nervoso central, com redução das contrações da musculatura lisa do trato gastrointestinal.

O cálcio é encontrado normalmente no FEC na concentração total de 2,4 mmol/L, ou 9,4 mg/dL. No FEC, 50% do cálcio estão sob a forma de cátion divalente livre, 40% estão frouxamente ligados a proteínas e 10% estão sob a forma não ionizada. A concentração do íon fosfato no FEC pode variar amplamente sem causar algum impacto fisiológico. O fosfato no FEC pode ser monobásico ($H_2PO_4^-$) ou dibásico (HPO_4^{2-}). A concentração normal de $H_2PO_4^-$ é de 0,26 mmol/L, enquanto que HPO_4^{2-} é encontrado a uma concentração de 1,05 mmol/L. As concentrações relativas de ambos são afetadas pelo pH do FEC; com uma redução do pH, há aumento da quantidade de $H_2PO_4^-$ e redução da concentração de HPO_4^{2-}. Clinicamente, a concentração de fosfato total é em geral expressa em miligramas por decilitro, sendo normal entre 3 e 4 mg/dL.

Ossos e sua Relação com o Cálcio e o Fosfato Extracelulares (p. 1007)

O Osso é Composto Principalmente por Sais de Cálcio e Fosfato ao Longo de Uma Matriz Orgânica.

Cerca de 70% do osso são formados por sais de cálcio; a maioria sob a forma de grandes cristais de *hidroxiapatita*, $Ca_{10}(PO4)_6(OH)_2$. O osso tem aproximadamente 30% de matriz orgânica formada por fibras de colágeno e células. Parte do cálcio nos ossos não está sob a forma cristalina e, portanto, é rapidamente trocado com o cálcio no FEC.

Calcificação Óssea.

A formação óssea inicia com a secreção de *fibras de colágeno* pelas *células osteoblásticas*; a estrutura de colágeno não calcificada é conhecida como *osteoide*. A calcificação do osteoide ocorre durante um período de várias semanas.

O Osso é Continuamente Depositado pelos Osteoblastos e Absorvido pelos Osteoclastos, um Processo Dinâmico Denominado Remodelamento.

O osso possui a capacidade de sofrer remodelamento durante toda a vida, embora esse processo ocorra muito mais rapidamente nas crianças e nos adultos jovens que em idosos. As células osteoclásticas digerem o osso, depois que os *osteoblastos* depositam um novo osso. O equilíbrio entre os dois processos é afetado pelo seguinte:

- *Estresse mecânico* no osso, que estimula o remodelamento e a formação de um osso forte nos pontos de estresse.

- *PTH e 1,25-di-hidroxicolecalciferol*, que estimulam a atividade osteoclástica e formação de novos osteoclastos.
- *Calcitonina*, que reduz a capacidade absortiva dos osteoclastos e reduz a taxa de formação de novos osteoclastos.

A Presença de Cálcio e Fosfato no Osso Serve como um Reservatório de Íons no FEC.

Cerca de 99% total de cálcio no organismo está nos ossos, enquanto menos de 1% está no FEC. Caso a concentração de cálcio no FEC caia abaixo do normal, os íons cálcio se movem do osso para o FEC. A distribuição de cálcio e fosfato no osso e no FEC é afetada pelo PTH e pela 1,25-di-hidroxicolecalciferol, que estimulam a movimentação de cálcio e fosfato do osso para o FEC, e pela calcitonina, que tem efeito oposto. Ao contrário, quando a concentração de cálcio no FEC se eleva acima dos níveis normais, o cálcio pode ser depositado no osso.

Paratormônio (p. 1013)

A Secreção de Paratormônio se Eleva em Resposta à Redução da Concentração Extracelular de Cálcio.

O paratormônio é sintetizado nas *células principais* das glândulas paratireoides, localizadas imediatamente atrás da tireoide. A taxa de formação de PTH é fortemente regulada pela concentração de íons cálcio no FEC; pequenas reduções nas concentrações do íon resultam em grande aumento na taxa de formação de PTH. Se a redução abaixo do nível normal na concentração de cálcio persistir, há hipertrofia das glândulas paratireoides, como ocorre na gestação e em

determinadas doenças, como, por exemplo, o raquitismo, que são caracterizadas por uma absorção inadequada de cálcio no trato gastrointestinal.

Aumento na Concentração de PTH Reduz a Excreção Renal de Cálcio.

Normalmente, mais de 99% do cálcio filtrado no glomérulo são reabsorvidos ao longo dos túbulos. Cerca de 5% do cálcio filtrado é reabsorvido no túbulo coletor, e o transporte de cálcio nesse seguimento é estimulado pelo PTH. Outros fatores que afetam a excreção de cálcio incluem os seguintes.

Aumento da Excreção de Cálcio	Diminuição da Excreção de Cálcio
PTH reduzido	PTH elevado
Volume do FEC elevado	Volume do FEC reduzido
HPO_4^{2-} reduzido	HPO_4^{2-} elevado
Acidose metabólica	Alcalose metabólica

Aumento na Concentração de PTH Eleva a Excreção de Fosfato.

A excreção de fosfato é regulada como um sistema de transporte máximo tubular (T_m) (ver Capítulo 29). Cerca de 80% são reabsorvidos no túbulo proximal, com uma reabsorção

adicional acontecendo mais em sítios distais do néfron. O PTH inibe a reabsorção de fosfato no túbulo proximal; outros fatores que podem afetar a excreção de fosfato incluem os seguintes:

Aumento da Excreção de HPO_4^{2-}	Diminuição da Excreção de HPO_4^{2-}
PTH elevado	PTH diminuído
Volume do FEC elevado	Volume do FEC diminuído
HPO_4^{2-} elevado	HPO_4^{2-} diminuído
Acidose metabólica	Alcalose metabólica

Calcitonina (p. 1016)

A Secreção de Calcitonina Aumenta em Resposta à Elevação da Concentração de Cálcio Extracelular.

A calcitonina é um polipeptídio com 32 aminoácidos secretado pelas *células parafoliculares,* encontradas no tecido intersticial da tireoide. Em geral, seus efeitos são opostos aos efeitos do PTH no osso e no túbulo renal, e a magnitude de seus efeitos é muito menor do que aquela exercida pelo PTH.

Controle Geral da Concentração do Íon Cálcio (p. 1017)

A concentração de cálcio no FEC é controlada por um sistema que afeta a distribuição do cálcio estocado no osso e o FEC, a taxa de consumo de cálcio no trato gastrointestinal e a taxa de excreção pelos rins (Figura 79.1).

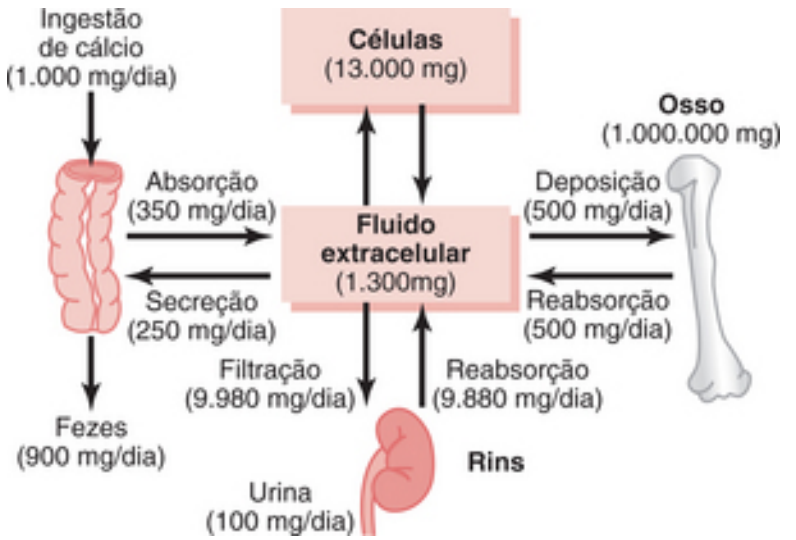


Figura 79.1 Visão geral da troca de cálcio entre os diferentes compartimentos teciduais em um indivíduo que ingere 1.000 mg de cálcio por dia. Notar que a maioria do cálcio ingerido é normalmente eliminada nas fezes, embora os rins tenham a capacidade de excretar grandes quantidades através da redução da reabsorção tubular de cálcio.

Regulação da Distribuição de Cálcio entre o Osso e o Fluido Extracelular

Quando a concentração de cálcio no FEC diminui, ocorrem as seguintes alterações:

- Os íons cálcio facilmente cambiáveis se difundem para o FEC.
- A formação de PTH aumenta, estimulando a atividade dos osteoclastos e levando ao movimento do cálcio do osso para o FEC.

Regulação da Absorção a Partir do Trato Gastrointestinal

Quando a concentração de cálcio no FEC diminui, ocorrem as seguintes alterações:

- A formação de PTH aumenta, causando maior taxa de formação da 1,25-di-hidroxicolecalciferol.
- A concentração elevada de 1,25-di-hidroxicolecalciferol estimula a formação da proteína ligadora de cálcio e outros fatores no epitélio do intestino delgado, que elevam a taxa de absorção de cálcio a partir do lúmen intestinal.

Regulação da Excreção Renal de Cálcio e Fosfato

Quando a concentração de cálcio no FEC diminui, a formação de PTH aumenta e ocorrem as seguintes alterações:

1. A absorção de cálcio a partir dos túbulos distais, dos túbulos coletores e do ducto coletor aumenta, e a excreção de cálcio diminui.
2. A reabsorção de fosfato a partir do túbulo proximal diminui e a excreção de fosfato aumenta.

Em seres humanos, o mais importante mecanismo de controle por retroalimentação é o efeito da redução da

concentração de cálcio no FEC para elevar a produção de PTH. O envolvimento da calcitonina nesse sistema de controle é de pequena importância nos adultos.

Fisiopatologia da Paratireoide e Doenças Ósseas (p. 1018)

O Hipoparatireoidismo Reduz a Concentração Extracelular de Cálcio.

Com a formação inadequada de PTH, os osteoclastos ficam inativos, e a formação de 1,25-di-hidroxicolecalciferol cai a níveis mais baixos. A transferência de cálcio do osso para o FEC diminui, a absorção de cálcio intestinal cai a níveis baixos e a excreção renal de cálcio supera a absorção intestinal. Como resultado, a concentração de cálcio no FEC cai abaixo dos níveis normais, e a concentração de fosfato permanece normal ou fica elevada. Essa condição pode ser tratada com altas doses de vitamina D, que tem efeitos na estimulação da absorção de cálcio intestinal, ou pela administração de 1,25-di-hidroxicolecalciferol.

Formação Excessiva de PTH pela Paratireoide (Hiperparatireoidismo) Causa Perda de Cálcio dos Ossos e Eleva a Concentração Extracelular de Cálcio.

Níveis excessivos de PTH aumentam a atividade dos osteoclastos, retenção renal de cálcio e excreção renal de fosfato e eleva a formação de 1,25-di-hidroxicolecalciferol. A concentração de cálcio no FEC é bem maior do que o normal e os níveis de fosfato estão bem abaixo do normal. As consequências mais sérias estão relacionadas ao dano feito pela

absorção óssea devido à excessiva atividade dos osteoclastos, o que resulta em fraqueza óssea.

O Raquitismo é Causado pela Absorção Inadequada de Cálcio pelo Trato Gastrointestinal.

Essa doença pode ocorrer devido à inadequada ingestão de cálcio na dieta ou pela falência em formar quantidades adequadas de 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Se os rins estão doentes ou ausentes, a 1,25-di-hidroxicolecalciferol não pode ser formada. Devido à absorção ineficiente de cálcio, os níveis de PTH aumentam, o que estimula a reabsorção osteoclástica do osso e a liberação do cálcio para o FEC. Além disso, os níveis elevados de PTH exercem efeitos renais, causando retenção de cálcio e excreção de fosfato. Os resultados desses efeitos são fraqueza óssea, concentração de fosfato abaixo do normal e, por alguns meses, uma leve redução da concentração de cálcio resultado da transferência de cálcio do osso para o FEC.

A Osteoporose é Causada por Redução da Deposição de Novo Osso pelos Osteoblastos.

Como resultado, a taxa de reabsorção osteoclástica do osso excede a taxa de deposição de novo osso.

As principais causas dessa condição são (1) ausência de estresse físico nos ossos devido à atividade física insuficiente; (2) ausência de estrogênio na pós-menopausa, pois normalmente o estrogênio reduz o número e a atividade dos osteoclastos; e (3) envelhecimento, no qual o hormônio do crescimento e outros fatores que contribuem para a formação óssea diminuem consideravelmente.

Nos homens, os níveis de testosterona declinam gradualmente, mas continuam a suprir um importante efeito anabólico entre a sétima e a oitava décadas de vida. Nas mulheres, a formação de estrogênio cai próximo a zero na menopausa, em geral, em torno dos 50 anos de idade. O declínio da concentração de estrogênio altera o equilíbrio entre deposição e reabsorção óssea, embora nenhum sintoma seja aparente por muitos anos. Iniciando mesmo antes da menopausa, o cálcio do esqueleto é continuamente perdido. Após anos de perda gradual de cálcio, os ossos tornam-se fracos e os sintomas começam a aparecer, tais como compressão das vértebras e fragilidade dos ossos longos e da pelve. Essa condição pode ser prevenida pela terapia de reposição com estrogênio no início da menopausa. Suplementos de cálcio após a menopausa não são efetivos, pois essa condição não é caracterizada por inadequada concentração de cálcio no FEC.

Fisiologia dos Dentes (p. 1020)

Os dentes são compostos por quatro partes: *esmalte, dentina, cemento e polpa*.

O Esmalte Envolve a Camada Externa da Coroa dos Dentes.

O esmalte é composto por grandes e densos cristais de hidroxiapatita embebidos em uma malha de fibras proteicas similares à queratina dos cabelos. A estrutura cristalina constrói um esmalte extremamente duro, enquanto a proteína,

que é completamente insolúvel, gera resistência a enzimas, ácidos e outras substâncias corrosivas.

A Dentina Forma o Principal Corpo do Dente.

É composta por cristais de hidroxiapatita embebidos em uma malha forte de fibras de colágeno, uma estrutura similar aos ossos. A dentina não tem componente celular; toda sua estrutura de nutrição é provida pelas *células odontoblásticas*, que alinham a superfície interna da dentina ao longo da parede da cavidade da polpa.

O Cemento é uma Substancia Óssea que Alinha o Alvéolo Dentário.

É secretado pelas células da membrana periodontal. As fibras de colágeno passam do osso para a maxila, através da membrana periodontal e para o interior do cemento. Essa organização garante um arranjo firme entre os dentes e a maxila.

A Polpa é o Tecido que Preenche a Cavidade da Polpa do Dente.

É composta por odontoblastos, nervos, vasos sanguíneos e vasos linfáticos. Durante a formação do dente, os odontoblastos estabelecem a nova dentina ao longo da linha da cavidade da polpa, tornando-a progressivamente menor.

CAPÍTULO 80

Funções Reprodutivas e Hormonais do Homem (e Função da Hipófise)

As três principais funções reprodutivas do homem são (1) a espermatogênese – a formação de espermatozoides; (2) o desempenho durante o ato sexual; e (3) a regulação das funções reprodutivas masculinas por meio de diferentes hormônios. Associados a essas funções reprodutivas, estão os efeitos dos hormônios sexuais sobre os órgãos sexuais acessórios, o metabolismo celular, o crescimento e as outras funções corporais.

Espermatogênese (p. 1025)

A Espermatogênese é o Processo de Formação de Espermatócitos a partir da Espermatogônia.

Ela se inicia na puberdade, continua durante o restante da vida do homem e ocorre nas paredes dos *túbulos seminíferos*.

As paredes dos túbulos são compostas por dois compartimentos separados por junções impermeáveis entre as *células de Sertoli*:

- A camada basal, que consiste das células de Leydig e das espermatôgonias.
- A camada adluminal, composta por células de Sertoli e espermatócitos.

A etapa inicial no processo é a transformação das *espermatogônias do tipo A*, que são de natureza epitelioide, em *espermatogônia do tipo B*, em um processo que envolve quatro divisões. As células do tipo B se incrustam nas células de Sertoli. Em associação com as células de Sertoli, as células do tipo B são transformadas em *espermatócitos primários* e, então, em uma etapa que envolve a primeira divisão meiótica, em *espermatócitos secundários*. Os espermatócitos secundários sofrem uma segunda divisão meiótica, com a formação das espermátides, cada uma das quais possuindo 23 cromossomos não pareados. *As etapas descritas são estimuladas pela testosterona e pelo hormônio folículoestimulante (FSH).*

A Espermiogênese é o Processo de Transformação das Espermátides, que ainda São Epitelioides, em Espermatozoides.

O processo ocorre com as células embutidas nas células de Sertoli; isso exige estrogênio e FSH.

Uma vez que os espermatozoides estejam formados, eles são expulsos para o lúmen do túbulo, em um processo estimulado pelo hormônio luteinizante (LH). É necessário um período de, aproximadamente, 64 dias entre a primeira divisão da espermatogônia do tipo A e a expulsão dos espermatozoides.

Os espermatozoides recém-formados não são funcionais e necessitam de um processo de maturação, que ocorre no epidídimo ao longo de um período de 12 dias. A maturação exige testosterona e estrogênio. Os espermatozoides maduros são armazenados no vaso deferente.

Ato Sexual Masculino (p. 1030)

O ato sexual masculino é um processo que culmina na deposição de várias centenas de milhões de espermatozoides viáveis no cérvix da sua parceira sexual. Os espermatozoides estão contidos em uma mistura de fluidos produzidos pelos órgãos reprodutivos masculinos, chamada de *sêmen,* e que inclui o seguinte:

- *Fluido da vesícula seminal,* que compõe até 60% do volume total do sêmen. Ele contém mucoide, prostaglandina E_2, frutose e fibrinogênio.

- *Fluido prostático,* que compõe até 20% do volume do sêmen e contém $NaHCO_3$ (pH 7,5), enzima coaguladora, cálcio e profibrinolisina.
- *Espermatozoides.*

O volume médio de sêmen ejaculado a cada coito é de 3,5 mL e cada mililitro de sêmen contém cerca de 120 milhões de espermatozoides. Para uma fertilidade normal, a contagem de espermatozoides deve ser maior do que 20 milhões.

O *ato sexual* ocorre em três estágios:

- *Ereção e lubrificação.* A ereção é o processo de enchimento do tecido erétil do pênis com sangue em um nível pressórico próximo ao do sangue arterial. As artérias que conduzem ao sistema erétil dilatam-se em resposta aos impulsos parassimpáticos, que liberam óxido nítrico nas terminações nervosas da musculatura lisa arterial. Os reflexos parassimpáticos também estimulam a secreção de muco pelas glândulas ureterais e bulbouretrais. O muco auxilia na lubrificação vaginal durante o coito.
- *Emissão.* Esse é o processo de estimulação da musculatura lisa que envolve as vesículas seminais, o vaso deferente e a glândula prostática, fazendo com que os órgãos esvaziem os seus conteúdos na uretra externa, em um processo iniciado pelos reflexos simpáticos de L1 e L2.
- *Ejaculação.* Esse é um reflexo musculoesquelético iniciado em resposta à distensão da uretra interna. O reflexo resulta na contração dos músculos isquiocavernoso,

bulbocavernoso e da pelve, provocando compressão na uretra interna e a propulsão do sêmen para fora da uretra.

Hormônios Sexuais Masculinos (p. 1032)

A Testosterona é um Hormônio Esteroide Anabólico Secretado pelas Células de Leydig dos Testículos.

O hormônio é formado a partir do colesterol em quantidades que variam entre 2 e 10 mg/dia. No sangue, a testosterona é transportada em associação com a albumina ou está firmemente ligada à *globulina de ligação dos hormônios sexuais*. O hormônio é removido do sangue em um intervalo de 30 a 60 minutos a partir da secreção por meio da fixação às células do tecido-alvo ou pela degradação em componentes inativos. Ele é metabolizado para di-hidrotestoterona (o androgênio biologicamente ativo) nos tecidos-alvo e em estrogênio no tecido adiposo.

A testosterona possui efeitos sobre órgãos reprodutivos e não reprodutivos. O hormônio é necessário para a estimulação da diferenciação pré-natal e do desenvolvimento puberal dos testículos, pênis, epidídimo, vesículas seminais e próstata. A testosterona é necessária no homem adulto para a manutenção e função normal dos órgãos sexuais primários. Ela também possui efeitos sobre os ossos, estimulando o crescimento e a proliferação das células ósseas, resultando em aumento da densidade óssea. Ela também possui efeitos sobre a distribuição de cabelos e provoca o espessamento cutâneo. A testosterona afeta o fígado, levando à síntese de fatores de coagulação e de lipases hepáticas. Sob a influência da testosterona, os níveis sanguíneos de lipoproteína de alta

densidade reduzem, e os níveis de lipoproteína de baixa densidade aumentam. O hematócrito e as concentrações de hemoglobina estão elevados devido ao efeito da testosterona, estimulando a produção de eritropoietina. O hormônio possui um efeito generalizado em muitos tecidos, aumentando a taxa de síntese proteica.

Por ser um hormônio esteroide, a testosterona entra rapidamente no citoplasma das células do tecido-alvo por difusão através da membrana celular. A enzima *5α-cetorredutase o converte em di-hidrotestosterona,* que, então, liga-se ao receptor proteico citoplasmático. Essa combinação migra para o núcleo, onde se liga à proteína nuclear que induz a transcrição de DNA-RNA.

O Hormônio Liberador de Gonadotrofinas Aumenta a Liberação de LH e FSH pela Adeno-hipófise.

O hormônio polipeptídico, que também é conhecido como hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), é secretado pelo hipotálamo no sistema porta hipotalâmico-hipofisário. A sua formação é inibida pela testosterona e pelo estrogênio (Figura 80.1).

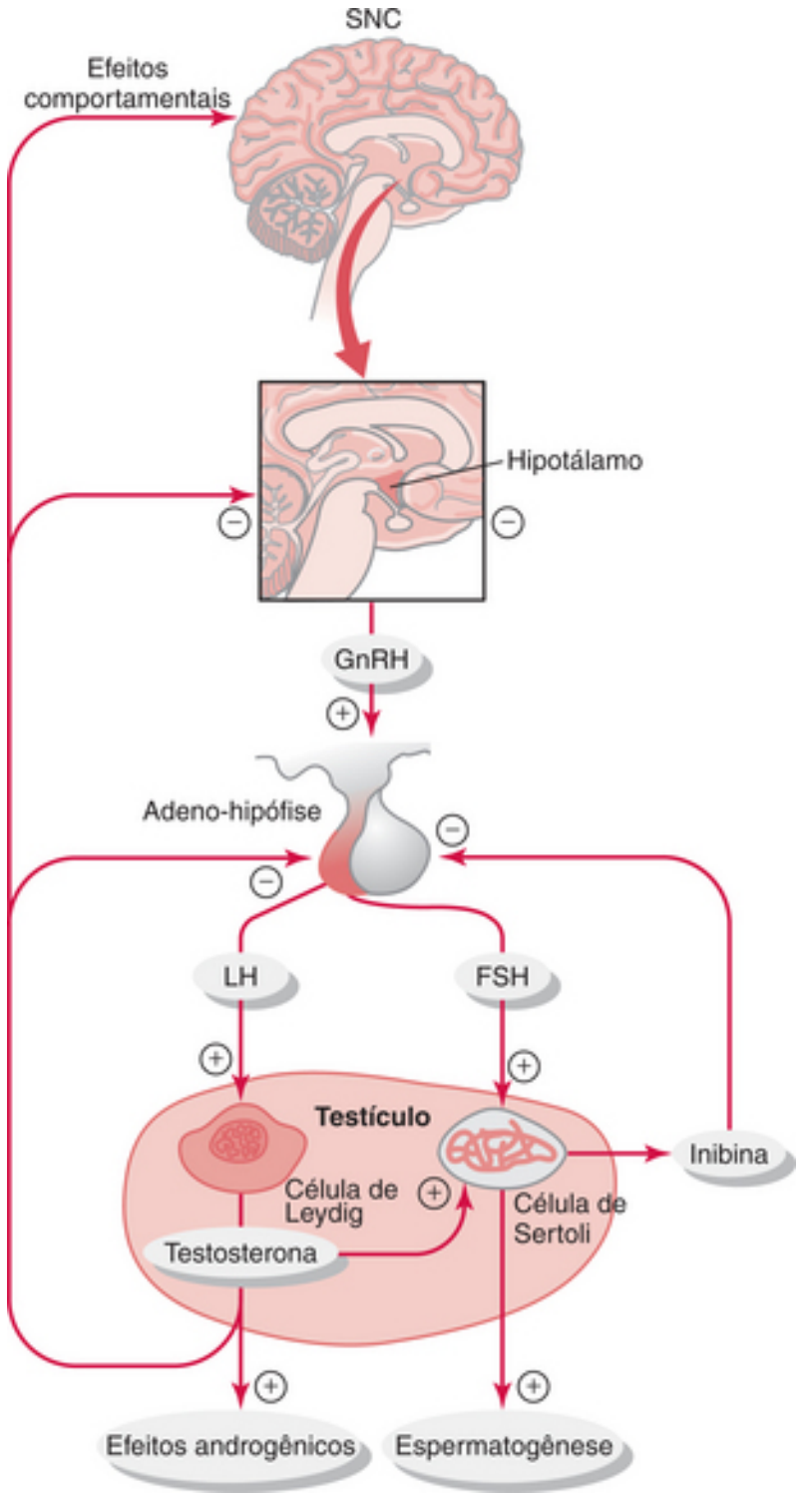


Figura 80-1 Regulação por *feedback* do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular no sexo masculino. Os efeitos estimulatórios estão indicados pelo símbolo ⊕ e os efeitos inibitórios da retroalimentação negativa estão indicados pelo símbolo ⊖. FSH, hormônio folículo estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas; LH, hormônio luteinizante.

O LH Estimula a Formação de Testosterona pelas Células de Leydig e o FSH Estimula a Espermatogênese e a Espermiogênese.

Eles são secretados pelas células basofílicas da adeno-hipófise. A sua liberação é estimulada pelo GnRH.

A Inibina é Formada pelas Células de Sertoli e Inibe a Secreção de FSH.

A formação da inibina aumenta à medida que a taxa de formação de espermatozoides aumenta.

Infertilidade Masculina (p. 1037)

Cerca de 15% dos casais nos Estados Unidos são inférteis e, aproximadamente, 50% da disfunção está no parceiro masculino; acredita-se que 5% dos homens nos Estados Unidos sejam inférteis. As causas da infertilidade masculina incluem:

- *Disfunção androgênica com produção normal de espermatozoides,* provocada por defeitos hipotalâmicos-hipofisários, defeitos nas células de Leydig ou resistência androgênica.
- *Disfunção isolada da produção de espermatozoides com níveis normais de androgênio,* resultado de infecção ou trauma, de deformação congênita das passagens ou da formação de espermatozoides imóveis ou de outro modo anormais.
- *Defeitos combinados da produção de androgênios e espermatozoides* resultantes de (1) defeitos do desenvolvimento, como a síndrome de Klinefelter ou uma descida testicular anormal; ou (2) defeitos testiculares adquiridos – como

infecções, reações autoimunes – ou doenças sistêmicas – como doenças crônicas hepáticas e renais.

Em 50% dos homens inférteis, nenhuma causa pode ser identificada.

CAPÍTULO 81

Fisiologia Feminina Antes da Gravidez e Hormônios Femininos

Sistema Hormonal Feminino (p. 1041)

A função reprodutora feminina é regulada pelas interações dos hormônios do hipotálamo, adeno-hipófise e ovários. Muitos dos hormônios importantes para as funções reprodutoras femininas também são encontrados em homens.

- *Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)* é o hormônio liberador hipotalâmico que estimula a secreção do hormônio folículoestimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) pela adeno-hipófise. A liberação de GnRH é inibida pelos estrogênios e pela progesterona.
- O *LH* é secretado pelas células basófilas da adeno-hipófise e estimula o desenvolvimento do corpo lúteo nos ovários.

- O *FSH* é secretado pelas células basófilas da adeno-hipófise em resposta ao GnRH e estimula o desenvolvimento dos folículos nos ovários.
- O *estrogênio* e a *progesterona* são hormônios esteroides secretados pelos folículos e corpo lúteo do ovário.

O período de 28 dias do ciclo sexual feminino é determinado pelo tempo necessário para o desenvolvimento dos folículos e do corpo lúteo após a menstruação e a resposta de *feedback* no hipotálamo dos hormônios que eles secretam.

Ciclo Ovariano Mensal (p. 1042)

Um óvulo maduro é liberado pelo ovário durante cada ciclo mensal, e o endométrio uterino é preparado para a implantação do óvulo fertilizado no momento apropriado. Para que esses eventos ocorram, todos os hormônios do sistema reprodutor feminino devem interagir. As alterações nas concentrações plasmáticas dos hormônios mais importantes desse sistema, ao longo de um ciclo de 28 dias, são ilustradas na Figura 81-1.

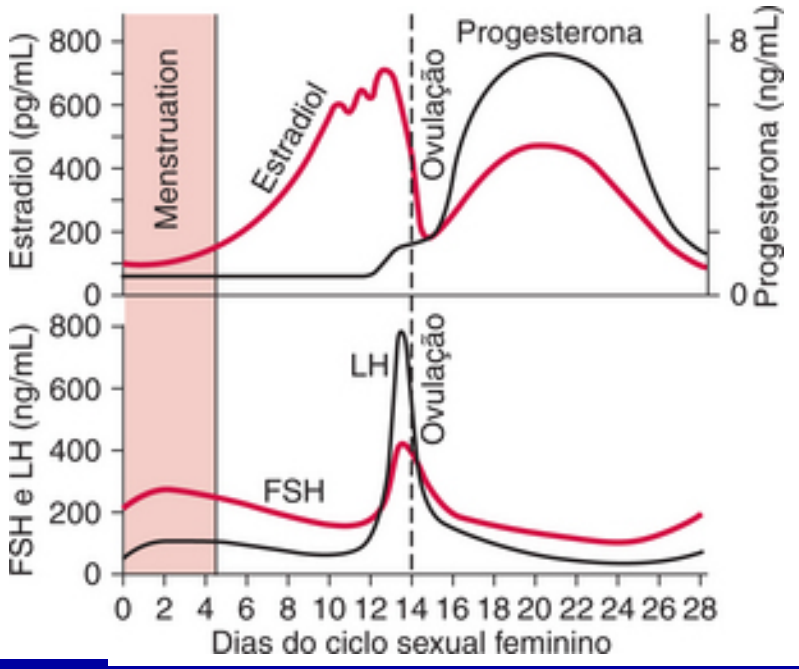


Figura 81-1 Concentrações plasmáticas adequadas de hormônios gonadotróficos e ovarianos durante o ciclo sexual feminino normal.

Desenvolvimento do Folículo Ovariano – A Fase "Folicular" do Ciclo

No Início do Ciclo Mensal, Não Há Folículos Ovarianos Maduros ou Corpo Lúteo.

As concentrações de estrogênios e progesterona no sangue estão baixas (Figura 81-1). Como resultado, o hipotálamo não recebe sinais inibitórios para bloquear a secreção de GnRH. O GnRH secretado estimula a secreção de FSH e LH pela hipófise, e o FSH estimula o crescimento de 12 a 14 folículos ovarianos primários. Os folículos estão circundados pelas *células granulosas*, que começam a secretar um fluido folicular dentro do centro da estrutura; esta, por sua vez, expande-se para formar um antro cheio de fluido que circunda o oócito. Nesse estágio, a estrutura é chamada de

folículo antral. O fluido folicular é rico em estrogênio, que se difunde para o sangue e promove o aumento progressivo na sua concentração sérica. Os folículos continuam a crescer estimulados pelo FSH, LH e estrogênio secretado pelos folículos. A proliferação das células granulosas continua acompanhada pelo crescimento de suas camadas circundantes de células derivadas do estroma do ovário, chamadas de *tecas*. Devido ao acúmulo de fluido folicular adicional e o crescimento contínuo, o folículo passa a ser chamado de *folículo vesicular*.

Depois de cerca de uma semana de crescimento, um folículo começa a crescer mais do que os outros. Os outros folículos, que se desenvolveram até o estágio folicular, entram em processo de *atresia* e degeneram-se; porém, a causa desse processo é desconhecida. O folículo dominante remanescente continua a se desenvolver rapidamente, com proliferação das células granulosas e da teca estimulada pelo FSH e pelo estrogênio. O estrogênio promove o surgimento de receptores adicionais de FSH e de LH nas células granulosas e da teca, o que promove um ciclo de retroalimentação positiva para o rápido desenvolvimento do folículo em maturação.

Por conta do rápido aumento na concentração sérica de estrogênio (Figura 81-1), o hipotálamo recebe um sinal inibitório para diminuir a secreção de GnRH. Isso resulta na inibição da secreção de FSH e LH a partir da hipófise; a redução na secreção de FSH evita o desenvolvimento de folículos adicionais. O folículo dominante continua a se desenvolver por conta do seu próprio ciclo intrínseco de retroalimentação positiva, enquanto os outros folículos vesiculares

involuem e nenhum outro folículo primário adicional se desenvolve.

Ovulação

Em uma mulher que possua um ciclo sexual feminino normal de 28 dias, a ovulação ocorre 14 dias depois do início da menstruação. Cerca de dois dias antes da ovulação, ocorre um *pico abrupto de secreção de LH* em quantidades 6 a 10 vezes maiores do que o normal. Esse pico abrupto de LH é necessário para que ocorra a ovulação.

Em associação a esse pico abrupto de LH, as células da teca começam a secretar progesterona pela primeira vez. O fluxo sanguíneo nas camadas da teca aumenta, assim como a taxa de transudação do fluido para dentro da vesícula. As células da teca também secretam uma enzima proteolítica dentro do fluido folicular.

Em um ponto de pouca resistência da parede folicular na superfície do ovário, acontece uma protrusão ou *estigma*. A parede folicular se rompe no estigma dentro de 30 minutos após a sua formação; e, minutos após a ruptura, o folículo evagina, o *oócito* e as camadas circundantes de células granulosas, chamadas de *coroa radiata*, deixam o folículo e entram na cavidade abdominal pela abertura da tuba uterina.

Corpo Lúteo – Fase "Lútea" do Ciclo Ovariano

A estrutura do folículo que permanece na superfície do ovário após a ovulação contém camadas de células granulosas e da teca. A alta concentração de LH antes da ovulação

transforma essas células em células *luteínicas*, que aumentam após a ovulação e depois se tornam amareladas; essa estrutura é chamada de *corpo lúteo*. As células granulosas secretam grande quantidade de progesterona e uma pequena quantidade de estrogênio, e as células da teca produzem hormônios androgênicos, testosterona e androstenediona, que, em sua maioria, são convertidos pelas células granulosas em hormônios sexuais femininos.

As células do corpo lúteo necessitam de estímulo na etapa pré-ovulatória antes do pico abrupto de LH para entrarem no processo de transformação e proliferação. O corpo lúteo secreta grande quantidade de progesterona e de estrogênio por aproximadamente 12 dias sob o estímulo contínuo da concentração decrescente de LH. Após os 12 dias, quando os valores de LH são mínimos devido à inibição do hipotálamo por *feedback* pelo estrogênio ou progesterona (Figura 81-1), o corpo lúteo degenera-se e deixa de secretar hormônios. Dentro de 2 dias de parada do corpo lúteo, a menstruação começa (ver discussão subsequente). Ao mesmo tempo, a secreção de FSH e LH pela hipófise começam a aumentar devido à ausência de inibição do hipotálamo pelo estrogênio e pela progesterona. À medida que a concentração sérica dos hormônios estimulatórios produzidos pela hipófise aumenta, um novo grupo de folículos começa a se desenvolver, iniciando um novo ciclo.

Resumo do Ciclo Ovariano

A cada 28 dias, em média, os hormônios gonadotróficos da adeno-hipófise influenciam cerca de 8 a 12 novos folículos a começar a crescer no interior dos ovários. Um desses

folículos finalmente se torna “maduro” e a ovulação ocorre no 14° dia do ciclo. Durante o crescimento dos folículos, ocorre secreção principalmente de estrogênio.

Após a ovulação, as células secretoras do folículo em ovulação se transformam em corpo lúteo que secreta grandes quantidades dos dois principais hormônios femininos: estrogênio e progesterona. Depois de outras 2 semanas, o corpo lúteo degenera-se e imediatamente depois os hormônios ovarianos, estrogênio e progesterona, diminuem enormemente e a menstruação começa. Então, um novo ciclo ovariano se segue.

Funções dos Hormônios Ovarianos – Estradiol e Progesterona (p. 1045)

Os ovários secretam duas classes de hormônios: os *estrogênios* e as *progestinas*; o *estradiol* é o mais importante dos estrogênios e a *progesterona* é a principal progestina. Em uma mulher não grávida normal, quase todos os estrogênios são secretados pelos ovários, com apenas uma mínima quantidade sendo sintetizada pelo córtex adrenal. Quase toda a progesterona em mulheres não grávidas é produzida no corpo lúteo; somente uma pequena quantidade é sintetizada no folículo maduro durante o dia imediatamente anterior à ovulação.

Funções do Estrogênio

Os estrogênios promovem o crescimento e a proliferação das células dos órgãos sexuais femininos e de outros tecidos associados à reprodução.

O Estrogênio Estimula o Crescimento e Desenvolvimento do Útero e dos Órgãos Sexuais Externos Femininos.

Na puberdade, os níveis de estrogênio aumentam rapidamente, causando um rápido crescimento dos ovários, tubas uterinas, útero, vagina e genitália externa. O revestimento do útero, o *endométrio,* torna-se espesso sob o efeito do estrogênio, como discutido adiante.

O Estrogênio Estimula o Desenvolvimento do Tecido Estromal das Mamas, Crescimento de um Vasto Sistema de Ductos e Deposição de Gordura nas Mamas.

Os estrogênios dão início ao crescimento das mamas e do aparato produtor de leite. Eles também são responsáveis pelo crescimento e pela aparência externa característicos da mama feminina adulta. Entretanto, não finalizam a tarefa de converter as mamas em órgãos produtores de leite.

Os Estrogênios Causam Crescimento Ósseo por Estimular a Atividade Osteoblástica.

Na puberdade, o efeito sobre os osteoblastos leva a um período de crescimento rápido de ossos longos, entretanto, esse "arranque de crescimento" dura apenas poucos anos devido ao efeito do estrogênio em promover o fechamento das epífises dos ossos. O crescimento longitudinal só ocorre nas epífises, assim, uma vez que elas estão fechadas, não é possível nenhum prolongamento adicional do osso.

O Estrogênio Aumenta Ligeiramente a Proteína Corporal Total e a Taxa Metabólica do Corpo.

Ele promove a deposição de lipídios no tecido subcutâneo, em particular, nas mamas, nos glúteos e nas coxas.

Funções da Progesterona

A Função mais Importante da Progesterona É Promover as Mudanças Secretórias no Endométrio Uterino Durante a Última Metade do Ciclo Sexual Feminino Mensal.

Isso prepara o útero para a implantação do zigoto. A progesterona atua de forma semelhante no revestimento das tubas uterinas, causando a secreção de um fluido que provê nutrição para o óvulo fertilizado durante sua passagem para o útero. O hormônio também reduz a excitabilidade e a mobilidade da camada muscular lisa uterina.

A Progesterona Promove o Desenvolvimento dos Lóbulos e Alvéolos das Mamas.

Esse efeito ocorre por promover o crescimento, a proliferação e a característica secretora das células alveolares, apesar de essas células não produzirem leite em resposta à progesterona.

A Progesterona Promove o Aumento da Temperatura Corporal em cerca de 0,17°C.

Essa característica pode ser usada para determinar o momento da ovulação, uma vez que a progesterona não é

produzida até o pico abruptro pré-ovulatório de LH, que ocorre algumas horas antes da ovulação.

Ciclo Endometrial Mensal e Menstruação

Coordenado pela produção cíclica de hormônios ovarianos, o endométrio passa por um ciclo mensal caracterizado por três fases: (1) proliferação, (2) desenvolvimento de mudanças secretórias e (3) menstruação.

A Fase Proliferativa É Iniciada pela Secreção de Estrogênios Secretados pelos Folículos em Desenvolvimento.

No começo de cada ciclo, a maior parte do endométrio foi perdida durante a menstruação, restando apenas uma fina camada de estroma endometrial. As únicas células epiteliais restantes estão localizadas nas criptas e nas porções remanescentes profundas das glândulas do endométrio. O estrogênio secretado pelos folículos em desenvolvimento durante a fase inicial do ciclo estimula a rápida proliferação das células estromais e epiteliais do endométrio. Toda a superfície do endométrio é reepitelizada entre 4 e 7 dias após o início da menstruação. Durante os próximos 10 dias, os efeitos estimulatórios do estrogênio promovem o desenvolvimento e o espessamento do endométrio em até 4 mm.

A Fase Secretória Resulta de Mudanças Desencadeadas pela Progesterona.

Depois da ovulação, o corpo lúteo secreta grande quantidade de progesterona e de estrogênio. O efeito da progesterona é promover o intumescimento e as mudanças secretórias do

endométrio. As glândulas secretam muco e as células endometriais acumulam lipídios e glicogênio em seu citoplasma. A vasculatura do endométrio continua a aumentar em resposta às necessidades do tecido em desenvolvimento. No pico da fase secretória, uma semana depois da ovulação, o endométrio possui aproximadamente 6 mm de espessura.

A Menstruação Ocorre nos 2 Dias Seguintes à Involução do Corpo Lúteo.

Sem o estímulo do estrogênio e da progesterona secretados pelo corpo lúteo, o endométrio rapidamente involui para cerca de 65% da sua espessura anterior. Assim, começando cerca de 24 horas antes da menstruação, o suprimento de vasos sanguíneos do endométrio torna-se vasoespástico, resultando em isquemia e finalmente necrose tecidual. Áreas hemorrágicas desenvolvem-se no tecido necrótico e gradativamente as camadas externas se separam da parede uterina. Cerca de 48 horas após o início da menstruação, todas as camadas superficiais do endométrio já descamaram. A distensão da cavidade uterina, os altos níveis de prostaglandina E2 produzida pelos tecidos isquêmico e necrótico e os baixos níveis de progesterona contribuem para o estímulo das contrações uterinas, que expelem o tecido descamado e o sangue. A menstruação normalmente é não coagulada devido à presença de uma *fibrinolisina* liberada junto com o tecido endometrial.

Regulação do Ritmo Mensal Feminino – Interação entre os Hormônios Ovarianos e Hipotalâmicos-Hipofisários (p. 1050)

No início de cada ciclo mensal, um novo grupo de folículos primários começa a se desenvolver, secretando quantidades crescentes de estrogênios em resposta aos hormônios tróficos da hipófise: FSH e LH.

O estrogênio em pequena quantidade inibe fortemente a secreção de LH e FSH por um efeito direto na hipófise, apesar de o estrógeno também inibir a secreção hipotalâmica de GnRH. A progesterona atua sinergicamente com o estrogênio, mas ela sozinha possui apenas um discreto efeito de inibição.

À medida que a concentração de estrogênios aumenta, a taxa de secreção dos hormônios hipofisários começa a cair; entretanto, por razões desconhecidas, a hipófise secreta uma grande quantidade de LH imediatamente antes da ovulação, quando os valores de estrogênios estão elevados. Esse pico abrupto de LH, no momento em que a secreção de LH "deveria" estar suprimida pela influência inibitória dos estrogênios, desencadeia a ovulação e a transformação das células granulosas e da teca em células lúteas.

Depois da ovulação, os estrogênios e a progesterona secretados pelo corpo lúteo exercem novamente um efeito inibitório na secreção de LH e FSH.

A *inibina* também é secretada pelo corpo lúteo. Como nos homens, a inibina nas mulheres inibe a secreção de FSH e, com menos efeito, a de LH.

Uma vez que a concentração de LH alcance valores mínimos, devido à influência inibitória dos hormônios do corpo lúteo, este involui e a secreção de estrogênios e progesterona diminui, chegando quase a zero. A produção de FSH e LH aumenta na ausência de inibição quando a menstruação começa, iniciando o desenvolvimento de um novo conjunto de folículos.

Puberdade, Menarca e Menopausa

A Puberdade É o Início da Vida Sexual Adulta.

Ela é caracterizada por um aumento gradativo na secreção de estrogênios pelos folículos em desenvolvimento, ocasionado por concentrações crescentes de FSH e LH produzidos pela hipófise.

A Menarca É o Início da Menstruação.

Ela marca o fechamento do primeiro ciclo do corpo, apesar de muitas vezes não ocorrer ovulação no primeiro ciclo.

A Menopausa É o Período no qual os Ciclos Cessam e os Hormônios Ovarianos Decaem para Valores Mínimos.

A parada dos ciclos é resultado da presença de um número inadequado de folículos primários no ovário para responder aos estímulos do FSH. Como resultado, a dinâmica da secreção de estrogênios durante a primeira parte do ciclo é inadequada para desencadear o pico abrupto de LH, sendo assim, a ovulação não ocorre. Após vários ciclos anovulatórios irregulares, a produção de estrogênios decai para perto de

zero. Sem inibição, a secreção de FSH e LH continuam em quantidades muito elevadas por muitos anos após a menopausa.

O Ato Sexual Feminino (p. 1054)

O desempenho bem-sucedido do ato sexual feminino depende tanto de estímulos psíquicos quanto de estimulação sensorial local. O desejo sexual é afetado também pelas concentrações de estrogênios e progesterona; como consequência, o desejo pode ser máximo poucos dias antes da ovulação, quando a secreção de estrogênios pelos folículos é máxima.

Tecidos eréteis análogos aos presentes no pênis estão localizados ao redor do intróito e se estendem até o clitóris. A dilatação das artérias que irrigam esses tecidos é mediada por nervos parassimpáticos, que liberam óxido nítrico a partir das terminações nervosas na camada de musculatura lisa das artérias. A estimulação parassimpática também promove a secreção de muco pela glândula de Bartholin, que está localizada abaixo dos pequenos lábios.

Com estímulo psíquico e sexual local apropriado, ocorrem os reflexos que causam o orgasmo feminino.

Fertilidade Feminina (p. 1055)

A fertilidade feminina depende da ovulação no momento correto, da capacidade do espermatozoide em atingir o óvulo na tuba uterina em um intervalo de 24 horas após a ovulação e da capacidade de implantação e sobrevivência do

zigoto no endométrio. Muitos problemas podem tornar uma mulher infértil:

- A *falta de ovulação* pode ocorrer devido à:
  1. Obstrução mecânica da superfície do ovário como resultado de (1) presença de uma cápsula ovariana espessa; (2) cicatriz de uma infecção; e (3) crescimento anormal das células da superfície do endométrio, uma doença chamada de *endometriose*.
  2. Ausência de pico abrupto de LH ou outra deficiência hormonal.
- A obstrução da tuba uterina ocorre frequentemente como resultado de uma infecção ou da endometriose.

CAPÍTULO 82

Gravidez e Lactação

Transporte, Maturação e Implantação do Óvulo em Desenvolvimento (p. 1059)

Enquanto ainda no ovário, o *oócito primário* divide-se por meiose logo antes da ovulação, originando o primeiro corpo polar, que é expelido do núcleo do oócito. Com essa divisão, o oócito passa a ser o *oócito secundário,* contendo 23 cromossomos sem par. Poucas horas depois que o espermatozoide entra no oócito, o núcleo se divide novamente e um segundo corpo polar é expelido, formando o *óvulo maduro*, que continua contendo 23 cromossomos não pareados.

Entrada do Óvulo na Tuba Uterina (Oviduto) (Fig. 82.1).

Na ovulação, o óvulo e suas camadas circundantes de células granulosas, chamadas de *coroa radiata*, são expelidos dos ovários para a cavidade peritoneal pelo óstio, ou abertura, da tuba uterina. O epitélio ciliado de revestimento das tubas

cria uma fraca corrente que posiciona o óvulo dentro da tuba.

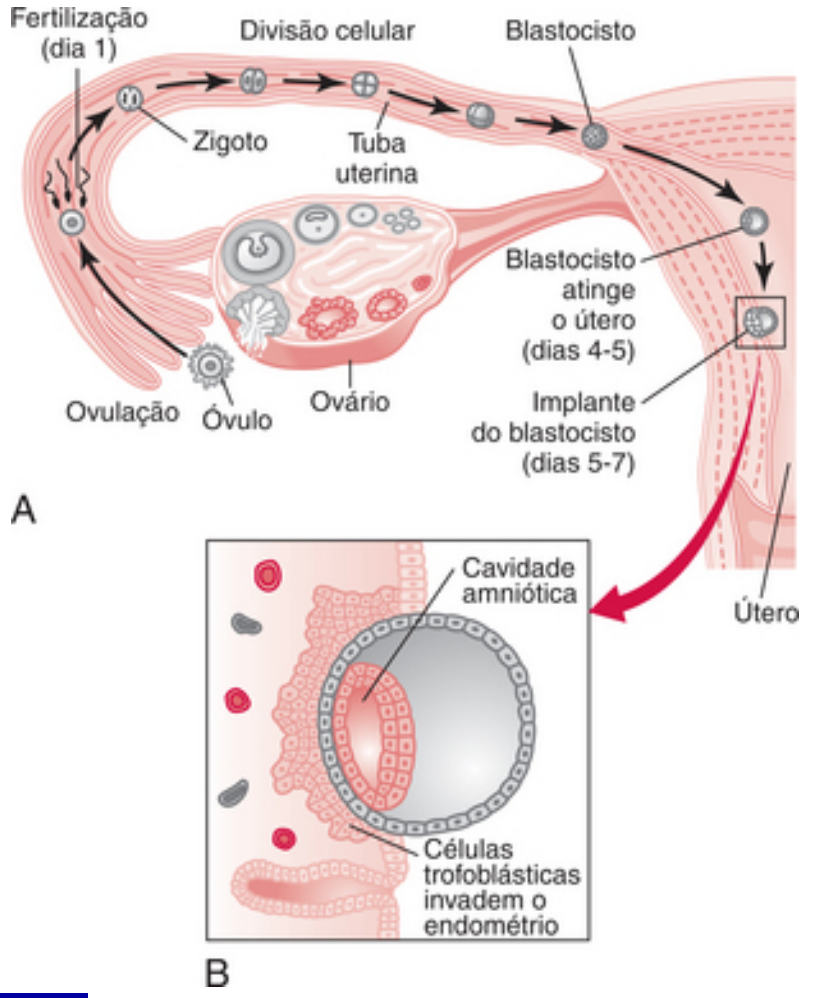


Figura 82.1 A) Ovulação, fertilização do óvulo na tuba uterina e implantação do blastocisto no útero. B) Ação das células trofoblásticas durante a implantação do blastocisto no endométrio uterino.

A Fertilização Ocorre na Tuba Uterina.

Entre 5 e 10 minutos após a ejaculação, os espermatozoides alcançam as ampolas das tubas uterinas próximas às terminações ovarianas das tubas. Normalmente, cerca de algumas centenas de milhões de espermatozóides são depositadas no cérvix uterino durante o coito, mas somente poucos milhares

atingem as ampolas das tubas uterinas, onde ocorre a fertilização.

Antes que a fertilização possa acontecer, a *coroa radiata* deve ser removida pela ação sucessiva de muitos espermatozóides, que liberam enzimas proteolíticas no *acrossoma*, localizado na cabeça do espermatozoide. Assim que o caminho está livre, um espermatozoide pode se aderir a e penetrar a *zona pelúcida* circundante ao óvulo e entrar no óvulo. Os 23 cromossomos não pareados do espermatozoide rapidamente formam o *pró-núcleo masculino*, que então se alinha com os 23 cromossomos não pareados do *pró-núcleo feminino* para formar os 23 pares de cromossomos do óvulo fertilizado ou *zigoto*.

Transporte do Zigoto na Tuba Uterina.

São necessários de 3 a 5 dias para a passagem do zigoto pela tuba uterina até a cavidade do útero. Durante esse período, a sobrevivência do organismo depende de secreções do epitélio do tubo. A primeira série de divisões celulares ocorre enquanto o zigoto está na tuba uterina, assim, quando ele entra no útero, já é chamado de *blastocisto*. Logo após a ovulação, o *istmo* da tuba uterina (os últimos 2 cm antes da entrada da tuba no útero) permanece espasticamente contraído, impedindo a movimentação entre a tuba e o útero. A entrada final no útero não ocorre até que a musculatura lisa do istmo relaxe, o que ocorre sob influência da quantidade crescente de progesterona produzida pelo corpo lúteo.

Implantação do Blastocisto no Endométrio.

O blastocisto em desenvolvimento permanece livre na cavidade uterina por mais 3 dias antes da implantação iniciar. No sétimo dia após a ovulação, as *células trofoblásticas* na superfície do blastocisto começam a secretar enzimas proteolíticas que digerem e liquefazem o endométrio adjacente. Dentro de alguns dias, o blastocisto já invadiu o endométrio e está firmemente aderido a ele. O conteúdo das células degradadas, as quais contêm grande quantidade de nutrientes estocados, é ativamente transportado pelas células trofoblásticas para ser utilizado como substrato e permitir o rápido crescimento do blastocisto.

Função da Placenta (p. 1061)

Desenvolvimento da Placenta

As células trofoblásticas formam cordões que crescem para o interior do endométrio. Os capilares sanguíneos crescem dentro dos cordões do sistema capilar do embrião; cerca de 21 dias após a fertilização, o fluxo sanguíneo começa a percorrer os capilares. Simultaneamente, no lado materno, desenvolvem-se sinusóides sanguíneos que são supridos com sangue dos vasos uterinos, que circundam os cordões trofoblásticos. Os cordões se ramificam extensamente à medida que continuam a crescer, formando as *vilosidades placentárias* nas quais os capilares fetais crescem. As vilosidades contendo capilares transportam o sangue fetal e são rodeadas por sinusóides que carregam o sangue materno. Esses dois suprimentos sanguíneos permanecem separados por várias

camadas de células e não há mistura entre o sangue materno e o sangue fetal.

O sangue entra na parte fetal da placenta a partir de duas artérias umbilicais e retorna para o feto por uma única veia umbilical. Os pares de artérias uterinas maternas originam ramos que suprem de sangue os sinusóides maternos, que são drenados por outros ramos para as veias uterinas.

Permeabilidade Placentária e Condutância na Membrana Placentária

O Oxigênio se Difunde a partir do Sangue Materno através das Membranas Placentárias para o Sangue Fetal.

A média de PO_2 do sangue nos sinusóides maternos é cerca de 50 mmHg, enquanto que, nas terminações venosas dos capilares fetais, a média de PO_2 é 30 mmHg; o gradiente de pressão de 20 mmHg é a força motriz da *difusão* do oxigênio a partir do sangue materno para o sangue fetal.

Alguns outros fatores contribuem para a difusão do oxigênio da mãe para o feto:

- A hemoglobina fetal tem maior afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina do adulto. Na pressão parcial de O_2 existente da placenta, a hemoglobina fetal carreia de 20% a 50% mais oxigênio do que a hemoglobina materna.
- A concentração de hemoglobina no sangue fetal é 50% maior do que a concentração de hemoglobina no sangue materno.

- O *efeito do Bohr* acontece em favor da transferência do oxigênio do sangue materno para o sangue fetal. O efeito de Bohr refere-se ao aumento na PCO_2 diminuir a afinidade da hemoglobina por O_2. O sangue fetal que entra na placenta possui uma alta PCO_2, mas ele rapidamente se difunde no sangue materno devido ao gradiente favorável de pressão. Como resultado, a PCO_2 no sangue fetal decai enquanto a PCO_2 do sangue materno aumenta, causando aumento da afinidade da hemoglobina fetal pelo oxigênio e diminuição da afinidade da hemoglobina materna pelo oxigênio.

O Dióxido de Carbono se Difunde Rapidamente através das Membranas Placentárias.

Apesar do gradiente de pressão manter a média da difusão entre 2 e 3 mmHg, a molécula de CO_2 é extremamente solúvel em membranas biológicas e pode se movimentar facilmente através das camadas da placenta.

O Transporte de Substratos Metabólicos como a Glicose e os Ácidos Graxos através da Placenta Ocorre pelos Mesmos Mecanismos de outras Partes do Corpo.

A difusão da glicose é auxiliada por um processo de difusão facilitada, e os ácidos graxos atravessam as membranas por difusão simples. Os eletrólitos, como o sódio e o potássio, movem-se tanto por difusão como por transporte ativo.

Remoção de Resíduos do Sangue Fetal para o Sangue Materno.

Os produtos residuais do metabolismo do feto também se difundem através da membrana placentária para o sangue materno e são então excretados junto com os produtos residuais do metabolismo materno. Estes incluem principalmente os *produtos nitrogenados não protéico,* como a *ureia*, o *ácido úrico* e a *creatinina*.

Fatores Hormonais na Gravidez (p. 1063)

Na gravidez, a placenta produz grandes quantidades de *gonadotrofina coriônica humana*, *estrogênios*, *progesterona* e *somatomamotropina coriônica humana*; os três primeiros, e talvez o quarto também, são essenciais para uma gravidez normal.

Gonadotrofina Coriônica Humana – Persistência do Corpo Lúteo e Ausência de Menstruação

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é um hormônio glicoproteico produzido pelas células trofoblásticas nos primeiros 8 a 9 dias após a fertilização. Ele alcança a circulação materna e se liga aos receptores do hormônio luteinizante (LH) nas células do corpo lúteo. Nesse momento, os valores de LH começam a diminuir; se a fertilização não acontecer, o corpo lúteo involui e a menstruação começa depois de poucos dias. O efeito do hCG no corpo lúteo é o mesmo do LH: o hCG mantém a função do corpo lúteo e continua a estimular a liberação de grandes quantidades de progesterona e estrogênio, assim o endométrio pode permanecer viável e poderá suportar o desenvolvimento inicial do

embrião. Como resultado da secreção de hCG, a menstruação não acontece.

Além disso, o hCG se liga aos receptores de LH nas células de Leydig nos testículos dos embriões masculinos; isso estimula a secreção de testosterona, que é essencial para a diferenciação dos órgãos sexuais masculinos.

Estrogênio e Progesterona

As *células sinciciais trofoblásticas* da placenta secretam tanto estrogênios como progesterona. Ao final da gestação, a taxa de secreção de estrogênio é acerca de 30 vezes maior do que a taxa normal. A alta concentração de estrogênios ocasiona os seguintes efeitos:

- Aumento do útero materno.
- Aumento das mamas maternas e crescimento das estruturas dos ductos das mamas.
- Aumento da genitália externa feminina da mãe.

A progesterona também é necessária para a gestação. A taxa de secreção de progesterona atinge valores 10 vezes maiores do que o máximo detectado durante o ciclo não gestacional. Os seus efeitos são os seguintes:

- Indução do estoque de nutrientes nas células do endométrio, transformando-as em *células deciduais.*
- Redução da contratilidade da camada muscular lisa do útero gravídico, *evitando contrações.*

- Indução da secreção de fluido ricos em nutrientes pelo epitélio das tubas uterinas que *nutrem o zigoto* antes da implantação.
- Promoção do desenvolvimento dos *alvéolos das mamas*.

Somatomamotropina Coriônica Humana

A somatomamotropina coriônica humana é o terceiro hormônio placentário e começa a ser secretado pela placenta na quinta semana de gravidez. A função específica desse hormônio permanece desconhecida, apesar dele ter efeito metabólico semelhante ao do hormônio de crescimento. Ele reduz a sensibilidade tecidual à insulina e diminui a utilização de glicose. A somatomamotropina coriônica humana também promove a liberação de ácidos graxos das reservas de gordura.

Parto (p. 1068)

Aumento da Excitabilidade Uterina Próximo ao Parto

O *parto* é o processo do nascimento do bebê. Ao final da gravidez, o útero torna-se progressivamente mais excitável até que desenvolve contrações rítmicas tão fortes que o bebê é expelido. As mudanças hormonais e as características mecânicas do útero e do seu conteúdo contribuem para o aumento da contratilidade uterina.

Os Hormônios Aumentam a Contratilidade Uterina.

A partir do sétimo mês de gravidez, a taxa de progesterona se mantém constante, enquanto a taxa de secreção de estrogênio continua a aumentar. Apesar de a progesterona reduzir a contratilidade da musculatura uterina, o estrogênio tem efeito oposto. *Devido ao aumento da relação estrógeno-progesterona durante as últimas semanas da gravidez, ocorre um aumento da excitabilidade do útero*.

A *ocitocina*, que é secretada pela neuro-hipófise, pode causar contrações uterinas. Durante as últimas semanas de gravidez, há um aumento nos receptores de ocitocina nas células da musculatura lisa uterina, o que aumenta a intensidade da resposta para uma determinada concentração de hormônio. No momento do parto, a concentração de ocitocina aumenta consideravelmente acima do normal. Assim, acredita-se que a ocitocina contribua para o mecanismo do parto.

Distensão do Útero e do Colo Uterino Aumenta a Contratilidade Uterina.

A distensão da musculatura lisa aumenta a sua excitabilidade. O tamanho do feto ao final da gravidez proporciona uma distensão contínua do útero, e os movimentos fetais durante o seu desenvolvimento proporcionam distensões intermitentes em porções da parede de musculatura lisa do órgão. O colo uterino torna-se bastante distendido à medida que o fim da gravidez se aproxima. As contrações iniciam por distensões dessa parte do útero e pode se espalhar por todo o corpo uterino. Além disso, as contrações e distensões

do colo uterino desencadeiam reflexos que causam liberação de ocitocina pela neuro-hipófise.

O Início do Trabalho de Parto – um Mecanismo de Retroalimentação Positiva para o seu Desencadeamento

A partir do sexto mês de gravidez, o útero sofre episódios periódicos de contrações rítmicas fracas e lentas, chamadas de *contrações de Braxton-Hicks*. À medida que a gravidez continua, a frequência e intensidade dessas contrações aumentam. Em um momento específico, ocorre uma contração que é suficientemente forte, e a musculatura do útero fica suficientemente excitável, de maneira que o efeito da contração aumenta ainda mais a excitabilidade do útero; assim, após alguns minutos, ocorre outra contração. Se a segunda contração for mais forte do que a primeira, ocorre uma excitabilidade ainda maior do útero, seguida por uma contração ainda mais forte. Tal *ciclo de retroalimentação positiva* parece controlar o trabalho de parto. O ciclo continua a intensificar a força das contrações até que o parto finalmente aconteça.

Lactação (p. 1070)

Altos Níveis de Estrogênio e Progesterona durante os Últimos Meses de Gravidez Promovem as Alterações do Desenvolvimento Final das Mamas que as Preparam para a Lactação.

Esses hormônios não estimulam a produção de leite pelas células alveolares. A formação do leite é induzida pelos

efeitos da prolactina, um hormônio produzido pela adeno-hipófise que é secretado em concentrações crescentes durante a gravidez. O efeito estimulante da prolactina é inibido pelas altas concentrações de estrogênio e progesterona secretados pela placenta, assim, não há formação de leite até o parto do bebê. Quando as concentrações de estrogênio e progesterona caem, o efeito estimulante da prolactina promove a produção de leite pelas células alveolares, o qual se acumula nos alvéolos e nos ductos das mamas.

O Estímulo Mecânico Associado à Sucção Desencadeia um Reflexo no Hipotálamo, Liberando Ocitocina a partir da Neuro-Hipófise.

A ocitocina chega às mamas via corrente sanguínea e induz a contração das *células mioepiteliais* que estão ao redor dos ductos mamários. A contração aumenta a pressão do leite que preenche os ductos, fazendo com que o leite flua pelos mamilos até o bebê. O leite normalmente só é ejetado a partir da mama quando o bebê suga o mamilo.

Depois do parto, a concentração de prolactina tende a diminuir a níveis antes da gravidez. A estimulação dos mamilos associada à sucção, entretanto, aumenta a liberação da prolactina, que, por sua vez, estimula a produção do leite. Quanto maior a duração da sucção, maior a resposta da prolactina e maior a quantidade de leite produzida pela mama. Esse sistema de controle por retroalimentação, regulado pelo desejo do bebê pelo leite e pela duração da sucção, proporciona um suprimento bem regulado de leite para o bebê do momento do seu nascimento até 1 ano ou mais após o nascimento, quando a sua necessidade por leite já aumentou

bastante. Quando o bebê deixa de ser amamentado, o sinal para a secreção de prolactina cessa, e a produção de leite diminui rapidamente.

A prolactina é regulada pela liberação do *hormônio inibidor da prolactina* (PIH) pelo hipotálamo, que se acredita ser a *dopamina*. Os valores elevados de dopamina liberados pelo hipotálamo inibem a secreção de prolactina pela hipófise.

Durante o período de amamentação, o ciclo ovariano da mãe é interrompido, assim, a ovulação e a menstruação deixam de ocorrer por alguns meses após o parto. A causa para esse efeito é desconhecida.

O leite materno humano é composto por 88,5% de água, 3,3% de gordura, 6,8% de lactose, 0,9% de caseína e por outras proteínas e minerais. Quando uma mulher está amamentando intensamente para suprir a necessidade de um bebê grande e em rápido crescimento, ela pode perder de 2 a 3 g de fosfato de cálcio no leite por dia. Isso pode levar a uma depleção de cálcio dos ossos da mãe se ela não seguir uma dieta cuidadosamente controlada e que seja rica em cálcio.

CAPÍTULO 83

Fisiologia Fetal e Neonatal

Crescimento e Desenvolvimento Funcional do Feto (p. 1075)

Sistema Circulatório.

O coração começa a bater na quarta semana após a fertilização, o que é mais ou menos o período em que as primeiras hemácias não nucleadas são produzidas. Durante os primeiros 2/3 da gravidez, as hemácias são produzidas fora da medula óssea; somente durante os 3 últimos meses de gravidez é que a maioria das hemácias passa a ser produzida na medula óssea.

Sistema Respiratório.

Apesar de tentativas de movimentos respiratórios acontecerem durante o primeiro e segundo trimestres, os movimentos

respiratórios são inibidos durante os 3 últimos meses da gravidez. Essa inibição evita que os pulmões se encham de resíduos do líquido amniótico.

Sistema Nervoso.

A organização do sistema nervoso central é finalizada nos primeiros meses da gravidez, mas o desenvolvimento completo e mesmo a mielinização completa não ocorrem até depois do parto.

Trato Gastrointestinal.

Na metade da gravidez, o feto ingere líquido amniótico e excreta *mecônio* a partir do trato gastrointestinal. O mecônio é composto de resíduos do líquido amniótico e de produtos residuais e de *debris* de epitélio do trato gastrointestinal. Durante os últimos 2 a 3 meses de gravidez, as funções do trato gastrointestinal estão prontas para ocorrer.

Rins.

Os rins do feto começam a produzir a urina no segundo trimestre e o ato de urinar começa a acontecer durante a segunda metade da gravidez. O desenvolvimento anormal dos rins ou o comprometimento grave da função renal no feto reduz enormemente a formação de líquido amniótico (*oligoidrâmnio*) e pode levar ao óbito fetal. A capacidade dos rins em regular corretamente a composição dos líquidos extracelulares é muito pouco desenvolvida no feto e permanece dessa forma até muitos meses após o nascimento.

Metabolismo Fetal.

O feto usa principalmente glicose para obter energia e possui uma grande capacidade de armazenar gordura e proteína, sendo que grande parte da gordura é sintetizada a partir da glicose em vez de ser absorvida diretamente do sangue materno.

O feto médio acumula cerca de 22,5 g de cálcio e 13,5 g de fósforo durante a gravidez. Cerca de metade desse acúmulo acontece nas últimas 4 semanas antes do nascimento, coincidindo com o período de rápida ossificação dos ossos fetais e com o período de rápido ganho de peso do feto.

Ajustes do Bebê à Vida Extrauterina (p. 1077)

O início da Respiração.

Normalmente, o bebê começa a respirar segundos após o parto. O estímulo para a súbita ativação do sistema respiratório provavelmente inclui a hipoxia ocorrida durante o parto e a pele subitamente resfriada pela face exposta ao ar. O ritmo respiratório normal é atingido em menos de 1 minuto após o nascimento, apesar de, em alguns casos, ocorrer um atraso no início da respiração. Os recém-nascidos podem tolerar 8 a 10 minutos sem respirar antes que ocorra um comprometimento cerebral permanente; nos adultos, a ocorrência de um dano grave ou morte acontece se a interrupção da respiração permanecer por 4 a 5 minutos.

Expansão dos Pulmões ao Nascimento.

A tensão superficial dos pulmões cheios de fluido mantém os alvéolos colapsados ao nascimento. É necessária uma pressão inspiratória negativa de aproximadamente 25 mmHg nos pulmões para opor-se aos efeitos dessa tensão superficial. Ao nascer, as primeiras inspirações são poderosas e capazes de criar até 60 mmHg de pressão negativa no espaço intrapleural.

Reajustes Circulatórios ao Nascimento (p. 1078)

Duas mudanças principais ocorrem na circulação fetal ao nascimento:

- Uma *duplicação da resistência vascular sistêmica*, que é resultado da perda da placenta, pois esta possui uma resistência vascular muito baixa. Isso aumenta a pressão aórtica, bem como a pressão no ventrículo esquerdo e átrio esquerdo.
- Uma *diminuição em cinco vezes da resistência vascular pulmonar*, que é resultado da expansão dos pulmões logo após a primeira inspiração. Como resultado, a pressão arterial pulmonar, a pressão ventricular direita e a pressão atrial direita diminuem.

Após essas mudanças iniciais, muitas outras alterações também ocorrem:

- O *forame oval, que se localiza entre as artérias direita e esquerda, fecha-se* devido à maior pressão do lado esquerdo do que do lado direito.

- O *ducto arterioso entre a artéria pulmonar e a aorta descendente se fecha.*
- O *ducto venoso se fecha.* Durante a vida fetal, ele carreia o sangue a partir da veia umbilical e o sangue portal do abdômen do feto diretamente para a veia cava inferior, desviando do fígado fetal.

Com esses ajustes, a circulação fetal é transformada em questão de horas na circulação de recém-nascido.

Problemas Funcionais Especiais do Recém-Nascido (p. 1080)

Nos recém-nascidos, a maioria dos sistemas de controle cardiovascular, hormonal e neurogênicos é pouco desenvolvida e frequentemente instável.

Sistema Respiratório.

Devido à capacidade funcional residual dos pulmões relativamente pequena (menos da metade da capacidade de um adulto em relação ao volume por quilograma de peso corporal), uma taxa de metabolismo relativamente alta, e a imaturidade dos componentes neurogênicos do sistema de controle respiratório, a concentração de gases sanguíneos é muito variável durante as primeiras semanas de vida.

Circulação.

O *volume sanguíneo* ao nascimento é normalmente cerca de 300 mL. Se o bebê permanecer preso à placenta por alguns minutos após o nascimento, aproximadamente 75 mL de

sangue adicional podem entrar no sistema circulatório do bebê, o que equivale a uma transfusão de cerca de 25% do seu volume sanguíneo. Esse excesso pode contribuir para uma elevação da pressão atrial esquerda e uma tendência a desenvolver um edema pulmonar.

Função Hepática.

A *bilirrubina* formada pela quebra da hemoglobina das hemácias é normalmente excretada pelo fígado na bile conjugada com ácido glicorônico; entretanto, o fígado do recém-nascido não tem capacidade de conjugar a bilirrubina na velocidade ideal da sua geração. Como resultado, a concentração sanguínea de bilirrubina se eleva nos primeiros 3 dias após o nascimento e depois retorna ao normal à medida que o fígado melhora a sua capacidade de conjugação. Essa condição é chamada de *hiperbilirrubinemia fisiológica* e pode ser vista em alguns casos como uma leve icterícia da pele e das escleróticas dos olhos do bebê.

Além dos possíveis problemas associados à conjugação da bilirrubina, a função hepática limitada durante os primeiros dias de vida pode levar a uma dificuldade em sintetizar quantidades adequadas de proteína para manter a pressão coloidosmótica, quantidade adequada de glicose e a quantidade necessária de fatores de coagulação. Essas limitações potenciais da função hepática diminuem durante as primeiras semanas de vida pós-natal.

Balanço Hídrico e Função Renal.

A taxa de renovação do líquido corporal do recém-nascido é sete vezes maior do que a de um adulto. Além disso, a taxa

metabólica por quilograma de peso de um recém-nascido é duas vezes maior do que a de um adulto. Esses e outros fatores podem contribuir para os problemas do recém-nascido com relação à regulação do balanço de fluidos corporais, concentração de eletrólitos, pH e pressão coloidosmótica.

Digestão e Metabolismo.

A capacidade de absorção gastrointestinal e a função hepática relacionada à digestão dos recém-nascidos são limitadas das seguintes formas:

- *A absorção de amido* é limitada pela baixa secreção da amilase pancreática, que quebra os carboidratos complexos em moléculas de amido.
- *A absorção de gordura* não é tão eficiente nos recém-nascidos como em crianças mais velhas.
- Em muitos recém-nascidos, *a capacidade gliconeogênica* do fígado não é suficiente para manter a concentração de glicose no sangue em valores normais por longos períodos após a alimentação. É importante que o recém-nascido seja frequentemente alimentado.

Todas essas limitações gastrointestinais são exacerbadas nos bebês prematuros. A capacidade limitada em absorver amido e gordura fica pior quando bebês prematuros ou recém-nascidos são alimentados com leite de origem bovina. Os carboidratos e as gorduras do leite materno humano são mais bem digeridos do que outras fontes de nutrição de origem animal ou fórmulas preparadas.

A *taxa metabólica basal* do recém-nascido em relação ao peso corporal é duas vezes maior do que a dos adultos, e a relação entre área de superfície corporal e massa corporal é muito maior nos recém-nascidos do que nos adultos. Como resultado, o controle da temperatura corporal é relativamente instável, em especial, em bebês prematuros.

UNIDADE XV
Fisiologia do Esporte

CAPÍTULO 84

Fisiologia do Esporte

Alguns dos esforços normais do dia a dia aos quais o corpo é exposto chegam mesmo a se aproximar dos esforços extremos do exercício pesado. Por exemplo, a taxa metabólica aumenta em cerca de 100% em uma pessoa com febre alta, mas o metabolismo de um corredor de maratona pode aumentar 2.000% acima do normal durante uma corrida.

Homens e Mulheres Atletas (p. 1089)

A massa muscular total do corpo influencia enormemente a força muscular, ventilação pulmonar e débito cardíaco, cujos valores, em mulheres, são 2/3 a 3/4 dos valores encontrados em homens. Se medidos em termos de força por centímetro quadrado de área transversal, entretanto, uma mulher pode alcançar a mesma força máxima de contração que o homem: 3 a 4 kg/cm^2. Muito da diferença no desempenho atlético de homens e mulheres é devido à menor quantidade de massa muscular em mulheres.

A *testosterona* é a responsável primária pela massa muscular aumentada dos homens e apresenta fortes *efeitos anabólicos* sobre a deposição de proteína, em especial, nos músculos. Mesmo um homem não atleta pode ter 40% mais massa muscular do que sua contraparte feminina. Em comparação, o *estrogênio* em mulheres provoca aumento da deposição de gordura nas mamas e no tecido subcutâneo. A mulher não atleta pode ter cerca de 27% de gordura corporal em contraste com 15% de gordura corporal em um homem não atleta. Além disso, a testosterona promove alguma agressividade, que pode ter importância em alguns eventos atléticos.

Os Músculos Durante o Exercício (p. 1089)

A *Força Contrátil* de um Músculo É Diretamente Relacionada ao seu Tamanho.

Uma pessoa com grandes músculos é geralmente mais forte do que outra com músculos menores. O músculo mais forte do corpo é o músculo do quadríceps, que tem uma área transversal de até 150 cm^2 com uma força contrátil máxima de 525 kg. Quando um atleta usa o músculo quadríceps para levantar, uma grande quantidade de esforço é aplicada sobre o tendão patelar. Essa ou qualquer outra atividade altamente cansativa gera muito esforço sobre articulações, tendões, músculos e ligamentos. A *força de sustentação* de um músculo é cerca de 40% maior do que a força contrátil máxima e é a força necessária para alongar um músculo após sua contração.

A *Potência* de um Músculo É a Quantidade de Trabalho que Pode Ser Realizado por Unidade de Tempo.

A potência é determinada não apenas pela força muscular, mas também pela distância que o músculo se contrai e o número de vezes em que ele se contrai a cada minuto; isso é normalmente medido em quilograma metros por minuto. A Tabela 84-1 mostra que a potência muscular é muito alta durante os primeiros 8 a 10 segundos do exercício e então cai.

Tabela 84-1 Potência Muscular Durante o Exercício

Tempo	Potência Muscular (kg-m/min)
Primeiros 8 a 10 segundos	7.000
Minuto seguinte	4.000
30 minutos seguintes	1.700

Um pico grande de potência ocorre em uma corrida como a dos 100 metros rasos (Tabela 84-1), mas, em uma corrida de longa distância, níveis de potência muito menores estão presentes – cerca de 1/4. A velocidade alcançada em uma prova de 100 metros rasos, entretanto, é apenas cerca

de 1,75 vezes maior do que a alcançada em uma corrida de 10.000 metros.

A *Resistência* Depende do Aporte Nutricional para o Músculo.

Como se vê na Tabela 84-2, uma pessoa com uma dieta rica em carboidratos armazena mais glicogênio nos músculos, o que aumenta a sua resistência em velocidades típicas de corrida de maratona. É por isso que os maratonistas comem grandes quantidades de carboidrato, como macarrão, na véspera da corrida.

Tabela 84-2 Efeitos do Armazenamento do Glicogênio nos Exercícios de Resistência

Dieta	Glicogênio Armazenado no Músculo (g/kg de músculo)	Tempo de Resistência à Velocidade de Maratona
Rica em carboidrato	40	240
Mista	20	120
Rica em gordura	6	85

Sistemas Metabólicos Musculares Durante o Exercício

As fontes básicas de energia para contração muscular são as seguintes:

- *Sistema fosfagênico*, que consiste de trifosfato de adenosina (ATP) e fosfocreatina.
- *Sistema glicogênio-ácido lático.*
- *Sistema aeróbio.*

O ATP É a Fonte Básica de Energia para Contração Muscular.

O ATP, que consiste de adenosina com três ligações de fosfato de alta energia anexadas a ela, supre as necessidades energéticas de curto prazo das fibras musculares. O ATP é convertido em difosfato de adenosina (ADP) pela remoção de um radical de fosfato de alta energia; isso faz liberar 7.300 calorias por mole de ATP. Essa energia é utilizada para contração muscular à medida que o ATP se combina com os filamentos de miosina. A remoção de outro radical de fosfato converte o ADP em monofosfato de adenosina (AMP) e fornece outras 7.300 calorias por mole de ADP.

A quantidade de ATP presente no músculo sustenta a contração muscular máxima por apenas 3 segundos, mas o sistema fosfocreatina também fornece energia. A combinação do ATP celular com o sistema fosfocreatina é chamada de *sistema de energia fosfagênica*.

A *fosfocreatina* (ou *creatina fosfato*) é a combinação de creatina e um radical de fosfato conectado a uma ligação de

fosfato de alta energia, a qual, uma vez quebrada, proporciona 10.300 calorias por mole. Esse sistema é ainda mais importante pelo fato de as células musculares terem de duas a quatro vezes mais fosfocreatina do que o ATP.

A fosfocreatina combina-se reversivelmente com ADP para formar ATP e creatina na célula. Esse sistema de energia fosfagênica, entretanto, por si só fornece energia bastante para apenas 8 a 10 segundos de contração muscular máxima, ou seja, energia quase que suficiente para uma corrida de 100 metros rasos.

O Sistema Glicogênio-Ácido Lático Fornece Energia através do Metabolismo Anaeróbio.

O glicogênio armazenado no músculo rapidamente se divide em moléculas de glicose que podem ser utilizadas para gerar energia. A etapa inicial desse processo é chamada de *glicólise*; ela ocorre sem o uso de oxigênio e é chamada de *metabolismo anaeróbio*. O glicogênio nesse processo é convertido principalmente em ácido lático e fornece quatro moléculas de ATP para cada molécula de glicose. Uma vantagem desse sistema glicogênio-ácido lático é que ele forma ATP 2,5 vezes mais rapidamente do que o metabolismo oxidativo na mitocôndria. O sistema fornece energia suficiente para contração muscular máxima por 1,3 a 1,6 minutos.

Para períodos mais longos de utilização muscular, a energia para a contração muscular deve ser fornecida através do sistema aeróbio. Nesse sistema, glicose, ácidos graxos e aminoácidos são oxidados na mitocôndria para formar ATP.

A Recuperação dos Sistemas Energéticos após Exercício Exige Oxigênio.

Após o término do exercício, as fontes de energia do músculo devem ser reconstituídas. O ácido lático formado durante o exercício é convertido em ácido pirúvico e então metabolizado oxidativamente ou reconvertido em glicose (principalmente no fígado). A glicose extra no fígado forma o glicogênio, que repõe o glicogênio armazenado nos músculos.

O sistema aeróbio é também reabastecido após o exercício por dois meios:

- *O aumento da respiração que ocorre após o exercício repõe o débito de oxigênio.* O débito de oxigênio é a falta de oxigênio armazenado no corpo sob a forma de ar nos pulmões, dissolvido em líquidos corporais e combinado com hemoglobina e mioglobina.
- *O glicogênio é reposto no músculo.* Esse processo pode levar dias para ser completado após exercícios extremos e de longa duração, sendo o tempo de recuperação altamente dependente da dieta do indivíduo. Um indivíduo com uma dieta rica em carboidratos repõe os estoques de glicogênio muscular muito mais rápido do que outro submetido a uma dieta mista ou rica em gordura.

O Treinamento de Resistência Aumenta Significativamente a Força Muscular

Se os músculos forem exercitados sem carga, mesmo que por horas, ocorre muito pouco aumento de força. Entretanto, se

os músculos forem contraídos com, pelo menos, 50% da força máxima algumas vezes por dia, três vezes por semana, ocorre um aumento ótimo da força muscular, e a massa muscular aumenta por meio de um processo chamado de *hipertrofia muscular*. A maior parte da hipertrofia é causada por um aumento no tamanho das fibras musculares, mas o número de fibras aumenta moderadamente. Outras alterações ocorrem no músculo durante o treinamento, inclusive o seguinte:

- Aumento do número de miofibrilas.
- Um aumento de até 120% nas enzimas mitocondriais.
- Um aumento de 60% a 80% nos componentes do sistema de energia fosfagênica.
- Um aumento de 50% no glicogênio armazenado.
- Um aumento de 75% a 100% nos triglicerídios armazenados.

Fibras Musculares de Contração Rápida e de Contração Lenta e os Vários Tipos de Exercício

As fibras musculares de contração rápida dão ao indivíduo a capacidade de contrair seus músculos rapidamente e com força. *As fibras de contração lenta* são utilizadas para atividade prolongada dos músculos da porção inferior da perna. As diferenças entre as fibras de contração rápida e as de contração lenta incluem as seguintes:

- As fibras de contração rápida têm um diâmetro cerca de duas vezes maior.

- As enzimas que liberam energia dos sistemas de energia fosfagênica e glicogênio-ácido lático são duas a três vezes mais ativas nas fibras de contração rápida.
- As fibras de contração lenta são mais utilizadas para exercícios de resistência usando o sistema de energia aeróbia; há mais mitocôndrias em fibras de contração lenta que em fibras de contração rápida.
- As fibras de contração lenta contêm mais mioglobina, que é uma substância semelhante à hemoglobina que se combina com o oxigênio no músculo.
- A densidade capilar ao redor das fibras de contração lenta é maior do que nas fibras de contração rápida.

As fibras de contração rápida geram grande quantidade de força em um curto período de tempo, como durante uma corrida de velocidade. Ao contrário, as fibras de contração lenta são usadas para exercícios de resistência, como maratonas.

A Respiração Durante o Exercício (p. 1095)

O Consumo Máximo de Oxigênio Aumenta Durante o Treinamento Atlético.

O consumo máximo de oxigênio de um indivíduo do sexo masculino médio não treinado é de 3.600 mL/min; esse número aumenta para 4.000 mL/min no homem com treinamento atlético e a 5.100 mL/min no maratonista homem. O consumo máximo de oxigênio aumenta durante o treinamento, mas os altos valores verificados nos maratonistas podem ser, em parte, determinados geneticamente por fatores

como grande capacidade pulmonar em relação ao tamanho do corpo e força dos músculos respiratórios.

Ao exercício máximo, a ventilação pulmonar é 100 a 110 L/min, mas a capacidade respiratória máxima excede esse valor em 50%. Os pulmões possuem um mecanismo de segurança interno que pode ser útil se o exercício for executado (1) em alta altitude; (2) em ambiente quente; ou (3) com a presença de alguma anormalidade no sistema respiratório.

A Capacidade Pulmonar de Difundir Oxigênio Aumenta em Atletas.

A capacidade de difusão de oxigênio é a taxa pela qual o oxigênio se difunde no sangue a partir dos alvéolos, medindo-se a pressão do oxigênio em milímetros de mercúrio. Durante o exercício, a capacidade de difusão aumenta em um não atleta de um valor de repouso de 23 mL/min/mmHg para 48 mL/min/mmHg. A capacidade de difusão aumenta durante o exercício, especialmente por causa da abertura dos capilares pulmonares pouco perfundidos, que dão uma maior área de superfície para a difusão de oxigênio.

O Sistema Cardiovascular Durante o Exercício (p. 1096)

Como foi abordado no Capítulo 20, o fluxo sanguíneo através do músculo durante o exercício aumenta até 25 vezes em relação ao normal. A maior parte do fluxo sanguíneo ocorre entre contrações porque os vasos sanguíneos são comprimidos durante o processo contrátil. Um aumento na

pressão arterial durante o exercício aumenta diretamente o fluxo. O estiramento das paredes arteriolares pelo aumento da pressão reduz a resistência vascular e aumenta muito mais o fluxo.

O Treinamento Atlético Aumenta o Volume Sistólico e Reduz a Frequência Cardíaca em Repouso.

Se uma pessoa normal começa um treinamento atlético extensivo do tipo aeróbio, tanto o tamanho do coração quanto o débito cardíaco máximo aumentam. O *volume sistólico* aumenta, e a frequência cardíaca em repouso diminui. A Tabela 84-3 mostra os resultados do treinamento. Observe que o volume sistólico aumenta apenas 50% durante o exercício máximo em um maratonista, e a frequência cardíaca aumenta 270%. O débito cardíaco pode ser calculado a partir dos dados da Tabela 84-3 através da seguinte fórmula:

Tabela 84-3 Comparação do Débito Cardíaco entre Maratonistas e Não Atletas

Condição	Volume Sistólico (mL)	Frequência Cardíaca (batimentos por minuto)
Em repouso		
Não atleta	75	75

Maratonista	105	50
Máxima		
Não atleta	110	195
Maratonista	162	185

$$\text{Débito Cardíaco} = \text{Volume Sistólico} \times \text{Frequência Cardíaca}$$

O aumento da frequência cardíaca propicia uma proporção de aumento do débito cardíaco muito maior no maratonista do que o aumento do volume sistólico.

O Coração Limita a Quantidade de Exercício que se Pode Fazer.

Durante o exercício máximo, o débito cardíaco fica a 90% de sua capacidade máxima, mas a ventilação pulmonar só chega a 65% do seu máximo. O sistema cardiovascular habitualmente limita a quantidade de exercício que pode ser realizado.

Em qualquer tipo de doença cardíaca, o débito cardíaco máximo diminui, limitando a quantidade de exercício que pode ser realizada. Qualquer tipo de doença respiratória que limita severamente a ventilação pulmonar ou a capacidade de difusão de oxigênio também limita o exercício.

O Calor Corporal Durante o Exercício (p. 1098)

O corpo produz uma grande quantidade de calor durante o exercício, e problemas com a eliminação desse calor do corpo podem limitar o exercício. Condições quentes e úmidas limitam a perda de calor e podem levar à *insolação*; os sintomas são náusea, fraqueza, cefaleia, sudorese profusa, confusão, tontura, colapso e desmaio. A pessoa é tratada reduzindo-se a sua temperatura corporal o mais rapidamente possível.

A desidratação também ocorre em condições quentes e úmidas durante o exercício e podem provocar náusea, câimbras e outros efeitos. O tratamento consiste na reposição de líquidos, sódio e potássio.

Índice

Nota: números de páginas seguidos por *f* indicam figuras e *t* indicam tabelas.

A

Acalasia, do esôfago, 502

Aceleração, sensibilidade do aparelho vestibular à, 423-425

Acetazolamida, 249t

Acetil-CoA carboxilase, 593, 594, 596

Acetil-coenzima A (acetil-CoA), 17, 460
- ácido acetoacético da, 518-519
- conversão de ácido pirúvico em, 511
- degradação no ciclo do ácido cítrico, 511
- no metabolismo de ácidos graxos, 519, 520
  - insulina e, 593, 594
  - β-oxidação e, 518, 530, 594

Acetilcolina
- como neurotransmissor, 348, 460, 467
- constrição da árvore bronquiolar e, 297
- doença de Alzheimer e, 457

dor elicitada pela, 367
efeito de fármacos na, 466-467
efeitos cardíacos da, 76
músculo liso gastrointestinal e, 478
na doença de Huntington, 436-437
na junção neuromuscular
do músculo esquelético, 32, 47, 53, 55
do músculo liso, 60
na retina, 388
secreções digestivas estimuladas pela, 491, 493
síntese e secreção dos neurônios autonômicos, 460-461
sono REM e, 454

Acetilcolinesterase, 54, 348, 460

Acetona, 518-519

Ácido(s)
dor elicitada por, 367
forte *versus* fraco, 237, 238
metabólico, excesso de, 245
secreção gástrica de. *See* ácido hidroclorídrico
secreção tubular renal de, 201, 243-244

Ácido acetilsalicílico (aspirina), 245, 553

Ácido aceto, 526-527, 542

Ácido acetoacético, de gorduras, 245, 518-519

Ácido ascórbico (vitamina C), 544

Acido carbônico, 174, 468
remoção pelo sistema respiratório do, 236, 239, 320

Ácido cólico, 522

Ácido etacrínico, 206

Ácido fólico (pteroilglutâmico), 261, 263, 543

Ácido fórmico, 245

Ácido fosfórico, nas fitas de DNA, 20

Ácido gama-aminobutírico (GABA), 388, 436-437, 439, 449, 538t

Ácido gástrico. *See* ácido hidroclorídrico

Ácido glucurônico, 583

Ácido hialurônico, 108

Ácido hidroclorídrico, gástrico
- excesso, 491, 493-494
- na digestão proteica, 491, 493-494
- secreção de pepsinogênio estimulada pelo, 491
- secreção de secretina estimulada pelo, 493
- secreção do, 490, 503
  - estimulação pela gastrina da, 491
  - estimulação pela histamina da, 491
  - estimulação infecciosa da, 503
  - pelas células parietais, 490, 491
  - inibição do pH da, 491, 492
- úlcera relacionada com, 503, 505

Ácido lático
- angina pectoris e, 158-159
- contração muscular e, 50
- da glicólise anaeróbia, 514-515, 546, 639-640, 643

fluxo sanguíneo cerebral e, 132, 468
fluxo sanguíneo local e, 118, 153
no choque hipovolêmico, 174
reconversão em glicose, 546-547
zinco e, 544-545

Ácido pantotênico, 543

Ácido para-amino-hipúrico (PAH), 212

Ácido pirúvico, 17
contração muscular e, 50
conversão em acetil-coenzima A, 511, 593
fluxo sanguíneo cerebral e, 468
glicólise e, 511, 514-515, 516-517
tiamina e, 542
zinco e, 544-545

Ácido pteroglutâmico (fólico), 261, 263, 543

Ácido úrico, remoção placentária do, 625

Ácido 2-hidroxibutírico, 518-519

Ácidos biliares, 494, 497

Ácidos graxos, 516
absorção dos, 500, 516
betaoxidação dos, 12-13, 16-18, 518-519, 530, 594, 596
como fonte de energia
ácido acetoacético e, 518-519
conversão de carboidrato em, 519-520
insulina e, 594
degradação/oxidação mitocondrial de, 12-13, 16-18, 518

durante a gravidez, 627
regulação da liberação de, 521, 567
hormônios da glândula tireoide, efeito na, 577
deficiência de, vasodilatação causada por, 118
degradação hepática dos, 517-518, 594
difusão placentária dos, 625
efeitos da insulina nos, 593, 594
livres. *See* ácidos graxos livres
nas membranas celulares, oxidando radicais livres, impacto nos, 339
transporte no sangue, 516

Ácidos graxos livres
da digestão de triglicerídios, 493, 497, 498, 517
excesso de carboidratos e, 520
do tecido adiposo, 516, 567, 586

Acidose, 236, 244
balanço de potássio e, 224, 226
crônica, sistema tampão de amônia para, 243
íons hidrogênio na urina *versus* íons bicarbonato na, 242, 244
metabólica, 238-239, 244
balanço de cálcio e, 227
balanço de potássio e, 224
causas clínicas da, 244-245, 505, 598
correção renal da, 244-245
na falência renal crônica, 245, 253
respiratória, 238-239, 244
causas clínicas da, 239, 245-246
correção renal da, 244, 245

taxa de excreção líquida de ácido com, 243-244

Acidose tubular renal, 245

Acinesia, 435

Ácino, 591

Aclimatação
à alta altitude
mudanças hematológicas com, 336
mudanças pulmonares com, 321, 334, 336
a climas quentes, mecanismos de suor em, 551

Acloridria, 491, 503

Ações excitatórias, da estimulação autonômica, 461, 462-463, 477

Acomodação
do olho, 378, 462
em fibras sensoriais, 355

Acoplamento excitação-contração, 56, 59, 60-62, 66

Acromegalia, 569, 595

Acrossoma, 622

ACTH. *See* hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina)

Actina, 14, 19, 48, 412

Acuidade visual, 379-380
fotorreceptores e, 379, 382, 383
fóvea e, 379-380, 382

Adaptação à luz, retiniana, 354, 386-387, 389, 391

Adaptação ao escuro, retina, 386-387, 389, 391

Adenilil ciclase, 407, 444-445, 596

Adenilil ciclase-monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), 560, 579

Adenina, 20, 22, 23

Adeno-hipófise, 563. *See also* glândula hipofisária

Adenosina
  controle do fluxo sanguíneo e, 118, 153, 155
  gustação e, 404

ADH. *See* hormônio antidiurético (ADH, vasopressina)

Adipócitos, 516, 517, 519, 540

Adiposidade, estimativa de, 534

ADP. *See* difosfato de adenosina (ADP)

Adrenalectomia, 221

Afasia, 403, 442

Aflisia (caracol), sistema de memória da, 444-445, 445f

Agentes anti-inflamatórios, glicocorticoides como, 587

Agentes expansores de volume, 165

Aglutinação, 174, 178, 274, 280

Aglutininas, 279, 280

Aglutininogênios, tipo A *versus* B, 279

Agonistas colinérgicos, para o sono REM, 454

Agrupamento neuronal, 356
alvos de saída do, 356
campo receptor do, 356
convergência no, 358
divergência dos sinais de entrada e, 357-358
estimulação aferente do, 356, 358
fluxo sanguíneo cerebral e, 468
no córtex visual, 394
passagem de corrente através, 352
sinais excitatórios *versus* inibitórios transmitidos pelo, 358

Água. *Ver também item* fluido
absorção intestinal de, 498, 501
conservação renal de, diluição da urina com, 214-216, 218
conteúdo nas fezes de, 501
corporal total, 181, 182, 185t
da fosforilação oxidativa de hidrogênio, 512-513, 512f
da oxidação de carboidratos, 534
deficiência de, correção renal da, 214-217
sistema osmorreceptor-ADH para, 218, 219-221
efeito de resfriamento da, 550
excesso de, correção renal de, 213-214, 215f, 216-217, 231
sistema osmorreceptor-ADH para, 218
excreção renal de
angiotensina II, efeito na, 140
pressão arterial de longo prazo determinada pela, 145
fatores nervosos e hormonais na, 230-233

diurese de pressão e, 229
natriurese de pressão e, 229-230
concentração de urina com, 213-214
reabsorção tubular renal do, 205-207
ADH e, 210-211, 213, 214, 218, 570
angiotensina II, efeito na, 140, 141, 210, 221
peptídio natriurético atrial e, 211
pressão arterial, impacto na, 209
sistema osmorreceptor-ADH e, 218-219, 219, 221
nos capilares peritubulares, 201-205, 209
nas células, 9
no controle da pressão arterial. *See* sistema renal-fluido corporal
no fluido extracelular, 213
no sistema tampão bicarbonato, 237-239
perda evaporativa de, 550
pressão de vapor da
alveolar, 306, 307t, 333
na temperatura corporal, 306
retenção de
angiotensina II, efeito na, 140-141
causas da, 231-232
hipertensão relacionada com, 141-142
mudanças na ingestão de sal e, 234
secreção intestinal de, 495, 499

Água corporal total, 181, 182, 185t

Alanina, 597

Albumina, 516, 526
hormônios da glândula tireoide ligados à, 576

pressão osmótica coloidal da, 111
processamento de bilirrubina e, 532-533

Albuterol, 465

Alça néfrica, 194
concentração de urina e, 214-215, 217
diluição de urina e, 214, 215f
fluxo do filtrado glomerular através, 201
fluxo sanguíneo renal e, 192-193
reabsorção na, 205-206
segmento ascendente *versus* descendente e, 205-206
do cálcio, 227
do potássio, 224-225
do sódio, 204-205, 228
de água, 204-205
secreção na, de íon hidrogênio, 240, 241f

Alcalose, 236, 246
íons hidrogênio da urina *versus* íons bicarbonato na, 241-242
metabólica, 238-239, 246
balanço de cálcio e, 227
balanço de potássio e, 224
causas clínicas da, 246-247, 505
correção renal da, 246
respiratória, 238-239, 246, 247
causas clínicas da, 239, 247
correção renal da, 246, 247
taxa líquida de excreção ácida com, 243-244

Álcool

condições clínicas associadas com, 245, 372, 504
secreção de hormônio antidiurético e, 220t, 571
solubilidade lipídica do, 11, 32, 472

Aldosterona
absorção de sódio aumentada pela, 499, 584
angiotensina II, efeitos na, 141, 221, 581, 584-585
anormalidades da, 589-590
antagonismo da, 207
balanço de potássio e, 210, 223-224, 224t, 226, 584, 585
balanço de sódio e,
durante a transpiração, 551
na excreção renal, 232
perda de secreção, impacto na, 221, 232
biossíntese de esteroides, papel da, 582-583
curva de rendimento renal e, 136
excesso de, 232, 246
excreção hepática de, 532
fluido extracelular e, 221
liberação de, na falência cardíaca, 162
ligação à proteína plasmática da, 583
reabsorção tubular renal e, 210-221, 584
secreção e regulação da, 583-584, 585
síntese da, 558, 581, 583-584
transporte eletrolítico em outros órgãos e, 584

Aldosterona sintase, 581, 582f, 584

Aldosteronismo primário, 589-590

Aleitamento materno. *See* lactação

Alergia, 269, 278, 587

Alfaglicerol fosfato, 519, 520, 594

Alimento(s), 496. *See also* nutrientes
aminoácidos supridos pelos, 526-527
digestão dos. *See* digestão
disponibilidade inadequada de, 541
energia dos, 518, 534, 547
aproximada dos, 534
através da oxidação celular, 509
controle autonômico do, 461
durante a gravidez, 625, 627
hormônios da glândula tireoide, efeito na, 577
métodos para determinação, 535
energia mitocondrial e, reação química de oxigênio com, 12-13, 16, 50
energia para processamento, 546, 548
esvaziamento gástrico e, 486
índice de utilização dos, 535
ingestão de. *See* ingestão
não digeridos, nas fezes, 501
ricos em potássio, 223
ricos em proteína, fluxo sanguíneo renal e, 200
sabor doce dos, 404
secreções gastrointestinais misturadas com, 485-486, 489
textura dos, 404
transporte e mistura dos, no trato alimentar, 484-488

Aloenxerto, 280

Alta altitude
aclimatação à
capacidade de difusão pulmonar e, 334, 336

ventilação alveolar e, 321, 334
mudanças hematológicas com, 336
efeitos fisiológicos da, 247, 264
hipoxia na, 334, 336
P_{CO_2} alveolar na, 333, 335t, 334
P_{O_2} alveolar na, 333-334, 335t
treinamento atlético e, 641

Altura, do corpo, em índice de massa corporal, 534

Alvéolo(s)
das glândulas mamárias, 571-572, 626, 628
pulmonares
circulação linfática dos, 298
colapso dos, 292, 293, 327, 631
fluido intersticial nos, 302-303. *See also* edema pulmonar
fluido nos, 326-327. *See also* pneumonia
instabilidade *versus* estabilidade, fatores que influenciam, 293
no fluxo expiratório máximo, 323-324, 325f
tensão de superfície dos, 293, 631
tensão de superfície, força elástica da, 292, 293
troca gasosa nos, 308

Ambenônio, 466

Ambiente
externo
coordenação espacial para movimentos no, 435
na fisiologia do esporte, 641, 643
na regulação da temperatura comportamental, 552

perda de calor relacionada com, 549-550, 551
interno
controle da, 1-8. *See also* fisiologia
fluido extracelular como, 3-5
temperatura corporal e. *See* temperatura
obesidade e, 540

Ameaças, movimentos em resposta às, 434-435

Amidos. *See also* carboidratos
absorção neonatal dos, 633
digestão dos, 496, 500

Amígdala, 408, 449, 452, 539

Amilase ±-, 459-460, 489, 492, 496, 633

Amilina, secreção pelas células beta da, 591

Amilorida, 207, 249t

Aminoácidos
absorção dos, 525
hormônios, efeitos nos, 567, 593, 594
livres, 500
armazenamento dos, 525-526, 527-528
como fonte de energia, 526, 527, 528, 534, 577
conjugação dos, 525
deaminação dos, 527, 531
difusão facilitada dos, 33, 500, 525
efeitos do cortisol nos, 586
essencial *versus* não essencial, 526-527, 531, 534
fluxo sanguíneo e, 118, 200
interconversão no fígado, 527, 531, 596

no fluido extracelular, 183t
no fluido intracelular, 183t
no sangue, 525, 527-528
aumentado, hormônio de crescimento estimulado pelos, 569
equilíbrio entre proteínas e, 525-526
nos hormônios hipotalâmicos hipofisários, 564, 565t
nos hormônios proteicos, 558
pontes peptídicas dos, 23-24, 525
proteína como fonte de, 497, 525-526
reabsorção tubular renal dos, 204, 205-207
reação química do oxigênio com, 12-13, 16-18, 548
secreção de glucagon e, 591-592, 596, 597
secreção de insulina estimulada pelos, 595
síntese de glicose/glicogênio a partir dos, 191, 526, 527
síntese de gordura a partir dos, 526, 527
transporte ativo dos, 37, 525, 528
vitaminas no metabolismo dos, 542, 543

Aminopolipeptidase, 497

Amnésia, anterógrada, 446, 452

Amônia, 527, 531

Amorfossíntese, 364

Amplificadores, da transcrição gênica, 25

Amplitude do som, padrões de vibração induzidos pelo, 400

Ampola, 424

Anabolismo
efeitos do hormônio de crescimento no, 567-568, 595

hormônios miscelâneos e, 528, 586, 637
insulina e, 592, 594, 595

Anáfase, 28

Anafilaxia, 177, 269

Análise vetorial, cardíaca, 81-85. *See also* eletrocardiograma (ECG)

Androgênios
adrenal, 581, 588-589
disfunção na infertilidade, 612
estimulação pelo hormônio luteinizante dos, 612, 615-616

Androstenediona, 581, 588-589, 615-616

Anemia
aplásica, 263
características das CSV na, 263
célula falciforme, 263
débito cardíaco e, 149
hemolítica, 263
macrocítica, 543
megaloblástica, 263
na doença renal, 261
na falência renal crônica, 254
perda de sangue (hemorrágica), 263
perniciosa, 261, 491, 503, 543
valores de hematócrito na, 182

Anestesia, 32, 177, 472

Anfetamina, 465-466

Angina pectoris, 158-159, 168

Angiogênese, 122

Angiogenina, 121

Angioplastia coronariana, 159

Angiotensina I, 140

Angiotensina II
atividade cerebral controlada pela, 449
controle do fluxo sanguíneo local pela, 122
curva de rendimento renal e, 136
excreção de sódio e água controlada pela, 231-232, 233
na falência cardíaca, 161, 162
no choque hipovolêmico, 173
no controle da pressão arterial, 140-141, 145
osmolaridade do fluido extracelular e, 219, 221
reabsorção de sódio e água papel da, 140, 141, 210, 221
reabsorção tubular renal e, 210, 221
secreção de aldosterona regulada pela, 581
sede e, 219, 221t, 221, 472-473
taxa de filtração glomerular controlada pela, 198, 199
terapia com diurético e, 248

Angiotensinases, 140

Angiotensinogênio, 140

Anidrase carbônica, 317, 544-545

Anorexia, 541

Anorexia nervosa, 541

Antagonista do receptor de mineralocorticoide, 207, 210, 249t

Anticoagulantes, 285-286, 287

Anticódon, 23

Anticorpos
na fagocitose, 266
na imunidade adquirida, especificidade para linfócitos pré-formados, 272-273, 275, 277
na imunidade humoral, 274
aumento das células de memória dos, 273
proteínas G-globulinas como, 273, 274
sistema complemento, 274-275
na imunidade mediada por célula, 275, 276
na tipagem sanguínea, 279
porção constante *versus* variável dos, 274
secreção pelas células plasmáticas dos, 273, 277
sensibilização, 278

Anticorpos sensibilizantes, 278

Antidepressivos tricíclicos, 457

Antigenicidade, 271

Antígeno(s)
HLA, 281
na imunidade adquirida, 271, 272-273
na imunidade mediada por célula, 275, 276, 276f, 277
no sistema Rh, 280
tipo A e B, 279
transplantes e, 280, 281

Antígenos HLA. *See* complexo de antígeno de leucócito humano (HLA)

Antígeno M, na febre reumática, 167

Antiplasmina $\pm_2$-, 286

Antitrombina III, 285, 286, 287

Ânus
  controle neural do, 478-479, 488
  movimentos propulsores em direção ao, 480-482, 498

Aorta
  aumento da pressão na, 69-70, 71
  defeitos da, 143, 170
  pressão sanguínea na, 95
  velocidade do fluxo sanguíneo na, 94-95

Aparelho de Golgi, 10, 11-12, 357f, 500-501
  processamento de substâncias formadas no RE, 12, 15-16
  síntese de hormônio proteico/peptídico e, 558, 591-592

Aparelho justaglomerular, 120

Aparelho vestibular, 422, 423, 437
  ações reflexas do, 425
  conexões neuronais com SNC, 422, 428
  equilíbrio estático e, 423-424
  rotação da cabeça e, 424-425

Apêndice, dor referida do, 370

Apetite, 452, 536, 539, 541

Apoferritina, 262

Apolipoproteína E, 457

Apotransferrina, 262

Apraxia motora, 419

Aprendizagem
  através da comunicação. *See* linguagem
  efeitos dos hormônios da glândula tireoide na, 578
  processo de memória na, 446
  processo de pensamento na. *See* cognição

Aprosodia, motor *versus* sensorial, 442

Aquaporina, 570

Aqueduto de Silvius, 472

Ar
  atmosférico. *See* pressão atmosférica
  excesso nos pulmões, 324-326. *See also* enfisema
  expirado, pressão parcial de gás no, 307t, 308
  movimento do, perda de calor relacionada com o, 549, 550
  ondas de som no, 398, 399, 403
  pressurizado, para o mergulho profundo, 338, 339t, 340
  respiração, 292, 321-322, 333-334, 335t
  umidificado, 306-308

Ar do espaço morto
  ar expirado e, 307t, 308
  na ventilação alveolar, 295, 311
    no topo *versus* base dos pulmões, 311
    razão ventilação-perfusão e, 311, 312t

Ar expirado, pressões parciais gasosas no, 307t, 308

Ar pressurizado, para mergulho profundo, 338, 339t, 340

Arco aórtico, barorreceptores no, 130

Área de associação parieto-occipitotemporal, 440

Área de associação pré-frontal, 440, 441-442

Área de Broca, 419, 440, 441, 442, 469-470

Área de superfície
  da membrana respiratória, 309
  do corpo. *See* área de superfície corporal

Área de superfície corporal, 548, 633

Área de superfície pulmonar, diminuída, acidose respiratória relacionada com, 245-246

Área paraolfativa, no sistema límbico, 449

Área postrema, barreira hematoencefálica e, 472-473

Área pré-óptica do hipotálamo anterior, no controle da temperatura, 551

Área vasoconstritora, do bulbo, 126, 127f, 130

Áreas de associação
  de Wernicke, 441, 443, 469-470
  límbica, 440
  pré-frontal, 440, 441-442
  somatossensorial, I *versus* II, 362, 363, 364
  visual, 394, 395, 440

Áreas de Brodmann, 363, 393, 402

estudos baseados em lesões das, 364
função motora e, 418
movimentos oculares controlados pelas, 396, 419

Áreas de reconhecimento facial, 440

Áreas olfatórias, 408

Áreas sensoriais, do cérebro, 126, 363. *See also* córtex somatossensorial

Arginina, 597

Arritmias cardíacas, 86-90, 86. *See also* ritmo específico *p.ex.* fibrilação atrial

Arritmias sinusais, 86. *See also* bradicardia; *See also* taquicardia(s)

Artéria(s), 93
bloqueio da, desenvolvimento de vasos colaterais com, 122
cerebral, 470-471
complacência da, pressão de pulso e, 100
de órgãos sexuais femininos, 620
distensibilidade da, 99
dos rins, 192-193
estimulação simpática da, 125
pH sanguíneo normal na, 236
renal, lesões na, 251
resistência venosa na, 151
velocidade do fluxo sanguíneo na, 94-95
volume sanguíneo na, 94

Artéria hipofisial, 564

Artéria retiniana, central, 381, 383, 384

Artérias coronárias, 155, 159

Artérias e veias interlobulares, 192-193

Artérias e veias umbilicais, 624, 631

Artérias pulmonares, 298

Artérias renais, 192-193
estenose das, 141-142, 251
hipertensão relacionada com, 141-143

Arteríola(s), 93. *See also* metarteríolas
aferente, 161, 192-193, 197, 199, 200
arranjo local da, 106
cerebral, 470-471
constrição da, 140, 153, 154, 571
dilatação da, 132, 154
eferente, 161, 192-193, 197, 199, 210
estimulação parassimpática da, 130
estimulação simpática da, 125, 129
falência renal crônica e, 251
fluxo sanguíneo através das, 94-95, 106, 118
no choque anafilático, 177
novo desenvolvimento de, 122
pressão na, 95
resistência venosa e, 151, 153, 154
volume sanguíneo na, 94

Arteriosclerose, 100, 101f, 469, 522

Articulações
dor nas, com doença da descompressão, 340

funções homeostáticas das, 4
teste de reflexo de estiramento usando, 414

Árvore biliar, 494

Ascite, 235, 529-530

Asma, 278, 297, 327

Aspirina (ácido acetilsalicílico), 245, 553

Astereognose, 364

Astigmatismo, 379

Astrócitos, 468

Astronautas, 337

Ataxia, 431

Atelectasia, 327, 340

Atenuação, na condução do som, 398-399

Aterosclerose, 522-524
condições clínicas associadas com, 251, 523, 598
das artérias coronárias, 156
estágios do desenvolvimento da, 156
LDLs na, 522-523
metabolismo de gordura e, 517, 522
prevenção da, 523-524
principais fatores de risco para, 523

Atetose, 434

Ativação pela luz
darodopsina, 384-386

das células bipolares, 389

Ativador de pró-trombina, 282, 283-285

Ativador tecidual de plasminogênio (t-PA), 164, 286

Atividade sexual/excitação, 620
regulação neural da, 451, 452, 463, 620

Atividade(s) física(s). *See also* exercício
explosões extenuantes do, energia anaeróbia para, 546
obesidade e, 540
risco de aterosclerose e, 523
vida diária
calorias usadas durante, 548
controle da pressão arterial durante, 130-131
taxa metabólica e, 548

Atletas. *See also* fisiologia do esporte
consumo de oxigênio nos, 641
fisiologia feminina *versus* masculina do, 637

Ato sexual
feminino, 620
fertilização do óvulo e, 622
lubrificação para, 609, 620
masculino, 609

Átomo de ferro, ligação oxigênio-hemoglobina e, 262

ATP. *See* trifosfato de adenosina (ATP)

ATP sintetase, 18, 513

ATPase estimulada por cálcio, 600

Atraso sináptico, 352

Átrio
como bombas em escova, 65, 68
contração do
eletrocardiograma e, 78
no ciclo cardíaco, 68, 167
originando foco ectópico no, 88
potencial de ação do, 65
receptores de estiramento no, 132, 146-147, 211, 233, 571
sincício do, 75
troca gasosa no, 308

Atropina, 297, 466

Audição, 398-403. *See also* som
anormalidades da, 403
cóclea na, 399-402. *See also* cóclea
condução óssea e, 399
determinação da sonoridade na, 401-402
direção do som e, 403
faixa da, 401-402
frequência da determinação do som na, 401
limiar para, 402
linguagem e, 442
localização dos sons na, 403
mecanismos centrais na, 402-403
membrana timpânica na, 398-399
seletiva, 402, 403
sensibilidade da, 401-402
sistema ossicular na, 398-399

Audiometria, 403

Auscultação
da pressão sanguínea, 102
das bulhas cardíacas, 166

Ausência de gravidade, no espaço, 337

Autacoides, taxa de filtração glomerular controlada pelos, 198-199

Autócrinas, 557, 568

Autoexcitação, 38
do músculo liso, 61
do tecido cardíaco, 75-76, 76t

Automaticidade, dos sistemas funcionais, 8

Autorregulação
componente de retroalimentação tubuloglomerular da, 120, 199, 200, 209-210
do fluxo sanguíneo renal, com mudanças na pressão arterial, 199-200
do fluxo sanguíneo, 98, 116, 119, 137
na hipertensão por sobrecarga de volume, 139
pressão hidrostática capilar glomerular e, 197, 199

Autorreplicação, pela mitocôndria, 13

Axônios, 43, 345
cálcio nos terminais dos, memória e, 444
como alvo neuronal, 356
da retina, 381, 392-393
das células ganglionares, fibras do nervo óptico dos, 390, 392
das células nervosas cerebelares, 428-429

dos neurônios motores, 411-412, 421, 459
geração de potencial de ação nos, 349-350
hormônios neuro-hipofisários armazenados nos, 563, 564-566
mielinizados, da medula espinal, 411
neurotransmissores liberados pelos, 346, 348-349
no sistema CD-LM, 362, 363
pontocerebelar, 427
transmissão da dor e, 368-369
transmissão do sinal sensorial e, 406, 408
varicosidades dos, no músculo liso, 60

Azatioprina, para a prevenção da rejeição a transplantes, 281

Azotemia, na falência renal crônica, 253

B

Baço, 105, 270, 482

Bactéria
  choque séptico relacionado com, 174, 177-178
  febre relacionada com, 553
  no sistema gastrointestinal, 495, 501, 502, 503
  pneumonia e, 326-327
  remoção pelos linfonodos da, 115

Bainha de mielina, 43

Baixa estatura (nanismo), 569

Balanço de água. *See* balanço de fluido

Balanço de fluido
  da ingestão e eliminação, 181, 182t
    balanço de sódio e, 181, 228
    no controle da pressão arterial, 134-135
  diurese de pressão e, 229
  importância da pressão sanguínea para manutenção, 229-230
  na falência renal crônica, 252-253
  natriurese de pressão e, 229
  neonatal, instabilidade do, 632-633
  papel hipotalâmico-hipofisário no, 563
  papel renal no. *See* sistema renal-fluido corporal
  perda de aldosterona, impacto no, 221

Balanço de nitrogênio, 535

Balanço glomerulotubular, 207, 228

Balanço/regulação ácido-base, 7t, 236. *See also* íons hidrogênio

desordens do, 236, 238-239, 247, 247t. *See also* acidose; *See also* alcalose
fluxo sanguíneo cerebral e, 468
linhas primárias de defesa para, 236
obstrução gastrointestinal e, 505
precisão do, 236
rins no, 191, 236, 240-242, 243-244
correção da acidose pelo, 242, 244-246
correção da alcalose pelo, 241-242, 246-247
mecanismos de secreção e reabsorção tubular do, 207, 240-242, 241f
tampões fosfato e amônia no, 242-243
sistema respiratório no, 236, 239
sistemas tampão no, 236, 237-239
amônia, 242, 243, 244, 245
bicarbonato, 237-239, 244-246, 246, 247
fosfato, 237, 242-244
proteínas, 237
renal, 207, 236, 240-247
respiratório, 236, 239

Banda interarterial, anterior, 74

Barorreceptores/reflexo barorreceptor
como mecanismo homeostático, 8, 233-234
no controle da pressão arterial, 130, 144
como “tampão” durante atividade/mudanças físicas, 130-131
excreção renal e, 231
importância para longo prazo, 131
liberação de ADH e, 219, 571
mudanças na ingestão de sal e, 233, 234
mudanças no volume e, 138, 172
redefinição do, 131

Barreira hematoencefálica, 320, 472-473
difusão de dióxido de carbono e, 320
tratamento da doença de Parkinson e, 435-436

Barreira sangue-líquido cerebrospinal, 319, 320, 472-473

Bases
perda excessiva de, 245
orgânicas, secreção tubular renal de, 201
fortes *versus* fracas, 238
nitrogenadas, nas fitas de DNA, 21, 22, 24-25

Bases nitrogenadas, nas bandas de DNA, 21, 22, 24-25

Basófilos, 265, 275
alergias e, 269, 278
heparina dos, 286
histamina dos, 124
hormônios glicoproteicos secretados dos, 564, 565t
na resposta inflamatória, 269

Bastonetes, 382, 383, 383f
acuidade visual e, 379, 382
células ganglionares e, 389-390
circuito neural dos, 387, 388
excitação dos, 384-385
na adaptação á luz e escuro, 386
neurotransmissores usados pelos, 388
vias de processamento da informação dos, 392-393, 393f
visão colorida e, 386

Bel, 401-402

Beribéri, 118, 148, 163, 542

Bexiga urinária, 194-195
controle autonômico da, 194, 195
choque espinhal, impacto na, 417

simpático *versus* parassimpático, 195, 460, 461, 463, 465
corpo *versus* colo da, 194, 195
dor referida da, 370
esfincteres da, 195
processo de micção da, 194-195

Bicamada lipídica, da membrana celular, 10-11
transporte através, 31, 32

Bicarbonato de sódio, 237-239, 247

Bicarbonato/íon bicarbonato. *See also* bicarbonato de sódio
controle respiratório e, 320
geração de novo tampão de fosfato, 242-243
na saliva, 490
na secreção de bile, 494
nas células, 10
nas desordens ácido-base primárias, 238-239, 247, 247t
no fluido extracelular, 7t, 183t
no fluido intracelular, 183t
no suco pancreático, 493
no transporte de dióxido de carbono, 317
reabsorção tubular renal de, 203, 202t, 240-242, 241f, 243-244
regulação renal do, 242-243, 244-246, 246-247

Bigorna, 398

Bile, 494, 501, 532-533

Bilirrubina, 532
excreção de, 501, 532, 533f
formação de, 532, 533f, 632
formas conjugadas de, 532, 632
livre, 532
na bile, 494, 532-533

na icterícia, 532-533

Bilirrubina glicuronídeo, 532

Bilirrubina sulfato, 532

Biliverdina, 532

Blastocisto, 622-624, 623f

Bloqueadores de canais de sódio, 207, 249t

Bloqueio atrioventricular (A-V), 87

Bloqueio da junção atrioventricular (A-V), 76, 87

Bloqueio de ramo
anormalidades na onda W com, 85
condições associadas com, 87
desvios no eixo ECG relacionados com, 82-83, 83f

Bloqueio sinoatrial, 87

Boca
células da, glândula hipofisária derivada da, 563
controle neural da, 479
digestão de carboidrato na, 496
secura da, 219-221, 221t

Bócio, 579, 580

Bolsa de Rathke, 563

Bomba de potássio. *See* bomba de sódio-potássio ATPase

Bomba de sódio-potássio ATPase
choque circulatório, impacto na, 174, 178
controle do volume celular pela, 36
hormônios, efeito na, 577, 584
na reabsorção tubular renal, 203, 206, 210
na secreção tubular renal, de potássio, 225-226

no músculo liso gastrointestinal, 477-478
para transporte ativo, 18, 35-36
potencial de repouso da membrana e, 40, 41, 349

Bomba linfática, 114

Bomba venosa, 104

Bombas de cálcio, no músculo, 47, 49, 62

Borda em escova
intestinal
função absortiva do, 499, 500
função digestiva da, 496, 497, 498
reabsorção tubular renal e, 203-204

Borrões coloridos, 394

Botões sinápticos, 346, 349

Bradicardia, 86

Bradicinesia, 434

Bradicinina, 269, 367
controle do fluxo sanguíneo pela, 124, 155, 482

Broncodilatação, controle autonômico da, 461, 463

Brônquio(s), 296
controle reflexo do, 319
paredes musculares do, 296
resistência do fluxo de ar no, 296

Bronquíolos, 296, 308
constrição parassimpática dos, 297
controle reflexo dos, 319
dilatação simpática dos, 319
na asma, 327
no fluxo expiratório máximo, 323-324, 325f

obstrução dos, no enfisema crônico, 326
paredes musculares dos, 296
resistência do fluxo de ar nos, 296
terminal *versus* respiratório, 296

Bulbo
controle respiratório pelo, 319
na supressão da dor, 369
sono e, 453-454
transmissão do reflexo barorreceptor pelo, 130
ventromedial, área inibitória reticular do, 448
vias cerebelares para, 427-429

Bulbo caudal, no sistema DC-ML, 362

Bulbo olfatório, 408

Bulbo rostral, impulsos do órgão de Corti enviados para, 400

Bulbo ventromedial, área inibitória reticular da, 448

Bulhas cardíacas, 166-169
ausculta‍ção dos, 166
com defeitos cardíacos congênitos, 169-171
com lesões valvulares, 167-169. *See also* doença cardíaca valvular
primeiro, 166
quarto, 167
segundo, 166-167
terceiro, 167

Bumetanida, 206

C

Cabeça da miosina, contração muscular e, 47-49, 59

Cabelo final de órgãos, 357f, 360

Cabelo
  crescimento secundário de, 588-589
  ereção de. *See* piloereção

Cadeia da hemoglobina, 261, 263

Cadeia de transporte de elétrons, na fosforilação oxidativa, 512-513

Cadeia/sistema ossicular, 398-399
  condução das ondas sonoras pela, 399
  dano à, 403
  elementos ósseos da, 398
  mediação das ondas sonoras pela, 398

Cadeias simpáticas, 125, 127f, 459

Cafeína, excitabilidade neuronal e, 352

Câimbras musculares, 643

Cálcio
  absorção intestinal do, 499, 600, 604
  acúmulo fetal do, 630
  como vasoconstritor, 124
  deposição no osso, 226-227, 254, 544
  difusão para miofibrilas, 66
  excreção nas fezes do, 226-227
  excreção tubular renal de, 227, 602-603, 605
  hormônio da paratireoide, efeito no, 227, 499
  movimento ciliar e, 19
  na coagulação do sangue, 285

nas células, 10
no fluido extracelular, 7t, 183t, 226-227, 603, 604f
contração do músculo liso e, 62, 571
contratilidade cardíaca e, 66, 72
formação de vitamina D e, 600
hormônio da paratireoide e, 602-603, 604-605
regulação precisa do, 601
relação do osso com, 601, 602, 604
no fluido intracelular, 183t, 584
nos terminais de axônios, memória e, 444-445, 445f
perda de, ausência de gravidade e, 337
reabsorção tubular renal de, 211, 602-603

Calcitonina, 602, 603, 605

Cálculos biliares, 504

Calidina, 482

Calmodulina, 59, 560

Calor
como produto final da liberação de energia, 535-536, 547, 577
na medida da taxa metabólica, 547-548
taxa de condução do, 549
terapêutico, para baixa temperatura corporal, 552
transferência cutânea do, 549, 552

Caloria(s), 547
aproximada, de vários nutrientes, 534
da glicólise, aeróbia *versus* anaeróbia, 509, 514
nas pontes de fosfato de alta energia, 509
no cálculo da taxa metabólica basal, 548
restrição de, para o diabetes melito, 599
usadas durante as atividades da vida diária, 548

Caloria Gram, 547

Calorigênese, controle autonômico da, 461

Calorimetria, direta, 547-548

Calsequestrina, 56

Câmara anterior, do olho, 380

Câmaras membranosas, do aparelho vestibular, 423-424

Campo dendrítico, das células ganglionares da retina, 380, 390

Campo receptor, dos nervos/neurônios, 356

Campo visual, frontal, 419

Campos visuais
  contralateral, 392-393
  corpo caloso e, 442
  lesões ópticas, eleito nos, 396
  mapeamento dos, 397
  movimento nos, 389, 390, 394, 396-397
  nasal (medial) *versus* temporal (lateral), 395
  testes de perimetria nos, 395-396

Canais de cálcio-sódio
  no músculo cardíaco, 66
  potencial de ação e
    no músculo liso gastrointestinal, 478
    no nodo sinusal, 73, 77

Canais de íon potássio
  acidose e, 224, 226
  contratilidade cardíaca e, 66, 72, 157
  nos terminais do axônio, memória e, 444-445
  potencial de ação de nervo e, 40, 41
    restabelecimento, 41, 43, 44

potencial de ação e
nos neurônios, 349, 350
no nodo sinusal, 73, 76
receptores de células ciliadas e, 400-401

Canais de íons cálcio
bloqueio dos, no sistema de analgesia, 369
contração de músculo liso e, 59, 61, 62
contração do músculo cardíaco e, 66, 162
contração do musculoesquelético e, 47, 49
acoplamento excitação-contração e, 56
nas fibras rápidas, 51
regulação do complexo troponina-tropomiosina pelos, 48
dependente de voltagem, 346, 585
na junção neuromuscular, 53
na mediação do receptor de hormônio, 560

Canais de íons cloreto
excitação neuronal e, 349, 350
potencial de difusão e, 39

Canais de íons sódio
contração muscular e, 47, 49, 61, 66
dependente de voltagem, excitação neuronal e, 349, 350
na junção neuromuscular, 53, 54, 55
na membrana pós-sináptica, 350
olfato e, 407
potencial de ação do nervo e, 40, 41, 43, 44
potencial de membrana e, 8, 41, 61
nos fotorreceptores de bastonetes, 385-386
nos receptores sensoriais, 354-355
no nodo sinusal, 73, 76, 77

Canais dependentes de voltagem

de íons. *See* canais iônicos; *See also* *íons específico,* p.ex., canal de íons sódio
de proteína, 32-33
potencial de ação do nervo e, 41, 43, 349

Canais iônicos. *Ver também* íons específicos, p.ex., canais iônicos de cálcio
ATP, papel na, 18
concentração de urina e, 215-216
contração muscular e
no músculo cardíaco, 66
no musculoesquelético, 47, 49, 53
no músculo liso, 59, 61, 62
controlado por ligante. *See* canais iônicos dependentes de ligante
das células ciliadas, 400-401
dependente de voltagem, potencial de ação do nervo e, 41, 43, 349
dependentes de acetilcolina, da junção neuromuscular, 32, 47
transmissão de impulso e, 53, 55
difusão na, potencial de Nernst do, 39
nos neurônios, 349, 350
do aparelho vestibular, 423-424
memória e, 444-445, 445f
movimento ciliar e, 19
na sinapse elétrica, 346
no transporte ativo primário, 35-36, 37. *See also* bomba de sódio-potássio ATPase
potencial de ação do nervo e
na excitação neuronal, 349-350, 351
restabelecendo gradientes no, 41, 43, 44
potencial elétrico e, 34, 38-39
repouso, 39-40, 41

proteínas, papel no, 11, 12

Canais iônicos dependentes de ligante
ativadores de segundos mensageiros nos, 347
canais proteicos como, 32, 347
catiônico *versus* aniônico, 347
nos eventos elétricos neuronais, 347, 350
olfato e, 407
receptores pós-sinápticos ligados a, 347, 350

Canais iônicos ligados por acetilcolina, da junção neuromuscular, 32, 47
transmissão de impulso e, 53, 55

Canais lentos de sódio, no músculo cardíaco, 66

Canais proteicos, 11, 31
aldosterona e, 584
ativado por ligante, 32, 347
dependente de voltagem, 32-33
difusão simples e, 31, 32
permeabilidade seletiva dos, 32
transporte ativo e, 35, 37, 500

Canais rápidos de sódio, no músculo cardíaco, 66

Canais semicirculares, 423, 424

Canais. *See* canais iônicos; *See also* canais proteicos

Canal de nascimento, descida do feto através do, 572

Canal de Schlemm, 380

Câncer, anorexia-caquexia no, 541

Capacidade de difusão
após aclimatação, 336
da membrana respiratória. *See* difusão através da membrana respiratória

da placenta, 624-625
das barreiras cerebrais, 472-473
durante o exercício, 313, 642

Capacidade de estiramento
da cérvice, durante o parto, 627
da dura, dor de cabeça e, 372
das meninges, dor de cabeça e, 372
do glomérulo, falência renal crônica e, 251
do músculo cardíaco, 71
com infarto do miocárdio, 157
débito cardíaco relacionado com, 146-147
na falência cardíaca, 162
do músculo liso, 58-59, 61, 119
do útero, 627

Capacidade de trabalho
ausência de gravidade, impacto na, 337
do músculo, 638, 639t

Capacidade inspiratória (CI), 294, 294f

Capacidade pulmonar, 293-295, 294f

Capacidade pulmonar total (CPT), 294, 294f, 295, 323, 325f

Capacidade residual funcional (CRF), 294, 294f, 295

Capacidade residual
na asma, 277

Capacidade respiratória, na fisiologia do esporte, 641

Capacidade vital (CV), 294f, 295

Capacitância vascular, 100
angiotensina II, efeito na, 140
controle simpático da, 100
na autorregulação da pressão arterial, 137

volume sanguíneo e, 100, 234

Capacitância. *See* complacência vascular

Capilar(es)
área de superfície dos, 106, 313
aumento em número dos, em alta altitude, 336
bolhas de gás nitrogênio bloqueando, 340-342
cerebral, 469, 470-471, 472
crescimento de novos vasos nos, 122
difusão através das paredes dos, 4, 107-108. *See also* permeabilidade capilar
embrionário, 624
estrutura da parede dos, 106-107
fluxo sanguíneo nos, 94-95, 106, 107, 118
funções do, 93, 106
glomerular. *See* capilares glomerulares
nas fibras musculares lentas, 51
no transporte e mistura do fluido extracelular, 4, 182, 183
poros dos, 106-107, 109, 110f, 111
pulmonar. *See* capilares pulmonares
volume sanguíneo no, 94

Capilares glomerulares, 192-194
pressão líquida de filtração através dos, 196

Capilares peritubulares, 140, 192-193
coeficiente de filtração do, 207, 208t
concentração de urina e, 216
reabsorção e, 201-205, 207-209, 208t
secreção e, 201, 225-226

Capilares pulmonares, 309
capacidade de difusão de oxigênio nos, em atletas, 642
dinâmica nos, 301-303
membrana dos. *See* membrana respiratória

pressão parcial de oxigênio nos, 313
volume sanguíneo nos, troca de gás e, 309

Cápsula de Bowman, 193-194, 196-197

Cápsulas articulares, na propriocepção, 355, 365-366

Caquexia, 541

Caracol *Aplysia*, sistema de memória do, 444-445, 445f

Características sexuais secundárias, 588-589

Carbacol, 54

Carbamino-hemoglobina, 317

Carboidratos, 496
absorção dos, 500, 633
como fonte de energia. *See* glicose
digestão dos, 492, 496
metabolismo de, 507-515. *See also* glicose
em neonatos, 633
insulina e, 509-510, 528, 592-594
magnésio no, 544
no diabetes melito, 598
no fígado, 530, 593
tiamina no, 542
na membrana celular, 11
nas células, 10, 15-16
quociente respiratório dos, 535
recuperação dos estoques de glicogênio e, 640
resistência ao exercício e, 638, 639t
síntese de gordura a partir dos, no fígado, 531
triglicerídios sintetizados a partir dos, 519-520

Carboxipolipeptidase, 492, 497

Carnitina, 518

Carnitina aciltransferase, 596

Cartilagem, 4, 567, 568

Caseína, 629

Catabolismo, 528, 586, 594, 598

Catalases, 262, 339

Cataratas, 379

Catecolaminas, 559-561. *See also* epinefrina; *See also* norepinefrina

Cavidade
  do estômago, 485, 490, 491, 492
  dos ovários, 614

Cavidade/calota craniana
  pressão aumentada na, 133
  receptores olfativos na, 408

Cavidade da polpa, 607

Cavidade nasal, 406-408

Cavidade pleural
  fluido normal na, 303
  na doença pulmonar restritiva, 324

Cavidade torácica, na mecânica da ventilação pulmonar, 291

Ceco, 486-487

Cefalinas, 521

Cegueira
  cor, vermelho-verde, 387
  noturna, 384-385
  palavra, 441
  "psíquica", na escolha de alimento, 539

Célula(s). *Ver também* tipo específico, p.ex., células nervosas
características básicas comuns às, 3
citoesqueleto das, 13
citoplasma das, 10, 10f
desidratação nas, balanço de potássio e, 224
deterioração das, no choque hipovolêmico, 174
estrutura física das, 10-14, 10f
estruturas membranosas das, 10-11, 10f. *See also* membrana celular
injúria às, potássio liberado com, 224
membrana nuclear das, 10, 10f, 13
no transporte e mistura do fluido extracelular, 4
núcleo das, 10, 10f, 13-14
nucléolo das, 13-14
número de, no corpo humano, 3, 8
organelas das, principal, 10, 10f. *See also* organela específica, p.ex., retículo endoplasmático (RE)
organização das, 10
proteínas nas, 10, 525-526, 527-528
reações químicas nas, energia liberada pelas, 509, 547, 548. *See also* taxa metabólica
receptores hormonais nas, 559, 561
sistemas funcionais das, 3, 14-19
controle genético dos, 20-28. *See also* genes
controle hormonal dos, 5
energia do ATP para, 18, 19, 546
mecanismos homeostáticos dos, 3-5. *See also* homeostasia
para digestão, 14-15, 267, 269, 497, 546
para extração de energia, 16-18, 547. *See also* metabolismo
para ingestão, 14-15
para locomoção e movimentos ciliares, 18

para síntese estrutural, 15-16
taxa metabólica das, efeito do hormônio da glândula tireoide nos, 577
vesículas secretoras das, 12, 13, 16

Célula odontoblasto, 607

Células acidófilas, hormônios secretados pelas, 564, 565t

Células alfa, glucagon das, 591

Células alvo, receptores hormonais nas, 559
resistência à insulina e, 598, 599

Células apresentadoras de antígenos, na imunidade, 275-276

Células assassinas, 277

Células astrogliais, 468

Células beta
hipertrofia das, 595
secreção de insulina pelas, 591-592, 595, 598

Células Betz, 420

Células bipolares, 388, 389
da membrana olfatória, 407
excitação pela luz, 389
neurotransmissores e, 388, 389
níveis de contraste e, 391

Células chefe. *See* células peptídicas (chefe)

Células ciliadas
do aparelho vestibular, 423-425
do órgão de Corti, 400-401

Células complexas, 395

Células da granulosa, dos folículos ovarianos

durante a fase folicular, 613-615
durante a fase lútea, 615-616
durante a ovulação, 615, 619, 622

Células de Basket, 429

Células de Golgi, 429

Células de Leydig, 608, 610, 612, 626

Células de memória, 273, 275

Células de Purkinje, do cerebelo, 428-430, 429f

Células de Renshaw, 411-412

Células de Schwann, 43

Células de Sertoli, 608, 612

Células deciduais, 626

Células delta, 491, 591

Células dendríticas, 275, 428-429

Células do hipercomplexo, 395

Células efetoras viscerais, 458

Células em tufo, 408

Células epiteliais
da membrana olfatória, 407
das papilas gustativas, 405
do endométrio, 619
do órgão de Corti, 400-401
do plexo coroide, 470
gastrointestinal
função de absorção das, 499, 500, 501
para cálcio, 600
função de digestão das, 496

função de excreção das, 500-501
função protetora das, 502-503
função secretora das, 493
nas fezes, 501

Células epitelioides, na espermatogênese, 608-609

Células esteladas, 429, 439

Células estromais, do endométrio, 619

Células fusiformes, do córtex cerebral, 439

Células ganglionares tipo W, 389, 392-393, 397

Células ganglionares tipo X, da retina, 390, 392-393

Células ganglionares tipo Y, da retina, 390, 392-393

Células gastrinas (células G), 491

Células globosas, muco secretado pelas, 297

Células granulares
do cérebro, 408, 428-429, 439
secretoras, 558, 559
do hipotálamo, 563, 564-566, 569-570

Células horizontais, 389, 391
neurotransmissores usados pelas, 388

Células I, 493-494

Células intercaladas, renais, 207

Células interplexiformes, 388

Células intersticiais tipo fibroblasto, eritropoietina secretada pelas, 260

Células justaglomerulares, 140, 141, 199

Células luteínicas, 615-616

Células mioepiteliais, 571-572, 628

Células mitrais, 408

Células mucosas, 490

Células mucosas, gástricas, 502-503

Células musculares lisas, na angiogênese, 122

Células neuroendócrinas, 557, 588

Células nucleares, profundas, 428-430, 429f

Células olfatórias, estimulação das, 407

Células osmorreceptoras, 218

Células oxínticas. *See* células parietais (oxínticas)

Células parafoliculares, da glândula tireoide, 603

Células parenquimais
  armazenamento de ferro nas, 262
  doença pulmonar e, 324

Células parietais (oxínticas), 490, 491
  secreção ácida gástrica pelas, 490, 491

Células pépticas (chefe), 490, 491, 602

Células piramidais, do córtex cerebral, 439

Células plasmáticas, secretoras de anticorpos, 273, 277

Células PP, 591

Células principais, renal, 207, 210

Células progenitoras, 268

Células receptoras
  da membrana olfatória, 407
  das papilas gustativas, 405

do órgão de Corti, 400-401

Células sanguíneas vermelhas (CSVs), 259
concentração das, no sangue, 259, 264
concentração de hemoglobina nas, 259
destruição das, 262, 532-533
duração das, 261, 262
excessiva. *See* policitemia
fator Rh e, 280
fetal, 630
forma e tamanho das, 259, 261
formação de hemoglobina e, 262
gênese das, 191, 259
regulação da, 259, 260-262, 261f
massa das
ausência de gravidade, impacto nas, 337
na doença das montanhas, 336
maturação das, 261, 543
nas reações de transfusão, 279
percentagem de sangue, 182
tipos sanguíneos e, 279

Células secretoras de dopamina, degeneração das, 434, 435

Células simples, 394-395

Células sustentaculares, 405, 407

Células T citotóxicas, na imunidade, 276, 277
estimulação das, 277
supressão das, 277

Células T *helper*
HIV, impacto nas, 276-277
na imunidade, 276-277

Células T supressoras, na imunidade, 276, 277

Células tecais, dos folículos ovarianos, 613-616, 619

Células trofoblásticas, 623-624, 623f, 626

Células-tronco
comprometidas, 259
hematopoiéticas pluripotentes
eritrócitos derivados das, 259, 261f
linfócitos derivados das, 265, 271-272
indutores de diferenciação das, 259

Cemento, dos dentes, 607

Centríolos, 10, 27-28

Centro da fome, 536, 537f

Centro da saciedade, 450, 536, 537f, 539

Centro de alimentação, 536, 539

Centro de punição, 446, 451

Centro de recompensa, 446, 451

Centro do vômito, 505

Centro pneumotáxico, 319

Centro respiratório, 6, 319
alta altitude, efeito no, 334
controle pelo sistema quimiorreceptor periférico do, 319, 320-321
em altas altitudes, 334
estimulação do, 320
impulsos colaterais no, 322
íon hidrogênio e, 321
P_{CO_2} arterial e, 321
P_{O_2} arterial e, 320-321
dano ao, acidose respiratória relacionada ao, 245–246

estimulação química do, 319-320, 322
neurônios do, 319
reflexo de Hering-Breuer no, 319

Centro vasomotor do tronco cerebral
controle circulatório pelo, 125, 126-128, 127f
na regulação do retorno venoso, 146-147
no choque hipovolêmico, 173-174, 176
no choque neurogênico, 176-177
no controle da pressão arterial, 126, 129, 130-131, 132-133

Centrômero, 27

Ceratocone, 379

Cerebelo, 427-438
anormalidades clínicas do, 431-432
áreas anatômicas funcionais do, 427
camadas do, granular *versus* molecular, 428-429, 429f
circuito neuronal do, 427-429, 429f
comunicações do córtex cerebral com, 428, 430-431
controle motor geral pelo, 429-432
correção de erros motores pelo, 430
eferentes gama e, 414, 415
fenômeno visual e, 431
fibras do córtex motor levando ao, 418, 420
função de liga/desliga do, 430, 432, 437
funções motoras e, 414, 415, 427, 432-437
gânglios da base localizados dentro do, 432
hemisférios laterais do, 427, 428, 431
lobo anterior *versus* posterior do, 427, 430-431
lobo floculonodular do, 426, 427, 430
movimentos balísticos e, 430, 431, 432
movimentos de membro distal controlado pelo, 430-431

movimentos oculares controlados pelo, 396-397
nos padrões de atividade motora, 431, 437
núcleos dos, 427
sinais de saída (eferentes) do, 427, 428, 430
sistema vestibular e, 426, 430
unidade funcional do, 428-429, 429f
vias auditivas e, 431
vias de entrada (aferentes) para, 427-429, 430
zona intermediária do, 427, 428, 430-431

Cérebro. *See also* gânglios da base; *See also* sistema nervoso central (SNC); *See also* cerebelo; *See also* córtex cerebral
ativação dos sistemas de condução do, 447-449
centros vasomotores do, 125, 126, 127f, 128
controle do fluxo sanguíneo no, 117t, 120
difusão do dióxido de carbono no, 320
energia para atividade do, 474, 593-594
estados de ativação do, 453-457. *See also* estado específico, p.ex., sono
estados degenerativos do, 455
funções intelectuais do, 440-446.*Ver também* aprendizado; *See also* memória
instabilidade funcional no, 359
mal da descompressão, efeito no, 340
mecanismos comportamentais e motivacionais do, 447-452
neurotransmissores e, 448-449
sinais do tronco cerebral e, 447-448
sistema límbico e, 449-452
metabolismo no, 474
capacidade anaeróbia do, 474
durante o sono REM, 453
fluxo sanguíneo relacionado com, 468, 473
insulina e, 474, 593-594

repouso, 473
suprimento de glicose para, 474
movimento dos olhos controlados pelo, 396
na regulação da ingestão de alimento, 536. *See also* hipotálamo
sinapses no, 428-429
química *versus* elétrica, 346
sistema analgésico do, 369-371
sistema linfático para, 470-471
toxicidade do oxigênio no, em alta pressão, 339
transmissão do sinal nervoso e, 345. *See also* sinapses
ventrículos do. *See* ventrículo(s)

Cérebro-cerebelo, 431

Cetoácidos, dos ácidos graxos, 594

Cetogênese, 528, 598, 599

Choque, 422, 469-470, 643

Choque
anafilático, 177
cardiogênico, 164-165. *See also* choque cardiogênico
circulatório, 172-178. *See also* choque circulatório
hemorrágico, 172-175. *See also* choque hipovolêmico
hipoglicêmico, 593-594
irreversível, 175
reversível, 172-173
séptico, 174, 177-178
traumático, 176

Choque cardiogênico, 157, 164-165, 172

Choque circulatório, 172.*Ver também* tipo específico
anafilático, 177
cardiogênico, 164-165

depleção de ATP no, 175, 178
efeitos no corpo, 173, 178, 483
hipovolêmico (hemorrágico), 172-175
séptico, 174, 177-178

Choque de volume, 69, 71
aumento no, regurgitação aórtica e, 168
hormônios da glândula tireoide, efeito no, 577
na fisiologia do esporte, 642-643, 642t
na fração de ejeção, 69
no trabalho volume-pressão do coração, 70
pressão de pulso e, 100

Choque espinhal, 417

Choque hemorrágico, 172-175. *See also* choque hipovolêmico

Choque hipovolêmico, 172-175
anafilático, 177
efeitos no corpo, 178
irreversível, 175
não progressivo (compensado), 172-173
neurogênico, 176-177
pressão arterial no, 172, 173-174
produtos metabólicos finais no, 174-175
progressivo, 173-174
coagulação sanguínea no, 174
permeabilidade capilar no, 174
deterioração celular no, 174
falência circulatória periférica no, 173-174
fluxo cerebral reduzido no, 173-174
fluxo coronariano reduzido no, 173
liberação de toxina no, 174
reversível, 172-173

séptico, 174, 177-178
terapia de reposição para, 175-178
hemácias agrupadas como, 175, 176
plasma como, 175, 176
sangue total como, 175-176
soluções de eletrólitos como, 176
substituintes do plasma como, 175-176
traumático, 176

Choque neurogênico, 176-177

Chordae tendineae, 70

Cianose, 329

Ciclo cardíaco, 67-71, 68f. *See also* Coração
análise vetorial do, 82
aumento na pressão aórtica no, 69-70
diástole no, 67, 68, 95
difusão do potencial de ação e, 67, 67-68
fases do, 70-71
fração de ejeção no, 69
função das válvulas cardíacas no, 68, 70
função do átrio no, 68
função dos ventrículos no, 68, 69-71
período de ejeção no, 69, 71
período de enchimento no, 67, 68, 70
pressão sanguínea relacionada com, 69-70, 71, 95
rendimento do trabalho no, 70-71, 72
sístole no, 67, 69, 95

Ciclo de Krebs, 17

Ciclo do ácido cítrico, 12-13, 17
deaminação de proteína no, 527
degradação da glicose no, 511-513, 512f
oxidação de ácidos graxos no, 518

Ciclo menstrual, 613, 616, 619

Ciclo ovariano, 613-616
  características do endométrio durante, 619
  durante a lactação, 629
  fase folicular do, 613-615
  fase lútea, 629
  hormônios hipotalâmicos-hipofisários no, 613
  hormônios ovarianos e gonadotróficos no, 613, 614f, 616, 618, 619-620
  ovulação no, 613, 615

Ciclo respiratório
  controle neural do, 319
  volumes e capacidades pulmonares no, 294, 294f

Ciclo rodopsina-retiniano, na excitação do bastonete, 384-386

Ciclo vicioso, 8

Ciclofosfamida, 220t

Ciclosporina, para prevenção da rejeição de transplantes, 281

Cinza periaquedutal, sinais de dor e, 368-369, 370

Circuito caudado, 420-421, 432-433, 433f, 434-435

Circuito oscilante, dos agrupamentos neuronais, 358

Circuito palidotalâmico, para padrões de atividade motora, 432-434, 433f

Circuito putâmen, 420, 421-422, 432-433, 433f

Circuito reverberante, dos agrupamentos neuronais, 358

Circuitos neuronais
  da retina, 388

do cerebelo, 427-429, 429f
do córtex cerebral, 439, 443-445
do córtex motor, 420
do sistema límbico, 449
dos gânglios da base, 432-435, 433f
esquizofrenia e, 448, 457
inibitório *versus* excitatório, 358
instabilidade *versus* estabilidade do, 359
reverberante *versus* oscilante, 358

Circulação/sistema circulatório. *See also* fluxo sanguíneo; *See also* circulação sistêmica
características físicas da, 93-95
circuito completo como, 93-94
divisões como, 93
fluxo sanguíneo como, 94-95, 96-98
pressão como, 95, 96-98
resistência como, 96-98
volume sanguíneo como, 94
coronariano. *See* fluxo sanguíneo coronariano
da glândula hipofisária, anterior, 564
esplâncnica, 482, 529
estresse-relaxamento da, 100, 173
fetal, 280, 624, 630, 631
fluido extracelular e, 4
massa de CSB na, 260, 264
microcirculação, 95, 106-107. *See also* microcirculação
na falência cardíaca, 160-163. *See also* falência cardíaca
neonatal, 631, 632
no choque circulatório, 173-174, 176-177
partes funcionais do, 93
placentária, 624
princípios funcionais do, 4, 93, 95-96, 106

regulação nervosa da, 125-133. *See also* controle da pressão sanguínea arterial
reservatórios sanguíneos na, 105

Circulação arqueada, 192-193

Circulação brônquica, 298

Circulação esplâncnica, 482, 529

Circulação hepática, 482, 529-530

Circulação porta, 235, 564-566, 631

Circulação pulmonar, 298-304
anatomia fisiológica da, 93, 298
dinâmica capilar na, 301-303
distensibilidade vascular na, 99
fluxo sanguíneo na, 300
concentração alveolar de oxigênio e, 300
débito cardíaco comparado à, 94, 300
gradientes de pressão hidrostática e, 300-301
razão de ventilação-perfusão e, 310-311
anormalidades da, 311
com doença pulmonar obstrutiva crônica, 311, 326
espaço morto e, 311
no topo *versus* base do pulmão, 311, 312t
gradientes de pressão na, 96-97, 299
volume de sangue na, 94, 299
zonas regionais da, 300-301

Circulação sistêmica, 93
coração como bomba para, 65, 93-94
distensibilidade vascular na, 99
estimulação simpática, efeito na, 463
gradiente de pressão no, 96-97, 299

na resistência venosa, 151

Cirrose hepática, 235, 529-530

Cirurgia de *bypass* de artéria coronária, 159

Cisterna terminal, do musculoesquelético, 56

Cisternas, em torno do cérebro, 470, 471f

Citocinas, 541, 553, 557

Citocromo A_3, 513

Citocromo oxidase, 262, 513

Citocromos, 262, 513

Citoesqueleto, 13

Citoplasma, 10, 10f, 13
ação da insulina e, 593, 594
ATP presente no, 509
síntese de hormônio e, 558, 559, 570
transcrição de DNA em RNA no, 21-23, 24, 610

Citosina, 20, 22, 23

Clatrina, 14

Clitóris, 620

Clone de linfócitos, 272, 273, 275

Clonidina, 220t

Clônus, 414, 452

Cloreto. *See also* cloreto de sódio
absorção intestinal do, 501
excreção urinária de, 248, 253, 254f
na saliva, 404, 409
na secreção de bile, 494

nas células, 10
no fluido extracelular, 7t, 183t, 213
no fluido intracelular, 31, 183t
permeabilidade da barreira cerebral ao, 472
reabsorção tubular renal de, 203, 202t, 205
secreção intestinal do, cólera e, 499

Cloreto de potássio, secreção pelas células parietais do, 490

Cloreto de sódio
fluxo sanguíneo renal e, 199, 200
no suor, 550, 551
reposição de, para cólera, 499
secreção pela célula parietal do, 490

Clorotiazida, 249t

Clorpromazina, para esquizofrenia, 457

Coagulação do sangue, 283-287. *See also* coágulo; *See also* hemostasia
anormalidades da, 286-287, 531-532. *See also* tendências de sangramento
ciclo endometrial e, 619
enzimas proteolíticas e, 283-285, 286
fibrinogênio e, 526
iniciação da, 283-285
mecanismo da, 283-286
ativador de protombina na, 282, 283-285
fibrinogênio na, 282, 283
íons cálcio na, 285
passos essenciais na, 282. *See also* trombina
neonatal, 632
no vaso rompido, 282
prevenção da, 269, 287
vascular normal, 285-286

Coagulação intravascular disseminada, 178

Coativação, dos neurônios motores, 414

Cóclea, 399-402
  anatomia funcional da, 399
  conexões centrífugas da, 403
  “onda de viagem” e, 399-401
  órgão de Corti e, 400-401
  “princípio de local” e, 401
  sistema ossicular e, 398-399

Código genético, tripletes de bases no, 21

Códigos trigêmeos complementares, 22, 23

Códons, 22, 23, 24

Coeficiente de filtração capilar, 110, 188-189
  aumentada, 189
  diferenças entre os tecidos, 113
  glomerular. *See* coeficiente de filtração capilar glomerular
  médio, 112-113
  peritubular, 207, 208t

Coeficiente de filtração do capilar glomerular
  na pré-eclâmpsia, 143
  na taxa de filtração glomerular, 196, 197

Coeficiente de filtração. *See* coeficiente de filtração capilar

Coeficientes de difusão, de gases, 305-306, 309

Coeficientes de solubilidade, dos gases, 305-306, 309

Coenzima A (CoA), 543. *See also* acetilcoenzima A (acetil-CoA)

Coenzimas, 543, 544

Cognição. *See also* função mental

córtex cerebral, papel na, 441, 443-446
sequências de padrão motor e, 434-435, 438

Colágeno
armazenamento de aminoácidos e, 525
digestão pela pepsina do, 496
formação do, ácido ascórbico e, 544
no osso, 601
nos dentes, 607

Colecistoquinina (CCK), 480, 481t, 482
contração de vesícula biliar estimulada pela, 494
motilidade intestinal e, 486
na regulação da ingestão de alimento, 537f, 538t, 539
secreção pancreática estimulada pela, 493-494

Cólera, 499

Colesterol, 516, 522
absorção de, exógeno *versus* endógeno, 521
hormônios adrenocorticais sintetizados a partir do, 522, 558, 582-583, 587-588
na aterosclerose, 156, 522-523, 598
na excreção de quilomícron, 500-501
nas células, 10
para as funções intracelulares, 515, 522
síntese de, 15, 494, 517-518, 523-524, 530
transporte de lipoproteína do, 516-517, 577

Colesterol desmolase, 582-583, 584

Colículo inferior, 402

Colículo superior
do tronco cerebral, dor e, 368-369
movimentos oculares controlados pelo, 396, 397
na via visual, 392, 393f, 395

Colina, 460

Colina acetiltransferase, 348

Colite ulcerativa, 504

Coloide, da glândula tireoide, 573-575

Cólon. *See* intestino grosso (cólon)

Coluna de dominância ocular, 394

Coma
  diabética, 598
  hepática, 527
  toxicidade do oxigênio causando, 339

Comissura anterior do córtex cerebral, 443

Compartimentos de fluidos. *See also* fluido extracelular (FEC). Fluido intracelular
  homeostasia dos, 181, 182t. *See also* homeostasia
  volumes nos, medidas dos, 184, 185t

Complacência vascular
  arterial, 99, 100
  venosa, 105, 150-151

Complexo do antígeno de leucócito humano (HLA)
  antígenos nos, 281
  nos transplantes, 281

Complexo do fator IID de transcrição, 24-25

Complexo justaglomerular, 199, 206

Complexo maior de histocompatibilidade (MHC)
  proteínas, 275, 276, 276f

Complexo olivar, inferior, 428-429

Complexo QRS, 78

contração prematura e, 88
corrente de injúria e, 84-85
no ciclo cardíaco, 68, 78
sondas no tórax gravando os, 80

Complexo troponina-tropomiosina, contração muscular e, 48

Complexo ventrobasal do tálamo, 366
dor e, 368, 371
transmissão da sensação e, 362, 363, 364

Comportamento
controle de estruturas límbicas do, 451
controle hipotalâmico do, 449, 451
recompensa e punição no, 451-452
efeitos do sono no, 454
emocional e motivacional
córtex cerebral, papel no, 440, 442
linguagem e, 441, 442, 443
psicótico, sistemas neurotransmissores e, 457
social, apropriado *versus* inapropriado, 441

Comportamento agressivo, 441, 451, 452

Comportamento aversivo, 451

Comportamento passivo, 451, 452

Comportamento violento, 451

Comportamentos alimentares. *See* ingestão alimentar; *See also* saciedade

Compostos/substâncias químicas
como fator de controle do fluxo sanguíneo local, 124
da célula, ATP usado para, 18
excitabilidade neuronal e, 352
receptores de paladar para, 404

Compreensão, como função do córtex cerebral, 440, 442
choque, impacto na, 469-470
hemisfério dominante e, 441, 443

Comunicação intercelular, no fluido extracelular, 557

Concentração de soluto
concentração de urina e, 214-216
diluição de urina e, 214, 215f
manutenção, na falência renal crônica, 252-253, 254f
na difusão através da parede capilar, 108
na difusão líquida de água, 185-186
na pressão osmótica, 185-186
nas soluções de fluidos, 186. *See also* soluções de fluidos
no fluido extracelular, 213

Concentração fracionada de gases, 305

Condições basais
controle do fluxo sanguíneo local durante, 116, 117t
metabolismo cerebral durante, 473
ondas cerebrais, características das, 455
potencial de ação do nervo e, 40, 41
pressão parcial de oxigênio tecidual com, 316
transporte de dióxido de carbono durante, 317-318

Condições de equilíbrio
balanço de eletrólito durante, 228
balanço de fluido durante, 181, 182t. *See also* sistema renal-fluido corporal
balanço de obtenção e gasto de energia durante, 534, 535-536

Condrócitos, 567

Condução do som, 398-399

Condução eletrotônica, 351, 388

Condução saltatória, 43-44

Condutância dos vasos sanguíneos, 98

Cones, 382, 383, 382f
  acuidade visual e, 379, 382
  células ganglionares e, 389-390
  circuito neural dos, 387, 388
  na adaptação à luz e ao escuro, 385-386
  neurotransmissores utilizados pelos, 388
  vias de processamento da informação para, 392-393, 393f
  visão de cor e, 386, 387

Consciência, 441, 456, 468

Constância da cor, 387, 395

Constipação, 372, 504

Consumo de oxigênio
  débito cardíaco e, 71
  durante exercício
    capacidade de difusão e, 313
    controle da respiração e, 322
    explosão extenuante e, 546-547, 641
    nas fibras musculares de contração rápida *versus* lenta, 641
    necessidades de recuperação após, 640
  hormônios da glândula tireoide, efeito no, 577
  máximo, em atletas homens, 641
  na medida da taxa metabólica, 547-548
  no quociente respiratório, 535

Contagem de esperma, 609

Contratransporte de hidrogênio, 37

Contração/contratilidade

da vesícula biliar, estimulação pela colecistoquinina da, 494
do músculo. *See* contração muscular; *See also* músculos específicos, p.ex., músculo cardíaco
do trato gastrointestinal. *See* motilidade gastrointestinal
do útero. *See* contrações uterinas
dos pulmões, 292
isovolumétrico, no ciclo cardíaco, 68, 71
tônica. *See* contrações tônicas

Contração isovolumétrica, no ciclo cardíaco, 68, 71

Contração muscular, 47. *See also* tipo específico de músculo, p.ex., musculoesquelético
armazenamento de aminoácido e, 525
calor gerado pela, 549, 552
características do músculo como um todo, 50-52
durante o exercício, 51, 637-638
energéticos da, 47-48, 49-50
força dinâmica da, 51, 58
fuso muscular e, 412
isométrico *versus* isotônico, 50
junção neuromuscular e, 53-55
mecanismo de deslizamento do filamento da, 47, 48-49
nos esfincteres pré-capilares, 106
precisão do, retroalimentação somatossensorial para, 421
reflexo do tendão de Golgi e, 414-415
teoria do “deslizamento” do, 48-49
tetânica, 639
válvulas venosas e, 104

Contrações de Braxton-Hicks, 628

Contrações prematuras, 88

Contrações tetânicas, 639

Contrações tônicas
do istmo, na tuba uterina, 622-623
do músculo liso, 58, 59, 485

Contrações uterinas
Braxton-Hicks, 628
durante o parto, 627, 628
no ciclo endometrial, 619
ocitocina e, 450, 572
prevenção durante gravidez, 626

Contraste de cor, 395

Contraste visual, 389, 391

Contratransporte
através da membrana celular, 37
nos túbulos renais, sódio-hidrogênio, 240, 241f

Contratransporte de cálcio, 37

Contratransporte de sódio, 37

Controle adaptativo, 7

Controle da pressão arterial sanguínea, 8, 96, 463
amígdala, papel no, 452
hipotálamo, papel no, 450
hormonal, 95, 96, 123-124
integrado, sistema multifacetado para, 144-145, 233-234
longo prazo, 131, 132, 134-145
mecanismo de mudança de fluido capilar no, 144-145
mecanismos de autorregulação para, 98, 116, 119, 137
nervoso, 125-133, 144
autonômico, 125, 127f, 128-129, 463
barorreceptores no, 130
centros vasomotores do cérebro e, 125, 126, 127f, 128
durante a “reação de alarme”, 129-130, 464

durante as atividades diárias, 130-131
durante o exercício, 129
longo prazo, 131
maiores efeitos cerebrais no, 465
mecanismos reflexos do, 126, 130-131
medula adrenal e, 128, 463-464
na resposta isquêmica do SNC, 132-133
parassimpático, 125, 128-129, 463
receptores de estiramento no, 132, 642
resposta rápida do, 128-133
revisão do, 96, 125
simpático, 125, 126-129, 127f, 463
pelo sistema renal-fluido corporal, 134-137, 191. *See also* sistema renal-fluido corporal
pelo sistema renina-angiotensina, 139-144. *See also* sistema renina-angiotensina
postura e, 130-131
receptores de alta pressão no, 571
receptores de baixa pressão no, 132, 233, 571
viagem pelo espaço e, 337

Controle do fluxo sanguíneo
humoral, 123-124
local, 117-122
agudo, 116, 117-118
autorregulação no, 98, 116, 119, 137
débito cardíaco e, 96, 116, 117t, 146, 147
exemplos especiais de, 118-121
longo prazo, 116, 122
necessidades teciduais e, 95, 98
sob condições basais, 116, 117t
taxa metabólica no, 116, 117, 118, 119
na pele, 117t, 120
no cérebro, 117t, 120. *See also* fluxo sanguíneo cerebral

no trato gastrointestinal, 482, 483
nos rins, 117t, 120

Controle intrarrenal por retroalimentação, para filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal, 198, 199-200

Convergência, nos agrupamentos neuronais, 358

Convulsões, 456
ausência, 456
epiléticas, 359, 456
tônicas, 455
tônico-clônicas, 455
toxicidade do oxigênio causando, 339

Coordenação espacial, lobo parietal como loco para, 435, 440

Coração. *See also* cardíaco
como bomba, 63-72
regulação autonômica do, 72, 77, 125, 127f
volume sanguíneo com. *See* débito cardíaco
câmaras do, 65
ciclo do, 67-71. *See also* ciclo cardíaco
energia para, 155-156
esquerdo *versus* direito, 65, 93-94
músculo do, 66. *See also* músculo cardíaco
regulação do, 71-72
controle autonômico do, 459-460, 461, 463-464
defeitos do. *See* defeitos cardíacos congênitos
dilatado, prolongamento do complexo QRS com, 84
distribuição dos nervos simpáticos para, 125, 127f
fetal, 630, 631
mecanismo de Frank-Starling no, 71-72, 146-148
na resistência venosa, 151
ruptura do, com infarto do miocárdio, 157

sistema excitatório e condutor do, 65, 73-77, 78
anormalidades no, 83-84, 85
ciclo cardíaco correlacionado a, 67-68
controle do, 75-77
estimulação parassimpática e, 76-77
estimulação simpática e, 77
partes especializadas do, 65, 73-75
tempo de trânsito endocárdio-epicárdio no, 75
velocidade na, 75, 74t, 89
volume sanguíneo no, 94

Coração direito
aumento do, com doença da montanha, 336
falência do, 161, 163, 169
trabalho feito pelo, 65, 94, 146-147

Corda timpânica, 406

Cordas vocais, na deglutição, 484

Coreia, 434

Córnea, sistema de fluido da, 380

Corno posterior, da medula espinal, na supressão da dor, 369-370

Corona radiata, 615, 622

Corpo caloso, 443

Corpo celular dos neurônios. *See* soma dos neurônios

Corpo ciliar, do olho, 380

Corpo lúteo, 615-616
desenvolvimento no ciclo sexual, 613, 614f, 615-616
durante a gravidez, 626
estimulação hormonal do, 613
hormônio secretado pelo, 613, 616-617, 618

Corpo polar, do oócito, 622

Corpo residual, da vesícula digestiva, 14-15

Corpo sináptico, dos bastonetes ou cones, 382, 383, 383f
  circuito neural do, 388
  funções neurais do, 389

Corpos aórticos, quimiorreceptores nos, 131-132, 319-320, 321-322

Corpos carotídeos, quimiorreceptores nos, 131-132, 319-320, 321-322

Corpúsculo de Krause, 357f

Corpúsculo de Meissner, 357f, 360, 361, 365

Corpúsculos de Pacini, 355, 357f, 361

Corrente de injúria, 84-85
  eixo da, determinação de ECG do, 84-85
  isquemia/infarto do miocárdio e, 84, 85, 157
  ponto J e, 85
  segmento T-P e, 85

Corrida
  armazenamento de glicogênio, efeito na, 638, 639t
  consumo de oxigênio durante, 641
  oscilação de energia para, arrancada *versus* maratona, 638, 641

Córtex adrenal, 581-583, 590
  biossíntese de hormônios no, 581-582, 582f, 616-617

Córtex auditivo, 398-399., 402-403

Córtex cerebelar, 427, 428-429, 429f

Córtex cerebral
  anatomia funcional do, 440-443

áreas de associação do, 439, 440. *See also* áreas de associação
ativação dos sistemas de condução do, 347-448
controle neuro-hormonal do, 448-449
sinais excitatórios contínuos como, 447-448
sinais inibitórios como, 448
atividade balanceada do, importância do sono para, 454
audição e. *See* córtex auditivo
comunicações cerebelares com, 428, 430-431
controle autonômico pelo, 128, 458
controle motor pelo. *See* córtex motor
esquizofrenia e, 448, 457
hemisférios do, 441, 443, 469-470
inteligência superior e, 441-442, 446
linguagem e, 441, 442. *See also* fala
memória e, 443-446
perspectivas anatômicas do, 440, 441, 443
na regulação da ingestão de alimentos, 536, 539
neurônios do, 439
pensamento e, 441, 443-446
percepção do movimento postural e, 422
primário, 439
reflexo de micção e, 195
somatossensorial, 363. *See also* córtex somatossensorial
transferência de informação e, 443
transmissão de sinal sensorial e, 406, 408

Córtex cingulado, 440

Córtex estriado. *See* córtex visual (estriado)

Córtex motor suplementar, 418-420, 432-433, 433f, 434-435

Córtex motor, 418-419
área de associação pré-frontal e, 440

área pré-motora do, 418, 432-433, 433f
área suplementar do, 418-419
áreas especializadas do, 419, 440
conexão dos gânglios da base com, 432-434, 433f, 434-435
excitação da medula espinal pelo, 414, 415, 420-421
glândulas secretoras controladas pelo, 458
lesões no, 421, 469-470
movimentos voluntários e, 414, 418, 430-431
circuito do putâmen para, 432-434, 433f
corpo caloso, papel no, 442
neurônios motores espinais, estimulação pelo, 421
no sistema vasoconstritor simpático, 128
primário, 418, 420-421, 432-433, 433f
retroalimentação somatossensorial para, 421
transmissão de sinal para o músculo, 419-422, 437
vias de entrada no, 420
vias de saída do, 419-420

Córtex orbitofrontal, 408, 449

Córtex pré-frontal, apetite e, 539

Córtex pré-motor, 418, 431, 432-433, 433f, 434-435

Córtex renal, 192-193, 194, 206, 207, 600

Córtex somatossensorial
deficiências do, 371, 372
primário, 363, 365
anatomia funcional do, 362, 364, 439
função motora e, 419-420, 421
versus funções de associação do, estudos de lesão do, 364
transmissão de dor pelo, 368-369, 447-448

Córtex visual (estriado), 394

organização do, 393-394
primário, 392, 393
borrões coloridos na, 394
estrutura em camadas do, 393-394
segregação da informação visual no, 392-393, 394
vertical, organização colunar do, 394
secundário, 393
vias visuais dos olhos para, 393f, 394, 395

Corticosterona, 581, 583

Corticotrofina. *See* hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina)

Corticotropos, 564, 565t

Cortisol, 558
atividade mineralocorticoide do, 583-584
biossíntese de esteroide, papel do, 582-583
estimulação pelo ACTH do, 587-588
excreção hepática do, 532
metabolismo de carboidrato e, 586-587
metabolismo de proteína e, 586-587
na regulação da ingestão de alimento, 538t
na síndrome de Cushing, 589-590
no metabolismo de gordura e, 521, 586-587
resistência ao estresse e, 587, 588
secreção de insulina estimulada pelo, 595
secreção pelo córtex adrenal do, 586
síntese do, 581, 586

Cortisona, 583-584

Costelas, na mecânica da ventilação pulmonar, 291

Cotransporte
através da membrana celular, 36

de sódio, 37
inibidores do, 206
na reabsorção tubular renal, 206
para absorção de proteína, 500

Cotransporte de sódio, 37, 206

Cotransporte sódio-iodo (CSI), 573

Coumarina, 287

Crânio, transmissão do som através, 399

Creatinina, 535
depuração renal da, 212, 253
reabsorção tubular renal da, 203, 202t
remoção placentária da, 625

Crescimento de altura (gigantismo), 569

Crescimento e desenvolvimento
controle dos sistemas hormonais do, 5, 563
estimulação pelo estrogênio
no osso, 617
no tecido mamário, 617
no extenso sistema dúctil, 617, 626, 628
nos órgãos sexuais femininos externos, 617
no útero, 617
hormônios da glândula tireoide como essenciais para, 578
importância da testosterona para, 610

Crescimento linear, do corpo, 567, 568, 569

Crescimento longitudinal. *See* epífises

Cretinismo, 579-580

Criança prematura, 181, 633
conjugação com bilirrubina na, 632
crescimento da, hormônio da glândula tireoide e, 578

pré-termo, 181, 633

Criança. *See also* neonato

Cripta de Lieberkuhn, 495, 499

Crise addisoniana, 590

Crista ampular, 424

Cromátides, 27

Cromossomos, 25, 26
hemofilia relacionada com, 286
na mediação do receptor de hormônio, 561
no oócito, 622
núcleo dos, armazenamento de aminoácidos e, 525
replicação do, 27

CS*Vs. See* hemácias

Cultura de linhagens celulares, transplante de neurônio fetal *versus*, 436

Cúpula, 424-425

Curso de energia, 509, 546, 547

Curva de débito renal
aguda *versus* crônica, 136
balanço de sal e água na, 134-135, 135f, 136
determinantes da pressão e, 136
"ganho infinito por retroalimentação" e, 135
hipertensão e, 135f
ponto de equilíbrio da, 134-135, 135f, 136
resistência vascular periférica total e, 136-137

Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina, 314-315
desvio para a direita, 316-317
fetal, 624, 625

formato sigmoide da, 315-316
manutenção de constante, 316
monóxido de carbono e, 317
transporte máximo de oxigênio na, 316

Curva de fluxo expiratório-volume, máximo, 324

Curva de fluxo-volume expiratório máximo, 324

Curvas de débito cardíaco, 148, 149
com curvas de retorno venoso simultâneas, 149, 150, 150f
desvio nas, 149-150, 151
na falência cardíaca, 160-164, 234
normal, 149-150, 150f
platô do, 148, 149
pressão atrial direita nas, 149-150, 150f
pressão intrapleural, impacto nas, 149-150

Curvas de retorno venoso, 150, 150f
com curvas simultâneas de débito cardíaco, 149, 150, 150f
pressão atrial direita nas, 150-151, 150f
pressão média de enchimento sistêmica e, 150-151, 150f

D

Dano cerebral, 177, 502

Deaminação de aminoácidos, 527, 531

Débito cardíaco, 146
- ausência de gravidade, impacto no, 337
- com infarto do miocárdio, 157, 158
- consumo de oxigênio e, 71
- diminuído no, 149, 172, 234, 250
- durante o exercício, 154, 313
- efeitos autonômicos no, 72
- em alta altitude, 336
- estenose mitral e, 169
- estimulação simpática, impacto no, 125, 129, 130
- fatores periféricos do, 149
- fluxo sanguíneo pulmonar comparado com, 298, 300
- hormônios da glândula tireoide, efeito no, 577
- impacto do volume de fluido extracelular no, 137
- limites máximos, 148
- métodos de medida para, 151-152
- na fisiologia do esporte, 642-643, 642t
- na hipertensão por sobrecarga de volume, 138, 139
- no balanço de sódio e fluido, 229
- no choque circulatório, 172, 178
  - cardiogênico, 164
  - deterioração progressiva no, 173-174
  - irreversível, 175
  - séptico, 177
- no ciclo cardíaco, 70-71. *See also* rendimento do trabalho
- patologicamente alto, 148-149
- patologicamente baixo, 149
- predição da lei de Ohm do, 147-148

regulação do
análise quantitativa do, 149-151. *See also* curvas de débito cardíaco
pelo fluxo sanguíneo tecidual local, 96, 116, 117t, 146, 147-148
pelo metabolismo tecidual local, 116, 117t, 146, 147-148
pelo retorno venoso, 96, 146-148
retorno venoso igual a, 146

Débito de oxigênio, 546-547, 640

Débito de urina, 181, 182t
controle da pressão arterial e, 134-135, 135f
diuréticos para aumento, 248, 249t
na falência cardíaca, 160, 163, 234
na falência renal crônica, 252-253

Decarboxilase, 542

Decibel, 401-402

Defecação
movimento da massa para, 487, 488
obstrução intestinal afetando a, 505
reflexos para, 479, 480, 488

Defeitos cardíacos congênitos, 169-171

Deficiência de pulso, com contrações atriais prematuras, 88

Deficiência motora
com choque, 421-422, 469-470
na doença de Huntington, 436-437
na doença de Parkinson, 434, 435, 436
na síndrome de Brown-Séquard, 371
placa motora terminal, 45-46, 46f, 60. *See also* junção neuromuscular

Deficiência sensorial, 371, 372

Deglutição, 484
  controle neural da, 539
  desordens da, 502
  esfincter esofagiano na, 484, 485
  mecanismos de paralisia na, 502
  movimentos esofagianos na, 484

Deidroepiandrosterona (DHEA), 581, 588-589

Deiodação de cálcio, na coagulação do sangue, 285

Deiodação, dos hormônios da glândula tireoide, 574, 576, 579

Delusiões de Grandeur, 457

Demência, 436-437, 457

Dendritos, 345, 408
  excitação e inibição transmitidas pelos, 349, 351
  pós-sinápticos, 346

Dentes, 544-545, 606-607

Dentina, dos dentes, 607

Deoxicorticosterona, 583-584

Deoxirribose, 20, 22

Depressão mental, 457

Depuração de inulina, 212

Depuração renal, 178, 211-212

Derivação de membro, para eletrocardiograma
  bipolar. *See* derivação de membro bipolar
  unipolar aumentado, 80

Derivação(ões)/desvio(s)
arteriovenoso, falência cardíaca de alto débito com, 148, 163
fisiológica, na razão ventilação-perfusão, 311
hipoxia relacionada com, 328
nos defeitos cardíacos congênitos, 169, 170-171
venosa bronquial, 313-314

Derivações unipolares, aumentadas, para eletrocardiograma, 80

Descarga, das frequências de sons, 401

Descolamento retiniano, 384

Descompressão em tanque, para doença da descompressão, 341

Desidratação
com diabetes melito, 598
desvio no fluido corporal com, 186
durante o exercício, 643
mudanças em eletrólitos com, 224, 499
no choque hipovolêmico, 176
obstrução gastrointestinal e, 505
osmolaridade do fluido extracelular e, 221

Desidrogenase lática, 514-515, 544-545

Desmaio, após viagem espacial prolongada, 337

Desordens genéticas
cegueira para cor como, 387
doença de Huntington como, 436-437
policitemia e, 264

Desordens respiratórias. *See* insuficiência respiratória

Desordens/doenças cerebrais, ondas cerebrais do, 455

Desperto/vigília, 455, 548, 578
ciclo entre sono e, 453-454
ondas cerebrais características do, 453, 455

Despolarização
das células bipolares, 389, 391
das células ciliadas, 400-401, 424-425
das células ganglionares, 391
das células olfativas, 407
do aparelho vestibular, 423-424
do músculo liso gastrointestinal, 478
dos fotorreceptores nos bastonetes, 385-386
dos neurônios, 349, 350
sensorial, 354, 355, 356
na contração muscular, 47, 55
no ciclo cardíaco, 67, 68

Desvio de cloreto, 317

Desvio de eixo, 82-83, 83f

Desvio direito-esquerdo, 170-171, 328

Desvio do fluido capilar, 230
no controle da pressão arterial, 144-145
no edema cerebral, 473

Desvio esquerdo-direito, 313-314, 328
cardíaco congênito, 169, 170

Desvio fisiológico, na razão ventilação-perfusão, 311

Desvio venoso brônquico, 313-314

Desvio venoso-a-arterial. *See* desvio esquerdo-direito

Detecção de cócegas, 361, 366

Detecção de coceira, 361, 366

Detoxificação
enzimas para, 339
no fígado, 532

Diabetes insípido, 217

Diabetes melito (DM)
acidose metabólica relacionada com, 245
dependente de insulina, 597, 598
falência renal crônica associada com, 251
fisiopatologia da, 595
metabolismo de triglicerídios e, 518
não dependente de insulina, 598-599
prejuízo metabólico na, 598
risco de aterosclerose e, 523
taxa de filtração glomerular e, 196, 200
tipo I (início no adulto), 597, 598
tipo II (juvenil), 598-599

Diacilglicerol, 560, 584

Diafragma
respiratório, 291
urogenital, 195

Diarreia, 245, 499, 501, 504-504

Diarreia psicogênica, 504

Diástole, 68, 95, 167

Diencéfalo, sistema vasomotor influenciado pelo, 128

Diferenciação celular, 28

Difosfato de adenosina (ADP), 282, 546-547
energia mitocondrial e, 16, 18, 513
para contração muscular, 47-48, 49-50, 639

Difosfoglicerato 2,3-, 316-317

Difusão, 32
através dos túbulos renais, 216, 225-226
como movimento molecular *versus* iônico, 262. *See also* canais iônicos
de gases, 305-306. *See also* gás específico, p.ex., oxigênio
através da membrana respiratória. *See* difusão através da membrana respiratória
facilitada. *See* difusão facilitada
para dentro das miofibrilas, contração do músculo cardíaco e, 66
passiva, 109. *See also* osmose
simples. *See* difusão simples
taxa líquida de, 33-34

Difusão através da membrana celular, 10-11, 31. *See also* canais iônicos
de água, 32, 34-35, 185-186, 498
de aminoácidos, 33, 525
de eletrólitos, 185-186
de glicose, 509-510
de solutos, 186
na reabsorção tubular renal, 203-204, 205-207
de testosterona, 610
dos componentes do fluido intracelular, 183
excitação de fotorreceptores nos bastonetes e, 384, 385-386
facilitada, 32, 33
transporte ativo *versus*, 36
ingestão e, 14
lisossomos e, 12
na taxa líquida de difusão, 33
potencial de ação do músculo cardíaco e, 66
potencial de membrana e, 38, 39-40
potencial de ação do nervo e, 41

neurônios e, 346, 349
receptores de proteína e, 11. *See also* canais proteicos
simples, 31, 33
substâncias lipo *versus* hidrossolúveis e, 11, 32
subtipos de, 32
subunidades de insulina e, 593
taxa de, fatores que afetam, 32, 33-34
transdução do estímulo no receptor sensorial e, 354-355

Difusão através da membrana respiratória, 308-310. *See also* ventilação alveolar
após aclimatação, 321, 336
capacidade de
em atletas, 642
com respiração, 335t
diminuída, 311, 326, 328
durante o exercício, 310
em alta altitude, 336
para dióxido de carbono *versus* oxigênio, 309-310
coeficiente de difusão e, 309
componentes anatômicos da, 308, 309
determinantes da taxa de, 309
doença pulmonar, impacto na, 321, 326
prejudicada, hipoxia causada por, 174
razão ventilação-perfusão, efeito na, 310-311, 312t

Difusão através da parede capilar, 4, 107-108. *See also* permeabilidade capilar
de água, 107
diferença de concentração e, 108
do oxigênio pulmonar, em atletas, 642
tamanho do poro e, 107
tamanho molecular e, 107

Difusão através do interstício, 108

Difusão facilitada. *See also* substrato específico, p.ex., glicose
através da membrana celular, 32, 33, 36
através da placenta, 625
na reabsorção tubular renal, 203-204, 216

Difusão líquida de água, 34-35, 185-186

Difusão para o cérebro. *See* barreira hematoencefálica

Difusão passiva. *See* osmose

Difusão simples
através da membrana celular, 31, 33
através da placenta, 625
canais proteicos e, 31, 32

Digestão, 4
de carboidratos, 492, 496
de gorduras, 493, 494, 497-498
de proteínas, 492-494, 497
desordens gastrointestinais afetando, 500
neonatal, instabilidade da, 633
pelas células, 12
de substâncias exógenas, 14-15, 267, 269
taxa metabólica afetada pela, 548

Digitalis, 162, 164, 165

Di-hidrotestosterona, 610

Di-hidroxicolecalciferol, 1,25-, 191, 600
absorção de cálcio e, 600, 604
hormônio da paratireoide e, 605
no raquitismo, 605-606
remodelamento ósseo e, 602

Di-hiodotirosina (DIT), 573, 575f

Di-hisopropil fluorofosfato, 54

Dióxido de carbono
capacidade de difusão para, 309-310, 314
como lipossolúvel, 11, 32
como vasodilatador, 118, 124
controle respiratório pelo, 320
da degradação da glicose, 511, 515
da oxidação de carboidratos, 534, 535
da oxidação dos ácidos graxos, 518
difusão através da parede capilar, 107
difusão através das membranas respiratórias, 308-310
difusão para o cérebro, 320, 472
difusão placentária do, 625
excesso, 131-132, 329
fluxo sanguíneo cerebral e, 120, 132, 468
fluxo sanguíneo coronariano e, 155
fluxo sanguíneo do musculoesquelético e, durante o exercício, 153
no ciclo do ácido cítrico, 18
no fluido extracelular, 6, 7t, 239
no quociente respiratório, 535
no sistema tampão-bicarbonato, 237-239
remoção do, 4
função pulmonar comprometida, impacto na, 239
pelo sistema respiratório, 236, 238, 239
taxa de rendimento da utilização da oxigenação, 535
transporte do, 317-318

Dipeptidases, 497

Dipeptídios, 497, 500

Disartria, 432

Disco óptico, 395

Disco Z, do musculoesquelético, 46, 48, 49, 56

Discos de Merkel, 360

Discos intercalados, do músculo cardíaco, 65

Discriminação do som, 400, 401-402

Disdiadococinesia, 430, 432

Dismetria, 431

Dispneia, 161, 165, 277, 329

Dissacarídeos, digestão dos, 492, 496

Dissolução do coágulo e organização da fibrose, 282

Distensão da veia do pescoço, 161

Distensão da veia jugular, 161

Distensão/distensibilidade
  da cérvice, durante o parto, 627
  do duodeno, 485, 488
  do estômago
    consequências fisiológicas do, 488, 492, 497
    ingestão de água e, 219-221, 221t
    ingestão de alimento e, 539
  do intestino delgado, 492, 498
  do intestino grosso, 488
  do reto, 488
  vascular, 99-100. *See also* complacência vascular

Distensibilidade vascular, 99-100
  pulsações na pressão arterial e, 99, 100-103, 101f

Diurese, 248. *See also* débito urinário
  pressão, 134-135, 139, 209-201

Diurese de pressão, 134-135
  na manutenção do balanço de sódio e fluido, 139, 229
  reabsorção tubular renal e, 209

Diurese osmótica, 598

Diuréticos, 248, 249t
aumento no volume de urina com, 206, 207, 248
doenças renais e, 248, 254f
para falência/choque cardíaco, 163, 165

Diuréticos de alça, 206, 249t

Diuréticos osmóticos, 249t, 473

Diuréticos poupadores de potássio, 207

Diuréticos tiazídicos, 206, 249t

Divergência nas vias neuronais, 357-358

Divisão celular, no zigoto, 622-623, 623f

DNA (ácido desoxirribunucleico)
controle da formação do RNA, 21, 21f
conversão de testosterona e, 610
controle pela sequência promotora, 24-25
processo de, 21-23
transmissão complementar no, 23
controle da reprodução celular, 25-28
diferenciação no, 28
início da replicação do, 26
mitose no, 26, 27-28
reparo e revisão no, 27
estágio de formação do, 20
fitas do, 20
mutação do, 27
reprodução do, 26
localização nuclear do, 13-14, 20, 25
na mediação do receptor de hormônio, 561, 577
vitamina B_{12} e ácido fólico na síntese do, 261

DNA polimerase, 26

Doador compatível para transplante, 281

Dobras de Kerckring, 498

Dobras membranosas, mitocondrial, 18

Dobras palatofaringeais, 484

Doença cardíaca valvular
  febre reumática e, 167
  murmúrios cardíacos causados pela, 167-169
    estenose aórtica como, 167-169
    estenose mitral como, 169
    isquemia coronária associada com, 168-169
    regurgitação aórtica e, 168

Doença cardíaca
  efeitos fisiológicos da, 138, 149, 234, 299
  isquêmica. *See* isquemia coronária

Doença cerebrovascular, 436-437, 457, 469

Doença da artéria coronária
  aterosclerótica, 156
  lesões valvulares aórticas associadas com, 168-169

Doença da descompressão, 340-342

Doença da membrana hialina, 327

Doença da montanha, crônica, 336

Doença de Addison, 209, 221, 224, 590

Doença de Alzheimer, 457

Doença de Cushing, 585, 589

Doença de Graves, 579

Doença de Hashimoto, 579-580

Doença de Hirschsprung, 504

Doença de Huntington, 436-437

Doença de Parkinson, 434, 435-436, 457

Doença pulmonar. *See also* insuficiência respiratória
asma como, 278
obstrutiva *versus* restritiva, 324
ventilação alveolar com, 321

Doença renal em estágio final, 251-252

Doença vascular
cerebral, 436-437, 457, 469
coronariana. *See* doença da artéria coronária
esclerótica, 522. *See also* aterosclerose
renal, 141-143, 251

Doença(s) renal(is), 248-250. *See also* falência renal
diuréticos e, 248, 249t, 254f
formação de eritropoietina e, 261
isquemia, 143, 250

Doenças autoimunes, 278
anemia associada com, 263
diabetes juvenil como, 598
doença de Graves como, 579
febre reumática como, 167
glomerulonefrite como, 250, 252, 278
hipotireoidismo como, 579-580
miastenia grave como, 55

Doenças ósseas, 254, 341, 605-606
osteoporose como, 606
raquitismo como, 544, 602, 605-606

Dopa, 460-461

Dopamina, 460-461
doença de Parkinson e, 434, 435-436
esquizofrenia e, 448, 457
na retina, 388
secreção de prolactina e, 566t, 629

Dor, 367
anormalidades clínicas da, 371
área excitatória do tronco cerebral e, 368-369, 447-448
choque traumático e, 176
da neuralgia do trigêmeo, 371
dano tecidual e, 367
do herpes zoster, 371
do tique doloroso, 371
dor de cabeça como, 370, 372, 373
estimulação elétrica para alívio da, 370
hiperalgesia e, 367, 371
hiperpatia e, 371
referida, 370
severa, reação de luta ou fuga para, 464
sistema de analgesia do cérebro de medula espinal, 369-371
supressão da, pelo cérebro e medula espinal, 369-371
vias duplas para transmissão da, 367-369, 371

Dor lenta, 367-369

Dor referida, 370, 372

Drive respiratório, 320-321

Ducto arterioso
fechamento após o nascimento, 631
patente, 100, 101f, 170

Ducto venoso, fechamento após o nascimento, 631

Duodeno
colecistocicina liberada pelo, 486
controle reflexo do, 480
distensão do, 485, 488
esvaziamento gástrico e, 485-486
glândulas de Brunner do, 489
sucos digestivos no, 486, 495, 591
neutralização dos, 493, 494, 495

Dura-máter, recepção e transmissão da dor na, 372

Duto coletor cortical, 194

Duto coletor medular, 194

Duto pancreático, 493, 591
bloqueio do, 504

Duto torácico, 113-114, 501

Dutos alveolares, 293, 308

Dutos biliares, 494, 532-533

Dutos coletores, renais, 194
ADH e, 570
concentração de urina e, 214-215, 216, 450
diluição de urina e, 213, 214, 215f
fluxo de filtrado glomerular através dos, 201
no sistema osmorreceptor-ADH, 218
reabsorção nos, 204-205, 207, 584, 602-603, 605

Dutos semicirculares, 355, 423, 424-425

Edema, 188-190, 230. *See also* anatomia específica, p.ex., edema cerebral
bloqueio linfático causando, 115, 189, 190
coeficiente de filtração capilar e, 189
fluido intersticial e, 108, 230. *See also* sistema linfático
intracelular, 187
na asma, 327
na falência cardíaca, 162. *See also* edema pulmonar
na falência renal crônica, 253, 254f
na síndrome nefrótica, 235
pressão coloidosmótica do fluido intersticial e, 115-189
pressão coloidosmótica do plasma e, 113, 189
pressão hidrostática capilar e, 113, 189, 190
pressão hidrostática do fluido intersticial e, 190

Edema cerebral, 468-469, 473

Edema extracelular, 188, 230
bloqueio linfático e, 115, 189, 190
difusão respiratória de gás e, 309
diuréticos para, 248
fatores de segurança prevenindo, 189-190
filtração capilar aumentada e, 188-189
pressão capilar e, 188-189, 190

Edema intersticial, 188-189. *See also* edema extracelular
difusão respiratória de gás e, 309
fatores principais do, 230
patologia do sistema linfático causando, 113, 115, 189, 230
prevenção normal do, 190

Edema intracelular, 187

Edema periférico, 104, 163

Edema pulmonar, 302-303
causas do, 302
com infarto do miocárdio, 157
defeitos cardíacos congênitos e, 170
fatores de segurança aguda para prevenção do, 302
letal, 303
na doença da descompressão, 341
na falência cardíaca, 234
do lado esquerdo, 163, 302, 303
progressiva, longa duração, 164-165
do lado direito, 163
na toxicidade do oxigênio, 340
neonatal, 632
pressão capilar pulmonar no, 303
pressão coloidosmótica do plasma no, 303
pressão de fluido intersticial e desvio com, 302
sistema linfático e, 302, 303

Efedrina, 465-466

Efeito de Bohr, na transferência placentária de oxigênio, 625

Efeito de equilíbrio de Donnan, 111

Efeito poupador de gordura, dos carboidratos, 520

Efusão pericardial, 84

Efusão pleural, 84, 304

Eixo elétrico médio dos ventrículos, 81
desvio do
corrente de injúria causando, 84-85
desvio esquerdo *versus* direito com, 82-83, 83f

Eixo hipotalâmico-hipofisário, secreção de cortisol controlada pelo, 587-588

Eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular, 610, 611f, 612

Ejaculação, 609, 622

Elastase, 497

Elementos traço, 544-545

Eletrocardiograma (ECG)
alta voltagem, 83-84
análise vetorial do, 81-85
eixos na, 81-82
desvio de eixo na, 82-83, 83f
complexo QRS na, 82, 83-84
corrente de injúria na, 84-85
vetor médio instantâneo na, 81
eixo elétrico médio da, 81, 82-83
do ciclo cardíaco normal, 82
onda P na, 82
onda T na, 82, 85
princípios da, 81-83
representação do potencial elétrico, 81-82
anormalidades de voltagem e, 81-82, 83-84, 85
baixa voltagem, 81
ciclo cardíaco e, 67-68, 82
complexo QRS no, 78, 82. *See also* complexo QRS
contração atrial e, 78
contração ventricular e, 78
intervalo P-Q no, 78
intervalo P-R no, 78. *See also* intervalo P-R
na isquemia do miocárdio, 84, 85
no infarto do miocárdio, 84
normal, 78, 81-82

onda de despolarização do, 79
onda de repolarização do, 78
onda P no, 78, 82
onda T no, 78, 82
ondas anormais no, 81, 84. *See also* arritmias
posição do coração e tórax no, 82
potencial de voltagem e, 81
sondas usadas para, 79-80
bipolar, 79
eixos dos, 81
lei de Einthoven e, 80
peito, 80
unipolar aumentado, 80

Eletroencefalografia (EEG), 455
frequência das ondas na, 455
no sono e vigília, 453, 455
principais padrões de ondas na, 455
voltagens na, 455

Eletrólitos. *See also* eletrólitos específicos, p.ex., potássio
absorção de, nos intestinos, 499, 501
concentração de urina e, 215-216
difusão através da parede capilar, 107
difusão placentária dos, 625
diluição de urina e, 214, 215f
durante as condições de equilíbrio, 181, 228
débito renal e, 134-135, 228-229
efeito osmótico dos, 185-186
efeitos da aldosterona no transporte de, 584
na falência renal crônica, 252-253
nas células, 10
neonatal, 632-633
no fluido extracelular

contratilidade cardíaca e, 72
versus fluido intracelular, 183t, 224t
permeabilidade da barreira cerebral dos, 472
reabsorção dos, durante o suor, 550, 551
regulação renal dos, 191, 205-207, 228
secreção pelo enterócito de, 495

Eliminação de fluido. *See* débito urinário

Eliminação livre de água, 217

Eliminação osmolar, 216-217

Emaranhados neurofibrilares, acúmulo de, 457

Embolia pulmonar, 341

Embolismo gasoso, arterial, 341

Êmbolo(s), 287
aterosclerótico, 156
gás arterial, terapia hiperbárica de oxigênio para, 341

Embrião. *See also* feto; *See also* implantação
desenvolvimento de suprimento sanguíneo no, 624
diferenciação celular no, 26, 28
nutrição inicial do, 625, 626

Emetropia, 378

Emoções
córtex cerebral, papel nas, 440, 441, 442, 43
hipotálamo, papel nas, 451

Emulsificação, na digestão de gordura, 494, 497

Encaixe dental, 607. *See also* dentes

Encapsulado, pressão hidrostática positiva do fluido intersticial relacionada com, 110-111
concentração proteica nos, 114, 525-526, 527-528

fibroso, pulmonar, 293, 309
lesão ao
no choque circulatório, 172, 174, 175, 178
resposta inflamatória à, 267-269
vascularidade dos, regulação do fluxo sanguíneo a longo prazo, 121

Encefalinas, 369, 449

Endocitose, 14-15, 262, 579

Endolinfa
das células ciliadas, 400-401
do aparelho vestibular, 423-425

Endométrio
ciclo mensal do, 619
efeitos do estrogênio no, 617, 626-626
fase proliferativa no, 618
fase secretória no, 618
involução do, 619
menstruação no, 616, 618-610
preparação para o óvulo, 613
gonadotrofina coriônica humana e, 626
implantação do blastocisto no, 623-624, 623f

Endometriose, 621

Endorfinas, 369, 449, 538t

Endotelina, 121, 198

Endotélio vascular
aterosclerose e, 156, 522, 523
coagulação sanguínea e, 285, 287
na angiogênese, 122
nas paredes capilares, 106-107, 308, 472
no controle do fluxo sanguíneo, 120-121

Endotoxina no choque, 174, 178

Energia. *See also* energia cinética
anaeróbia, 514-515
versus aeróbia, 546-547
conservação de, na despolarização do nervo, 44
contração muscular e, 47-48, 49-50, 546
estoques de, 546
depleção na fome, 541-542
insulina e, 592
regulação de, 535-540
excesso de carboidratos e, 520
hormônios afetando, 521
longo prazo, 539, 540
falta de, com diabetes melito, 598
para atividade cerebral, 474, 593-594
recuperação após exercício, 640
taxa metabólica e, 547-548

Energia aeróbia, 546-547, 639

Energia anaeróbia, 514-515, 546-547

Energia cinética, 31, 34, 70

Energia equivalente de oxigênio, 547-548

Enfisema, pulmonar
crônico, 324-326
desordens ácido-base com, 239
efeitos fisiológicos do, 84, 326
ventilação alveolar e, 309, 311, 321

Enjoo, com viagem aérea, 337

Ensaio imunoenzimático (ELISA), 562

Ensaios, das concentrações de hormônios, 561-562, 591-592

Enterite, 504

Enterócitos
absorção de nutrientes e, 500
digestão dentro, 497
quilomícrons excretados pelos, 500-501
secreção de água e eletrólitos pelos, 495

Entonação da fala, compreensão da, 441

Envenenamento por cianeto, 117-118

Enxerto, 280

Enzimas
absorção de lipídio e, 516
absorção de vitamina B_{12}, 3, 261
conversoras, para angiotensina, 140
fosforilantes, contração do músculo liso e, 59
fotoquímica e, 385-386
liberação de energia, nas fibras de contração rápida *versus* lenta, 641
mitocondrial, 12-13, 18, 640
no metabolismo proteico. *See* enzimas proteolíticas
no processo de transcrição, 22-23, 24
para as reações químicas celulares, 10, 11, 12
mitocôndria e, 12-13, 18, 640
para conversão de testosterona, 610
para digestão. *See* enzimas digestivas
para remoção de radicais livres, 339
para replicação de DNA, 26
respiratória, efeito dos hormônios da glândula tireoide nas, 577

Enzimas digestivas
absorção de vitamina B_{12} e, 261
gástricas. *See* pepsina

glândulas secretoras, 489
intestinais, 496
pancreáticas. *See* enzimas pancreáticas
salivares, 496
úlcera péptica e, 503, 505

Enzimas intestinais, 496

Enzimas mitocondriais, 12-13, 18, 640

Enzimas pancreáticas, 591. *See also* *enzima específica,* p.ex., tripsina
diminuídas, nas desordens digestivas intestinais, 500
função de digestão das, 492-493
para carboidratos, 492, 496
para gorduras, 493, 494, 497
para proteínas, 492-493, 497
neonatal, 633
proteolíticas. *See* enzimas proteolíticas

Enzimas proteolíticas, 497, 525
coagulação e, 283-285, 286
dor elicitada pelas, 367
fertilização do óvulo e, 622, 623-624
glicocorticoides, efeitos nas, 587
síntese de proteína/hormônio peptídico e, 558

Enzimas respiratórias, efeito pelos hormônios da glândula tireoide, 577

Eosinófilos, 265, 269, 278

Epidídimo, 608-609

Epífises
crescimento longitudinal das, 617
fechamento das, hormônio de crescimento e, 567, 568

Epiglote, 484

Epilepsia, 359, 456

Epinefrina
ativação da fosforilase pela, 510
controle do fluxo sanguíneo pela, 122, 128, 153
dilatação da árvore bronquiolar e, 296-297
fármacos agindo como. *See* fármacos simpatomiméticos
músculo liso gastrointestinal e, 478
no metabolismo de glicose, 586
no metabolismo de gordura, 520, 586
para o choque neurogênico, 177
receptores adrenérgicos e, 461
secreção pela medula adrenal de, 459, 463-464
síntese e armazenamento de, 558, 559
taxa de filtração glomerular controlada pela, 198

Epitálamo, no sistema límbico, 449

Epitélio
alveolar, 293, 301, 308
dinâmica do fluido capilar e, 301
surfactante secretado pelo, 293
das tubas uterinas, 622-623, 626
gastrointestinal, 489, 502-503
renal, 250, 260
na formação de urina. *See* excreção/secreção tubular renal; *See also* reabsorção tubular renal
respiratório, 297, 308
sensorial, nos canais semicirculares, 424

Epítopos, 271

Eplerenona, 207

Equação de Goldman, 39

Equação de Henderson-Hasselbalch, 238-239

Equação de Nernst, 39

Equilíbrio
aparelho vestibular para, 422, 423, 425
conexões neurais com o SNC, 422, 437
canais semicirculares, papel no, 424-425
estático, 423-424, 426
movimento da cabeça e, 424-425, 426
sensações vestibulares e, 423-426, 437
vestibulocerebelo, papel no, 430, 437

Equilíbrio eletroquímico, 34

Ereção
feminina, 620
peniana, 609

Ereção erétil, 609

Eritroblastos, 262

Eritroblastose fetal, 280

Eritrócitos. *See* hemácias

Eritropoietina, 260, 261f, 261
estimulação pela testosterona da, 610
secreção renal de, 191

Erros refratários, 379

Escala média, 399, 400-401

Escala timpânica, 399, 400-401

Escala vestibular, 399, 400-401

Escape autorregulatório, 483

“Escape de sódio”, 589-590

Escape ventricular, 76

Escatol, 501

Esclerose
  glomerular, falência renal crônica associada com, 251
  vascular, 522. *See also* aterosclerose

Escopolamina, 466

Escorbuto, 544

Escotoma, 395

Escotopsina, 384-385

Esfincter anal, controle neural do, 488

Esfincter de Oddi, 494

Esfincter ileocecal, 486-487

Esfincter pilórico, 478, 485

Esfincteres
  da bexiga, 195
  gastrointestinal. *See also anatomia específica,* p.ex., Esfincteres esofagianos
    controle anatômico dos, 461, 462, 478
  pupilar, controle autonômico do, 459-460, 462

Esfincteres esofagianos
  inferiores, 478
    relaxamento durante a peristalse, 485, 502
  no vômito, 505
  superiores, na deglutição, 484

Esfincteres gastrointestinais. *See also* anatomia específica, p.ex., esfincter pilórico
  controle neural do, 461, 462, 478, 488

Esfincteres pré-capilares, 106, 107, 118

Esfincteres pupilares, 459-460, 462

Esfingomielina, 43, 521

Esmalte dos dentes, 606-607

Esôfago
  acalasia do, 502
  controle neural do, 459-460, 478-479
  peristalse do, 484, 485
    primária *versus* secundária, 484

Espaço morto, tipos de, 295-296

Espaço perivascular, do cérebro, 470-471

Espaço pleural, 303

Espaço sináptico, 53, 54, 346

Espaço subaracnoide
  hidrocefalia e, 472
  líquido cerebrospinal no, 470, 471, 471f

Espaço/missões espaciais, ausência de gravidade na, 337

Espasmo(s)
  artéria coronária, 156
  bronquiolar, na asma, 327
  vascular, no endométrio, 619

Espasticidade, 421-423

Espermátides, 608-609

Espermatócitos, 608-609

Espermatogênese, 608-609
  anormal, 612
  espermátide, transformação na, 608-609

espermatócitos formados na, 608
espermatogônia, transformação em, 608-609
estrogênio na, 608-609
hormônio folículo estimulante na, 608, 611f, 612
hormônio luteinizante na, 608, 611f, 612
inibina na, 612
processo de maturação na, 608-609
testosterona na, 608-609, 612

Espermatogônia, 608-609

Espermatozoides, 609
fertilização do óvulo e, 622
produção de, 608-609. *See also* espermatogênese
infertilidade e, 612

Espermiogênese, 608-609, 612

Espinocerebelo, 430-431

Espirômetro, para volume e capacidade pulmonar, 294

Espironolactona, 207, 249t

Esquizofrenia, 448, 457

Estado de alerta, 455, 578

Estado de repouso. *See* condições basais

Estafilococos, resposta inflamatória ao, 267

Estágio de despolarização, do potencial de ação do nervo, 40, 42
condução saltatória e, 44
propagação do, 42-43

Estágio de repolarização, dos potenciais de ação, 40, 61

Estatinas, 523-524

Estatoconia, 423-424

Estenose
das artérias renais, 141-142, 251
das válvulas cardíacas, 167-169. *See also* válvula específica, p.ex., estenose aórtica

Estenose aórtica, 70, 100, 101f, 167-168

Estenose mitral, 169, 299

Estenose pulmonar, 171

Estercobilina, 501

Estereocílios, 400-401, 423-424

Estereopse, 380

Ésteres de colesterol, 493

Estetoscópio, para auscultação, 102, 166, 167

Estigma, dos folículos, durante a ovulação, 615

Estilo de vida sedentário, obesidade e, 540

Estimulação elétrica, para alívio da dor, 370

Estimulação limiar, para agrupamento neuronal, 356

Estimulação sublimiar, para agrupamento neuronal, 356

Estimulação tátil, 369-370
da secreção gastrointestinal, 489, 490, 495

Estímulo físico-químico. *See* estímulos químicos

Estímulo mecânico
da dor rápida, 367
para lactação, 628-629

Estímulo por falta de oxigênio, 321

Estímulo químico
das secreções gastrointestinais, 489
de dor lenta, 367
transdução dos receptores sensoriais do, 354-355

Estímulo repetitivo, processamento do, 365, 366

Estímulos. *See also tipos específicos,* p.ex., estímulos químicos
mudança rápida e repetitiva, processamento neural dos, 365, 366
para o estoque agrupamento, 356
receptores de dor ativados pelos, 367
responsividade aos, efeitos dos hormônios da glândula tireoide nos, 578

Estímulos sensoriais
adaptação do receptor aos, 355
intensidade dos, 355, 356
no ato sexual feminino, 620
princípio do "código de linhas", 354

Estímulos térmicos de dor, 367

Estiramento sistólico, 157

"Estirão de crescimento", na puberdade, 617

Estômago
absorção pelo, 502-503
desordens do, 502-503
digestão de carboidratos no, 496
digestão de proteína no, 491, 497
distensão do, 539
consequências fisiológicas da, 488, 492, 497
ingestão de água e, 219-221, 221t
estímulo parassimpático ao, 459-460
função de armazenamento do, 485

função de mistura do, 479, 485. *See also* quimo
funções motoras do, 478, 479, 480, 485-486
glândulas secretoras do, 490. *See also* secreção gástrica
no vômito, 505
obstruções além do, 505
peristalse do, 478, 485
relaxamento à medida que o alimento entra, 485
retropulsão no, 485
úlceras do. *See* úlcera péptica

Estradiol, 614f, 616-617

Estreitamento da abertura da pupila, 378

Estreptococos, resposta inflamatória ao, 167, 267

Estresse
emocional, 373, 455
hormônio de crescimento estimulado pelo, 569
mecânico, no osso, 602
metabolismo de gordura e, 521
resistência ao, importância do cortisol para, 587, 588
secreção de ACTH e, 585, 588
secreção de ADH e, 571

Estria vascular, 400-401

Estrias gordurosas, 522

Estribo, 398, 399

Estrogênio(s), 558
conversão de testosterona em, 610, 615-616
crescimento e desenvolvimento estimulados pelo
do extenso sistema de ductos, 618, 626, 628
dos órgãos sexuais femininos externos, 617
do osso, 617
do tecido mamário, 617

do útero, 617
deposição de gordura e, 617
desejo sexual e, 620
excreção hepática do, 532
funções do, 617
durante a gravidez, 572, 626
lactação e, 628
na espermatogênese, 608-609
no metabolismo proteico, 528, 617
osteoporose e, 606
parto e, 627
produção placentária de, 626
secreção ovariana de, 613, 616-617
na fase folicular do ciclo, 613-615, 614f, 618
hormônios hipotalâmico-hipofisários e, 619-620
na fase lútea do ciclo, 615-616
menopausa e, 620
síntese do, 522, 616-617
taxa metabólica e, 617

Estroma tecidual, 614, 617

Estrutura/sistema límbico, 449-452
anatomia funcional do, 449-451
conexão do córtex cerebral com, 440, 441
controle comportamental das funções do, 451
funções das amígdalas no, 449, 452
funções de recompensa e punição do, 451-452
funções do córtex límbico no, 449, 452, 458
funções do hipocampo no, 449, 452
funções do hipotálamo no, 449-451
motivação e, 449-452
neurônios dopaminérgicos no, 448
processos mentais e, 443, 448, 457

sono e, 454
transmissão do sinal de odor e, 408

Estruturas subcorticais, do sistema límbico, 449

Estruturas/trato cortical, do sistema límbico, 406, 449

Estudos de função pulmonar
medidas de volume e capacidade, 293-295, 294f. *See also* capacidades pulmonares; *See also* volumes pulmonares
para desordens respiratórias, 323
curva de fluxo-volume expiratório máximo, 324
gases sanguíneos e pH, 323
expiração forçada, 323, 325f
fluxo expiratório máximo, 323-324
volume respiratório minuto como, 295-296

Esvaziamento do estômago, 478, 485-486

Esvaziamento gástrico. *See* esvaziamento do estômago

Etapa de repouso, do potencial de ação do nervo, 40, 41

Eucariotos, transcrição de gene nos, 24-25

Excreção de sal. *See also* sódio
aldosterona, papel na, 232
angiotensina II, efeito na, 140, 231-232
controle pelos reflexos simpáticos da, 231
correspondente com ingestão de sal, 228
pressão arterial de longo prazo determinada pela, 145
retenção *versus*. *See* retenção de sódio

Excreção/secreção tubular renal, 201
ao longo de partes do néfron, 205-207. *See also parte específica,* p.ex., túbulos distais
de ácidos, quantificação de, 243-244
de água, 201, 213-214, 215f, 230-233, 450

de cálcio, 227, 602-603, 604-605
de cloreto, 248, 253, 254f
de fosfato, hormônio da paratireoide e, 603, 604-605
de íons hidrogênio, 240-242, 241f
acidose e, 242
alcalose e, 241-242
aldosterona e, 584
quantificação de, 243-244
titulação de íons bicarbonato contra, 241, 242
de potássio, 201, 224-226
acidose aguda e, 224, 226
regulação pela aldosterona da, 209, 223-224, 224t, 225, 226
de sódio, 228-229. *See also* sistema renal-fluido corporal
balanço com ingestão, 134-135, 135f, 228
com diuréticos, 248
falência renal crônica e, 253, 254f
fatores nervoso e hormonal na, 230-233
para controle do volume de fluido extracelular, 227-229
pressão sanguínea, efeito na, 229-230
depuração renal e, 212
na regulação ácido-base, 240-242, 241f
taxas de. *See* taxa de excreção urinária
urina resultante de, 191-194, 192f, 210-212

Exercício. *See also* fisiologia do esporte
aumento na pressão arterial com, 129
capacidade de difusão de oxigênio durante, 310
fluxo sanguíneo no musculoesquelético durante, 153-154
glucagon estimulado pelo, 597
hormônio de crescimento estimulado pelo, 569
intolerância ao, com falência cardíaca de lado esquerdo, 163

pesado, 546, 637
potássio liberado pelo músculo durante, 224
regulação da respiração durante, 322
resistência vascular pulmonar durante, 301
saturação de oxigênio durante, 313, 315, 316
vasoconstrição gastrointestinal durante, 483

Exercício isométrico, 50, 154

Exercício isotônico, 50, 154

Exocitose, 14-15, 16, 53
hormônio liberado através do, 558, 559
na excreção de quilomícron, 500-501

Exoftalmo, 579

Expiração, 294, 294f
desvio na curva de débito cardíaco com, 149
desvios no eixo do ECG e, 82
mecanismos de controle para, 6, 319-320
músculos da, 291
pressão alveolar durante, 292

Expiração forçada, medida da, 323, 325f

Expressão gênica, 20, 543
controle pela sequência promotora do, 24-25

Extrassístole, 87. *See also* contrações prematuras

Extremidades. *See* membros

F

Facilitação dos neurônios, 356
  mudanças na memória e, 443, 444-445, 445f
  pós-tetânica, 352

Fadiga
  com falência cardíaca, 165
  sináptica, 352, 359

Fadiga ocular, 373

Fagocitose, 14
  de hemácias, fator Rh e, 280
  de pirogênios, 553
  na imunidade, 273, 275
  nos linfonodos, 115
  pelos leucócitos, 265, 266-267
  pelos macrófagos, 266-267, 268

Fala, 469-470
  controle pelo córtex motor da, 419, 440
  córtex auditivo e, 398-399, 403
  córtex cerebral, papel na, 441, 443, 446

Falência cardíaca, 160, 165
  alto débito, 163-164
  cálculo da, 165
  causas da, 160
  congestiva, 234, 336
  de baixo débito, 164-165
  deficiência de tiamina e, 163
  descompensado, tratamento da, 162-163
  dinâmica circulatória na, 160-163
  do lado direito, 161, 163, 169
  do lado esquerdo, 163, 299

longa duração, 164-165
edema pulmonar relacionado com, 163, 302, 303
edema pulmonar na, 163, 164-165
efusão pleural relacionada com, 304
falência renal relacionada com, 250
lesões na válvula aórtica com, 70, 168
policitemia fisiológica devido a, 264
reserva cardíaca na, 161, 165
unilateral, 163

Falência cardíaca. *See* falência do coração

Falência renal
aguda, 248-250
crônica, 251-252
acidose na, 245, 253
aguda *versus*, 248-250
anemia na, 254
azotemia na, 253
causas da, 251
fluido corporal, efeitos na, 253-255
função do néfron na, 251-253, 254f
glomerulonefrite levando a, 252
incidência estimada de, 250
lesões vasculares levando a, 251, 251
osteomalacia na, 254
progressão para estágio final, 251-252
pielonefrite levando a, 252
resultados da, 250
retenção de água na, 253
uremia na, 253
hipertensão levando a, 138, 251
por reações de transfusão, 279

Falta de ar, 277, 329

Faringe, 297, 484

Fármacos. *See also* agente ou classe específica, p.ex., fármacos simpatomiméticos
alcalino, alcalose metabólica relacionada com, 247
diabetes insípido nefrogênico relacionado com, 217
excitabilidade neuronal e, 352
gosto amargo dos, 404
permeabilidade da barreira cerebral aos, 472
secreção de ADH e, 220t, 571
sistema nervoso autonômico e, 465-467

Fármacos adrenérgicos, 465-466, 595, 597

Fármacos antimuscarínicos, 466

Fármacos bloqueadores ganglionares, 467

Fármacos curariformes, 54

Fármacos muscarínicos, 466

Fármacos nicotínicos, 466-467

Fármacos parassimpatomiméticos, 466

Fármacos simpatomiméticos, 177, 465-466

Fascículo longitudinal médio, 422

Fase cefálica, das secreções digestivas, 492, 493

Fase folicular, do ciclo ovariano, 613-615, 614f, 616

Fase gástrica, das secreções digestivas, 492, 493

Fase intestinal, das secreções digestivas, 492, 493

Fase lútea, do ciclo ovariano, 614f, 615-616
menstruação em relação à, 616, 618-620

Fase proliferativa, do ciclo endometrial, 618

Fase secretória, do ciclo endometrial, 618

Fator de concentração
fracional, nas pressões parciais de gases, 305
na taxa de difusão líquida, 33, 185

Fator de crescimento de fibroblasto (FGF), 121

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), 121

Fator de necrose tumoral (TNF), 268-269, 541

Fator de relaxamento derivado de endotélio, 120-121

Fator estabilizante de fibrina, 283

Fator estimulante de colônia-monócito (M-CSF), 268-269

Fator estimulante de colônia-granulócito (G-CSF), 268-269

Fator estimulante de colônia-granulócito-monócito (GM-CSF), 268-269, 276-277

Fator inibidor de prolactina (PIF), 629

Fator intrínseco
absorção de vitamina B_{12} e, 261, 263, 491, 503, 543
secreção gástrica do, 490, 491

Fator plaquetário III, 284

Fator Rh, 280

Fator V, 285

Fator VII, 286, 531-532, 544

Fator VIII, 284, 285, 286, 287

Fator IX, 284, 286, 287, 544

Fator X, 287, 544
ativação do, 284, 286

Fator XI, 284

Fator XII, 284, 285

Fatores da coagulação
deficiências de, 284
digestão dos, 286
formação dos, 531-532, 544
iniciação da coagulação e, 283-285
varfarina e, 287

Fatores de crescimento similares à insulina (IGFs), 568

Fatores de transcrição, 24-25

Fatores pró-coagulantes, 287

Fatores teciduais, locais, no relaxamento do músculo liso, 62

Febre, 553
crise de, 553
desvio na curva de dissociação oxigênio-hemoglobina e, 316-317
efeitos fisiológicos da, 86, 87, 200, 548
mecanismos de redução da temperatura para, 551, 553
pirogênios e, 553
ponto de ajuste hipotalâmico e, 553
reumática. *See* febre reumática

Febre do feno, 278

Febre reumática, 167, 278

Feixe atrioventricular (A-V), 75
bloqueio do. *See* bloqueio do ramo do feixe
condução de impulso pelo, 65, 73, 74, 75
impulsos ectópicos do, 75-76, 76t
no ciclo cardíaco, 67

Feixes de fibras colágenas, 108

Felinefrina, 465

Fenda sináptica, 346, 352

Fenômeno de interdependência, da estabilização do alvéolo, 293

Fenômeno de limiar, 204, 355

Fenoxibenzamina, 466

Fentolamina, 466

Ferritina, 262

Ferro, 262, 499, 544
  na formação de hemoglobina, 262
  transporte e armazenamento de, 262, 531

Fertilidade
  feminina, 621
  masculina, 612

Fertilização. *See* óvulo

Feto. *See also* embrião
  ajustes durante o nascimento, 631. *See also* neonato
  circulação no, 624, 630
    mudanças ao nascimento, 631
    fator Rh e, 280
  crescimento e desenvolvimento funcional do, 578, 630
  descida através do canal de nascimento, 572
  função renal no, 630
  hemoglobina no, 624-625
  maturação do trato gastrointestinal no, 630
  metabolismo no, 630
  movimentos respiratórios no, 630
  neurônios da substância negra no, transplante de, 436
  organização do sistema nervoso no, 630

processamento dos linfócitos no, 271-272, 278
suporte placentário do, 624-625. *See also* placenta

Fezes. *See also* defecação
armazenamento no cólon, 487
elementos excretados nas, 226-227, 501, 535, 584
fluxo inverso das, prevenção pela válvula ileocecal do, 486-487
formação no intestino grosso, 487, 495, 501
movimento rápido através do intestino grosso, 504
na obstrução gastrointestinal, 505
propulsão através do intestino grosso, 487, 488

Fibra muscular da cadeia nuclear, 412, 413

Fibra muscular do saco nuclear, 412, 413

Fibras A, 355, 357f

Fibras C, 355
sensação de dor e, 367-368
transmissões sensoriais das, 361, 366, 373

Fibras da zônula, do olho, 378

Fibras de dor, espinorreticular, funções motoras e, 414

Fibras de elastina, digestão das, 497

Fibras de escalada, 428-430, 429f

Fibras de paladar, vias de transmissão das, 406

Fibras de Purkinje
bloqueio das, duração do complexo QRS com, 84
condução do impulso pelas, 73, 75
contrações prematuras originando nas, 87, 88
fibrilação ventricular e, 89
potencial de ação das, 74
taxa de impulso ectópico das, 75-76, 76t

Fibras espinorreticulares de dor, 414

Fibras geniculadas tipo X, 393-394

Fibras geniculadas tipo Y, 393-394, 397

Fibras geniculadas, do córtex visual, 393-394, 397

Fibra(s) muscular(es)
branca, 50-51
esquelética, 45-46, 46f, 53
extrafusais, 412, 414
intrafusal, 412, 413
lisa, 57
na fisiologia do esporte, 641
rápida *versus* lenta, 50-51, 641
tipo I, 50-51
tipo Ia, 412, 413-414, 422-423
tipo Ib, 412
tipo II, 50-51
vermelha, 50-51

Fibras musculares de contração lenta, 50-51, 641

Fibras musculares de contração rápida, 50-51, 641

Fibras musgosas, 428-430, 429f

Fibras nervosas auditivas, 400-402, 403

Fibras nervosas ciliadas táteis, 357f, 360

Fibras nervosas colinérgicas, nas glândulas sudoríparas, 462, 550

Fibras nervosas mielinizadas, 43
condução saltatória nas, 43-44
da medula espinal, 411, 412
no feto *versus* neonato, 630
período refratário das, 42

potencial de ação das, 43-44
velocidade de condução nas, 43, 44

Fibras nervosas motoras, 195, 411

Fibras nervosas não mielinizadas, 43, 44
transmissão dos sinais sensoriais pelas, 361, 366

Fibras nervosas periféricas, 356, 357f, 578

Fibras nervosas sensoriais, 345, 356, 357f
acomodação nas, 355
auditivas, 402
controle respiratório pelas, 320
da bexiga, 195
do fuso muscular, 412, 414
fenômeno limiar das, 355
localização da terminação das, importância das, 354
mielinizadas, 412
na medula espinal, 362
impulsos de dor e, 367-371
velocidade de condução nas, 361
no reflexo da retirada (flexor), 415
somatório nas, 356
terminações das
livres, 360, 361, 366
primária *versus* secundária, 412, 413
transmissão do sinal pelas, 362
velocidade de condução, 355, 356, 361

Fibras nervosas, 43. *See also* fibras A; *See also* fibras C
amielínicas, 43, 44, 361, 366
auditivas, 400-402, 403
cílios táteis, 357f, 360
colinérgicas, nas glândulas sudoríparas, 462, 550
do sistema nervoso entérico, 479

entrando no tronco cerebral, 361-362, 363, 367-368
hormônios hipofisiotróficos armazenados nas, 564-566
hormônios neuro-hipofisários armazenados nas, 563
mielinizada. *See* fibras nervosas mielinizadas
motoras, 195, 411
na transmissão do sinal térmico, 373
nas vias de transmissão da dor, 367-369, 372
para cerebelo, 428-429, 429f
periféricas. *See* fibras nervosas periféricas
período refratário nas, 42
secretoras de dopamina, na doença de Parkinson, 434, 435
sensoriais. *See* fibras nervosas sensoriais
velocidade de condução nas, 43, 44

Fibras paralelas, do cerebelo, 428-429, 429f, 430

Fibras parassimpáticas sacrais, 460, 479, 488

Fibras somatossensoriais, 422-423

Fibras/neurônios pós-ganglionares
acomodação e, 397
autonômicos, 458
fármacos agindo nos, 466-467
neurotransmissores secretados pelos, 460-461
simpáticos *versus* parassimpáticos, 458, 459

Fibras/neurônios pré-ganglionares, autonômicos, 458
como colinérgico, 460
fármacos agindo nas, 467
simpáticas *versus* parassimpáticas, 458, 459

Fibrilação atrial, 68, 90

Fibrilação ventricular, 89, 157

Fibrina, 282, 283

Fibrinogênio, 526
coágulos de, na resposta inflamatória, 267
conversão em fibrina, 282, 283
formação no fígado, 526, 531-532
pressão coloidosmótica do, 111

Fibrinólise, 619

Fibroblastos, 436, 517, 522, 587

Fígado, 529-533, 529. *See also* hepático
armazenamento de ferro no, 262, 531
armazenamento de vitamina no, 531, 542
circulação esplâncnica no, 482
cirrose do, 235, 529-530
como reservatório de sangue, 105
depósitos de gordura no, 517-518, 519
efeitos autonômicos no, 459-460, 463
eritropoietina formada no, 260
espalhamento de leucemia para, 270
excreção de bile pelo, 532, 533f
fetal, 631
formação de ácido acetoacético no, 518-519
formação de vitamina D e, 600
funções detoxificantes do, 532
funções homeostáticas do, 4, 5
funções metabólicas do, 530-532
para carboidratos, 530, 593
para gorduras, 517-519, 530-531
para glicose, 596
para hormônios adrenocorticais, 583
para hormônios e xenobióticos, 532, 591-592
para processo de coagulação, 531-532
para proteína, 527, 531, 596
para vitaminas e ferro, 531

glicose armazenada no. *See* glicogênio
lipoproteínas sintetizadas no, 517, 530, 531
neonatal, instabilidade do, 632, 633
pré-processamento de linfócitos B, 272
proteínas plasmáticas, formação no, 526, 531
sistema linfático do, 114, 529-530
sistema vascular do, 529
testosterona, importância para, 610

Filamentos de actina
do músculo cardíaco, 65, 66, 71
do músculo liso, 57
do musculoesquelético, 45-46, 46f, 47, 48, 49

Filamentos de miosina
do músculo cardíaco, 65, 66, 71
do músculo liso, 57, 58
do musculoesquelético, 45-46, 46f, 47-49, 56

Filamentos de proteoglicanos, no interstício, 108

Filtração de fluido através dos capilares. *See* filtração do fluido capilar

Filtração de fluido capilar, 109-113
dentro de espaços potenciais, 109, 303
determinantes da, 109
equilíbrio de forças, 112, 112t
excesso, 113, 114-115, 188-189
forças primárias da, 109-110, 110f
nos rins, 111, 113. *See also* taxa de filtração glomerular (TFG)
pressão coloidosmótica do fluido intersticial e, 110, 111, 188-189
pressão coloidosmótica do plasma e, 110, 111, 188-189
pressão hidrostática capilar e, 110

pressão hidrostática do fluido intersticial e, 110-111, 188-189
taxa líquida de, 112-113, 188-189
coeficiente de filtração capilar e, 110, 112
edema intersticial relacionado com, 115, 188-190

Filtração glomerular, 191-192, 192f, 201

Filtrado glomerular, características do, 191-192, 196, 205-206, 214

Fisiologia do esporte, 635-644
atletas femininos *versus* masculinos na, 637
estresse do exercício na, 637
fontes de energia na, 546, 639-640
músculo na, 637-641
oxigênio para recuperação na, 640
respiração na, 640, 641-642
sistema cardiovascular na, 642-643, 642t
temperatura corporal na, 643

Fisiologia, humana, 2
ausência de gravidade e, 337
automaticidade da, 8
mecanismos homeostáticos do, 3-5. *See also* homeostasia
sistemas de controle para, 5-8. *See also* sistemas de controle do corpo

Fisiostigmina, 54

Fístula arteriovenosa, falência cardíaca de alto débito com, 148, 163

Flavoproteínas, 513

Fluido amniótico, 630

Fluido coclear, 398, 400-401

Fluido extracelular (FEC), 4, 182. *See also* fluido intersticial; *See also* plasma
absorção de água e, 498
angiotensina II, efeitos no, 140
como meio interno, 4, 5
compartimentos do, 10, 10f, 182
composição do, 183, 183t
contratilidade cardíaca e, 72
faixas normais para, 6, 7t
fetal, 630
fluido intracelular *versus*, 31
rins, regulação do, 4
comunicação intercelular no, por mensageiros químicos, 557
concentração de íons hidrogênio no, 236
como estímulo para a secreção tubular renal de, 244
regulação da. *See* balanço/regulação ácido-base
distribuição entre espaços intersticiais e vasculatura, 230
distribuição osmótica do, 185-186
eletrólitos no. *See* eletrólito específico, p.ex., potássio
excesso de bilirrubina e, 532-533
mistura do, 4
na falência renal crônica, 252-253, 254f
na hipertensão por sobrecarga de volume, 137, 138
no controle da pressão arterial. *See* sistema renal-fluido corporal
nutrientes no, origem do, 4
osmolaridade do, 35
osmolaridade do. *See* osmolaridade do fluido extracelular
percentagem do peso corporal, 182
produtos metabólicos finais no, remoção dos, 5
sistemas de controle para, 5-8

sistemas tampão para, 236. *See also* balanço/regulação ácido-base
terapia diurética e, 248
transporte através do corpo, 4
volume do. *Ver* volume do fluido extracelular

Fluido intersticial, 10, 10f, 108, 182
composição do, 183, 183t
difusão do oxigênio para dentro, a partir dos capilares, 314
dinâmica pulmonar do, 301-303
do cérebro, substância molecular passando para dentro, 472
na cavidade pleural, 84, 304
na resposta inflamatória, 267
no choque hipovolêmico, 173, 174
renal
osmolaridade do
concentração de urina e, 214-216, 217
diluição da urina e, 214
na formação da urina, 207-209. *See also* excreção/secreção tubular renal; *See also* reabsorção tubular renal
transferência de nutrientes e solutos do plasma, 107-108, 230
transporte e mistura no fluido extracelular, 4
volume do, 185t, 188-189, 190

Fluido intracelular, 182
composição do, 31, 183, 183t
distribuição de potássio no, 223-224, 224t
distribuição osmótica do, 185-186
íons cálcio no, 62, 226-227
osmolalidade, 35

osmolaridade do, 185-188
percentagem do peso corporal, 182
sistemas de controle para, 6
volume do, 182, 185t, 186-188

Fluido intraocular, 381

Fluido prostático, no sêmen, 609

Fluidos
corporais. *See* fluidos corporais
filtração renal dos, 252-253. *See also* taxa de filtração glomerular (TFG)
ingestão e eliminação diária de, 181, 182t
livre no interstício, 108
no sistema linfático hepático, 529
taxa líquida de difusão, 35, 185-186

Fluidos corporais. *See also* tipo específico, p.ex., fluido intraocular
balanço do. *See* balanço de fluido
capacidade de difusão cerebral e, 472-473
curvas nos, 230
com desidratação, 186
com patologia cardíaca, 299
com suor, 182t, 186
na ausência de gravidade, 337
efeitos da falência renal crônica nos, 253-255
excesso de dióxido de carbono nos, 329
no controle da pressão arterial. *See* sistema renal-fluido corporal
osmolalidade dos, ADH e, 570, 571
osmolaridade dos, papel dos rins nos, 191, 213, 215f
pH dos, aclimatação e, 334

Fluidos intravenosos. *See* soluções de fluidos

Flúor, 544-545

Flutter atrial, 90

Fluxo expiratório
forçado, 323, 325f
máximo, 277, 323-324, 325f

Fluxo sanguíneo cerebral, 468-470
atividade neuronal local e, 468
aumentado, 468-469
autorregulação do, 468-469
bloqueio do, 469-470. *See also* choque
diminuído. *See* isquemia cerebral
edema cerebral e, 468-469, 473
fatores metabólicos influenciando, 468
inconsciência e, 468
mecanismos de controle de vasos para, 117t, 120, 469
medida do, 468
microcirculação no, 469-471
no choque circulatório, 173-174
pressão arterial e, 458-469
pressão do líquido cerebrospinal e, 471
simpático, efeito no, 469

Fluxo sanguíneo coronário, 155-159
após infarto do miocárdio, 157-158
controle da, 155-156
durante o exercício *versus* repouso, 155
epicardial *versus* subendocardial, 155
na angina pectoris, 158
no choque circulatório, 173

Fluxo sanguíneo, 96-98. *See also* anatomia específica, p.ex., fluxo sanguíneo coronariano
bloqueio do, para curto tempo, 119

em partes da circulação, 93. *See also* circulação/sistema circulatório
área transversal de, 94-95
como circuito completo, 93-94
mudanças transitórias em, 94
teoria básica do, 95-96
velocidade de, 94-95
expressão algébrica do, 96-97
hematócrito, efeito no, 98
local
arranjo da microcirculação para, 106, 107
estimulação simpática, impacto no, 125
pressão parcial de oxigênio relacionada com, 314
na resposta inflamatória, 267
nas paredes alveolares, 308
no choque circulatório, 172, 173-174
no fígado, 529-530
sistemas de controle por retroalimentação para, 8
transporte e mistura do fluido extracelular e, 4

Fluxo sanguíneo renal, 192-193
autorregulação do, com mudanças na pressão arterial, 199-200
pressão hidrostática capilar glomerular e, 197, 199
mecanismo miogênico e, 199-200
componente de retroalimentação tubuloglomerular do, 120, 199, 200, 209
determinantes de taxa do, 193, 200
hipertensão relacionada com, 141-143
mecanismos de controle para, 117t, 120
filtração glomerular e, 198-200
regulação da reabsorção tubular independente da, 207-211
retroalimentação intrarrenal na, 198, 199-200

sistemas neuro-humorais na, 198-199, 230-233
taxa relacionada a, 120, 206

Fluxometria, do débito cardíaco, 151

Foco
mental, perda do, 441
visual. *See* acomodação

Foco ectópico, 75-76, 76t, 86-88

Folia, do cerebelo, 427

Folículo(s)
antral, 614
glândula tireoide, 573-575, 579
ovariano. *See* folículo(s) ovariano(s)

Folículo(s) ovariano
desenvolvimento no ciclo sexual, 613-615, 614f, 616, 619
estimulação por hormônio do, 613
hormônio secretado pelo, 613
protrusão durante a ovulação, 615

Folículo vesicular, 614, 615

Fome, 450, 518, 534, 568
estoques de energia, depleção na, 541-542

Fonocardiograma, do ciclo cardíaco, 67

Fontes de energia. *See* trifosfato de adenosina (ATP); *See also* alimento(s); *See also* nutrientes

Forâmen oval, 631

Força(s)
função muscular e, 51, 58, 637-638
nos capilares pulmonares, 302

Força elástica de tensão de superfície, dos pulmões, 292

Força eletromotora (EMF), na difusão de íon, 38-39

Força muscular
aumento com treinamento de resistência do, 640-641
ausência de gravidade, impacto no, 337
contrátil, 49, 51, 637-638
sustentação, 637-638

Força muscular, 638, 639t, 641

Forças elásticas, dos pulmões, 292
respiração e, 291
tensão superficial e, 292

Formação de tampão plaquetário, 282

Formação do coágulo, 174, 282

Formação reticular, do tronco cerebral
atividade cerebral controlada pela, 447-449
dano à, 422
dor e, 368-369
funções motoras e, 414, 420
interconexões dos núcleos vestibulares com, 422
movimentos oculares controlados pela, 396
núcleos na, suporte contra gravidade e, 422
sono e, 453, 454
transmissão do sinal auditivo e, 402
vias cerebelares para, 428

Fosfatase alcalina, 600

Fosfatidilinositol, 560, 584

Fosfato de cálcio, 544, 629

Fosfato/íon fosfato
absorção intestinal de, 499, 600

excreção *versus* reabsorção tubular renal de, 211, 603, 604-605
no hipo *versus* hiperparatireoidismo, 605
falência renal crônica e, 253, 254, 254f
funções metabólicas do, 544
metabolismo do, 600
nas células, 10
no fluido extracelular, 31, 183t
regulação precisa do, 601
relação do osso com, 601, 602
hormônio da paratireoide e, 603, 604-605
no fluido intracelular, 31, 183t
perda de, ausência de gravidade e, 337

Fosfocreatina, 546-547
para contração muscular, 50, 639

Fosfodiesterase, 385-386

Fosfofrutoquinase, 514, 593, 596

Fosfolipase, inibição da, pelos glicocorticoides, 587

Fosfolipase C, 560, 571

Fosfolipídio dipalmitoilfosfatidilcolina, 293

Fosfolipídios, 516, 522
ácidos graxos dos, 493
na excreção de quilomícron, 500-501
na membrana celular, 11, 560, 587
nas células, 10
para funções intracelulares, 516, 521, 560
sínteses dos, 15, 517-518, 530
transporte de lipoproteína dos, 516-517

Fosfolipídios da membrana plasmática, 11, 560, 587

Fosforilação
da glicose, 510, 593
de ácido pirúvico, 511
de íons hidrogênio. *See* fosforilação oxidativa
de proteínas, memória e, 444-445
de receptores de insulina, 592
do glicogênio, 510
na ativação do glucagon, 596
na contração de músculo liso, 59
na mediação de receptor de hormônio, 560-561

Fosforilação oxidativa, na mitocôndria, 511
ATP da, 513-514
de glicose e, 12-13, 16, 546
de hidrogênio, 511-513, 512f
conversão em ADP, 513
mecanismo de regulação por retroalimentação no, 514

Fosforilase, 510

Fósforo, 544, 630

Fotopigmentos, na retina, 382-383, 383f. *See also* rodopsina
adaptação à luz e ao escuro e, 386-387
fotoquímica dos, 384-387
visão colorida e, 386

Fotopsina, 382-383, 386

Fotoquímica, da retina, 384-387
ativação da rodopsina pela luz, 385-386
ciclo rodopsina-retina na, 384-385
visão colorida e, 386, 387, 390. *See also* visão colorida

Fotorreceptores, 354
ativação dos, 391

circuito neural dos, 384, 387, 388, 389-390
cone *versus* bastonetes. *See also* cones; *See also* bastonetes
acuidade visual e, 379, 382
anatomia dos, 382, 383f
na adaptação à luz e ao escuro, 386, 391
visão colorida e, 386, 387, 390
neurotransmissores usados pelos, 388
receptividade dos. *See* receptividade visual
vias de processamento da informação do, 392-393, 393f

Fóvea, 379-380, 382, 388
fotorreceptores na, cone *versus.* bastonetes, 382, 383f
acuidade visual e, 379-380, 382

Fração de ejeção, 69

Fração de filtração, do fluxo plasmático renal, 196, 212
influência na reabsorção capilar peritubular, 209, 208t
influência na taxa de filtração glomerular, 197, 212

Fraqueza muscular, 178

Frequência cardíaca
controle autonômico da, 461, 463
controle hipotalâmico do, 450
controle pela amígdala da, 452
débito cardíaco relacionado com, 146-147
do eletrocardiograma, 78
durante o exercício, 153, 154
durante o sono REM, 453
efeitos vagais no, 76
estimulação simpática do, 77, 129
débito cardíaco e, 125, 129, 130
hormônios da glândula tireoide, efeito no, 577
na bradicardia, 86
na falência cardíaca, 161, 165

na fisiologia do esporte, 642-643, 643t
na taquicardia, 86
no choque hipovolêmico, 172
regulação parassimpática da, 125, 128-129, 130

Frequências do som, 401, 403
padrões de vibração induzidos por, 399-400
representação espacial do, 402

Frutose, 496, 509, 530
absorção da, 500

Frutose-1,6-difosfato, 514, 593, 596

Fumo de cigarro, aterosclerose e, 523

Função exócrina do pâncreas, 591

Função intestinal. *See* defecação; *See also* intestino grosso (cólon)

Função mental. *See also* cognição
choque circulatório, impacto na, 178
efeitos autonômicos na, 463, 464
inteligência como. *See* funções intelectuais
nível de glicose cerebral e, 474
perda de concentração, 441
teoria holística da, 43

Função pulmonar. *See also item* respiratório
prejuízo da, desordens ácido-base relacionadas com, 239

Função renal, 178. *See also* depuração renal; *See also* curva de débito renal
fetal, 630
neonatal, 632-633
testes para, 211-212

Funções endócrinas, 555-562

controle hipotalâmico das, 449, 450-451, 564-567, 566t
funções exócrinas *versus*, 591
interações de processos neurais com, 557, 567
manutenção da homeostasia nas, 557
mensageiros químicos nas, 557

Funções intelectuais
do cérebro, 440-446. *See also* aprendizado; *See also* memória
ordem superior, 441-442, 446

Funções motoras
balanço e equilíbrio das, 422, 423-426. *See also* aparelho vestibular
cerebelo no. *See* cerebelo
componentes celulares, papel no, 18, 19
controle autonômico das, 458
córtex cerebral no, 418-419. *See also* córtex motor
da linguagem, 419, 442
do trato gastrointestinal. *See* motilidade gastrointestinal
gânglios da base nas. *See* gânglios da base
sistema integrado das, 345, 437-438, 447-448
tronco cerebral nas, 422-423
eferentes gama no, 412, 413, 414, 422-423
movimentos voluntários e, 414

Funções vegetativas, 452, 453-454
controle hipotalâmico das, 449, 450-451

Funções/processos corporais
ciência das. *See* fisiologia
controle neural e endócrino das, 449, 450-451, 557
energia para, 547. *See also* organização funcional do metabolismo para, 1-8. *Ver também* componente específico, p.ex., estruturas funcionais das células para, 8

regulação das, 5, 452, 463, 464

Furosemida (Lasix), 206, 249t

Fuso, mitótico, 27-28

Fusos musculares, 357f, 412
adaptação dos, 413
fibras nervosas sensoriais nos, primária *versus* secundária, 412
função do receptor dos, 412
na atividade motora voluntária, 414, 430-431
na regulação da temperatura, 552
reflexo de estiramento e, 414
resposta dinâmica e estática dos, 412, 414

G

Galactose, 496, 500, 509, 530

Galanina, 538t

Gânglio autonômico, 458

Gânglio ciliar, acomodação e, 397

Gânglio da raiz posterior
  do sistema CD-LM, 362
  reflexo de estiramento do músculo e, 414
  sensações de dor e, 369-370, 371

Gânglio simpático, 458, 459, 480, 487

Gânglios da base, 432
  circuito neuronal do, 432-435, 433f
  comunicação cerebelar com, 428
  doença de Alzheimer e, 457
  funções motoras e, 414, 418, 420, 427, 432-437
  lesões do, 434, 436
  neurotransmissores no, 434
  no dimensionamento dos movimentos, 435, 438
  no sequenciamento dos movimentos, 434-435, 438
  no sistema límbico, 449
  no tempo e na intensidade dos movimentos, 435, 438
  padrões de atividade motora e, 432-434, 433f, 438
  síndromes clínicas associadas a, 434, 435-437

Gânglios parassimpáticos, 458

Gânglios pré-vertebrais, simpáticos, 459

Gânglios/células ganglionares
  autonômicos, 458
  na doença de Hirschsprung, 504

na retina. *See* retina
nas vias auditivas, 402
no órgão de Corti, 400
simpáticos, 458, 459

Gangrena gasosa, 341

Ganho de peso, 540. *See also* obesidade
com falência cardíaca, 161
fetal, 630
obtenção de energia e, 519-520, 534

Ganho, dos sistemas de controle, 6

Gases
anestésicos, como lipossolúveis, 32
coeficiente de difusão (solubilidade) dos, 305-306, 309
difusão dos, 305-306. *See also* gases específicos p.ex., dióxido de carbono
através da membrana respiratória. *See* difusão através da membrana respiratória
pressões parciais dos, 305-306. *See also* pressões parciais
de misturas, 305, 306
relação volume-pressão do, no mergulho profundo, 338, 339t
toxicidade dos. *See* gás específico, p.ex., toxicidade do oxigênio

Gases sanguíneos, arterial, 323. *See also* pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2); *See also* pressão parcial de oxigênio (PO_2)
durante o exercício, 322
neonatal, 632

Gasto de energia
externa, gravidade e, 547

mínimo necessário durante o repouso, 548
na caquexia, 541
obtenção de energia *versus*, 534, 535-536
na fome, 541-542
na obesidade, 540
para contração muscular, 546
no músculo liso, 58
no musculoesquelético, 47-48, 49-51, 546
para funções metabólicas essenciais, 535-536, 546, 547-548
para processamento de alimento, 546
para transporte de substância, 31, 203-204

Gastrina, 482, 490
motilidade intestinal e, 480, 481t, 486
secreção gástrica e, 491, 492

Gastrite, 502-503
acloridria e, 491, 503
hipocloridria e, 503

Gene *MCR-4*, obesidade e, 538

Genes
anorexia-caquexia e, 541
controle da função celular, 20, 21f
atividade bioquímica e, 24-25
reprodução celular e, 25-28
síntese proteica e, 20, 21f
processo de transcrição e, 21-23, 24
processo de tradução e, 23-24
estrutura do DNA dos, 20
locação nuclear dos, 13-14, 20-28, 21f
obesidade e, 538, 540

Gigantismo (crescimento da altura), 569

Giro(s)
cingulado, 419-420, 449
do cerebelo, 427
do córtex cerebral, angular, 441
giro temporal transverso de Heschel, 402
no sistema límbico, 449
para-hipocampal, 449
pós-central, 362, 363, 406, 419-420
pré-central, 418-419
temporal médio (TM), 393

Glândula adrenal, 581, 589
regulação do metabolismo de lipídios pela, 520, 521
tumores da, 232, 589-590

Glândula apócrina, controle parassimpático da, 462

Glândula de Bartholin, 620

Glândula de Bowman, 407

Glândula hipofisária, 563
anterior (adeno-hipófise), 563
controle neuro-hormonal da, 557
hormônios da, 563-564
hipotálamo e, 564-567, 566t
liberação de hormônios masculinos pela, 610-611, 612
liberação de TSH pela, 579
regulação do metabolismo de gordura pela, 521
reprodução feminina regulada pela, 613
ciclo ovariano mensal e, 614, 615, 616
gravidez e, 576
interação entre hormônios ovarianos e, 613, 619-620
lactação e, 628, 629
suprimento de sangue para, 564

tipos de células da, 563-564
hipotálamo, relação com, 563-567, 565t, 566t, 569-572
posterior (neuro-hipófise), 563
hormônios da, 563
hipotálamo e, 564-566, 569-572
liberação de ADH pela, 218-219
no sistema osmorreceptor-ADH, 218
ocitocina da, 627, 628-629
tumores da, 569

Glândula paratireoide, hipertrofia da, 602

Glândula parótida, 459-460

Glândula pineal, barreira hematoencefálica e, 472-473

Glândula prostática, 609

Glândula timo, 272, 278

Glândula tireoide, 573-575, 579-580

Glândulas alvo, dos hormônios tróficos, 563-564, 567

Glândulas bulbouretrais, 609

Glândulas de Brunner, 489, 495

Glândulas endócrinas. *See also* glândula específica, p.ex., glândula tireoide
controle autonômico das, 459-460, 462
regulação hipotalâmica-hipofisária das, 563-564, 567

Glândulas formadoras de ácido (oxíntica), 490

Glândulas lacrimais, 459-460, 462

Glândulas mucosas, 490

Glândulas nasais, controle autonômico das, 459-460, 462

Glândulas oxínticas (formadoras de ácido), 490

Glândulas pilóricas, 490

Glândulas salivares, 462, 465, 489, 490, 584

Glândulas submandibulares, 459-460

Glândulas submucosas, nas passagens respiratórias, 297

Glândulas sudoríparas, 462, 550, 584

Glândulas uretrais, 609

Glaucoma, 381

Glicerol, 516, 518

Glicina, na retina, 388

Glicocálice, 11, 285

Glicocorticoides., 586-588. *See also* cortisol
  anormalidades dos, 589-590
  como agentes anti-inflamatórios, 587
  deficiência dos, 590
  fluxo sanguíneo renal e, 200
  imunossupressão com, 281, 587
  no metabolismo proteico, 528
  para choque séptico, 178
  para resistência ao estresse, 587, 588
  regulação do metabolismo de gordura pelos, 521
  secreção dos, 581
  síntese dos, 581

Glicogênese, 510

Glicogênio
  armazenamento de glicose como, 510, 519
    balanço de energia e, 519-520, 535-536
    como fonte de energia anaeróbia, 546, 641
    efeitos do cortisol no, 586

fome e, 541
insulina e, 593
no fígado, 510, 530, 593
no músculo, 50, 510
conversão de aminoácidos em, 526, 527
fosforilação do, 510
grânulos de, 510
no musculoesquelético, 50
exercício e, 638, 639t, 640
processo de formação do, 510

Glicogênio fosforilase, 593, 596

Glicogênio sintase, 593, 596

Glicogenólise, 510, 593, 596
controle autonômico da, 461, 463

Glicólise, 16, 511
ácido pirúvico e, 511, 514-515, 526-527
anaeróbia. *See* glicólise anaeróbia
ATP a partir da, 511, 513-514
conversão em ADP, 513
mecanismo de regulação por retroalimentação no, 514
oxidação do hidrogênio e, 511-513, 512f
ciclo do ácido cítrico e, 512, 513
enzimas-chave na, 593
inibição pelo glucagon do, 596
insulina e, 593
no metabolismo de ácido graxo, 519
para energia na contração muscular, 50, 51
via pentose-fosfato da, 515

Glicólise anaeróbia, 514-515, 546
capacidade limitada do cérebro para, 474
de exercício extenuante, 546, 639-640

para o metabolismo cardíaco, 155-156, 158-159

Gliconeogênese, 515
efeitos do cortisol na, 586
enzimas-chave na, 593, 596
estimulação pelo glucagon da, 596
fome e, 541
glicocorticoides e, 528, 586
insulina e, 593
no diabetes melito, 598
no fígado, 530
no neonato, 633
nos rins, 191

Glicoproteínas
como hormônios, 564, 565t
síntese das, 11, 15
tireoglobulina e, 573-575

Glicose
absorção de, 509-510
armazenamento da. *See* glicogênio
deficiência de, vasodilatação causada pela, 118
difusão através da parede capilar, 107
difusão facilitada da, 33
através da membrana celular, 509, 512f, 513
insulina e, 509-510, 528, 593
difusão placentária da, 625
fosforilação da, 510
insulina e, 592-594
absorção hepática e inibição do armazenamento pela, 593
disponibilidade para as células, 528, 592-594
hormônio de crescimento, efeito na, 568, 569, 595
metabolismo da, 526-527

fetal, 630
no choque hipovolêmico, 174
no diabetes melito, 598
no fígado, 530, 593
no neonato, 632, 633
durante a gravidez, 627
no fluido extracelular, 7t, 183t. *See also* glicose sanguínea
no fluido intracelular, 7t, 183t
no líquido cerebrospinal, receptores sensoriais para, 472-473
para células cerebrais, 474, 593-594
para digestão de carboidratos, 496, 500
produção de energia a partir da, 534. *See also* glicogenólise
acetil-coenzima A e, 511, 593
ciclo do ácido cítrico e, 511-513, 512f
cortisol, efeito na, 586
fome e, 541
fosforilação oxidativa e, 511, 546
glicólise e, 511. *See also* glicólise
hormônio do crescimento, efeito na, 568
formação de ATP pela, 511-513, 512f, 514
na mitocôndria, 12-13, 16
hormônios da glândula tireoide, efeitos na, 577
pela via da pentose-fosfato, 515
sob condições de equilíbrio, 534
sob condições anaeróbias, 514-515, 546
versus da gordura, 519-520
reabsorção tubular renal da, 203, 202t
secundária ativa, 204
transporte máximo para, 204
ao longo de várias partes do néfron, 205-207
secreção de glucagon controlada pela, 597

síntese a partir de aminoácidos, papel dos rins na, 191
transporte através da membrana celular, 509-510
ativo, 37, 500
para o tecido adiposo, 593
efeitos da insulina no, 593-594

Glicose fosfatase, 510

Glicose sanguínea. *See also* hiperglicemia
diminuída, estimulação do glucagon na, 597
efeitos do cortisol na, 586
efeitos do hormônio de crescimento na, 568, 569, 595
homeostasia da, 530, 595, 597
jejum, 595
no metabolismo cerebral, 474, 593-594
regulação autonômica da, 463, 464

Glicose-6-fosfato, 593, 596

Globinas, 261, 263

Globo pálido, 432
lesões do, 434, 436
nos padrões de atividade motora, 432-433, 433f, 434-435

Globulina ligante a hormônios sexuais, 610

Globulina ligante de corticosteroide (CBG), 583

Globulina ligante de tiroxina (TBG), 576

Globulinas, 526. *See also* imunoglobulina(s)
corticosteroide ligante, 583
formação das, 526, 531-532
hormônios sexuais ligantes, 610
pressão coloidosmótica das, 111
tiroxina ligante, 576

Glomérulo(s), 193-194, 244-245, 248-250, 251, 252

Glomerulonefrite, 250, 252, 278

Glucagon, 586, 597
ativação da adenilil ciclase e, 596
ativação da fosforilase pelo, 510
hiperglicemia promovida pelo, 597
metabolismo do, 591-592
motilidade intestinal e, 486
secreção do, 591
aminoácidos e, 596, 597
controle pela glicose da, 597
inibição pela somatostatina da, 597
jejum e exercício físico na, 597
síntese do, 591-592

Glucoquinase, 510, 593

Glucuronídio, 532

Glutamato
atividade cerebral controlada pelo, 389, 439, 449
na regulação da ingestão de alimento, 538t
sabor umami e, 404

Glutamina, 243

Gonadotrofina coriônica humana (hCG), 626

Gonadotropos, 563-564, 565t

Gorduras. *See* ácidos graxos
absorção das, 494, 500-501, 516
absorção neonatal e, 633
aterosclerose relacionada com, 156
carboidratos formados a partir das, 515
como fontes de energia, 496, 534
efeitos do hormônio de crescimento nas, 521, 527-528, 567

obesidade e, 540
fome e, 518, 541-542
hormônios da glândula tireoide, efeito nas, 577
sob condições de equilíbrio, 534
triglicerídios e, 516, 518-521. *See also* ácidos graxos; *See also* triglicerídios
conversão de aminoácidos em, 526, 527
depósitos de, 517-518. *See also* tecido adiposo
aminoácidos liberados pelos, 527-528
balanço de energia e, 533-536, 539
efeitos do estrogênio nos, 617, 637
metabolismo de carboidratos e, 519-520
no fígado, 517-518, 519
nos adipócitos, 517
sob condições de equilíbrio, 534
vitamina E e, 544
digestão das, 497-498
bile na, 497, 498
enzimas pancreáticas para, 493, 494, 497
esvaziamento gástrico e, 486
metabolismo das, 155-156, 245, 530-531, 544
no diabetes melito, 598, 599
fetal, 630
insulina e, 521, 592, 593, 594
neutra, 10. *See also* triglicerídios
no leite humano, 629
quociente respiratório das, 535
resistência ao exercício e, 639t, 640, 641
síntese no fígado, 530, 531

Gorduras insaturadas, 523, 544

Gorduras neutras. *See* triglicerídios

Gradiente de pressão, 35, 96-97

Gradiente eletroquímico, para o transporte ativo, 35
dos íons sódio, nos intestinos, 499, 501
na reabsorção tubular renal, 203-204

Granulócitos, 265-266
na resposta inflamatória, 267, 268

Grânulos secretores. *See* vesículas secretórias

Gravidade
ausência de gravidade no espaço e, 337
gasto de energia externa e, 547
músculo para resistência, 422-423, 447-448
núcleos do tronco cerebral e, 422
sensibilidade do aparelho vestibular à, 423-424

Gravidade específica, do cérebro *versus* líquido cerebrospinal, 470

Gravidez. *See also* lactação
aumentos na capacidade vascular durante, 234
fator Rh e, 280
fatores hormonais durante, 576, 602, 624
parto na, 627-628
placenta na, 624-625
toxemia da, 143

Grelina, 536-538, 537f, 538t

Grupo respiratório dorsal, de neurônios, 319

Grupo respiratório ventral, dos neurônios, 319

Grupos celulares amina, biogênicos, 428-429

Guanetidina, 466

Guanina, 20, 22, 23

Guanosina monofosfato (GMP), cíclica, 385-386, 560-561

Guanosina trifosfato, 509

H

Habituação, 443, 451-452

Haloperidol, 220t, 457

Haustração, 487

Hélice de DNA, 20
  replicação da, 26, 27

Helicobacter pylori, 503

Helicotrema, na cadeia ossicular, 399-400, 401

Hematócrito, 98, 182, 264
  aclimatação, impacto no, 336
  na doença da montanha, 336
  na policitemia vera, 264

Hematologia
  alta altitude e, 336
  ausência de gravidade no espaço e, 337

Heme, 261, 262

Hemianopsia, 396

Hemibalismo, 434

Hemineglect, 364

Hemofilia, clássica, 284, 286

Hemoglobina
  aclimatação, impacto na, 336
  bilirrubina do metabolismo da, 494, 532-533
  concentração nas CSVs, 259
  deoxigenada, na hipercapnia, 329
  fetal, 624-625
  formação da, 262

liberada das CVSs destruídas, 262
ligação do oxigênio na, 262. *See also* curva de dissociação oxigênio-hemoglobina
interferência do monóxido de carbono com, 317
na reposição do débito de oxigênio, 546-547, 640
no mergulho profundo, 338-339
para o transporte no sangue, 314, 315-316, 316f
percentual de saturação da, 314-315
reações de transfusão e, 279
transporte de dióxido de carbono pela, 317

Hemólise, causas da, 263, 279, 280

Hemorragia
anemia associada com, 263
cerebral, 468-469
no ciclo endometrial, 619
pontual, com trombocitopenia, 287
reversão da complacência tardia para, 100

Hemostasia, eventos na, 282. *See also* coagulação sanguínea

Heparina, 269, 286, 287

Hepatócitos, 494, 532-533

Herpes zoster, 371

Hertz (Hz), 400, 402

Hexametônio, 467

Hidrocefalia, 472

Hidrolases, no choque hipovolêmico, 174

Hidrólise
na digestão alimentar, 493, 496-498, 518
na reabsorção tubular renal, 203

Hidroxiapatita, nos dentes, 606-607

Hidróxido de sódio, 238

Hidroxiesteroide desidrogenase 11b-, 583-584

Hidroxilase 17-hidroxilase, 581, 582f

Hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), redutase, 523-524

Hidroxiprolina, 544

Hiperalgesia, 367, 371

Hiperbarismo, 338

Hiperbilirrubinemia, fisiológica, 632

Hipercalcemia, 227

Hipercalemia, 223-224, 225-226

Hipercapnia, 329

Hipercolesterolemia, familiar, 523

Hiperemia, 119

Hiperglicemia, 200, 598
  promoção pelo glucagon da, 597
  secreção de insulina estimulada pela, 595

Hiperlipidemia, risco de aterosclerose e, 523

Hipermetropia, 378

Hiperparatireoidismo, 605

Hiperplasia
  das glândulas endócrinas, 579, 589
  fibromuscular, das artérias renais, 251

Hiperpolarização

das células bipolares, 389, 391
das células ciliadas, 400-401, 424-425
das células ganglionares, 390
das células horizontais, 391
das fibras cardíacas, 76
do aparelho vestibular, 423-424
do músculo liso gastrointestinal, 478
dos fotorreceptores bastonetes, 385-386
dos neurônios, 349, 350

Hiper-reflexia, 421-422

Hipersensibilidade, 278, 327

Hipertensão
angiotensina II em excesso causando, 141
carga de volume, 138-139
coarctação aórtica causando, 143
diuréticos para, 248
expectativa de vida e, 138
falência renal crônica associada com, 138, 251
pré-eclâmpsia associada com, 143
primária (essencial), 143-144
risco de aterosclerose e, 523
secreção de ADH e, 571
sistema renal-fluido corporal e, 136-139, 141-143, 196
sistema renina-angiotensina e, 139-144
tipos de Goldblatt da, 142-143

Hipertensão de Goldblatt, 142-143

Hipertensão por sobrecarga de volume, 138-139

Hipertireoidismo, 148, 164, 579-580

Hipertonia, 421-422

Hipertrofia ventricular. *See* ventrículo esquerdo; *See also* ventrículo direito

Hipervolemia, 234, 571
  com falência cardíaca, 160, 161-162, 170
  lesões nas válvulas cardíacas e, 168

Hipocalcemia, 226-227

Hipocalemia, 223-224

Hipocampo
  memória e, 446, 452, 457
  no sistema límbico, 408, 449, 452

Hipocloridria, 503

Hipoglicemia, 593-594, 597

Hiponatremia, 188

Hipoparatireoidismo, 605

Hipotálamo
  barreira hematoencefálica e, 472-473
  células osmorreceptoras no, 218
  centros da fome e da saciedade do, 536, 537f
    leptina e, 540
    mecanismo de retroalimentação nos, 450, 451, 536
    neurônios e neurotransmissores nos, 536-538, 538t
    obesidade e, 538
  controle autonômico e, 128, 458, 465
  eminência mediana do, 564-566
  fibras multicamadas originadas no, 428-429
  funções de controle comportamental do, 449, 451
  funções endócrinas controladas pelo, 449, 450-451, 579
  funções vegetativas controladas pelo, 449, 450-451, 552
  mecanismo de punição e recompensa do, 451-452

motivação controlada pelo, 449, 451
na regulação da temperatura, 450, 552
área pré-óptica hipotalâmica anterior no, 551
baixas temperaturas e, 552
febre e, 551, 553
ponto-chave na, 552, 553
neurônios POMC no, 536-538, 540, 541
no sistema límbico, 408, 449-451
relação da glândula hipofisária com, 563-564, 565t, 569-572
reprodução feminina regulada pelo, 613
ciclo ovariano mensal e, 614, 615, 616
interação entre hormônios ovarianos e, 613, 619-620
lactação e, 628-629
secreção hipofisária controlada pelo, 564-567, 566t
sinais de dor e, 368-369
síntese e liberação de ADH pelo, 218-219, 571
sono e, 453-454

Hipotensão, 571, 598

Hipotireoidismo, 579-580

Hipotonia, 432

Hipoventilação, hipoxia relacionada com, 328

Hipovolemia, 149, 172-173, 250, 598
secreção de ADH e, 220t, 571

Hipoxemia, desvio na curva de dissociação oxigênio-hemoglobina na, 316-317

Hipoxia
anemia falciforme e, 263
atmosférica, 328, 333, 335t
capilar, no choque hipovolêmico, 174

causas da, 328-329
como estímulo respiratório, 321, 631
da parede do intestino, 482, 483
dano dependente de tempo pela, 631
deficiências no transporte de oxigênio causando, 328, 329
em alta altitude, 334, 336
hipoventilação causando, 328
oxigênio, 328-329. *See also* oxigenoterapia
produção aumentada de CSV com, 259, 260, 261f, 264
secreção antidiurética e, 220t

Hipoxia atmosférica, 328, 333, 335t. *See also* alta altitude

Histamina, 124, 177, 269, 367, 491

Histonas, 25

Homatropina, 466

Homeostasia, 3-5
automaticidade do corpo e, 8
concentração de glicose. *See* glicose sanguínea
controle neural e endócrino da, 449, 450-451, 557
da distribuição do fluido extracelular, 230
mudanças na ingestão de sal e, 233-234
nutrientes e, 4, 530
proteção do corpo e, 5
remoção de produtos finais metabólicos e, 5
reprodução e, 5
rins, papel na, 4, 96, 181, 191
sistema circulatório e, 4, 93
sistemas de controle do corpo e, 5-8. *See also* sistemas de controle do corpo
sistemas regulatórios e, 5, 116, 181

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina)
atividade cerebral controlada pelo, 449

excesso crônico de, 585, 587-588, 589
no metabolismo de gordura, 571
regulação hipotalâmica-hipofisária do, 564, 565t
secreção de aldosterona regulada pelo, 585
secreção de cortisol estimulada pelo, 581, 587-588

Hormônio antidiurético (ADH, vasopressina)
atividade cerebral controlada pelo, 449
células secretoras, 557
concentração de urina e, 213, 214-216, 217, 450
diluição da urina e, 214, 215f
excessivo, aumento do volume de fluido corporal com, 233
excreção de água controlada pelo, 232-233, 450, 570
funções fisiológicas do, 122, 570-571
manutenção da pressão sanguínea arterial pelo, 173, 219, 220t, 571
reabsorção de água e, 204-205, 207, 210-211
regulação da osmolaridade do fluido extracelular pelo, 213, 221, 570
sede e, 219-221
síntese e liberação do, 571
glandular, 218-219
na falência cardíaca, 162
no hipotálamo, 563, 569-570
outros estímulos no, 219, 220t
reflexo cardiovascular no, 219
sistema osmorreceptor-ADH no, 218-219, 219, 221
volume de fluido extracelular e, 232-233
volume sanguíneo e, 219, 220t

Hormônio concentrador de melanina (MCH), 538t

Hormônio da paratireoide (PTH)
deficiência do, 605

excesso do, 605
formação de vitamina D e, 600
gravidez e, 602
homeostasia de fosfato e, 600
excreção *versus* reabsorção renal na, 603, 604-605
homeostasia do cálcio e, 227, 499, 600
concentração de fluido extracelular na, 602
excreção *versus* reabsorção renal no, 211, 602-603, 604-605
na osteomalacia, 254
raquitismo e, 605-606
remodelamento ósseo e, 602

Hormônio do crescimento (GH, Somatomamotropina), 558, 567-569
anormalidades da secreção do, 569
deposição de proteina nos tecidos e, 567, 595
efeitos anabólicos do, 567-568
no metabolismo da energia
da gordura, 521, 527-528, 567
de proteína, 527-528, 567, 568, 569
somatotrofina coriônica humana *versus*, 627
dos carboidratos, 568
promoção do crescimento linear pelo, 567, 568, 569
regulação hipotalâmica-hipofisária do, 563-564, 565t, 568
regulação metabólica do, 568-569
secreção de insulina estimulada pelo, 595
taxa metabólica afetada pelo, 548

Hormônio folículo-estimulante (FSH)
menopausa e, 620
na espermatogênese, 608, 611f, 612
no desenvolvimento ovariano, 613-615, 614f
puberdade e, 620

regulação hipotalâmica-hipofisária do, 563-564, 565t, 619-620

Hormônio inibidor de prolactina (PIH), 566-567, 566t

Hormônio inibidor do hormônio de crescimento, 566-567, 566t, 568. *See also* somatostatina

Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)
ação na hipófise, 566-567, 566t
na regulação de ingestão de alimento, 538t
secreção de cortisol e, 587-588

Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), 566-567, 566t
nas mulheres, 614, 615, 616, 619
nos homens, 610-611, 611f

Hormônio liberador de tirotrofina (TRH), 558, 566-567, 566t, 579

Hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH), 566-567, 566t, 568

Hormônio luteinizante (LH)
nas mulheres
desenvolvimento ovariano e, 613-615, 614f
hormônios hipotalâmicos-hipofisários e, 619-620
menopausa e, 620
onda pré-ovulatória do, 615, 616, 619, 621
puberdade e, 620
receptores para, ligação da gonadotrofina coriônica humana ao, 626
nos homens, 610-611, 626
espermatogênese e, 608, 611f, 612
regulação hipotalâmica-hipofisária do, 563-564, 565t

Hormônio peptídico, 558, 559-561, 563-564, 591-592. *See also hormônio específico, p.ex.,* hormônio de crescimento

Hormônios adeno-hipofisários, 563-564

Hormônios adrenocorticais, 581-590. *See also* classificação específica ou hormônio, p.ex., Mineralocorticoides
armazenamento e síntese dos, 522, 558-559, 582-583
ligação a proteínas plasmáticas dos, 583
metabolismo hepático, 583
primários, 581
química dos, 581-583, 582f
secreção dos, 581, 589-590

Hormônios anticetogênicos, 594

Hormônios cetogênicos, 567, 595, 596

Hormônios da glândula tireoide, 573-580. *See also hormônio específico,* p.ex., tiroxina (T_4)
aumento nos, débito cardíaco e, 148, 164
funções dos, 576-578
atividade metabólica e, 577-578
crescimento e desenvolvimento como, 578
excitação do sistema nervoso e, 578
taxa metabólica celular e, 577
transcrição de gene como, 577
iodo e, 544-545
livre, influência nos, pela concentração de globulina ligada à tiroxina, 576
mecanismo de ação, 559-561
metabolismo dos, 576
no metabolismo da gordura, 521
receptores para, 576
secreção dos, 558, 573, 603
para o sangue, 573-575

regulação dos, 579
promoção pelo TSH dos, 579
síntese e armazenamento dos, 558, 559
passos necessários para, 573-576, 574f
promoção pelo TSH da, 579
taxa metabólica afetada pelos, 548
transporte dos, 576

Hormônios diabetogênicos, 568, 569, 586, 595

Hormônios endócrinos, 557. *See also* hormônios/sistemas hormonais

Hormônios esteroides, 558, 559-561. *See also hormônio específico,* p.ex., estrogênio
adrenocortical, 581, 582-583, 582f
síntese e armazenamento dos, 558-559

Hormônios estimulante da tireoide (TSH, tirotrofina), 579
crescimento da glândula tireoide e, 579
gravidez e, 576
mecanismos de secreção dos, 579
regulação hipotalâmica-hipofisária dos, 564, 565t

Hormônios estimulantes de melanócito (MSHs), 536-538, 538t, 564

Hormônios femininos, 613, 616-619. *See also* estrogênio(s); *See also* progesterona

Hormônios gastrointestinais, 480, 481t
como fator de fluxo sanguíneo, 482
motilidade influenciada pelos, 478, 480, 481t
regulação da ingestão de alimento pelos, 536, 537f, 538t, 539-540
secreções reguladas pelos, 492, 595

Hormônios gonadais, 558. *See also* hormônios sexuais

Hormônios hipofisiotróficos, 566-567, 566t, 579
liberando e inibindo, 564-567
mecanismo de retroalimentação neural dos, 567
secreção de cortisol e, 587-588
síntese e secreção dos, 557, 564-566

Hormônios inibitórios, hipofisiotróficos, 564-567, 566t

Hormônios liberadores, hipofisiotróficos, 564-567, 566t

Hormônios masculinos, 610-612, 611f
androgênico. *See* androgênios; *See also* testosterona
eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular e, 610, 611f

Hormônios neuro-hipofisários, 563, 564-566, 569-570

Hormônios ovarianos, 616-617
menopausa e, 620
produção cíclica do, 618. *See also* ciclo ovariano
características do endométrio com, 619. *See also* endométrio

Hormônios proteicos, 558, 559-561

Hormônios sexuais
femininos, 613, 616-619. *See also hormônio específico, p.ex.,* estrogênio
durante gravidez, 625-627
ligação entre hormônios hipotalâmicos-hipofisários e, 613, 619-620
masculinos, 548, 610-612. *See also hormônio específico, p.ex.,* testosterona
secreção de, 581
síntese e armazenamento de, 558-559, 581
síntese pela glândula adrenal dos, 522

Hormônios tróficos, 563-564, 567. *See also* hormônios hipofisiotróficos

Hormônios/sistemas hormonais. *See also* hormônios específicos, p.ex., hormônio da glândula tireoide
ativação da fosforilase pelos, 510
classificação química dos, 558
concentrações sanguíneas dos, medidas das, 561-562
contração do músculo liso e, 62
da glândula hipofisária
anterior, 563-564
posterior, 563
durante a gravidez, 625-627
funções regulatórias dos, 5., 96
gastrointestinal. *See* hormônios gastrointestinais
interações de processos neurais com, 557. *See also* sistemas neuro-hormonais
mecanismo de ação, 559-561
maquinaria genética e, 561
mediação celular por segundo mensageiros, 560-561
mediação celular por estimulação da síntese proteica, 561
receptores no, 559
sinalização intracelular no, 559
mecanismos de controle da secreção para, 559
metabolismo no fígado, 532
na regulação da reabsorção tubular renal, 207-211, 221
no controle do fluxo sanguíneo tecidual, 95, 123-124
no sistema renal-fluido corporal, 230-232, 232-233
para a regulação do metabolismo
de carboidratos. *See* insulina
de lipídios, 517
de proteínas, 527-528
receptores para penetração na membrana celular, 11, 62, 480
regulação da concentração plasmática de sódio pelos, 221

reprodutores. *See* hormônios sexuais
retroalimentação negativa nos, 559
rins, papel nos, 191
secreção de insulina estimulada pelos, 595
síntese e armazenamento dos, 558-559
taxa de filtração glomerular controlada pelos, 198-199
trófico, 563-564

Humor aquoso, 380, 381

Humor vítreo, 380

I

Icterícia, 532-533, 632

Íleo, 480, 487

Ilhas pancreáticas, 591

Imagem/informação visual
  análise da, 392-393, 393f, 394-397
  segregação da, 392-393, 394
  transferência pelo córtex visual da, 395, 442
  transmissão serial da, 395

Impedância apropriada, das ondas sonoras, 398

Implantação, fértil, 621, 623-624, 623f

Impulso muscular, 42-43

Impulso nervoso, 42-43. *See also* potencial(is) de ação
  ondas de som causando, 400, 401, 403
  receptores sensoriais, transduzindo estímulos fisioquímicos para o, 354-355
  transmissão do reflexo barorreceptor pelo, 130
  transmissão do, 40-42
    fármacos bloqueando, 467
    excitação de células ganglionares e, 390
    nos fotorreceptores, 384, 388
      células ganglionares e, 389-390, 391
      sinais de cor e, 391
    propagação do, 42-43
    para o musculoesquelético, 53-55

Imunidade
  adaptativa. *See* imunidade adquirida (adaptativa)
  como função da globina, 261, 263, 526
  humoral (célula B), 271. *See also* imunidade humoral

inata, 271
mediada por célula (célula T), 271. *See also* imunidade mediada por célula

Imunidade adaptativa. *See* imunidade adquirida (adaptativa)

Imunidade adquirida (adaptativa), 271-272
alergia e, 269, 278
hipersensibilidade e, 278
iniciação do antígeno da, 271, 272-273
linfócitos responsáveis pela, 271-272
pré-processamento dos linfócitos B na, 272, 278
pré-processamento dos linfócitos T na, 272, 278
tolerância aos próprios tecidos na, 278

Imunidade de célula T, 271. *See also* imunidade mediada por célula T

Imunidade humoral, 271. *See also* linfócitos B
antígenos exógenos na, 273, 274
ativação do sistema complemento na, 274-275
imunoglobulinas na, 274

Imunidade inata, 271

Imunidade mediada por célula, 271. *See also* linfócitos T
células apresentadoras de antígeno na, 275-276
células T na, 275-277, 276f
na rejeição a enxerto, 281
proteínas MHC na, 275, 276, 276f
receptores de antígeno na, ligação aos, 275, 276, 276f, 277

Imunidade por célula B, 271. *See also* imunidade humoral

Imunoglobulina(s). *See also* anticorpos
estimulando a glândula tireoide, 579
na imunidade, 274

na tipagem sanguínea, 279
porção variável da, 274

Imunoglobulina A (IgA), 274

Imunoglobulina D (IgD), 274

Imunoglobulina E (IgE), 269, 274, 278

Imunoglobulina G (IgG), 274, 278, 279

Imunoglobulina M (IgM), 274, 279

Imunoglobulinas estimulantes da glândula tireoide (TSIs), 579

Inanição, 541

Incisura, 69-70

Índice de massa corporal (IMC), 534

Indol, 501

Indoleaminas, na retina, 388

Indutores de crescimento, das células-tronco, 259

Infarto do miocárdio
aterosclerose causando, 156
causas de morte após, 156-158
choque cardiogênico com, 157, 164
corrente de injúria no, 84, 85, 157
espasmo causando, 156
fibrose do tecido necrótico no, 157-158
recuperação da função com tratamento, 157-158, 341

Infecção(ões). *See also* categoria específica, p.ex., vírus
choque causado por, 174, 177-178
diarreia relacionada com, 499
febre reumática relacionada com, 167

fertilidade feminina e, 621
orelha média, crônica, 403
resistência à
adquirida, 271-278. *See also* imunidade
leucemias e, 270
leucócitos na, 265-266. *See also* leucócitos (WBCs)
neutrófilos e macrófagos na, 266-267. *See also* macrófagos; *See also* neutrófilos
resposta inflamatória e, 266, 267-269. *See also* inflamação/resposta inflamatória

Infecções da orelha média, crônica, 403

Infecções na fala, compreensão da, 441

Infertilidade
feminina, 621
masculina, 612

Inflamação/resposta inflamatória
basófilos na, 269
crônica, caquexia induzida por câncer e, 541
da mucosa gástrica, 502
da víscera, dor referida relacionada com, 370
do nodo ou feixe atrioventricular, 87
eosinófilos na, 269
formação de pus na, 269
glicocorticoides, efeito na, 587
granulócitos na, 267, 268
macrófagos na, 267, 268-269
mastócitos na, 269
meningeal, dor de cabeça relacionada com, 372
monócitos na, 267, 268
mudanças teciduais iniciais com, 267
na aterosclerose, 522

na imunidade, 275
neutrófilos na, 267-269
pneumonia como, 326-327

Ingestão
de alimento, 484-485
esfincter esofagiano na, 485
estágio faringeal da, 484
movimentos esofagianos na, 484
secreção gástrica após, 492
secreção pancreática após, 493
por células, 14-15
taxa metabólica afetada pela, 548

Ingestão de água
diabetes melito e, 598
diária *versus* débito da, 181, 182t
distribuição entre espaços intersticiais e vasculatura, 230
durante a terapia diurética crônica, 248
durante condições de equilíbrio, 134-135, 181, 182t, 228
hipotálamo, regulação do, 450
mecanismo de sede, regulação do, 219-221, 227-228
na falência renal crônica, 252-255
na hipertensão por sobrecarga de volume, 138-139
no sistema renina-fluido corporal, 134-135, 135f, 136, 230, 231
outros fatores influenciando, 219, 221t

Ingestão de alimentos, regulação da, 535-540
centros neurais para, 536, 539
amígdala como, 452, 539
controle de processo mecânico pelos, 539
hipotálamo como, 450, 451, 536, 537f
neurônios e neurotransmissores no, 536-538, 538t
desejo diminuído e, 539, 541

fatores genéticos da, 540
fatores que afetam a quantidade, 408, 539-540
reflexos para, 450
sinais de retroalimentação neuro-hormonais para, 537f, 538t
curto prazo, 539
longo prazo, 539-540
termo intermediário, 539-540

Ingestão de fluido. *See also* ingestão de água
diária, 181, 182t
neonatal, 632-633

Ingestão de sal
correspondente com excreção de sal, 228
distribuição entre espaços intersticiais e vasculatura, 230
iodo adicionado na, 580
mudanças na, resposta às, 141, 233-234
na hipertensão por sobrecarga de volume, 138-139
no sistema renina-fluido corporal, 134-135, 135f, 136, 230, 231
osmolaridade do fluido extracelular e, 219-221, 227-228
terapia diurética crônica durante, 248

Inibição
alostérica, no metabolismo de energia, 514
dos reflexos gastrointestinais, 480
estimulação autonômica causando, 461, 462-463, 479
lateral. *See* mecanismo de inibição lateral
recíproca, 415, 421, 461

Inibição de alimentação (*feed-forward*), 358

Inibição por retroalimentação, para estabilidade do circuito neuronal, 358

Inibição recíproca, 415, 421, 461

Inibidores colinérgicos, 466

Inibidores da anidrase carbônica, 249t

Inibidores de acetilcolinesterase, 54, 55, 466

Inibidores de monoamino oxidase, 436, 457

Inibina, 612, 619

Inosina, paladar e, 404

Inositol trifosfato, 560, 584

Insolação, 643

Inspiração, 294, 294f
  desvio da curva de débito cardíaco com, 149
  desvios no eixo do ECG e, 83
  mecanismos de controle para, 319-320
  músculos da, 291
  pressão pleural durante, 292
  ventilação alveolar e, 292, 295

Insuficiência respiratória, 323-329
  causas da, 323
  fisiopatologias específicas, 324-327
    asma como, 327
    atelectasia como, 327
    enfisema como, 324-326
    doença obstrutiva como, 324
    doença restritiva como, 324
    pneumonia como, 326-327
    tuberculose como, 327
  hipercapnia na, 329
  hipoxia na, 328-329
  métodos para estudo, 323. *See also* estudos de função pulmonar

Insulina
abundância de energia e, 592
ativação de receptor pela, 592
balanço de potássio e, 223, 224*t*, 592
efeitos metabólicos da, 592-595
estimulação da hiperglicemia da, 595
hormônio de crescimento e, 568, 569, 595
metaboismo da, 591-592
metabolismo de carboidrato e, 509-510, 592-594
facilitação da difusão da glicose, 509-510, 528, 593
metabolismo de gordura e, 521, 592, 593, 594
metabolismo de proteínas e, 528, 592, 593, 595
motilidade intestinal e, 486
na regulação da ingestão de alimento, 538t
no metabolismo cerebral, 474, 593-594
para diabetes melito, 599
resposta deficiente da, 598. *See also* diabetes melito (DM)
secreção de, 595, 597
inibição pela somatostatina da, 597
pelas células beta, 591-592
prejudicada, 598
sensibilidade à, 586, 627
síntese da, 591-592
transporte de glicose para as células e, 593

Intensidade do som, discriminação do, 401-402

Interferon-gama, 276-277

Interleucina-1 (IL-1), 268-269, 553

Interleucinas, secreção pela célula T das, 276-277

Interneurônios
encefalina, na supressão da dor, 369

no controle motor. *See also* interneurônios excitatórios; *See also* interneurônios inibitórios
espinhal, 411-412, 415, 421
inibitório *versus* excitatório, 411-412, 415, 430
no reflexo de retirada (flexor), 415
no reflexo extensor cruzado, 416

Interneurônios excitatórios
do córtex cerebral, 439, 443
no reflexo de retirada (flexor), 415
para controle motor, 429
sinais de saída do, 358

Interneurônios inibitórios
do córtex cerebral, 439, 443
no reflexo de retirada (flexor), 415
no sistema motor, 411-412, 415, 430
para estabilidade do circuito neuronal, 358

Interpretação
das cenas visuais, 396
do significado dos sons, 403

Interpretação do cenário visual, 396

Interstício, 108, 252, 261

Intervalo P-Q, 78

Intervalo P-R, 78, 87, 88

Intervalo Q-R, 78

Intestino delgado
absorção no, 499
de água, 498
de carboidratos, 500
de gorduras, 500-501

de íons, 499, 600, 603, 604, 605-606
de proteínas, 500
desordens do, 500
digestão de carboidratos no, 496
digestão de proteína no, 497
distensão do, 492, 497, 498
ingestão de água e, 219-221, 221t
secreções gastrointestinais estimuladas pelo, 489, 492
versus intestino grosso, 488, 498
entrada parassimpática para, 459-460, 461
movimentos do, 486-487
controle hormonal do, 486
controle neural do, 478, 479, 497
controle reflexo do, 480, 487, 497
contrações segmentares e, 482, 486
mucosa do. *See* mucosa intestinal
obstrução do, 176, 505
perda de plasma no, 176
secreções do, 495

Intestino grosso (cólon)
absorção no, 487, 501
amígdala e, 452
descendente, controle neural do, 460, 488
desordens do, 417-504
distal, 487, 489, 505
distensão do, 488, 497
ingestão de água e, 219-221, 221t
secreções gastrointestinais estimuladas por, 489, 492
fezes no, 486-487, 501
movimentos do, 479, 480, 487-488. *See also* defecação
peristalse no, 488
proximal, 459-460, 487, 499
reabsorção de sódio no, aldosterona e, 584

secreções do, 495
sigmoide, 479, 488

Intestino, lei de, 480-482. *See also* intestinos

Intestinos. *See also* intestino grosso (cólon); *See also* intestino delgado
absorção através dos, 498
atividade nos, fluxo sanguíneo gastrointestinal proporcional aos, 482
reflexos nos, 480

Introito, 620

Iodo
aprisionamento, 573, 579
organificação e acoplamento do, 573, 579
oxidação do, 573

Iodo, 544-545, 580
na síntese do hormônio da glândula tireoide, 573-575, 574f, 579

Íon amônia, 243-244

Íon citrato, na coagulação do sangue, 285

Íon(s). *See also* íon específico, p.ex., íon cloreto
absorção intestinal do, 499
cálcio, 499, 600
cloreto, 499, 501
ferro, 499
fosfato, 499, 600
magnésio, 499
potássio, 499
sódio, 499, 501
concentração do
como fator de controle do fluxo sanguíneo local, 124

no fluido extracelular, 183, 183t
nos neurônios, 349
potencial de membrana e, 38-39, 41-42
na saliva, 490

Ionóforo, das proteínas receptoras pós-sinápticas, 347

Íons hidrogênio. *See also* balanço/regulação ácido-base; *See also* pH
concentração nos fluidos corporais, 236, 237-239. *See also* sistemas tampão
controle do fluxo sanguíneo local pelo, 118, 124
controle respiratório pelo, 320, 321
da degradação da glicose, 511, 515
da oxidação dos ácidos graxos, 518
desordens ácido/base, primárias, 238-239, 247, 247t
desvio na curva de dissociação oxigênio-hemoglobina e, 316-317
difusão através do epitélio gástrico, 502-503
excesso, 131-132, 226. *See also* acidose
falência renal crônica e, 253, 254f
fluxo sanguíneo cerebral e, 120, 468
fluxo sanguíneo coronariano e, 155
fluxo sanguíneo no musculoesquelético e, 153
fosforilação oxidativa do, 511
formação de ATP pelo, 18, 511-513, 512f
conversão em ADP, 513
mecanismo de regulação por retroalimentação na, 514
no choque hipovolêmico, 174
no ciclo do ácido cítrico, 18
paladar e, 404
regulação renal do, 240-242
para correção da acidose, 244-246

para correção da alcalose, 246-247
mecanismos tampão para, 242-243
mecanismos de secreção para, 240-242, 241f
relação da ventilação pulmonar com, 239
secreção tubular renal de, 201, 240-242, 241f
acidose e, 242
alcalose e, 241-242
ao longo de várias partes do néfron, 205-207, 240-241
estímulo para, 244
quantificação da, 243-244
titulação dos íons bicarbonato contra, 241, 242, 243-244
vitamina B_{12} e, 543

Íons hidroxil, na fosforilação oxidativa do hidrogênio, 512-513, 512f

Íris, 378, 380, 462

Isoenxerto, 280

Isoproterenol, 465

Isquemia. *See also* anatomia específica, p.ex., isquemia cerebral
da placenta, hipertensão associada com, 143
do nodo ou feixe atrioventricular, 87
no ciclo endometrial, 619
renal, 143, 250

Isquemia cerebral, 132, 138, 473
resposta do SNC à, 132-133, 144

Isquemia coronária, 156
dor de angina com, 158-159
espasmos causando, 156
infarto do miocárdio com, 175

no choque circulatório, 173
suprimento de energia durante, 155-156

Isquemia do miocárdio, 84, 85, 87, 168-169. *See also* angina pectoris

Istmo, da tuba uterina, 622-623

J

Janela oval, 398, 399
  transmissão das ondas sonoras pela, 399-400, 401

Jejum
  cortisol e, 586, 590
  hormônios estimulados pelo, 568, 569, 597

Jejuno, 486

Junção neuromuscular
  do músculo liso, 60
  do musculoesquelético, 32, 47, 53-55, 278
  regulação do íon cálcio, essencial para, 601

Junções comunicantes, 74, 75, 477

Junções de contato, do músculo liso, 60

K

Kwashiorkor, 534

L

Lábio menor, 620

Labirinto membranoso, 398, 399

Lactação, 628-629
  ciclo ovariano durante, 629
  estimulação mecânica da, 628-629
  fatores hormonais da, 563, 628, 629
  ocitocina e, 450, 571-572, 628

Lactose, 496, 629

Lactotropos, 563-564, 565t

Lâmina, transmissão da dor e, 367-369

Laringe, 484

Lasix. *See* furosemida (Lasix)

Lateralidade, 440

L-Deprenil, 436

L-Dopa, para doença de Parkinson, 435-436

Lecitina, 497, 521

Lei de Einthoven, 80

Lei de Henry, 305-306

Lei de Laplace, colapso dos alvéolos e, 293

Lei de Poiseuille, 97
  através dos capilares, 106, 107, 118
  gradiente de pressão e, 96-97
  na fisiologia do esporte, 642
  na pele, 117t, 120, 549
  resistência à. *See* resistência vascular

viscosidade, efeito no, 97, 98

Lei do intestino, 480-482

Leite
de vaca, fórmula feita de, 633
humano
composição do, 629, 633
ejeção do, 628. *See also* lactação
reflexo para, 571-572, 628-629
formação do, 628-629
estrogênio, efeito no, 617, 626, 628

Lemnisco lateral, 402
na via auditiva, 402

Lentes
do oftalmoscópio, 380
princípios de física das, 377

Lentes, dos olhos
acomodação e, 378
controle autonômico do, 397, 462, 463-464
analogia de câmera da, 378
cataratas nas, 379
em erros refratários, 379
luz passando através das, 382, 383, 383f
sistema de fluidos da, 380

Leptina, na regulação da ingestão de alimento, 536-538, 537f, 538t, 540

Leucemias, 270

Leucócitos (CSBs), 265
antígenos HLA nas, na rejeição a enxerto, 281
endocitose e, 14
gênese das, 265, 271-272

movimento através dos tecidos, 18
nas leucemias, 270
para combater infecção, 265-266, 553
vida média das, 265-266

Leucócitos polimorfonucleares, 265

Leucotrienos, 587

Liberação de energia
de triglicerídios, 521
mitocondrial, 12-13, 17
taxa de, 547. *See also* taxa metabólica

Ligamentos, 4, 380, 398

Linfa, 114-115

Linfedema, 188

Linfocinas, na imunidade, 276-277

Linfócitos
clone dos, 272, 273
derivados de células-tronco, 265, 266, 271-272
fagocitose de pirogênios pelos, 553
responsáveis pela imunidade, 271-272. *See also* linfócitos B; *See also* linfócitos T
ativação pelo antígeno dos, 272-273
especificidade dos pré-formados, 272-273, 275, 277
mediado por célula *versus* humoral, 271-272
sistema de distribuição para, 265-266, 271

Linfócitos B, 271-273, 275

Linfócitos T
ativados, 272
glicocorticoides, efeitos nos, 587
mediação da rejeição a transplante, 281

na imunidade adquirida, 271-273
na imunidade mediada por célula, 275, 276-277, 276f
nas alergias, 278
sensibilizados, 272-273

Linfonodos, 115, 266, 270, 271

Língua, 405, 484

Linguagem. *See also* fala
córtex cerebral e, 440, 442
conceito de hemisfério dominante de, 441
entrada e saída do, 442
influência do fluxo sanguíneo no, 468
lesões no hipocampo e, 452

Linhagem linfocítica, de leucócitos, 265

Linhagem mielocítica, das leucócitos, 265

Linhagens peptídicas, de aminoácidos, 23-24, 525

Lipase(s)
fosfolipase, 560, 571, 587
intracelular, na absorção de gordura, 500
lipoproteína, 516, 517, 594
pancreática, 494, 497
sensíveis a hormônios, 520, 521, 594

Lipídios, 516. *See also* tipo específico, p.ex., triglicerídios
aterosclerose e, 517, 522-524
depósitos de, 517-518. *See also* tecido adiposo
difusão passiva dos, 500
energia de, 12-13, 17, 461
metabolismo dos, 516, 524, 517-518
na membrana celular, 10-11
nas células, 10
síntese pelo retículo endoplasmático, 12, 15

transporte dos, nos fluidos corporais, 516-517

Lipólise
controle autonômico da, 461
hormônios, efeitos na, 567, 569, 586, 594
no diabetes melito, 598, 599

Lipoproteínas, 516-517. *See also* lipoproteínas de alta densidade (HDLs); *See also* lipoproteínas de baixa densidade (LDLs)
lipídios transportados pelas, 516-517
metabolismo das, 577, 610
síntese no fígado, 517, 530, 531

Lipoproteínas de alta densidade (HDLs), 516-517, 523

Lipoproteínas de baixa densidade (LDLs), 516-517
estatinas, inibição das, 523-524
na aterosclerose, 522-523

Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), 516-517, 523

Líquido cerebrospinal (FCE), 470-473
absorção do, 470-471
barreira hematoencefálica e, 472-473
espaços ocupados por, 470, 471f
espaços perivasculares e, 470-471
fluxo do, 470, 471f, 472
formação do, 470-471
função de amortecimento do, 470
gravidade específica do, 470
no movimento respiratório, 320
osmolaridade do, sede e, 472-473
remoção do, dor de cabeça relacionada com, 372

Lise do coágulo, 286

Lise, na imunidade, 274

Lisossomos, 10
como sistema digestivo intracelular, 12, 14-15, 267, 269
glicocorticoides, efeito nos, 587
na secreção do hormônio da glândula tireoide, 574
no choque circulatório, 174, 178
no metabolismo proteico, 525

Lítio, 217, 457

Lobo floculonodular, do cerebelo, 426, 427, 430

Lobo occipital, do córtex cerebral, 396, 440

Lobo parietal, do córtex motor, 419-420, 435, 440

Lobo temporal, áreas de associação do córtex cerebral no, 440

Localização
da sensação de dor, 368
de sons, 403

Locomoção, 6-8
ameboide, 18
das células, 18
do corpo, 5, 18

Lumirodopsina, 384

Lúpus eritematoso, 252, 278

Macrófagos, 14
fagocitose pelos, 266-267
hemoglobina liberada, ingestão pelos, 262
na aterosclerose, 522
na imunidade humoral, 273, 275
na imunidade mediada por célula, 275, 277
na tuberculose, 327
nos linfonodos, 115
para defensa em infecção, 266-269
tecidual, 553
na resposta inflamatória, 266, 267, 268-269

Macrófagos espumosos, 522

Mácula densa, 120, 199, 228

Máculas, 423-424

Magnésio, 10, 183t
absorção intestinal do, 499
como vasoconstritor, 124
funções metabólicas do, 19, 544

Malonil-CoA, 593, 594, 596

Maltose, 496

Mamas
alvéolos das, 571-572, 626, 628
dutos das, estimulação hormonal das, 617, 626, 628
efeitos do estrogênio na
deposição de gordura e, 617
durante a gravidez, 626
durante a lactação, 617, 626, 628
tecido estromal e, 617

Mamotropos, 563-564, 565t

Manitol, 249t, 473

Manutenção da força, dos músculos, 637-638

Mapa somatotópico
da superfície do corpo, 427
de partes do corpo, 363

Mapas/mapeamento
das frequências de som, 402
das partes e da superfície do corpo, 363, 427
dos campos visuais, 397

Marcapasso ectópico, cardíaco, 76t. *See also* contrações prematuras

Marcapasso, cardíaco. *Ver* nosso sino (sinusal)

Marcha encurtada, 434

Martelo, 398-399

Masculinização, 588-589

Massa corporal
magra, efeito do hormônio de crescimento na, 567, 568-569
perda de, obtenção insuficiente de energia resultante em, 534

Massa muscular
aumento na, 52, 637, 640-641
performance no esporte e, 637

Massa óssea
ausência de gravidade no espaço, efeito na, 337
total, efeito do hormônio de crescimento, na, 567

Mastigação, controle neural da, 539

Mastócitos, 124, 269, 275, 286
alergias e, 269, 278

Matéria
movimento cinético da, difusão e, 31, 34
particulada, digestão linfática da, 115, 298
sólida, conteúdo de fezes da, 501

Matriz endoplásmica, 15

Matriz orgânica, do osso, 601

Mecanismo de deslizamento de filamento, do músculo
contração, 47, 48-49

Mecanismo de desvio de fluido, capilar, 144-145, 230

Mecanismo de Frank-Starling, 71-72, 146-148

Mecanismo de inibição lateral
das células da retina, 389
das células ganglionares, 391
do sistema ND-LM, 365
no sistema motor, 411-412

Mecanismo de tranca, da contração do músculo liso, 59

Mecanismo oponente da cor, 391

Mecanismo quimiosmótico, 18, 512-513, 512f

Mecanismo tricolor, da detecção da cor, 386, 387, 391

Mecanismos auditivos, centrais, 402-403

Mecanismos comportamentais
da regulação da temperatura, 552
do cérebro, 440, 441, 442, 443, 447-452

Mecanismos de resfriamento
para temperatura corporal alta, 551

perda de calor e, 550

Mecanorreceptores, 354, 360-361
transmissão sensorial dos, 361-362

Mecônio, 630

Medo, reação de luta ou fuga ao, 464

Medula adrenal, 463-464
controle circulatório, papel da, 126, 128
fibras nervosas simpáticas e, 459, 463
funções secretórias da, 460-461, 463, 466
hormônios da, 558, 559. *See also* hormônios específicos, p.ex., epinefrina

Medula espinal
conexões do córtex cerebral com, 439
controle autonômico pela, 458
dano à, síndrome de Brown-Séquard, e, 371
fibras nervosas sensoriais na, 361, 362, 367-371
fibras vasomotoras, distribuição a partir da, 125, 127f
funções motoras da, 411-412, 437
excitação pelo córtex para, 414, 415, 417, 420-421, 447-448
vias do córtex para, 411, 414
receptores sensoriais na, 411, 412-415. *See also* órgão tendinoso de Golgi; *See also* fusos musculares
reflexos e, 409-417. *See also* reflexos da medula espinal
funções sensoriais da, 411-412, 412-415
hemisecção da, 371
neurônios motores na, 421, 459-460
núcleos vestibulares na, 430
sistema de analgesia da, 369-371
transecção da, 417
transmissão da sensação somática e, 362, 367-368, 372

transmissão do sinal nervoso e, 345. *See also* sinapses
tratos ascendentes da, sinais de função motora e, 415, 420, 430-431
tratos descendentes da, 417
vias cerebelares para, 427-429

Medula espinal cervical, transecção da, 416

Medula óssea
armazenamento de ferro na, 262
leucócitos formados na, 265-266, 268
não funcionante, anemia associada com, 263
processamento dos linfócitos B na, 272, 278

Medula renal
concentração de urina e, 214
mecanismos multiplicadores contracorrente na, 214-216, 217
diluição da urina e, 214
fluxo sanguíneo renal e, 192-193, 217
no sistema osmorreceptor-ADH, 218
osmolaridade na, acúmulo da concentração de soluto e, 215-216, 217
túbulos na, 194, 205-206, 207

Megacólon, 504

Megaloblasto, 261, 263

Meiose, 608, 622

Melanina, 383, 395, 564

Melanocortina, obesidade e, 538

Membrana alveolar. *See* membrana respiratória

Membrana basilar, da cóclea, 399, 400, 401

Membrana basolateral

absorção intestinal e, 499, 500
reabsorção tubular renal e, 203, 206, 207, 583-584

Membrana celular, 10
ácidos graxos da, oxidação de radicais livres, impacto na, 339
composição da bicamada da, 10-11, 31, 32
difusão através, 31-35. *See also* difusão através da membrana celular
organização da, 10, 10f
receptores hormonais na, 559
subunidades de insulina e, 593
transporte através, 31. *See also* transporte ativo; *See also* transporte de membrana

Membrana de Reissner, 399

Membrana glomerular, espessamento da, 143, 196

Membrana luminal
absorção intestinal e, 500
reabsorção tubular renal e, 203, 206, 207

Membrana nuclear, 10, 10f, 13

Membrana olfatória, 407

Membrana periodontal, 607

Membrana pós-sináptica

Membrana pulmonar. *See* membrana respiratória

Membrana respiratória, 308
camadas da, 308
área de superfície das, 309, 310
espessura das, 309
otimização para troca de gases, 309
capacidade de difusão da

após a aclimatação, 336
diminuída, 326, 328
durante exercício, 310
para monóxido de carbono *versus* oxigênio, 309-310
dano à, 302
diferença de pressão através, 309
difusão de gases através, 308-310. *See also* difusão através da membrana respiratória

Membrana tectorial, 399, 400

Membrana timpânica, 398-399

Membrana vestibular, 399

Membranas aracnoidais, 470

Membranas basais, respiratórias, 308

Membranas capilares, respiratórias, 308

Membro bipolar para eletrocardiograma, 79
eixos do, 81
lei do somatório do potencial elétrico do, 80

Memória, 345
categorias de, 443
centros de recompensa e punição e, 446
consolidação da, 445, 452
córtex cerebral, papel no, 443-446
perspectivas anatômicas do, 440, 441, 443
transferência entre hemisférios, 441
transferência no tálamo, 447-448
curto prazo, 443, 444
da cobra *Aplysia*, 444-445, 445f
de experiência passada, movimentos associados com, 434-435
de trabalho, 441

facilitação e inibição sináptica na, 443, 444-445, 445f
hipocampo, papel na, 446, 452
hormônios da glândula tireoide, efeitos na, 578
longo prazo, 443, 445
processo de consolidação/repetição para, 445
tálamo e, 446
longo prazo intermediário, 443, 444-445
tálamo, papel na, 447-448

Menarca, 620

Meningite, dor de cabeça da, 372

Menopausa, 606, 620

Mensageiros químicos, 557, 568

Mensageiros químicos neurais, 557

Mensageiros químicos neuroendócrinos (neurócrino), 557

Menstruação, 620
ciclo após, 613, 615, 616. *See also* ciclo ovariano
durante a lactação, 629
em relação à fase lútea, 616, 618-620

Mercaptano, 501

Mergulho em mar profundo
altas pressões parciais no, 338-342
indicações da terapia hiperbárica de oxigênio com, 341
profundidade do, pressão *versus* volume de gás com, 338, 339t

Mesencéfalo, 128, 369, 465, 447-448

Metabolismo
anaeróbio. *See* glicólise anaeróbia
basal. *See* condições basais
celular, 188, 339, 374

corrente de energia do, 546, 547, 577
do cérebro, 474. *See also* cérebro
doença de Addison, efeitos no, 590
efeitos da síndrome de Cushing no, 589
energia para, 516, 535-536, 546
fetal, 630
local
controle do fluxo sanguíneo local pelo, 116, 117, 118, 119
controle do fluxo sanguíneo coronariano pelo, 155-156
minerais, papel no, 544-545. *See also* mineral específico, p.ex., ferro
na regulação do hormônio de crescimento, 568-569
neonatal, instabilidade do, 633
no fígado, 530-532. *See also* fígado
no músculo. *See* músculo(s)
nos tecidos. *See* metabolismo tecidual
obesidade e, 540
oxidativo. *See* metabolismo oxidativo
papel hipotalâmico-hipofisário no, 563
resíduos do. *See* produtos finais do metabolismo
vitaminas, papel no, 542-544. *See also* vitaminas específicas, p.ex., vitamina B_{12}

Metabolismo oxidativo
de ácidos graxos, 518
de aminoácidos, 527
de átomos de hidrogênio. *See* fosforilação oxidativa
de glicose, 511
ATP da, 511-514, 512f
conversão em ADP, 513
insulina e, 593
mecanismo de regulação por retroalimentação na, 514
de gorduras, 518-519, 530, 594, 596

energia derivada do, 509, 534, 546
como aeróbia, 546-547, 639
na mitocôndria, 17
ferro e, 544
hormônios da glândula tireoide, efeito no, 577
inadequada, hipoxia relacionada com, 328, 329
iodo e, 573
no musculoesquelético, 50, 51
riboflavina e, 543
sistema glicogênio-ácido lático *versus*, 639-640, 641

Metabolismo tecidual, 118, 518
débito cardíaco regulado pelo, 146, 147-148, 172
desvio na curva de dissociação oxigênio-hemoglobina e, 316-317
pressão parcial de oxigênio relacionada com, 314

Metacolina, 54

Metáfase, 27

Metarrodopsina, 384, 385-386

Metarteríolas, 106, 107, 118

Método indicador-diluição
da medida de débito cardíaco, 152
das medidas de volume de fluido em compartimento, 184, 185t

Miastenia grave, 55, 278

Micção, 194-195

Micelas, 498

Microcirculação, 106-107. *See also* arteríola(s); *See also* capilar(es)
biofísica da, 95, 109-113, 120-121

cerebral, 469-471
interstício e, 108
linfáticos na, 113-115
troca de nutrientes e solutos na, 107-108

Microtúbulos, 13

Microvilos
das papilas gustativas, 405
do epitélio intestinal, 496, 497, 498

Miliosmol (mOsM), 185-186

Milivolts, no potencial de difusão, 39

Mineral(is), 544-545, 629. *See also* mineral específico, p.ex., cálcio

Mineralocorticoides, 583-585. *See also* aldosterona
anormalidades dos, 589-500
secreção e síntese dos, 581

Miocárdio. *See* músculo cardíaco

Miofibrilas, do musculoesquelético, 45-46, 46f
acoplamento excitação-contração e, 56
hipertrofia e, 51, 640
mecanismo de contração e, 47

Mioglobina, 51, 262, 546-547, 640, 641

Miopia, 379

Miosina, 14, 19, 412
cadeia regulatória da, 59

Miosina fosfatase, 59

Miosina quinase, 59

Mistura venosa do sangue, 313-314

Mitocôndria, 10
choque circulatório, impacto na, 174, 178
fosforilação oxidativa na
da glicose, ATP da, 12-13, 16
do hidrogênio, 511
ATP do, 511-513, 512f
hormônios adrenocorticais sintetizados na, 582-583
hormônios da glândula tireoide, efeito na, 577
liberação de energia nas células, 12-13, 17
matriz da, degradação de glicose na, 511
na fibra muscular lenta, 51
na utilização de ácidos graxos, 594, 596
processo de degradação da, 518
processo de oxidação dos, 12-13, 17, 518
reações oxidativas para energia, 17, 339-340
síntese de heme na, 262

Mitose, 13, 26, 27-28

Mixedema, 579-580

Modalidade sensorial. *See also* estímulos sensoriais
sensibilidade dos receptores sensoriais ao, 354

Modíolo, 400-401

Moléculas de água
difusão através da parede capilar, 107
difusão através dos túbulos renais, 216
difusão líquida de, 34-35, 185-186
difusão/transporte através da membrana celular, 11, 31, 32
tensão superficial pulmonar e, 292

Moléculas de miosina, 48

Moléculas odoríferas, 407

Moléculas orgânicas não lipossolúveis, permeabilidade da barreira cerebral da, 472

Moléculas receptoras, ligação de antígeno às, 275, 276, 276f, 277

Monócitos, 265, 266
aterosclerose e, 522
aumentados. *See* macrófagos
hemoglobina liberada ingerida pelos, 262
na resposta inflamatória, 267, 268

Monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). *Ver também* adelililciclase
ADH e, 570
cortisol e, 587-588
memória e, 444-445
na glicogenólise, 510, 596
olfato e, 407

Monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), 385-386, 560-561

Monofosfato de adenosina (AMP), 546-547, 639
cíclico. *See* monofosfato cíclico de adenosina (cAMP)

Monoglicerídios, 493, 497, 498, 500

Monoiodotirosina (MIT), 573, 575f

Monômero de fibrina, 283

Monossacarídios, 496, 500, 509

Monóxido de carbono, 317
envenenamento com, 117-118, 317, 341

Morfina, 220t

Morte

após infarto do miocárdio, 156-157. *See also* infarto do miocárdio
fetal, 630
por doença das montanhas, 336
por doenças renais, 250
por fome, 541-542

Motilidade gastrointestinal, 477-478
deglutição e, 484, 485
do cólon, 487-488
controle neural do, 479
controle reflexo do, 480
do estômago, 485-486. *See also* quimo
controle neural do, 478, 479
controle reflexo do, 480
função de mistura do, 479, 485
peristalse no, 479, 480-482
do intestino delgado, 486-487
controle neural do, 478, 479
controle reflexo do, 480
fluxo sanguíneo proporcional à, 482-483
influências autonômicas na, 478, 479
inibição pela somatostatina do, 597
movimentos no, 480-482. *See also* peristalse
contrações segmentares e, 382, 486, 498
controle hormonal dos, 478, 480, 481t, 486
controle neural dos, 478-479, 486
mistura, 479, 482, 485, 487, 498
propulsivo (massa), 480-482, 487, 499. *See also* defecação
rápidos, diarreia resultante de, 504
propriedades musculares e. *See* músculo liso gastrointestinal
reflexos afetando, 479-482

sistema nervoso entérico e, 478-480, 486. *See also* sistema nervoso entérico
tônus parassimpático e, 478, 479

Motilina, 480, 481t

Motivação
controle hipotalâmico da, 449, 451
mecanismos cerebrais de, 440, 447-452
neurotransmissores e, 448-449
sinais do tronco cerebral e, 447-448
sistema límbico e, 449-452

Movimento circular, na fibrilação ventricular, 89, 157

Movimento das mãos
alternados, 430, 432
fino, 419, 421-422

Movimento(s)
circulares, na fibrilação ventricular, 89
circunstancial, 434-435
físico. *See* movimentos corporal(is); *See also* anatomia específica
força dos, no sistema ossicular, 398
muscular. *See* funções motoras
no trato gastrointestinal. *See* movimentos de mistura; *See also* movimentos propulsivos
nos campos visuais, 389, 390, 394, 396-397
rápido. *See* movimentos rápidos
receptores sensoriais para, 355

Movimentos balísticos, 431
controle cerebelar dos, 430, 432
do olho, 396, 431

Movimento(s) corporal(is). *See also* anatomia específica, p.ex., movimentos das mãos
amortecimento, 431
anormalidades dos, 431-432
balístico. *See* movimentos balísticos
coreiforme (súbito), 434, 436-437
dimensionamento do, papel dos gânglios da base no, 435, 438
durante o exercício, controle respiratório com, 322
intensidade do, papel dos gânglios da base nos, 435, 438
involuntário, 433-434, 452
julgamento ou memória de experiência passada associada com, 434-435
na doença de Parkinson, 434, 435
oscilatório (irregular), 413-414
postura para, papel do vestibulocerebelo na, 430, 437
rápido, 430, 432, 437
senso de, 355, 360, 365-366
sequenciamento do. *See* movimentos sequenciais
sistema vestibular e, 422, 437
tamanho dos, 435, 438
tempo do. *See* tempo dos movimentos
transecção da medula espinal, impacto no, 416
velocidade dos, 435, 438
voluntário
córtex cerebral, papel no, 442
córtex motor, papel no, 414, 418
fuso muscular, papel no, 414, 430-431
gânglios da base, papel no, 433-434

Movimentos da cabeça, 422

Movimentos de busca, dos olhos, 396-397

Movimentos de fixação dos olhos, 396-397

Movimentos de mistura, gastrointestinal, 479, 482
do estômago, 485
dos intestinos, 486, 487

Movimentos dos cílios/ciliares
das células, 18
das células ciliadas
no aparelho vestibular, 423-425
órgão de Corti e, 400-401
nas tubas uterinas, 19, 622
no epitélio respiratório, 297
olfatório, 407

Movimentos dos membros
controle cerebelar dos, 363, 427, 430-432
coordenados, 421-422, 431, 435, 437
transecção da medula espinal, impacto nos, 416

Movimentos oculares
aparelho vestibular e, 422
controle do córtex motor do, 418, 419, 437
fixação *versus* procura, 396-397
neurofisiologia dos, 392, 396-397
sacádico, 396, 431

Movimentos propulsivos, gastrointestinais, 480-482. *See also* peristalse
do cólon, 487, 499
do intestino delgado, 499

Movimentos rápidos, 431
dos olhos, 396, 431
teoria da ligação/desligamento cerebelar, 430, 432, 437

Movimentos sequenciais, 431
cerebelo, papel nos, 431
gânglios da base, papel nos, 434-435, 438

perda de tempo dos, 431, 435

Mucina, 489, 490

Muco
membrana olfatória e, 407
nas passagens respiratórias, 297
secreção gástrica do, 490, 491, 502-503
secreção intestinal de, 495

Mucosa gástrica, 502-503
atrofia da, 261, 503
desordens que afetam a, 503
função protetora da, 502-503
inflamação da, 502. *See also* também gastrite
úlcera da, 503. *See also* úlcera péptica

Mucosa intestinal, 496, 499, 500-501

Mucosae muscularis, do músculo liso gastrointestinal, 477

Multiplicador de contracorrente
concentração da urina e, 214-215, 217
hiperosmolaridade da medula renal relacionada com, 215-216

Murmúrios diastólicos, 168, 169, 170

Murmúrios sistólicos, 167-168, 170

Músculo(s). *See also* tipo específico, p.ex., músculo liso
antigravidade, 422-423, 447-448
atrofia do, 52
contração do, com convulsões, 456
disfunção do, paralisia da deglutição e, 502
do sistema ossicular, 398-399
função de movimento do. *See* funções motoras
hipertrofia do, 52, 640-641

metabolismo no
durante exercício, 224, 639-640, 643
insulina e, 593
oxidativo, 50, 51, 593
na fisiologia do esporte, 637-641
olho, 396, 397, 462
papilar, das válvulas cardíacas, 70
para respiração e ventilação. *See* músculos respiratórios
pélvico, no ato sexual masculino, 609
percentagem de massa corporal do, 45
receptores sensoriais no, 365-366, 412-415
regulação do sistema nervoso do, 5, 53-56

Músculo cardíaco
acoplamento excitação-contração no, 66, 87
como sincício, 65, 75
condução do impulso através, 65, 75, 74t
força contrátil do, 72
choque circulatório e, 172, 173
circuito circulatório e, 93-94
efeitos autonômicos no, 461, 463
estimulação parassimpática e, 72, 125
estimulação simpática e, 72, 77, 125, 129, 130
fluxo sanguíneo e, 155
hormônios da glândula tireoide, efeito no, 577
índice do, 72
mecanismo de Frank-Starling e, 71-72, 146-148
reduzida, 160, 162, 172. *See also* falência cardíaca
inervação simpática do, 125, 127f
musculoesquelético *versus*, 66
período refratário do, 89
potenciais de ação no. *See* potencial(is) de ação

Músculo ciliar, do olho, 378, 459-460, 462

Músculo detrusor, 194-195

Músculo dilatador radial, 459

Músculo estapédio, 398-399

Músculo estriado, 45, 46f, 65, 412. *See also* musculoesquelético

Músculo fastigial, do cerebelo, 427, 428

Músculo liso, 57
- contração sem potenciais de ação, 62
- controle nervoso e hormonal do, 60-62
- da bexiga, 194-195
- das vias respiratórias, 296, 324, 327
- estresse-relaxamento do, 58, 62
- gastrointestinal. *See* músculo liso gastrointestinal
- junção neuromuscular do, 60
- mecanismo contrátil do, 57-59
  - anatomia para, 57
  - cessação do, 59
  - controle nervoso e hormonal do, 60-62
  - encurtamento por porcentagem de comprimento, 58-59
  - fatores teciduais locais do, 62
  - hormônios, efeito no, 62
  - junção neuromuscular e, 60
  - mecanismo de tranca do, 59
  - musculoesquelético *versus*, 58-59
  - nas passagens respiratórias, 296
  - potenciais de ação e, 60-61
  - potenciais de membrana e, 60-61
  - prolongado e tônico, 58-59
  - regulação do íon cálcio do, 59, 61, 62, 639
- multiunidade, 57, 60-61

na autorregulação miogênica, 119
nas metarteríolas, 106
potencial de ação do, 60-61
no trato gastrointestinal, 477-478
geração do, 61
ocorrência em unidade muscular simples *versus* múltipla, 60-61
musculoesquelético *versus.*, 60
potencial de membrana do, 60-61
sincicial, 57
unidade única, 57, 60-61
uterino, 572, 627
vascular, 119, 120-121, 571
visceral (unitário), 57, 60-61

Músculo liso gastrointestinal
atividade elétrica do, 477-478
camadas do, circular *versus* longitudinal, 477, 487
como sincício, 477
contração do, 485, 487
segmentação, 482, 486, 498
estrutura da parede e, 477
sistema nervoso simpático e, 478, 479

Músculo liso unitário (visceral), 57, 60-61, 117t

Músculo liso vascular, 119, 120-121, 571. *See also* controle do fluxo sanguíneo

Músculo liso visceral (unitário), 57, 60-61

Músculo pilórico, no esvaziamento gástrico, 485

Músculo quadríceps, força do, 637-638

Músculo tensor timpânico, 398-399

Musculoesquelético, 45-46, 46f

acoplamento excitação- contração no, 56, 59
bandas do, 45, 46f
da bexiga, 195
extrafusal, 412, 414
fluxo sanguíneo no, 117, 122, 153
aumentos na pressão arterial com, 154
mudanças cardiovasculares e, 153-154
durante contração, 153
durante exercício, 153-154
controle neural do, 153, 417, 480
fatores vasodilatadores para, 153
funções homeostáticas do, 4
inervação do, 53
mecanismo contrátil do, 45-52
anatomia para, 45-47, 46f
bruto, 45-47
durante sono REM, 453
energia do ATP para, 47-48, 49-50
fluxo de energia durante, 153
mecânica do, 45-46
mecanismo molecular do, 47-49
músculo liso *versus*, 58-59
regulação do íon cálcio e, 601
somatório no, 51
metabolismo no, 50, 51
músculo cardíaco *versus*, 66
potássio liberado do, durante o exercício, 224
potencial de ação do, 47-48, 49-50, 55
para contração, 47, 49, 56
potencial da placa terminal e, 53, 54, 55
transmissão dos impulsos pelos neurônios para, 53-55. *See also* junção neuromuscular

Músculos abdominais

na respiração, 291, 319
nas funções gastrointestinais, 480, 505

Músculos papilares, 70

Músculos respiratórios
função da ventilação pulmonar dos, 291
mecanismos de controle dos, 319-320
paralisia dos, na miastenia grave, 55

Mutação, 27

N

Nanismo (pequena estatura), 569

Narcose de nitrogênio, 338

Natriurese de pressão, 134-135
  na manutenção do balanço de sódio e fluido, 139, 229-230, 234
    fatores nervosos e hormonais agindo com, 230-233
  reabsorção tubular renal e, 209

Natriurese, 248
  mudanças na ingestão de sal e, 233, 234
  pressão. *See* natriurese de pressão

Náusea, 220t

Necrose, 157-158, 250, 269, 619

Nefrite intersticial, 252

Nefroesclerose, 251

Néfrons, 193-194
  na falência renal crônica, 251, 252-253, 254f
  perda progressiva de função dos, 248-250, 251-252
  reabsorção e secreção tubular nos, 203-204, 205-207, 570. *See also parte específica, p.ex.,* túbulos proximais

Nematódeos, filarial, 189

Neonato. *See also* criança
  circulação no, 181, 631, 632
  doença de Hirschsprung no, 504
  hidrocefalia no, 472
  nutrição no, 629, 633
  problemas funionais especiais no, 632-633
  regulação da temperatura no, 633

respiração no, 631, 632
tipo sanguíneo Rh e, 280

Neostigmina, 54, 55, 466

Nervo(s). *See also nervo específico,* p.ex., potencial de ação do nervo óptico do. *See also* potencial(is) de ação
campo receptor do, 356
da musculatura antigravidade, 447-448
das fibras musculares esqueléticas, 45, 46f, 53
diferenças na condução no, 55
papel da contração do, 47
transmissão do impulso pelo, 53-55. *See also* junção neuromuscular
dos dentes, 607
espinhal, distribuição da vasculatura do, 125, 127f
fluxo sanguíneo tecidual e, 95, 96
pélvico, 195, 495, 479
potencial de membrana dos, 39-40, 41
diferença de concentração de íon e, 38, 41-42, 43
retroalimentação positiva para, 8
repouso, 55

Nervo de Herring, 130

Nervo esplâncnico, 459

Nervo facial, sinais de paladar e, 406

Nervo glossofaríngeo, 319, 371, 406
transmissão do reflexo barorreceptor pelo, 130, 219

Nervo oculomotor, 378

Nervo olfatório, 408

Nervo pudendo, 195

Nervo trigêmeo, 361-362, 363, 406

Nervo vago
controle respiratório pelo, 319
distribuições gastrointestinais de, 479, 480, 484
regulação da secreção com, 491, 492, 495
estímulo parassimpático do, 459-460
na regulação da ingestão de alimento, 406, 537f, 539
regulação cardíaca pelo, 76-77, 86, 87, 146-147
transmissão do reflexo barorreceptor pelo, 130, 219

Nervos cranianos
10, 459-460
3, 459-460
7, 459-460
8, 400, 401, 423
9, 459-460
fisiologia parassimpática dos, 459-460, 479
movimentos oculares controlados pelos, 396
recepção e transmissão da dor pelos, 371, 372

Nervos espinhais, distribuição da vasculatura do, 125, 127f

Nervos ópticos, 382, 383f
células ganglionares dos axônios formando, 390, 392
compressão dos, no glaucoma, 381
excitação de células ganglionares e, 390

Nervos pélvicos, 195, 459, 479

Neuralgia do trigêmeo, 371

Neurofisina, 569-570

Neuro-hipófise, 563. *See also* glândula hipofisária

Neurônio(s)., 345. *See also* agrupamentos neuronais
corpo celular do. *See* soma do neurônio
corticoespinhal, 420-421, 437
de transmissão, 358

do córtex cerebral, 439
controle neuro-hormonal do, 448-448
fluxo sanguíneo e, 468
suprimento de energia para, 474
do sistema nervoso entérico, 479
dopaminérgica, atividade cerebral controlada pelo, 448
estado excitatório do, 350-354. *See also* sinais excitatórios
estado inibitório do, 350-351. *See also* sinais inibitórios
excitação do. *See also* potencial(is) de ação
efeitos de fármacos na, 352
eventos elétricos durante, 349-350
funções do dendrito na, 351
repetitiva, 352
somatório ao longo do tempo, 350-351
taxa de disparo relacionada com, 352
facilitação do, 356. *See also* facilitação dos neurônios
geniculado. *See* núcleo/neurônios geniculados
hormônios neuro-hipofisários armazenados no, 563, 564-566, 569-670
inibição do, 350
isquemia cerebral, impacto no, 132, 133
motor. *See* neurônios motores
na cadeia simpática, 459
fármacos agindo na, 466-467
medula adrenal e, 459
na doença de Huntington, 436-437
na doença de Parkinson, 435
nas junções especializadas, 346. *See also* sinapses
neurotransmissor sintetizado no, 347-349
no córtex somatossensorial, 364, 367-368
no sistema CD-LM, 362
no sistema de analgesia, 369
POMC, no hipotálamo, 536-538, 540, 541

pós-sináptico. *See* neurônios pós-sinápticos
pré-sináptico., 346, 369, 444
proprioespinhal, 411-412, 416
respiratório, 319
sensível ao calor, 551
sensível ao frio, 551
sensorial, princípio do código de linhas do, 354
sinais de saída do, 358
substância nigra fetal, transplante de, 436
progesterona como, 626, 628

Neurônios adrenérgicos, 460

Neurônios colinérgicos, 460

Neurônios corticoespinhais, 420-421, 437

Neurônios de retransmissão, 358

Neurônios dopaminérgicos, atividade cerebral controlada pelos, 448

Neurônios magnocelulares, 392-393

Neurônios motores
corno anterior, 411, 421
reflexos e, 414, 415
corno anterior, 411. *See also* reflexos da medula espinal
alfa, 411, 413-414, 415
células de Renshaw e, 411-412
gama, 411, 412, 422-423, 437
respostas do fuso muscular controladas pelos, 412, 413, 414
inibição dos, 411-412, 413-414, 415
trato rubroespinhal e, 420
corno intermediolateral, 459
dos gânglios da base, 432-434, 433f

espinhal, 421, 447-448, 459
movimentos oculares controlados pelos, 396
raiz anterior, 459
transmissão dos impulsos para o musculoesquelético, 53-55
visceral, 459-460

Neurônios motores do corno anterior. *See* neurônios motores

Neurônios parvocelulares, 392-393

Neurônios POMC. *See* neurônios pró-opiomelanocortina (POMC)

Neurônios pós-sinápticos, 346
ações de neurotransmissores nas, 347
características especiais da transmissão e, 352
co-localização e, 349
eventos elétricos e, 350
memória e, 444, 445
na supressão da dor, 369
sinais de aferentes de entrada dos, 358

Neurônios pré-sinápticos, 346, 369, 444

Neurônios pró-opiomelanocortina (POMC)
caquexia induzida por câncer e, 541
regulação na ingestão de alimento pelos, 536-538, 540

Neurônios proprioespinhais, 411-412, 416

Neurônios sensoriais, princípio do código de linhas do, 354

Neuropeptídio Y (NPY), 536-538, 538t, 540

Neurotensina, 449

Neurotransmissores. *See also substância específica, p.ex.* acetilcolina
ação no neurônio pós-sináptico, 347, 348

características especiais da transmissão e, 352
co-localização e, 349
eventos elétricos e, 350
atividade cerebral controlada pelos, 439, 447, 448-449
comportamento psicótico e, 457
contração muscular e, 47
liberação de, 346, 389
na regulação da ingestão de alimento, 536-538, 537f, 538t
na retina, 388, 389
nas vesículas sinápticas, 346
no músculo liso, 60
no sistema vasoconstritor simpático, 128
substâncias químicas funcionando como, 347-349

Neutrofilia, 268

Neutrófilos, 265, 266-269, 275, 278

Niacina (ácido nicotínico), 118, 542

Nicotina, 54, 220t

Nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD), 514-515, 542

Nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADP), 542

Nistagmo cerebelar, 432

Nitrogênio
alveolar, 306, 307t, 333, 334
como lipossolúvel, 32
dissolvido nos fluidos corporais, 305-306, 340. *See also* doença da descompressão
pressão parcial do, 305
no mergulho profundo, 338, 340-342

Nitrovasodilatadores, para angina pectoris, 158

Nocicepção, 360

Nociceptores. *See* receptores de dor

Nodo atrioventricular (A-V)
condições associadas com bloqueio, 76, 87
condução do impulso pelo, 73, 74, 74t
focos ectópicos originados no, 75-76, 76t, 86-88
no ciclo cardíaco, 67, 82
potencial de membrana do, 74, 76, 82

Nodo de Ranvier, 43

Nodo sinusal (sinoatrial)
como marca passo, 73, 74, 75-76, 76t, 86
estimulação parassimpática (vagal), efeito no, 76-77, 86
estimulação simpática, efeito no, 77
estiramento do, débito cardíaco relacionado com, 146-147
nas arritmias, 86, 87
no ciclo cardíaco, 67, 82
potencial de ação do, 66, 73, 82

Nomeação de objetos, área cortical para, 440

Nonapeptídios, 569-570

Norepinefrina
depressão e, 457
dilatação da árvore bronquiolar e, 296-297
efeitos cardíacos da, 77, 261
fármacos agindo como. *See* fármacos simpatomiméticos
fármacos bloqueando, 466
fluxo sanguíneo controlado pelo, 122, 153
músculo liso gastrointestinal e, 478, 479
na regulação da ingestão de gordura, 538t
na supressão da dor, 369
no metabolismo de gordura, 520
no neurotransmissor do músculo liso, 60
no sistema vasoconstritor simpático, 128

psicose maníaco-depressiva e, 457
receptores adrenérgicos e, 461
secreção pela medula adrenal da, 459, 463-464
síntese e armazenamento de, 465-466, 558, 559
síntese e secreção pelos neurônios autonômicos de, 460-461
taxa de filtração glomerular controlada pela, 198
terapêutica, para choque neurogênico, 177

Núcleo(s). *See also* *núcleo específico,* p.ex., núcleo vermelho
da célula, 9, 10f, 20
como centro de controle, 13-14, 20-28, 21f
do cerebelo, 427
do hipotálamo. *See* núcleos hipotalâmicos
do tálamo. *See* núcleos talâmicos
dos gânglios da base, 432
fibras do fuso muscular, 412
mamilar, 450
no oócito, 622
no sistema CD-LM, 362, 363
pontino basilar, 420, 465
rafe, sono e, 453-454

Núcleo basal de Meynert, 457

Núcleo caudado, 432, 435, 436, 440, 448

Núcleo coclear, 400, 401, 402, 403

Núcleo de Edinger-Westfal, 397

Núcleo de Meynert, basal, 457

Núcleo dentado, do cerebelo, 427, 428

Núcleo do tegmento ventral, neurônios dopaminérgicos no, 448

Núcleo do trato solitário, sinal de paladar e, 406

Núcleo emboliforme, do cerebelo, 427, 428

Núcleo geniculado lateral dorsal (NGLD), 392-393, 393f, 394

Núcleo geniculado lateral ventral, 392-393, 393f

Núcleo globoso, do cerebelo, 427, 428

Núcleo magno da rafe, 369

Núcleo/neurônio geniculado
  nas vias auditivas, medial, 402
  nas vias visuais, 393-394
    dorsal lateral. *See* núcleo geniculado lateral dorsal (NGLD)
  ventral lateral, 392-393, 393f

Núcleo/neurônios geniculados médios, nas vias auditivas, 402

Núcleo paragigantocelular, 369

Núcleo paraventricular, hormônios neuro-hipofisários sintetizados no, 563, 564-566, 569-570
  ADH como, 218-219, 569-570
  ocitocina como, 450, 569-570

Núcleo posterolateral ventral (VPL), 362, 363, 364, 368

Núcleo posteromedial ventral (VPM), 363, 364

Núcleo pré-tectal, 392

Núcleo subtalâmico, 432-434, 433f

Núcleo supraótico, do hipotálamo
  excreção urinária de água e, 450
  hormônios da glândula hipofisária e, 218

hormônios neuro-hipofisários sintetizados no, 563
ADH como, 218-219, 569-570

Núcleo supraquiasmático, 392, 453-454

Núcleo vermelho, 420-421, 422, 439

Nucléolo, 13-14

Nucleoplasma, das células, 509

Núcleos cerebelares, 422-423, 427, 431

Núcleos da ponte
atividade autonômica e, 465
basilar, 420, 427, 430-431
médios, sono e, 453
no suporte contra gravidade, 422
rigidez descerebrada e, 422-423

Núcleos da Rafe, 449, 453-454

Núcleos hipotalâmicos
hormônios neuro-hipofisários sintetizados no, 563, 564-566, 569-570
lateral, alimentação e, 536, 537f
supraóptico. *See* núcleo supraóptico
ventromedial
como centro da saciedade, 450, 536
funções de controle comportamental do, 451

Núcleos interpostos, do cerebelo, 427, 428

Núcleos intralaminares, do tálamo, percepção da dor e, 368-369

Núcleos mamilares, 450

Núcleos olivares, 402, 403, 438

Núcleos reticulares medulares, 422

Núcleos talâmicos
anterior, no sistema límbico, 449
percepção da dor e, 368-369
ventroanterior, 428, 433f
ventrolateral, 428, 433f
ventromedial, sinal de paladar e, 406

Núcleos vestibulares, 422, 430
movimentos oculares controlados pelo, 396
no suporte contra gravidade, 422

Nucleotídios, 20, 22-23

Nutrientes. *See also* alimento(s)
absorção no trato gastrointestinal, 496-501. *See also* sistema/trato gastrointestinal
celular, edema intracelular relacionado com, 188
difusão placentária de, 625
digestão no trato gastrointestinal. *See* digestão
dos alimentos, 518, 534, 547. *See also nutriente específico,* p.ex., proteína(s)
controle autonômico do, 461
durante a gravidez, 625, 627
resposta de hormônio ao, 577, 592
fluxo sanguíneo local para distribuição de, 116, 117, 118
hormônio de crescimento na utilização de
carboidratos, 568
gorduras, 521, 527-528, 567
proteínas, 527-528, 567, 568, 569
lactação e, 629
na fisiologia do esporte, 546, 639-640
no fluido extracelular, origem do, 4
no sangue, regulação da ingestão de alimento e, 539
transporte capilar entre plasma e fluido intersticial, 106, 107-108, 230

uso muscular de, durante o exercício, 638, 639t
utilização pelo corpo, 535, 577

Obesidade, 540-542
diabetes melito tipo II e, 598
fatores genéticos na, 538, 540
obtenção *versus* gasto de energia e, 534, 540
risco de aterosclerose e, 156, 523

Obstrução das vias respiratórias, 297, 326, 327

Obstrução(ões). *See* *anatomia específica,* p.ex., obstrução das vias respiratórias

Obstruções no trato respiratório, acidose relacionada com, 245-246

Ocitocina, 563, 569-570, 571-572
contrações uterinas causadas pela, 572, 627
lactação e, 450, 571-572, 628
liberação pelo núcleo paraventricular da, 450

Oftalmoscópio, 380

Olfato, 354, 407. *See also* *item* olfatório
estimulação da célula olfatória no, 407
faixa de sensibilidade do, 407
lambda e, 408
membrana olfatória no, 407
paladar e, 407
transmissão de sinal para o SNC, 408

Olhos. *See also* visual
controle autonômico dos, 462
exame por oftalmoscópio dos, 380
fechados *versus* abertos, ondas cerebrais dos, 455
lentes dos. *See* lentes
músculos dos, 396, 397, 462

ópticas dos, 377-381
acomodação nas, 378
acuidade visual nas, 379-380
analogia com câmera nas, 378
erros refratários nas, 379
força refratária nas, 377
percepção profunda nas, 380
presbiopia nas, 378
sistema de fluidos dos, 381
vias visuais dos, 393f, 394

Oligo-hidrâmnios, 630

Oliva inferior, vias do córtex motor para, 420

Onda a, 68

Onda c, 68

Onda de despolarização, no eletrocardiograma, 79
anormalidades da, 84
contínua, 84
representação em vetor da, 81, 82

Onda de repolarização, cardíaca, 68, 78, 82, 85

Onda P, 67, 78, 82

Onda T, 68, 78
representação do vetor da, 82, 85

Onda v, 68

Ondas alfa da atividade cerebral, 455

Ondas cerebrais. *See* eletroencefalografia (EEG)

Ondas de som, transmissão na cóclea, 399-400

Ondas gástricas
constritiva, 482

peristáltica. *See* peristalse

Oócito, 614, 615, 622

Opsinas, 386

Opsonização, 14

Organelas, 10-11, 10f, 346. *See also organela específica,* p.ex., aparelho de Golgi

Organização espacial, do sistema CD-LM, 362-364

Organização somatotrópica
do cerebelo, 427
do córtex motor, 418
do sistema CD-LM, 362-364

Organização tonotópica, da frequência de som, 402

Órgão de Corti, 399, 400-401

Órgão tendinoso de Golgi, 357f, 414-415
condução do sinal através, 412, 415, 430-431
retroalimentação da contração muscular pelo, 421

Órgãos, 8. *See also* víscera
fluxo sanguíneo para, 116, 117t, 119-121
influência do sistema nervoso autônomo nos, 462-463

Órgãos circunventriculares, 570

Órgãos efetores
receptores adrenérgicos dos, 461, 465-466
receptores beta-adrenérgicos dos, 461
receptores colinérgicos dos, 461, 466

Órgãos finais de Ruffini, 357f, 361

Órgãos sexuais. *See also* órgãos sexuais femininos; *See also* órgãos sexuais masculinos

fibras parassimpáticas, distribuição para, 460

Órgãos sexuais femininos, 620. *See also* ovários; *See also* útero
efeitos do estrogênio nos, 617, 626

Órgãos sexuais masculinos, 609, 611f
acessórios, 608, 610
diferenciação embrionária do, 626
manutenção pela testosterona dos, 610

Orgasmo, 609, 620

Orientação da cabeça
no aparelho vestibular, papel na, 423-424, 422
nos movimentos oculares, 397, 422

Osmol, 35, 185

Osmolalidade, 35, 185
do líquido cerebrospinal, sede e, 472-473
do plasma, ADH e, 570
do quimo, 486, 498
do sangue, no diabetes melito, 598
dos fluidos corporais, ADH e, 570, 571
dos fluidos teciduais, quimiorrecepção da, 354

Osmolaridade, 185
da urina, 213, 214-215, 216-217
de água, na reabsorção tubular renal, 205-206
do filtrado glomerular, 214
do fluido extracelular *versus* intracelular, 185-188. *See also* osmolaridade do fluido extracelular
do fluido intersticial renal, 214-216
do plasma, 218-219
conservação *versus* excreção de água e, 214, 216-217
ingestão de sal e, 219-221

secreção de ADH e, 219, 220t, 219-221, 570
sede e, 219, 221t, 221
do sangue, 124, 216
dos fluidos corporais, papel dos rins na, 191, 213, 215f
na medula renal, geração da concentração de soluto e, 215-216, 217
na pressão osmótica, 185-186

Osmolaridade do fluido extracelular, 213
aumentada, balanço de potássio e, 224
fatores que influenciam, 185-188
ingestão de sal e, 219-221
regulação da
ADH e, 213, 219-221, 570
angiotensina II e aldosterona na, 219, 221
concentração de sódio ligada a, 218
pela sede, 218, 219-221., 221t
pelo sistema osmorreceptor-ADH, 218-219, 219, 221
soluções salinas, efeito na, 188, 187f

Osmose, 35, 109
de água, 186
concentração de soluto e, 185-186
nos intestinos, 498, 501
nos túbulos renais, 204-205, 570
de íons sódio, nos intestinos, 499
do potássio, nos túbulos renais, 225-226
dos eletrólitos, através da membrana celular, 185-186
na reabsorção tubular renal, 205, 225-226

Osso
calcificação do, 601
cálcio armazenado no, 226-227, 544
concentração de fluido extracelular e, 603, 604
hormônio da paratireoide e, 605

composição do, 601
crescimento e desenvolvimento do, 544, 578, 610
fetal, 630
promoção pelo hormônio de crescimento do, 567, 568, 569
desmineralização do, com falência renal crônica, 254
efeitos do estrogênio no, 617
funções homeostáticas do, 4
reabsorção de cálcio e absorção pelo, 227, 606
transmissão do som através, 399, 403
viagem espacial, efeitos no, 337

Osso temporal, sentido vestibular localizado no, 423

Ossos faciais, supercrescimento dos, 569

Osteoblastos, 567, 601, 602, 617

Osteoclastos, 602, 605, 606

Osteoide, 601

Osteoporose, 606

Ovários, 613, 617, 621

Ovidutos. *See* tubas uterinas

Ovulação
ciclos hormonais e, 613, 615, 616, 618, 619
desejo sexual e, 620
durante a lactação, 629
protrusão do folículo e, 615
surto pré-ovulatório e, 615, 616, 619, 621
tempo de fertilização e, 621

Óvulo
desenvolvimento do, 622
entrada na tuba uterina, 615, 622, 623f

fertilização do, 621, 622, 623f
gonadotrofina coriônica humana e, 626
implantação após, 613, 623-624, 623f
reprodução e diferenciação celular com, 26, 28
liberação de. *See* ovulação

Oxalato, na coagulação sanguínea, 285

Óxido nítrico, 120-121, 198, 609, 620

Óxido nítrico derivado de endotélio (ONDE), 198

Oxigenação tecidual, 262, 314
concentração de oxigênio alveolar controlada pela, 308
constante, manutenção da hemoglobina da, 316
durante a contração muscular, 153
ferro e, 544
hipoxia relacionada à, 261f, 263, 328, 329
produção aumentada de CSV com, 259, 260, 261f, 264
radical livre, impacto na, 339, 341
vascularidade relacionada com, 121

Oxigênio
capacidade de difusão para, 309-310, 642
como nutriente, origem do, 4
concentração tecidual do. *See* oxigenação tecidual
controle respiratório pelo, 320-321
conversão em forma "ativa", 339-340. *See also item* oxidativo
difusão do
através da membrana respiratória, 308-310, 336
através da parede capilar para as células, 107, 108
através da placenta, 624-625
dióxido de carbono *versus*, 314
dos alvéolos para os capilares, 313-314
dos capilares para o fluido intersticial, 314

equivalente de energia do, 547-548
fluxo sanguíneo local para distribuição do, 116, 117-119, 121
no fluido extracelular, 6, 7t
no sangue. *See* saturação de oxigênio
para recuperação de energia, após exercício, 640
reação química com alimentos, energia mitocondrial do, 12-13, 17
respiração de oxigênio puro, 333-334, 335t
solubilidade lipídica do, 11
suprimento cerebral de, 468. *See also* fluxo sanguíneo cerebral
fatores que influenciam, 472, 473, 474
transporte do
deficiências de, da hipoxia causada pela, 328, 329
dos alvéolos para os capilares, 313-314
durante mergulho profundo, 338-339
hemoglobina no, 314, 315-316, 316f. *See also* curva de dissociação oxigênio-hemoglobina
monóxido de carbono, interferência com, 317
no sangue, 314-317, 316f
utilização tecidual do, 314, 328, 329, 339, 341

Oxigenoterapia
hiperbárica, 341
para choque cardiogênico, 165
para choque séptico, 178
para envenenamento com monóxido de carbono, 317, 341
para vários tipos de hipoxia, 328-329

P

Padrões de atividade motora
cerebelo, papel nos, 431
gânglios da base, papel nos. *See* gânglios da base

Paladar, 354, 404-406
limiar para, 405
olfato e, 407
papilas gustativas, função no, 404, 405-406
transmissão do sinal para o SNC, 406, 536

Palato mole, na deglutição, 484

Palavra de código, 21

Palavras
entendimento das. *See* compreensão
formação das. *See* fala

Palidotomia, para doença de Parkinson, 436

Pâncreas. *See also* células beta
circulação esplâncnica no, 482
controle neural do, 459-460, 479, 489
inflamação do, 504

Pancreatite, 504

Papila de Vater, bloqueio da, 504

Papilas, da língua, 405

Papilas gustativas, 404, 405-406

Parácrinas, 557, 568

Paralisia
dano cerebral e, 427

dos músculos das mãos, perda de movimento fino *versus*, 419, 421-422
na miastenia grave, 55
no mecanismo de deglutição, 502

Paranoia, 457

Parasitas, 269

Parede estomacal, tônus da, 485

Parede intestinal
contrações segmentares da, 482, 498
digestão da, 488, 497
ingestão de água e, 219-221, 221t
no intestino delgado *versus* grosso, 488, 498
secreções gastrointestinais estimuladas pela, 489, 492
hipoxia da, 492, 483
tônus da, 470, 480-483, 485

Paredes alveolares, 293, 301, 308, 326

Parto. *Ver* parturição

Parto, 627-628
contratilidade uterina e, 627
contribuição da ocitocina para, 450, 572
excitabilidade uterina e, 627
início do trabalho de parto e, 628

Passagens respiratórias. *See also item* vias respiratórias; *See also anatomia específica,* p.ex., bronquíolos
funções das, 296-297
movimentos ciliares das células nas, 19
segunda geração, 296
volume respiratório minuto e, 295

P_{CO_2}. *See* pressão parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2})

Pedras renais, 196-197, 250

Pedúnculo hipofisário, 563, 564

Pelagra, 542

Pele, 5
  controle do fluxo sanguíneo na, 117t, 120
  densidade dos receptores térmicos na, 374
  formação de vitamina D e, 600
  perda de calor pela, 549-550
  suor e, 551
  transferência de calor na, 549, 552

Pelos gustativos, 405

Pelos olfatórios, 407

Pelve renal, 194

Pensamentos/reflexão. *See* cognição

Pentolíneo, 467

Pepsina, 491, 496, 503

Pepsinogênio, 490, 491

Peptidases, 497

Peptídio C (conector), 591-592

Peptídio gástrico inibitório, 480, 481t, 492, 595

Peptídio intestinal vasoativo, 449

Peptídio muramil, sono e, 453-454

Peptídio natriurético atrial (ANP), 211, 233, 560-561

Peptídio semelhante ao glucagon (PSG), 538t, 595

Peptídio YY (PYY), 537f, 538t

Peptídios, da digestão de proteínas, 497

Peptonas, 497

Percepção da dor, 368-371

Percepção profunda, 380

Perda de calor
condutiva, 549
convectiva, 549, 550
evaporativa, 549, 550, 551
no controle da temperatura corporal, 549
radiativa, 549, 550

Perda de fluido
balanço, durante as condições de equilíbrio, 181, 182t
fisiológica normal, ingestão de fluido para contrabalançar, 219-221
no choque hipovolêmico, 176

Perda de peso, 541-542, 577, 598, 599

Perda insensível de água, 182t

Perforinas, 277

Perilinfa, 400-401

Perimetria, dos campos visuais, 395-396

Período de ejeção, no ciclo cardíaco, 69, 71

Período pós-prandial, 593, 594, 595, 597

Período refratário
cardíaco, fibrilação ventricular e, 89
da fibra nervosa, 42
fibrilação ventricular e, 89

Peristalse, 480-482

contrações segmentares com, 482, 498
controle hormonal do, 486
controle neural do, 462, 465, 486
controle reflexo da, 479, 480-482, 487, 497
da faringe, 484
do cólon, 488
do esôfago, 484, 485
do estômago, 478, 485
do intestino delgado, 486, 487

Permeabilidade capilar
alergias e, 278
aumentada, desvio de fluido com, 230
dos componentes do fluido extracelular, 182, 183
glicocorticoides, efeito na, 587
histamina, impacto na, 124
na resposta inflamatória, 267
no choque anafilático, 177
no choque hipovolêmico, 174
proteínas plasmáticas e, 106-107, 109
pulmonar, 301, 304

Permeabilidade da membrana. *See* difusão através da membrana celular

Peroxidases, 262, 339

Peso, corporal
aterosclerose e, 523
neonatal, 632-633
no índice de massa corporal, 534
percentagem de fluido corporal total de, 181, 182
percentagem de volume sanguíneo do, 182

pH
da urina, 240-242

do sangue, normal, 236
do suco gástrico, inibição da secreção de ácido e, 491, 492
dos fluidos corporais, aclimatação e, 334
excitabilidade neuronal e, 352
nas desordens ácido-base, 238-239, 247, 247t
correção renal das, 244-245, 246
no balanço ácido-base, 236, 238
relação da ventilação pulmonar com, 239, 334

Pia-máter, 470-471

Pielonefrite, 252

Pigmento carotenoide, 384

Pigmento retiniano, 384-385, 386

Pigmento/pigmentação
na doença de Addison, 590
retiniana, 384-385, 386

Piloereção, 551
controle autonômico da, 460, 461
controle pelo sistema límbico da, 451, 452

Piloro, 485, 505

Pinocitose, 14, 261

Pinos e agulhas, 372

Piridostigmina, 466

Piridoxina (vitamina B_6), 543

Pirimidinas, nas fitas de DNA, 20

Pirogênios, 553

Piruvato carboxilase, 593, 596

Piruvato quinase, 593, 596

Placa cribriforme, 408

Placa(s)
amiloide, 457
ateromatosa, 156, 522

Placas de crescimento. *See* epífises

Placenta, 624-625
desenvolvimento da, 624
difusão de dióxido de carbono através, 625
difusão de nutrientes através, 625
fluxo sanguíneo através
difusão de oxigênio na, 624-625
remoção de produtos do metabolismo no, 625
seios maternos e, 624
transferência para o neonato, 632
função de transporte da, 624-625
hormônios secretados pela, 625-627
estrogênio como, 626, 628
gonadotrofina coriônica humana como, 626-626
lactação e, 628
somatomamotropina coriônica humana como, 627
isquemia da, hipertensão associada com, 143

Plaquetas
na coagulação sanguínea, 284, 285
deficiência de, 284, 286, 287

Plasma, 182, 185t
composição do, 183, 183t
concentração de cálcio no, 227
concentração de potássio no, 223, 224-225
concentração de sódio do, 218-219, 221
concentração, na falência renal crônica, 253
fluxo renal do

eliminação de substâncias pelo, 211. *See also* depuração renal
estimativa do, 212
fração de filtração do, 196, 197, 212
osmolaridade do
conservação *versus* excreção de água e, 214, 216-217
ingestão de sal e, 219-221
osmolaridade do fluido extracelular ligado ao, 218-219
secreção de ADH e, 219, 220t, 219-221, 570
sede e, 219, 221t, 221
percentagem de sangue, 182
permeabilidade da parede capilar e, 106-107, 109
pressão osmótica do, ADH e, 570
solutos eliminados a cada minuto, 216-217
transferência de nutrientes e solutos para o fluido intersticial, 107-108, 230
viscosidade do, 97, 98

Plasmina, 286

Plasminogênio, 286

Plexo capilar, do hipotálamo, 564-566

Plexo coroide, fluxo de líquido cerebrospinal e, 470, 471f

Plexo de Auerbach, 478

Plexo de Meissner, 479

Plexo mientérico, 478
do cólon, megacólon e, 504
do esôfago, 478-479
na doença de Hirschsprung, 504
neurônios parassimpáticos no, 479
no intestino delgado, 487
reflexo gastroentérico e, 488, 497

Plexo submucoso, 479

Plexo venoso, como reservatório de sangue, 105

Pneumonia, 321, 326-327
  pneumococo, 326-327

Policitemia vera, 264

Policitemia, 182, 264, 329

Polímeros de glicose, digestão dos, 496

PO_2. *See* pressão parcial de oxigênio (PO_2)

Polipeptídio(s)
  da digestão proteica, 497, 525
  hipofisários, 563-564, 569-570
  pancreáticos, 591-592
  síntese de, tradução de ribossomos e mRNA para, 23-24

Polipeptídio pancreático (PP), 591

Polpa, dos dentes, 607

Pons
  área excitatória reticular do, 447-448
  basilar, neurônios do córtex cerebral projetando para, 439
  controle respiratório pelo, 319
  papel no controle circulatório dos, 126, 128
  reflexo de micção e, 195
  rostral, sistema da norepinefrina no, 448
  sinais sensoriais transmitidos através, 369, 431
  sono e, 453-454
  transmissão do reflexo barorreceptor pelos, 130

Pontes cruzadas
  do músculo esquelético, 45, 47-49
  do músculo liso, 58, 59

Pontes fosfato, alta energia, no processo de transcrição, 22

Ponto cego, 395

Ponto de equilíbrio, da curva de débito renal, 134-135, 135f, 136

Ponto J, na corrente de injúria, 85

Pontos recobertos, 14

Poro gustativo, 405

Poros
  da membrana celular, 11
  na parede capilar, 106-107
  nuclear, 13-14

Poros nucleares, 13-14

Pós-carga, 71, 72

Posição/posicionamento do corpo
  desvios no eixo ECG e, 82, 83
  senso de, 360, 364, 365-366

Postura
  controle da pressão arterial e, 130-131
  movimentos na, 421-422
    aparelho vestibular e, 422, 437
    vestibulocerebelo, papel na, 430, 437

Postura tônica, 452

Potássio
  absorção intestinal do, 499
  contração de musculoesquelético e, 49, 224
  controle do sangue local pelo, 118, 223, 153, 155
  distribuição interna do, 9
    fatores do, 223, 224t

mecanismos hormonais para, 226
mecanismos renais para, 201, 224-226
regulação da, 223-224
dor causada pelo, 367
excreção tubular renal de, 201, 224-226
regulação pela aldosterona da, 209, 223-224, 225, 226
insulina e, 223, 224t, 592
na saliva, 404, 490
no fluido extracelular, 7t, 183t, 223
acidose aguda e, 224, 226
contratilidade cardíaca e, 66
distribuição do, 223-224, 224t
regulação hormonal do, 226, 585
regulação renal do, 224-226
versus fluido intracelular, 31, 223-224
potencial de difusão do, 38, 39, 472, 625
reabsorção tubular renal do, 205-207, 224-225
secreção de aldosterona regulada pelo, 581, 584

Potenciais de onda lenta, no músculo liso, 61, 477-478

Potenciais de pico, do músculo liso, 61, 478

Potenciais elétricos, 38
através da endolinfa, 400-401
celular
durante atividade. *See* potencial(is) de ação
das membranas. *See* potencial(is) de membrana
da membrana mitocondrial, com conversão de ATP em ADP, 513
dos fotorreceptores bastonetes, 384, 385-386
no eletrocardiograma, 78. *See also* eletrocardiograma (ECG)
originárias próximo à superfície cerebral, 455. *See also* eletroencefalografia (EEG)

anormal, 456. *See also* convulsões
taxa líquida de difusão e, 34

Potenciais pós-sinápticos, 350-351. *See also* potencial pós-sináptico excitatório (PPSE)

Potenciais receptores, sensorial, 354-355
das células ciliadas cocleares, 400-401
das papilas gustativas, 405-406
dos bastonetes, 384, 385, 387, 388
proporcional à intensidade do estímulo, 355

Potencial coclear, 400-401

Potencial de difusão, potencial de membrana e, 38-40

Potencial de membrana de repouso
da fibra nervosa, 39-40, 41, 55
do músculo, 55, 60, 65
músculo liso gastrointestinal, 477-478
dos neurônios, 349, 350, 351
potencial de difusão e, 39-40

Potencial de Nernst, 39, 349, 350

Potencial de placa terminal, da junção neuromuscular, 53, 54
bloqueio do, 54
na miastenia grave, 55

Potencial endococlear, 400-401

Potencial limiar, do potencial de ação do nervo, 56

Potencial pós-sináptico excitatório (PPSE), 350, 356, 358
somatório ao longo do tempo, 350-351

Potencial pós-sináptico inibitório (PPSI), 350-351

Potencial(is) de ação. *See also* potencial(is) de membrana

cardíaco, 66, 67-68
anatomia do músculo e, 65
atrial, 65, 66
eletrocardiograma e, 81-82
nas fibras de Purkinje, 74, 76
platô no, 66
ritmicidade espontânea no, 75-76, 76t
sino nodal, 73
ventricular, 65
do músculo. *See tipo muscular específico,* p.ex., músculo liso
íons cálcio e,
na contração do músculo liso, 61, 62
na contração do musculoesquelético, 56
no nodo sinusal, 73, 77
nervo, 40-42
canal iônico dependente de voltagem e, 41, 43, 349
características da transmissão do sinal do, 43-44
da área excitatória reticular, 447, 448
das fibras mielinizadas, 43-44
estágios do, 40-41, 42
iniciação do, 40, 41
limiar para, 56
período refratário após, 42
propagação do, 42-43, 55, 351, 355
restabelecimento do gradiente iônico após, 41, 43, 44
retroalimentação positiva no, 55
ritmicidade cardíaca e, 76-77
sensorial, 354, 355
velocidade de condução do, 43, 44, 55
neuronal, 352
atraso sináptico e, 352
condução no dendrito do, 351
dos fotorreceptores, 384, 385-386, 388, 389-391

efeito de fármacos no, 352
estimulação repetitiva e, 352
geração no axônio, 349-350
limiar para, 352
motor, 411, 412
nas células ciliadas, 400-401
olfatório, 407
potenciais pós-sinápticos e, 350
somatório ao longo do tempo, 350-351, 352
platô do, no músculo, 61, 66
potenciais receptores e, 355
rítmico, 75-76, 76t

Potencial(is) de membrana, 39. *See also* potencial receptor
cálculo dos, 39
das células olfativas, 407
do músculo, 55
cardíaco, 65, 66
gastrointestinal, 477-478
liso, 60-61
dos fotorreceptores bastonetes, 384, 385-386
dos nervos, 39-40, 41, 55
concentração de íon e, 38, 41-42, 43
retroalimentação positiva para, 8, 41
dos neurônios, 349, 350
no nodo sinusal, 73, 76, 77
nodo/feixe A-V *versus* miocárdio, 74
potencial de difusão e, 39, 40
repouso. *See* potencial de repouso da membrana

Potencial(is) graduado(s), 351, 388

Pré-albumina, ligação com tiroxina, 576

Pré-carga, 71, 72

Precursor de dopamina para a doença de Parkinson, 435-436

Pré-eclâmpsia, 143

Pregnenolona, 582-583, 587-588

Pré-pró-hormônios, 558, 564, 569-570, 591-592

Presbiopia, 378

Pressão
anatômica. *See anatomia específica, p.ex.,* pressão pleural
atmosférica. *See* pressão atmosférica
colapso alveolar e, 293
de gás. *See* pressão parcial
do fluido. *See* pressão hidrostática; *See also* pressão osmótica
nos sinos venosos, dor de cabeça relacionada com, 372

Pressão alveolar, 292, 300-301

Pressão arterial média, 103, 169, 577
durante o exercício, 154
fluxo sanguíneo cerebral e, 468-469

Pressão arterial sanguínea. *See also* pressão arterial média
autorregulação renal com mudanças na, 199-200
componente de retroalimentação tubuloglomerular da, 120, 199, 200, 209
falência renal e, 250, 251
mecanismo miogênico e, 199-200
mudanças na ingestão de sal, efeitos na, 233, 234
pressão hidrostática capilar glomerular e, 197, 199
determinantes de longo prazo da, 136
fluxo sanguíneo cerebral e, 468-469
fluxo sanguíneo tecidual e, 98
na falência cardíaca, 160, 161, 163, 234
no choque

anafilático, 177
cardiogênico, 164, 165
espinal, 417
hipovolêmico, 172, 173-174
no débito cardíaco, 147-148
no mal da montanha, 336
pulmonar. *See* pressão arterial pulmonar
reabsorção tubular renal afetada pela, 209
regulação renal da, 4
secreção de ADH e, 219, 220t, 571
secreção de aldosterona e, 584-585
sede e, 219, 221f, 221
terapia diurética e, 248
volume de fluido extracelular, impacto na, 137

Pressão atmosférica
no mergulho profundo, 338, 339t
pressão venosa e, 104
pressões parciais de gás e, 305
relação do ar alveolar com, 306-308, 307t
saturação de oxigênio em vários níveis de, 333-334, 335t

Pressão atrial. *See also* pressão atrial esquerda, pressão atrial direita
aumento na, estenose valvular relacionado com, 168, 169
no ciclo cardíaco, 67, 68

Pressão atrial direita, 103
curva de retorno venoso relacionada com, 150-151, 150f
mudanças fetais ao nascimento, 631
na falência cardíaca, 161, 163, 169
no débito cardíaco, 147-148, 149-150, 150f
pressão venosa relacionada com, 103
reflexos elicitados com, débito cardíaco relacionado ao, 146-147

Pressão atrial esquerda, 299
aumento na, estenose valvular e, 168, 169
estimativa da, pressão pulmonar e, 299
na falência cardíaca, 163
neonatal, 632

Pressão barométrica, 333, 335t

Pressão capilar, 95
edema intersticial e, 188-189, 190
na circulação porta, com cirrose hepática, 235
nas terminações arteriolares *versus* venulares, 111-112, 112t
no edema cerebral, 473
nos pulmões. *See* pressão capilar pulmonar
renal, na falência cardíaca, 161
resistência vascular hepática e, 529
válvulas venosas incometentes e, 104

Pressão capilar média funcional, 110

Pressão capilar pulmonar, 95, 300-301
durante exercício, 301
média, 298, 302
na falência cardíaca do lado esquerdo, 163
pressão do tecido periférico, 301

Pressão capilar tecidual, 301

Pressão coloidosmótica do capilar glomerular, 196
efeitos do aumento, 197
mecanismos de controle neuro-humoral, 198-199
mecanismos intrarrenais de controle por retroalimentação para, 199-200

Pressão coloidosmótica do fluido intersticial
aumentada, 190

na filtração capilar, 110f, 110, 111, 188-189
peritubular, 207-209
pulmonar, 302

Pressão coloidosmótica do plasma
diminuída, 113, 189, 230
efusão pleural e, 304
glomerular, 196, 197, 198-200
na filtração capilar, 110f, 110, 111, 188-189
peritubular, 207, 208t
pulmonar, 302, 303
síndrome nefrótica e, 235

Pressão da artéria pulmonar, 299

Pressão de ejeção, ventrículo esquerdo, 70

Pressão de enchimento circulatório médio, 137, 138

Pressão de enchimento diastólica, nos ventrículos, 67, 68, 70
débito cardíaco e, 146
falência cardíaca e, 162
impulsos rítmicos e, 73

Pressão de enchimento sistêmico médio, 150f
durante o exercício, 154
na curva de retorno venoso, 150-151, 150f
na falência cardíaca, 160, 161-162
no choque hipovolêmico, 172
no choque neurogênico, 176-177

Pressão de enchimento
média circulatória, 137, 138
sistêmica. *See* pressão média de enchimento circulatória

Pressão de filtração
líquida, na taxa de filtração glomerular, 196
média líquida, nos capilares pulmonares, 302

Pressão de pulso, 95, 100, 577

Pressão do líquido cerebrospinal, 470, 471

Pressão hidrostática capilar, 110f, 110
aumentada, 113, 189, 190, 230
média funcional, 110
pulmonar, 300-301

Pressão hidrostática do fluido intersticial
aumentada, 190
fluxo de linfa determinado pela, 114
na filtração capilar, 110f, 110, 111, 188-189
peritubular, 207-209
pulmonar, 302
negativa em tecido frouxo, 110-111, 190
positiva em tecido denso, 111

Pressão hidrostática glomerular, na pressão líquida de filtração, 196
efeitos do aumento, 197, 198-200
mecanismos de controle neuro-humoral para, 198-199
mecanismos intrarrenais de controle por retroalimentação, 198, 199-200
retroalimentação tubuloglomerular e, 199, 200

Pressão hidrostática gravitacional, pressão venosa e, 104

Pressão hidrostática
fluxo linfático determinado pela, 114
gravitacional, 104, 337
na cápsula de Bowman, 196-197
na filtração capilar, 109-110, 110f
capilares e, 110, 113, 189, 190
fluido intersticial e, 110-111, 188-189
na pressão líquida de filtração, dos capilares glomerulares, 196, 197, 198-200

na reabsorção no capilar peritubular, 201-203, 207, 209, 208t

Pressão inspiratória ao nascimento, 631

Pressão intraocular, 381

Pressão intrapelural
ao nascimento, 631
nas curvas de débito cardíaco, 149-150

Pressão intraventricular
lesões na válvula aórtica e, 167-168, 169
no ciclo cardíaco, 70-71

Pressão líquida de filtração média, nos capilares pulmonares, 302

Pressão líquida de filtração, glomerular, 196

Pressão na artéria pulmonar, 95, 298
média, 95
mudanças fetais ao nascimento, 631
na doença da montanha, 336
no ciclo cardíaco, 69, 71
zonas no pulmão e, 300-301

Pressão osmótica coloidal, 109, 110f, 111
fluido intersticial
aumentada, 115, 189
na filtração capilar, 110, 111, 188-189
manutenção neonatal do, 632-633
na pressão líquida de filtração capilar glomerular, 196, 197, 198-200
na reabsorção capilar peritubular, 201-203, 207, 209, 208t
plasma
albumina e, 526

glomerular, 196, 197
na filtração capilar, 110, 111, 188-189
reduzida, 113, 189, 230

Pressão osmótica, 34, 185. *See also* pressão coloidosmótica
da membrana intestinal, absorção de água e, 498
do plasma, ADH e, 570
expressão matemática da, 185-186
na filtração do fluido capilar, 109, 110f, 110, 111, 188-189
volume *versus* massa de partículas e, 345

Pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2), 305-306
alveolar, 333
aclimatação e, 321, 334
ao nível do mar, 306, 307t
coeficiente de solubilidade e, 305-306
na hipercapnia, 329
pressão barométrica e, 333, 335t
taxa de ventilação-perfusão e, 310-311, 312t, 313
do sangue, 321, 323, 354
nas desordens ácido-base primárias, 238-239, 247, 247t
correção renal do, 245, 246
secreção tubular renal de íons hidrogênio estimulada por, 244
dos fluidos corporais, anormalidades na ventilação pulmonar e, 239, 245-246, 247
durante o exercício, 322
na hipercapnia, 329
no desvio da curva de dissociação oxigênio-hemoglobina e, 316-317
respiração estimulada por, 320
aclimatação a baixo oxigênio e, 321

durante o exercício, 322
potente *versus* fraco, 320
quimiorreceptores e, 321

Pressão parcial de oxigênio (PO_2), 305-306
alta, no mergulho profundo, 338-340
alveolar, 321-322, 333
ao nível do mar, 306-308, 307t
circulação pulmonar controlada pela, 300
coeficiente de solubilidade e, 305-306
durante exercício, 322
pressão barométrica e, 333, 335t
razão de ventilação-perfusão e, 310-311, 312t, 313
sangue pulmonar *versus*, 313
arterial, 323
com ar atmosférico *versus* oxigênio puro, 333-334, 335t
durante exercício, 322
em diferentes altitudes, 333-336, 335t
manutenção pela respiração da, 319-320
quimiorreceptores da, 320-321, 354
saturação de hemoglobina e, 315
atmosférica, 333, 335t. *See also* alta altitude
baixa, efeito no corpo, 300, 333-336
capilar pulmonar, 313
"desvio" venoso bronquial e, 313-314
fluxo sanguíneo cerebral e, 468
formação de radical livre e, 339
na curva de dissociação oxigênio-hemoglobina, 314-315
no fluxo materno *versus* fetal, 624
nos tecidos, 316
oxigenoterapia, impacto na, 328
venosa misturada, 313-314

Pressão pleural, 292

Pressão sanguínea, 102

Pressão sanguínea, 138. *See also* pressão sanguínea arterial; *See also* pressão capilar; *See also* pressão venosa
auscultação da, 102
efeito no balanço de sódio e fluido, 134-135, 135f, 229-230
em partes da circulação, 93-95
expressão algébrica da, 96-97
influência do hipotálamo no, 450
no ciclo cardíaco, 69-70
sistemas de controle por retroalimentação para, 8, 130. *See also* controle da pressão sanguínea arterial

Pressão sanguínea diastólica, 95, 100
auscultação da, 102
hormônios da glândula tireoide, efeito na, 577
na hipertensão, 138
no choque hipovolêmico, 173
no ciclo cardíaco, 69-70, 71
regurgitação aórtica e, 168

Pressão sanguínea sistólica, 95, 100
auscultação da, 102
hormônios da glândula tireoide, efeito na, 577
na hipertensão, 138
no ciclo cardíaco, 69-70, 71

Pressão transpulmonar, 292

Pressão venosa
periférica, 103
pontos de compressão e, 103, 104
pressão gravitacional e, 104
pulmonar, 299, 300

Pressão venosa central, 103

Pressão venosa renal, 193

Pressão ventricular, no ciclo cardíaco, 68, 69-70, 72

Pressões parciais
de gases, 305-306. *See also* pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2); *See also* pressão parcial de oxigênio (PO_2)
coeficiente de solubilidade do, 305-306
diferença através da membrana respiratória, 309
difusão proporcional para, 305
na mistura do gás, 305, 306
no ar expirado, 307t, 308
no mergulho profundo, 338-342
do vapor de água
ar atmosférico e, 306, 307t
na temperatura corporal, 306
pressão barométrica e, 333

Prevenção segura
de edema extracelular, 189-190
do edema pulmonar, 302

Princípio da “onda de viagem”, da audição, 399-400

Princípio de “Place”, da audição, 401

Princípio do “código de linhas”, do estímulo sensorial, 354

Princípio do tudo ou nada da propagação do potencial de ação, 42

Princípios ópticos, 377-381. *See also* olhos

Privação de sono, 454

Procedimento de Fick, para débito cardíaco, 152

Processo de repetição, para memória de longo prazo, 445

Processo de titulação, dos íons bicarbonato contra íons hidrogênio, nos túbulos renais, 241, 242
com acidose, 242
com alcalose, 241-242
quantificação do, 243-244

Processo de transdução, dos estímulos fisioquímicos para impulso nervoso, 354-355

Processos ciliares, do olho, 380

Produção de calor. *See* termogênese

Produção do trabalho, cardíaco. *See* rendimento do trabalho

Produtos do metabolismo. *See* produtos finais do metabolismo

Produtos metabólicos finais
como vasodilatadores, acúmulo de, 119
da glicose, 514-515, 526-527
de proteínas, 486, 525
fluxo sanguíneo capilar influenciado pelos, 107
no choque hipovolêmico, 174-175, 178
reabsorção tubular renal dos, 205. *See also* ureia
remoção dos, 5
através da placenta, 625
fluxo sanguíneo local para, 116, 118
na falência renal crônica, 253
pela bile, 494, 532
pelos capilares, 106, 108
pelos rins, 191

Produtos químicos orgânicos, 201
sabor doce dos, 404

Pró-elastase, 497

Pró-eritroblasto, 261f, 261

Prófase, 27

Progesterona, 558
  controle da temperatura corporal e, 618
  desenvolvimento de mama e, 618
  funções da, 617-618, 622-623, 626
  lactação e, 628
  mudanças secretoras do endométrio uterino promovidas pela, 617, 618
  parto e, 627
  produção placentária de, 626
  secreção ovariana de, 613, 616-617
    hormônios hipotalâmico-hipofisários e, 619-620
    na fase folicular do ciclo, 614, 614f
    na fase lútea do ciclo, 615-616, 618
  síntese de, 522

Progestinas, 616-617

Programas de exercícios para astronautas, 337

Pró-hormônios, 576

Prolactina (PRL), 558, 628-629
  regulação hipotalâmica-hipofisária da, 563-564, 565t, 629

Prolil hidroxilase, 544

Prolongado, 84
  representação de vetor do, 82, 83-84

Pró-metáfase, 27

Promotor, 22, 24-25

Pró-núcleo, macho *versus* fêmea, 622

Propranolol, 466

Propriocepção
adaptação de receptor sensorial na, 355
dinâmica, 360, 364, 365-366
durante o exercício, controle respiratório e, 322
tátil, músculo, e cápsula articular, 365-366

Pró-secretina, 493

Prostaciclina, 124

Prostaglandinas, 560
febre e, 553
fluxo sanguíneo e, 124, 155
glicocorticoides e, 587
sensação de dor aumentada pelas, 367
taxa de filtração glomerular controlada pelas, 198

Protamina, 287

Protanopa, 387

Proteases, na secreção de hormônio da glândula tireoide, 574

Proteína(s), 269, 525
absorção das, 500, 525
ácidos graxos ligados às, 516
adesão célula-célula, na imunidade, 276f
aminoácidos armazenados como, 525-526. *See also* aminoácidos
armazenamento de, 525-526
cortisol e, 586
diminuição, 535, 541-542
fome e, 541-542, 568
hormônios, regulação dos, 527-528
manutenção da ingestão de, 527, 534

canal. *See* canais proteicos
carboidratos formados a partir das, 515
como fonte de energia, 526, 527, 528
aproximação das, 534
mitocondrial, 12-13, 17
regulação hormonal das, 527-528, 567, 568, 569, 577
sob condições de equilíbrio, 534
como sistema tampão, 237
crescimento de célula tronco controlado pelas, 259
deposição anabólica das, 567, 637
digestão das, 497
aminoácidos das, 497, 597
enzimas pancreáticas para, 492-493, 497
parcial, 492, 493-494
produtos finais das, 525
secreções gástricas para, 491
do musculoesquelético, 45-47, 52
estrutural, 525
extravasamento de, para o espaço perivascular do cérebro, 471
fontes alimentares de, 200, 496, 527, 534
formadoras de poros, 277
fosforilação de, memória e, 444-445
fotoquímica e, 384, 385-386
metabolismo das, 525-528
fetal, 630
insulina e, 528, 592, 593, 594-594
intracelular, 525
no diabetes melito, 598
no fígado, 527, 531
regulação hormonal do, 527-528, 586
transporte no, 525
vitaminas no, 542

na linfa, 114, 115, 529
na membrana celular, 9-11
como via de transporte, 31. *See also* proteínas carreadoras; *See also* canais proteicos
integral *versus* periférica, 11
nas células, 9, 13, 525-526, 527-528
nas fezes, 501
no filtrado glomerular, 196
no fluido da cavidade pleural, 303
no fluido extracelular, 183t
no fluido intracelular, 31, 183t
no leite humano, 629
no tecido, 114
equilíbrio entre plasma e, 525-526, 527-528
olfato e, 407
parcial, 534
perda obrigatória de, 527
plasma. *See* proteínas plasmáticas
quebra diária das, índice de, 535
quociente respiratório da, 535
reabsorção tubular renal de, 204, 205-207
reação química do oxigênio com, 12-13, 17
receptor, 347, 610
regulatória, contração do músculo liso e, 59
repressor, controle da expressão gênica pela, 25-28
síntese de
aldosterona e, 584
cortisol e, 586
controle genético da, 20, 21f, 23-25
insulina e, 594
neonatal, 632
pelo retículo endoplasmático, 15
ribossomos, papel na, 13-14

testosterona e, 610
síntese de glicogênio a partir das, 526, 527
síntese de gordura a partir das, 526, 527, 531
triglicerídios sintetizados a partir das, 520

Proteína C, 285, 286

Proteína de ligação TATA (TBP), 24-25

Proteína ligante de cálcio, 600, 604

Proteína quinase A, 596

Proteína quinase C, 560, 584

Proteína relacionada ao agouti (AGRF), 536-538, 538t

Proteína repressora, controle da expressão gênica pela, 25-28

Proteínas carreadoras, 11, 31
difusão facilitada e, 32, 33, 509
no metabolismo de ácidos graxos, 518
nos hormônios polipeptídicos pancreáticos, 591-592
sódio, na reabsorção tubular renal, 203-204
transporte ativo e, 32, 37

Proteínas de adesão célula-célula, na imunidade, 276f

Proteínas de transporte. *See* proteínas carreadoras; *See also* canais proteicos

Proteínas fibrilares, 13

Proteínas G, 347, 407, 560-561

Proteínas integrais, 11

Proteínas periféricas da membrana, 11

Proteínas plasmáticas alfa-globulinas, 285

Proteínas plasmáticas alfa^2-globulinas, 262, 283-285

Proteínas plasmáticas, 111, 526-527. *See also* albumina
aumento no volume de fluido extracelular relacionado com, 235
coagulação e, 283-285, 286
como fonte de aminoácidos, 525-526
edema intersticial e, 189, 190
equilíbrio entre proteínas teciduais e, 525-526, 527-628
formação no fígado, 526, 531
hormônios ligados às, 576, 583
permeabilidade da barreira cerebral das, 472
permeabilidade da parede capilar e, 106-107, 109
pressão osmótica causada pelas, 109, 110f, 111. *See also* pressão coloidosmótica
taxa de filtração glomerular e, 196
transporte de dióxido de carbono pelas, 317
transporte de ferro e, 262

Proteínas quinases, memória e, 444-445

Proteínas receptoras, 347, 610

Proteínas sulfeto de ferro, 513

Proteoglicanos, 11

Proteólise, de tiroglobulina, 574, 579

Proteose, da digestão proteica, 497

Protoplasma, 10, 10f

Pró-trombina, 283, 286, 287, 531-532, 544

Protrusão do globo ocular, 579

Protrusão do maxilar inferior, 569

Pseudopódio, 18

Psicoses, 247, 457

Ptialina, 489, 490, 496

Puberdade, 608, 610, 617, 620

Pulmões. *See also* pulmonar
  complacência do, 292, 293
  durante a respiração
    expansão e contração do, 291
    movimento do ar para dentro e para fora, 292
    surfactante e colapso do, 293
  expansão ao nascimento, 631
  fluxo sanguíneo através, 298, 300-301. *See also* circulação pulmonar
  forças elásticas do, 292
    respiração e, 291, 292
    tensão de superfície e, 292
  movimento na cavidade pleural, 303
  regulação autonômica dos, 459-460, 463
  superinflamento do, prevenção do reflexo do, 319
  tumores do, 589

Pulsações da pressão arterial, 100-103
  amortecimento das, 101
  contornos anormais da, 100-101, 101f
  distensibilidade vascular e, 99, 100
  fatores de aumento, 100
  transmissão para as artérias periféricas, 101-103

Punição, recompensa e, importância comportamental da, 451-452

Pupila de Argyll-Robertson, 397

Pupila do olho, 380
  na acomodação, 378, 397, 463-464

na adaptação à luz e ao escuro, 386
Purinas, nas fitas de DNA, 20
Púrpura visual. *See* rodopsina
Pus, formação do, 269
Putâmen, 432, 434, 436

Q

Quiasma óptico, 392, 393f, 396

Quilocaloria, 547

Quilomícrons, 500-501, 516

Quimiorreceptores, 320-321, 354
- na regulação da ingestão de alimento, 536
- no controle da pressão arterial, 131-132, 144
- no controle respiratório, 319, 320-321
  - alta altitude, efeito no, 334
  - estimulação do, 320
  - íons hidrogênio e, 321
  - oxigênio e, 319-320
  - P_{CO_2} arterial e, 321
  - P_{O_2} arterial e, 320-321

Quimiotaxia, 19, 266, 267-268

Quimiotripsina, 492, 497

Quimo
- absorção de água e, 498
- absorção de sódio e, 499
- acídico, 486, 493, 494, 495
- digestão e, 492, 496
- propulsão através do intestino delgado, 486, 505

Quinocílio, 400-401, 423-424

Quociente respiratório, da utilização de nutrientes, 535

R

Radiação infravermelha, 549

Radiação óptica, 392, 393f, 396

Radiações geniculocalcarinas (óptica), 392, 393f

Radicais livres de oxigênio, 339-340, 341

Radical livre peróxido, 339

Radical livre superóxido, 339

Radioimunoensaios, 561-562, 591-592

Raios/ondas de luz
  comparações de intensidade dos, 386-387
  índice refratário dos, 377
  mecanismo de cor oponente e, 391
  passando através da retina, 382, 383, 383f
  propriedades de viagem dos, 377

Raiva, 451, 452, 464

Ramo branco, 459

Rapidez. *See* velocidade

Raquitismo, 544, 602, 605-606

Razão HDL/LDL, risco de aterosclerose e, 523

Razão ventilação-perfusão, 310-311
  desvio fisiológico e, 311
  doença pulmonar obstrutiva crônica e, 311, 326
  efeito na ventilação alveolar, 310-311, 312t
  espaço morto e, 311, 312t

Reabsorção tubular renal, 201-205

ao longo de partes do néfron, 205-207. *See also parte específica, p.ex.,* túbulos coletores
com falência renal crônica, 252-253
de água, 201-205, 214-216, 450
de cálcio, hormônio da paratireoide e, 602-603, 604-605
de fosfato, hormônio da paratireoide e, 603, 604-605
de íons bicarbonato, 240-242, 241f
acidose e, 242
alcalose e, 241-242
quantificação de, 243-244
titulação contra íons hidrogênios para, 241, 242
de potássio, 224-225
de sódio, 213-221, 228-229
de solutos, 201
energia e gradiente eletroquímico na, 203-204
para os capilares peritubulares, 201-205
por difusão passiva, 205
taxas seletiva e variável na, 203, 202t
transporte máximo na, 204
depuração renal e, 212
na regulação ácido-base, 240-242, 241f, 245
osmolaridade do fluido extracelular e, 213-221
regulação da, 207-211
ADH e, 210-211, 213, 214, 570
aldosterona e, 209, 221, 584
angiotensina II e, 140, 209, 221
balanço glomerulotubular e, 207
estimulação simpática e, 211
forças capilares peritubulares e, 207-209, 208t
forças do fluido intersticial renal e, 207-209
hormônio da paratireoide e, 211
peptídio natriurético atrial e, 211
pressão arterial e, 209

rota transcelular da, 201
transporte ativo na, 203-204
urina resultante de, 191-194, 192f, 210-212

Reabsorção tubular. *See* reabsorção tubular renal

Reação alérgica na asma, 327

Reação antígeno-anticorpo, 177, 274-275

Reação de Cushing, para o aumento da pressão da calota craniana, 133

Reação imune aos transplantes, 280, 281

Reação/resposta de alarme, 129-130, 464

Reações enzimáticas
minerais, papel nas, 544
na fosforilação oxidativa do hidrogênio, 512-513, 512f, 514
na glicogenólise, 510

Reações oxidativas, conversão de oxigênio para, 339-340

Reações químicas
na degradação da glicose, 511, 514
nas células, energia liberada das, 18, 509, 547, 548. *See also* taxa metabólica
vitaminas nas, 543

Reaginas, 278

Receptividade visual, 386-387, 391, 394-395

Receptor de membrana, sensorial, 354-355

Receptor de ponta expandida, 357f

Receptores
hormonal, 559, 577

ativação dos, 559
mediação celular por segundos mensageiros, 560-561
mediação por estimulação da síntese proteica, 561
membrana celular, 11, 14
na retina. *See* fotorreceptores
nuclear, no DNA, hormônio da glândula tireoide e, 577

Receptores adrenérgicos, dos órgãos efetores, 461
fármacos que afetam, 465-466, 595, 597

Receptores cardiopulmonares, no controle da pressão arterial, 132, 571

Receptores colinérgicos, órgãos efetores de, 461, 466

Receptores de acetilcolina, 53, 54, 466
corpo imunizado contra, 278
fármacos que agem nos, 466

Receptores de calor, 354, 373-374

Receptores de células T, antígeno ligado aos, 275, 276, 276f, 277

Receptores de dor, 367
intracranianos, 372
natureza não adaptativa dos, 367
nociceptivos, 354, 361-362
reflexos relacionados com, 416, 480
térmicos, 373
tipos de estímulos agindo nos, 367

Receptores de estiramento
da bexiga, 195
do átrio, 132, 211, 233
do estômago, regulação da ingestão de alimento e, 537f
na excreção renal de sódio e água, 231, 233
na propriocepção, 365-366

no controle da pressão arterial, 131, 132
barorreceptores como, 130, 231
durante o exercício, 642
receptores cardiopulmonares como, 132
relaxamento causado por estresse e, 145

Receptores de estiramento na artéria pulmonar, 132

Receptores de frio, 354, 373-374

Receptores de insulina, 592

“Receptores de ritmo”, adaptação sensorial rápida
receptores como, 355

Receptores excitatórios
contração do músculo liso e, 60, 62
no útero, durante o parto,
com início do trabalho de parto, 628
próximo ao nascimento, 627

Receptores gustativos, 405-406

Receptores inibitórios, relaxamento do músculo liso e, 60, 62

Receptores mineralocorticoides, 210, 583-584

Receptores muscarínicos, 466

Receptores nicotínicos, 466-467

Receptores sensoriais, 354, 356, 357f. *See also tipo específico,* p.ex., termorreceptores
adaptação dos, 355, 367, 407
dano aos, 354, 355
localização dos, 345
músculo, 412-415
para mudanças no fluido corporal, capacidade de difusão no cérebro e, 472-473

potenciais receptores dos, 354-355
representações de partes do corpo dos, 363
sensibilidade a estímulos particulares, 354
transdução para impulso nervoso, 354-355
transmissão e processamento do sinal nos agrupamentos neuronais para, 357-359

Receptores táteis, 360-361
detecção de vibração pelos, 361
fibras nervosas dos, 361
na propriocepção, 365-366
sensibilidade da pele e, 361, 366
textura de alimentos e, 404

"Receptores tônicos", 355

Receptores V_1, ADH e, 571

Receptores V_2, ADH e, 570

Receptores ±-adrenérgicos, 461
estimulação de glucagon e, 597
fármacos estimulantes, 465
inibição de insulina e, 595
no sistema vasoconstritor simpático, 128, 153, 155

Receptores α^2;-adrenérgicos
estimulação de insulina e, 595
fármacos que afetam, 158, 465
inibição do glucagon e, 597
no sistema vasoconstritor simpático, 128, 153, 155, 296-297, 463-464

Recompensa e punição, importância comportamental, 451-452

Recordação. *See also* memória
dos sonhos, 453

Rede de fibrina, 282, 283, 285, 286

Reflexo(s)
ato sexual masculino e, 609
autonômico, 417
no controle da pressão arterial, 126, 130-131, 138, 144. *See also* mecanismo reflexo específico, p.ex., receptores cardiopulmonares
cardiovascular, liberação de ADH relacionada com, 219, 571
choque espinhal e, 417
choque, impacto nos, 421-422
cutâneos, na regulação da temperatura, 551
distensão cervical e, durante o parto, 627
ejeção de leite, 571-572, 628-629
espinhal. *See* reflexos da medula espinal
gastrointestinal
para defecação, 479, 480, 488
esvaziamento gástrico e, 485-486
para motilidade, 479-482, 487
para secreções, 479, 480
ingestão de alimento, 450
luz pupilar, 392, 396, 397
paladar, 406
periféricos, efeitos excitatórios nos, causados por hormônios da glândula tireoide, 578
simpático, no sistema renal-fluido corporal, 231
teste nas articulações, 414
vestibular, 425, 437
visceral, 458

Reflexo cardiopulmonar, liberação de ADH e, 219, 571

Reflexo coloileal, 480

Reflexo de Bainbridge, 146-147

Reflexo de deglutição, 450

Reflexo de endireitamento da medula espinal, 416

Reflexo de estiramento do tornozelo, 414

Reflexo de estiramento muscular, 414, 422-423

Reflexo de Hering-Breuer, 319

Reflexo de retirada (flexor), 416

Reflexo duodenocólico, 488

Reflexo enterogástrico, 480, 485-486, 492

Reflexo extensor cruzado, 416

Reflexo flexor (retirada), 416

Reflexo gastrocólico, 480, 488

Reflexo gastroentérico, 486, 488

Reflexo mientérico, 480-482
  defecação e, 488
  do ceco para o íleo, 487
  esvaziamento do estômago e, 478
  peristalse e, 488, 497

Reflexo patelar, como teste de reflexo de estiramento, 414

Reflexo peristáltico, 480-482

Reflexo tendinoso de Golgi, 414-415

Reflexo vagovagal, 485

Reflexo(s) de estiramento
  músculo, 414, 422-423, 437
  tornozelo, 414

Reflexos cardiovasculares, liberação de ADH relacionada com, 219, 571

Reflexos da medula espinal, 409-417, 415
estiramento muscular, 414
extensor cruzado, 416
flexor, 415
micção como, 195
no controle motor integrado, 416, 437
organização neuronal para, 411-412
postural, 416
reflexo de defecação e, 480
retirada, 415

Reflexos de luz, pupilares, 392, 396, 397

Reflexos gustativos, 406

Reflexos locomotores, 416

Reflexos posturais, 416, 437

Reflexos pupilares à luz, 392, 396, 397

Reflexos sacrais, choque espinhal e, 417

Reflexos viscerais, 458

Refração da luz, 377. *See also* lentes

Regiões corporais, segregação espacial de, no cerebelo, 427

Regurgitação aórtica, 101, 101f, 168

Regurgitação mitral, 299

Rejeição a enxerto, prevenção da, 281

Relação volume-pressão, de gases, no mergulho profundo, 338, 339t

Relaxamento do músculo liso induzido por estresse, 58, 62

Relaxamento. *See also item* estresse-relaxamento
estresse reverso, no choque hipovolêmico, 173
isovolumétrico, no ciclo cardíaco, 68, 71
no músculo liso, 58, 62
repetitivo, do intestino, 480-482

Relaxamento dos vasos sanguíneos induzido por estresse, 100, 144-145, 173

Relaxamento isovolumétrico, no ciclo cardíaco, 68, 71

Relaxamento muscular, no músculo liso, 58, 62

Remodelamento ósseo, 602

Rendimento de trabalho, no ciclo cardíaco, 70-71
consumo de oxigênio dependente de, 71
diagrama volume-pressão do, 70-71
pressão atrial correlacionada com, 72

Renina
liberação de, 161, 231, 248
no controle da pressão arterial, 139, 140, 231
tumores secretando, retenção de sódio e água com, 231-232

Reparo de DNA, 27

Replicação de DNA, 26

Reposição de eletrólitos, 176, 643

Representações espaciais
de frequências de som, 402
de partes do corpo, 363

Reprodução celular
controle do sistema DNA genético
diferenciação celular na, 28
início de replicação de DNA na, 26

mitose na, 26, 27-28
reparo e revisão de DNA na, 27
papel da mitocôndria na, 13

Reserpina, 466

Reserva cardíaca, 158, 161, 165, 170

Resistência à insulina, 598-599

Resistência das vias respiratórias, 296, 324, 326

Resistência muscular, 638, 639t, 641

Resistência vascular
hepática, 529-530
pulmonar. *See* resistência vascular pulmonar
renal. *See* resistência vascular renal
sistêmica. *See* resistência vascular periférica
venosa. *See* resistência venosa

Resistência vascular periférica total
angiotensina II, efeito na, 140
durante exercício, 154
estimulação simpática e, 129
na hipertensão por sobrecarga de volume, 138, 139
no débito cardíaco, 146, 147-149
no sistema renal-fluido corporal, para controle da pressão arterial, 136-137

Resistência vascular periférica
expressão algébrica da, 96-97
fluxo sanguíneo e, 96-97, 98
hormônios da glândula tireoide, efeito na, 577
mudanças fetais ao nascimento, 631
na falência cardíaca, 160
na fisiologia do esporte, 642
pressão venosa e, 103

pulmonar *versus*, 95, 96-97. *See also* resistência vascular pulmonar
regulação autonômica da, 125, 130, 463. *See also* controle da pressão sanguínea arterial
total. *See* resistência vascular periférica total

Resistência vascular pulmonar, 95, 96-97, 300
durante exercício, 301
mudanças fetais ao nascimento, 631
no enfisema crônico, 326

Resistência vascular renal, 193, 197, 199-200

Resistência vascular sistêmica. *See* resistência vascular periférica

Resistência venosa, 103, 151
durante exercício, 154
estimulação simpática e, 151
na curva de retorno venoso, 151
volume sanguíneo aumentado e, 150-151

Resistência
para retorno venoso, 150-151
vascular. *See* resistência vascular

Resolução de problema, papel do córtex cerebral na, 440, 441

Respiração, 291. *See also* ciclo respiratório
ar. *See* ar
ausência do, dano dependente de tempo pela, 631
controle neural da, 319
desvio de curva de débito cardíaco com, 149, 150
desvios no eixo ECG e, 82, 83
durante atividade extenuante, 546-547
início no neonato, 631

movimento pulmonar na cavidade pleural durante, 303
oxigênio. *See* oxigenoterapia
perda de fluido durante, 219-221
pesada, 291
trabalho da, 291, 293

Respiração, 291, 319-320. *See also* respiração
durante sono REM, 453
estimulação pela acidose metabólica da, 244-245
na fisiologia do esporte, 640, 641-642
perda de fluido durante, 219-221
profundidade da, efeito na pelos hormônios da glândula tireoide, 577
regulação da, 319-322

Resposta à isquemia, do sistema nervoso central, 132-133, 173

Resposta ao estresse, 464, 637

Resposta de luta *versus* fuga, 129-130, 452, 464

Resposta motora, 345

Respostas sociais, apropriada *versus* inapropriada, 441

Restrição de fluido, para falência cardíaca, 163

Restrição de sódio, para falência cardíaca, 163

Retenção de fluido, renal
na falência cardíaca, 234
compensada, 160, 161
descompensada, 162, 163
tratamento da, 163
várias causas de, 231-232, 234, 253

Retenção de sódio
angiotensina II, efeito na, 140-141

hipertensão relacionada com, 141-142
mudanças na ingestão de sal e, 234
na falência cardíaca, 160, 161
tumores secretores de renina causando, 231-232

Retículo endoplasmático (RE), 10
estruturas celulares sintetizadas pelo, 16
processamento pelo aparelho de Golgi do, 12, 16
substâncias sintetizadas pelo, 11-12, 558, 582-583
vesículas secretórias e, 12

Retículo sarcoplasmático
do músculo cardíaco, 66, 162
do músculo liso, 62
do musculoesquelético, 47, 51, 56

Reticulócitos, 261

Retina
adaptação à luz e escuro pela, 386-387
analogia com câmera da, 378
axônios da, 392-393
camada de pigmentos da, 382, 383, 383f
camada nuclear da, 382, 383-384, 383f
camada plexiforme da, 382, 383f, 388
células ganglionares da, 382, 383-384, 383f, 389-390
excitação das, 390
fibras do nervo óptico dos axônios do, 390, 392
função das, 388
inibição lateral e, 391
na adaptação à luz e escuro, 386, 389, 391
na via para córtex visual, 392-393
no glaucoma, 381
número da, 389-390
segregação da informação visual e, 392-393, 394

transmissão do sinal de cor pelas, 390, 391
central *versus* periférica, 382, 390
desordens degenerativas da, 395
detecção de luz pela, 354
elementos anatômicos e funcionais da, 382-384
camadas celulares, 382-384, 383f
circuito neural como, 388
corpo sináptico como, 382, 383
fotopigmentos como, 379, 382, 383
fóvea como, 379-380, 382
suprimento de sangue, 381, 382, 383-384
exame oftalmoscópico da, 380
fotoquímica da, 384-387. *See also* fotoquímica
função neural da, 387-391
membranas limitantes da, 382, 383f
neurotransmissores na, 388
nos erros refratários, 379
porção macular da, 393
sistema de fluido da, 380
trauma para, 381, 384
vias de processamento da informação da, 392-393, 393f

Retinite pigmentosa, 395

Retinol, 384-385, 542

Reto
controle neural do, 460, 479
controle reflexo do, 480, 488

Retorno venoso, 146
angiotensina II, efeito no, 140
bombeamento cardíaco relacionado ao, 71, 93-94, 146-147, 172
débito cardíaco controlado pelo, 146-148

análise quantitativa do, 149-151. *See also* curvas de retorno venoso
fatores do fluxo sanguíneo do, 94
fatores patológicos altos e baixos do, 148-149
fatores periféricos do, 149
débito cardíaco igual a, 146
durante exercício, 154
na falência cardíaca, 160, 161, 163-164
na hipertensão por sobrecarga de volume, 138
no choque anafilático, 177
no choque circulatório, 172, 178
resistência ao. *See* resistência venosa
volume de fluido extracelular, impacto no, 137

Retração do coágulo, 282

Retroalimentação negativa, 6, 130
atrasada, 6-8
em sistemas hormonais, 559, 567, 576, 579
da insulina, 595
do cortisol, 588
para controle da sequência promotora, 25

Retroalimentação/controle por retroalimentação
da lactação, 628-629
do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular, 610, 611f
do início do trabalho de parto, 628
intrarrenal. *See also* retroalimentação tubuloglomerular
para filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal, 198, 199-200
na fome e saciedade, 450, 451, 536
neuro-hormonal, 536, 537f, 538f, 539-540
negativo. *See* retroalimentação negativa
no sistema renal-fluido corporal
para balanço de sódio e fluido, 134-135, 135f, 229-230

para controle da pressão arterial, 135, 135f, 209
para excreção de sódio, 228
para homeostasia do cálcio, 605
para manutenção da glicose sanguínea, 595
para secreção de potássio, 585
para secreção hormonal, 559, 576, 579
aldosterona e, 585
cortisol e, 588
hormônio de crescimento, 568
no ciclo feminino mensal. *See* ciclo ovariano
papel hipotalâmico-hipofisário na, 567
para sistema nervoso, 6-8, 41
área excitatória reticular e, 447-448
instabilidade *versus* estabilidade do, 359
para sistemas corporais, 6, 130
positivo, 8
sistema osmorreceptor-ADH como, 218-200
mecanismo da sede e, 219-221, 227-228

Retroalimentação positiva, 8
no potencial de ação do nervo, 41
para início do trabalho de parto, 628

Retroalimentação tubuloglomerular, 120, 199, 200, 209

Revisão de DNA, 27

Riboflavina (vitamina B_2), 118, 543

Ribose, 22

Ribossomos, 11-12, 13-14, 15, 23-24

Rigidez, 422-423, 435

Rigidez descerebrada, 422-423

Rigidez espástica, 422-423

Rins. *See also* renal
controle do fluxo sanguíneo nos, 117t, 120, 198-200
eritropoietina formada nos, 191, 260, 261f, 261
falência cardíaca, efeito nos, 161-162
fetal, 630
filtração do fluido capilar nos, 111, 113. *See also* taxa de filtração glomerular (TFG)
fluxo sanguíneo para, 192-193
formação de urina pelos, 191-200, 201-212. *See also* processo específico
filtração glomerular na, 196-197
reabsorção e secreção tubular na, 191-194, 201-212
visão geral da, 191-194
formação de vitamina D nos, 191, 600
funções homeostáticas dos, 4, 96, 181, 191
metabolismo da glutamina nos, 243
na regulação ácido-base, 240-242, 241f. *See also* balanço/regulação ácido-base
no controle da pressão arterial, 191
hipertensão e, 137-144
sistema integrado para, 144-145, 233-234
sistema de retroalimentação de fluido renal-corporal dos, 134-137. *See also* sistema renal de fluido corporal
sistema renina-angiotensina dos, 139-144. *See also* sistema renina-angiotensina
no controle respiratório, 320
reabsorção e secreção nos. *See also* excreção/secreção tubular renal; *See also* reabsorção tubular renal
na regulação ácido-base, 240-242, 241f
urina resultante de, 191-194, 201-212
unidade estrutural e funcional dos, 193-194. *See also* néfrons; *See also* túbulos renais
vasodilatação da arteríola e, 132

Ritmo respiratório, 319

Ritmos circadianos, 392, 588

RNA (ácido ribonucleico), 23
formação do
controle pelo DNA do, 21, 21f, 610
processo de transcrição e, 21-23, 25. *See also* transcrição DNA-RNA
localização do nucléolo do, 13-14
mensageiro (mRNA), 11-12, 23-24, 594
ribossomal, 13-14, 23
transferência (tRNA), 23-24

RNA polimerase, no processo de transcrição, 22-23, 24-25

Rodopsina, 382-383, 384-386

Rombencéfalo. *See* tronco cerebral

Rotação da cabeça, 419, 424-425

Rubéola, 170

Ruídos, de sons, determinação da, 401-402

S

Sacádicos, movimentos dos olhos, 396, 431

Saciedade, 536, 539

Sácula, 423-424

Sais bicarbonatos, 237

Sais biliares, 498, 522

Sais de cálcio, no osso, 601

Saliva, 490, 496

Salivação, 408, 490, 539

Sangue. *See also* fluido extracelular (FEC)
  conteúdo do, 182
  osmolalidade do, no diabetes melito, 598
  osmolaridade do, 124, 216, 217, 498
  perda de, 172-173, 263, 282
  venoso misturado, 313-314
  viscosidade do, 264
    fluxo sanguíneo e, 97, 98
    no choque, 174, 178

Sangue grosso, 174, 178

Sangue venoso misturado, 313-314, 315

Sarcômero, do musculoesquelético, 46, 49, 56

Sarcoplasma, 66

Saturação de oxigênio, arterial
  baixa. *See* hipoxia
  com pressão parcial alta, 338-339
  durante exercício, 313
  em diferentes altitudes, 333, 335t

excitabilidade neuronal e, 352
fluxo sanguíneo capilar influenciado pela, 107
função cardíaca e, 155-156, 158-159, 164-165
na curva de dissociação oxigênio-hemoglobina, 314-315, 316f
fetal, 624, 625
nos tecidos. *See* oxigenação tecidual
quimiorreceptores, sensibilidade para, para controle da pressão arterial, 131-132

Secreção gástrica, 490-492
acidez da, inibição da secreção e, 491, 492
células parietais e, 490, 491
digestão da parede duodenal pela, 495
estimulação da, fatores básicos na, 491
fases da, 492
inibição pelos fatores intestinais, 492
produção pelas glândulas mucosas, 490

Secreção tubular. *See* excreção/secreção tubular renal

Secreção(ões) gastrointestinal(is), 489-495. *See also* bile; *See also* secreção gástrica; *See also* secreções pancreáticas
alimento misturado com, 485-486
como vasodilatadores, 482
controle autonômico da, 462, 465
efeitos parassimpáticos do, 483, 489
efeitos simpáticos no, 479, 489
controle reflexo da, 479, 480
desordens de mucosa afetando, 503
dor referida relacionada com, 370
estímulos para, 480, 481t, 489, 490, 495
funções da, 489
funções digestivas da, 497
glândulas fornecendo, 489

controle autonômico das, 462, 465, 489
estimulação mecânica das, 489
inibição pela somatostatina da, 597
local de, 480, 481t
obstruções afetando, 505
saliva como, 462, 465, 490

Secreções pancreáticas, 492-494
água como, 493
estimulação das, 493
fases das, 493
hormônios como, 591-592. *See also* glucagon; *See also* insulina
íon bicarbonato como, 493

Secretina, 480, 481t, 482
inibição da secreção gástrica pela, 492
motilidade intestinal e, 486
secreção de bile estimulada pela, 494
secreção pancreática estimulada pela, 493, 494, 495

Secura da boca, 219-221, 221t

Sede, 450
osmolalidade do fluido extracelular regulada pelo, 218, 219-221, 221t
ADH e, 219-221, 227-228
angiotensina II e aldosterona e, 221
osmolalidade do líquido cerebrospinal e, 472-473

Segmento T-P, na corrente de injúria, 85

Segundos mensageiros
ADH e, 570, 571
ativação da aldosterona e, 584
ativação de canais iônicos ativados por ligante e, 347
cortisol e, 587-588

glucagon e, 596
insulina e, 592
mediação do receptor de hormônio pelos, 560-561

Seio carotídeo, barorreceptores no, 130, 571

Sêmen, 609

Sensação de dor
localização da, 368
rápida *versus* lenta, 367
somática, 371
vias para o SNC, 361-362, 366, 368-369

Sensação de temperatura. *See* sensação térmica

Sensação de vibração
som, 399. *See also* audição
amplitudes do, 400
frequências do, 399-400
sonoridade e, 401-402
tátil, 360, 361-367. *See also item* tátil

Sensação térmica, 373-374
faixa de temperatura da, 373-374, 552
recepção e transmissão da, 373, 374
vias para o SNC, 361-362, 366

Sensações cutâneas, 360, 364. *See also item* tátil
detecção e transmissão das, 360-362, 427

Sensações exteroceptivas, 360

Sensações faciais, vias de transmissão para, 361-362, 363

Sensações táteis, 360-361
estudos baseados em lesão das, 262
vias para dentro do SNC, 361-366

Sensações viscerais, 360

Sensibilidade ao sal, 230

Sensibilização da memória, 443

Sentido cinestésico, 365-366

Sentido de pressão, 360, 364. *See also item* tátil
  vias para dentro do SNC, 354, 361-366

Sentido de tato, 360. *See also item* tátil
  estudos baseados em lesão do, 364
  vias para o SNC, 354, 361-366

Sentidos químicos. *See* olfato; *See also* paladar

Sentidos/sensações
  balanço como. *See* equilíbrio
  da linguagem, 442
  exteroceptivo, 360
  ingestão de alimento e, 536, 537f
  memória e, 444-445, 445f
  na detecção da dor. *See* sensação de dor
  químico. *See* olfato, paladar
  temperatura. *See* sensação térmica
  toque como. *See* sensações táteis
  visão como. *See item* visão; *See also* visual
  visceral, 360

Sentidos somáticos, 360
  dor, 367. *See also* sensação de dor
    dor de cabeça como, 372-373
  tátil, 360-361. *See also* sensações táteis
  térmico, 373-374. *See also* sensação térmica
  vias de transmissão dos, 361-362. *See also* vias sensoriais

Septo
  cardíaco. *See* septo atrial; *See also* septo ventricular
  no sistema límbico, 449

Septo atrial, defeitos no, 170

Septo ventricular
condução através, 74t, 79
defeitos no, 170

Sequência terminal em cadeia, 23

Serosa, do músculo liso, 477

Serotonina
atividade cerebral controlada pela, 449
depressão e, 457
dor e, 367, 369
memória e, 444-445, 445f
na regulação da ingestão de alimento, 538t
na resposta inflamatória, 269
psicose maníaco depressiva e, 457
sono e, 453-454

Sífilis, 397

Simbolismo, verbal. *See* linguagem

Sinais centrífugos, do SNC para centros auditivos inferiores, 403

Sinais de saída. *See* sinais eferentes (saída)

Sinais eferentes (saída)
autonômicos, 458
do cerebelo, 427, 428, 430
dos agrupamentos neuronais, 358
gama, do tronco cerebral, 412, 413, 414, 422-423

Sinais excitatórios
de agrupamentos neuronais, 358, 433-434
do tronco cerebral
para atividade cerebral, 447-449

para medula espinal
para funções motoras, 414, 415, 420-421, 447-448
transecção e, 417
processamento dos, 448. *See also* formação reticular
urina e, 195

Sinais inibitórios
de agrupamentos neuronais, 358, 432-433
defecação e, 488
micção e, 195
para controle da atividade cerebral, 448-449

Sinais sensoriais
do trato gastrointestinal, 479, 536, 537f, 539
sistemas de controle para, 8
transmissão do, 345, 361, 362, 366

Sinalização intracelular, na interação hormônio-receptor, 559, 584, 592

Sinapses, 54, 346
condução em via única no, 346
da medula espinal, reflexo de estiramento de músculo e, 414
efeitos de fármacos no, 352
facilitação do, 352. *See also* facilitação dos neurônios
fadiga do, 352, 359
memória e, 445
nas transmissões do sinal auditivo, 400, 402, 403
no sistema CD-LM, 362
pré-sináptico, neurotransmissores liberados pelas, 346
secreção de acetilcolina nas, 53-54
tipos cerebrais das, 346, 428-429

Sincício
das câmaras cardíacas, 75

funcionamento do músculo liso como, 57, 477

Sincronismo de movimentos
cerebelo, papel no, 431
gânglios da base, papel no, 435, 438
perda do, 435

Síndrome da angústia respiratória, 327

Síndrome da dor talâmica, 371

Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), 276-277, 541

Síndrome de Brown-Séquard, 371

“Síndrome de caquexia”, 541

Síndrome de Conn, 209, 223-224, 589-590

Síndrome de Cushing, 587-589, 589-590, 595

Síndrome de Kluver-Bucy, 452

Síndrome de roubo coronariano, 157-158

Síndrome de Stokes-Adams, 76, 87

Síndrome do seio carotídeo, 86

Síndrome nefrótica, 235

Síndromes de dor, 369, 371

Sino dural, fluxo do líquido cerebrospinal e, 471f

Sintomas fisiológicos
da doença de Addison, 590
do diabetes melito, 598
na síndrome de Conn, 589-590
na síndrome de Cushing, 589

Sinus capilares, da glândula hipofisária anterior, 564-566

Sinus venosos, do cérebro, 372, 470, 471

Sinusoides hepáticos, 482, 529

Sistema anterolateral
na síndrome de Brown-Séquard, 371
percepção de dor e, 354, 368-369
tipos de sensações no, 361-362, 366

Sistema ativador reticular, 420

Sistema cardiovascular. *See also* componente específico, p.ex., Coração
controle autonômico do, 459-460, 461, 463-464
controle hipotalâmico do, 450, 465
mudanças durante o exercício, 153-154, 638, 642t, 643

Sistema CD-LM. *See* sistema coluna dorsal-leminisco medial (CD-LM)

Sistema coluna dorsal-lemnisco medial ((CD-LM), 362-364
estímulos repetitivos e de mudança rápida e, 365
mecanismo de inibição lateral do, 365
núcleos da coluna dorsal no, 362, 365
organização espacial das fibras no, 362-364
sentido de posição e, 364, 365-366
teste de descriminação de dois pontos do, 365
tipos de sensação no, 361-362
transmissão e análise de sinal no, 365-366

Sistema complemento
na imunidade, 274-275
nas reações de transfusão, 279

Sistema corticotalâmico, 439, 456

Sistema da norepinefrina, 448

Sistema de analgesia, do cérebro e da medula espinal, 369-371

Sistema de enzima oxidativa, 12-13, 18

Sistema de retroalimentação osmorreceptor-ADH, 570
  mecanismo de sede e, 219-221, 227-228
  para regulação da osmolaridade do fluido extracelular, 218-219

Sistema dendrítico, determinação da direção do som e, 403

Sistema digestório intracelular, 12, 516, 525-526
  para substâncias exógenas, 14-15, 267, 269

Sistema dúctil das mamas
  efeitos do estrogênio nos, 617, 626, 628
  estimulação pela ocitocina do, 571-572, 628

Sistema excitatório e de condução, do coração, 73-77. *See also* coração

Sistema fosfágeno, na fisiologia do esporte, 639, 640

Sistema glicogênio-ácido lático, 546, 639-640, 641

Sistema imune, funções protetoras do, 5

Sistema linfático, 113-114
  dos dentes, 607
  edema intersticial e
    causas do, 113, 115, 189, 230
    prevenção normal do, 190
  fluido intersticial, concentração de proteína e, 114, 115
  fluido intersticial, pressão hidrostática e, 110-111, 114
  funções do, 113, 114
    digestão de material particulado como, 115, 298
    mecanismo de “superfluxo” como, 115
  no cérebro, 470-471

no fígado, 114, 529-530
pulmonar, 298, 302, 303
transporte de quilomícrons no, 501, 516
válvulas no, 114

Sistema mesoestriatal, 448

Sistema mesolímbico dopaminérgico, 448, 457

Sistema musculoesquelético, 4

Sistema(s) nervoso(s), 345
autonômico. *See* sistema nervoso autônomo
central. *See* sistema nervoso central (SNC)
depressão pós-convulsão do, 455
divisão sensorial *versus* motora do, 345
entérico. *See* sistema nervoso entérico
fetal, 630
função integrativa do, 345
função renal regulada pelo, 207-211, 230-231
funções regulatórias do, 5, 6
junções especializadas do, 346. *See also* sinapses
regulação da circulação pelo, 125-133, 144. *See also* controle da pressão sanguínea arterial
sistema de controle por retroalimentação para, 6-8, 41, 359

Sistema nervoso autônomo, 125, 458-460. *See also* sistema nervoso parassimpático; *See also* sistema nervoso simpático
acomodação controlada pelo, 397
bomba cardíaca afetada pelo, 72, 77, 125
características funcionais do, 458
excitação e inibição nas, 461
fibras colinérgicas e adrenérgicas nas, 460-461
medula adrenal e, 459, 463-464
órgãos específicos e, 462-463

receptores nos órgãos efetores e, 461
tônus nas, 464
controle circulatório pelo, 96, 125-128. *See also* controle da pressão arterial
controle da resistência vascular pulmonar e, 300
controle pelo tronco cerebral do, 465
descargas discretas ou maciças de, 464
farmacologia do, 465-467
função da bexiga e, 194, 195, 417
músculo liso e, 60
na regulação do suor, 460, 462, 464, 550
no controle da pressão arterial, rápido, 125, 128-133
regulação gastrointestinal pelo
esfincteres e, 461, 462, 488
excitação *versus* inibição do músculo liso e, 477, 479
fluxo sanguíneo e, 483
motilidade e, 462, 465, 478, 479, 488
secreções e, 462, 465, 479, 489, 490
resposta de estresse (alarme) do, 464
secreção de insulina estimulada pelo, 595
substâncias neurotransmissoras do, 460

Sistema nervoso central (SNC). *See also* cérebro; *See also* medula espinal
aparelho vestibular sinais de entrada no, 422, 437
concentração de íon cálcio e, 601
desenvolvimento do, hormônios da glândula tireoide como essenciais para, 578
efeitos excitatórios dos hormônios da glândula tireoide no, 578
função da bexiga e, 194, 195
junções especializadas do, 346. *See also* sinapses
mecanismos auditivos no, 402-403
organização fetal do, 630

resposta isquêmica do, 132-133, 173
sistema de analgesia do, 369-371
toxicidade do oxigênio no, em altas pressões, 339-340
transmissão de sinal de paladar para, 406
transmissão de sinal olfatório para, 408

Sistema nervoso entérico, 478-480
atividade autonômica do, 462, 488
distribuição do, 478-479
influência parassimpática no, 479
influência simpática no, 479
reflexos ocorrendo no, 479, 486, 488
regulação da secreção gástrica pelo, 491, 492

Sistema nervoso parassimpático, 459-460. *See also* nervo vago
ato sexual regulado pelo, 609, 620
constrição da árvore bronquiolar e, 297
controle circulatório pelo, 125
controle do olho pelo, 378, 397, 459-460, 462
distribuição sacral do, 460, 479, 488
farmacologia do, 465-467
função da bexiga e, 194, 195
funções básicas do, 460-465. *See also* sistema nervoso autonômico
na falência cardíaca, estágio agudo, 160
no controle da pressão arterial, 128-129, 130, 463
regulação cardíaca pelo, 72, 76-77, 86, 87, 154
regulação gastrointestinal pelo, 462, 463
fluxo sanguíneo e, 483
defecação e, 488
motilidade e, 478, 479
secreções e, 483, 489, 490
resposta ao estresse do, 464

secreção de insulina estimulada pelo, 595
sinais eferentes do, 458

Sistema nervoso simpático, 459
acomodação controlada pelo, 397
capacitância vascular e, 100
choque espinhal e, 417
controle circulatório pelo, 126-128
arterial rápido, 128-133
centros nervosos superiores, influência no, 128
neurotransmissores para, 128
vasoconstrição e. *See* sistema vasoconstritor simpático
controle da temperatura corporal pelo, 120
controle do fluxo sanguíneo pelo
arterial rápido, 128-133
cerebral, 469
coronariano, 155
gastrointestinal, 483
musculoesquelético, 153
pulmonar, 300
renal, 198
dilatação da árvore bronquiolar e, 296-297
emissão do pênis e, 609
estimulação do
maciça, durante exercício, 153, 154
taquicardia associada com, 86
taxa metabólica afetada pelo, 548
excreção renal de sódio e água, 231, 233
farmacologia do, 465-467
funções básicas do, 460-465. *See also* sistema nervoso autônomo
glândulas sudoríparas e, 462, 550
inervação cardíaca pelo, 125, 127f
inervação da vasculatura pelo, 125, 127f

no choque circulatório, 172-173, 176
no controle da pressão arterial, 463
durante as atividades diárias, 130-131
durante as “reações de alarme”, 129-130
durante o exercício, 129
mecanismos de resposta rápida do, 128-133
mecanismos reflexos do, 126, 130-131
mudanças na ingestão de sal e, 233
reabsorção tubular renal, regulação pelo, 211
regulação cardíaca pelo, 72, 77
com infarto do miocárdio, 157
durante o exercício, 153
na falência cardíaca, 160, 161-162
reflexão da curva de débito cardíaco do, 149
retorno venoso e, 146-147, 151
regulação do metabolismo de gordura pelo, 520
regulação gastrointestinal pelo, 462, 463
fluxo sanguíneo e, 483
músculo liso e, 478, 479
secreções e, 479, 489, 492
resposta ao estresse do, 464
secreção de glucagon estimulada pelo, 597
secreção de insulina estimulada pelo, 595
sinais eferentes do, 458
taxa de filtração glomerular controlada pelo, 198

Sistema nigroestriatal, 448

Sistema opiáceo, do cérebro, 369

Sistema paleoespinotalâmico, 368

Sistema pontocerebelar, 427

Sistema renal-fluido corporal, controle da pressão sanguínea arterial pelo, 134-137, 191

ADH e, 232-233
aldosterona e, 232
angiotensina II e, 231-232
como integrado e multifacetado, 144-145, 233-234
fatores hormonais do, 230-232, 232-233
fatores nervosos do, 230-231
hipertensão e, 136-139
longo prazo, 136, 145
mecanismo de retroalimentação no, 135, 135f, 137, 209
natriurese e diurese de pressão no, 134-135, 209, 230-231
fatores nervosos e hormonais agindo com, 230-233
para balanço de sódio e fluido, 134-135, 135f, 229-230
resistência vascular periférica total e, 136-137

Sistema renina-angiotensina, 140
controle da pressão arterial pelo, 139-144
durante variações na ingestão de sal, 141
hipertensão e, 139-144
integrado, 144-145, 233-234
longo prazo, 140-141, 145
hipertensão e, 139-144. *See also* hipertensão

Sistema renina-angiotensina-aldosterona, 161-162, 584-585

Sistema reprodutivo feminino, 613-621
ciclo ovariano mensal no, 613-616, 619-620
fertilidade e, 621
gravidez e, 622-629. *See also* também gravidez

Sistema reprodutor masculino, 608-612
espermatogênese no, 608-609
infertilidade e, 612
principais funções do, 608

Sistema respiratório, 291

como sistema tampão, 236, 239. *See also* ventilação pulmonar
complicações no mergulho profundo no, 340, 341
doenças do. *See* doença pulmonar; *See also* insuficiência respiratória
fetal, 630, 631
funções homeostáticas do, 4, 6
neonatal, 631, 632

Sistema reticuloendotelial, armazenamento de ferro no, 262

Sistema reticuloespinhal, 422-423

Sistema talamocortical. *See* sistema corticotalâmico

Sistema tampão bicarbonato, 237-239
acidose e, 244-246
alcalose e, 246-247
equação de Henderson-Hasselbalch no, 238-239
para quimo acídico, 493, 495

Sistema tampão de amônia, 242, 243, 244, 245

Sistema tampão de oxigênio tecidual, 316

Sistema tampão fosfato, 237, 242-243, 244

Sistema vascular. *See* vasos sanguíneos; *See also* circulação/sistema circulatório

Sistema vasoconstritor simpático, 125, 127f
centros nervosos superiores, influência no, 128
controle circulatório pelo, 126-128
controle pelo SNC do, 126-128
neurotransmissores do, 128
no controle da pressão arterial, 126-129
tônus definido pelo, 126-128, 464
transmissão contínua de sinal pelo, 126-128

Sistema vasoconstritor. *See* sistema vasoconstritor simpático

Sistema vestibuloespinhal, 422-423, 422, 437

Sistema/trato gastrointestinal, 477. *See also* sistema nervoso entérico; segmento específico, p.ex., estômago
absorção de nutrientes no, 496-501
bile, papel na, 494
cálcio e, 226-227, 600, 604
fluxo sanguíneo e, 482-483
inibição pela somatostatina da, 597
linfa, papel na, 114, 516
no intestino delgado, 499
no intestino grosso, 501
por hidrólise, 496-498, 518
princípios básicos da, 498
absorção de vitamina B_{12} no, 261
controle autonômico do, 462, 463-464
durante a resposta de estresse, 464
fármacos que agem no, 466-467
fluxo sanguíneo e, 483
glândulas e, 462, 465
influência do cérebro superior no, 465
desordens do, 502-506
estrutura da parede do, 477. *See also* músculo liso gastrointestinal
fetal, 630
fluxo sanguíneo no, 482-483
atividade do intestino e, 482
circulação esplâncnica e, 482
controle nervoso e, 483
durante o exercício ou choque, 483
funções homeostáticas do, 4
glândulas no. *See* secreção(ões) gastrointestinal(ais)

influência da amígdala no, 452
influência do hipotálamo no, 450
mecanismos de vasoconstrição do, 483
neonatal, 633
obstruções do, 176, 505
perda de fluido no, 219-221, 221t
reflexos afetando, 480, 485-486
regulação pelo sistema nervoso parassimpático do, 462, 463, 483
regulação pelo sistema nervoso simpático do, 462, 463, 483
sinais sensoriais originados no, 370, 479
substâncias vasodilatadoras liberadas pelo, 482

Sistemas de controle de alimentação (*feed-forward*), 7

Sistemas de controle do corpo, 5-8. *See also* retroalimentação/controle por retroalimentação; *See also* homeostasia
adaptativos, 7
automaticidade dos, 8
características dos, 7
compartimentos de fluidos e, 6, 7t, 181
retroalimentação, 7
vantagem dos, 6

Sistemas neuro-hormonais, 557
controle da filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal, 198-199
para excreção de sódio e água, 230-233
regulação da reabsorção tubular renal independente da, 207-211
da atividade cerebral, 447, 448-449
da regulação da glândula gastrointestinal, 489, 492
da regulação da ingestão de alimento, 539-540

mecanismos de retroalimentação, 536, 537f, 538t
das glândulas hipotalâmicas-hipofisárias, 563-564, 565t, 567
regulação do movimento gastrointestinal. *See* motilidade gastrointestinal

Sistemas reprodutores, 5. *See also* sistema reprodutor feminino; *See also* sistema reprodutor masculino

Sistemas tampão
intrarrenal, para excreção de sódio, 228, 229, 230
para a regulação ácido-base. *See* balanço/regulação ácido-base

Sístole, 67, 69, 95, 166

SNC. *See* sistema nervoso central (SNC)

Sódio. *See also item* sal
absorção intestinal de, 494, 499, 501
baixo nível de, 188
como vasoconstritor, 124
diurese de pressão e, 229
excreção urinária de
balanço com ingestão, 134-135, 135f, 228, 248
falência renal crônica e, 253, 254f
excreção/secreção tubular renal de, 228-229, 233-234. *See also* sistema renal-fluido corporal
fatores nervosos e hormonais na, 230-233
para controle do volume de fluido extracelular, 227-229
pressão sanguínea, efeito na, 229-230
na saliva, 490
na secreção de bile, 494
nas células, 10
natriurese de pressão e, 229-233

no fluido extracelular, 7t, 183t, 213
regulação do, 213, 218-219, 219-221, 227-228, 233, 584-585
transporte e, 35-36
no fluido intracelular, 183t, 188
no plasma, 218, 221
paladar e, 404
permeabilidade da barreira cerebral ao, 472
permeabilidade do músculo liso gastrointestinal do, 477-478
permeabilidade placentária de, 625
potencial de difusão do, 38, 39, 40
reabsorção tubular renal de, 203, 202t
aldosterona e, 209, 584
angiotensina II, efeito na, 140, 141, 209, 221
estimulação simpática e, 211
íons cloreto e, 205
osmose de água acoplada com, 204-205
peptídio natriurético atrial e, 211
por transporte ativo, 203-204
pressão arterial, impacto na, 209
receptores sensoriais e, 354-355
secreção intestinal de, cólera e, 499

Solução de dextran, 175-176

Solução de Ringer, 176

Soluções de fluidos
concentração de, 186, 188, 187f
dextran, 175-176
glicose, osmolalidade da, 35
para desidratação, 643
Ringer, 176
salina. *See* soluções salinas

Soluções de glicose, osmolalidade das, 35

Soluções salinas, 186, 188, 187f

Solutos
permeabilidade da parede capilar dos, 106-108, 230
reabsorção tubular renal dos, 205-207
energia e gradiente eletroquímico na, 203-204
para dentro dos capilares peritubulares, 201-205, 209
por difusão passiva, 205
quantificação do, 216-217
secreção *versus*, 201
taxas seletivas e variáveis na, 203, 202t
transporte máximo na, 204
secreção tubular renal de, 201, 216-217
tamanho da molécula dos, 107, 472

Som, audição e. *See also* audição
direção do, 403
frequência do, 401
interpretação do significado do, 403
localização, 403

Soma (corpo celular) dos neurônios, 345, 348-349, 400
pós-sináptico, 346
potencial elétrico e, 349, 351

Somatomamotropina. *See* hormônio de crescimento (GH, Somatomamotropina)

Somatomamotropina coriônica humana, 627

Somatomedina A, 568

Somatomedinas, 568

Somatório

do potencial elétrico, com derivações bipolares de membro, 80
dos potenciais pós-sinápticos, 350-351
espacial, 351, 356, 401
na contração do musculoesquelético, 51
nas fibras nervosas sensoriais, 356

Somatório de forças nas unidades motoras múltiplas, da contração muscular, 51

Somatório de frequência, da contração muscular, 51

Somatório espacial, 351, 356, 401

Somatório temporal, 350, 356

Somatostatina, 491, 591, 597
ação na hipófise, 566-567, 566t
ações inibitórias da, 597
secreção pancreática da, 591, 597

Somatotrópicos, 563-564, 565t, 569

Sonda peitoral, para eletrocardiograma, 80

Sondas precordiais, para eletrocardiograma. *See* sondas no tórax

Sondas, para eletrocardiograma, 80
lei de Einthoven e, 80
membro, 79-81
tórax, 80

Sonhos/sonhar, 453

Sono, 453-454
centros neuronais do, 453-454
ciclo entre vigília e, 453-454, 455
dificuldade com, síndromes de dores crônicas e, 369
efeitos fisiológicos do, 454, 548

movimento rápido dos olhos (REM), 453, 454, 455
onda lenta, 453, 455
paradoxical, 453, 454
profundo, ondas cerebrais do, 455
substâncias neuro-humorais causando, 453-454
teorias básicas do, 453

Sons de Korotkoff, 102

Stent, artéria coronária, 159

Submucosa, do músculo liso gastrointestinal, 477, 482-483

Subnutrição, taxa metabólica afetada pela, 548

Substância branca, transmissão de dor e, 368

Substância cinzenta, na transmissão da dor e, 367-369, 370

Substância nigra, 432
células secretoras de dopamina da, 434, 435, 448
esquizofrenia e, 448, 457
na doença de Parkinson, 434, 435-436
neurônios fetais da, transplante de, 436
padrões de atividade motora, 432-433, 433f

Substância P, 367

Substâncias anorexigênicas, 538t, 540

Substâncias exógenas, 191, 327
digestão no lisossomo das, 14-15, 267, 269

Substâncias lipossolúveis, difusão das, 107, 472
através da membrana celular, 11, 32

Substâncias lipossolúveis, difusão/transporte através da membrana celular, 31, 32

Substâncias orexigênicas, 538t

Substâncias tóxicas/toxicidades
disfunção hepática levando a, 532
disopropil fluorofosfato como, 54
dos gases., 250, 252 *See also gás específico, p.ex.,* narcose por nitrogênio dos rins, falência renal associada com,
efeitos fisiológicos das, 86, 89, 502
no choque circulatório, 174, 178
reações alérgicas a, 269, 278
remoção das, 265

Substituintes plasmáticos, 175-176

Sucrose, digestão de, 496

Sulco calcarino, 393

Sulfato, 9, 183t

Sulfeto de hidrogênio, 501

Suor/transpiração
aclimatação ao calor e, 551
cloreto de sódio no, 550, 551
dinâmicas de fluidos corporais com, 182t, 186, 219-221
febre e, 553
hormônios da glândula tireoide, efeito no, 577
na regulação da temperatura, 549, 550, 551
regulação autonômica do, 460, 462, 464, 551

Superalimentação, prevenção da, 539

Superfície corporal, mapa somatotópico do, 427

Superfície ependimal, dos ventrículos cerebrais, 470

Superóxido dismutase, 339

Supressão imune, com glicocorticoides, 281, 587

Surdez nervosa, 403

Surfactante, 293
estabilização dos alvéolos e, 293
na membrana respiratória, 293, 308, 327
tensão superficial e, 292, 293
trabalho da respiração reduzido pelo, 293

T

T_3 reverso (RT_3), 573, 574, 574f, 576

Tálamo
  memória e, 446, 447-448
  ondas cerebrais e, 455
  percepção da dor e, 368-369, 370
  percepção do movimento postural e, 422
  processamento visual e, 392-393, 394
  processos mentais e, 443
  sinais do córtex cerebral e, 439, 447-448
  sono e, 453-454
  transmissão do sinal auditivo e, 402
  transmissão do sinal sensorial e, 406, 408
  transmissões do sinal cerebelar através, 428, 437
  transmissões do sinal da atividade motora para, 432-435, 433f
    da formação reticular, 447-448
    interrupção cirúrgica das, 436
  ventrobasal. *See* complexo ventrobasal do tálamo
  vias somatossensoriais e, 420

Tamponado, cardíaco, 150, 157

Tamponamento cardíaco, 150, 157

Taquicardia(s), 86, 88. *See also* taquicardia paroxística

Taquicardia paroxística, 89

Taquicardia paroxística atrial, 89

Taquicardia paroxística ventricular, 89

Taquicardia supraventricular, 88

TATA box, 24-25

Taxa de excreção urinária, 201, 212-212
balanço de sódio e, 228-229
de água, 216-217, 450
de várias substâncias, 203, 202t
depuração renal e, 211
fetal, 630

Taxa de filtração de potássio, 224-225

Taxa de filtração glomerular (TFG), 196, 252-253
cápsula de Bowman na, 196-197
coeficiente de filtração da capilar glomerular na, 196, 197
controle do fluxo sanguíneo renal e,
sistema de retroalimentação intrarrenal no, 198, 199-200
sistemas neuro-humorais no, 198-199, 231
regulação da reabsorção tubular independente do, 207-211
depuração renal na estimativa da, 212
determinação da, 196
e falência renal crônica, 252-253, 254
excreção de sódio e, 228-229
fluxo sanguíneo e, 120, 206
influência da fração de filtração na, 197, 212
na falência cardíaca, 161
na taxa de filtração de potássio, 224-225
pressão coloidosmótica na, 196, 197, 198-200
pressão hidrostática glomerular na, 196, 197, 198-200
pressão sanguínea arterial e, 141-142, 144, 196, 209
receptores cardiopulmonares e, 132
terapia diurética e, 248

Taxa líquida de difusão, 33-34

Taxa líquida de secreção ácida, 243-244

Taxa metabólica basal (TMB), 463, 464, 548
neonatal, 633

Taxa metabólica, 547-548. *See also* gasto de energia
ATP e, 547
aumentada, desvio na curva de dissociação oxigênio-hemoglobina e, 316-317
basal, 548. *See also* taxa metabólica basal (TMB)
celular, efeito do hormônio da glândula tireoide na, 577
fatores que afetam, 463, 548
medida do, 547-548
neonatal, 632-633
no controle do fluxo sanguíneo local, 116, 117, 119, 178
sistema hormonal de controle da, 5, 548, 617
termogênese e, 374, 547, 549

Taxa respiratória, 295, 319, 577

Tecido(s)
diferença no coeficiente de filtração capilar entre, 113
fluxo sanguíneo para, 116, 117t, 119-121. *See also* controle do fluxo sanguíneo
restos nos, remoção pelos linfonodos, 115

Tecido adiposo, 181, 517, 536, 637
abdominal, desvio do eixo ECG e, 82, 83
excesso de, 540. *See also* obesidade
hormônio de crescimento, efeito no, 567, 568-569
metabolismo lipídico e, 516, 517

Tecido elástico, na bexiga, 195

Tecido fibroso, dos pulmões, 293, 309

Tecido linfoide, 265-266, 271, 526, 531

Telófase, 28

Temperatura de equilíbrio, 374

Temperatura, corporal, 549-554
aumento na. *See* febre
central, 7t, 549, 552
controle comportamental da, 552
controle do fluxo sanguíneo e, 120
controle hipotalâmico da, 450, 552, 553
ganho do sistema de controle para, 6
mecanismos compensatórios de. *See* perda de calor; *See also* termogênese; *See also* termorreceptores
na criança prematura, 633
pressão de vapor de água na, 306
variação normal da, 7t, 549, 552

Tendão patelar, teste de reflexo de estiramento usando, 414

Tendências ao sangramento. *See also* hemorragia
em deficiências de fator, 284, 286
na hemofilia, 284, 286
na trombocitopenia, 284, 287

Tensão muscular, 49, 71, 414-415

Tensão superficial, dos alvéolos, 293, 631

Tentório do cerebelo, dor de cabeça e, 372

Teoria metabólica, da autorregulação, 119

Teoria miogênica, do fluxo sanguíneo, 119, 199-200

Terapia de reposição de estrogênio, 606

Terapia gênica, para doença de Huntington, 436-437

Terapia hiperbárica com oxigênio, 341

Terminações nervosas
das fibras sensoriais

peritrical, 360
primária *versus* secundária, 412, 413
livres. *See* terminações nervosas livres

Terminações nervosas livres, 357f, 367
transmissão sensorial pelas, 360, 361, 366

Terminais nervosos. *See also* sinapses
hormônios neuro-hipofisários armazenados nos, 563, 569-570

Terminais pré-sinápticos, neurotransmissores liberados pelos, 346

Termogênese
controle autonômico da, 461
durante exercício, 643
regulação da temperatura e, 549, 551
taxa metabólica e, 547, 577

Termorrecepção, 360

Termorreceptores, 361-362, 374
excitação dos, 373
frio *versus* calor, 354, 373-374
ativação pela temperatura dos, 373-374
febre, impacto no, 553
mudança na taxa metabólica e, 374
nos mecanismos de regulação na temperatura, 552
temperatura no equilíbrio e, 374
sensação de dor percebida pelos, 373

Teste de discriminação de dois pontos, 365

Teste de esforço, 165

Testes de visão, 379-380, 395-396

Testículos, 588-589, 610, 612

Testosterona, 558
células de Leydig, secreção da, 601, 626
como esteroide anabólico, 637
desejo sexual e, 620
efeito androgênico da, 588-589
estimulação pelo hormônio luteinizante da, 612, 615-616
na espermatogênese, 608=609
no metabolismo proteico, 528
osteoporose e, 606
síntese da, 522

Tetanização, 51

Tetraciclinas, diabetes insípido nefrogênica relacionada com, 217

Tetraetil amônio, 467

Tetralogia de Fallot, 170-171

Texturas, sentido das, 364, 404

Tiamina. *See* vitamina B_1 (tiamina)

Tic doloroso, 371

Timina, 20, 22, 23

Tipagem
do sangue, 279
para transplantes, 280, 281

Tipagem sanguínea, 279

Tipos sanguíneos, 279, 280

Tiramina, 465-466

Tireoglobulina, 559, 573-575
proteólise da, 574, 579
síntese e armazenamento da, 573

Tireoide peroxidase, 573

Tireotrofos, 564, 565t

Tirosina, 460-461, 558, 559, 575f
  tirosina quinase, 592

Tirotoxicose, falência cardíaca de alto débito com, 164

Tirotrofina. *See* hormônio estimulante da tireoide (TSH, tirotrofina)

Tiroxina (T_4), 558, 559
  calor gerado pela, 549, 552
  liberação da
    deionização em seguida a, 576, 579
    no sangue, 574, 579
  metabolismo da, 576
  no metabolismo proteico, 528
  síntese da, 573, 574f, 575f
  transporte da, 576

Tolerância imune, 278

Tonômetro, 381

Tônus
  da parede do estômago (intestino), 478, 485
  muscular. *See* tônus muscular
  simpático e parassimpático, 126-128, 464
  vascular. *See* tônus vascular

Tônus muscular, 432, 427. *See also* espasticidade
  choque, impacto no, 421-422
  durante o sono REM, 453
  na regulação da temperatura, 552

Tônus parassimpático, 126-128, 464

Tônus simpático, 126-128, 464

Tônus vascular, 160
no choque circulatório
aumentado, 172, 173
perda do, 176-177
regulação neural do, 126-128, 464

Tórax, compressão do, no fluxo expiratório máximo, 323-324, 325f

Toxemia, da gravidez, 143

Toxicidade do oxigênio, em altas pressões, 339-340

Trabalho
externo, gasto de energia para, 547
mecânico, das células, 18

Trabalho, de parto, 572, 628

Trabalho de respiração, 291, 293

Trabalho mecânico, das células, 18

Trabalho volume-pressão, cardíaco, 70-71

Traços de memória, 443, 451-452

Tradução
do código de RNA, 20, 21f, 23-24
na mediação de receptor de hormônio, 561

Tranquilizantes, 451-452

Transcortina, 583

Transcrição DNA-RNA
citoplasma na, 21-23, 24
na conversão de testosterona, 610
na síntese proteica, 527-528
vitamina B_{12} e, 543

Transcrição gênica, 20, 21f
hormônios da glândula tireoide, papel na, 577
inibição por retroalimentação negativa da, 25
insulina e, 594
processo de, 21-23, 24-25
transmissão complementar na, 23

Transcrição
DNA-RNA. *See* transcrição DNA-RNA
do código genético. *See* transcrição de gene
na mediação do receptor de hormônio, 561, 577

Transcrito relacionado com cocaína e anfetamina (CART), 536-538, 538t

Transducina, 385-386

Transecção da medula espinal, 417
funções motoras e, 417
padrões de reflexos motores e, 416

Transferência de informação, entre hemisférios do córtex cerebral, 441

Transferrina, 262

Transfusões. *See* transfusões de sangue

Transfusões de hemácias, 175, 176

Transfusões de plasma, 164, 175, 176

Transfusões de sangue, 279
complacência tardia relacionada com, 100
curvas de débito cardíaco e, 150f, 164
fator Rh e, 280
para o choque hipovolêmico, 175-176
placentária, para neonato, 632
reações às, 279

Transfusões totais de sangue, 175

Transplante de órgão, 280-281

Transplante de tecido e órgãos, 280-281, 436

Transplante tecidual, 280-281, 436

Transportadores de glicose, 593

Transporte ativo, 14, 31, 35-37. *See also* íons ou substratos específicos, *p.ex.* Aminoácidos

ATP usado para, 18, 35-36, 546

gradiente eletroquímico e, 35

na reabsorção tubular renal, 203-204, 215-216

primário, 35-37

secundário, 35, 36, 203-204

Transporte de membrana, 31, 513. *See also* transporte ativo; *See also* difusão

Transporte máximo, tubular renal, 204

Traqueia, 296, 484

Trato alimentar. *See* sistema/trato gastrointestinal

Trato espinocerebelar, 428

Trato espinotalâmico. *See* sistema anterolateral

Trato neoespinotalâmico, 367-368

Trato olfatório, 408

Trato olivocerebelar, 428

Trato óptico, 392, 393f

Trato reticulocerebelar, 428

Trato reticuloespinal medular, 422, 465

Trato solitário, 406, 453-454

Trato solitário, do bulbo e ponte, 130, 465

Trato tectoespinhal, movimentos dos olhos controlados pelo, 397

Trato urinário, 194
  obstrução do, 196-197, 250

Trato vestibular, 428

Trauma. *See also* transecção da medula espinal
  celular, liberação de potássio com, 224
  descolamento da retina relacionado com, 384
  diabetes insípido central relacionada com, 217
  eventos de hemostasia após, 282

Treinamento resistivo, para força muscular, 640-641

Tremores, 431, 432, 434, 435, 549, 551, 552

Trifosfato de adenosina (ATP)
  a partir da glicólise, 511
    anaeróbia, 546-547
    conversão em ADP, 513
    fosforilação oxidativa do hidrogênio e, 511-513, 512f
    mecanismo de regulação em retroalimentação no, 514
    resumo do, 513-514
  como corrente de energia, 509, 546, 547
  depleção do, no choque circulatório, 175, 178
  dos nutrientes, 518, 527
  para a contração muscular, 47-48, 49-50, 118, 639
  para o transporte ativo, 18, 35-36, 203, 546
  síntese de, pela mitocôndria, 12-13, 17
  usos para as funções celulares, 18, 19, 22

Triglicerídios, 516
armazenamento de, 517-518, 519, 593, 641
como fonte de energia, 516, 518-5121, 577, 594
digestão de, 493, 497
efeitos da insulina nos, 593, 594
excreção de quilomícron e, 500-501, 516
ingestão na dieta de, 518
nas células, 9
para funções intracelulares, 516
síntese de, 516, 517, 518, 519-520
transporte pelas lipoproteínas de, 516-517

Tri-iodotironina (T_3), 558, 559
metabolismo de, 576
síntese e liberação de, 573, 574, 574f, 575f, 579
tiroxina metabolizada em, 576
transporte de, 576

Tripeptídios, 497, 500

Tripsina, 492, 497

Triptofano, 534

Trisacarídios, digestão dos, 492

Troca gasosa, nos pulmões, 305-308, 307t. *See also* ventilação alveolar; *See also* membrana respiratória

Trombina, 283
na coagulação sanguínea, 282, 285, 286

Trombocitopenia, 284, 286, 287

Tromboembolismo, 287

Trombomodulina, 285

Tromboplastina, 283, 521

Tromboplastina tecidual, 283

Trombose da coronária, 156, 164

Trombose/trombo, 287
coronariano, 156, 164

Tromboxano A_2, 124, 282

Tromboxanos, glicocorticoides e, 587

Trompas de Falópio. *See* tubas uterinas

Tronco cerebral
ativação cerebral pelo, 447-449
atividade autonômica e, 458, 459, 465
entrada de fibras nervosas, 361-362, 363, 367-368
estimulação respiratória pelo, durante o exercício, 322
formação reticular do. *See* formação reticular
funções motoras e, 412, 413, 414, 422-423, 437
mecanismos de alimentação controlados pelo, 539
núcleo vestibular no, 422, 430, 437
projeção de neurônios do córtex cerebral para, 439
reflexo de micção e, 195
reflexos gastrointestinais e, 480
sinal de transmissão de paladar e, 406
sono e, 453, 454
transmissão da dor pelo, 368-369, 447-448
transmissão do sinal auditivo e, 400, 402
vias cerebelares para, 427-429

Troncos nervosos, 361, 362, 366

Tropomiosina, 48

Troponina, nos filamentos de actina, 48

TSH. *See* hormônio estimulante da tireoide (TSH, tirotrofina)

Tubas uterinas, 615

efeitos do estrogênio nas, 617
entrada do óvulo nas, 615, 622, 623f
fertilidade e, 621
fertilização do óvulo nas, 622, 623f
movimentos ciliares nas, 19, 622
zigoto transportado nas, 622-623

Tuberculose, 327

Túbulo conector, 194

Túbulos coletores, renais, 194
ADH e, 570
concentração de urina e, 214-215, 216
fluxo de filtrado glomerular através dos, 201
no sistema osmorreceptor-ADH, 218
reabsorção nos, 204-205, 207
secreção de íons hidrogênio, 207, 240-241
secreção de potássio nos, 224-226

Túbulos distais, renais, 194
concentração de urina e, 214-215
diluição da urina e, 213, 214-215, 215f
fluxo de filtrado glomerular através, 201
no sistema osmorreceptor-ADH, 218
reabsorção nos
de água, 204-205
de cálcio, 227, 605
segmento final e, 207
segmento inicial e, 206
secreção de íons hidrogênio nos, 240-241, 241f
secreção de potássio nos, 224-226
segmento de dilatação dos, 206

Túbulos longitudinais, do músculo, 56

Túbulos proximais, renal, 194

diluição de urina e, 214, 215f
fluxo de filtrado glomerular através dos, 201
reabsorção nos, 205
de água, 204-205
de fosfato, 603, 605
de potássio, 224-225
de sódio, 204-205
secreção de íon hidrogênio nos, 240, 241f

Túbulos renais
capilares dos, efeito da angiotensina II nos, 140
fluxo do filtrado glomerular através, 201
íons bicarbonato gerados pelos, 242-243
necrose aguda dos, 250
reabsorção e secreção pelos, 203-204, 205-207. *See also* excreção/secreção tubular renal; *See also* reabsorção tubular renal
na regulação ácido/base, 207, 240-242, 241f
urina resultante de, 191-194, 210-212, 213-216, 215f
sistema de tampão fosfato nos, 242-243
sistema tampão amônia nos, 243
subdivisões dos, 193-194. *See also componente específico, p.ex., Alça néfrica*
transporte de glutamina para dentro, 243
transporte de hidrogênio nos, 244-247

Túbulos seminíferos, 608

Túbulos transversos (túbulos T), do músculo, 56, 66

Tumor(es)
adeno-hipófise, 569
adrenal, 232, 589-590
ectópico, 589
secretor de renina, retenção de sódio e água com, 231-232

Tumores ectópicos, 589

U

Ubiquinona, 513

Úlcera péptica, 503, 505

Ultrafiltração, 109, 201-203

Ultrapassagem, 431

Ultrapassagem de alvo, 432

Unidade motora, 411

Unidade respiratória, componentes da, 308

Unidades contráteis, 58, 412

Uracila, 22, 23

Urato, falência renal crônica e, 253, 254f

Ureia
  difusão facilitada de, 216
  formação de, 527, 531, 535
  na falência renal crônica, 253
  reabsorção tubular renal de, 203, 202t, 205
    em várias partes do néfron, 206, 207, 214-215
  remoção placentária de, 625

Uremia, 253

Ureteres, 194, 459-460, 463

Uretra, 194
  masculina interna, durante o ato sexual, 609
  posterior, 195

Urina
  concentração de, 213, 214-216
    controle hipotalâmico da, 450

controle pelo ADH da, 213, 214-216
depuração renal e, 211
desordens da, 217
multiplicador de contra corrente e, 214-216, 217
na falência renal crônica, 253
necessidades básicas para, 214-215
no néfron, 205-207, 213, 214-216
quantificação da, 216-217
diluição da, 213-214, 216-217
ADH, papel na, 214, 215f, 218, 570
dutos coletores renais para, 194, 201
cortical *versus* medular, 207
fetal, 630
formação da, 201
filtração glomerular na, 196-197. *See also* filtração glomerular
pelos rins, 191-200, 201-203. *See also* rins
reabsorção e secreção tubular na, 201-212. *See also* túbulos renais
glicose na, com diabetes melito, 598
osmolaridade da, 213, 214-215, 216-217
perda de água na, 216-217, 450
pH da, 240-242
sistemas tampão para, 236, 238, 242-243
taxa de fluxo da, 216-217
transporte dos rins para bexiga, 194

Urinar, 194-195. *See also* micção

Urobilina, 501

Urobilinogênio, 532, 533f

Urticária, 278

Útero, 461, 627

efeitos do estrogênio no, 617
revestimento do. *See* endométrio

Utriclo, 423-424

Úvula, 426

V

Vagina, efeitos do estrogênio na, 617

Válvula ileocecal, 478, 486-487

Válvula mitral, 70, 166

Válvula pulmonar, 69, 70, 166-167

Válvula tricúspide, 70, 166

Válvulas aórticas, 69-70, 166-167, 168-169

Válvulas atrioventriculares (A-V). *See also* válvula mitral; *See also* válvula tricúspide
  bulhas cardíacas e, 166-167
  no ciclo cardíaco, 68, 69, 70

Válvulas cardíacas. *See also* válvula específica, p.ex., válvula mitral
  lesões das. *See* doença cardíaca valvular
  no ciclo cardíaco, 68, 69, 70
  sons relacionados com. *See* bulhas cardíacas

Válvulas semilunares, cardíacas, 70

Válvulas venosas, 103, 104

Varfarina, 287

Varicosidades, das terminações nervosas do músculo liso, 60

Vas deferens, 608-609

Vasa recta, 192-193, 216

Vascularidade dos tecidos, 121, 618

Vasoconstrição
  ADH e, 571
  angiotensina II causando, 140, 144-145

cutânea, para regulação da temperatura, 551
das artérias renais, 142-143, 199-200, 231
estimulação simpática causando, 126-128, 231, 300, 463-464
na falência cardíaca, 160
na hemostasia, 282
no choque hipovolêmico, 172, 173
no controle do fluxo sanguíneo local, 98
cerebral, 468-469
durante exercício, 153, 154, 469
fatores humorais do, 122, 124
íons e fatores químicos do, 124
no trato gastrointestinal, 483
para controle rápido da pressão arterial, 128-129
durante exercício, 129
durante “reação de alarme”, 129-130
mecanismos reflexos para, 126, 130-131
pulmonar, 300
súbita, dilatação acompanhando, 94

Vasodilatação
acompanhando vasoconstrição súbita, 94
adaptativa, falência renal crônica associada com, 251
alergias e, 278
choque anafilático e, 177
choque séptico e, 177
cutânea, para regulação da temperatura, 551, 553
falência cardíaca de longa duração e, 164-165
fatores teciduais locais da, 62
débito cardíaco e, 146, 147-148
fluxo sanguíneo cerebral e, 468
na resposta autonômica ao estresse, 464
no controle do fluxo sanguíneo local, 98
coronária, 155

durante exercício, 153, 154
fatores humorais da, 122, 124
íons e fatores químicos da, 124
metabólitos e, 119
no musculoesquelético, 153, 461
no trato gastrointestinal, 482
para controle rápido da pressão arterial, 128-129
durante "reação de alarme", 129-130
durante exercício, 129
mecanismos reflexos para, 126, 130-131
venosa aguda, débito cardíaco e, 149

Vasomovimento, 107, 118

Vasopressina. *See* hormônio antidiurético (ADH, vasopressina)

Vasopressores, 164

Vasos epicardiais, 155

Vasos porta hipotalâmico-hipofisários, 564-566, 610

Vasos sanguíneos. *See also* arteríola(s); *See also* artéria(s); *See also* capilar(es); *See also* vascular; *See also* veia(s)
colateral, 122
constrição súbita dos, dilatação acompanhante, 94
controle autonômico dos, 460, 463
diâmetro dos, resistência vascular e, 97
distribuição de nervos simpáticos para, 125, 127f, 463
distribuição do fluido extracelular nos, 230
do endométrio, mudanças mensais no, 619
do fígado, 529
dos dentes, 607
embrionário, 624
fluxo sanguíneo através, determinantes dos, 96-98
gradiente de pressão dos, 96-97

mecanismos de controle cerebral para, 117t, 120, 469
microcirculação como, 95, 106-107
no olho, 381, 383-384
novo crescimento de, 122
periférico, na resistência venosa, 151
placentário, 624
prevenção da coagulação nos, normal, 285-286
raio dos, resistência vascular e, 97
relaxamento de músculo liso nos, 62
resistência nos. *See* resistência vascular
ruptura dos, no choque, 421-422
sistema de controle motor para, 458
sistema porta hipotalâmica-hipofisária, 564-566
velocidade do fluxo sanguíneo nos, área de seção cruzada dos, 94-95

Vasos subendocardiais, 155

Veia(s), 93, 103-105
bloqueio das, desenvolvimento de vasos colaterais com, 122
cerebral, 470-471
como reservatório de sangue, 105
débito cardíaco e, 103
distensibilidade das, 99, 105
estimulação parassimpática *versus* simpática das, 129, 130
extraocular, 380
pH sanguíneo nas, normal, 236
renal, 192-193
resistência venosa nas, 151
tônus das, na falência cardíaca, 160
válvulas das, 103
varicosa, 104, 234
velocidade do fluxo sanguíneo nas, 94-95

volume sanguíneo nas, 94

Veia cava, 94-95, 529
inferior, fetal, 631

Veia pancreática, 591

Veia porta, 482, 529, 591-592

Veia renal, 192-193

Veias pulmonares, 298

Veias varicosas, 104, 234

Velocidade
arrancada *versus* maratona, 638, 639t, 641
da luz, 377
de aproximação de objeto, previsão da, 431
dos movimentos, 435, 438
linear, sensibilidade do aparelho vestibular para, 423-424

Velocidade de condução, nas fibras nervosas, 43, 44

Veneno gás dos “nervos”, 54

Ventilação. *See also* ventilação alveolar; *See also* ventilação pulmonar
hipoxia relacionada com, 328

Ventilação alveolar, 295
comprometida, 245-246, 309, 328
doença pulmonar, impacto na, 321
em altas altitudes, 321, 333-336
em pessoas aclimatadas *versus* não aclimatadas, 334
pH do sangue e, 236, 239, 334
pressão parcial de dióxido de carbono e, 333
ao nível do mar, 306, 307t
coeficiente de solubilidade e, 305-306
durante o exercício, 322

na hipercapnia, 329
pressão barométrica e, 321, 333, 335t, 334
pressão parcial de oxigênio e, 321-322, 333
ao nível do mar, 306-308, 307t
circulação pulmonar controlada pela, 300, 313
coeficiente de solubilidade e, 305-306
durante o exercício, 322
pressão barométrica e, 333, 335t
princípios da difusão de gás da, 308-310
razão ventilação-perfusão e, 310-311, 312t, 313
relação do ar atmosférico com, 306-308, 307t
unidade respiratória para, 308, 309 *See also* membrana respiratória
volume respiratório por minuto e, 295-296

Ventilação pulmonar, 291
alveolar. *See* ventilação alveolar
desordens ácido-base relacionadas com, 239, 245-246, 247
em pessoas aclimatadas *versus* não aclimatadas, 321, 334
mecanismos de, 191-193
medidas de volume e capacidade da, 293-295, 294f
na fisiologia do esporte, 641, 643
na regulação do balanço ácido-base pela, 239, 246, 247
passagens respiratórias na, 296-297
volume respiratório minuto na, 295-296

Vento, efeito de resfriamento do, 550

Ventrículo direito
hipertrofia do, 83-84, 83f, 170
pressão no, mudanças fetais no nascimento, 631

Ventrículo esquerdo
ejeção *versus* pressão de enchimento do, 70

falência do. *See* falência cardíaca
hipertrofia do
desvio de eixo relacionado com, 82-83, 83f
defeitos cardíacos congênitos e, 170
lesões na válvula cardíaca relacionadas com, 168
voltagem do complexo QRS e, 83-84, 83f
trabalho feito pelo, 65, 93-94

Ventrículo(s)
do cérebro, 470, 471f
hidrocefalia e, 472
glândula hipofisária derivada do, 563
punção terapêutica do, para edema, 473
do coração
como bomba, 65. *See also* rendimento do curso do trabalho
contração do, 68, 78, 88, 298
eixo elétrico do. *See* eixo elétrico médio dos ventrículos
esquerdo *versus* direito. *See* ventrículo esquerdo; *See also* ventrículo direito
focos ectópicos originados no, 88
marca-passo do, 75-76, 76t
potencial de ação do, 65
preenchimento do. *See* pressão diastólica de preenchimento
sincício do, 75
tensão da parede no, consumo de oxigênio e, 71

Vênulas, 93
cerebral, 470-471
crescimento de vasos novos das, 122
fluxo sanguíneo através, 94-95, 106

Vermis, do cerebelo, 427, 428, 430-431

Vesícula biliar, 459-460, 463, 494

Vesícula digestiva, 14-15, 267

Vesícula pinocítica, 14

Vesículas de transporte, 12, 16

Vesículas secretórias
armazenamento de hormônio nas, 558, 559, 563, 564-566, 569-570
do sistema RE-aparelho de Golgi, 12, 13, 16

Vesículas seminais, 609

Vesículas sinápticas, 346, 348, 445, 465-466

Vestibulocerebelo, 430, 437

Via da pentose-fosfato, 515

Via interarterial, cardíaca, 74

Via internodal, cardíaca, 73, 74

Via rápida de dor, 367-369

Via/trato corticoespinhal, 419-420
como via principal de saída do córtex motor, 419-420
fibras no, 420
lateral *versus* ventral, 419-420
lesões no, 421
na estimulação dos neurônios espinhais motores, 421, 437
rigidez descerebrada e, 422-423

Via/trato piramidal. *See* via/trato corticoespinhal

Vias aferentes (entrada), 356, 488
para o cerebelo, 427-429, 430
para o córtex cerebral, 439

Vias de entrada. *See* vias aferentes (entrada)

Vias de reentrada, cardíaca, 88

Vias respiratórias. *See* passagens respiratórias

Vias sensoriais, para o sistema nervoso central
  dor, dor de cabeça, e térmica, 367-374, 368. *See also* trato neoespinotalâmico
  tátil e posição, 360-366. *See also* sistema anterolateral; *See also* sistema coluna dorsal-lemnisco medial (CD-LM)

Vilo
  intestinal
    função de absorção do, 499
    função de digestão do, 496, 497
    função secretora do, 495
    transporte de quilomícron e, 500-501
  placentária, 624

Vilo araquinoidal, fluxo de fluido cerebroespinal e, 470, 471f

Vilosidades placentárias, 624

Vírus
  defeitos cardíacos congênitos causados pelos, 170
  dor relacionada com, 371
  febre relacionada com, 553
  nas células beta pancreáticas, 598

Vírus da imunodeficiência humana (HIV), 276-277

Visão binocular, 380

Visão colorida, 387
  fotoquímica da, 386
  mecanismo tricolor da, 386, 387, 391
  neurofisiologia da, 395
  transmissão de sinal pelas células ganglionares, 390, 391

Visão
binocular, 380
consciente, perda da, 395
deficiências da, 378, 384-385
neurofisiologia, 392-397

Víscera
controle da. *See* sistema nervoso autonômico
dor referida das, 370
estimulação pelo hormônio de crescimento do, 360, 569
fluxo sanguíneo para, 116, 117t, 119-121

Viscosidade. *See* sangue

Vitamina(s), 542-544. *See also vitamina específica*
armazenamento no fígado, 531
deficiências das, 542
funções metabólicas das, 542

Vitamina A, 542
armazenamento no fígado, 531, 542
deficiência da, 542
visão e, 384-385

Vitamina B_1 (tiamina), 542
deficiência da, 118, 148, 163, 542

Vitamina B_{12}, 543
absorção de, fator intrínseco e, 261, 263, 491, 503, 543
armazenamento no fígado, 531
deficiência de, 118, 543
função metabólica da, 543
maturação de CSV e, 261
nas anemias, 261, 263, 491, 503, 543

Vitamina B_2 (riboflavina), 118, 543

Vitamina B_6 (piridoxina), 543

Vitamina C (ácido ascórbico), 544

Vitamina D, 191, 227, 600
absorção de cálcio e, 499, 544, 600
armazenamento no fígado, 531
deficiência da, 544
forma ativa da, 600
na osteomalacia, 254
para hipoparatireoidismo, 605

Vitamina E, 544

Vitamina K, 283, 286, 287, 544

Volume celular, bomba de sódio-potássio ATPase e, 36

Volume corrente, 294, 294f, 295

Volume de fluido extracelular, 182, 185t. *See also* volume sanguíneo
ADH e, 232-233, 570, 571
aldosterona e, 221, 232, 584-585
angiotensina II e, 231-232, 233
condições que causam grande aumento no, 234, 235
mudanças na ingestão de sal e, 233-234
no balanço de sódio e fluido, 229-233
nos estados anormais, 186-188
regulação renal do, 227-233
sede e, 219, 221t, 221, 227-228
solução hipertônica, efeito no, 187, 187f
solução hipotônica, efeito no, 187, 187f
solução isotônica, efeito no, 187, 187f

Volume de reserva expiratório (VRE), 294, 294f

Volume de reserva inspiratória (VRI), 294, 294f

Volume diastólico final, 69, 70

Volume residual (VR), 277, 294, 294f, 323

Volume respiratório minuto, 295-296

Volume sanguíneo. *See also* hipervolemia; *See also* hipovolemia
aclimatação, impacto no, 336
aumento no volume de fluido extracelular e, 234, 235
ausência de gravidade, impacto no, 337
capacitância vascular e, 100, 234
excesso, na curva de retorno venoso, 150-151, 150f
medidas do, 185t
médio, 182
na circulação sistêmica, 94
na hipertensão por sobrecarga de volume, 138
neonatal, 632
no balanço de sódio e fluido, 299-230
no controle da pressão arterial, 137., 230-233, 571 *See also* sistema renal de fluido corporal e fatores nervosos e hormonais do,
nos capilares pulmonares, troca gasosa e, 309
nos pulmões, 299
rins, regulação do, 4, 96
secreção de ADH e, 219, 220t
excessiva, 233, 571
reduzida, 571
sede e, 219, 221t, 221
troca entre circulação pulmonar e sistêmica, com doença cardíaca, 299

Volume ventricular, no ciclo cardíaco, 67, 70-71

Volumes pulmonares, 293-295, 294f
mudança nos, mudança na pressão transpulmonar e, 292
na doença pulmonar obstrutiva, 324

na doença pulmonar restritiva, 324
na ventilação pulmonar, 291, 292

Vômitos, 247, 505

X

Xenobióticos, metabolismo no fígado, 532

Xenoenxerto, 280

Z

Zigoto, 621, 622-623, 626

Zinco, 544-545

Zona fasciculada, 581, 587-588

Zona glomerulosa, 581, 584, 585, 589-590

Zona pelúcida, 622

Zona reticulada, 581, 587-588

@Created by PDF to ePub