

MESTRADO INTEGRADO EM BIOENGENHARIA
2009/2010

BIOLOGIA FUNCIONAL II

Ana Moço

Ana Rita Leal

Ana Rita Lemos

Ana Sofia Pimentel

Daniel Gonçalves

Inês Bezerra

Helena José

João Andrade

André Ferreira

FALTA:

Contração muscular

PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS DA ELECTROFISIOLOGIA

Este capítulo trata dos fenómenos da membrana citoplasmática os quais são fundamentais na transmissão do impulso nervoso e contracção muscular, entre eles: criação e manutenção de um potencial transmembranar, métodos de difusão e transporte, etc.

Breve referência a cenas que o Prof. Jorge Machado deu e que já estamos fartos de saber

A membrana citoplasmática é uma bicamada de fosfolípidos semi-fluida que separa o citoplasma do meio extracelular, possui duas zonas hidrofílicas (superfícies) e uma zona hidrofóbica (interior). O estado de saturação dos ácidos dos gordos dos fosfolípidos bem como o colesterol que se associa à bicamada influenciam a fluidez da membrana.

Existem proteínas associadas à membrana, podendo estas ser: integrais ou transmembranares (atravessam toda a membrana), periféricas ou superficiais (estão ligadas a uma das superfícies da membrana). Possuem função estrutural, de sinalização, de transporte, etc.

Fisiologia da Membrana

A bicamada lipídica constitui uma barreira ao movimento da maioria das substâncias hidrossolúveis. Alternativa:

- 1 – Canais Proteicos (via aquosa transmembranar)
- 2 – Proteínas Transportadoras (fixam moléculas específicas; transporte dá-se devido a alterações na conformação das proteínas)

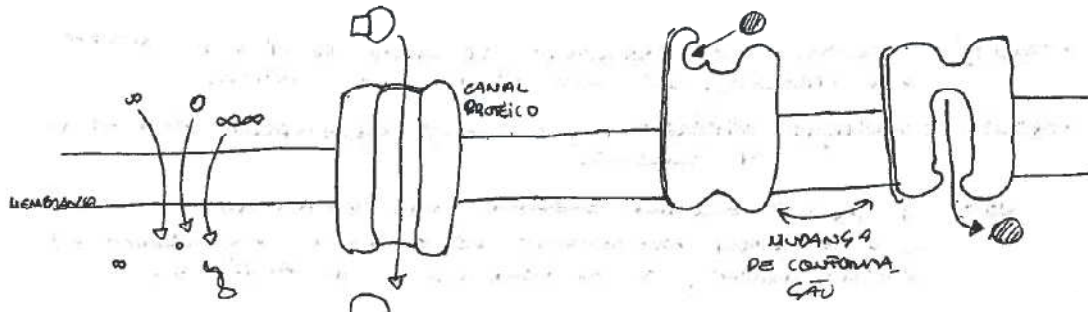
O Transporte pode ser feito por:

1 - DIFUSÃO

Movimento aleatório de moléculas (com ou sem ajuda de proteínas transportadoras); energia de transporte proveniente da cinética das moléculas e gradiente electroquímico.

(A) – Difusão Simples
(sem ligação a proteínas)

(B) – Difusão Facilitada
(requer uma proteína transportadora)



A velocidade de difusão de uma substância através da membrana é proporcional à sua solubilidade lipídica.

Os **canais proteicos** têm permeabilidade selectiva (transporte de moléculas específicas): superfícies internas negativas removem a hidratação da água de iões positivos \square especificidade dada pela carga da molécula; superfícies internas não carregadas, não há remoção da solvatação \square especificidade dada pelo tamanho molecular

A velocidade de difusão é proporcional à concentração da substância a transportar com valor máximo dependente da rapidez com que a proteína sofre a conformação.

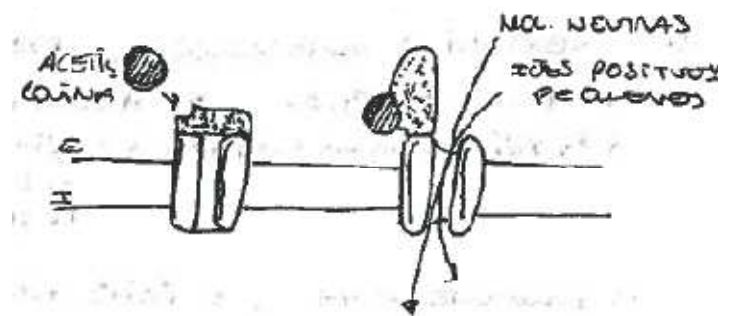
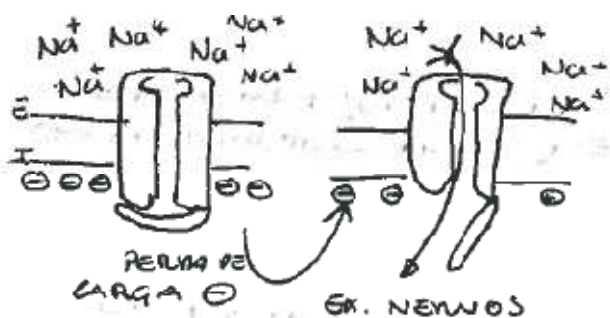
A **regulação da permeabilidade** através do controlo das comportas dos canais proteicos:

(I) – Controlo pela Voltagem

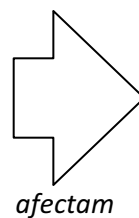
A conformação da comporta responde a um dado potencial eléctrico aplicado através da membrana celular.

(II) – Controlo Químico

As comportas são abertas pela ligação de uma molécula à proteína.



- × O número de canais por unidade de área
- × A temperatura
- × A permeabilidade da membrana à substância
- × Potencial eléctrico (gradiente transmembranar)
- × Diferença de Concentração



Velocidade de Difusão

× Diferença de Pressão

A **Osmose** é um processo associado ao fenómeno de difusão. Consiste no movimento efectivo da água causado pela diferença de concentração de soluto. A **Pressão Osmótica** é a pressão que a água exerce ao deslocar-se num processo osmótico, na prática, é a diferença de pressão necessária para contrariar a osmose

Nota: A pressão osmótica exercida pelas partículas em solução é determinada pelo número de partículas por unidade de volume líquido, e não pela massa das partículas. Tal fenómeno foi previsto com recurso a um programa nas aulas de Laboratórios Integrados IV.

Existe uma unidade de medida, chamada Osmol (Osm), que corresponde ao número de moles de uma substância que contribui para a pressão osmótica de uma solução. “1 osmol é igual a 1 mole de partículas osmoticamente activas”.

A **Osmolalidade** é uma das palavras mais difíceis de dizer enquanto se está bêbado. Para além disso, refere-se ao número de partículas osmoticamente activas de soluto presentes num quilograma de solvente. Mede-se em Osm/Kg.

A **Osmolaridade** consiste no número de partículas osmoticamente activas de soluto num litro de solução. Mede-se em Osm/L.

2 – TRANSPORTE ACTIVO

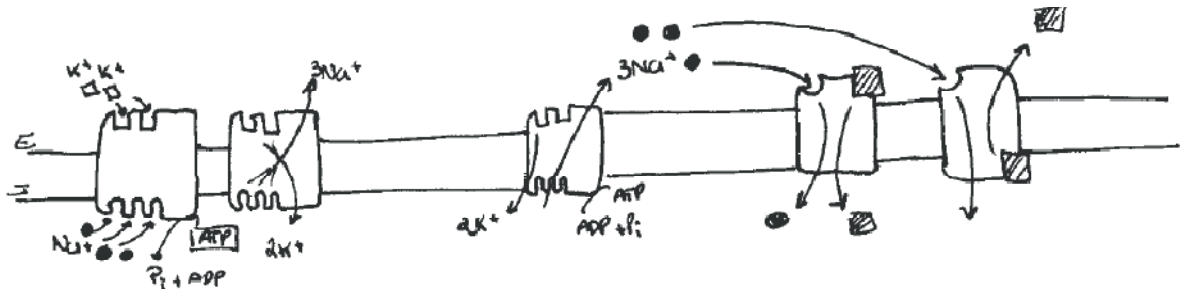
Movimento de partículas contra um gradiente electroquímico.

(A) – Transporte Activo Primário

(Energia utilizada é derivada directamente da degradação do ATP)

(B) – Transporte Activo Secundário

(Energia utilizada é derivada do transporte activo primário, armazenada sob a forma de gradiente químico)



Bomba Sódio-Potássio:

- × Responsável pela manutenção do volume celular (3Na⁺ fora e 2K⁺ dentro) e pelo estabelecimento de potencial eléctrico negativo dentro das células.
- × É a energia da quebra da ligação P-ADP que permite a modificação

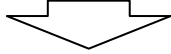
Simporte

- × A energia da difusão do sódio é aproveitada para transportar outras substâncias.
- × O transporte ocorre no mesmo sentido.

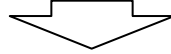
Antiporte

- × A energia da difusão do sódio é aproveitada para transportar outras substâncias.
- × O transporte das duas moléculas ocorre em sentidos opostos.

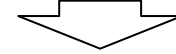
da conformação proteica e permite o transporte.



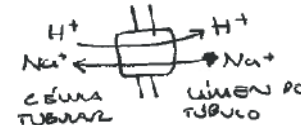
A velocidade está limitada pela concentração de K^+/Na^+ e pelas velocidades das reacções químicas da fixação, libertação e alteração na conformação.



Exemplo:
Transporte de aminoácidos e glicose: a conformação não muda até que uma molécula de glicose ou um aminoácido se ligue e ocorra transporte



Exemplo:
Transporte de Ca^{2+} ou H^+ (este último ocorre nos túbulos proximais dos rins)

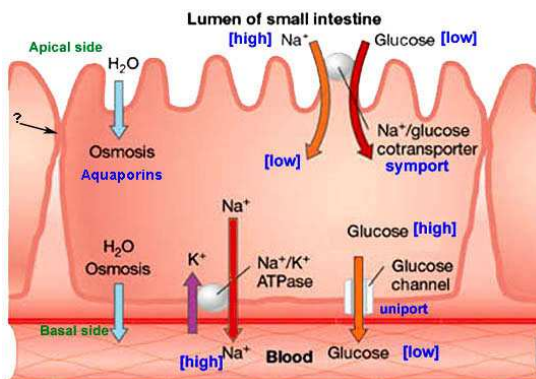


□ Caso de Estudo: O Epitélio

NOTA: Esta parte não é muito importante, é mais um exemplo que mostra onde e como funciona o transporte transmembranar

A palavra Epitélio era utilizada para descrever a pele dos lábios (vem do grego e significa “em cima do mamilo” - esperemos que o autor se referisse apenas a bebés que poisavam os lábios no mamilo materno. Sim, sim.) Hoje, epitélio é descrito como qualquer tecido com células justapostas e ligadas entre si. Funciona tanto como barreira aos agentes invasores como porta de entrada e saída de dadas substâncias (seja o intestino, a árvore bronquial, etc.).

No epitélio do intestino, por exemplo, encontram-se sobrepostos vários tipos de transporte, nomeadamente, (1) a absorção de sódio desde o ambiente extracelular para o espaço intersticial ou secreção de potássio desde os interstícios até ao lúmen (envolvem, ambos, fenómenos de transporte associados aos canais de sódio, canais de potássio e à bomba de sódio-potássio) – como sabemos, a bomba de sódio-potássio transporta dois iões potássio por três iões de sódio; para manter o potencial do meio em que estes são lançados têm que existir compensação de carga negativo, para tal, são excretados dois ou três aniões cloro, conforme a necessidade de estabilização, que passam através das junções -; (2) a secreção de cloro (que envolve a bomba sódio-potássio – manutenção do potencial -, canais de cloro e uma proteína que transporta, ao mesmo tempo, $2Cl^-$, $1Na^+$ e $1K^+$; e (3) Absorção de Glicose desde o lúmen até aos interstícios:



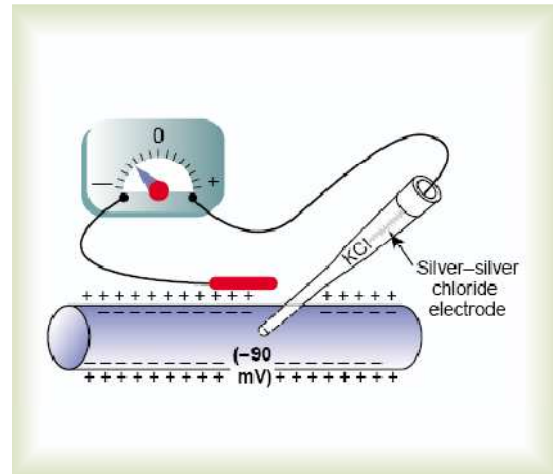
- Inicialmente, a glicose é cotransportada em simporte com um catião sódico;
- De seguida, a glicose passa por um transportador que funciona por difusão.
- O sódio tem que ser expulso de algum modo: utiliza-se a bomba de sódio-potássio.
- Para remover o potássio em excesso, os canais de potássio são abertos.

□ Como se consegue medir o potencial eléctricos transmembranar?

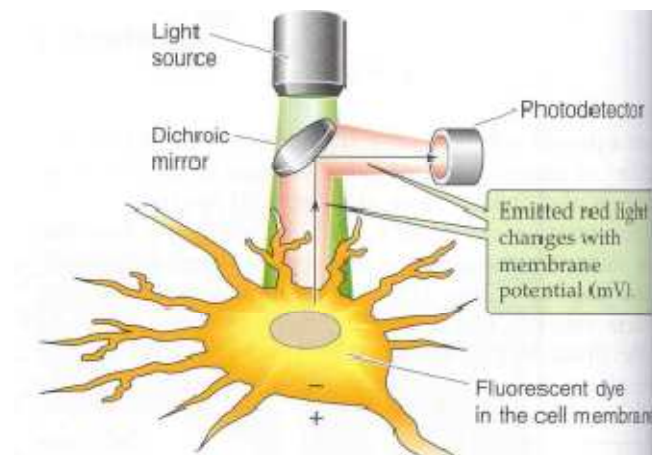
São usados dois mecanismos de medição do potencial de membrana:

1 – MÉTODO DO MICROELÉCTRODO

Utiliza-se um microeléctrodo de Ag/AgCl inserido num meio electrólito de KCl numa micropipeta. O princípio deste processo é a oxidação-redução do filamento de prata/cloreto de prata. Utiliza-se um outro eléctrodo que fica no meio extracelular enquanto que a micropipeta gentilmente penetra a célula, atravessando a membrana celular, e fica inserida no meio intracelular. Com um voltímetro apropriado, consegue-se ler o potencial que atravessa a membrana citoplasmática. Nos nervos, este potencial é de -90mV. A superfície interna das membranas é sempre negativa e a externa sempre positiva, sendo necessária uma pequeníssima quantidade de iões que alterem este potencial.



2 – MÉTODO DO CORANTE FLUORESCENTE



eléctrico.

Inicialmente, as células são tingidas internamente com um corante sensível às variações de diferença de potencial – associadas, como é óbvio, à concentração de certos iões dentro e fora da célula.

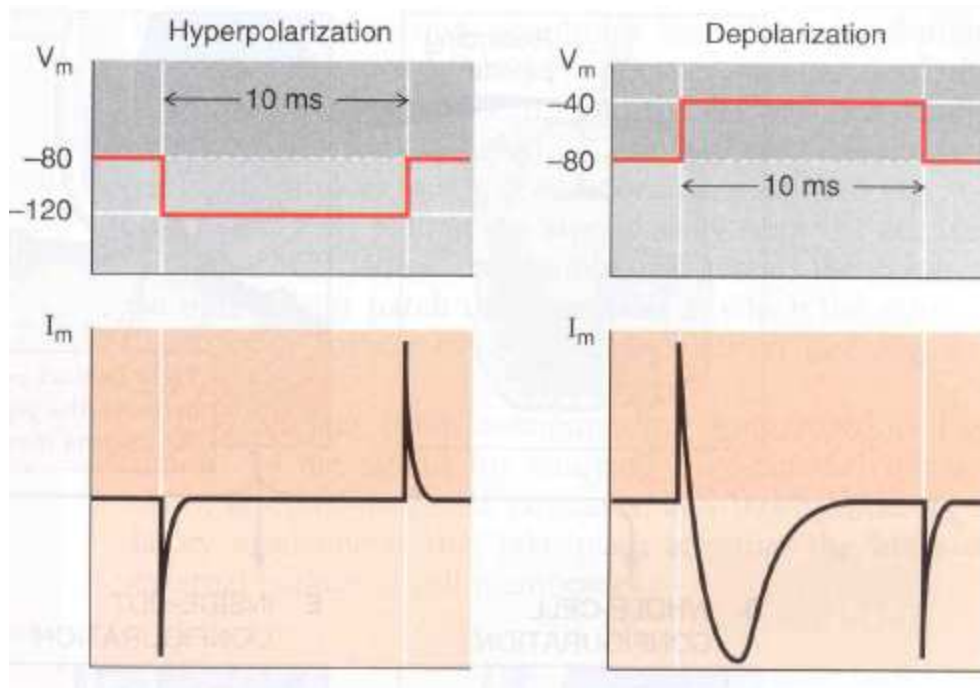
Estas mudanças no corante provocam variações na emissão de radiação infravermelha. Estas alterações são detectadas por um fotodetector e traduzidas em variações de potencial

□ Estudos sobre o Potencial Eléctrico Transmembranar

Com os métodos supra-referidos, foram feitos estudos na membrana celular aplicando um dado potencial eléctrico ou corrente eléctrica e registando as alterações. Verificou-se que, tal

como um capacitor eléctrico, a membrana tem uma superfície negativa e outra positiva, sendo o seu potencial de repouso igual a 90mV, e para qualquer alteração deste potencial provocada ela trabalha em ordem a restabelecer o potencial de repouso.

A figura em baixo mostra uma sequência de gráficos de potencial eléctrico e intensidade



de
corrente
eléctrica
ao longo
do
tempo,

realizados através do estudo num ovo de xenopus (uma espécie de rã do Congo muito feia), aplicando-lhe diferentes estímulos eléctricos.

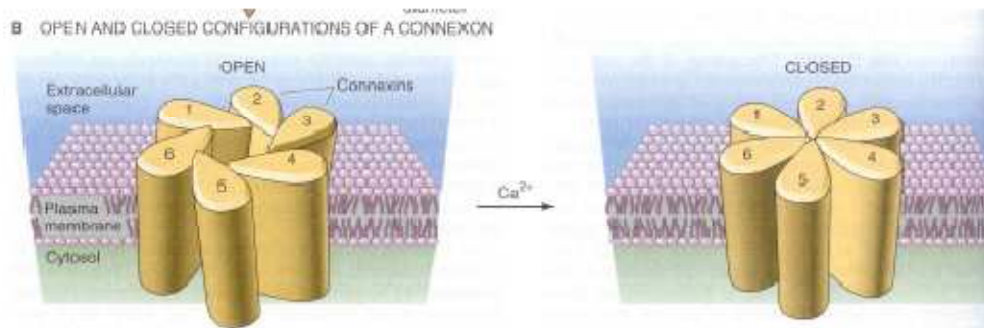
Como é possível observar, quando aplicamos ao interior da membrana um potencial ainda mais negativo – **hiperpolarização** –, que na prática se traduz na injeção de um fluxo de electrões

para dentro da célula, rapidamente a célula responde devolvendo o fluxo ao aparelho, voltando o potencial aos valores de repouso (neste caso, -80mV). Não há troca de iões entre o meio extracelular e intracelular.

Quando provocamos um fluxo de corrente “positivo”, isto é, de algum modo retiramos carga negativa do interior da célula, passando esta a estar com um potencial membranar menos negativo – este fenómeno é chamado de **despolarização** – e imediatamente a célula abre os canais proteicos que permitem a saída de catiões potássio, por exemplo, para o meio extracelular recuperando o potencial de repouso. Nos gráficos, este fluxo iónico é denotado pela curva larga do último gráfico (movimento de cargas = corrente eléctrica).

□ Canais de Junção

Nas células epiteliais, existem zonas em que as células estão ligadas intimamente. Essa ligação é feita pelos canais de junção entre membranas justapostas. Estes canais são um *pack* de seis conexinas; os terminais das conexinas de uma célula ligam-se aos terminais de conexinas de outra célula, permitindo assim a continuidade do canal proteico e a ligação entre células. A conformação das conexinas pode fechar ou abrir o canal. Esta mudança de conformação é



controlada pela presença de iões cálcio.

Estes canais permitem o fluxo de corrente eléctrica entre células (iões).

A Doença de Charcot-Marie-Tooth é uma neuropatia, incurável e hereditária, que provoca atrofia musculares, principalmente nas pernas e pés, e perda da sensibilidade. Esta doença é provocada por várias mutações, entre elas está uma mutação de uma conexina (Cx32), uma proteína que codifica os canais de junção nas células de Schwann, no neurónio, nas incisuras de Schmidt-Lanterman. Canais esses que permitem a difusão de pequenas moléculas através da

Biologia Funcional II 2009/2010

baínha de mielina. Estes canais são fundamentais na transmissão do impulso nervoso. A mutação das proteínas nos canais provoca uma obstrução à passagem de moléculas, entorpecendo o fenómeno sináptico e condicionado o reflexo nervoso.

Estes canais são fundamentais para a transmissão de corrente eléctrica entre células diferentes. Uma vez que o seu citoplasma está ligado, com recurso a estas proteínas, a despolarização membranar é feita por passagem de corrente por um meio electrólito.

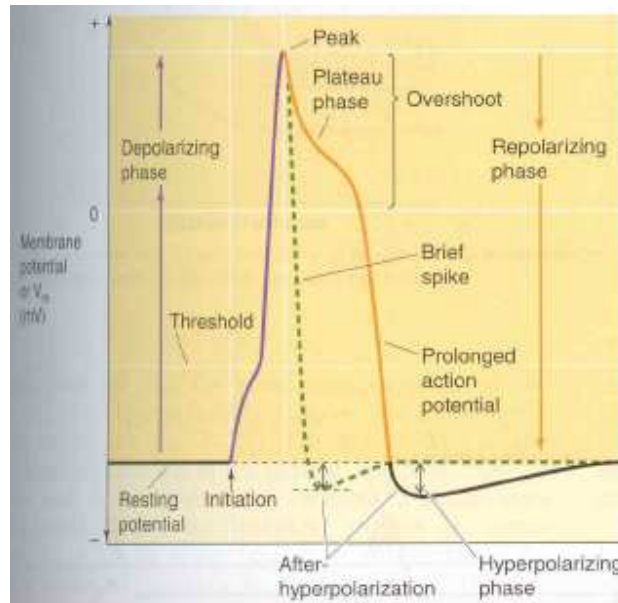
□ Potencial de Acção

É uma onda de estados de polarização da membrana que percorre a membrana citoplasmática de uma célula, em particular, o neurónio.

- (1) Inicialmente, o estímulo é aplicado a um dado ponto da membrana, causando um rearranjo da distribuição da carga eléctrica nos dois lados da membrana citoplasmática
- (2) Em resposta a este estímulo, os canais de sódio, sensíveis às diferenças de potencial, abrem-se deixando entrar um fluxo de catiões sódio para dentro da célula.
- (3) Isto altera o potencial transmembranar, que, numa cascata de canais de sódio a serem activados, vai ficando cada vez menos negativo. Este fenómeno de propagação de um potencial mais positivo chama-se de despolarização.
- (4) Ao atingir os +40mV, os canais de sódio fecham-se, e abrem-se os canais de potássio, que começam a “excretar” carga positiva para o exterior da célula, compensando o desnível. Este fenómeno de restabelecimento do potencial transmembranar é chamado de repolarização.
- (5) Todavia, este fluxo de iões potássio para fora da célula desce ligeiramente o potencial da membrana para lá do de repouso. O potencial é levado ao de repouso com o contínuo trabalho das bombas de sódio-potássio

□ Anatomia do Potencial de Acção

O fenómeno de transmissão numa onda de despolarização acontece em várias etapas: (1) Fase Despolarizante (2) Pico (onde o potencial é mais positivo) (3) Fase Plana (o potencial que atravessa a membrana desce até zero) (4) A partir deste ponto, a célula tenta compensar o desequilíbrio, caindo o potencial para além do normal da célula (-90mV) (5) Fase Hiperpolarização (6) Lentamente o potencial aproxima-se do valor normal



se

Como é óbvio, ao longo da distância, o estímulo vai perdendo resposta, sendo cada vez menor a onda de despolarização.

Algumas drogas afectam este fenómeno. Uma vez que o equilíbrio é restituído com a abertura e fecho de certos portões, permitindo o fluxo de iões, quando estes se encontram bloqueados pela droga, pode acontecer uma de duas coisas: ou a repolarização não acontece, porque a corrente de sódio não é possível (bloqueio dos canais), ou a despolarização não ocorre, porque a corrente de potássio é bloqueada.

Como é difícil ver a corrente de iões que flui através da membrana, temos uma aproximação do fenómeno com recurso à leitura do potencial de membrana. As ondas formadas podem assumir várias formas, mas em geral considera-se o sinal digital (existência/ausência de sinal) como representação de um ciclo de polarização (despolarização, repolarização, hiperpolarização e equilíbrio).

NOTA: O anterior capítulo não fala do carácter saltatório do impulso nervoso. É um conceito simples mas importantíssimo para o exame... digo eu.

TRANSMISSÃO SINÁPTICA

Chama-se **sinapse** à região de comunicação entre neurónios, ou entre neurónios e outras células. O estímulo recebido por um neurónio é transmitido ao vizinho com recurso a neurotransmissores ou a fluxo de corrente eléctrica. Este capítulo trata do estudo desse fenómeno.

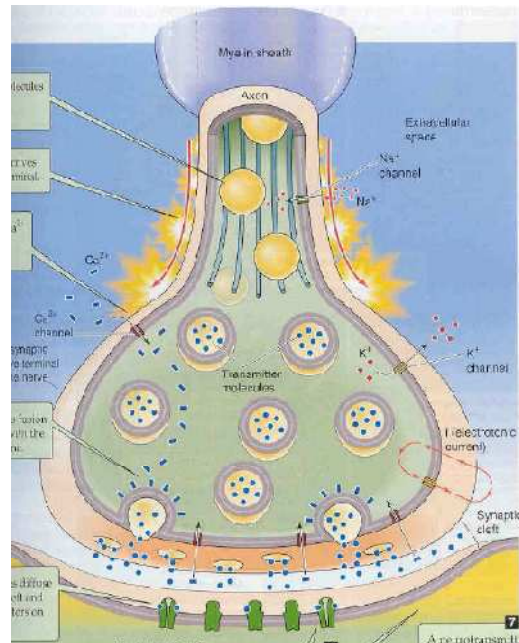
Mecanismos de Transmissão Sináptica

Como visto no capítulo anterior, o impulso nervoso é passado de uma ponta à outra do neurónio com recurso à passagem do potencial de acção, ou seja, a uma propagação de sucessivas

despolarizações e repolarizações de membrana. No entanto, dois neurónios não estão em contacto físico um com o outro (as membranas não tocam); ao espaço entre um terminal do axónio de um neurónio (neurónio pré-sináptico) e uma dendrite de outro (pós-sináptico) é chamado de **fenda sináptica**.

□ Fenómeno Sináptico

Quando a despolarização membranar atinge a zona terminal do axónio do neurónio pré-sináptico, (1) os canais de cálcio abrem-se permitindo a entrada dos respectivos iões na célula, aumentando, como é óbvio, a sua concentração na célula. (2) A alta concentração de cálcio citoplasmático activa as vesículas que contêm o neurotransmissor específico no processo de comunicação. (3) Esta activação, por parte dos iões Ca^{2+} , faz com que as vesículas se fundam com a membrana celular libertando para a fenda sináptica o neurotransmissor. (4) Na membrana celular da dendrite do neurónio pós-sináptico, existem neuroreceptores, virados para a fenda sináptica, aptos para estabelecer uma ligação com os neurotransmissores libertados. Quando o neurotransmissor se liga ao neuroreceptor, este activa-se provocando uma alteração no neurónio pós-sináptico. (5) Esta alteração pode ser excitatória, caso provoque uma despolarização da membrana celular onde se insere, ou inibitória, se provocar uma hiperpolarização da mesma. (6) Com a agitação térmica, o neurotransmissor liberta-se do receptor, sendo parte reabsorvido e empacotado no neurónio pré-sináptico, parte metabolizado.



□ Sinapses Químicas Vs. Sinapses Eléctricas

Caso as células estejam ligadas citoplasmaticamente, como, por exemplo, por intermédio de canais de junção, a sinapse é feita através da propagação de corrente (movimento de carga) nos citoplasmas; caso tal não se verifique, é utilizado processo acima referido. No primeiro caso a transmissão é bidireccional e muito mais rápida, enquanto que no segundo, a transmissão é unidireccional e com ligeiro atraso.

Quando sinapses eléctricas ocorrem, parte da corrente que é “injectada” na célula perde-se para o meio extracelular por intermédio de canais sem comportas, enquanto que o resto da corrente é passada à membrana da outra célula. Já no caso das sinapses químicas, nenhuma da corrente passa para a outra célula, conseguindo-se a passagem do impulso nervoso por intermediários químicos (neurotransmissores).

□ Tipos de Sinapses

O neurónio é constituído, a grosso modo, por dendrites, corpo celular e axónio. Cada sinapse deve o seu nome consoante o local no neurónio onde tal ocorre:

- Sinapse Axodendrítica: entre o axónio pré-sináptico e a dendrite pós-sináptica;
- Sinapse Axosomática: entre o axónio pré-sináptico e o corpo celular pós-sináptico (em grego, *soma* significa *corpo*);
- Sinapse Axoaxónica: entre o axónio pré-sináptico e o axónio pós-sináptico;

× Classificação de Gray

Gray classificou dois tipos de sinapses baseado em características estruturais do pré-sináptico (características das vesículas) e do pós-sináptico (espessura da membrana, tamanho da fenda sináptica):

- Tipo I: Axodendrítica e Axoaxónica, geralmente excitatórias
- Tipo II: Axosomática, geralmente inibitórias;

As conexões sinápticas entre neurónios podem ser muito focadas (parte de um único neurónio para um número muito restrito de neurónios) ou espalhadas (parte de um único neurónio para um número abrangente de neurónios).

□ Tipos de Neuroreceptores

□ Receptor Ionotrópico

O receptor é ele próprio um canal proteico que, aquando da ligação com o neurotransmissor, abre-se permitindo o fluxo de iões, despolarizando a membrana.

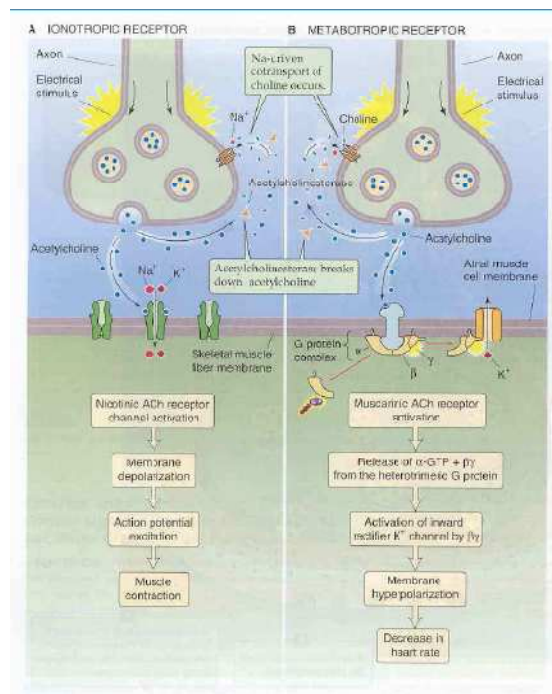
□ Receptor Metabotrópico

O neurotransmissor liga-se ao receptor, este é activado provocando alterações no interior da célula, como, por exemplo, a activação de “factores”. Estes factores, por sua vez, podem ter vários efeitos, dos quais, a abertura de canais proteicos.

□ A vida de uma vesícula

As vesículas carregadas com neurotransmissores fazem extensas viagens. Primeiro, os precursores do neurotransmissor são sintetizados no Retículo Endoplasmático e enviados para o Complexo de Golgi onde são introduzidos numa vesícula.

A vesícula viaja ao longo do axónio, através de microtúbulos, até chegar ao terminal do axónio. Aí são sintetizados componentes dos neurotransmissores não proteicos que são introduzidos na vesícula, por meio de um set de proteínas de membranas: uma bomba de



Biologia Funcional II 2009/2010

hidrogénio, que gasta ATP para provocar um gradiente de pH, e um cotransportador de Hidrogénio e de Neurotransmissor, que atravessa a membrana da vesícula por antiporte.

Posto isto, a vesícula funde-se com a membrana celular libertando o neurotransmissor para a fenda sináptica.

□ Como se funde a vesícula na membrana citoplasmática?

Quando a vesícula é produzida no Complexo de Golgi, são integradas na membrana desta várias proteínas que vão reconhecer outras proteínas da membrana celular. Estas últimas proteínas estão “protegidas” com uma substância que impede que a proteínas estabeleça ligações internas. (1) Esta substância é removida apenas quando a fusão de membranas é necessária.

(2) Após ser removida a substâncias, as proteínas da membrana citoplasmática e da membrana da vesícula estão aptas a se enlaçarem, formando um complexo ternário de laços (duas proteínas da vesícula enlaçam-se a outras duas da citoplasmática, enquanto uma outra da vesícula permanece por se enlaçar).

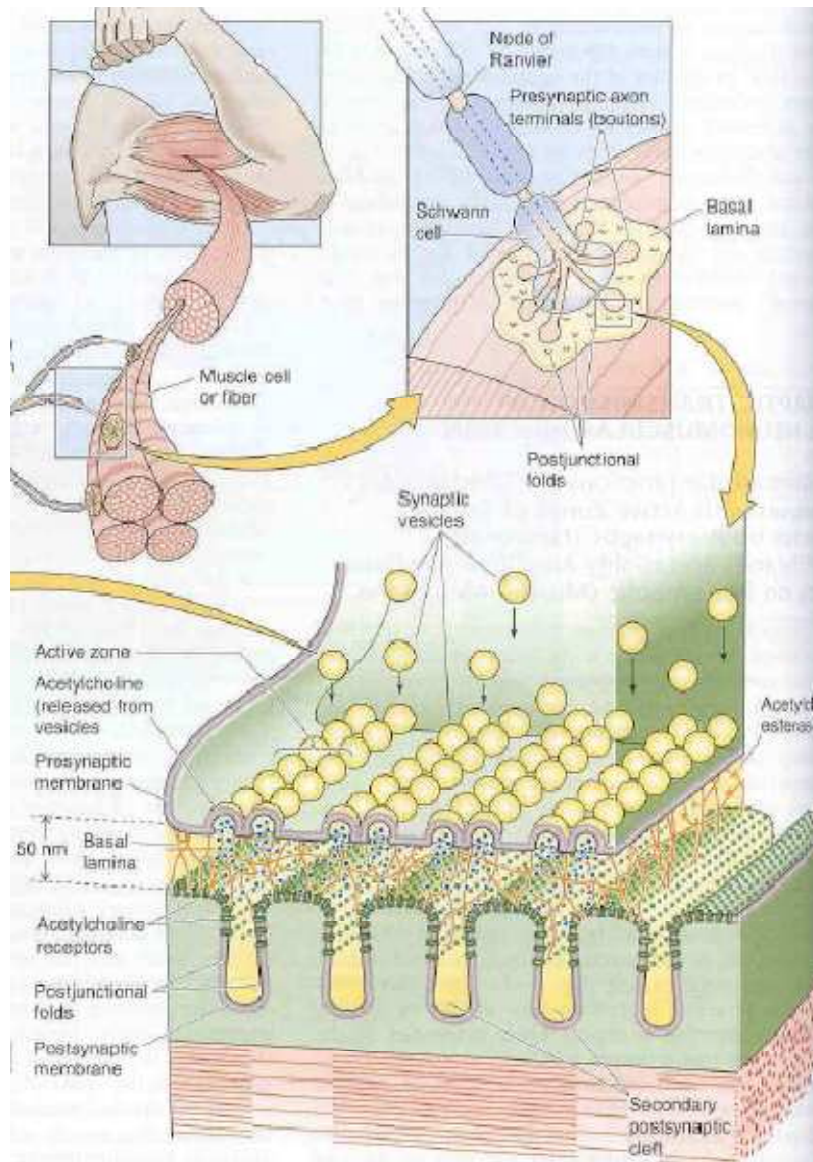
(3) Este enlaçar das proteínas é senão a adopção de uma conformação proteica mais estável; que consiste, neste caso, em várias estruturas alfa-hélice. Este enrolamento uma na outra encurta a distância entre a vesícula e a membrana citoplasmática.

(4) Quando estas duas membranas se tocam, dá-se a fusão entre elas.

(5) Após a exocitose, um complexo proteico vem quebrar as ligações entre as proteínas-laço (snare), reformando a vesícula que volta para a célula pronta a ser “preenchida” com o neurotransmissor em causa.

NOTA: As vesículas só se fundem com a membrana citoplasmática na presença de iões cálcio (Estado Activo). Quando a despolarização chega aos terminais dos axónios, os portões de cálcio são abertos, havendo fluxo desses iões.

Sinapse Neuro-Muscular



Para que haja movimento muscular, por exemplo, existe um “caminho” que a informação tem que percorrer. Partindo do potencial de acção que nasceu num neurónio, este potencial tem um efeito na junção dos terminais dos axónios com a superfície das células musculares. As vesículas pré-sinápticas alinham-se em zonas activas. Nesta junção, mantida firme por uma lâmina basal rica em acetil colinesterase, a superfície de exposição do axónio é vasta assim como a membrana do músculo, que se encontra dobrada para uma maior recepção dos neurotransmissores. O neurotransmissor usado no fenómeno é a acetilcolina. Este fenómeno é mais aprofundado no capítulo da contracção muscular.

NOTA2: ESTA VERSÃO NÃO CONTEMPLA TRASDUÇÃO NEM REGULAÇÃO GENÉTICA DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA

Modalidades sensoriais

Os receptores sensoriais detectam estímulos como o tacto, som, luz, frio e calor. Estes receptores podem ser classificados como:

- **Mecanoreceptores** – detectam a compressão mecânica ou o estiramento do receptor ou dos tecidos adjacentes;
- **Termoreceptores** – detectam alterações de temperatura: alguns detectam frio, outros calor;
- **Nocioreceptores** – detectam danos físicos ou químicos que ocorrem nos tecidos;
- **Receptores electromagnéticos** – detectam a luz que incide na retina dos olhos;
- **Quimiorreceptores** – detectam o gosto na boca, o cheiro, o nível de oxigénio no sangue arterial, a osmolalidade nos fluidos corpóreos, a concentração de CO₂ e outros factores que compõem a química do corpo.

Cada tipo de receptor é sensível a um tipo de estímulo para o qual é altamente especializado e, ao mesmo tempo, é praticamente insensível a outros tipos de estímulos sensoriais. A especificidade sensorial resulta de modificações de estruturas celulares, ou seja, da especialização e adaptação de células epiteliais (epiderme-derme, tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos), células nervosas ou musculares.

Cada um dos principais tipos de sensibilidade que experimentamos – dor, tacto, visão, som... - é denominado **modalidade sensorial**. As diferentes fibras nervosas transmitem diferentes modalidades da sensação por terminarem numa zona específica do SNC, que determina o tipo de sensação percebida. Assim, as fibras nervosas têm especificidade para transmitir apenas uma modalidade de sensação.

Qualquer que seja o estímulo que excite o receptor, o seu efeito imediato é mudar o potencial eléctrico da membrana. Esta alteração de potencial é chamada **potencial receptor**. Este potencial pode ser provocado por uma deformação mecânica (distende a membrana e abre os canais iónicos), por aplicação de uma substância química (que provoca a abertura dos canais), por alteração da temperatura da membrana (que altera a sua permeabilidade) ou pelos efeitos da radiação electromagnética (como nos receptores da retina em que a permeabilidade da membrana do receptor é alterada pela luz).

O potencial do receptor tem de se elevar acima de um limiar para desencadear potenciais de acção na fibra nervosa ligada a este. Quanto mais o potencial do receptor se eleva acima deste limiar, maior se torna a frequência dos potenciais de acção na fibra aferente.

A estimulação muito intensa do receptor provoca progressivamente menos e menos aumentos adicionais no número de potenciais de acção. Isto permite que o receptor seja sensível a um estímulo muito fraco e ainda assim não atinja a frequência máxima de disparo até que o estímulo seja extremo, o que possibilita que o receptor tenha uma gama ampla de resposta.

Os receptores sensoriais possuem a capacidade de se adaptarem a um estímulo constante, depois de um certo período de tempo (numa fase inicial o receptor gera impulsos com elevada frequência que vai diminuindo ao longo do tempo, embora se mantenha o estímulo). Alguns mecanoreceptores têm a capacidade de se adaptarem mais rapidamente e a estímulos mais intensos do que outros. Ainda alguns outros tipos de receptores como os quimiorreceptores e os receptores da dor demoram muito mais tempo ou até nunca se adaptam completamente. É ainda importante salientar que os receptores de adaptação lenta permitem detectar continuamente a intensidade de um estímulo e que os receptores de adaptação rápida permitem uma detecção eficaz das alterações da intensidade de um estímulo.

A ampliação da intensidade do sinal gerado pelo estímulo pode ser conseguida de duas formas:

- **Amplificação espacial:** o aumento da intensidade do sinal é conseguido através da utilização progressiva de uma maior quantidade de fibras ao longo da sua condução;
- **Amplificação temporal:** é conseguida aumentando a frequência dos impulsos nervosos em cada fibra.

Sentidos químicos – Gustação e Olfacção

Todas as células são normalmente banhadas por compostos químicos que podem funcionar como substâncias nutritivas ou tóxicas ou servir como sinalizadores que estabelecem uma comunicação entre o meio externo e o SNC. Os mediadores químicos podem entrar no corpo via ingestão oral ou nasal, contactar com a pele ou ser inalados ou difundidos desde a superfície através de muco, saliva, lágrimas, líquido cérebro-espinal ou plasma sanguíneo.

Tanto a gustação como a olfacção são mediadas por sinalizadores químicos. Também os corpos carotídeos que medem os níveis de O_2 , CO_2 e pH no sangue são quimiorreceptores.

A Gustação

A gustação é principalmente uma função dos botões gustatórios que se encontram na boca. No entanto o sentido do paladar é também influenciado pelo olfacto e pelos sensores de tacto presentes na boca.

Receptores sensoriais da gustação

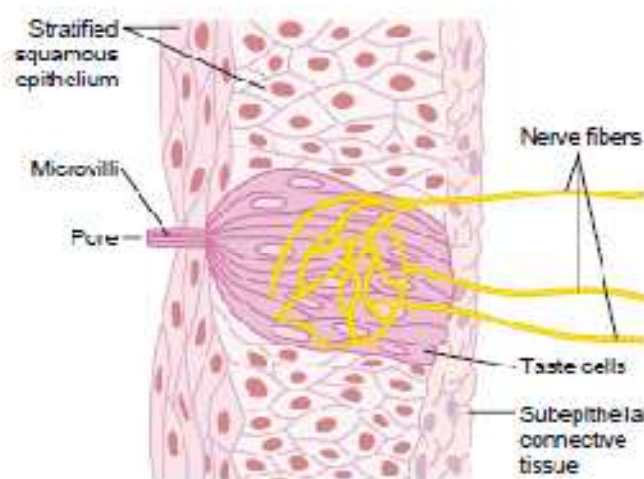
Existem pelo menos 13 receptores químicos nas células gustatórias: 2 para o sódio, 2 para o potássio, 1 para o cloreto, 1 para a adenosina, 1 para a inosina, 2 para doce, 2 para amargo, 1 para o glutamato e 1 para o ião hidrogénio.

As sensações primárias da gustação são:

- **Azedo:** causado pelos ácidos, ou seja, pela concentração de H^+ ;
- **Salgado:** causado pela presença de sais ionizados, principalmente pelos catiões como o sódio;

- **Doce:** não é induzido por uma única categoria de substâncias químicas. Pode ser provocado pelas seguintes substâncias: açúcares, glicóis, álcoois, aldeídos, cetonas, amidos, alguns aminoácidos, proteínas pequenas... A maioria dos compostos que induzem esta sensação são orgânicos;
- **Amargo:** não é induzido por nenhum tipo de agente químico, mas as substâncias que provocam o gosto amargo são quase exclusivamente orgânicas. As macromoléculas orgânicas de cadeia longa azotada e os alcalóides são exemplos de substâncias com gosto amargo.
- **Unami:** o gosto “unami” (palavra japonesa) descreve uma sensação de gosto prazerosa diferente das outras quatro. É o gosto predominante dos alimentos com L-glutamato.

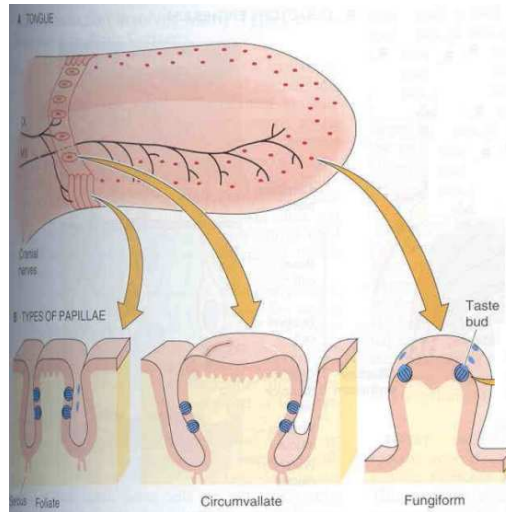
Existe um limiar de concentração de substância sinalizadora para a estimulação dos receptores gustativos que difere entre receptores e entre sensações gustatórias.



Botão gustatório

O **botão gustativo** é composto por aproximadamente 50 células epiteliais modificadas, algumas das quais são células de sustentação, e as outras são **células gustativas** (que são continuamente substituídas por divisão mitótica e especialização das células epiteliais que as envolvem). As células gustativas mais maduras encontram-se portanto mais próximas do centro do botão. As extremidades externas das células gustativas encontram-se organizadas em torno de um poro gustativo. No seu ápice, encontram-se muitas **microvilosidades** que são projectadas para fora, através do poro. Estas microvilosidades constituem a superfície receptora para o gosto.

Entrelaçados em torno dos corpos das células gustativas encontram-se redes de ramificações dos terminais das **fibras nervosas gustatórias** que são estimuladas pelas células gustativas. Debaixo da membrana plasmática destas células, próximo das fibras, encontram-se um grande número de vesículas que se acredita conterem neurotransmissores.



Tipos de papilas da língua

Os botões gustatórios encontram-se em três tipos de papila na língua:

- **Papilas circunvaladas:** que formam uma linha em V na superfície posterior da língua;
- **Papilas fungiformes:** encontram-se sobre a superfície anterior da língua;
- **Papilas foliáceas:** localizam-se nas dobras ao longo das superfícies laterais da língua.

A maior parte dos botões gustatórios respondem principalmente a um dos cinco estímulos gustatórios primários quando a substância identificada está em baixa concentração. No entanto, em altas concentrações, a maioria dos botões pode ser excitada com dois ou mais estímulos gustatórios primários.

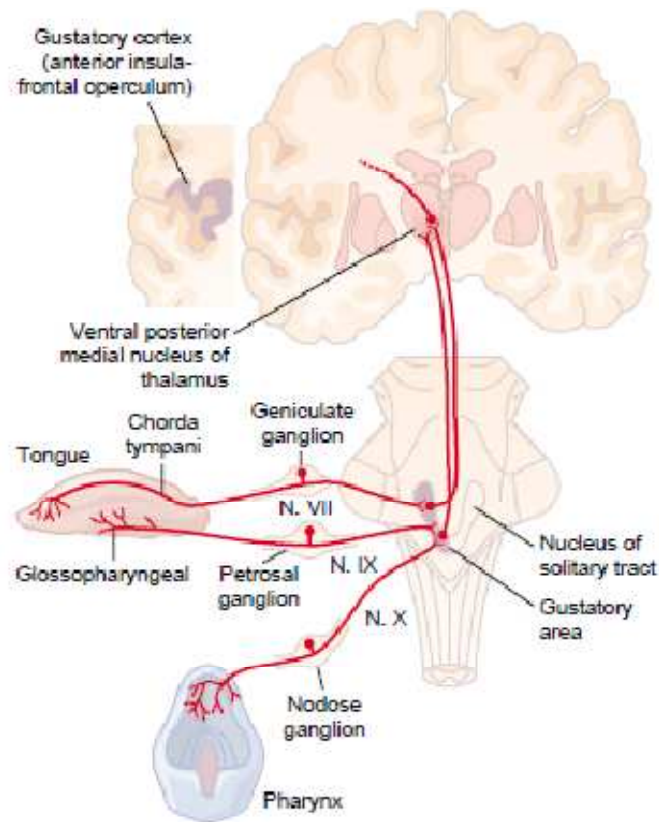
A estimulação dos botões gustatórios processa-se através da aplicação da substância nos pelos gustatórios (microvilosidades das células gustativas) que causa uma perda parcial do potencial negativo da membrana da célula – a membrana torna-se despolarizada.

A interacção entre a substância estimuladora e as vilosidades dá-se a maior parte das vezes através de **receptores de membrana** aos quais estas substâncias se ligam desencadeando a abertura dos canais iónicos possibilitando a entrada de iões sódio e hidrogénio. A substância estimuladora é então retirada das vilosidades pela saliva. Isto acontece por exemplo para as sensações salgada e azeda.

Por outro lado, para as sensações de doce e amarga, o receptor proteico ao qual a substância estimuladora se liga, liberta no citoplasma da célula gustativa substâncias transmissoras secundárias que desencadeiam a reacção de libertação dos neurotransmissores.

Assim, o tipo de receptor proteico em cada vilosidade determina o tipo de gosto que é percebido.

Vias do tracto gustativo



Transmissão dos sinais gustativos para o SNC

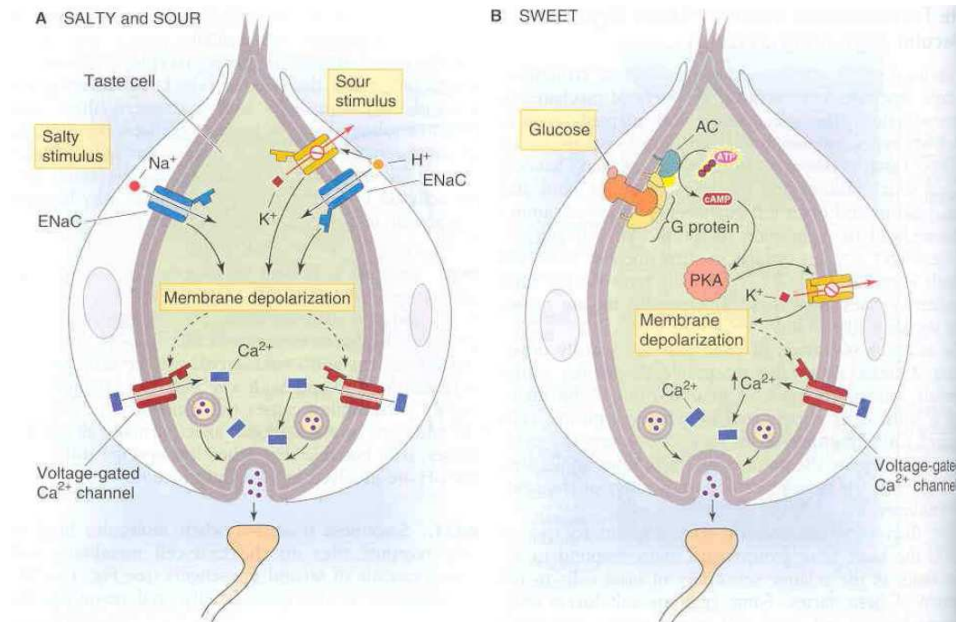
Os impulsos gustativos oriundos dos dois terços anteriores da língua passam inicialmente no **nervo lingual** e depois através do **ramo corda do tímpano** do nervo facial e finalmente, pelo **tracto solitário no tronco cerebral**.

As sensações gustatórias provenientes da parte posterior da língua (e outras regiões posteriores da boca e garganta) são transmitidas através do nervo glossofaríngeo para o tracto solitário. Outros sinais gustativos são ainda transmitidos através do nervo vago para o tracto solitário.

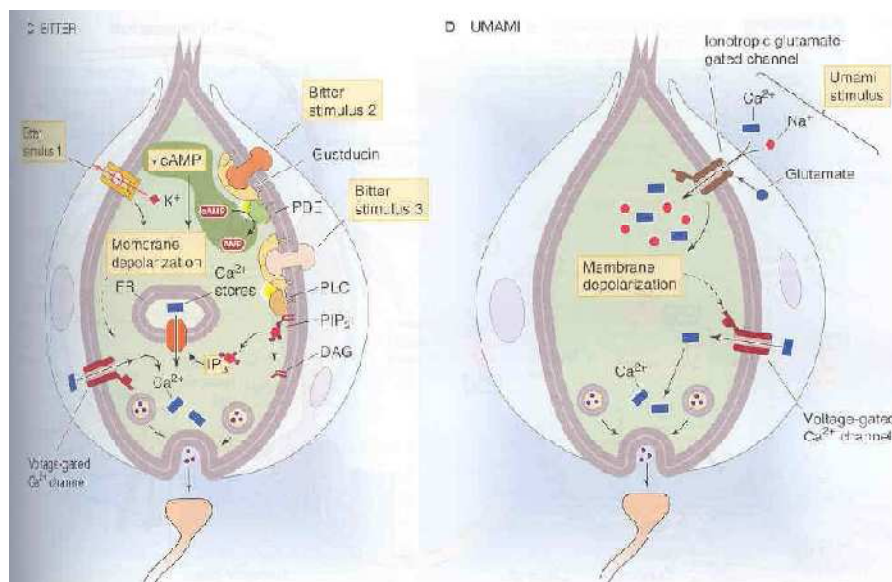
Todas as fibras gustativas fazem sinapses nos núcleos do tracto solitário no tronco cerebral. Estes núcleos contêm os neurónios de segunda ordem que se projectam para o núcleo ventral pósteromedial do tálamo. Aqui, os neurónios de terceira ordem projectam-se para a extremidade inferior do giro pós-central no córtex cerebral parietal, onde penetram na fissura silvana e na área insular opercular. É de salientar que as vias gustativas ocorrem paralelamente às vias somatossensoriais da língua.

Alguns reflexos gustatórios são directamente transmitidos do tracto solitário, através do tronco cerebral, para os núcleos salivares superior e inferior e essas áreas transmitem os sinais para as glândulas submandibular, sublingual e parótidas, auxiliando no controle da secreção de saliva durante a ingestão e digestão dos alimentos.

Estimulação dos receptores



- O **sabor salgado** é mediado por um canal epitelial de Na⁺ que é sensível à amilorida. O **azedo** é mediado por iões H⁺ que atravessam o mesmo canal, ou por efeito do pH baixo que inativa os canais de potássio. A despolarização resultante da entrada de Na⁺ ou de H⁺ leva à abertura dos canais de cálcio, aumentando a concentração de cálcio intracelular, o que leva à libertação dos transmissores.
- Para a **sensação de doce**, a glicose liga-se a um receptor proteico transmembranar que activa a proteína G, que por sua vez promove a acção da AC, aumentando assim a concentração de cAMP. A cAMP activa a PKA, que fecha então os canais de potássio. A despolarização resultante leva à abertura dos canais de cálcio, levando à libertação dos transmissores do sinal de sensação do sabor.



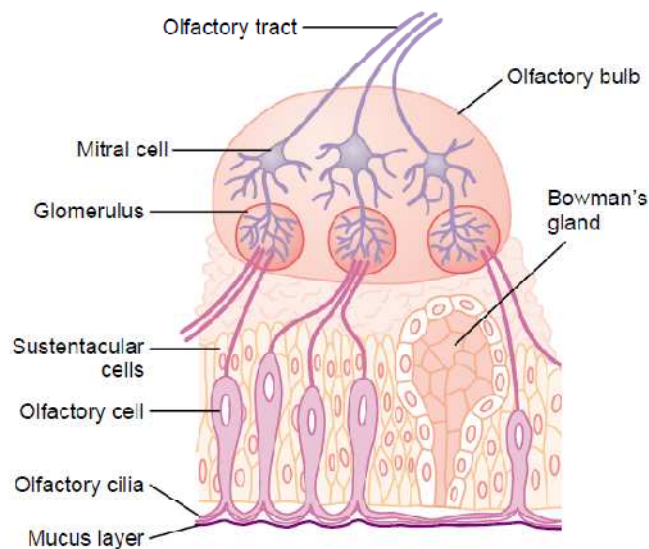
- As **substâncias amargas** podem actuar de três formas: (1) um composto amargo inactiva directamente os canais de K^+ e a despolarização resultante leva à abertura dos canais de cálcio e à libertação; (2) o ligando liga-se à proteína transmembranar qua activa uma proteína G chamada gustodocina que estimula a fosfodiesterase (quebra a ligação fosfodiéster da cAMP cuja diminuição peovoca adespolarização da membrana e a abertura dos canais de cálcio); (3) o ligando liga-se a uma proteína transmembranar acoplada a uma proteína G que activa a fosfolipase C aumentando a concentração de IP_3 que provoca libertação do Ca^{2+} armazenado na célula, que por sua vez leva à libertação dos transmissores.
- Para o **sabor unami**, o glutamato liga-se a um canal de cationes não selectivo, activando-o. A despolarização resultante leva à abertura dos canais de cálcio e à consequente libertação dos transmissores.

AC, adenil ciclase; AMP, adenosina monofosfato; cAMP, adenosina monofosfato cíclica; DAG, diacilglicerol; IP_3 , inositol 1,4,5-trifosfato; PDE, fosfodiesterase; PIP_2 fosfatidil inositol 4,5 bifosfato; PLC fosfolipase C

A olfacção

Receptores olfactivos

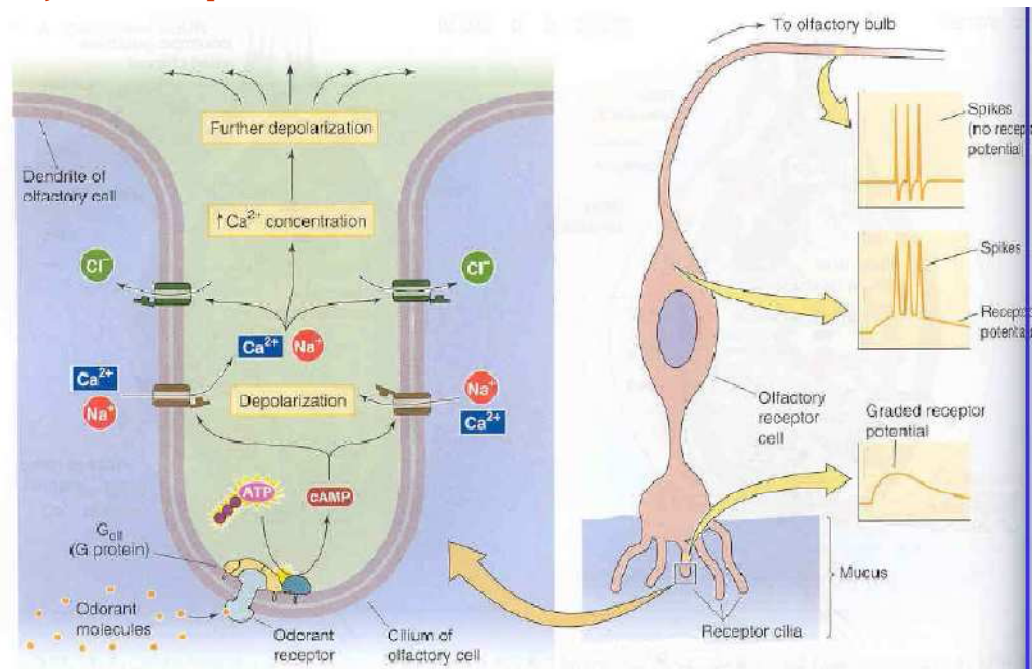
As células receptoras para o olfacto são as **células olfactivas** que são neurónios bipolares derivados do SNC. Estas encontram-se no **epitélio olfactivo** entre as células de sustentação. A sua superfície apical apresenta cílios ou pelos olfactivos que se projectam para o muco que recobre a superfície interna da cavidade nasal. São estes cílios que respondem ao odor e estimulam as células olfactivas. Entre estas células encontram-se ainda pequenas **glândulas de Bowman**, que secretam o muco na superfície da **membrana olfactiva**.



Organização da membrana olfactiva e do bulbo olfactivo, e ligações entre o tracto olfactivo

A membrana olfactiva recobre uma grande área das fossas nasais, apresentando ainda algumas invaginações. Dado que esta via nervosa está muito directamente exposta, a existência de uma camada de muco sobre o terminal receptor confere uma vantagem de protecção contra vírus e bactérias. Esta protecção é acrescida pelo facto de aí existirem dissolvidos, uma variedade de glicosaminoglicanos, proteínas, anticorpos, proteínas receptoras de odorantes, enzimas e vários sais.

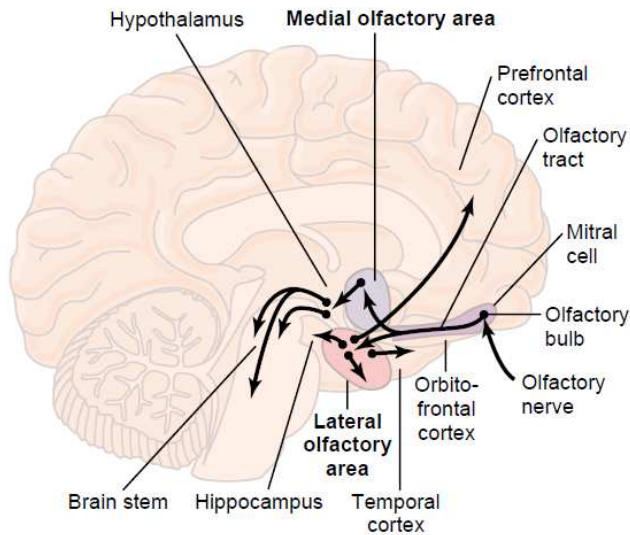
Estimulação dos receptores olfactivos



A estimulação das células olfactivas ocorre nos seguintes passos:

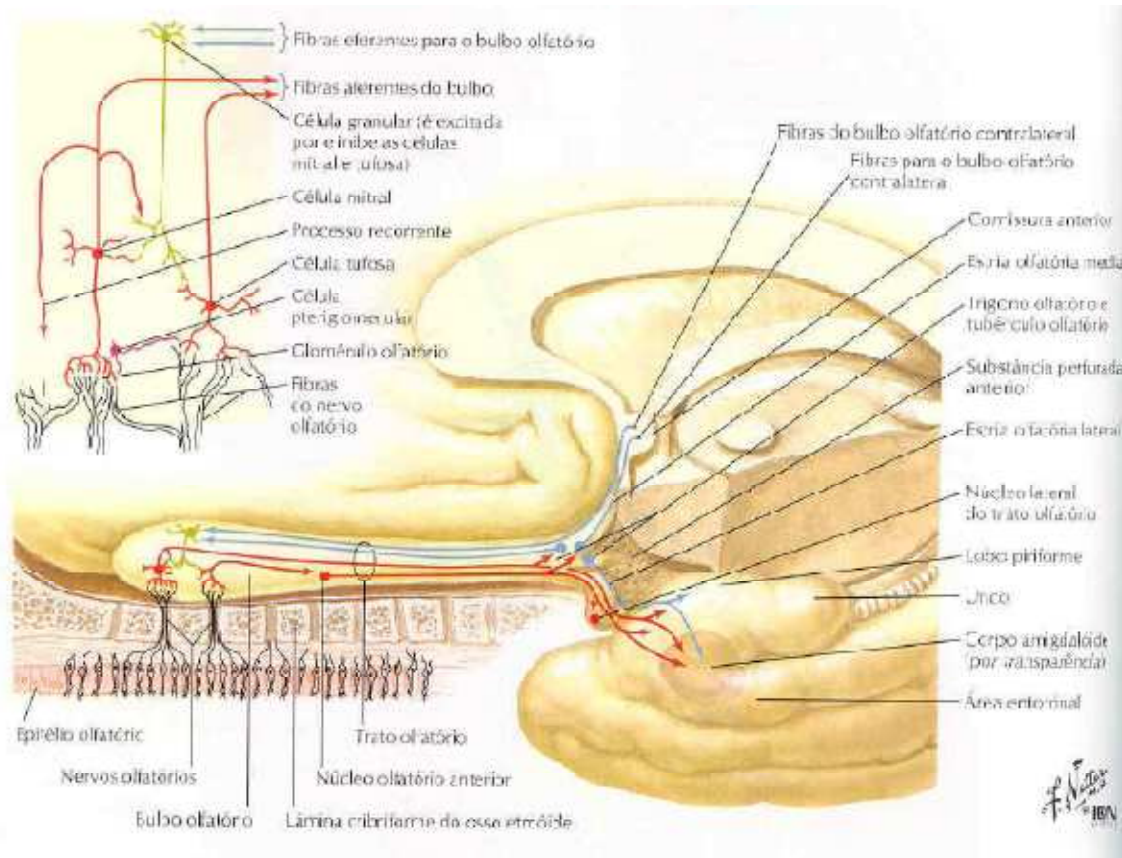
- Activação da proteína receptora pelo odorante, que por sua vez activa o complexo proteico G;
- O complexo G por sua vez activa moléculas de adenil ciclase;
- A adenil ciclase sintetiza a formação de mais cAMP;
- A cAMP estimula a abertura de canais de sódio o que provoca uma despolarização da membrana, excitando o neurónio olfactivo e transmitindo potenciais de acção para o SNC.

Vias neuronais do sistema olfativo



Ligações neuronais do sistema olfativo

O **bulbo olfativo** e o **trato olfativo** consistem numa protuberância de tecido cerebral da base do cérebro e encontram-se separados da cavidade nasal pela lâmina crivosa através da qual passam vários nervos da membrana olfactiva que se ligam ao bulbo olfativo na cavidade craniana. As células olfactivas na membrana olfactiva e o bulbo olfativo encontram-se intimamente ligados através de axónios que terminam em estruturas globulares dentro do bulbo denominadas **glomérulos**. Cada glomérulo é também a terminação para as dendrites de células do próprio bulbo olfativo (células mitraes e células tufozas). Estas células recebem o sinal das células olfactivas e propagam-no para o trato olfativo, que o transmite então para níveis mais elevados do SNC.

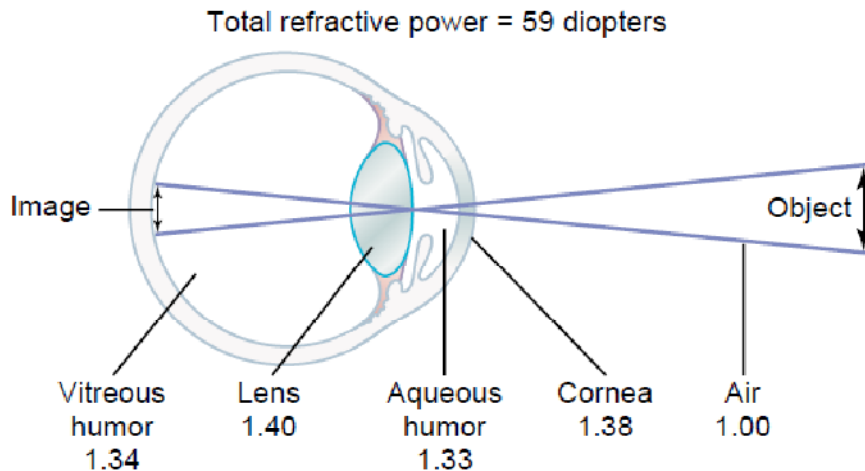


A visão

O olho: constituição e função

O olho é opticamente equivalente a uma máquina fotográfica. Possui um sistema de lentes, um sistema de abertura variável, e a **retina** que corresponde ao filme. O sistema de lentes do olho é composto por quatro superfícies refractivas que podem ser consideradas como uma única lente para efeitos práticos. No entanto cerca de dois terços dos 59 diópteros de poder refractor do olho são conferidos pela **córnea** (e não pelo sistema de lentes descrito) que tem um índice de refração marcadamente diferente do ar.

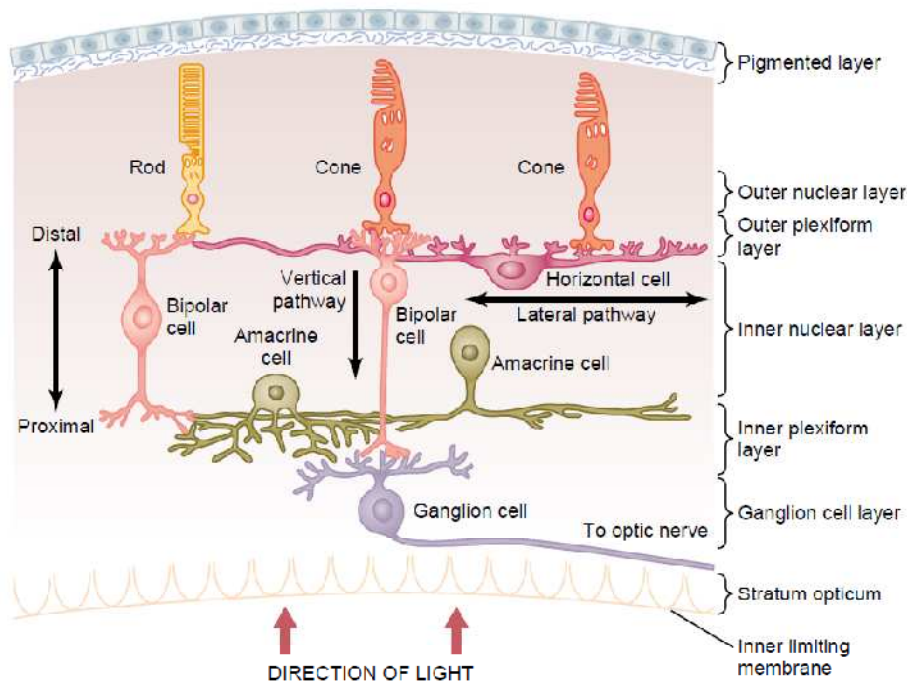
A importância da lente do olho é que, em resposta a sinais nervosos do cérebro, a sua curvatura pode ser aumentada marcadamente efectuando a denominada acomodação que permite aumentar o poder refractor do olho.



Poder refractivo do olho

O sistema de lentes do olho foca uma imagem na retina, invertida em relação ao objecto. No entanto, o cérebro percebe os objectos na posição correcta apesar da posição invertida na retina porque o cérebro está concebido para considerar uma imagem invertida como normal.

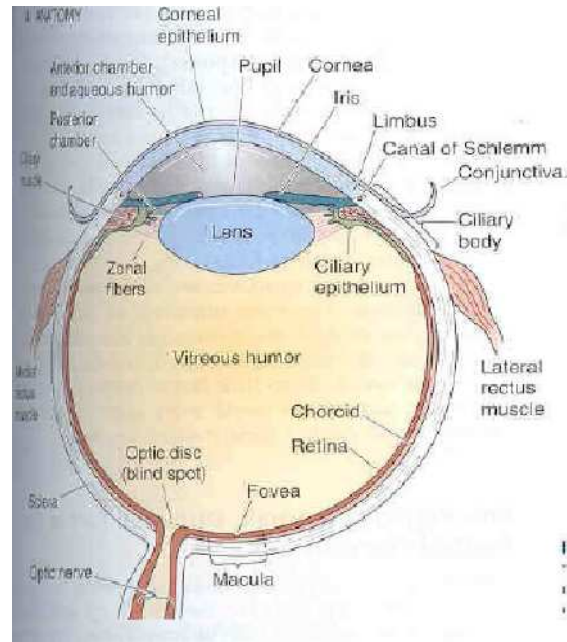
A retina é a porção do olho sensível à luz que contém os fotorreceptores: os **cones** (responsáveis pela percepção das cores) e os **bastonetes** (principalmente responsáveis pela visão a preto e branco e em ambientes mais escuros). Quando algum destes receptores é excitado, os sinais são transmitidos através de camadas sucessivas de neurónios na própria retina e finalmente através das fibras do nervo óptico e do córtex cerebral.



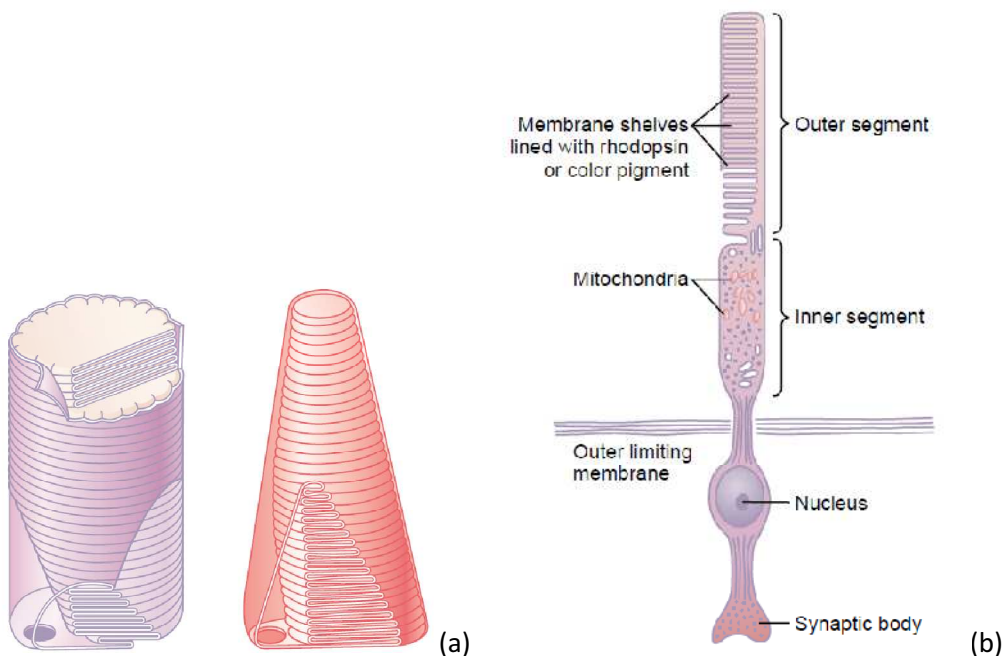
Estrutura da retina

A retina encontra-se organizada em camadas do exterior para o interior:

- Camada pigmentada;
- Camada contendo as extensões dos cones e dos bastonetes para a camada pigmentada;
- Camada nuclear externa contendo os corpos celulares dos cones e bastonetes;
- Camada plexiforme externa;
- Camada nuclear interna;
- Camada plexiforme interna;
- Camada gangliônica;
- Camada das fibras do nervo óptico;
- Camada interna limitante.



A luz passa no **sistema de lentes** do olho e depois pelo **humor vítreo**, e entra na **retina** pelo lado interior, isto é, passa primeiro pelas células gangliônicas e pelas camadas nucleares e plexiformes antes de atingir os bastonetes e os cones.

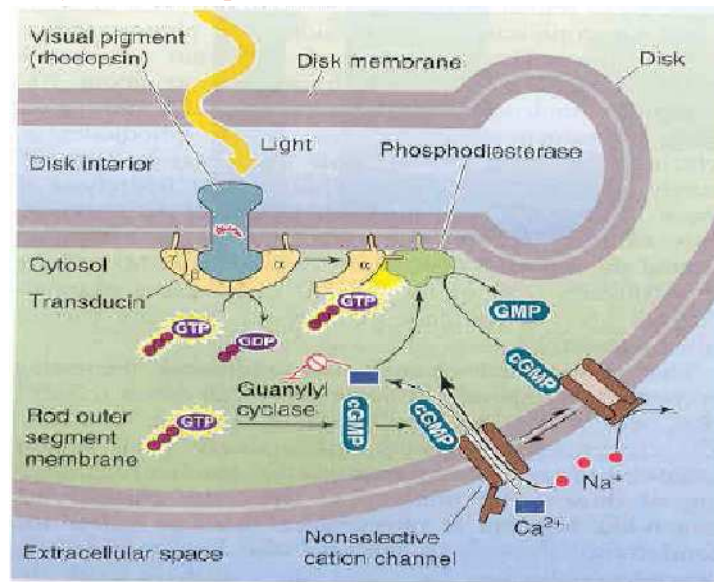


(a) estrutura dos bastonetes e cones; (b) componentes essenciais de um fotorreceptor

Como se mostra na figura (b) as principais estruturas dos fotorreceptores são o **segmento exterior**, o **segmento interior**, o **núcleo** e o **corpo sináptico**. O fotoquímico sensível à luz encontra-se no segmento exterior.

Os cones e os bastonetes contêm invaginações da membrana que formam os denominados **discos**. Tanto os cones como os bastonetes contêm proteínas conjugadas, situadas nas membranas dos discos, que se decompõem com a exposição à luz e nesse processo excitam as fibras nervosas que saem do olho. O **composto foto-sensível** para os bastonetes é a **rodopsina** e para os cones são os denominados **pigmentos dos cones** e têm poucas diferenças entre a sua composição.

Mecanismo de excitação dos receptores



Cascata de reacções originada pela activação da rodopsina.

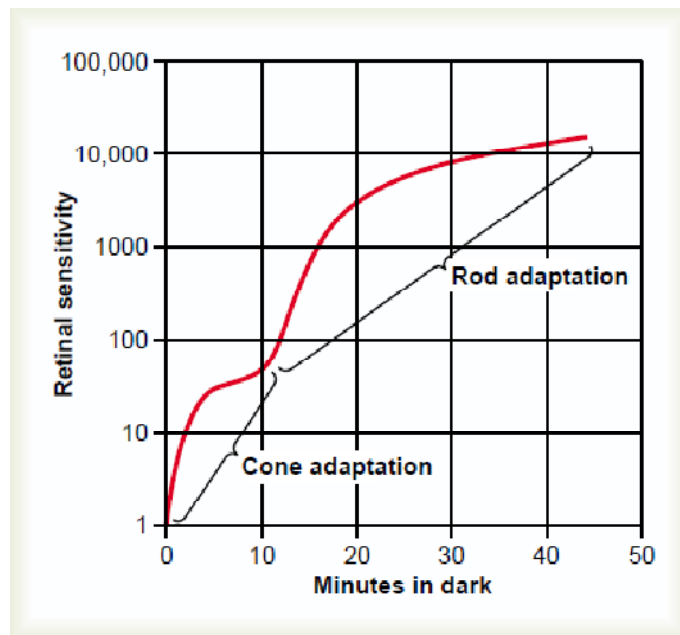
Mecanismo de decomposição da rodopsina e diminuição da condutância do sódio na membrana:

- O fóton incide na rodopsina tornando-a activa;
- A rodopsina activada activa várias moléculas de transducina (presente de forma inactiva nas membranas dos bastonetes);
- A transducina activada activa por sua vez várias moléculas de fosfodiesterase;
- A fosfodiesterase hidrolisa moléculas de guanosina monofosfato cíclica (cGMP) que se encontravam ligadas ao canal de sódio e o mantinham aberto. Várias centenas de canais se fecham para cada molécula inicial de rodopsina;
- Em cerca de um segundo, a rodopsina-cinase inactiva a rodopsina activada, e a cascata inteira reverte ao estado normal com canais de sódio abertos.

Para as restantes proteínas foto-sensíveis presentes nos receptores o processo de excitação é semelhante, originando-se uma **cascata de reacções** que levam à activação da fosfodiesterase que

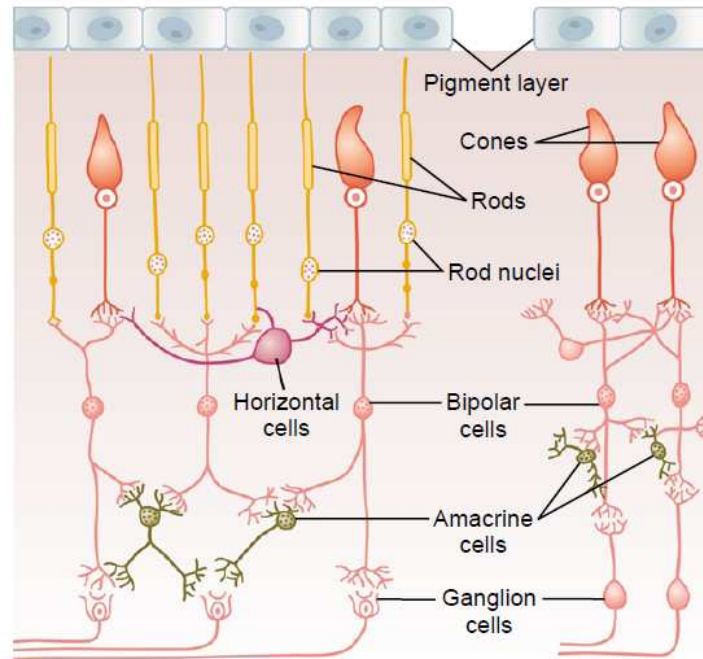
decompõe a cGMP. Este composto é essencial para manter os canais de sódio abertos logo a sua decomposição leva ao fecho destes canais e ao consequente aumento do $[Na^+]$ intracelular. Gera-se assim um **potencial de receptor hiperpolarizante** (mais negativo que o potencial de repouso).

Na percepção das cores estão envolvidas apenas três proteínas foto-sensíveis presentes nos cones que se designam por pigmentos sensíveis ao vermelho, ao verde ou ao azul. Cada cone tem apenas um pigmento, pelo que é selectivamente sensível a uma cor. Os três tipos de pigmentos apresentam um espectro de absorvância diferente na zona do visível. Assim para um dado comprimento de onda neste intervalo, a estimulação dos três tipos de cones vai ser distinta. As proporções de estimulação dos mesmos vão determinar a cor interpretada pelo cérebro.



Adaptação dos fotorreceptores ao escuro.

A adaptação à luz existente no ambiente é feita através da alteração da sensibilidade dos bastonetes e dos cones ao estímulo. Assim, quando há exposição a um ambiente escuro, a concentração das substâncias foto-sensíveis nos receptores aumenta para permitir uma melhor detecção dos estímulos luminosos. Por outro lado, a exposição a um ambiente bem iluminado leva a que a concentração destas substâncias diminua. É de salientar que os cones têm uma velocidade de adaptação à intensidade luminosa superior à dos bastonetes.



Organização neuronal da retina: área periférica à esquerda e área foveal à direita

Os diferentes tipos de células neuronais na retina são:

- **Fotorreceptores** – os bastonetes e os cones que transmitem sinais para a camada plexiforme externa, onde estabelecem sinapses com células bipolares e células horizontais;
- **Células horizontais** – transmitem sinais horizontalmente na camada plexiforme externa dos bastonetes e cones para as células bipolares;
- **Células bipolares** – transmitem sinais verticalmente dos cones e bastonetes e das células horizontais para a camada plexiforme interna, onde estabelecem sinapses com as células ganglionares e com as células amácrinas;
- **Células amácrinas** – transmitem sinais em duas direcções, ou directamente das células bipolares para as ganglionares, ou horizontalmente dentro da camada plexiforme dos axónios das células bipolares para as dendrites das células ganglionares ou para outras células amácrinas;
- **Células ganglionares** – transmitem sinais que saem da retina através do nervo óptico até ao cérebro.

A retina apresenta duas zonas distintas: a **zona foveal** (localizada no centro da retina e com pequena área) em que existem apenas cones com forma alongada e que permite uma visão mais detalhada e precisa; e a **zona periférica** em que existem os dois tipos de receptores.

A transmissão do sinal na zona foveal (na imagem à direita) é mais directa pelo que o sinal passa por três células: cone, bipolar e célula ganglionar. Para além disto, as células horizontais transmitem sinais inibitórios na camada plexiforme externa e as células amácrinas na membrana plexiforme interna.

Biologia Funcional II 2009/2010

Na zona periférica, o sinal é passa através de quatro células: cone ou bastonete, bipolar, amácrina e ganglionar. As células horizontais e amácrinas promovem conectividade lateral entre as restantes células criando uma rede neuronal.

Na retina, como ocorre **hiperpolarização** dos receptores, a transmissão do sinal ocorre por **condução eléctrica** através do citoplasma e não por potenciais de acção da membrana. Nas sinapses nervosas a transmissão do sinal é ocorre pela libertação de neurotransmissores.

A inibição lateral que ocorre por acção das células horizontais e das amácrinas, ajuda a assegurar uma transmissão dos sinais visuais para o cérebro com os padrões de contraste apropriados.

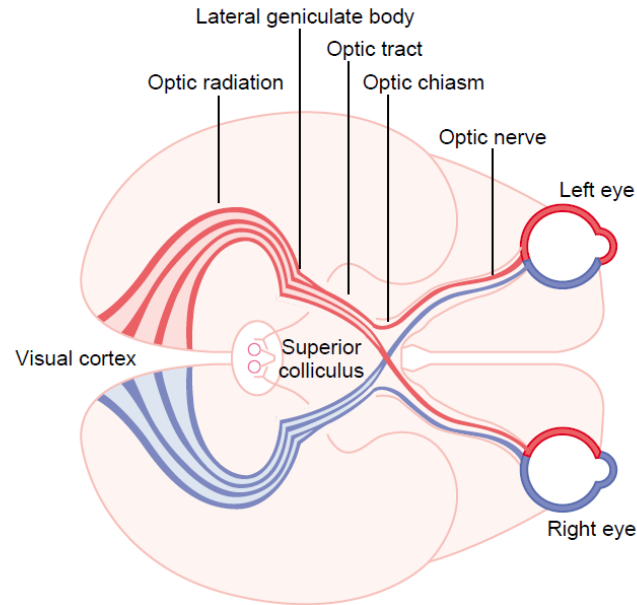
Existem três tipos de células ganglionares:

- **Células W** – têm pequenas dimensões (menos de $10\mu\text{m}$) e transmitem sinais a baixa velocidade (8m/s). Recebem estímulo dos bastonetes através das células bipolares e amácrinas. São especialmente sensíveis na detecção de movimento direccionado no campo de visão e desempenham um papel importante na visão em condições de obscuridade.
- **Células X** – são as que existem em maior número, com um tamanho médio (entre 10 e $15\mu\text{m}$) e transmitem sinais a velocidade média (14m/s). É através destas células que os detalhes da imagem são transmitidos. São responsáveis pela visão das cores pois recebem sinais dos cones.
- **Células Y** – são as maiores células ganglionares ($35\mu\text{m}$) e transmitem o sinal a uma velocidade elevada (50m/s ou mais). São as que existem em menor quantidade pelo que as suas dendrites abrangem grandes áreas da retina. Respondem a mudanças rápidas na imagem visual enviando sinais em pulsos por apenas fracções de segundo. Transmitem o sinal ao SNC quase instantaneamente quando ocorre algum novo evento visual, mas sem muita definição.

São os axónios das células ganglionares que formam as fibras longas do nervo óptico que se dirigem para o cérebro. Como o sinal percorre uma distância muito grande, a condução eléctrica já não seria adequada como método de transmissão. As células ganglionares transmitem os seus sinais por meio de **potenciais de acção repetitivos**. Estas células, mesmo não sendo estimuladas, já transmitem impulsos contínuos, aos quais se sobrepõem os impulsos resultantes da estimulação visual.

Vias visuais

Os sinais visuais saem da retina através do **nervo óptico**. No **quiasma óptico**, as metades nasais das fibras do nervo óptico cruzam-se para lados opostos onde se unem a fibras das retinas temporais para formar os **tractos ópticos**. As fibras de cada tracto ótico, por sua vez, fazem sinapse no núcleo **geniculado dorsolateral do tálamo** e, daí, as fibras projectam-se por meio da radiação óptica para o córtex visual primário (que se encontra na fenda calcarina do lobo occipital).



Vias visuais dos olhos ao córtex visual.

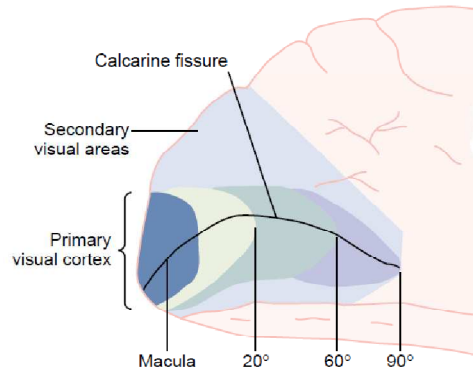
As fibras visuais projectam-se ainda para outras zonas mais antigas do cérebro:

- Núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo que têm a função de controlar os ritmos circadianos que sincronizam as funções fisiológicas do organismo com a noite e o dia;
- Núcleos pretectais para desencadear movimentos reflexos dos olhos para focar objectos e activar o reflexo fotomotor;
- Colículo superior para controlar movimentos direccionais rápidos dos olhos;
- Núcleo geniculado ventrolateral do tálamo para ajudar a controlar algumas funções comportamentais do corpo.

Córtex visual

O córtex visual divide-se em **córtex visual primário** e **áreas visuais secundárias**.

O córtex visual primário é a zona terminal dos sinais visuais directos. As áreas visuais secundárias (ou áreas de associação), situam-se lateral, anterior, superior e inferiormente ao córtex visual primário e é para aqui que são transmitidos os sinais secundários para análise dos significados visuais.



Córtex visual na área da fissura calcarina do córtex occipital medial.

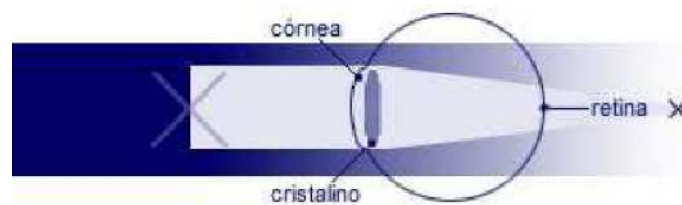
Padrões neuronais de estimulação durante análise da imagem visual (no córtex visual)

- **Análise de contrastes:** Os receptores retinianos adjacentes estimulados igualmente inibem-se mutuamente, mas em qualquer borda da cena visual onde haja mudança de luminosidade, os receptores são estimulados com mais ou menos intensidade consoante o contraste da imagem. Assim, o padrão de excitação dos neurónios do córtex visual primário corresponde aos contrastes da imagem.
- **Deteção da orientação das linhas de borda:** O córtex visual primário detecta não só as linhas de borda da imagem (como referido no ponto anterior) mas também a orientação dessas mesmas linhas. Para cada uma das orientações de uma linha, são estimulados conjuntos de células neuronais específicas que são denominadas células simples.
- **Deteção da orientação vertical ou horizontal das linhas:** alguns neurónios (células complexas) respondem a linhas que estão orientadas na mesma direcção mas não são específicas para a posição. Isto quer dizer que mesmo que a linha esteja em movimento no campo visual, se a sua direcção permanecer, estes neurónios ainda serão estimulados.
- **Deteção de comprimentos, ângulos e outras formas:** alguns neurónios (camadas externas do córtex primário e algumas áreas secundárias) são estimulados apenas por formas visuais específicas (comprimentos específicos, ângulos, formas...).
- **Deteção de cores:** as cores são detectadas do mesmo modo que as linhas, ou seja, por meio de contrastes de cores que estimulam os neurónios das áreas secundárias.

Deficiências visuais

- **Presbiopia:** mais conhecida como vista cansada, não é propriamente um problema de refração nem um defeito de visão. É simplesmente uma evolução natural da vista que se traduz na dificuldade de acomodação da lente à focagem. A elasticidade do cristalino vai reduzindo com o avançar da idade, provocando um recuo cada vez maior do ponto de focagem. Correção: uso de lentes que não distorçam a percepção ao longe.

- **Astigmatismo:** é devido a uma irregularidade na curvatura da córnea. A imagem recolhida é desfocada porque os raios luminosos não são reflectidos num só ponto sobre a retina, dando origem a uma visão imperfeita. Correção: uso de lentes concebidas para corrigir a irregularidade da curvatura da córnea – os raios luminosos passam a incidir num ponto preciso sobre a córnea dando uma percepção nítida da imagem.
- **Miopia:** aparece quando a córnea e o cristalino exercem um grande desvio sobre os raios luminosos. Estes, por consequência, formam uma imagem nítida num ponto que se situa mais à frente da retina em vez de a formar exactamente na sua superfície, desfocando a percepção ao longe. Correção: utilização de lentes divergentes que fazem recuar até à superfície da retina o ponto onde os raios luminosos devem reflectir, para que estes possam dar origem a uma imagem nítida.
- **Hipermetropia:** a córnea e o cristalino exercem um desvio muito débil sobre os raios luminosos. Estes, por consequência, focam a imagem num ponto que se situa mais atrás da retina e não na sua superfície. Assim as imagens ao perto parecem desfocadas. Correção: uso de lentes convergentes.



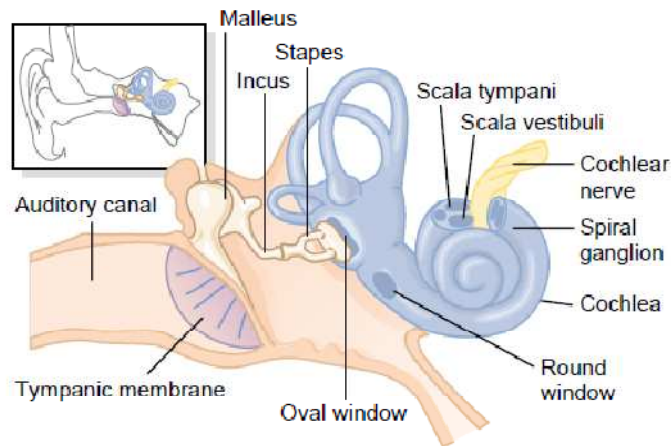
A audição

O ouvido: constituição e funcionamento

A **membrana timpânica** encontra-se ligada a um conjunto de ossículos, que condizem o som através da orelha média até à **cóclea** (orelha interna). O **martelo** é o ossículo ligado à **membrana do tímpano** e ligado na extremidade mais interna à **bigorna** que por sua vez se encontra ligada ao **estribo**. O estribo está em contacto com as membranas do canal auditivo na **janela oval** e transmite a vibração sonora para esse mesmo canal.

O ponto em que o martelo está ligado à membrana timpânica encontra-se constantemente esticado pelo **músculo tensor do tímpano**, que mantém a membrana esticada, o que permite uma menor perda do sinal auditivo na transmissão da membrana para o ossículo.

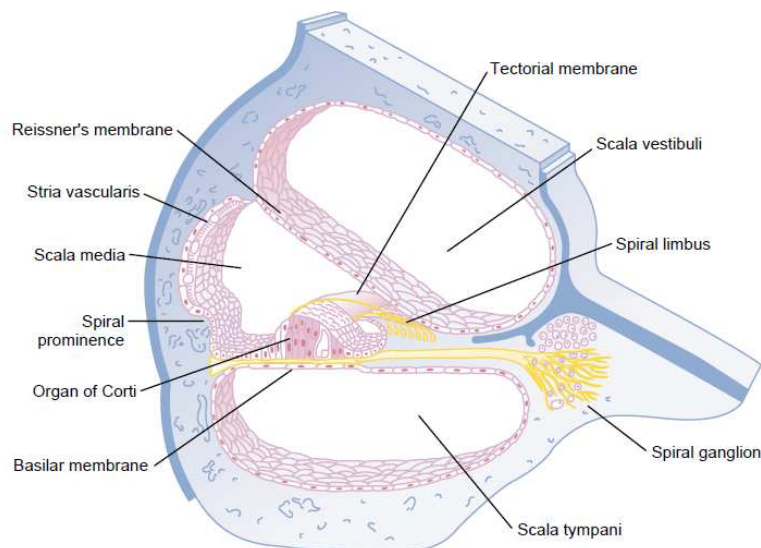
O martelo e a bigorna encontram-se fixos e funcionam como uma alavanca única. A articulação entre a bigorna e o estribo faz com que este empurre a membrana da janela oval onde este se encontra fixo, o que provoca uma deslocação do líquido que se encontra dentro da cóclea.



Membrana timpânica, sistema ossicular da orelha média e orelha interna.

O sistema ossicular reduz a distância de propagação do sinal e aumenta a força de movimento. Este sistema permite concentrar a vibração da membrana do tímpano na membrana da janela oval que é 17 vezes mais pequeno e com um aumento da força de 1,3 vezes. Este aumento de força é necessário para fazer vibrar o líquido que se encontra dentro da cóclea, já que este tem maior densidade que o ar.

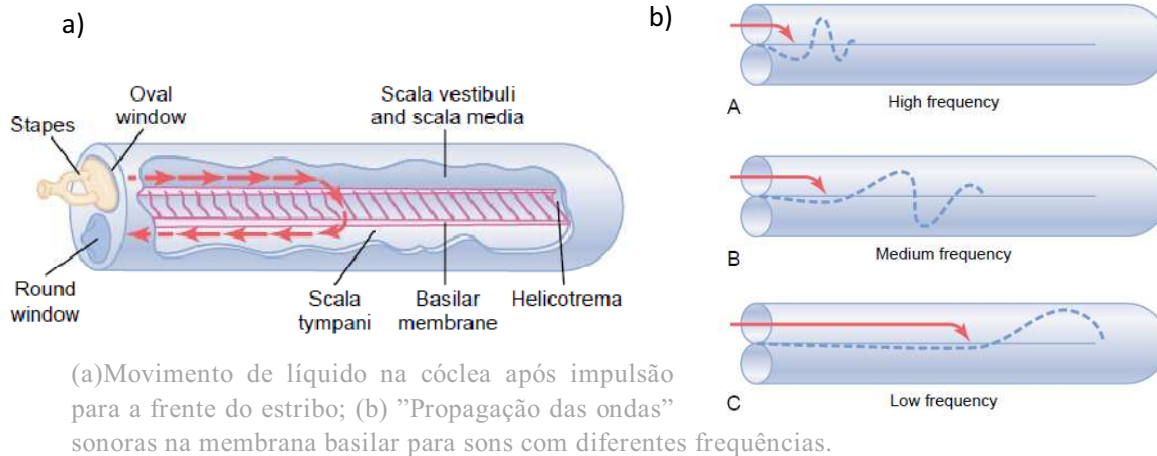
A cóclea é um sistema de tubos espiralados. Consiste em três tubos espiralados lado a lado e que se encontram separados por membranas: a **rampa vestibular**, a **rampa média** e a **rampa timpânica**. A rampa vestibular e a média estão separadas pela **membrana vestibular** e a rampa média e a timpânica estão separadas pela **membrana basilar**.



Corte transversal da cóclea

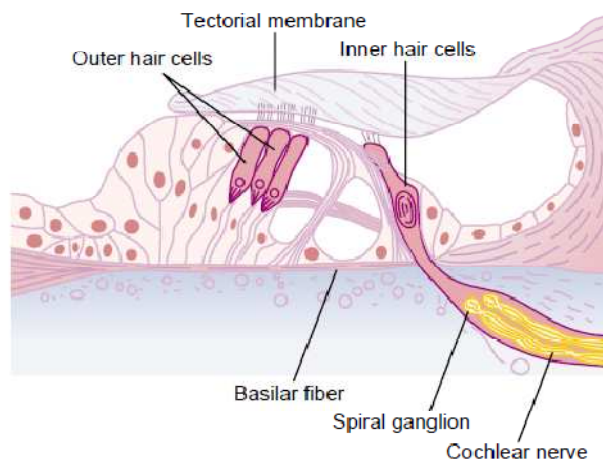
A membrana timpânica é tão fina que a rampa vestibular e a rampa média funcionam como um único compartimento para efeitos de transmissão do sinal sonoro. Por outro lado, a membrana basilar desempenha um papel fundamental neste processo. As fibras que a constituem são mais curtas e rígidas perto da janela oval e mais alongadas perto da extremidade da espiral da

cóclea. Assim a zona da membrana mais perto da janela oval, por ser mais rígida, vibra melhor com uma frequência muito elevada. Por outro lado, para as frequências baixas vibra a parte da membrana mais afastada da janela oval.



Assim, a membrana basilar vibra em zonas diferentes de acordo com a frequência do som recebido e cada som apresenta um padrão de vibração específico.

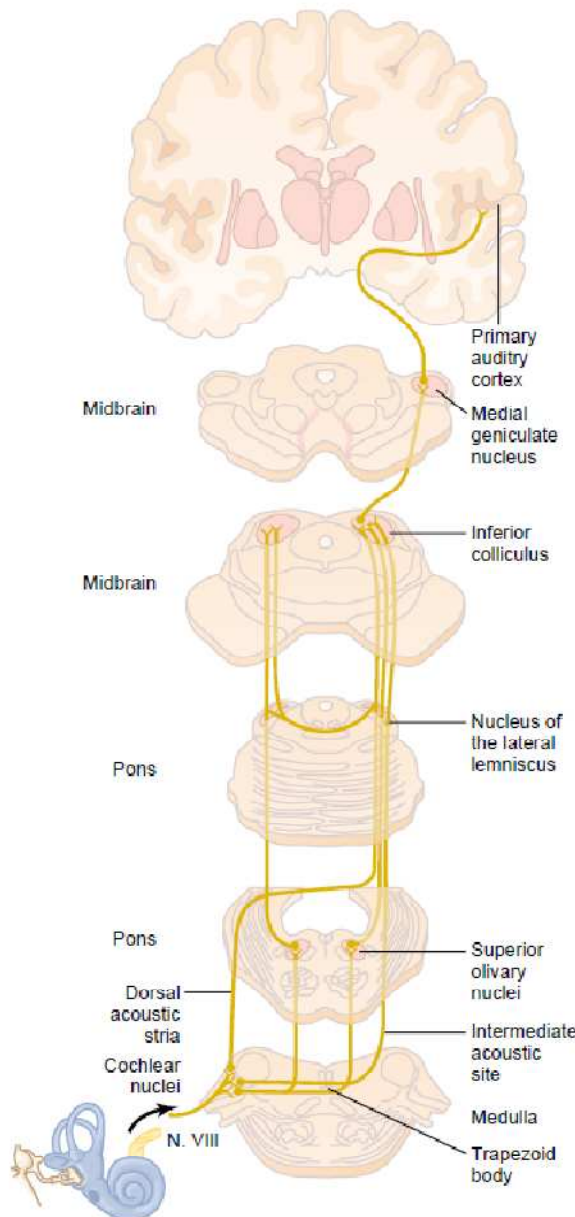
O **órgão de Corti** é o órgão receptor que gera impulsos em resposta à vibração da membrana basilar. Os receptores propriamente ditos são dois tipos de células especializadas denominadas **células ciliadas**: células ciliadas internas (uma fila) e células ciliadas externas (quatro filas). As fibras nervosas estimuladas por estas células conduzem o sinal ao **gânglio espiral de Corti** (no centro da cóclea) que por sua vez envia axónios para o **nervo coclear** e depois para o SNC.



Órgão de Corti, mostrando especialmente as células ciliadas e a membrana tectorial pressionando contra os cílios que se projectam.

As células ciliadas apresentam minúsculos cílios, os **estereocílios** que se projectam e emergem no revestimento em gel da membrana tectorial. A curvatura dos cílios na direcção da

rampa vestibular despolariza as células e na direcção oposta tem um efeito hiperpolarizante. Isto por sua vez estimula as terminações do nervo coclear que fazem sinapse com a base das células ciliadas. Os estereocílios encontram-se fixos numa estrutura rígida da membrana tectorial, a lâmina reticular, sendo esta que transmite a vibração aos cílios.



A frequência do som é determinada pela localização na membrana basilar das células estimuladas uma vez que frequências diferentes provocam vibrações em locais diferentes da membrana. A intensidade do som é determinada através da intensidade do sinal gerado (uma vibração com mais intensidade vai provocar uma estimulação de um maior número de células e dá origem a uma maior variação de potencial de membrana dos receptores – sinal mais forte).

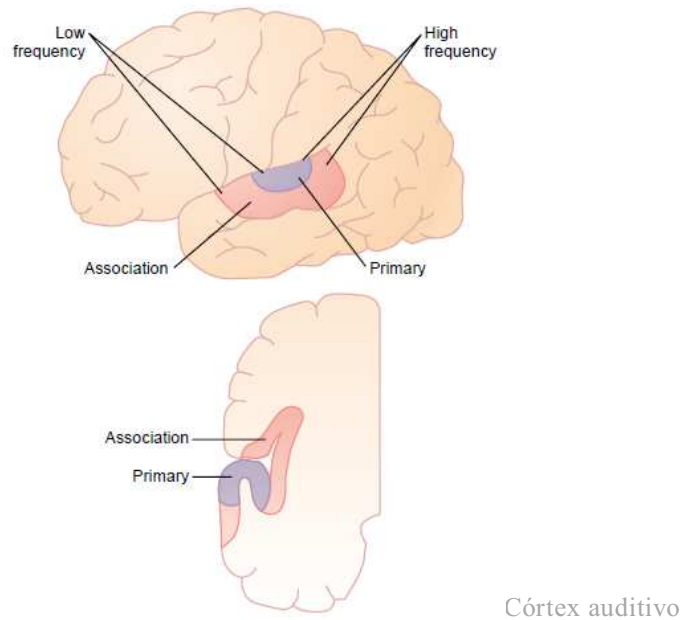
Vias neuronais do sistema auditivo

As fibras nervosas do gânglio espiral de Corti entram nos **núcleos cocliares dorsal e ventral**, localizados na parte superior do bulbo. Aqui, as fibras fazem sinapse, e neurónios projectam-se até ao **núcleo olivar superior**. Daqui, a via auditiva segue através do lemnisco lateral, onde algumas fibras fazem sinapse, e as restantes vão até ao colículo inferior, onde mais fibras fazem sinapse. Daqui a via vai para o **núcleo geniculado medial** onde todas as fibras fazem sinapse e daí o sinal é transmitido através de radiação auditiva para o **córtex auditivo** (localizado no giro superior do lobo temporal).

Vias nervosas auditivas

O córtex auditivo pode ser dividido em duas partes: o **córtex auditivo primário** e o **córtex auditivo secundário**. O primário é estimulado pelos nervos da via auditiva e o secundário é estimulado apenas pelo córtex primário.

O córtex primário percepção a intensidade do som e sons com intensidades diferentes excitam diferentes áreas do córtex.



Determinação da direcção da qual provém o som

A determinação da direcção horizontal do som pode ser feita de dois modos: análise do intervalo de tempo entre a entrada do som num ouvido e no outro e a diferença entre a intensidade do som nos dois ouvidos.

O mecanismo de detecção destas diferenças encontra-se no núcleo olivar superior, que se divide numa parte medial superior e numa parte lateral superior. O núcleo lateral compara a diferença entre as intensidades do som dos dois lados enquanto que o núcleo medial tem um mecanismo de detecção do intervalo de tempo da recepção do sinal nos dois ouvidos.

Sensações somáticas – dor e sensações térmicas

Existe uma grande variedade de receptores especializados para dar resposta a uma variedade de estímulos sensoriais: pressão estiramento, temperatura, destruição de tecidos, reacções químicas.

Os sensores somáticos podem ser simples terminais nervosos ou complexas associações com o nervo, músculo, tecido conjuntivo e células de suporte.

Dor

Existem dois tipos de dor: a **dor rápida** (sentida depois de 0,1s da aplicação do estímulo) e a **dor lenta** (sentida 1s depois da aplicação do estímulo). A dor rápida está associada a picadas ou cortes da pele com queimaduras ou choques eléctricos e não é sentida nas camadas profundas. A dor lenta está associada com a destruição de tecidos e pode ser sentida nos tecidos profundos ou órgãos. Muitas vezes um mesmo estímulo pode provocar os dois tipos de dor.

Os receptores de dor são **terminações nervosas** espalhadas pelos tecidos superficiais e profundos, embora em menor quantidade. Podem ser estimulados mecanicamente, termicamente

e quimicamente. Estes sensores apresentam muito pouca adaptação ao estímulo e muitas vezes a estimulação aumenta com a continuação da aplicação do mesmo.

A danificação de tecidos leva à libertação de químicos que estimulam os receptores como a bradiquinina. A privação de oxigenação dos tecidos por corte na circulação sanguínea também estimula os receptores de dor. É ainda importante referir os espasmos musculares como causa de dor: estes podem estimular os receptores directamente ou até provocar uma diminuição da circulação sanguínea.

Os dois tipos de dor têm vias de transmissão nervosa diferentes existindo fibras de transmissão rápida e de transmissão lenta. As fibras nervosas ligadas aos receptores de dor concentram-se nas **raízes da espinha dorsal**, e daí o sinal é transmitido para o cérebro.

A **hiperalgesia** é a hipersensibilização de uma determinada via nervosa de dor. Esta condição pode ser causada pela sensibilidade excessiva dos receptores de dor que ocorre até 20min após a destruição dos tecidos (hiperalgesia primária). Pode também ser causada pela facilitação da transmissão do sinal sensorial por libertação de compostos como a bradiquinina, prostaglandinas, serotonina, substância P, K, H e outras que disparam um processo inflamatório (hiperalgesia secundária). A libertação de histamina pelos mastócitos no local de infecção potencializa ainda mais este efeito.

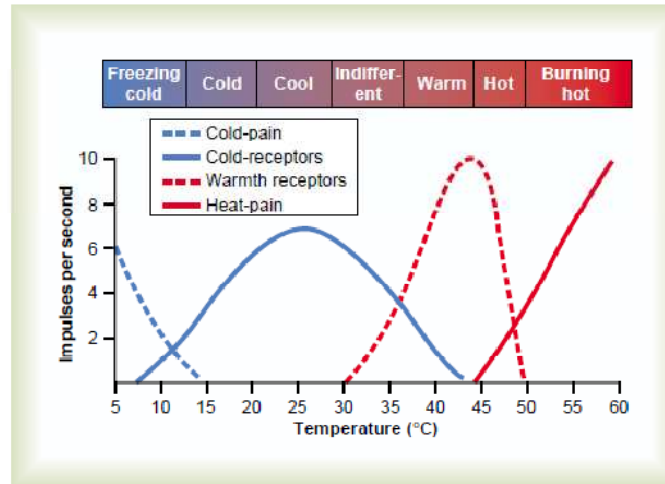
A estimulação eléctrica de certas zonas do cérebro pode suprimir os sinais de dor provenientes da espinha dorsal. A utilização de endorfinas tem o mesmo efeito por alterar o grau de excitabilidade dos neurónios.

Sensações térmicas

Existem três tipos de receptores envolvidos na percepção da temperatura: os **receptores de calor**, os **receptores de frio** e os **receptores de dor** que são estimulados apenas em condições de temperatura extrema. Os receptores térmicos situam-se imediatamente debaixo da pele em pontos separados e são compostos por terminais nervosos livres.

- Receptores de calor: detectam variações entre 30°C e 44°C aumentando ainda até 46°C. A partir daqui não respondem e funcionam os receptores da dor.
- Receptores de frio: detectam uma maior faixa de temperatura desde 40°C até 10°C. Entre os 24°C-28°C desenvolvem mais impulsos; entre os 20°C-15°C e os 35°C-31°C desenvolvem impulsos com picos de resposta elevados. O nº de impulsos decresce até aos 10°C e para além desta cessa a resposta dos receptores e a área torna-se anestesiada.

É de salientar que estes receptores apresentam um grau elevado de adaptação aos estímulos, ou seja, quando sujeitos a um estímulo contínuo, são excitados com elevada frequência numa fase inicial, mas essa excitação vai diminuindo ao longo do tempo.



Frequência de resposta dos receptores para diferentes temperaturas.

Os receptores de frio e de calor são estimulados através de mudanças no seu ritmo metabólico resultantes da alteração da temperatura. Os sinais térmicos são transmitidos em vias paralelas às vias de transmissão dos sinais de dor.

Sentido táctil e posicional

Estes sentidos são denominados **mecanorreceptivos** pois envolvem apenas mecanorreceptores estimulados por deslocação mecânica de alguns tecidos do corpo.

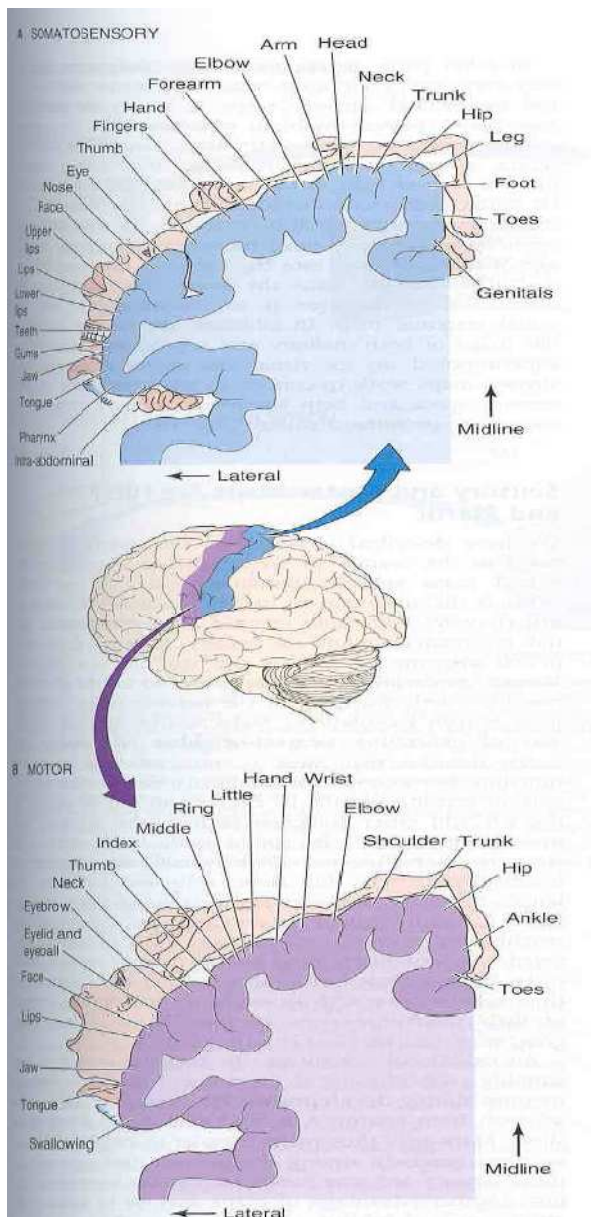
Existem vários tipos de receptores tácteis que consistem em terminais nervosos livres, entre outros, que estão presentes na pele e em muitos outros tecidos.

- O **corpúsculo de Meissner** consiste numa terminação nervosa alongada e encapsulada, de uma fibra nervosa mielinizada. Dentro de cada cápsula encontram-se várias terminações nervosas. Este tipo de receptores encontram-se nas áreas da pele onde não existem pelos (lábio e pontas dos dedos, por ex) e permitem um discernimento espacial do estímulo muito desenvolvido.
- Os **corpúsculos de Pacini** encontram-se na camada subcutânea da pele e têm forma de cápsula ovóide formada por camadas concêntricas de tecido conjuntivo e um terminal nervoso no centro. Na resposta a um estímulo contínuo, transmitem inicialmente um sinal forte mas que se adapta parcialmente ao estímulo, e então transmitem um sinal fraco mas contínuo que se adapta lentamente e que permite a detecção de toque contínuo.
- **Corpúsculos de Rufini**: formações semelhantes às de Pacini, em tecido subcutâneo. Apresentam uma adaptação lenta a estímulos contínuos e respondem melhor a frequências baixas de vibrações.
- **Discos de Merkel**: Receptores situados entre a epiderme-derme de pele Glabrous que apresentam adaptação lenta. Juntamente com os corpúsculos de Meissner permitem um grande discernimento do local do estímulo.

- **Pêlos:** zona sensível que constitui uma parte importante do sistema somático. Os pelos crescem a partir de folículos inseridos na pele e rodeados por terminais mecanorreceptores nervosos livres que podem ser de adaptação rápida ou lenta.

Os diferentes tipos de receptores transmitem os seus sinais para fibras com diferentes velocidades de transmissão. Quase todos os sinais somáticos entram na espinhal medula pelas raízes dorsais dos nervos espinhais e daí se dirigem para o córtex somatossensorial.

O **córtex somatossensorial** e o **córtex motor** (responsável pela contracção muscular e movimentação do corpo) são adjacentes encontram-se divididos em várias áreas que correspondem a diferentes partes do corpo de onde recebem e para onde enviam estímulos. O córtex somatossensorial e motor apresentam uma distribuição paralela destas áreas, o que permite uma comunicação eficiente entre os dois.



Áreas do Córtex motor e do Córtex somatossensorial e sua posição relativa.

O Sistema Nervoso

Organização do Sistema Nervoso, Funções Básicas das Sinapses, “Substâncias transmissoras”

Estrutura geral do sistema nervoso

O sistema nervoso é único pela sua vasta complexidade de processos e acções de controlo que pode efectuar. A cada minuto recebe literalmente milhões de bit de informação dos diferentes nervos e órgãos sensoriais que processa para determinar que resposta será efectuada no corpo.

Neurónio do Sistema Nervoso Central (SNC): A Unidade funcional básica

O **SNC** contém mais de 100 mil milhões de **neurónios**. Os sinais entram no neurónio através de **sinapses** localizadas maioritariamente nas **dendrites**, mas também directamente no **corpo celular**. O sinal de saída viaja por um único **axónio** abandonando o neurónio; este axónio deriva em **terminações** que se ligam a dendrites de outros neurónios. Uma característica única dos sinais sinápticos é que o sinal viaja apenas numa direcção: do axónio do neurónio precedente para as dendrites dos neurónios subsequentes; isto força o sinal a viajar nas direcções requeridas para a realização de funções nervosas específicas.

Parte Sensorial do Sistema Nervoso – Receptores Sensoriais

A maioria das acções do sistema nervoso inicia-se com uma experiência sensorial que estimula os **receptores sensoriais**, quer sejam visuais, auditivos, tácteis, ou de outro tipo. Estes estímulos podem ter reacção imediata e/ou serem armazenados por períodos de tempo variável de modo a determinar reacções numa data futura.

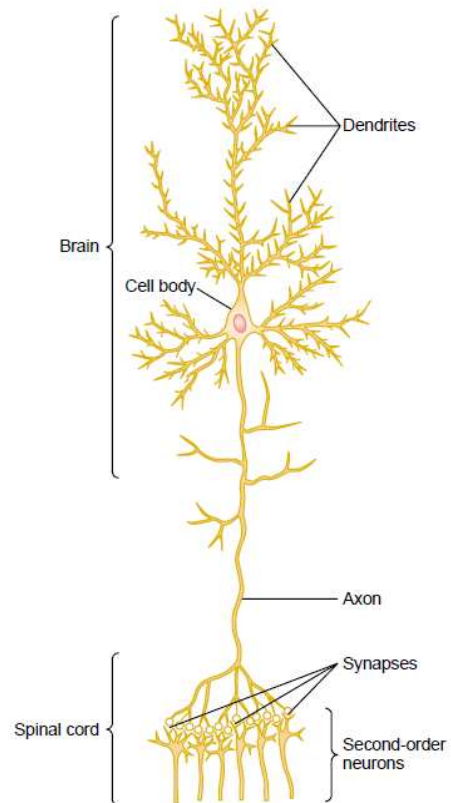


Figura 1-Neurónio típico encontrado no córtex motor do cérebro.

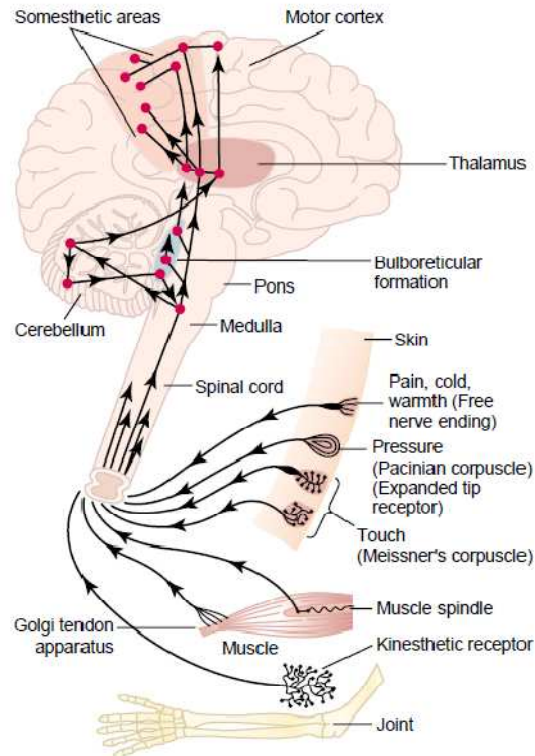


Figura 2-Esquema ilustrativo da resposta sensorial do SNC.

Parte motora do snc-efectores

As actividades do corpo são determinadas pelo SNC pelo controlo da contracção dos músculos esqueléticos adequados distribuídos pelo corpo, contracção dos músculos lisos dos órgãos internos e secreção de substâncias químicas activas pelas glândulas endócrinas e exócrinas; estas actividades são genericamente denominadas por **funções motoras** do sistema nervoso e os músculos e glândulas são os **efectores**.

Processamento de informação – Função “integradora” do Sistema Nervoso

Uma das funções mais importantes do sistema nervoso é processar a informação recebida de forma adequada; mais de 99% de toda a informação sensorial é descartada pelo cérebro pois é considerada irrelevante. Por exemplo, normalmente não se está ciente das partes do corpo que estão em contacto com a roupa, assim como, da pressão sentida quando se senta. Outro exemplo será o facto de o foco de atenção ser apenas um objecto no campo de visão ou os sons de ambiente que são normalmente relegados para o subconsciente. Mas, quando informação sensorial importante excita a mente, é imediatamente canalizada para as regiões motoras e integradoras do cérebro para efectuar a resposta desejada. A este processamento de informação é chama-se **função integradora** do sistema nervoso. Assim, quando uma pessoa sente a mão queima a resposta instantânea é levantar a mão. E outras respostas associadas podem surgir, como afastar todo o corpo do local de queima e talvez um grito de dor.

Papel das sinapses

A sinapse é o ponto de junção entre um neurónio ao próximo. É importante sublinhar que é a sinapse que determina a direcção do sinal nervoso pelo sistema, com maior ou menor dificuldade. Por vezes, há necessidade de impedir a passagem do sinal havendo nestes casos inibição da abertura das sinapses. Há, por isso, acção selectiva dos mediadores químicos das sinapses, podendo bloquear os sinais fracos e deixar os sinais fortes passar ou, noutras ocasiões, amplificar certos sinais fracos e canaliza-los em várias direcções em vez de uma.

Armazenamento de informação – memória

Apenas uma pequena fracção da mais importante informação sensorial causa resposta motora imediata e muita da informação recebida é armazenada no córtex cerebral para posterior utilização, podendo também haver armazenamento nas zonas basais e na espinal medula. A este armazenamento de informação chama-se **memória**, e caracteriza-se pela facilitação da passagem do mesmo sinal várias vezes, até que as sinapses se tornam mais capazes. Ainda pouco se sabe deste processo de memorização das sinapses. Assim que as memórias são armazenadas no sistema nervoso tornam-se parte do mecanismo de processamento do cérebro para futuro “pensamento”, pois as memórias ajudam a seleccionar a informação sensorial nova importante da não importante através de comparação.

Principais níveis da função do snc

Existem no ser humano três níveis de funcionamento do SNC: o nível da **espinal medula**, o **nível subcortical** e o **nível cortical**.

Espinal medula

A **espinal medula**, ao contrário do que muitas vezes se pensa, não controla apenas os sinais da periferia do corpo para o cérebro e vice-versa, pois mesmo de se cortar a ligação ao cérebro muitos dos processos continuam a ocorrer. Como por exemplo, movimentos motores, reflexos de afastamento de dor, reflexos que controlam vasos sanguíneos locais, movimentos gastrointestinais, etc. De facto, o cérebro actua muitas vezes enviando sinais directamente para a medula, para que esta efectue as suas funções.

Nível subcortical

A maioria das actividades a que se chamam subscientes do corpo são controladas pela áreas inferiores do cérebro – medula, pontes, mesencéfalo, hipotálamos, tálamo, cerebelo e gânglio basal.

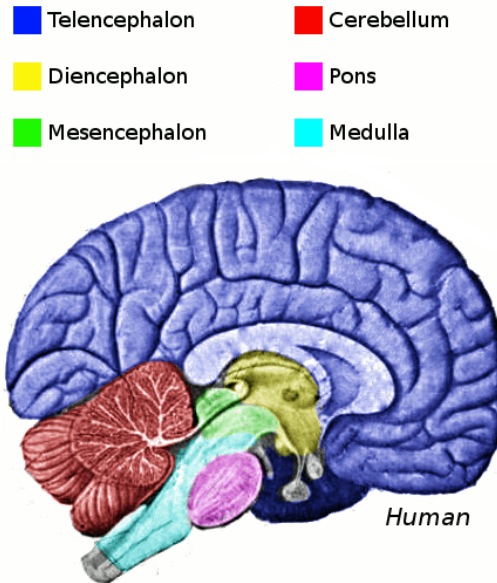


Figura 3-Regiões subcorticais do cérebro (excepto telencéfalo).

Funções como controlo da pressão arterial e respiração são conseguidas essencialmente na medula e pontes; o controlo do equilíbrio é uma função combinada do cerebelo e da substância reticular da medula, pontes e mesencéfalo.

Nível cortical

O córtex cerebral funciona essencialmente como armazenamento de informação e trabalha sempre em conjunto com as partes subcorticais do sistema nervoso. Sem esta simbiose as funções do córtex seriam imprecisas, são, na verdade as áreas subcorticais que iniciam o processo de “vigília” no córtex abrindo os “bancos de memória”.

Sinapses no snc

A informação no sistema nervoso é transmitida por acções de potencial nervosas, chamadas simplesmente impulsos nervosos por uma sucessão de neurónios, um após o outro. No entanto, cada impulso pode também ser bloqueado, transformado em impulsos repetitivos ou integrado com outros impulsos.

Tipos de sinapses – químicas e eléctricas

Quase todas as sinapses são de origem química; nestas o primeiro neurónio secreta, nas suas terminações, um **neurotransmissor**, que actua nas **proteínas receptoras** na membrana do neurónio seguinte, para excitá-lo, inibi-lo ou alterar a sua sensibilidade de alguma forma. São conhecidos cerca de 40 neurotransmissores diferentes, entre os quais os mais conhecidos são a **acetilcolina**, **norepinefrina**, **epinefrina** (adrenalina), **histamina**, ácido gama-aminobutírico, **glicina**, **serotonina** e **glutamato**. As sinapses eléctricas, em contraste, são caracterizadas por canais

directos que conduzem a electricidade de uma célula para outra; estes canais consistem em pequenas estruturas tubulares chamadas “gap junctions” que permitem o movimento livre de iões.

condução uni-direccional nas sinapses químicas

Uma das principais características das sinapses químicas, que as tornam extremamente propensas à transmissão nervosa, é sua uni-direccionalidade: sempre do neurónio pré-sináptico para o pós-sináptico onde se dá a acção. Isto já não acontece nas sinapses eléctricas em que a condução se pode dar em qualquer sentido. A uni-direccionalidade é de extrema importância, dado que é por isso, que a transmissão de sinal é bastante específica para uma zona de actuação apenas.

Anatomia fisiológica da sinapse

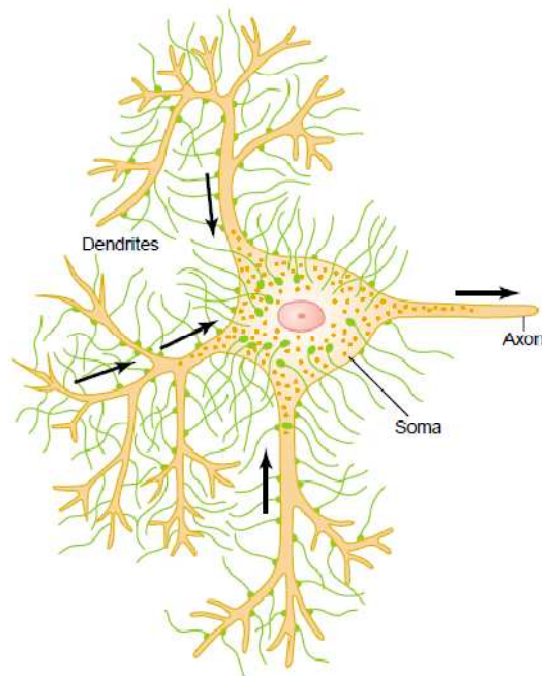


Figura 4- Neurónio motor anterior típico.

Na figura 4, é visível um **neurónio motor anterior** típico da espinal medula e composto pelo corpo celular (soma), apenas um axónio (axon) que se estende do corpo celular para o nervo periférico que deixa a espinal medula e as dendrites, que são numerosas projecções ramificadas do corpo celular que se estendem num raio de 1 mm nas áreas circundantes da medula. Os **terminais pré-sinápticos** (10 a 200 mil) estão localizados na superfície das dendrites (80 a 95%) e do corpo celular (5 a 20%) e são as **extremidades das fibrilas nervosas** originadas noutros neurónios. Alguns dos terminais pré-sinápticos são **excitatórios** (secretam substâncias que excitam o neurónio pós-sináptico), mas outros são **inibitórios** (secretam substâncias transmissoras que inibem os neurónios pós-sinápticos).

Later, it will become evident that many of these presynaptic terminals are *excitatory*—that is, they secrete a transmitter substance that excites the postsynaptic neuron. But other presynaptic terminals are *inhibitory*—they secrete a transmitter substance that inhibits the postsynaptic neuron.

Neurons in other parts of the cord and brain differ from the anterior motor neuron in (1) the size of the cell body; (2) the length, size, and number of dendrites, ranging in length from almost zero to many centimeters; (3) the length and size of the axon; and (4) the number of presynaptic terminals, which may range from only a few to as many as 200,000. These differences make neurons in different parts of the nervous system react differently to incoming synaptic signals and, therefore, perform many different functions.

Presynaptic Terminals. Electron microscopic studies of the presynaptic terminals show that they have varied anatomical forms, but most resemble small round or oval knobs and, therefore, are sometimes called *terminal knobs*, *boutons*, *end-feet*, or *synaptic knobs*.

Figure 45–6 illustrates the basic structure of a synapse, showing a single presynaptic terminal on the membrane surface of a postsomatic neuron. The presynaptic terminal is separated from the postsynaptic neuronal soma by a *synaptic cleft* having a width usually of 200 to 300 angstroms. The terminal has two internal structures important to the excitatory or inhibitory function of the synapse: the *transmitter vesicles* and the *mitochondria*. The transmitter vesicles contain the *transmitter substance* that, when released into the synaptic cleft, either *excites* or *inhibits* the postsynaptic neuron—excites if the neuronal membrane contains *excitatory receptors*, inhibits if the membrane contains *inhibitory receptors*. The mitochondria provide adenosine triphosphate (ATP),

A imagiologia na avaliação do snc

Utilizada em:

- Estudos anatómicos (anatomia): consistência e as suas relações interindividuais a nível macro e microscópico.
- Estudos funcionais (fisiopatologia e farmacologia): identificam funções celulares específicas (o contraste é uma característica importante).

Radiografia

Utiliza a ionização de radiação magnética (como raios-x) para obter imagens. São considerados como tipos de radiografia:

- TC – distribuição espacial coeficientes de atenuação do feixe de Rx
 - A TC cardíaca em particular apresenta várias dificuldades, como o reduzido contraste tecidual, a resolução temporal e a resolução espacial.
 - TC MULTICORTE
 - -Elevada potência ampola Rx (100Kw,800 mA)
 - -Rápidas reconstruções tomográficas(12/s)
 - -Resolução espacial < 1mm
 - -"Gating cardíaco" (resol. temporal de 80-160 ms)
 - -Apneias de pouca duração
- RM – distribuição espacial da densidade protónica no organismo
- US – intensidade do feixe ultrassónico reflectido

Electroencefalografia (EEG)

Grava a actividade eléctrica espontâneo do cérebro (normalmente durante 20 a 40 minutos) através de eléctrodos colocados no escalpe. Regista padrões de actividade eléctrica cerebral e a partir dos mesmos gera um diagnóstico quanto ao estado do cérebro: normal, patologia anóxico-isquémica, patologia tumoral, patologia infecciosa, patologia malformativa/epilepsia, morte cerebral, etc...

Aplicações:

- Distinguir convulsões epiléticas de síncope (desmaios) ou convulsões psicogénicas;
- Comprovar a morte cerebral de um paciente;
- Prognóstico de coma;
- Diferenciar tipos de síndromas psicológicos.

Vantagens:

- Ao contrário da RM, a EEG é relativamente tolerante ao movimento do paciente, não agrava a claustrofobia, é silenciosa (útil na análise de respostas a estímulos auditivos), é mais barata e possui maior resolução temporal (milissegundos)
- Pode ser usada em pacientes que não sejam capazes de gerar uma resposta motora (paraplégicos, por ex.);.

Limitações:

- Resolução espacial baixa;
- Apenas permite a realização de paradigmas relativamente simples comparativamente aos realizados pela RM.

Ultrassonografia

Scanners de diagnóstico sonográfico (frequência de 2 a 18 MHz) em que a imagem é obtida por reflexão.

Tipos de scanners:

- Eco-transfontanelar- utilizada para a avaliação normal morfologia, controle de situações de risco (por exemplo, traumáticas, malformativas, tumorais ou infecciosas, anóxicoisquémicas) em casos de alteração neurológica.
- Eco-Doppler - AVC, AIT, deficiência aterosclerótica, ratio da velocidade da ACC, ACI, abordagem transcraniana do Polígono de W.

Vantagens:

- Imagem obtida em tempo real;
- Diferencia muito bem os espaços sólidos dos líquidos;
- Não possui efeitos secundários a longo prazo e raramente causa desconforto ao paciente;
- Boa resolução espacial;
- Equipamento fácil de transportar.

Limitações:

- Tem muita dificuldade em penetrar ossos (por exemplo, a ultrassonografia ao cérebro é ainda muito limitada)
- Quando existem gases entre o transdutor e o órgão de interesse a imagem obtida será muito fraca devido às diferenças de resistências acústicas
- Pouca profundidade de imagem (maus resultados especialmente em pacientes obesos)
- Não havendo muita exactidão quanto à localização da imagem obtida, uma boa análise da mesma depende da experiência do operador.

Medicina Molecular/Nuclear (estudos radio-isotópicos, PET ou tomografia por emissão de positrões, SPECT ou single photon emission computed tomography)

As moléculas são a fonte do sinal emitido pelos pacientes. Esta técnica é utilizada na prática clínica principalmente em casos de deficiências cerebro-vasculares, epilepsia, demências, deficiência de movimento (parkinsonismo), morte cerebral (ICBF), infecção vs CNS linfoma e tumores cerebrais. Os marcadores intravasculares demonstram utilidade em detecção de hemorragias, identificação de hemangiomas, estudo da hemodinâmica cardíaca, entre outras aplicações.

Biologia Funcional II 2009/2010

Estes procedimentos são capazes de obter imagens com excelente resolução espacial a 3 dimensões.

Limitações:

- Os marcadores intravasculares podem causar complicações em alguns pacientes;
- Manutenção da maquinaria tem custos elevadíssimos;
- As radiações são emitidas em quantidades reduzidas mas mesmo assim considera-se que um só paciente não deve submeter-se a demasiados procedimentos.
- **Ressonância Magnética (RM)**

Produz alterações no sinal dos pacientes e detecta os seus efeitos.

Diferentes utilizações/tipos de RM:

- Angio RM (cerebral, periférica, TSA)
- Espectroscopia (MRS)
- Difusão/ perfusão
- Estudo Dinâmico Fluxo L.C.R.
- RM fetal
- RM cardíaca
- RM mamária
- RM Funcional (RMf)

Ressonância Magnética funcional (RMf)

Mede o fluxo sanguíneo e indirectamente indica a actividade neuronal.

Recorre ao efeito **BOLD** (Blood Oxygenated Level Dependent Response):

Actividade (por ex. mexer a mão) → aumento do fluxo sanguíneo na região cerebral activada → aumento da oxi-Hg e diminuição da desoxi-Hg na microvasculatura → como a desoxi-Hg é paramagnética, a sua diminuição causa o aumento do sinal da área activada na RMf

Aplicações:

- Compreensão funções cerebrais, como os córtexes auditivo e visual;
- Análise da fluência verbal fonética;
- Análise da motricidade do pé (durante acupunctura) e da mão (durante a escrita);
- Cirurgia da epilepsia (lateralização da linguagem e memória; limites do tecido funcional; identificação do foco);
- Cirurgia de tumores cerebrais (conhecimento dos limites do tecido funcional);
- Demências (compreensão da distribuição do network cognitivo e os efeitos provocados pelas doenças);
- Determinação do risco de AVC e da recuperação após AVC;
- Medição objectiva da dor.

Limitações:

- Compreensão inadequada de muitas funções cerebrais (dificultando a aplicação em patologia);
- Informação insuficiente: natureza dos sinais, sinais artefactuais;
- Necessita colaboração do doente, depende da sua inteligência e motivação;
- Estudos de validação sobre aplicação clínica.

Vantagens:

- Técnica não invasiva de fácil acesso;
- Mapeamento cortical de áreas eloquentes;
- Importância no planeamento cirúrgico;
- Previsão da recuperação de défices após lesão encefálica;
- Estudo de demências (medicina nuclear);
- Validação científica de técnicas de acupunctura.

Anatomia funcional medular e manifestações clínicas de lesões medulares – sensitivas

Sensações somáticas

A maioria dos movimentos voluntários iniciados pelo córtex cerebral são “completados” por “padrões” de funções armazenados noutras zonas do cérebro, como a medula, tronco encefálico, gânglios basais e cerebelo. Estes centros enviam sinais de controlo específicos para os músculos.

No entanto, para alguns tipos de movimentos, o córtex tem uma via quase directa para os neurónios motores anteriores da coluna. Isto acontece, por exemplo para controlar os movimentos dos dedos e mãos.

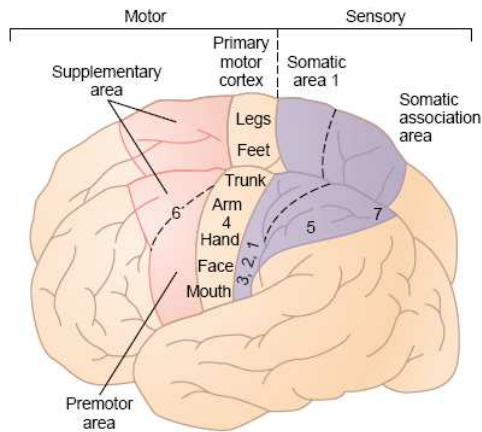


Ilustração 1. Áreas motoras e somatossensoriais do córtex cerebral. 4, 5, 6 e 7 são as áreas de Brodmann, responsáveis pelas sensações somáticas.

As sensações somáticas são os mecanismos nervosos que recolhem a informação sensorial de todo o corpo. Estes podem ser classificados em três tipos fisiológicos: sentidos somáticos mecanoreceptivos, que incluem as sensações tácteis e de posição que são estimuladas pelo deslocamento mecânico de alguns tecidos do corpo; sentidos termo-receptivos, que detectam o quente e o frio; e sentidos de dor, que é activado por qualquer factor que danifique os tecidos.

Sensações tácteis

É através dos receptores tácteis, terminações nervosas livres situadas por toda a pele, que são perceptíveis as sensações de toque, pressão e vibração. Outros receptores tácteis de grande sensibilidade são os corpúsculos de Meissner e discos de Merkel. Por estarem ligados, também, a terminações nervosas, os pêlos funcionam como receptores tácteis. Por fim, outros tipos de receptores são os corpúsculos de Ruffini e de Pacini.

Os receptores especializados transmitem o sinal táctil por um caminho do tipo A β a uma velocidade entre os 30 e 70 m/s, enquanto que as terminações nervosas livres o fazem através de um caminho do tipo A δ a apenas entre 5 e 30 m/s. Em alguns casos, estes sinais são transmitidos por um caminho do tipo C, a apenas 2 m/s.

Os sinais de vibração são transmitidos por fibras nervosas do tipo A β , que são capazes de transmitir 1000 impulsos por segundo.

Vias sensoriais para transmissão de sinais somáticos no Sistema Nervoso Central

Os sinais somáticos, no Sistema Nervoso Central, podem ser transmitidos por duas vias: o sistema coluna dorsal - lemnisco medial, que é a via sensorial responsável por transmitir as informações de tacto fino, vibração e consciência proprioceptiva do corpo para o córtex cerebral; e o sistema ântero-lateral, que transmite informações de dor, temperatura, tacto “não fino” e sensações sexuais.

1. Transmissão no sistema coluna dorsal - lemnisco medial

Ao entrar na medula espinal, as fibras dos mecano-receptores especializados dividem-se quase imediatamente numa porção ventral e numa porção lateral. A porção ventral vai pela coluna dorsal até ao cérebro enquanto que a porção lateral entra pelo corno dorsal da matéria cinzenta da medula, e divide-se posteriormente em várias terminações que podem ter funções como por exemplo reflexos.

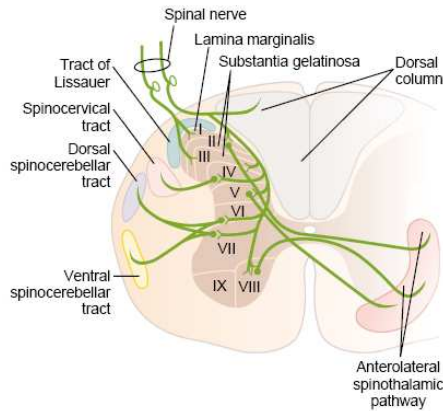


Ilustração 2. Secção da coluna espinal, mostrando a anatomia das matérias cinzenta e branca da medula.

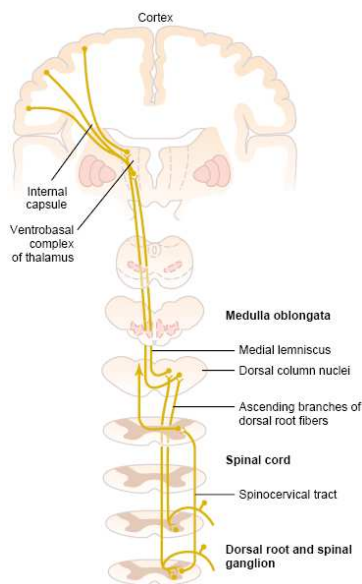


Ilustração 3. Via na coluna dorsal - lemnisco medial

Se houver uma lesão acima do bolbo, esta vai ser contra-lateral. Abaixo do cruzamento, a lesão é do mesmo lado.

Um único feixe de axónios faz a ligação do córtex ao cone anterior, havendo apenas 2 feixes de neurónios na via motora.

Córtex Somatossensorial

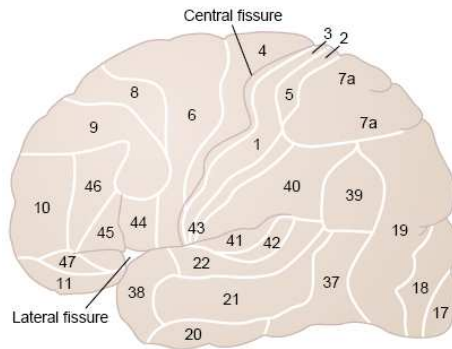


Ilustração 4. Áreas de Brodmann do córtex cerebral humano

As áreas de Brodmann são zonas do córtex humano, identificadas por números, com funções diferentes, por exemplo, na figura 4, as áreas 1, 2 e 3 constituem a área somatossensorial primária e as 5 e 7 a área somatossensorial associativa.

Pelo facto de haver um cruzamento das fibras no trato cortico-espinhal, o hemisfério esquerdo do córtex controla o lado direito do corpo e vice-versa. Estes hemisférios possuem algumas funções distintas, sendo o esquerdo “racional” e o direito “emotivo”. Consoante as actividades de cada indivíduo, é possível diferenciar e desenvolver mais umas zonas do córtex em relação a outras.

Como exemplo prático, pode-se afirmar que um indivíduo que tenha expressões mais vincadas do lado esquerdo da face, controlado pelo hemisfério direito, é, em princípio, mais emotivo.

Uma forma de se ver que há áreas distintas do córtex responsáveis por estímulos diferentes é recorrer a imagiologia.

Biologia Funcional II 2009/2010

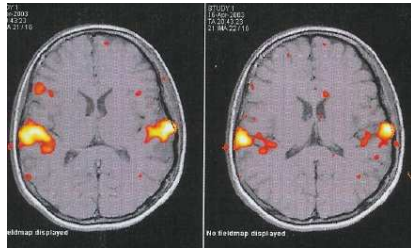


Ilustração 5. Audição de música

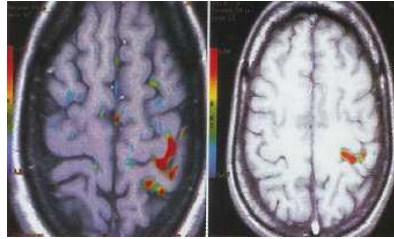
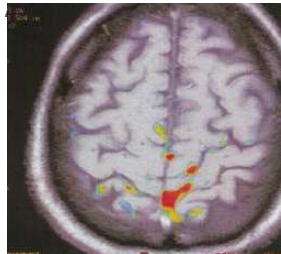


Ilustração 6. Não direita



Ilustração

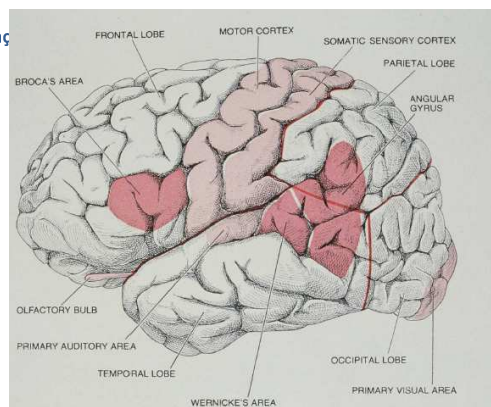


Ilustração 8. Zonas do córtex e respectivas funções

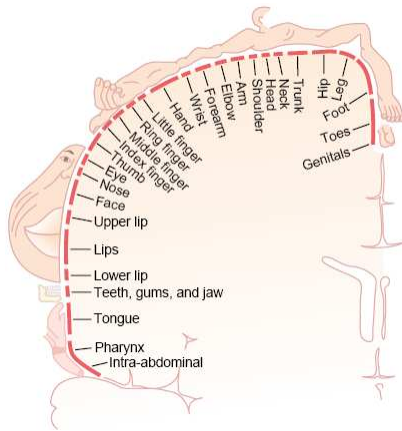


Ilustração 9. Representação das diferentes áreas do corpo na área somatossensorial I do córtex

Na figura 9, algumas regiões do corpo estão representadas por grandes áreas no córtex somático, por exemplo, os lábios são as maiores, seguidos da cara e do polegar, enquanto que o tronco e a parte de baixo do corpo estão representadas em áreas relativamente pequenas. Estes tamanhos são directamente proporcionais ao número de receptores sensoriais em cada região periférica respectiva. Assim sendo, um grande número de terminações nervosas especializadas encontram-se nos lábios e polegares, enquanto que apenas algumas estão presentes na pele do tronco. É neste sentido que é explicado o facto de a distância mínima perceptível entre duas picadas ser menor, por exemplo, num dedo do que nas costas.

Uma excisão bilateral da área somatossensorial I provoca os seguintes sintomas:

- O indivíduo é incapaz de localizar diferentes sensações em diferentes partes do corpo. No entanto, é capaz de localizar estas sensações sem precisão de forma a saber se foram recebidas por uma mão em particular, no peito ou numa perna. Ou seja, admite-se que o tronco encefálico, tálamo ou partes do córtex cerebral normalmente não consideradas ligadas a sensações somáticas conseguem ter um certo grau de localização;
- O indivíduo é incapaz de julgar graus de pressão exercida no corpo;
- O indivíduo é incapaz de julgar os pesos dos objectos;
- O indivíduo é incapaz de distinguir formas de objectos. A esta patologia é chamada estereognosia.
- O indivíduo é incapaz de distinguir a textura de materiais.

Camadas do Córtex Somatossensorial e suas Funções

O córtex cerebral contém 6 camadas de neurónios com diferentes funções entre si (fig. 10).

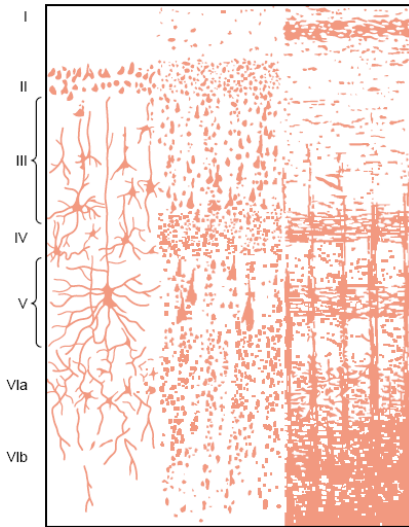


Ilustração 10. Estrutura do córtex cerebral

As funções destas camadas de neurónios são:

- Camada I – camada molecular - recebe sinais não específicos de camadas mais baixas do cérebro.
- Camada II – camada granular externa – também recebe sinais não específicos de camadas mais baixas do cérebro e os seus neurónios enviam axónios para regiões relacionadas no córtex cerebral no lado oposto do cérebro pelo corpo caloso.
- Camada III – camada de pequenas células piramidais – também tem neurónios que enviam axónios para regiões relacionadas no córtex cerebral no lado oposto do cérebro pelo corpo caloso.
- Camada IV – camada granular interna – O sinal sensorial excita primeiramente as células desta camada, antes de se propagar para a superfície ou zonas mais interiores do córtex
- Camada V – camada de grandes células piramidais – Os neurónios desta camada enviam axónios para as partes mais profundas do sistema nervoso, como gânglios basais, tronco encefálico e medula espinal, onde controlam a transmissão de sinais.
- Camada VI – camada de células fusiformes ou polimórficas – Também contém neurónios (não tão grandes como os da camada V) que enviam axónios para as partes mais profundas do sistema nervoso, estes para o tálamo.

Áreas somatossensoriais associativas

Estas áreas 5 e 7 de Brodmann do córtex cerebral localizadas no córtex parietal, atrás da área somatossensorial I, têm um papel importante ao decifrar informação sensorial nas áreas somatossensoriais. Quando estas áreas são removidas de um lado do cérebro, o indivíduo perde a capacidade de reconhecer objectos e formas complexas “sentidas” pelos receptores do lado oposto do corpo, bem como a percepção das próprias formas do corpo, também do lado oposto, deixando de funcionar convenientemente. A este défice sensorial chamase amorfosintese.

Discriminação de dois pontos

No método de discriminação de dois pontos duas agulhas fazem pressão na pele ao mesmo tempo e o paciente determina quando este estímulo em dois pontos é sentido como apenas um. Na ponta dos dedos, é possível distinguir dois pontos distintos até as agulhas estarem separadas 1 a 2 milímetros, enquanto que nas costas, esta distância é de cerca de 30 a 70 milímetros. Esta diferença deve-se ao diferente número de receptores tácteis especializados entre as duas zonas do corpo (que corresponde, também, a uma diferente área do córtex especializada por cada zona, como visto anteriormente).

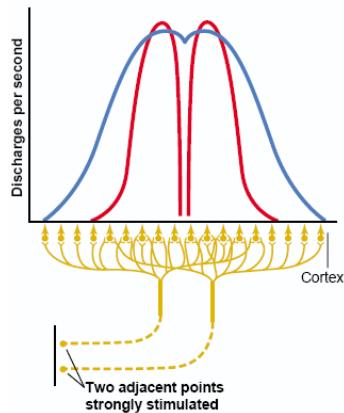


Ilustração 11. Transmissão de sinais para o córtex desde dois pontos distintos. As curvas representam o padrão da estimulação sentida (1) azul – sem inibição “circundante” (2) vermelho – com inibição “circundante”

Os dois picos verificados, tanto na curva azul como vermelha da figura 11, demonstram uma estimulação sentida como dois pontos discriminados. À medida que, hipoteticamente, se aproximaria estes estímulos, a curva tenderia a apresentar apenas um pico, representando apenas a sensação de um ponto estimulado.

A curva vermelha representa um sinal onde se verifica o efeito de inibição lateral, aumentando o contraste na percepção do estímulo.

2. Transmissão no sistema ântero-lateral

Este sistema de transmissão de sinais sensoriais desde a espinal medula até ao cérebro, em contraste com a via da coluna dorsal, transmite sinais sensoriais que não requerem uma discriminação “exacta” da localização da fonte do sinal nem uma elevada gradação da sua intensidade. Como referido anteriormente, estes tipos de sinais incluem dor, calor, frio, comichão e sensações sexuais. Assim, as principais diferenças entre as duas vias de transmissão são que, para a via sensorial ântero-lateral:

- A velocidade de transmissão é de um terço a metade da do sistema coluna dorsal, andando por volta dos 8 a 40 m/s;
- A precisão da localização espacial do sinal é menor;
- Há uma menor discriminação da intensidade dos sinais;
- A transmissão de sinais de vibração é menor.

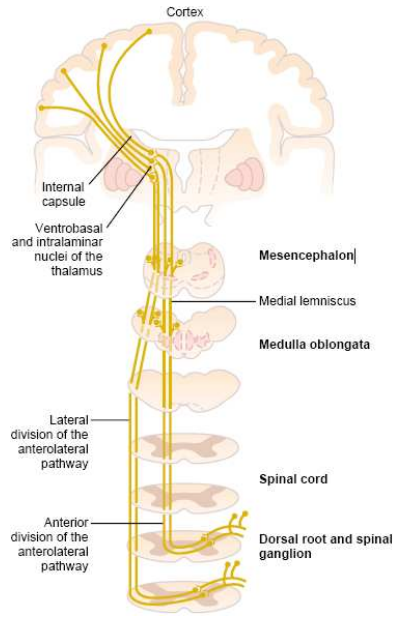


Ilustração 12. Divisão anterior e lateral da via sensorial ântero-lateral

Função do tálamo em sensações somáticas

Quando o córtex somatossensorial de um indivíduo é destruído, este perde a maioria da sensibilidade tátil, mas uma escassa sensibilidade tátil “não fina” continua em funcionamento. Deste modo, é possível assumir que o tálamo, tal como outros centros, tem alguma capacidade para discriminar sensibilidade tátil, embora a sua função primordial fosse retransmitir estas informações para o córtex. Assim, a perda do córtex somatossensorial tem pouco efeito na percepção de dor e apenas um moderado efeito na percepção de temperatura. Deste modo, pode-se assumir que, uma vez que áreas como o tronco encefálico e o tálamo reconhecem sensações de dor e temperatura, estas sensações apareceram primeiramente na evolução fisiológica dos animais que as sensações tácteis do córtex somatossensorial.

Dermatoma

Cada nervo espinal é “responsável” por uma área da pele chamada dermatoma. Num indivíduo que tenha perdido a sensibilidade numa parte do corpo devido a um problema medular, é possível, através do estudo dos dermatomas, determinar em que zona da coluna aconteceu a lesão uma vez que abaixo da secção de medula lesionada, as funções medulares ficam substancialmente deficitárias.

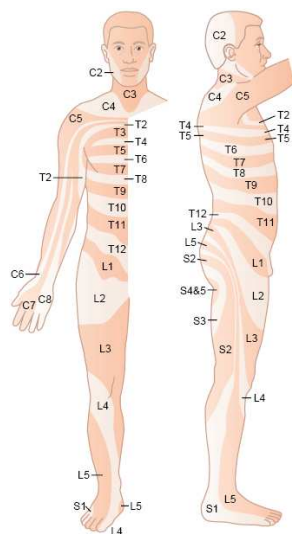


Ilustração 13. “Mapa” de dermatomas

Sensibilidade Proprioceptiva

Este nome dá-se ao conhecimento da posição do corpo ou do movimento corporal. Para esta sensibilidade, é utilizada pelo sistema nervoso uma combinação de receptores tácteis, musculares e das cápsulas articulares

Sensação de dor

A dor é um mecanismo de protecção do corpo, que pode ser classificada como sendo dor rápida (transportada pelas fibras A δ e sentida cerca de 0,1 segundos após o estímulo) e dor lenta (transportada pelas fibras do tipo C e sentidas pelo menos 1 segundo após o estímulo), cujos receptores são terminações nervosas livres, que são activados por estímulos mecânicos, térmicos e químicos. Os dois primeiros estão associados à dor rápida e os estímulos químicos à dor lenta. Quando a activação dos receptores de dor fica progressivamente maior à medida que o estímulo doloroso continua, dá-se o nome de hiperalgesia.

Sensações térmicas

As temperaturas abaixo de 7°C e acima de 50°C activam os receptores de dor. A temperatura máxima para a activação dos receptores de frio é cerca de 24°C, enquanto que os receptores de calor têm actividade máxima por volta dos 45°C. Os receptores de temperatura não são particularmente densos na superfície da pele, pelo que a detecção das alterações de temperatura em pequenas áreas do corpo não é tão eficaz como quando estas alterações afectam uma grande área da superfície da pele. Assim, se o corpo inteiro for estimulado por uma diminuição de temperatura, este pode detectar uma diminuição de 0,01°C. Os sinais térmicos são transmitidos paralelamente com os sinais de dor ao longo do sistema nervoso central.

Neurofisiologia Motora e de Integração

O feedback sensorial por parte dos músculos esqueléticos engloba o comprimento do músculo e a tensão deste. O valor do comprimento deve-se ao fuso neuromuscular e a tensão é sinalizada pelo órgão tendinoso de Golgi.

Função receptora do Fuso Neuromuscular

Quando a região central do fuso é estirada lentamente, o número de impulsos aumenta proporcionalmente, sendo esta chamada resposta estática. Quando este estiramento é súbito, o número de impulso aumenta também bruscamente dando-se a resposta dinâmica. Esta estimulação é controlada pelos neurónios motores gama, estáticos e dinâmicos respectivamente.

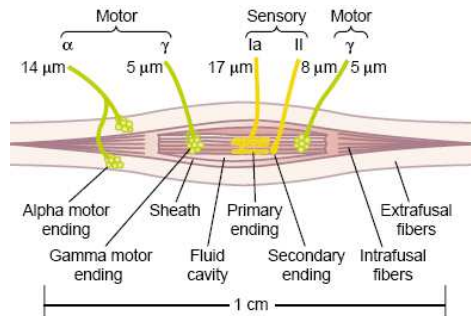


Ilustração 14. Fuso neuromuscular.

É possível avaliar o estado geral da actividade reflexa examinando o reflexo de estiramento em várias localizações articulares precisas. Por exemplo, ao estirar os fusos do músculo quadríceps com uma pequena pancada o tendão patelar no joelho, provocase uma contracção reflexa desse músculo, produzindo a extensão da perna. Reflexos fortes demais ou fracos podem significar problemas diferentes.

Reflexo tendinoso de Golgi

O órgão tendinoso de Golgi é um receptor encapsulado através do qual um feixe de fibras tendinosas do musculo que são estimuladas quando a tensão imposta pela contracção muscular é aumentada. Estas respostas a estímulos, tal como no fuso neuromuscular, podem ser classificadas de igual modo como respostas dinâmicas e estáticas. Estas respostas impedem a lesão do músculo quando este excede o limite superior de tensão.

Reflexos medulares

- Reflexo de retirada – desencadeado por receptores de dor que conduzem os sinais à medula, que fornece entradas excitatórias aos neurónios motores apropriados do corno ventral, enquanto que outros inibem os neurónios motores dos músculos antagonistas (inibição recíproca). Estes fenómenos dão origem a uma retracção da parte do corpo receptora do estímulo doloroso para longe deste.
- Reflexo extensor cruzado – exemplo deste reflexo é a necessidade de sustentação do corpo pelo pé oposto ao que foi levantado devido a um estímulo doloroso. Ou seja, é um reflexo compensatório do reflexo de retirada pelo lado contrário do corpo.

- Reflexos de postura e de locomoção – Os circuitos intrínsecos da medula espinal são capazes de gerar movimentos nos membros.

Controle da Função Motora pelo Córtex e pelo Tronco Cerebral

Todos os movimentos voluntários têm algum componente controlado pelo córtex cerebral, enquanto que os movimentos involuntários envolvem a coordenação de outros centros cerebrais como os gânglios basais, cerebelo, tronco cerebral e medula espinal.

Córtex motor e sistema corticoespinal

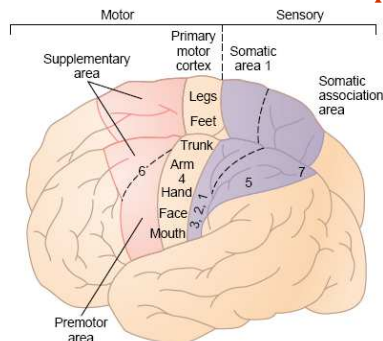


Ilustração 15. Áreas motoras e somatossensoriais do córtex cerebral

Trato corticoespinal

O trato corticoespinal, ou trato piramidal, origina-se em várias zonas do córtex (30% córtex motor primário, 30% córtex pré-motor e restante no córtex somatossensorial, córtex suplementar e áreas do lobo parietal). Os axônios entram no ramo posterior da cápsula interna e passam pela parte caudal do tronco cerebral para a superfície ventral do bulbo. Na junção bulbo/medula espinal, a maioria das fibras cruza a linha média entrando no funículo lateral da medula espinal. Forma-se o trato corticoespinal lateral, que se estende pelo comprimento da medula. As fibras que não cruzam continuam até à medula espinal torácica, formando o trato corticoespinal ventral.

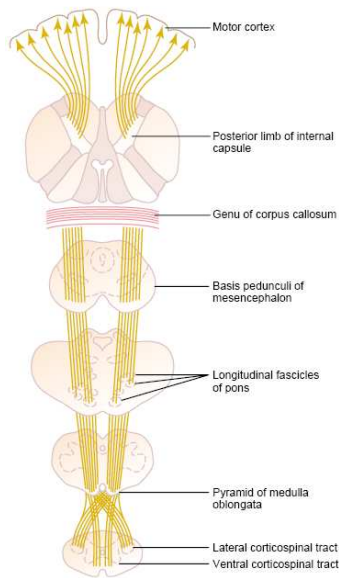


Ilustração 16. Trato corticoespinhal (trato piramidal)

Lesões no Tronco Cerebral

Quando o tronco cerebral é seccionado, ao nível médio do mesencéfalo, deixando intactos os tratos reticuloespinhal e vestibuloespinhal, desenvolve-se a rigidez de descerebração, que se caracteriza pela hiperactividade dos músculos antigravitários que revelam reflexos de extensão muito aumentados (espasticidade).

Cerebelo

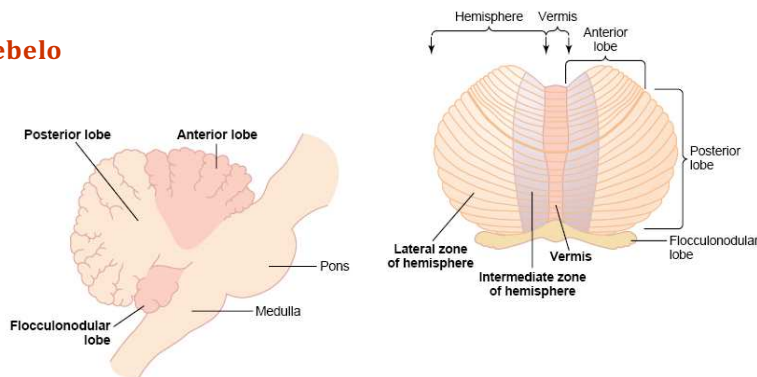


Ilustração 17. Cerebelo

O cerebelo é fundamental para o controlo dos movimentos rápidos. Uma lesão no cerebelo não afecta uma paralisia muscular, mas causa incapacidade de usar os músculos afectados de forma rápida, suave e coordenada. Assim sendo, um doente cerebeloso não consegue, por exemplo, pôr o dedo no nariz com os olhos fechados, uma vez que tem ataxia, ou seja, movimento descoordenado. Outras anomalias clínicas devidas a lesões cerebelares são diminuição do tónus muscular (hipotonia) ou defeitos na fala (disartria), por exemplo.

As células de Purkins comparam o que se passa no córtex e no músculo, podendo corrigir erros motores. São parecidas com o motoneurónio gama. O cerebelo funciona num modo “liga/desliga”, sendo que o carácter inibitório dos sinais dados pelas células de Purkins são responsáveis pelo sinal “desliga”.

Gânglios basais

No centro de cada hemisfério cerebral estão localizadas regiões denominadas núcleo caudado, putamen, globo pálido, substância negra e núcleo subcutâneo, que são agrupadas e chamadas gânglios basais.

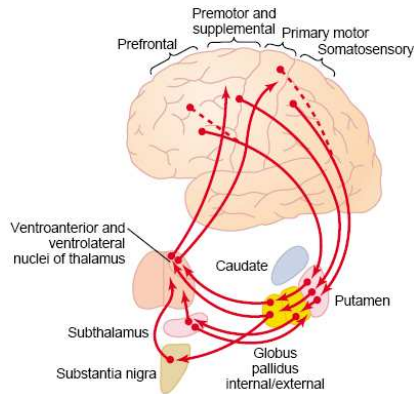


Ilustração 18. Circuito do putamen pelos gânglios basais, para execução subconsciente de padrões e movimentos aprendidos

Como se pode observar na figura 18, os gânglios basais interagem com as áreas motoras e sensoriais do córtex. As lesões dos gânglios basais dão origem a vários sinais e sintomas clínicos:

- Lesão no globo pálido – movimentos contorcidos do braço e da mão ou da face (atetose)
- Lesão subtalâmica – movimentos bruscos de um membro (hemibalismo)
- Lesão no putamen – movimentos súbitos das mãos e da face (coreia)
- Degeneração das células dopaminérgicas da substância negra – doença de Parkinson

Doença de Parkinson e doença de Huntington

A doença de Parkinson deve-se à perda de fibras nervosas na substância negra que segregam dopamina. Esta doença caracteriza-se por:

- Rigidez muscular
- Tremor em repouso, contrastando com ausência deste tremor quando o indivíduo se encontra em actividade voluntária.
- Dificuldade de iniciar um movimento (acinesia)

Para o tratamento da doença de Parkinson pode ser administrada L-DOPA (precursor da dopamina), no entanto nem toda a L-DOPA atinge o cérebro e à medida que os neurónios da substância negra se degeneram, a dosagem necessária de L-DOPA muda.

A doença de Huntington é um distúrbio que se transmite geneticamente (autossómico dominante), que, tipicamente, não aparece até aos 40 – 50 anos de idade, e caracteriza-se por movimentos súbitos em algumas articulações que progridem gradualmente até envolver grande parte do corpo. A estas dificuldades motoras, segue-se também a demência. Pensa-se que esta doença deve-se à perda de neurónios segretadores de GABA do núcleo caudado e do putamen e neurónios secretores de acetilcolina de várias partes do cérebro.

Resumo do sistema de controlo motor

- Medula espinal – padrões de movimentos que envolvem quase todos os músculos do corpo.
- Tronco cerebral – controlo dos movimentos oculares reflexivos, postura e equilíbrio, e regulação do tónus muscular (através dos motoneurónios gama).
- Sistema corticoespinal – vasta rede de fibras por onde é enviada a eferência do córtex motor para a medula espinal.
- Cerebelo – facilita reflexos de extensão (em conjunto com a medula espinal); regula a postura, equilíbrio e movimentos oculares (em conjunto com o tronco cerebral); fornece comandos motores acessórios e programa antecipadamente movimentos rápidos (em conjunto com o tálamo e córtex cerebral).
- Gânglios basais – grupos associados de células que controlam padrões de movimento, funcionando como as áreas motoras do córtex.

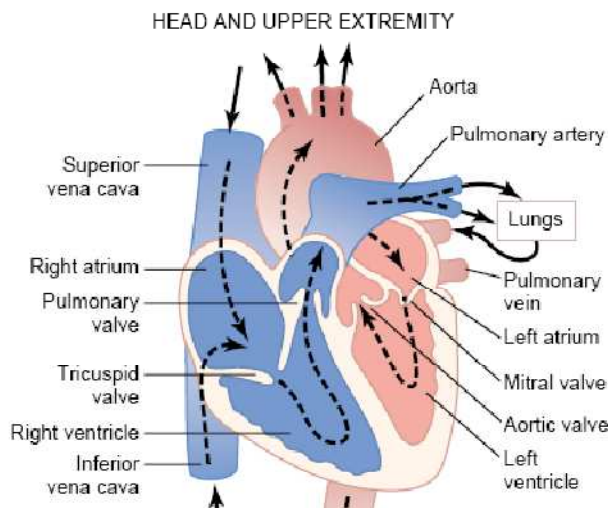
Função Cardiovascular

O coração está dividido em 2 partes e cada uma destas possui uma aurícula e um ventrículo. Cada aurícula funciona como uma pequena bomba primária que bombeia sangue para o ventrículo. Este, por sua vez, constitui a força principal de bombeamento de sangue para a circulação pulmonar (ventrículo direito) ou para a circulação sistémica (ventrículo esquerdo).

Fisiologia do Músculo Cardíaco

O coração é composto por 3 tipos de músculo: músculo auricular, ventricular e

excitatório/condutor. Os dois primeiros funcionam da mesma forma que o músculo esquelético – são ambos estreados, contêm miofibrilas com filamentos de actina e miosina -, apenas a duração da contracção é maior. As fibras excitatórias e condutoras contraem apenas ligeiramente, sendo



Biologia Funcional II 2009/2010

especializadas na descarga eléctrica rítmica e automatizada na forma de potenciais de acção que levam ao bater do coração.

As células do músculo cardíaco dispõem-se em série e em paralelo, juntando-se e separando-se entre si, através de discos intercalados membranares (“junções de abertura”) que permitem uma difusão livre de iões e por onde passa facilmente o impulso eléctrico. Uma grande vantagem neste tipo de disposição de fibras é que o impulso, uma vez atingindo uma célula, passa com grande facilidade às outras.

Existem dois sincícios funcionais formando o coração: auricular e ventricular (esta divisão permite a contracção da aurícula antecipadamente à do ventrículo). Estes são separados por tecido fibroso que rodeia as aberturas das válvulas auriculoventriculares (A-V). Os potenciais de acção são conduzidos através de feixe auriculoventricular numa fibra muscular ventricular vão desde os -85mV até aos 20mV, em cada batimento. Depois do pico inicial, a membrana continua despolarizada por 0,2s (patamar) e segue-se uma abrupta repolarização.

Existem 2 grandes diferenças entre as propriedades membranares do músculo cardíaco [MC] e esquelético [ME] devidas ao patamar supracitado: o potencial de acção no ME é causado pelo grande número de canais rápidos de sódio, enquanto que no MC é causado pela abertura de canais rápidos de sódio e canais de sódio-cálcio (mais lentos na abertura e ficam abertos por mais tempo, o que permite a entrada de uma grande quantidade de sódio e cálcio para as fibras cardíacas, provoca o patamar já referido e dão início à contracção muscular); quando o potencial de acção é transferido no MC, a permeabilidade da membrana ao K^+ diminui, o que faz com que estes iões não saiam das fibras musculares provocando o patamar e, no final deste, os canais lentos de Ca-Na fecham, o uptake de Ca^{2+} e Na^+ cessa e a permeabilidade da membrana ao K^+ aumenta rapidamente e termina o potencial de acção.

Tal como no ME, quando um potencial de acção transpõe a membrana muscular cardíaca, este espalha-se pelo interior da fibra pelas membranas dos túbulos transversos [T] e actuam nas membranas dos túbulos sarcoplasmáticos, o que causa a libertação de iões Ca^{2+} no sarcoplasma muscular pelo retículo sarcoplasmático e a sua difusão para as miofibrilas, que provoca a contracção do músculo. No entanto, o retículo sarcoplasmático no MC é muito menos desenvolvido que aquele no ME, daí ser libertado Ca^{2+} dos próprios túbulos T, que são de maior calibre e maior eficiência no armazenamento deste, de modo a que a contracção muscular cardíaca se realize. Como os túbulos T estão em contacto com o fluído extracelular, é de prever que seja necessário uma alta concentração de Ca^{2+} neste para que se dê a

Biologia Funcional II 2009/2010

contração. No final do patamar, o uptake de íões Cálcio cessa e estes voltam a ser armazenados no retículo sarcoplasmático e nos túbulos T (fluido extracelular) e a contração cessa até novo estímulo.

O Ciclo Cardíaco

Define-se como a sequência de eventos mecânicos e eléctricos que se repetem a cada batimento e tem a duração de 0,8s. Cada ciclo é iniciado pela geração de um potencial de acção no nódulo sino-auricular [S-A] – localizado na parede lateral superior da aurícula direita, próximo da abertura da veia cava superior- que é transferido rapidamente para a aurícula esquerda e, depois, para os ventrículos através do feixe auriculoventricular (esta passagem provoca um atraso de mais de 0,1s que permite a contração adiantada das aurículas antes dos ventrículos).

Diástole e Sístole

O ciclo cardíaco consiste num período de relaxamento denominado diástole, durante o qual o coração se enche de sangue, seguido de um período de contração denominado sístole. Este pode ser dividido em 4 fases (relativamente ao ventrículo esquerdo):

- I) Fase de Enchimento: inicialmente, o volume ventricular é de 45 mL (volume de final de sístole – sangue que permanece no ventrículo após o batimento anterior) e a pressão diastólica aproximadamente 0mmHg. À medida que o sangue venoso entra no ventrículo, proveniente da aurícula esquerda, o volume ventricular aumenta para 115mL (volume de final de diástole) e a pressão diastólica para 5mmHg. As grandes quantidades de sangue que estão armazenadas nas aurículas pressionam as válvulas A-V a abrir rapidamente e permite a passagem rápida do sangue para os ventrículos – é chamado o período de enchimento rápido e dá-se no início desta fase;
- II) Fase de contração isovolumétrica: nesta fase, o volume do ventrículo mantém-se constante pois todas as válvulas se encontram fechadas pela pressão sanguínea. Depois, o ventrículo precisa de 0,02-0,03s para reunir pressão suficiente de modo a pressionar as válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) até abrirem, contrariando a pressão nas artérias aorta e pulmonar. A pressão aumenta até igualar a pressão da aorta (80mmHg);
- III) Fase de ejeção: a pressão sistólica aumenta dado que a contração do ventrículo também aumenta. O volume do ventrículo diminui devido à abertura da válvula

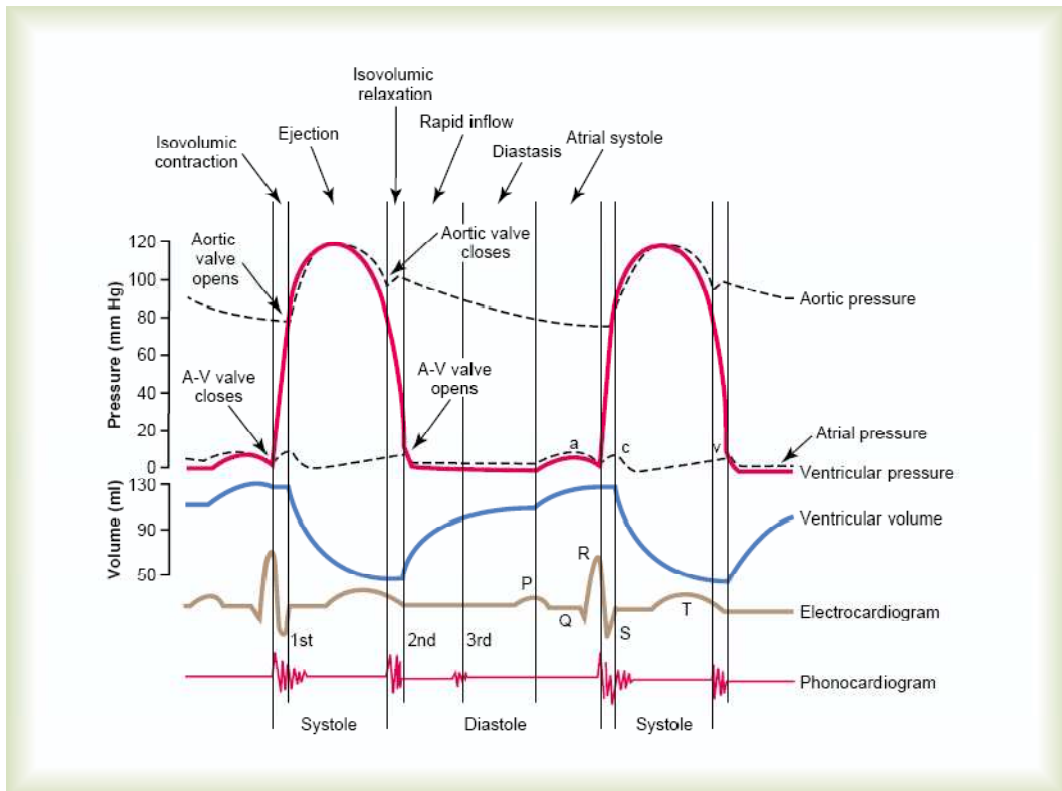
Biologia Funcional II 2009/2010

aórtica e à saída do sangue. No primeiro terço desta fase, é ejetado 70% do sangue nos ventrículos e denomina-se período de ejeção rápida e nos 2/3 seguintes é ejetado o restante sangue, chamandose de período de reduzida ejeção;

- IV) Fase de relaxamento isovolumétrico: no final da fase anterior, a válvula aórtica e pulmonar fecha e a pressão ventricular desce para o nível da pressão diastólica. O ventrículo volta, assim, ao ponto de partida com 45mL de sangue e pressão diastólica de 0mmHg.

Nota1: Fases I e IV – pertencentes à diástole ventricular (500ms); Fases II e III – pertencentes à sístole ventricular (300ms).

Nota2: as válvulas A-V são a tricúspide e a mitral.



Relativamente às aurículas, estas provocam um enchimento adicional de 20% de sangue nos ventrículos. Durante o ciclo cardíaco, existem 3 ligeiras elevações de pressão a este nível (ondas de pressão auricular): a primeira é causada pela contração auricular – aurícula direita [AD] aumenta 4-6mmHg e aurícula esquerda [AE] aumenta 7-8mmHg, a segunda ocorre quando os ventrículos começam a contrair e se dá um pequeno refluxo de sangue para as aurículas e a curvatura das válvulas A-V no mesmo sentido, a terceira dá-se no final da

Biologia Funcional II 2009/2010

contração ventricular e resulta da baixa taxa de sangue proveniente das veias que entra nas aurículas enquanto as válvulas A-V continuam fechadas.

Relativamente à função das válvulas temos que as válvulas A-V (mais finas) previnem um refluxo do sangue dos ventrículos para as aurículas durante a sístole e as válvulas semilunares (mais espessas – necessitam de mais pressão para fecharem) previnem um refluxo do sangue das artérias aorta e pulmonar para os ventrículos durante a diástole. No ventrículo esquerdo, estas válvulas abrem e fecham passivamente (consoante o gradiente do volume de sangue). Devido à sua menor abertura, a velocidade de ejeção do sangue nas válvulas semilunares é maior e também é maior o nível de abrasão a que estão expostas.

Regulação da bomba cardíaca

Em repouso, o coração bombeia 4-6 litros de sangue por minuto. Durante a realização de exercício físico, este valor pode aumentar desde 4 a 7 vezes. Os dois meios de regulação do bombeamento de sangue são a regulação intrínseca em resposta a variações no volume de sangue presente no coração e o controlo da frequência e força cardíacas pelo sistema nervoso.

A quantidade de sangue bombeada pelo coração é determinada maioritariamente pelo retorno venoso – sangue que entra no coração a partir das veias – e lançada para o sistema circulatório através das artérias. A capacidade intrínseca do coração se adaptar a volumes crescentes de sangue que entra é chamada de mecanismo de Frank-Starling – dentro dos limites fisiológicos, o coração bombeia todo o sangue que recebe pelas veias.

Efeito dos iões Potássio e Cálcio na função cardíaca

Potássio em excesso nos fluidos extracelulares provoca dilatação e flacidez no coração, diminuindo também a sua frequência de batimento. Outras consequências podem fazer-se notar, tais como, bloqueio da transmissão de impulso da aurícula para o ventrículo, fraqueza cardíaca, ritmo anormal e, eventualmente, morte.

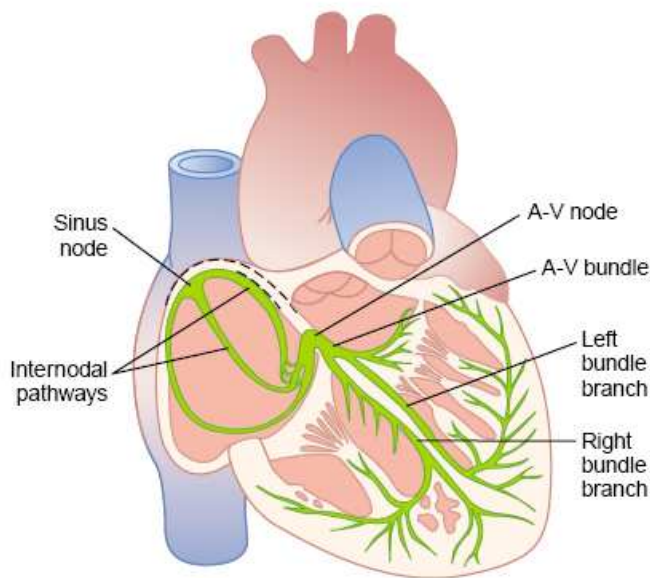
Um excesso em iões Cálcio causa um aumento da contração do músculo cardíaco.

Antagonicamente, uma deficiência nestes iões causa flacidez nos tecidos, similar ao efeito das altas concentrações de Potássio.

Electrofisiologia do coração

Sistema excitatório e condutor especializado do coração

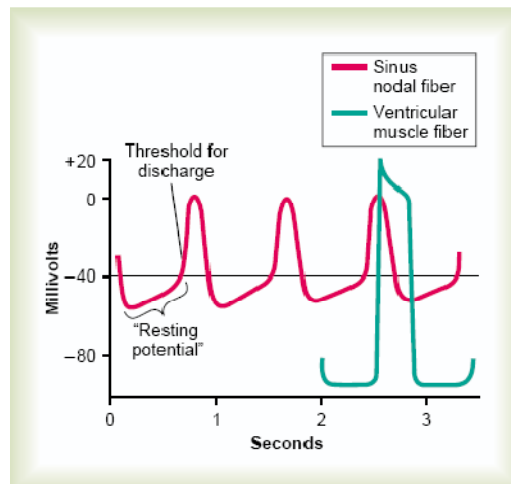
A figura abaixo mostra o nódulo sinoauricular [S-A], no qual é gerado o impulso rítmico normal, as vias internodais que conduzem o impulso do nódulo SA para o nódulo auriculoventricular [A-V], o nódulo A-V, no qual o impulso da aurícula é atrasado antes da passagem para o ventrículo, o feixe AV, que conduz o impulso da aurícula para o ventrículo e os feixes esquerdo e direito das ramificações das fibras de Purkinje, que conduzem o impulso cardíaco para todas as partes dos ventrículos.



O nódulo S-A está localizado na parede da aurícula direita, logo adiante do orifício da veia cava superior e junto do sulco terminal. As fibras deste conectam directamente com as fibras musculares da aurícula, o que faz com que qualquer estímulo seja transmitido imediatamente.

Algumas fibras cardíacas têm a capacidade de auto-excitação (processo que provoca automática e rítmica contracção e relaxamento), como por exemplo, as fibras do sistema condutor especializado do coração, incluindo as fibras do nódulo SA.

Considerando a figura à direita, é de notar que o potencial de repouso das fibras do nódulo S-A entre descargas é de -55/-60mV, enquanto que as fibras do músculo ventricular apresentam valores entre os -85/-90mV. Isto verifica-se porque as primeiras são mais permeáveis a iões de Ca^{2+} e Na^{+} , que, ao entrarem nas células, as neutralizam.



Biologia Funcional II 2009/2010

Como já foi visto, o músculo cardíaco apresenta 3 tipos de canais iónicos membranares: canais rápidos de sódio, canais lentos de sódio-cálcio e canais de potássio. A abertura dos canais rápidos de sódio é responsável pelo pico de potencial de acção observado na fibra muscular ventricular. O patamar é causado pela abertura dos segundos canais e a abertura dos terceiros leva à reposição do potencial de repouso na membrana. No potencial de repouso das fibras do nódulo S-A, os canais rápidos de sódio estão maioritariamente inactivos (foram bloqueados) devido às variações abaixo do valor considerado (-55 mV). Assim, apenas os canais lentos de sódio-cálcio estão activos e causam o potencial de acção. Como resultado, este potencial desenvolve-se mais lentamente que o do músculo ventricular e dissipa-se da mesma forma.

Auto-excitação das fibras do nódulo S-A

Devido à alta concentração de iões Na^+ no fluído extracelular e a número de canais de Na^+ abertos, estes catiões tendem a entrar na fibra. Assim, entre batimentos, o uptake de cargas positivas causa um lento aumento do potencial de repouso no sentido positivo. Quando este atinge o limiar de voltagem de -40mV, os canais de sódio-cálcio são activados, causando o potencial de acção. Concluindo, a permeabilidade das fibras do nódulo S-A aos iões cálcio e sódio causa a sua auto-excitação. Porque é que este facto não provoca despolarização contínua? Primeiro, porque os canais de sódio-cálcio fecham antes de voltarem a abrir e, segundo, porque, simultaneamente, um grande número de canais de potássio abre diminuindo o potencial intracelular até ao seu potencial negativo de repouso. Seguidamente, este último tipo de canais continua aberto durante algum tempo, o que provoca uma negatividade intracelular excessiva denominada hiperpolarização (até -60mV). Este estado não é permanente devido ao fecho dos canais de potássio. Resumindo: auto-excitação causa o potencial de acção, dá-se a recuperação do potencial de acção, hiperpolarização depois do final do potencial de acção, aumento do potencial de repouso até ao limiar e, finalmente, re-excitação que inicia um novo ciclo.

Vias internodais e transmissão do impulso através das aurículas

As terminações das fibras do nódulo S-A ligam directamente com as fibras musculares das aurículas, facilitando a transmissão de impulso entre estas e, posteriormente, para o nódulo A-V. A velocidade de condução no músculo auricular é de 0,3m/s, mas esta é mais rápida em algumas pequenas bandas de fibras auriculares, sendo uma delas a banda interauricular anterior que passa pelas paredes anteriores da aurícula esquerda. Em adição, existem ainda mais 3, sendo a via internodal anterior, média e posterior. A causa de maior velocidade condução nestas bandas é a presença de fibras condutoras especializadas.

Nódulo A-V e atraso na condução do impulso das aurículas para os ventrículos

O sistema condutor auricular está organizado de maneira que o impulso cardíaco não seja transmitido demasiado rápido para o ventrículo; este atraso permite que a aurícula esvazie todo o sangue para o ventrículo antes do início da contracção. Os responsáveis por este atraso são o nódulo A-V (localizado na parede posterior da aurícula direita) e as fibras condutoras adjacentes – feixe A-V. O atraso total neste sistema é de 0,16s antes que o sinal excitatório atinja o músculo contráctil dos ventrículos e é causado pelo baixo número de junções de abertura entre células sucessivas nas vias condutoras, o que aumenta a resistência a esta passagem.

Transmissão rápida no sistema ventricular de Purkinje

As fibras especiais de Purkinje ligam o nódulo A-V aos ventrículos, passando pelo feixe A-V, e são fibras bastante grandes que transmitem impulsos a uma velocidade extremamente elevada por entre os ventrículos. Esta rápida transmissão do potencial de acção é causada pelo alto grau de permeabilidade das junções de abertura nos discos intercalados. Além disso, as fibras de Purkinje possuem muito poucas miofibrilas, o que significa que estas quase não contraem durante o processo.

Uma especial característica do feixe A-V é a sua incapacidade de transmitir impulsos no sentido ventrículo-aurícula, o que permite a condução contínua destes. Uma vez que o impulso atinge as fibras de Purkinje, é transmitido pelo músculo ventricular com uma velocidade de 0,3-0,5m/s, 1/6 do observado nas próprias fibras de Purkinje.

Nódulo S-A como pacemaker do coração

O impulso normalmente chega o nódulo S-A em primeiro lugar. Em algumas condições anormais isso pode não acontecer. Outras partes do coração apresentam uma semelhante excitação rítmica intrínseca, nomeadamente, as fibras do nódulo A-V e as de Purkinje. No entanto, é o nódulo S-A que controla a ritmicidade do coração, o que é explicado pela taxa de descarga que é consideravelmente maior que a das outras fibras referidas. Cada vez que o nódulo S-A efectua uma descarga, o seu impulso é conduzido para o nódulo A-V e para as fibras de Purkinje, que efectuem também a sua descarga, mas antes destas atingirem o seu limiar de auto-excitação, as o nódulo S-A efectua uma nova descarga.

Ocasionalmente, em situações anormais, o nódulo A-V ou as fibras de Purkinje desenvolvem uma descarga rítmica mais rápida do que a do nódulo S-A. Em qualquer um dos

Biologia Funcional II 2009/2010

casos, o pacemaker do coração muda para uma destas estruturas, passando a chamar-se pacemaker ectópico. Isto causa uma anormal sequência de contracção das diferentes partes do coração e anormalidades no bombeamento de sangue.

Quando o nódulo S-A bloqueia na transmissão do impulso, o novo pacemaker passa a ser o nódulo A-V ou a penetração do feixe A-V nos ventrículos. Quando este, por sua vez, bloqueia, as aurículas continuam a bater a um ritmo normal do nódulo S-A enquanto um novo pacemaker se desenvolve nas fibras de Purkinje. Esta mudança não é imediata, demorando 5-20s até a situação normalizar. Normalmente, a pessoa desmaia durante este período devido a falta de oxigénio no cérebro. Este atraso é chamado de síndrome de Stokes-Adams.

Controlo da ritmicidade e condução de impulsos

O coração é provido de nervos simpáticos e parassimpáticos. Os primeiros estão distribuídos por todo o órgão, com forte representação no músculo ventricular. Os segundos distribuem-se principalmente nos nódulos S-A e A-V, com pouca representação no músculo auricular.

A estimulação dos nervos parassimpáticos causa a libertação da hormona acetilcolina que provoca uma diminuição no ritmo do nódulo S-A e diminui a excitabilidade das fibras de junção A-V entre o músculo auricular e o nódulo A-V, diminuindo, portanto, a transmissão do impulso cardíaco para os ventrículos. Os ventrículos param de bater por 5-20 segundos, mas, depois, as fibras de Purkinje desenvolvem ritmo próprio e causam a contracção ventricular. Este fenómeno é denominado de escape ventricular. A acetilcolina libertada no início do processo aumenta a permeabilidade da membrana fibrosa aos iões de potássio, o que provoca uma fuga destes para o fluído extracelular – hiperpolarização – tornando o tecido muito menos excitável. No nódulo S-A, a hiperpolarização diminui o potencial membranar e provoca um aumento do tempo para chegar ao limiar de potencial para excitação. Se o estímulo destes nervos for suficientemente forte, é possível que pare completamente a auto-excitação rítmica. No nódulo A-V, a hiperpolarização dificulta geração de electricidade suficiente pelas pequenas fibras auriculares que entram no nódulo. Assim, o factor de segurança para a transmissão do impulso cardíaco neste local diminui. Um estímulo moderado provoca um atraso na condução, enquanto que um grande estímulo a bloqueia completamente.

A estimulação dos nervos simpáticos provoca o efeito contrário à dos nervos parassimpáticos: primeiro, aumenta a taxa de descarga do nódulo S-A; seguidamente, aumenta a taxa de condução tal como o nível de excitabilidade em todas as porções do

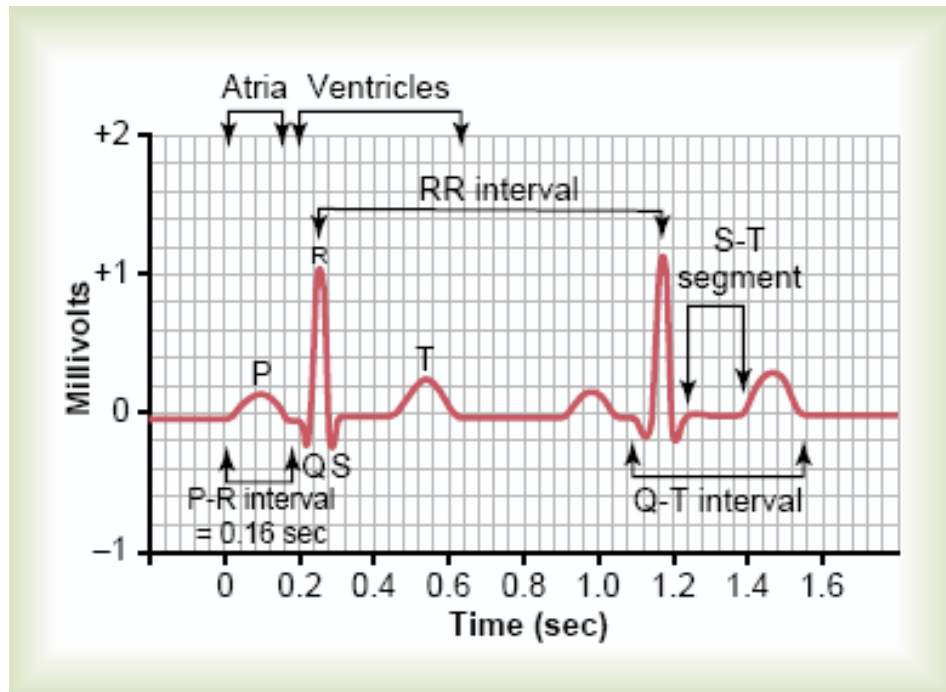
Biologia Funcional II 2009/2010

coração; em terceiro lugar, aumenta a força de contracção de toda a musculatura cardíaca. Um grande estímulo pode triplicar a frequência cardíaca e duplicar a força de contracção.

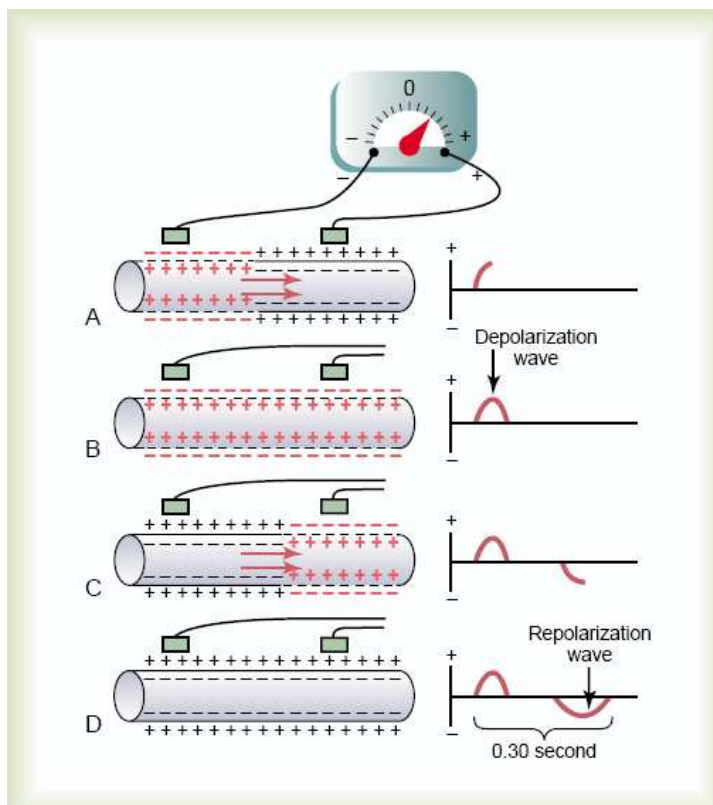
O estímulo dos nervos simpáticos provoca a libertação da hormona norepinefrina (ou adrenalina) nas terminações nervosas. Supostamente, esta aumenta a permeabilidade da membrana aos iões sódio e cálcio. No nóculo S-A, isto causa um potencial de repouso mais positivo e aumento do batimento cardíaco. No nóculo e feixes A-V, esta alta permeabilidade facilita a excitação das fibras pelo potencial de acção, portanto, diminuindo o tempo de condução da aurícula para o ventrículo. O aumento na permeabilidade aos iões de cálcio é responsável pelo aumento da força contráctil do músculo cardíaco.

O electrocardiograma (E.C.G.)

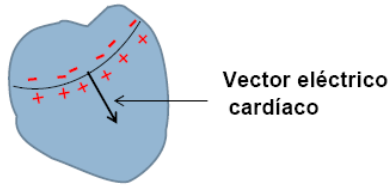
O ECG é um registo das alterações de potencial eléctrico que ocorrem durante a despolarização e repolarização do coração. Mais especificamente, é o registo gráfico da projecção dos vectores de activação eléctrica do coração nas diferentes linhas de derivação electrocardiográficas. Um ECG normal consiste em três principais componentes: a onda P, o complexo QRS e a onda T. Cada onda representa a transmissão de um impulso ou potencial eléctrico que irá estimular a contracção de uma porção específica do coração: a onda P reflecte a despolarização das aurículas a partir do nóculo S-A; o complexo QRS reflecte a despolarização dos ventrículos; e a onda T é produzida pela repolarização (recuperação do potencial de repouso) dos ventrículos.



Quatro eventos electrofisiológicos estão envolvidos na génese do ECG: formação do impulso eléctrico, transmissão do impulso eléctrico, despolarização e repolarização.



O potencial de acção leva à despolarização, cuja frente de onda se espalha por todo o coração. Esta frente de onda (separação de carga) pode ser representada por dipolo eléctrico médio – grandeza vectorial com origem, direcção, sentido e amplitude.



Vector eléctrico cardíaco

Quando a totalidade das células estão em repouso, o volume médio destes momentos dipolares é zero. Quando a onda de despolarização se espalha, o somatório dos momentos dipolares é diferente de zero.

Na figura acima, é mostrada uma única fibra cardíaca muscular nas 4 etapas da despolarização (símbolos encarnados– o potencial interior passa de negativo a positivo) e repolarização.

Relação entre as contracções ventricular e auricular e as ondas do electrocardiograma

Antes que a contracção do músculo possa ocorrer, a despolarização tem de se espalhar por todo ele. Após a repolarização, os ventrículos continuam contraídos (após a onda T). As aurículas repolarizam 0,15-0,20s após o término da onda P e, portanto, quando o complexo QRS começa a ser registado.

As voltagens registadas nas ondas do ECG normal dependem da maneira como os eléctrodos são aplicados na superfície do corpo e a sua proximidade com o coração. Quando um eléctrodo é colocado directamente sobre os ventrículos e um segundo eléctrodo é colocado noutra local longe deste, a voltagem do complexo QRS pode ser de 34mV. Quando os eléctrodos estão ambos nos 2 braços ou um num braço e outro na perna, esta voltagem assume valores entre 1 e 1,5mV desde o topo da onda R até ao fundo da onda S.

FALTA ACABAR A PARTE DO ECG

Sangue – componentes solúveis nas células

O sangue é composto maioritariamente por plasma, hemácias, leucócitos e plaquetas sanguíneas. Este é cerca de 4,5-5,5 vezes mais viscoso do que a água o que lhe confere uma maior resistência ao movimento, alterações da viscosidade podem provocar graves alterações cardiovasculares. A viscosidade do sangue depende da concentração de fibrinogénio, do hematócrito, do raio dos vasos, da velocidade linear e da temperatura.

As funções do sangue dividem-se em transporte, protecção (imunidade) e regulação (homeostasia).

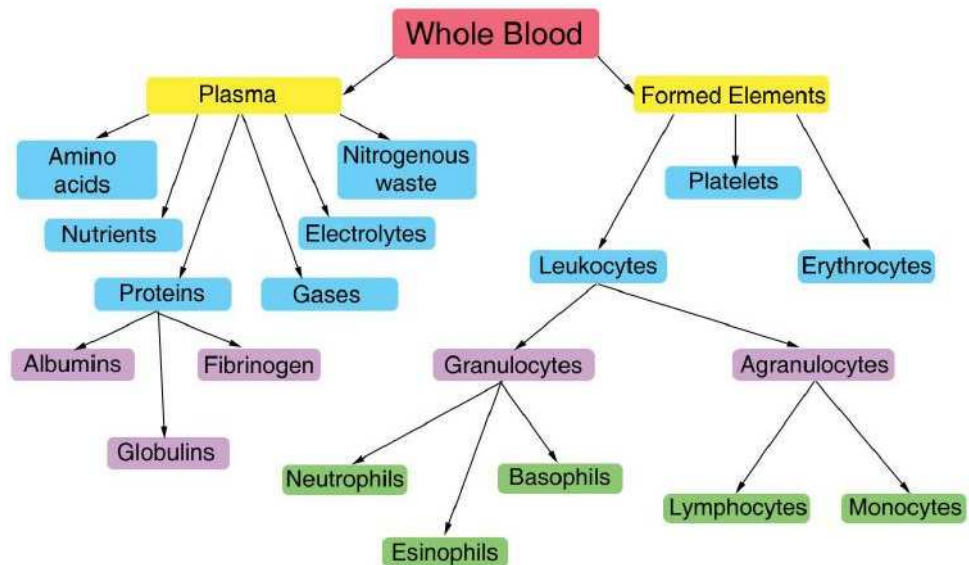


Ilustração 19 - Composição do sangue

Glóbulos vermelhos (hemácias)

A principal função dos glóbulos vermelhos é o transporte de hemoglobina, que por sua vez transporta oxigénio dos pulmões para os tecidos. Em alguns animais mais pequenos a hemoglobina circula livre como proteína no plasma e não enclausuradas nos hemácias. No ser humano, quando a hemoglobina circula livre no plasma cada vez que o sangue passa pelos capilares cerca de 3% derrama pela membrana capilar para o tecido ou pela membrana do glomérulo do rim para o filtrado glomerular. Assim, para que esta se mantenha no fluxo sanguíneo precisa de estar nos glóbulos vermelhos.

Biologia Funcional II 2009/2010

Estas têm ainda outras funções, elas contêm anidrase carbónica, enzima que catalisa a reacção reversível de CO_2 com H_2O para formar H_2CO_3 , a rapidez desta reacção faz com que a água do sangue consiga transportar enormes quantidades de CO_2 na forma do ião HCO_3^- dos tecidos para os pulmões, onde é convertido em CO_2 e expelido para a atmosfera como um resíduo do corpo. A hemoglobina é um excelente tampão ácido-base, pelo que os hemácias são os principais responsáveis pelo poder tampão de todo o sangue.

Normalmente, estas células são discos bicôncavos com espessura de $2\mu\text{m}$ e diâmetro de $8\mu\text{m}$, esta forma pode mudar drasticamente quando as células passam por entre os capilares. Com efeito, estas conseguem deformar-se em quase qualquer forma. Graças ao excesso de membrana de acordo com o material interior a deformação não estica a membrana em demasia pelo que esta não rompe, o que aconteceria em maior parte de outras células.

Os glóbulos vermelhos têm a capacidade de concentrar cerca de 34 gramas de hemoglobina em 100 mililitros de células. A concentração não sobe para além deste valor uma vez que é o limite metabólico do mecanismo de deformação da hemoglobina na célula. Em pessoas normais a percentagem de hemoglobina é quase sempre perto do valor máximo em cada célula, no entanto quando a formação da hemoglobina ocorre incorrectamente a percentagem de hemoglobina pode cair consideravelmente e o volume de glóbulos vermelhos pode diminuir devido à falta de hemoglobina para preencher a célula.

Quando o hematócrito (percentagem das células do sangue – 40 a 45 %) e a quantidade de hemoglobina em cada célula estão normais todo o sangue do homem contém uma média de 15 gramas de hemoglobina por 100 mililitros de células, para a mulher uma média de 14 gramas por 100 mililitros. Cada grama de hemoglobina pura pode transportar 1,34 mililitros de oxigénio, assim um homem normal consegue carregar um máximo de 20 mililitros de oxigénio combinados com hemoglobina em cada 100 mililitros de sangue, uma mulher normal 19 mililitros.

PRODUÇÃO DE GLÓBULOS VERMELHOS

Nas primeiras semanas do embrião glóbulos vermelhos nucleados primitivos são produzidas no **saco vitelino**. Em meados do trimestre da gestação o fígado é o principal órgão na produção de eritrócitos, mas números consideráveis também são produzidos nódulos linfáticos e baço. Depois no último mês de gestação e depois do nascimento são exclusivamente produzidas pela medula óssea de todos os ossos até aos 5 anos de idade. A medula de ossos longos (excepto úmeros e tíbia) ganha gordura e para de produzir glóbulos vermelhos após os 20 anos, depois desta idade continuam a ser produzidas na medula de ossos membranosos, tais como vértebras, esterno, costelas e ília. Mas mesmo nestes a produção diminui à medida que a idade avança.

Neste sentido, os glóbulos vermelhos iniciam a sua vida na medula óssea de um tipo único de célula chamada **célula-tronco hematopoética pluripotencial**, da qual todas as células do sangue circulatório derivam. À medida que estas células se reproduzem uma pequena porção delas permanece exactamente igual à original e fica retida na medula óssea para assegurar o seu fornecimento. Porém, maior parte das células produzidas diferenciam-se para formar

Biologia Funcional II 2009/2010

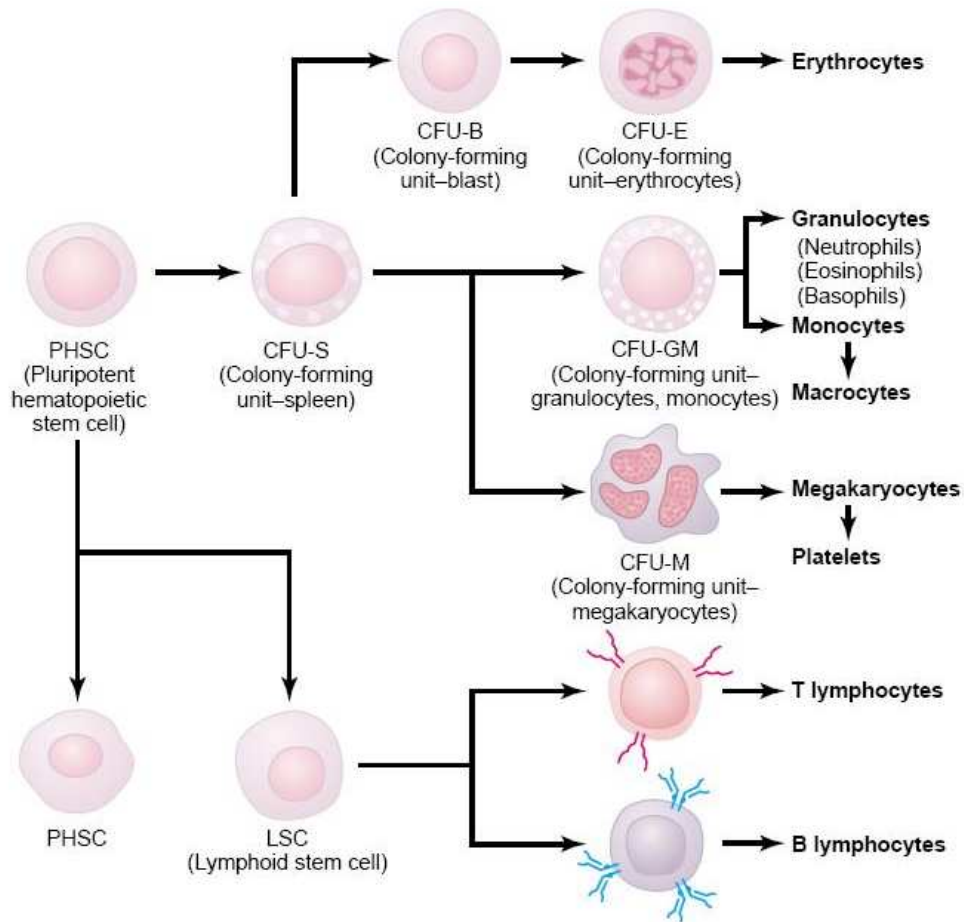
outros tipos de células, as células intermediárias neste processo são muito semelhantes à inicial, apesar de já estarem comprometidas a uma linha particular de células e são chamadas **células-tronco comprometidas**. Após o seu crescimento em cultura vão produzir colónias de tipos de células específicos. Uma célula comprometida que produz hemácias é chamada unidade de hemácias formadora de colónias, que tem a designação de CFU– E (colony-forming unit-erythrocyte), assim como as unidades formadoras de granulócitos e de monócitos de designa CFU – GM.

O crescimento e a reprodução de diferentes células-tronco são controladas por múltiplas proteínas chamadas indutores de crescimento, cada uma tem diferentes características. Uma destas, interleucina – 3 promove o crescimento e reprodução de imensos tipos de diferentes células de **células-tronco comprometidas**, enquanto outras só promovem crescimento de um tipo de células específicas. Estes indutores promovem crescimento mas não diferenciação das células, esta função compete a outro conjunto de proteínas chamadas indutores de diferenciação. Cada um destes causa a diferenciação de apenas um tipo de **células-tronco comprometidas**.

A formação destes indutores é controlada por factores fora da medula óssea, no caso das hemácias exposição do sangue a baixa concentração de oxigénio durante um longo período de tempo resulta na indução do crescimento, diferenciação e produção de hemácias. No caso dos glóbulos brancos, doenças infecciosas causam o crescimento, diferenciação e eventual formação de tipos específicos de glóbulos brancos necessário para combater cada infecção.

A primeira célula que pode ser identificada na serie dos glóbulos vermelhos é a **proerythroblast**, sob estimulação apropriada um grande numero destas são formadas a partir de CFU – E. Após a sua formação, o **proerythroblast** divide-se muitas vezes formando eventualmente glóbulos vermelhos maduros. a primeira geração de células chamase **eritroblastos basófilos (basophil erythroblasts)** pois mancham com corantes básicos, a célula neste momento acumulou muito pouca hemoglobina. Nas próximas gerações as células preenchem-se com hemoglobina (34%), o núcleo condensa para um tamanho reduzido e os seus resíduos finais são absorvidos ou extraídos da célula. Ao mesmo tempo, o Retículo Endoplasmático é também reabsorvido. Nesta fase a célula chama-se **reticulócito (reticulocyte)** pois ainda contem resíduos do Complexo de Golgi, mitocôndrias e alguns dos outros organelos celulares. Por esta altura, a célula sai da medula óssea para os capilares sanguíneos por diapedese (passando pelos poros dos capilares).

O restante material basofílico normalmente desaparece dentro de um ou dois dias e a célula é então uma hemácia madura. Devido ao curto tempo de vida do reticulócito a sua concentração é pouco menos de 1%.



Ilustrac

GENESIS OF RBC

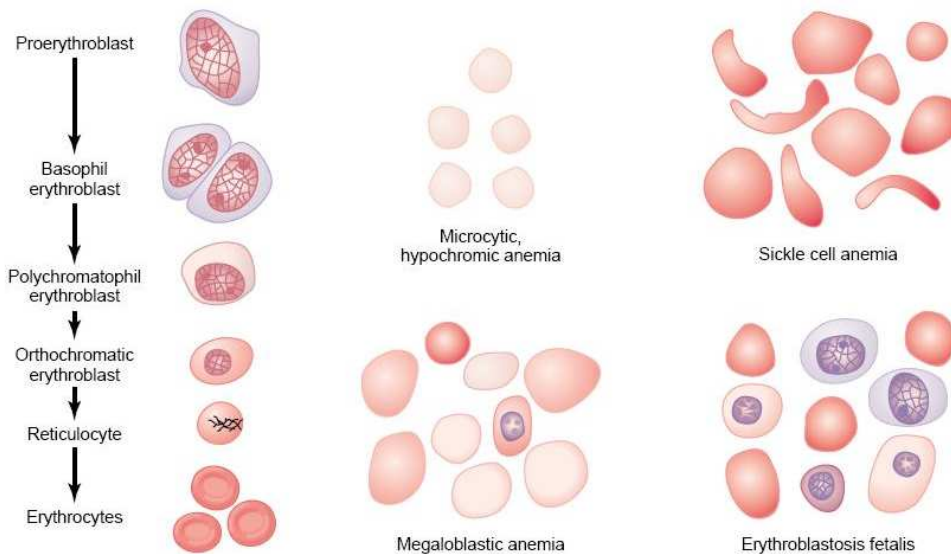


Ilustração 21 - Gênese de hemácias e características destas em diferentes tipos de anemia

REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO DAS HEMÁCIAS – PAPEL DA ERITROPOETINA

A massa total de hemácias no sistema circulatório é regulada dentro de estreitos limites, de maneira que um número adequado de hemácias esta sempre disponível para providenciar um transporte de oxigénio suficiente, porém as células não aumentam de maneira a impedir o fluxo do sangue.

Qualquer condição que diminui o transporte de oxigénio provoca o aumento de produção de hemácias, assim quando uma pessoa fica anémica a medula óssea inicia imediatamente a produção de hemácias. Assim como, a destruição de partes da medula óssea, por qualquer motivo, causa hiperplasia da restante medula, numa tentativa de fornecer uma grande quantidade de hemácias.

A grandes altitudes onde o oxigênio é rarefeito, verifica-se o reduzido de transporte de O_2 para os tecidos e a produção de hemácias aumenta, neste caso não é a concentração de hemácias no sangue que controla a sua produção mas sim a quantidade de oxigénio transportado em relação à necessidade de oxigénio por parte dos tecidos. Diversas doenças da circulação que causam um decréscimo do fluxo sanguíneo através dos vasos periféricos e particularmente aqueles que causam falha na absorção de oxigénio pelo sangue a medida que passa nos pulmões, pode também aumentar a produção de hemácias. Isto verifica-se especialmente em condições de falha cardíaca prolongada e em muitas doenças pulmonares, uma vez que a hipoxia dos tecidos resultante destas condições aumenta a produção de hemácias, com resultante aumento de hematócrito e do volume total de sangue.

O principal estímulo para produção de hemácias quando existe pouco oxigénio é uma hormona circulatória chamada eritropoetina (glicoproteína, aumenta a velocidade das fases da produção de hemácias), na ausência desta, hipoxia tem pouco ou nenhum efeito na estimulação de produção de hemácias. Mas quando o sistema desta hormona está funcional, hipoxia causa um grande aumento na produção desta hormona, que por sua vez aumenta a produção de hemácias até que a hipoxia cesse. Numa pessoa normal, cerca de 90% desta hormona forma-se nos rins (não se sabe exactamente onde, pensa-se que poderá ser segregado pelas células epiteliais da tubular renal, uma vez que o sangue anémico é incapaz de transportar quantidades suficientes de oxigénio dos capilares peritubulares para as células tubulares altamente consumidoras de O_2), o restante forma-se principalmente no fígado.

Por vezes, hipoxia noutras partes do corpo, não nos rins, estimula a produção de eritropoetina nos rins, o que sugere a existência de um sensor não renal que envia um sinal adicional aos rins. Em particular, norepinefrina e epinefrina e muitas outras prostaglandinas estimulam a produção desta hormona. Quando ambos os rins são removidos de uma pessoa ou quando são destruídos por doenças renais, a pessoa torna-se muito anémica pois a produção dos 10% em outros tecidos é apenas suficiente para satisfazer um terço a metade das necessidades de hemácias pelo organismo.

A eritropoetina é das mais rápidas em crescimento e reprodução, assim a sua maturação e taxa de produção são afectadas pela nutrição da pessoa. Especialmente importantes na maturação das hemácias são as vitaminas B_{12} e ácido fólico, ambas essenciais

Biologia Funcional II 2009/2010

na síntese de DNA, pelo que falta de qualquer uma destas traduz-se na anormal e reduzido DNA, e consequente falha da maturação nuclear e divisão celular. Pior ainda, para além de não produzirem as hemácias rapidamente, podem ainda formar hemácias maiores do que as normais chamadas macrócitos e a célula em si tem uma fraca membrana e é normalmente irregular, grande e oval. Estas são também capazes de transportar oxigénio mas a sua pobre constituição confere-lhes um curto tempo de vida.

Os glóbulos vermelhos não têm núcleo, mitocôndrias ou RE, mas têm enzimas citoplasmáticas capazes de metabolizar a glicose e formar pequenas quantidades de adenosina trifosfato. Estas enzimas também se ocupam da manutenção da flexibilidade da membrana celular e do transporte de iões através da membrana, mantêm o ferro da hemoglobina celular na forma ferrosa ao invés da forma férrica e previnem a oxidação das proteínas das hemácias. O sistema de velhas hemácias vá ficando menos activo e as células cada vez mais frágeis, o que provoca a ruptura da membrana durante a passagem da célula num espaço apertado da circulação. Muitas das hemácias auto destroem-se no baço, quando este é removido o numero de hemácias anormais a circular no sangue aumenta consideravelmente. Aquando a ruptura da membrana liberta-se hemoglobina que será fagocitada quase imediatamente pelos macrófagos em varias partes do corpo, mas especialmente nas células de Kupffer do fígado e macrófagos do baço e medula óssea. Nos dias seguintes liberta-se o ferro da hemoglobina para o sangue para ser transportado ou para a medula óssea (formação de novas hemácias) ou para o fígado e outros tecidos (para armazenamento na forma de ferritina).

As hemácias têm tempo de vida perto de 120 dias, e contêm uma grande quantidade de glutatona (defesa oxidante).

Glóbulos Brancos (leucócitos)

Os leucócitos são unidades móveis do sistema imunitário do organismo, são formados parcialmente na medula óssea (granulócitos e monócitos e alguns linfócitos) e no tecido linfático (linfócitos e plasmócitos). Após formação estes são transportados no sangue para diferentes partes do corpo onde são necessárias. O valor real dos glóbulos brancos é que são especificamente transportadas para áreas de infecções e inflamações sérias, providenciando assim uma defesa rápida e potente contra agentes infecciosos.

Estão normalmente presentes seis tipos de glóbulos brancos: neutrófilos polimorfonucleares (fagócitos), eosinófilos polimorfonucleares (resposta a parasitas e vírus, função na resposta alérgica), basófilos polimorfonucleares (contem histaminas, heparina e peroxidase; função na resposta alérgica), monócitos (fagocíticas, combatem infecção crónica), linfócitos (não fagocíticas; tempo de vida 2-3 dias; podem ser T – imunidade celular, reconhecimento de antígenos ou B – imunidade humoral, reconhecimento de antígenos, produção de anticorpos) e ocasionalmente, plasmócitos. Em adição, existe um grande número de plaquetas (fragmentos de outro tipo de célula similar aos glóbulos brancos, encontrados na medula óssea). Todas a polimorfonucleares tem uma aparência granular (tempo de vida 2

semanas) como se vê na células 7, 10 e 12 da seguinte ilustração, logo são chamadas de granulócitos. As não granulares derivam do tecido linfático.

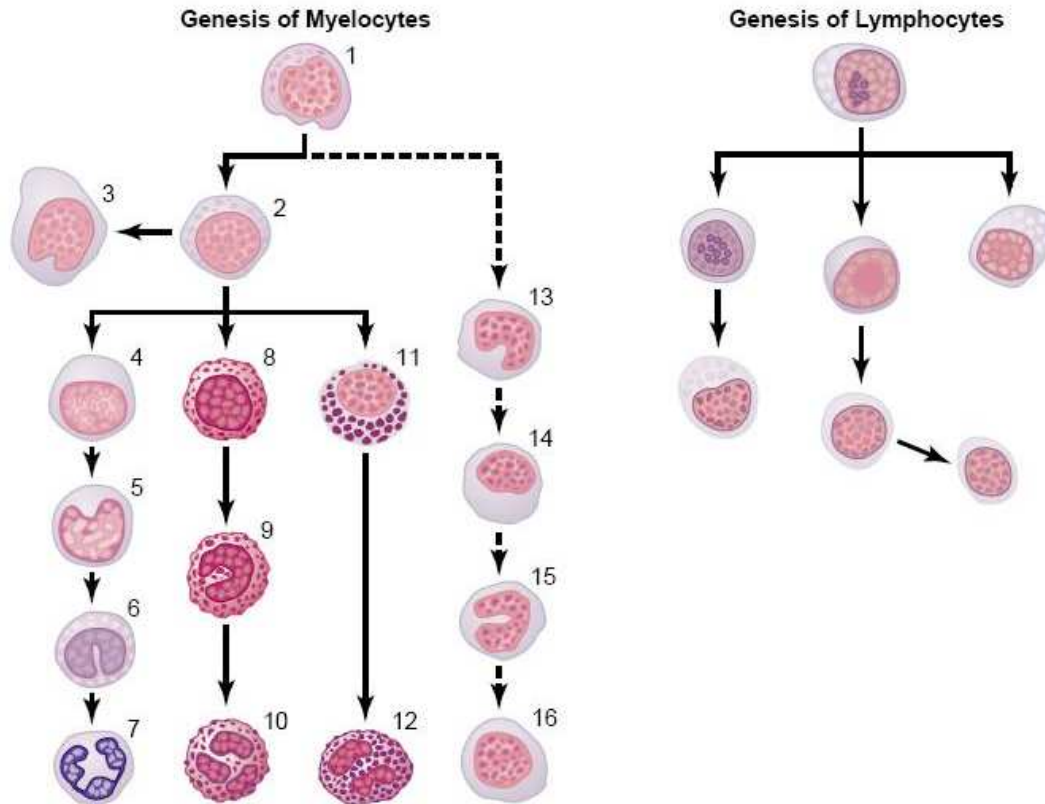


Ilustração 22 - Síntese dos Glóbulos Brancos

Os granulócitos e monócitos protegem o organismo principalmente por ingerirem o agente infeccioso, por fagocitose. A função dos linfócitos e plasmócitos está ligada ao sistema imunitário. A função das plaquetas é activar especificamente o mecanismo de coagulação do sangue.

Os granulócitos e os monócitos são formados na medula óssea, os linfócitos e os plasmócitos em tecidos linfáticos (especialmente glândulas linfáticas, baço, timo, amígdalas e várias bolsas dos tecidos linfóides).

Os glóbulos brancos são formados na medula óssea e armazenados dentro desta até serem necessários no sistema circulatório, são armazenados cerca de três vezes mais leucócitos na medula do que aqueles que circulam no sangue.

Os linfócitos são normalmente guardados nos tecidos linfóides exceto um número pequeno que é temporariamente transportado no sangue.

Plaquetas Sanguíneas

São discos pequenos com 1 a 4 μm de diâmetro. São formados na medula óssea a partir de megacariócitos, que são extremamente grandes. A concentração normal de plaquetas no sangue é de 150,000 a 300,000 por microlitro.

Tem imensas características funcionais mesmo não tendo núcleo e não podendo reproduzir-se. No seu citoplasma encontram-se factores activantes como: moléculas de actina e miosina (contrácteis), **thrombosthenin** (provocam a contracção das plaquetas), resíduos do RE e do CG (sintetizam diversas enzimas e armazenam grandes quantidades de cálcio), sistemas enzimáticos e mitocôndrias (capazes de formar ATP e ADP), sistemas enzimáticos (capazes de sintetizar prostaglandinas que são hormonas que causam reacções vasculares e de outros tecidos), uma proteína importante, factor **fibrin-stabilizing** (coagulação sanguínea) e um factor de crescimento (causa a multiplicação e crescimento de células do endotélio vasculares, das células do musculo liso vascular e dos fibroblastos – causando crescimento celular que eventualmente ajudam na reparação das paredes vasculares). Têm ainda grânulos uns contem fibrinogénio, factor von Willebrand e factor V enquanto outros contem ADP, ATP, serotonina e cálcio.

A membrana celular das plaquetas possui glicoproteínas na sua superfície que impedem a adesão a células normais do endotélio mas que promovem a adesão a áreas danificadas da parede vascular. Tem um tempo de vida no sangue de 8 a 12 dias, o seu processo funcional acaba após algumas semanas, sendo depois eliminada pelo tecido macrófago da circulação.

Imunidade

Imunidade inata:

- Fagocitose de bactérias e outros invasores pelos glóbulos brancos
- Destruição de organismos engolidos pelas secreções ácidas do estômago e das enzimas digestivas.
- Resistência da pele à invasão de organismos
- Presença no sangue de certos compostos químicos que se ligam a organismos estranhos ou toxinas e as destroem. (exemplo dos compostos: lisozimas, polipéptidos básicos, linfócitos)

Imunidade adquirida – o corpo tem capacidade para desenvolver imunidade específica e extremamente poderosa contra agentes invasores. É causada por um sistema imunitário especial que forma anticorpos e/ou linfócitos activos que atacam e destroem os organismos invasores ou toxinas.

Hemostase e Coagulação

Homeostasia significa prevenção de perda de sangue. Sempre que um vaso está danificado ou com ruptura a homeostasia é alcançada através de vários mecanismos:

- Constricção vascular

Logo após o vaso sanguíneo sofrer danos o músculo liso contrai o que instantaneamente reduz o fluxo sanguíneo do vaso danificado. Esta contracção resulta do espasmo miogénico, outros factores do tecido traumatizado ou reflexos nervosos. Os últimos são iniciados por impulsos nervosos de dor ou outros impulsos sensoriais que originam do tecido traumatizado ou tecidos vizinhos. No entanto, maior parte da vasoconstricção resulta da contracção miogénica dos vasos sanguíneos iniciada por danos directos da parede vascular. Em vasos mais pequenos as plaquetas sanguíneas são responsáveis pela vasoconstricção ao libertarem um vasoconstritor – tromboxano A.

Quanto mais severos forem os danos maior o grau de espasmos vascular, este pode durar muitos minutos ou até horas dando tempo para que o tampão de plaquetas e/ou a coagulação do sangue ocorram.

- Formação de um tampão de plaquetas

Quando o buraco no vaso é muito pequeno é normalmente selado com o tampão de plaquetas, em vez de coágulo de sangue. Quando as plaquetas entram em contacto com a parede danificada (especialmente com fibras de colagénio da parede) as plaquetas mudam bruscamente as suas características começam a inchar, assumem formas irregulares com inúmeros pseudópodes a saírem da sua superfície, as suas proteínas contrácteis contraem forçosamente e causam a libertação de grãos que contêm múltiplos factores activos, ficam pegajosas pelo que aderem ao colagénio e a uma proteína denominada factor von Willebrand que vaza no tecido traumatizado, segregam grandes quantidades de ADP e as suas enzimas formam Thromboxane A₂. Esta e o ADP actuam perto das plaquetas para as activar e o facto de se encontrarem aderentes fazem com que estas se liguem às plaquetas originalmente activadas.

Neste sentido, a parede vascular danificada activa um número sucessivamente maior de plaquetas que elas próprias atraem mais e mais plaquetas formando assim o tampão de plaquetas. Durante o subsequente processo de coagulação sanguínea, teias de fibrina formam-se e unem-se firmemente às plaquetas construindo assim um tampão inflexível. Este processo é extremamente importante para fechar rupturas pequenas que ocorrem imensas vezes durante o dia, uma pessoa que possui um número reduzido de plaquetas sofre milhares de pequenas hemorragias debaixo da pele durante todo o dia.

- Formação de um coágulo de sangue (resultante da coagulação sanguínea)

O coágulo começa a desenvolver-se após 15 a 20 segundos se o trauma na parede vascular for severo, se for pouco relevante demora cerca de 1 a 2 minutos a actuar. Substâncias activantes da parede traumatizada, das plaquetas e das proteínas do sangue aderentes à parede traumatizada iniciam o processo de coagulação. Dentro de 3 a 6 minutos se a abertura não for demasiado grande será totalmente coberta por coágulos de sangue. Após 20 minutos até 1 hora o coágulo retrai fechando ainda mais o buraco. Plaquetas também possuem um papel importante na retracção do coágulo.

- Eventual crescimento de tecido fibroso no coágulo de sangue para fechar o buraco no vaso permanentemente.

Uma vez o coágulo de sangue formado pode tomar um de dois caminhos: pode ser invadido por fibroblastos (que formam um tecido conectivo em todo o coágulo) ou pode dissolver-se. O caminho normal é o primeiro que se inicia poucas horas depois do coágulo estar formado. Este processo continua a completar a organização do coágulo em tecido fibroso em cerca de 1 a 2 semanas.

Quando uma quantidade excessiva de sangue saiu para os tecidos e os coágulos ocorreram onde não eram necessários, substâncias especiais do coágulo ficam activas funcionando como enzimas para dissolver o coágulo.

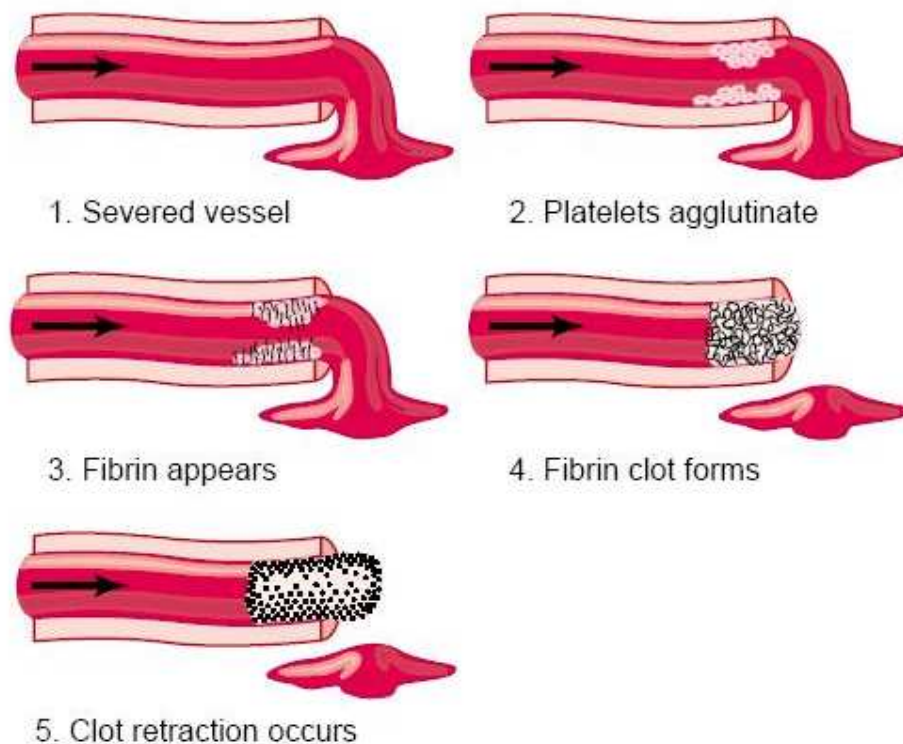


Ilustração 23 - Processo de coagulação num vaso traumatizado

MECANISMOS DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

3 passos essenciais:

- Respostas do sangue ao vaso danificado— uma complexa cascata de reacções químicas ocorrem no sangue envolvendo mais do que uma dúzia de factores de coagulação sanguínea. O resultado é a formação de um composto de substâncias activadas colectivamente denominado activador de protrombina.
- O activador de protrombina catalisa a reacção de conversão de protrombina em trombina
- A trombina actua como uma enzima que converte fibrinogénio em fibras de fibrina que enredam plaquetas, células sanguíneas e plasma para formar o coágulo.

Factores coagulantes (exemplos):

- Fibrinogénio (forma coágulo)
- Protrombina (actua como activador)
- Cálcio (importante para ligar os fosfolípidos)
- Factor von Willebrand (importante na adesão das plaquetas)
- Tromboxano
- Serotonina
- ADP
- ATP
- Endotelina 1

Inibidores coagulantes

- A suavidade da superfície das células endoteliais (previnem a activação do sistema de coagulação)
- Uma camada de glicocalice no endotélio (repele factores coagulantes e plaquetas logo impede (a activação da coagulação)
- Ligação proteica com a membrana do endotélio, trombomodulina (desacelera o processo de coagulação ao remover trombina, mas também activa uma proteína plasmática, proteína C que actua como anticoagulante ao inactivar os factores V e VIII)

FIBRINÓLISE

Consiste na dissolução do coágulo sanguíneo de fibrina, esta é degradada pela plasmina levando à produção de fragmentos circulantes que são depois destruídos por outras enzimas, ou pelos rins e fígado. Este processo está relacionado com a activação da coagulação do sangue e constitui a quebra da fibrina em fragmentos solúveis para reconstituição do vaso lesado. Existe uma proteína inactiva de origem hepática (plasminogénio) que quando activado em plasmina é capaz de quebrar a fibrina em produtos da sua degradação. Os activantes do plasminogénio constituem o factor XII activo, uroquinases e factor dos tecidos do plasminogénio (TPA) presente no endotélio vascular. A plasmina é portanto uma enzima proteolítica que quebra a fibrina e o fibrinogénio.

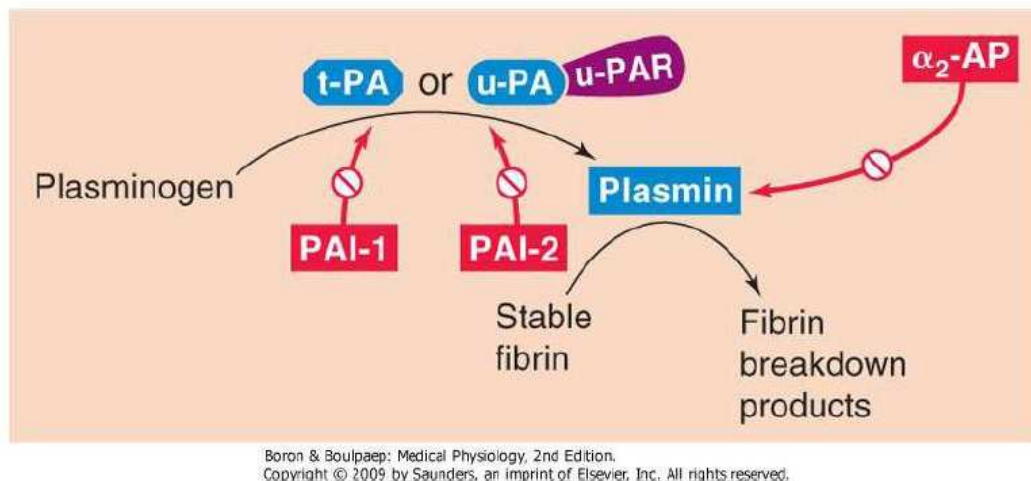


Ilustração 24 - Fibrinólise

Função Renal

Fluídos Corporais

A homeostasia é fundamental para a vida, sendo então essencial manter um volume relativamente constante e uma composição estável dos líquidos corporais. Existe uma troca contínua de líquido e de solutos com o ambiente externo, bem como nos diferentes compartimentos do corpo, e, assim, é necessário haver uma relação perfeita entre a ingestão/excreção, de forma a não aumentar nem diminuir o volume dos líquidos corporais. O mecanismo mais importante neste equilíbrio é o controlo da intensidade de excreção da água e dos electrólitos pelos rins.

A água que penetra no corpo provém de duas fontes diferentes: da ingestão de água líquida ou contida nos alimentos e da sua síntese no corpo, decorrendo da oxidação dos carboidratos. Também a água é perdida de diferentes formas: de uma forma insensível (evaporação a partir do trato respiratório e difusão através da pele), no suor, nas fezes e pelos rins (urina).

Compartimentos de líquidos corporais

A água corporal encontra-se principalmente dividida entre dois compartimentos: o líquido extracelular e o líquido intracelular. Existe também outro compartimento que é considerado um tipo especializado de líquido extracelular, que é o líquido transcelular.

No ser humano adulto médio, 70 kg, a água corporal total equivale a cerca de 60% do peso corporal, ou seja, de 42 litros. Contudo, este valor varia, obviamente, consoante a idade, o sexo e o grau de obesidade. Quanto maior a percentagem do peso corporal representado por gordura, menor a percentagem de água no corpo; o que significa que as mulheres e as pessoas mais velhas têm uma menor percentagem de água no corpo.

1. Líquido intracelular – Cerca de 28 dos 42 litros de líquido existentes no corpo encontram-se no interior dos 75 trilhões de células; esse líquido é chamado de líquido intracelular. Este líquido constitui aproximadamente 40% do peso corporal total num ser humano adulto médio.
2. Líquido extracelular – Todos os líquidos situados fora das células são colectivamente denominados líquido extracelular. Este líquido corresponde a cerca de 20% do peso corporal, ou seja, atinge cerca de 14 litros no adulto normal de 70 kg. Os dois maiores compartimentos de líquido extracelular são o líquido intersticial, que constitui mais de três quartos do líquido extracelular, e o plasma, que constitui um quarto do líquido extracelular, ou seja, 3 litros.
3. Sangue – O sangue é considerado um compartimento líquido distinto por estar contido no sistema circulatório; isto apesar de conter líquido extracelular (plasma) e líquido intracelular (líquido contido nos eritrócitos). Nos adultos normais, o volume sanguíneo médio corresponde a, aproximadamente, 7% do peso corporal (5 litros). Nestes 5 litros, 60% consiste em plasma e 40% em eritrócitos.

Osmolaridade dos líquidos corporais

QUADRO 25.2			
Substâncias Osmolares nos Líquidos Extracelular e Intracelular			
	Plasma (mOsm/l de H₂O)	Intersticial (mOsm/l de H₂O)	Intracelular (mOsm/l de H₂O)
Na ⁺	142	139	14
K ⁺	4,2	4,0	140
Ca ⁺⁺	1,3	1,2	0
Mg ⁺⁺	0,8	0,7	20
Cl ⁻	108	108	4
HCO ₃ ⁻	24	28,3	10
HPO ₄ ⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻	2	2	11
SO ₄ ⁻	0,5	0,5	1
Fosfocreatina			45
Carnosina			14
Aminocidos	2	2	8
Creatina	0,2	0,2	9
Lactato	1,2	1,2	1,5
Trifosfato de adenosina			5
Monofosfato de hexose			3,7
Glicose	5,6	5,6	
Proteína	1,2	0,2	4
Ureia	4	4	4
Outras	4,8	3,9	10
Total de mOsm/l	301,8	300,8	301,2
Atividade osmolar corrigida (mOsm/l)	282,0	281,0	281,0
Pressão osmótica total a 37°C (mm Hg)	5.443	5.423	5.423

No quadro é possível observar a osmolaridade aproximada das várias substâncias osmoticamente activas no plasma, no líquido intersticial e no líquido extracelular. Note-se que 80% da osmolaridade total do líquido intersticial do plasma é devida aos iões sódio e cloreto, ao passo que, para o líquido intracelular, quase metade da osmolalidade é devida aos iões potássio, sendo o restante dividido entre muitas outras substâncias intracelulares. Em relação à osmolaridade total de cada um dos 3 compartimentos, esta é cerca de 300 mOsm/l, sendo a do plasma cerca de 1 mOsm/l superior à dos líquidos intersticial e intracelular. A pequena diferença entre o plasma e o líquido intersticial e o plasma é causada pelos efeitos osmóticos das proteínas plasmáticas, que mantêm, dentro dos capilares, uma pressão cerca de 20 mmHg superior à dos espaços intersticiais circundantes.

Líquidos Isotónicos, Hipotónicos e Hipertónicos

Se uma célula for colocada em solução de solutos não-permeáveis cuja osmolaridade é de 282 mOsm /l, a célula não irá murchar nem inchar, visto que as concentrações de água nos líquidos intracelular e extracelular são idênticas, e os solutos não podem nem penetrar nas células nem abandoná-las. Tal solução é denominada isotónica, já que não provoca nem intumescimento nem contracção das células (exemplos: solução de cloreto de sódio a 0,9% e solução de glicose a 5% - importantes na clínica média porque podem ser infundidas na corrente sanguínea sem o risco de comprometer o equilíbrio osmótico entre os líquidos intracelular e extracelular).

Se a célula for colocada numa solução hipotónica, com menor concentração de solutos não-permeáveis (menos de 282 mOsm/l), a água irá difundir-se para o interior da célula, provocando o seu intumescimento; a água continuará a difundir-se para dentro da célula, diluindo o líquido intracelular e, ao mesmo tempo, concentrando o líquido extracelular, até que ambas as soluções contenham, aproximadamente, a mesma osmolaridade.

Se a célula for colocada numa solução hipertónica, com concentração mais elevada de solutos não-permeáveis, a água irá abandonar a célula saindo para o líquido extracelular, concentrando o líquido intracelular e diluindo o líquido extracelular. Neste caso, a célula irá contrair até que as duas concentrações se tornem iguais.

As duas funções mais importantes dos rins são a de livrar o corpo dos materiais inaproveitáveis que são ingeridos ou produzidos pelo metabolismo e controlar o volume e a composição dos líquidos corporais. O rim desempenha as suas funções ao filtrar o plasma e remover as substâncias do filtrado em quantidades variáveis, dependendo da necessidade do corpo. Por fim, elimina as substâncias indesejáveis do filtrado (e, portanto, do sangue), ao excretá-las na urina, enquanto devolve ao sangue as substâncias necessárias. No entanto, é importante reconhecer que o rim desempenha também outras funções, incluindo as seguintes: excreção de produtos de degradação de metabolismo (ureia, creatinina ácido úrico, produtos finais da degradação da hemoglobina...), de substâncias químicas estranhas, de fármacos e de metabolitos hormonais; regulação do metabolismo hidroelectrolítico; regulação da pressão arterial; regulação do equilíbrio ácido-básico; regulação da produção de eritrócitos (a hipoxia estimula os rins – mais especificamente o córtex renal - a secretarem a eritropoietina, que estimula a produção de eritrócitos); regulação da produção de 1,25diidroxivitamina D₃ e síntese de glicose.

Estrutura do Rim e Nefrónio

Os dois rins localizam-se atrás da cavidade abdominal, fora da cavidade peritoneal. Quando o rim é seccionado longitudinalmente, as principais regiões que podem ser observadas são o córtex externo e a região interna, denominada medula. A organização geral dos rins e do sistema urinário está demonstrada na figura seguinte:

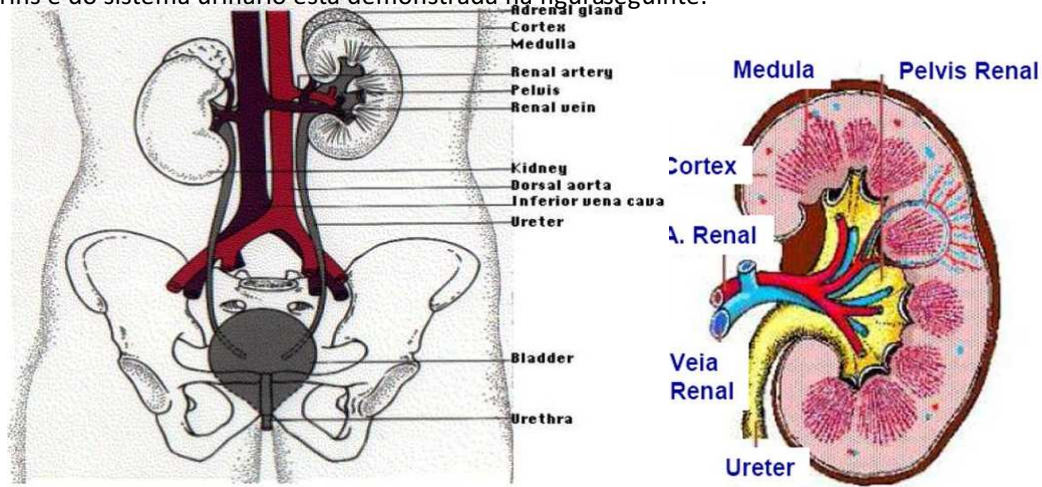


Ilustração 25 – Organização geral dos rins e do sistema urinário

A medula pode ser dividida em múltiplas massas de tecido em formas de cone, denominadas pirâmides renais (8 a 18). A base de cada pirâmide origina-se na orla entre o córtex e a medula e termina na papila, que se projecta no espaço da pélvis renal, que é a continuação, em forma de funil, da extremidade superior da uretra. A orla externa da pélvis é dividida em sáculos de extremidade aberta, denominados cálices maiores (2 a 3), que se estendem para baixo e se dividem em cálices menores (8 a 18), que colectam a urina proveniente dos túbulos de cada papila.

Nefrónio – estrutura funcional do rim

No ser humano, cada rim é formado por 1 milhão de nefrónios, cada um com capacidade de formar urina, sendo o rim incapaz de regenerar novos nefrónios. Cada nefrónio é constituído por uma rede de capilares glomerulares, denominado glomérulo, através do qual grandes quantidades de líquido são filtrados do sangue, e um túbulo longo, no qual o líquido filtrado é convertido, durante o seu trajecto até à pélvis renal, em urina. O glomérulo é composto por uma rede de capilares que se ramificam e se juntam, essa rede, quando comparada com a de outros capilares, apresenta pressões hidrostáticas elevadas (cerca de 60 mm Hg). Os capilares glomerulares são revestidos por células epiteliais e todo o glomérulo é envolvido pela cápsula de Bowman. O líquido filtrado dos capilares glomerulares flui para o interior da cápsula de Bowman e, a seguir, para o tubo proximal, que se situa no córtex renal. Depois do tubo proximal, o líquido flui para a ansa de Henle, que mergulha na medula renal. Cada ansa é constituída por ramo ascendente e ramo descendente. As paredes dos ramos descendente e da extremidade inferior do ramo ascendente são muito finas, de maneira que esta região é denominada segmento delgado da ansa de Henle. Depois do ramo ascendente da ansa ter percorrido parte do trajecto de volta ao córtex, a sua parede torna-se espessa, como a

de outras porções do sistema tubular, por conseguinte, esta região é denominada segmento espesso do ramo ascendente. Na extremidade do ramo ascendente espesso encontra-se um curto segmento que, na realidade, é uma placa na parede, denominada mácula densa, que desempenha um papel importante no controlo da função dos nefrónios. Depois da mácula densa, o líquido penetra no túbulo distal, que, a exemplo do túbulo proximal, se localiza no córtex renal. Esse túbulo é seguido pelo tubo conector e pelo tubo conector cortical. As porções iniciais de 8 a 10 ductos colectores corticais unem-se para formar um só ducto colector maior, que desce até à medula e transforma-se no tubo colector medular. Os ductos colectores unem-se para formar ductos progressivamente maiores, que acabam por desaguar na pélvis renal através das extremidades das papilas renais. Em cada rim existem cerca de 250 grandes ductos colectores e cada um dos quais colecta a urina de aproximadamente 4000 nefrónios.

Nefrónios justamedulares e corticais

Os nefrónios denominam-se de maneira diferente, dependendo do grau de profundidade na massa renal. Os nefrónios com glomérulos localizados na porção mais externa do córtex designam-se nefrónios corticais (cerca de 85%); têm ansas de Henle curtas, que só penetram na medula por curta distância. Os nefrónios que têm glomérulos que se localizam profundamente no córtex renal, próximo da medula, designam-se nefrónios justamedulares (cerca de 15%); exibem longas ansas de Henle, que mergulham profundamente na medula, alcançando, em alguns casos, as extremidades das papilas renais.

Suprimento sanguíneo renal

O fluxo sanguíneo para os dois rins corresponde, normalmente, a cerca de 22% do débito cardíaco, ou seja de 1100ml/min. A artéria renal penetra no rim através do hilo e, a seguir, ramifica-se progressivamente, para formar as artérias interlobares, as artérias arqueadas, as artérias interlobulares (radiais) e as artérias aferentes, que desagüam nos capilares glomerulares, onde grandes quantidades de líquido e solutos (excepto as proteínas plasmáticas) são filtradas, dando início à filtração de urina. As extremidades distais dos capilares de cada glomérulo juntam-se, formando a arteríola eferente, que leva à segunda rede capilar, constituída pelos capilares peritubulares, que circundam os túbulos renais. Assim, os capilares glomerulares e peritubulares estão separados pela arteríola eferente, tendo os glomerulares uma pressão hidrostática elevada (cerca de 60 mmHg – permite uma rápida filtração do líquido) e os peritubulares uma pressão hidrostática baixa (cerca de 13 mmHg – permite uma rápida absorção do líquido). Os capilares tubulares desagüam nos vasos do sistema venoso, que correm paralelamente aos vasos arteriolares e formam, progressivamente, a veia interlobular, a veia arqueada, a veia interlobar e a veia renal; esta última abandona o rim ao lado da artéria renal e da uretra. (Ilustração 2)

Capilares glomerulares



Capilares Peritubulares

- Vasa recta

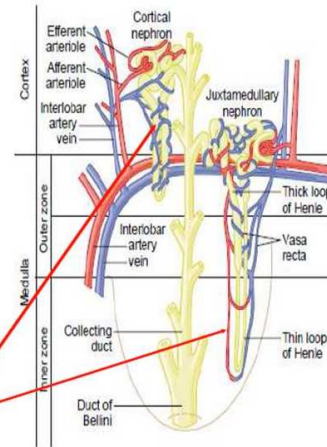


Ilustração 26 - Representação esquemática das relações entre os vasos sanguíneos e as estruturas tubulares e das diferenças entre néfrons corticais e juxtamedulares

Nos néfrons corticais, todo o sistema tubular é circundado por uma extensa rede de capilares peritubulares. Nos néfrons juxtamedulares observam-se longas arteríolas eferentes, que se estendem dos glomérulos até à porção mais externa da medula e, a seguir, dividem-se em capilares peritubulares especializados, denominados vasa recta, que descem pela medula, acompanhando, lado a lado, a ansa de Henle. Os vasa recta retornam ao córtex e desagüam nas veias corticais. (Ilustração 2)

Ao conjunto das arteríolas aferente e eferente (componente vascular) e das células da mácula densa (componente tubular) é chamado aparelho justaglomerular, cujo esquema é possível observar na imagem seguinte:

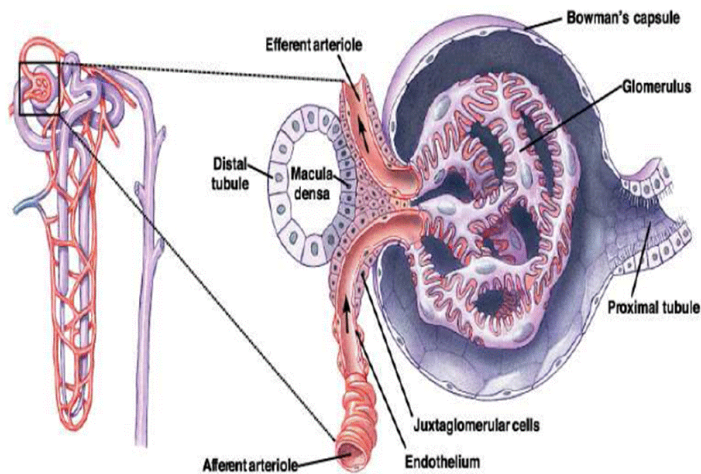


Ilustração 27 - Esquema do aparelho justaglomerular

Filtração Glomerular

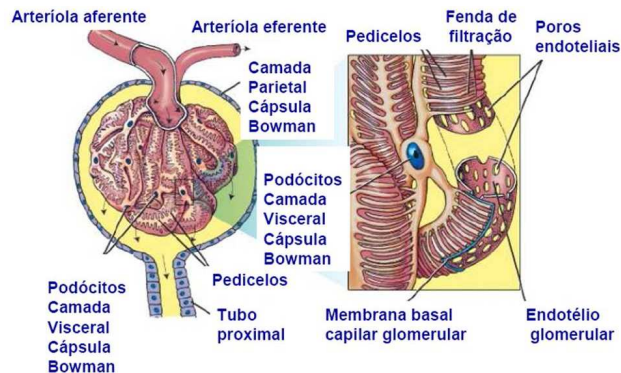
A formação da urina começa com a filtração de grande quantidade de líquido através dos capilares glomerulares para o interior da cápsula de Bowman. Estes são relativamente impermeáveis à proteínas, de modo que o líquido filtrado (denominado filtrado glomerular) é, essencialmente, isento de proteínas e desprovido de elementos celulares, incluindo eritrócitos.

A membrana dos capilares glomerulares assemelha-se à dos outros capilares, excepto no facto de ser constituída por três camadas principais (em lugar das duas habituais): o endotélio do capilar, a membrana basal e as fendas de filtração dos podócitos, que circundam a superfície externa da membrana basal do capilar. A estas três camadas chama-se barreira de filtração.

A alta intensidade de filtração através das membranas dos capilares deve-se, em parte, às suas características especiais. O endotélio do capilar exibe milhares de pequenas perfurações denominadas fenestrações (semelhante ao fígado). Apesar das fenestrações serem relativamente grandes, as células endoteliais são ricas em cargas negativas fixas, o que impede a passagem das proteínas plasmáticas. A membrana basal que circunda o endotélio é constituída por uma rede de fibrilas de colagénio e proteoglicanos; contém amplos espaços através dos quais pode ocorrer filtração de grandes quantidades de água e solutos, impedindo eficazmente a filtração de proteínas plasmáticas (fortes cargas negativas dos proteoglicanos). A camada de células epiteliais que reveste a superfície externa dos glomérulos é constituída por podócitos. Estas células apresentam longos processos semelhantes a pés que circundam a superfície externa dos capilares. Não formam camada contínua, os processos podais são separados por poros ou fendas através dos quais passa o filtrado glomerular. Têm também carga negativa.

Se a barreira de filtração não funcionar correctamente podem ocorrer situações de hematuria (sangue na urina) ou proteinúria (demasiadas proteínas na urina).

Ilustração 28 - Representação esquemática da barreira de filtração



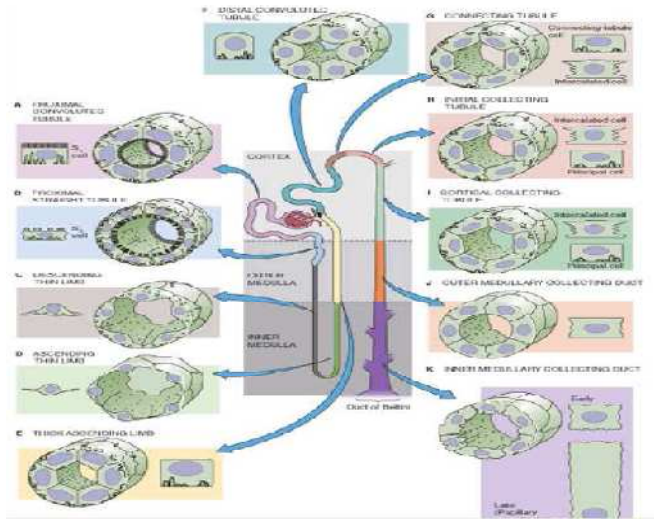


Ilustração 29 - Ultraestrutura dos segmentos no néfrônio

Clearance Renal

A clearance de uma substância é o volume de plasma que é depurado dessa substância por unidade de tempo. Se essa substância tiver as características de substância de referência então a sua clearance será igual à taxa de filtração glomerular.

Uma substância de referência deverá possuir as seguintes características: ser livremente filtrada no glomérulo, não ser secretada nem reabsorvida em qualquer zona do néfrônio, não ser metabolizada pelo rim, não ser tóxica para o organismo (e para o rim em particular), não modificar a circulação geral nem renal e ser facilmente doseável no sangue e urina.

A inulina possui todas estas características e é por esse motivo considerada uma substância de referência. A comparação entre a clearance de uma substância qualquer e a clearance de uma substância de referência pode dar uma ideia do modo como essa substância foi "tratada" no rim - reabsorvida ou secretada.

Considere-se a equação $clearance = \frac{U_s \times V}{P_s}$, em que P_s é a concentração plasmática da substância, U_s a concentração urinária da substância e V a taxa de fluxo urinário. Se a substância for livremente filtrada e não for reabsorvida nem secretada pelos túbulos renais (como a inulina), a intensidade da excreção desta na urina ($U_s \times V$) é igual à intensidade da sua filtração pelos rins ($P_s \times TFG$), o que faz com que: $TFG = \frac{U_s \times V}{P_s}$, em que TFG é a taxa de filtração glomerular.

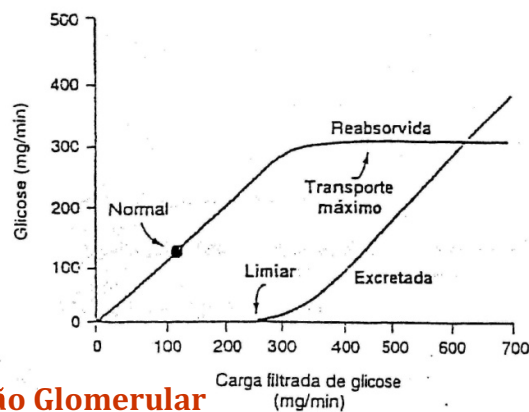
A inulina não é a única substância que pode ser utilizada para determinar a TFG. Pode ser usada, por exemplo, a creatinina, que é um subproduto do metabolismo do músculo esquelético. É encontrada no plasma em concentrações relativamente constantes e, assim, não exige a sua infusão venosa no paciente. Este é, então, o método mais usado para estimar clinicamente a TFG. No entanto, não é um marcador perfeito pois que uma pequena quantidade é secretada pelos túbulos, de maneira que a quantidade de creatinina excretada

na urina excede ligeiramente a sua quantidade filtrada. Normalmente, existe um pequeno erro na medida da creatinina plasmática, que leva à superestimativa da concentração plasmática; então, estes dois erros anulam-se um ao outro.

Teoricamente, se determinada substância for completamente depurada do plasma, a depuração dessa substância é igual ao fluxo plasmático renal total. Como a TFG é apenas cerca de 20% do fluxo plasmático total, a substância que seja completamente depurada do plasma deve ser excretada por secreção tubular, bem como por filtração glomerular. Contudo, não existe nenhuma substância conhecida que seja completamente depurada pelos rins; existe o PAH que é depurado em cerca de 90% a partir do plasma. Então, para concentrações baixas no plasma, o PAH é praticamente todo removido numa passagem do sangue arterial renal. Por isso, a quantidade que aparece na urina por minuto, deve ser fornecida por um volume de plasma que contenha aquela quantidade. Sendo assim, a clearance do PAH é igual ao fluxo plasmático renal.

Comparando a clearance de uma substância qualquer com a da inulina: se a clearance da substância for igual à da inulina, a substância é apenas filtrada, e não é absorvida nem secretada; se a clearance da substância for menor que a da inulina, a substância deve ter sido reabsorvida pelos túbulos do nefrônio; e se a clearance da substância for maior do que a da inulina, a substância deve ter sido secretada pelos túbulos do nefrônio.

Para a maioria das substâncias que são absorvidas ou secretadas activamente existe um limite para a intensidade com que o soluto pode ser transportado, denominado transporte máximo. Isto acontece devido à saturação dos sistemas de transporte específicos envolvidos, quando a quantidade de soluto que chega ao tubo (carga tubular) excede a capacidade das proteínas transportadoras e das enzimas específicas envolvidas no processo de transporte. As substâncias que são reabsorvidas passivamente não exibem transporte máximo, visto que a intensidade de transporte é determinada pelo gradiente electroquímico para a difusão da substância através da membrana, pela permeabilidade da membrana para a substância e pelo tempo durante o qual o líquido que contém a substância permanece no interior do tubo.



Taxa de Filtração Glomerular

Como já foi dito, existe uma barreira de filtração que impede que determinadas substâncias sejam filtradas. Assim, elementos celulares e proteínas plasmáticas do tamanho ou maiores do que a albumina são mantidos na corrente sanguínea, enquanto que a água e os solutos são livremente filtrados.

Fluxo Sanguíneo Renal (FSR), Fluxo Plasmático Renal (FPR) e TFG

Considerando um homem com aproximadamente 70 kg, o fluxo sanguíneo combinado através dos dois rins é de cerca de 1100 ml/min, ou seja, cerca de 22 % do débito cardíaco. Os dois rins constituem apenas 0,4 % do peso corporal total, o que significa que recebem um fluxo sanguíneo extremamente elevado, em comparação com outros órgãos. Isto porque o fluxo sanguíneo, além de fornecer aos rins nutrientes e remover produtos de degradação, fornece também plasma suficiente para a elevação filtração glomerular necessária para a regulação precisa dos volumes dos líquidos corporais e das concentrações dos solutos. O FSR é determinado pelo gradiente de pressão, através da vascularização renal (a diferença entre as pressões hidrostáticas na artéria renal e na veia renal), dividido pela resistência vascular renal total (artérias, arteríolas, capilares e veias).

O FPR é a quantidade de plasma que entra na artéria renal, medida em ml/min e o seu valor médio é de cerca de 600 ml/min.

Novamente num adulto com 70 kg, a TFG é de, aproximadamente, 125 ml/min ou 180l/dia. A fracção do FPR que é filtrado (fracção de filtração) é, em média, 0,2; isto significa que cerca de 20% do plasma que flui pelos rins é filtrado através dos capilares glomerulares.

A maior parte da resistência vascular renal que afecta o FSR e a TFG reside em três segmentos principais: as artérias interlobulares, as arteríolas aferentes e as arteríolas eferentes. A resistência desses vasos é controlada pelo sistema nervoso simpático, por várias hormonas e por mecanismos locais de controlo renal interno. O aumento na resistência de qualquer um dos segmentos vasculares dos rins tende a reduzir o FSR, enquanto a diminuição da resistência vascular aumenta o FSR se as pressões na artéria renal e na veia renal forem mantidas constantes. O aumento da resistência das arteríolas aferentes reduz a pressão hidrostática glomerular e reduz a TFG. Por outro lado, a dilatação das arteríolas aferentes aumenta tanto a pressão hidrostática glomerular como a TFG. A constrição das arteríolas eferentes aumenta a resistência dos capilares glomerulares ao fluxo, o que eleva a pressão hidrostática glomerular, e, contanto que o aumento da resistência eferente não reduza excessivamente o FSR, a TFG aumenta ligeiramente. Entretanto, como a constrição das arteríolas eferentes também reduz o FSR, a fracção de filtração e a pressão coloidosmótica glomerular aumentam à medida que aumenta a resistência arteriolar eferente. Por conseguinte, se a constrição das arteríolas eferentes for intensa (aumento de mais de três vezes na resistência das arteríolas eferentes), a elevação da pressão coloidosmótica excede o aumento da pressão hidrostática nos capilares glomerulares produzido pela constrição das arteríolas eferentes. Quando isso ocorre, a força efectiva para a filtração diminui, com a consequente redução da TFG. Assim, a constrição das arteríolas aferentes reduz a TFG e o efeito da constrição das arteríolas eferentes depende da gravidade da constrição: a constrição moderada eleva a TFG e a constrição pronunciada reduz a TFG.

Coefficiente de Filtração nos Capilares Glomerulares

A TFG é determinada pela soma das forças hidrostática e coloidosmótica que actuam através da membrana glomerular, resultando na pressão efectiva de filtração, e pelo coeficiente de filtração capilar glomerular, K_f . Assim:

$$TFG = K_f \times \text{pressão efectiva de filtração}$$

O K_f é uma medida do produto da condutividade hidráulica pela área de superfície dos capilares glomerulares. O K_f não pode ser medido directamente, é calculado experimentalmente através da expressão anterior. Como a TFG total para ambos os rins é cerca de 125 ml/min, e a pressão efectiva é de 10 mm Hg, o K_f normal situa-se em torno de 12,5 ml/min/mm Hg de pressão de filtração ou 4,2 ml/min/mm Hg por 100 gramas de massa renal, valor cerca de 400 vezes maior do que o K_f da maioria dos outros tecidos do corpo. Este alto valor contribui para a elevada filtração de líquido.

A pressão efectiva de filtração representa a soma das forças hidrostática e oncótica (ou coloidosmótica) que favorecem a filtração através dos capilares glomerulares ou se opõem a ela.

Forças que favorecem a filtração (mm Hg):

- Pressão hidrostática glomerular (60)
 - Pressão oncótica na cápsula de Bowman (0)
- Forças que se opõem à filtração (mm Hg):
- Pressão hidrostática na cápsula de Bowman (18)
 - Pressão oncótica no capilar glomerular (32)

Assim, a pressão efectiva de filtração (força de filtração) é de aproximadamente 10 mm Hg.

Controlo Fisiológico da TFG e do FSR

A angiotensina II, que é um potente vasoconstritor renal, pode ser considerada uma hormona circulante e também um autacóide produzido localmente, visto que é formada tanto nos rins como na circulação sistémica. Como a angiotensina II causa, preferencialmente, constrição das arteríolas eferentes, o aumento dos níveis desta hormona eleva a pressão hidrostática glomerular, ao mesmo tempo que reduz o FSR. Em geral, ocorre aumento da formação de angiotensina II em circunstâncias associadas à redução da pressão arterial ou à depleção de volume, que tendem a diminuir a TFG. Nessas circunstâncias, o aumento dos níveis de angiotensina II, ao produzir constrição das arteríolas eferentes, ajuda a evitar declínio na pressão hidrostática glomerular e na TFG; todavia, simultaneamente, a redução do FSR contribui para diminuir o fluxo pelos capilares peritubulares, o que, por sua vez, causa aumento da reabsorção de sódio e de água.

As prostaglandinas são hormonas que causam vasodilatação e aumento do FSR e da TFG. Ao se oporem à vasoconstrição das arteríolas eferentes, as prostaglandinas podem ajudar a evitar reduções excessivas da TFG e do FSR. Em condições stressantes, como depleção de volume ou após cirurgia, a administração de anti-inflamatórios não-esteróides, como a aspirina, que inibem a síntese de prostaglandinas, pode causar reduções significativas de TFG.

Biologia Funcional II 2009/2010

O factor natriurético atrial (FNA) é um peptídeo circulante com propriedades natriuréticas, uréticas e vasodilatadoras. Origina aumento do FSR, da TFG e da produção de urina.

Propriedade de transporte dos segmentos do nefrónio

Mecanismos

Para que uma substância seja reabsorvida, esta deve ser inicialmente transportada através das membranas epiteliais tubulares para o líquido intersticial renal e, a seguir, através da membrana dos capilares peritubulares de volta ao sangue. Por conseguinte, a reabsorção de água e de solutos inclui uma série de etapas de transporte. Por exemplo, a água e os solutos podem ser transportados através das próprias membranas celulares (via transcelular), ou através dos espaços juncionais entre as células (via paracelular). A seguir, após a absorção, através das células epiteliais tubulares, para o líquido intersticial, a água e os solutos são transportados, no trajecto através das paredes dos capilares peritubulares, para o sangue, por ultrafiltração (fluxo de massa), que é mediada por forças hidrostáticas e coloidosmóticas. Os capilares peritubulares comportam-se de maneira muito semelhante às extremidades venosas da maioria dos outros capilares, visto que existe uma força reabsortiva efectiva, que desloca o líquido e os solutos do interstício para o sangue.

Transporte activo – desloca um soluto contra o seu gradiente electroquímico, exigindo, para isso, energia derivada do metabolismo. O transporte que está directamente acoplado a uma fonte de energia, como a hidrólise de ATP, é denominado transporte activo primário (ex: bomba sódio-potássio da ATPase, que actua na maioria das partes do tubo proximal). O transporte acoplado indirectamente a uma fonte de energia, como a decorrente de um gradiente iónico, é denominado transporte activo secundário (ex: reabsorção da glicose pelo tubo renal).

Difusão passiva - Muitas substâncias penetram nas células ou saem delas por difusão passiva, isto é, como a distribuição do soluto tende a ser uniforme em todos os pontos do solvente, o soluto penetra na célula quando sua concentração é menor no interior celular do que no meio externo, e sai da célula no caso contrário. Neste processo não há consumo de energia. Exemplo: ião cloreto através da via paracelular

Difusão facilitada - Muitas substâncias atravessam a membrana de certas células a favor de um gradiente, porém fazem-no independentemente de gasto energético e em velocidade maior do que seria de esperar se fosse uma difusão passiva. Este tipo de transporte é chamado difusão facilitada e a sua velocidade não é proporcional à concentração de soluto, excepto em concentrações muito baixas. Há assistência de proteínas transportadoras.

Reabsorção de água e solutos filtrados nos segmentos principais do nefrónio

Em condições normais, cerca de 65% da carga filtrada de sódio e de água e uma percentagem ligeiramente menor de cloreto filtrado são reabsorvidos pelo tubo proximal,

antes do filtrado alcançar as ansas de Henle. Estas percentagens podem ser aumentadas ou diminuídas em diferentes condições fisiológicas.

A alta capacidade de reabsorção do tubo proximal resulta das suas características celulares especiais. As suas células epiteliais são altamente metabólicas, tendo um grande número de mitocôndrias para sustentar os enérgicos processos de transporte activo. Além disso, as células tubulares proximais apresentam uma extensa orla em escova no lado apical da membrana, bem como um extenso labirinto de canais intercelulares e basais, os quais formam, no seu conjunto, uma extensa área de superfície da membrana, nos lados tanto apical quanto basolateral do epitélio, para o rápido transporte de iões sódio e de outras substâncias. A extensa orla em escova epitelial é carregada de moléculas transportadoras, que transportam grande parte dos iões sódio através da membrana apical, ligadas (por co-transporte) a múltiplos nutrientes orgânicos, como aminoácidos e glicose. O resto do sódio é transportado do lúmen tubular para a célula por mecanismos de contratransporte, que reabsorvem o sódio enquanto secretam outras substâncias para o lúmen tubular, particularmente iões H^+ .

Apesar da bomba sódio-potássio ATPase fornecer a força principal para a reabsorção de sódio, cloreto e água por todo o tubo proximal, existem algumas diferenças nos mecanismos pelos quais o sódio e o cloreto são transportados através do lado apical das porções iniciais e terminais da membrana tubular proximal.

Na primeira metade do tubo proximal, o sódio é reabsorvido por cotransporte, juntamente com a glicose, aminoácidos e outros solutos. Entretanto, na segunda metade do tubo proximal, permanece pouca quantidade de glicose e aminoácidos para ser reabsorvida. O sódio é, agora, reabsorvido principalmente com iões cloreto. Nesta segunda metade, a maior concentração de cloreto favorece a difusão deste ião do lúmen tubular para o líquido intersticial renal através das junções intercelulares.

A ansa de Henle é constituída por três segmentos funcionalmente distintos: o ramo descendente delgado, o ramo ascendente delgado e o ramo ascendente espesso. Os delgados, como o próprio nome indica, têm membranas epiteliais delgadas, com poucas mitocôndrias e níveis mínimos de actividade metabólica.

A parte descendente é muito permeável à água e moderadamente permeável à maioria dos solutos, incluindo ureia e sódio. Este segmento permite a difusão simples de substâncias através das suas paredes. Cerca de 20% da água filtrada é reabsorvida na ansa de Henle, e quase toda a reabsorção ocorre no ramo descendente delgado, visto que todo o ramo ascendente é praticamente impermeável à água.

Na segunda metade do ramo ascendente (parte espessa) existem células epiteliais espessas, com alta actividade metabólica e capazes de reabsorção activa de sódio, cloreto e potássio. O segmento delgado do ramo ascendente tem capacidade de reabsorção muito menor que a do segmento espesso, e o ramo descendente delgado não reabsorve quantidade significativa de qualquer um destes solutos.

A reabsorção de outros solutos no segmento espesso do ramo ascendente da ansa de Henle está estreitamente ligada à capacidade reabsortiva da bomba de sódio-potássio ATPase, que mantém uma baixa concentração intracelular de sódio. Isto gera um gradiente favorável para o deslocamento do sódio do líquido tubular para o interior da célula. Neste ramo, o movimento de sódio através da membrana apical é mediado por, primariamente, um co-transportador de um sólido, dois cloretos e um potássio.

Biologia Funcional II 2009/2010

O segmento espesso do ramo ascendente é praticamente impermeável à água, o que faz com que a maior parte da água que chega a esse segmento permaneça no túbulo, a despeito da reabsorção de grande qualidade de soluto.

O segmento espesso do ramo ascendente desagua no tubo distal. Inicialmente, o tubo distal faz parte do complexo glomerular, que fornece o controlo por feedback da TFG e do fluxo sanguíneo nesse mesmo nefrónio. A seguinte porção inicial do tubo distal é muito contornada e reabsorve avidamente a maioria dos iões, incluindo sódio, potássio e cloreto, porém é impermeável à água e à ureia.

A segunda metade do tubo distal e o tubo colector cortical subsequente são compostos por células principais (reabsorvem sódio e água do lúmen e secretam iões potássio para o interior do lúmen) e células intercaladas (reabsorvem iões potássio e bicarbonato e secretam iões hidrogénio para o lúmen tubular).

Apesar de reabsorverem menos de 10% da água e do sódio filtrados, os ductos colectores medulares constituem o local final de processamento de urina e, portanto, desempenham um papel extremamente importante na determinação do débito urinário final de água e solutos. As células epiteliais destes ductos são quase cubóides, com superfícies lisas e relativamente poucas mitocôndrias. A sua permeabilidade à água é controlada pelo nível de ADH. Ao contrário do ducto colector cortical, o ducto colector medular é permeável à ureia. É capaz de secretar iões hidrogénio contra um gradiente de concentração, tendo assim um papel na regulação do equilíbrio ácido-base.

Mecanismos de concentração e diluição de urina

Pode haver uma alteração acentuada nos volumes dos líquidos intracelular e extracelular, por exemplo porque houve a ingestão de água, desidratação, infusões venosas de vários tipos de soluções, perda de grande quantidade de líquido pelo sistema gastrointestinal ou perda de quantidades anormais de líquido pelo suor ou através dos rins. A água move-se rapidamente através das membranas celulares, o que faz com que a osmolaridade dos líquidos intracelular e extracelular permaneça quase exactamente igual entre si, excepto nos primeiros minutos após a ocorrência de alteração num dos compartimentos. As membranas celulares são quase totalmente impermeáveis a inúmeros solutos, então o número de moles nos líquidos intracelular e extracelular permanece constante, a não ser quando são adicionados solutos ao compartimento extracelular, ou perdidos desse compartimento.

O rim tem uma capacidade de variar as proporções relativas de água e soluto na urina, em resposta a diversas situações de desafio. Quando há excesso de água no organismo, e a osmolaridade dos líquidos corporais fica reduzida, o rim pode excretar urina com osmolaridade muito baixa (até 1/6 da osmolaridade do líquido extracelular normal). Isto acontece porque o rim reabsorve continuamente os solutos, sem reabsorver grande

o, o volume de urina aumenta e, o que faz com que a urina

fique muito diluída e a sua osmolaridade caia. Por outro lado, quando surge défice de água e a osmolaridade do líquido extracelular fica elevada, o rim pode excretar urina com concentração muito elevada, excreta solutos continuamente, enquanto a reabsorção de água aumenta, diminuindo o volume de água formado.

Ilustração 30 - Ultraestrutura dos segmentos principais do nefrónio

Biologia Funcional II 2009/2010

Se uma solução salina isotónica for adicionada ao compartimento do líquido extracelular, a sua osmolaridade não se modifica. O único efeito é o aumento do volume do líquido extracelular. Se uma solução salina hipertónica for adicionada ao líquido extracelular, a sua osmolaridade aumenta. O efeito final consiste no aumento do volume extracelular, diminuição do volume intracelular e elevação da osmolaridade de ambos os compartimentos. Se uma solução salina hipotónica for adicionada ao líquido extracelular, a sua osmolaridade diminui. Tanto o volume intracelular quanto extracelular aumentam, sendo maior o do intracelular.

Hormona antidiurética – ADH

Há essencialmente dois estímulos para a libertação de ADH: o principal é aumento da osmolalidade e o outro é a diminuição do volume FEC. A resposta a um aumento da osmolalidade do plasma vem por feedback negativo. Por um lado, provoca a activação dos osmoreceptores do centro de sede do hipotálamo, o que vai provocar um aumento da ingestão de água e, consequentemente, diminuição da osmolalidade do plasma. Por outro, provoca a activação dos osmoreceptores do núcleo supraóptico do hipotálamo, o que faz com que a hipófise liberte ADH e, assim, a membrana apical do tubo colector torna-se permeável à água. Há então excreção de uma urina hiperosmótica, o que faz diminuir a osmolalidade plasmática.

Génese de uma osmolaridade intersticial renal elevada

A causa mais importante da alta osmolaridade medular é o transporte activo de sódio e co-transporte de iões potássio, iões cloreto e outros iões pelo ramo ascendente espesso da ansa de Henle para o interstício. Como o ramo ascendente espesso é, praticamente, impermeável à água, os solutos bombeados para fora não são seguidos pelo fluxo osmótico de água para o interstício, o que faz com que haja excesso de solutos no interstício medular em relação à água. Ocorre alguma reabsorção passiva de cloreto de sódio a partir do ramo ascendente delgado da ansa de Henle, que também é impermeável à água, aumentando ainda mais a alta concentração de solutos no interstício medular renal. Pelo contrário, o ramo descendente da ansa de Henle é muito permeável à água, muito pouco permeável ao NaCl e permeável finitamente à ureia, e a osmolaridade do líquido tubular torna-se rapidamente igual à osmolaridade medular renal. Por conseguinte, a água difunde-se para fora do ramo descendente da ansa de Henle para o interior do interstício, e a osmolaridade do líquido tubular eleva-se gradualmente, à medida que flui para a ponta da ansa de Henle.

O sistema multiplicador de contracorrente, que interfere na génese de uma osmolaridade intersticial renal elevada, depende do arranjo anatómico e características de transporte da ansa de Henle (já explicadas), da reabsorção de ureia no ducto colector medular e dos vasa recta (fornecem sangue sem eliminar o gradiente).

Os requisitos para a excreção de uma urina concentrada são a osmolaridade do fluido intersticial medular muito elevada e níveis elevados de ADH.

Regulação do volume de fluidos extracelulares (FEC)

Na dieta são ingeridas, em média 120 mmoles de Sódio por dia, sendo a excreção deste não aproximadamente 100mmoles diárias e a filtração diária cerca de 250000mmoles.

As variações da taxa de reabsorção de Na^+ causam alterações do seu conteúdo no organismo, levando por conseguinte a alterações do volume de FEC e a variações do peso corporal. O sódio é assim o responsável por 90%-95% da osmolaridade do líquido extracelular, sendo o volume de FEC determinado pela quantidade total de soluto, maioritariamente pelo NaCl, sendo que a regulação do volume de FEC 'só' dependente do equilíbrio do sódio.

Controlo do volume do líquido extracelular

Ao discutir o controlo do volume de FEC, devemos considerar factores que regulam a quantidade de cloreto de sódio no líquido extracelular, porque o conteúdo em NaCl do FEC e, em geral, paralelo ao volume desse líquido, desde que os mecanismos ADH sede estejam operacionais.

Em condições de estado de saúde estável, a excreção de sódio equilibra-se precisamente com a ingestão de sódio (a pessoa deve excretar, quase que precisamente, a quantidade de sódio ingerida).

A excreção de sódio é controlada alterando-se a TFG e a reabsorção tubular (RT).

Excreção = $\text{FG} - \text{RT}$

No entanto, mesmo com distúrbios que alteram a TFG e a RT, as alterações de excreção urinária são minimizadas por vários mecanismos tamponantes:

- 1- Balanço glomerulotubular, permitindo que os tubulos renais aumentem a sua reabsorção tubular em resposta à FG aumentada e à carga filtrada de Na^+ .
- 2- "feedback" da mácula densa – no qual o aporte aumentado de NaCl no tubo distal (devido ao aumento da FG ou à diminuição da RT de sódio no tubo proximal ou na Ansa de Henle) causa a constrição da arteriola aferente, diminuindo o fluxo sanguíneo assim como a filtração glomerular.

Um dos efeitos mais potentes no controlo do volume do FEC e do volume sanguíneo, assim como na manutenção dos balanços de sódio e de líquido é o efeito da pressão arterial na excreção de água e sódio.

Diurese: efeito da pressão arterial aumentada aumentar o volume de excreção urinária.

Natriurese: excreção aumentada de Na^+ que ocorre com a pressão arterial aumentada.

Como estes dois acontecimentos ocorrem geralmente em paralelo, referimo-nos a esses mecanismos simplesmente como natriurese de pressão. A natriurese de pressão é componente importante do mecanismo de "feedback" rim-líquidos corporais.

Durante mudanças na ingestão de sódio e de líquido, esse mecanismo ajuda a manter o balanço do líquido e minimiza as variações do volume sanguíneo, do volume do líquido extracelular e da pressão arterial.

Biologia Funcional II 2009/2010

Caso ocorra um aumento da ingestão de líquido acima do débito urinário, há um acúmulo temporário de líquido no corpo e um pequeno aumento do volume sanguíneo e de FEC. Este aumento do volume sanguíneo leva ao aumento da pressão média de enchimento circulatório e do débito cardíaco, este último causa o aumento da pressão arterial, ocorrendo, então a elevação do débito urinário através da natriurese de pressão. Assim a maior excreção de líquido contrabalança a ingestão maior, impedindo que se acumule líquido adicionalmente.

O mecanismo de feedback rim-líquidos corporais impede que haja acumulação contínua de sal e água no corpo durante a ingestão aumentada destes compostos.

Factores nervosos

Mecanismos nervosos e hormonais actuam em concerto com a natriurese de pressão para diminuir as mudanças de volume sanguíneo e FEC e pressão arterial que ocorrem em resposta aos desafios do dia-a-dia.

O controlo pelo SS da excreção renal envolve barorreceptores arteriais e reflexos de estiramento de baixa pressão. Os rins recebem extensa inervação simpática, e, sob algumas condições, mudanças na actividade simpática podem alterar a excreção renal de Na^+ e de água.

EXEMPLO:

Se o volume sanguíneo se encontra reduzido, devido à ocorrência de uma hemorragia, há activação reflexa do SNS por causa das pressões diminuídas nos vasos sanguíneos pulmonares e outras regiões torácicas de baixa pressão, e devido aos valores inferiores de pressão arterial. Por sua vez, a actividade simpática aumentada exerce vários efeitos redutores da excreção de sódio e água: (1) a vasoconstrição renal, diminui a filtração glomerular; (2) o aumento da retenção tubular de Na^+ e H_2O ; (3) estimula a libertação de renina e a formação aumentada de angiotensina II e aldosterona, elevando ainda mais a reabsorção tubular.

A angiotensina II é um potente controlador da excreção renal. Quando a ingestão de Na^+ aumenta acima do normal, ocorre diminuição de secreção de renina, de modo a contrariar o aumento da concentração sódica e assim há também diminuição da formação de angiotensina II levando a que a reabsorção de sódio seja menor. Caso haja menor ingestão de sódio, os níveis de angiotensina II aumentam causando a retenção de Na^+ e de água e assim opõem-se à diminuição da pressão arterial.

Assim se verifica que, mudanças na actividade do sistema renina-angiotensina actuam como potentes amplificadores do mecanismo de natriurese de pressão, para a manutenção de estabilidade das pressões sanguíneas e dos volumes dos líquidos corporais. Para além destas 2 hormonas, também a aldosterona apresenta um papel importante no controlo da excreção renal. Com a ingestão diminuída de sódio, os níveis de angiotensina II aumentam e estimula a secreção de aldosterona, que contribui para diminuir a excreção urinária de sódio e assim contribui para manter o balanço sódico.

Regulação do transporte de Na^+ e Cl^-

A regulação do transporte de Sódio e de Cloreto no interior do nefrónio depende de três factores fundamentais:

- 1- Equilíbrio túbulo-glomerular
- 2- Factores que aumentam a reabsorção de Na^+

Biologia Funcional II 2009/2010

3- Factores hormonais que diminuem a reabsorção de Na^+

Começamos por explicar os mecanismos de **equilíbrio tubulo-glomerular**.

É essencial manter um balanço preciso entre a reabsorção tubular e a filtração glomerular, para tal existem vários mecanismos de controlo, nervosos, hormonais e locais, que regulam a absorção tubular e assim a filtração glomerular (FG).

Característica importante da reabsorção tubular é que a excreção de água e solutos pode ser regulada independentemente.

O equilíbrio tubulo-glomerular representa a capacidade do tubulo aumentar a sua intensidade de reabsorção em resposta a uma carga tubular maior, ajudando assim a evitar o sobrecarregamento dos segmentos dos segmentos tubulares distais quando a TFG aumenta.

TFG (ml/min) 125 150

TFG (ml/min)	125	150
Taxa de reabsorção tubular (ml/min)	81	97,5
	65%	65%

Quando a quantidade de Na^+ que chega ao nefrónio varia, o tubulo proximal responde reabsorvendo uma fracção constante da quantidade de Na^+ , que é independente de factores neuronais externos e do controlo hormonal.

Exemplos:

No caso de ocorrer perda excessiva de sódio, por sudação, há uma diminuição do volume de fluido extracelular (FEC) diminuindo também a pressão de perfusão renal e a TFG. Em resposta a estes acontecimentos o tubulo proximal excreta uma fracção constante de Na^+ e água que corresponde a uma quantidade absoluta inferior. Assim o equilíbrio tubulo-glomerular ajuda a evitar uma perda excessiva de água.

No caso contrário, onde ocorre a retenção de sódio e consequente aumento do volume de FEC, da pressão de perfusão renal e da TFG, o tubulo proximal excreta uma fracção constante de Na^+ e água que corresponde a uma quantidade absoluta superior, e neste caso o equilíbrio tubulo-glomerular tende a corrigir a expansão de volume.

Os capilares peritubulares

As forças físicas no capilar peritubular e no líquido intersticial alteram a reabsorção tubular.

As substâncias entram nos tubos não apenas pela filtração glomerular, mas também pela secreção dos capilares peritubulares para os tubulos, através de 2 etapas:

- 1- Difusão simples de substâncias dos capilares peritubulares para o interstício renal.
- 2- Movimento de substâncias através do epitélio tubular para o lúmen, por meio de transporte activo ou passivo, as substâncias normalmente transportadas activamente para os tubulos são K^+ e H^+ .

Biologia Funcional II 2009/2010

Os solutos podem ser transportados através das membranas celulares por transporte activo ou passivo, ou através de espaços juncionais entre as células por transporte passivo.

Após a reabsorção para os líquidos intersticiais, a água e os solutos são transportados através das paredes dos capilares peritubulares por ultrafiltração mediada pelas forças hidrostáticas e coloidosmóticas. Os capilares peritubulares apresentam grande força de reabsorção que, rapidamente move o líquido e os solutos do interstício para o sangue.

A reabsorção diminui com o aumento da pressão hidrostática dos capilares peritubulares, sendo esta última influenciada pela pressão arterial e pela resistências das arteríolas eferentes e aferentes.

Um aumento da pressão coloidosmótica nos capilares peritubulares leva a um aumento da reabsorção. A pressão coloidosmótica peritubular é influenciada pela pressão coloidosmótica sistémica plasmática e pela fracção de filtração. Esta última é dada pela proporção FG/fluxo plasmático renal. Quanto maior for a razão de filtração, maior será a fracção de plasma filtrado através dos capilares glomerulares e assim mais concentradas ficarão as proteínas que são deixadas para trás no plasma. O aumento da razão de filtração tende a elevar a reabsorção capilar peritubular.

Controlo da concentração de Na^+

Como anteriormente foi referido, a regulação da osmolaridade do líquido extracelular e da concentração de sódio estão intimamente ligados, porque o sódio é o catião mais abundante no compartimento extracelular.

Mecanismos envolvidos na regulação da $[\text{Na}^+]$

1- ADH

É a hormona antidiurética que actua em diferentes locais do nefrónio, nos tubos distais, colectores, ductos colectores e ansa de Henle. Em cada local a ADH terá uma determinada acção, aumentando a permeabilidade à água nos tubos distais e colectores bem como nos ductos colectores, permitindo a reabsorção rápida da água e a formação de urina concentrada.

Especificamente em cada local:

Tubo colector- permite a retenção de água

Ramo espesso da ansa de Henle- estimulação dos co-transportadores de Cl/K/Na , assim como estimulação de canais de potássio (retenção de sódio)

Células principais dos ductos colectores iniciais e corticais – abertura de um maior número de canais de sódio (retenção de sódio)

Em todos os locais de acção da ADH no nefrónio, acima referidos, verifica-se o aumento da reabsorção sódica e de água.

EXEMPLO:

Sempre que a pressão arterial e o volume sanguíneo estiveram reduzidos (hemorragia) à secreção de ADH por meio de vias reflexas (estimulação do hipotálamo, potencial de acção conduzido até à hipófise posterior estimulando a libertação de ADH), causa a

Biologia Funcional II 2009/2010

reabsorção aumentada de líquido pelos rins, ajudando a restaurar a pressão arterial e o volume de sangue para os valores normais.

2- Sistema nervoso simpático (SNS)

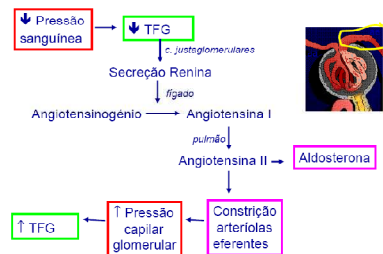
A activação do sistema nervoso simpático diminui a filtração glomerular. A activação forte do SNS contrai as arteríolas renais e diminui o fluxo sanguíneo renal e a FG. Ao mesmo tempo, a estimulação simpática aumenta a reabsorção de Na^+ pelo tubo proximal e pela Ansa de Henle ascendente estimulando a libertação de renina e a formação de angiotensina II. A activação do SNS estimula também a libertação da noradrenalina pelos terminais nervosos (medula da adrenal), responsável pela contracção das arteríolas aferentes e eferentes, diminuindo assim o fluxo sanguíneo e a FG de modo a aumentar a reabsorção de sódio. O estímulo dos transportadores de Na^+/H^+ e da bomba sódio-potássio pela noradrenalina também causa o aumento da retenção do catione sódio.

3- Renina – angiotensinall- aldosterona

A libertação de renina pelas células justaglomerulares dos rins é estimulada por vários factores:

- Atividade simpática (resposta dos barorreceptores a pressão sanguínea baixa)
- Tensão das paredes nas arteríolas aferentes
- Diminuição da concentração na mácula densa
- Diminuição do volume sanguíneo
- Diminuição da filtração glomerular

Ocorrendo a secreção de renina através da ocorrência de qualquer um dos factores supra referidos, a renina juntamente com o seu substrato, angiotensiógeno produzido no fígado, levam à formação de angiotensina I, que se transforma em angiotensina II pela acção da enzima conservadora de angiotensina (ECA) localizada nos pulmões. Por sua vez a angiotensina



- Formação de aldosterona
- Constricção das arteríolas eferentes, aumentando a pressão capilar glomerular e a TFG.
- Estimulação directa da reabsorção de sódio, especialmente nos tubos proximais.

A angiotensina II e aldosterona são os dois reguladores hormonais mais importantes na reabsorção de sódio. A angiotensina II contrai as arteríolas e ferenetes mais do que as aferentes e assim tende a aumentar a pressão hidrostática glomerular e FG, enquanto reduz o fluxo sanguíneo renal.

Estas múltiplas acções da angiotensina II causam notável retenção de Na^+ e água pelos rins em circunstancias associadas com a pressão sanguínea baixa e volume de líquido extracelular baixo.

Biologia Funcional II 2009/2010

A aldosterona, secretada pelo córtex adrenal, aumenta a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. Esta hormona actua principalmente nas células principais do tubo colector cortical, estimulando a bomba Na^+/K^+ ATPase, na parte basolateral destas células, o que aumenta a reabsorção de sódio pelo tubo e a secreção de potássio para o tubo. A aldosterona também actua na parte apical das células principais dos ductos colectores, estimulando os ENAC's (canais de sódio epiteliais). A actuação da aldosterona nas células principais permite o aumento da reabsorção de sódio sem que haja alteração do volume celular.

Há também factores que diminuem a reabsorção tubular do sódio, são chamados de factores natriuréticos.

Factor natriurético auricular (FNA)

O FNA é um sensor de volume que se localiza na aurícula esquerda, sendo libertado quando a aurícula é distendida (aumento do volume sanguíneo). Está relacionado com o controlo homeostático da água corporal, sódio, potássio e gordura. A sua libertação pela aurícula é resposta à pressão arterial elevada, actuando de modo a diminuir a água e o sódio no sistema circulatório e assim baixa a pressão arterial.

O FNA provoca a diminuição da libertação de renina e por conseguinte a diminuição da secreção de aldosterona, sendo também responsável pela diminuição da libertação de ADH, e assim aumenta a excreção de Na^+ e água.

Outros factores natriuréticos

Outros factores existentes no organismo têm a função de aumentar a excreção de Na^+ e de H_2O , sendo eles o inibidor ATPase endógeno, as prostaglandinas, as braquininas e a dopamina, que quando são libertados diminuem a reabsorção sódica.

Balanço de potássio

O ião K^+ apresenta um importante papel fisiológico, sendo o principal responsável pelas alterações no potencial de membrana, como anteriormente foi visto. Se a razão entre $[\text{K}^+]$ no interior da célula e a $[\text{K}^+]$ no exterior da célula apresentar um valor baixo ocorre despolarização de membrana; se pelo contrário $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$ tem um valor alto ocorre hiperpolarização membranar.

O potássio tem concentrações muito diferentes no meio intra e extracelular. Em meio intracelular há 98% do potássio existente no corpo, sendo que os restantes 2% se encontram no meio extracelular.

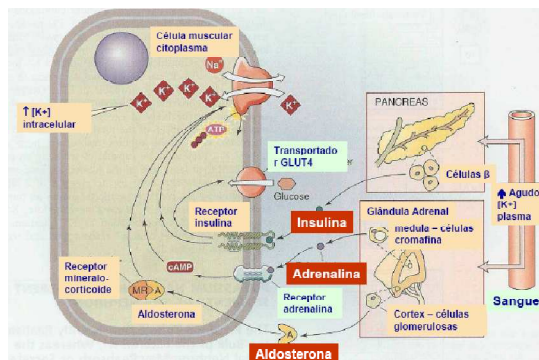
Na dieta, faz-se normalmente uma ingestão de 100mmol por dia de ião potássio, sendo 5mmoles excretadas através das fezes e 95mmol excretadas através da urina. São filtradas diariamente 800mmoles.

O potássio também tem um papel fundamental na actividade neuromuscular, sendo que a variação da sua concentração no plasma pode causar várias alterações a este nível:

- $[\text{K}^+]$ elevado no plasma: fraqueza muscular, paralisia muscular, distensão intestinal e vasodilatação periférica.
- $[\text{K}^+]$ baixo no plasma: excitabilidade muscular aumentada e fraqueza muscular.

Em resposta à ingestão de K^+ ocorre a sua reabsorção no tracto intestinal, aumentando a concentração plasmática em potássio.

O aumento agudo de potássio no plasma leva à secreção de insulina pelas células beta do pâncreas, esta hormona liga-se ao receptor para a insulina existente na membrana



celular, e assim estimula a Na/K ATPase, formando-se ATP e assim entra mais K^+ na célula. O aumento de potássio nas células leva também ao aumento de secreção de adrenalina pela glândula adrenal medular. A adrenalina liga-se ao receptor existente na membrana celular específico para esta hormona, forma-se assim cAMP que também estimula a ATPase. Também a formação de aldosterona é estimulada pelo aumento da concentração de potássio no plasma, sendo

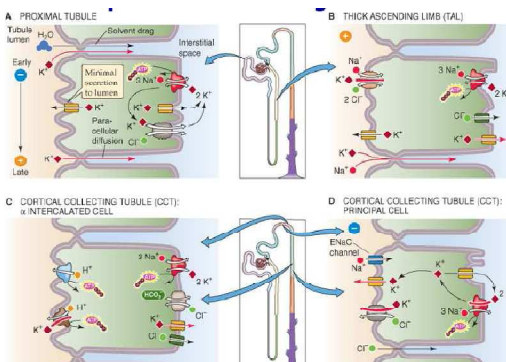
esta secretada pelas células corticais da glândula adrenal. A aldosterona entra na célula e já no interior liga-se ao receptor mineralo-corticoide e, tal como as restantes hormonas referidas estimula a acção da ATPase aumentando a entrada de potássio nas células.

Concluindo, tanto a insulina, como a adrenalina e a aldosterona, têm importante acção no aumento da concentração de K^+ no meio intracelular.

Outro mecanismo importante na homeostasia de potássio, para além das hormonas, é o pH intracelular e plasmático. A diminuição do pH do plasma faz com que haja entrada de H^+ nas células, baixando assim também o pH intracelular, que por sua vez inibe a entrada de potássio para o meio interno das células.

Regulação da excreção e concentração de potássio no líquido extracelular

A dificuldade especial na regulação da concentração de potássio é o facto de que aproximadamente 98% do potássio total do corpo estão contidos nas células e somente 2% estão contidos no meio extracelular. A falta de remoção rápida do potássio ingerido do líquido extracelular a cada dia pode resultar em hipercalemia (concentração aumentada de potássio no plasma) que põe a vida em risco.



de potássio), (2) reabsorção de potássio pelos tubos e (3) secreção de potássio pelos tubos.

A excreção de potássio é regulada principalmente por secreção pelo tubo distal e pelos tubos colectores. A manutenção do balanço de potássio depende primariamente da excreção renal porque, a excreção nas fezes é de cerca de 5 a 10% da ingestão de potássio a excreção renal deste é determinada pelo somatório de três processos: (1) filtração de potássio (FG multiplicada pela concentração plasmática

Aproximadamente 65% do potássio filtrado é reabsorvido no tubo proximal, sendo 25 ou 30% reabsorvidos na Ansa de Henle.

Normalmente, a variação normal da excreção de potássio no dia-a-dia é regulada, principalmente, mais pela secreção nos tubos distais e colectores do que pela FG ou pela reabsorção tubular. O potássio pode ser reabsorvido nesses segmentos tubulares (quando há depleção de potássio), como outras vezes pode ser secretado em grandes quantidades, dependendo das necessidades do corpo.

A secreção de potássio ocorre nas células principais dos tubos distais finais e colectores corticais. Esta secreção do sangue capilar peritubular para o lúmen tubular é um processo que envolve três etapas: (1) difusão passiva de potássio do sangue para o interstício; (2) transporte activo de potássio do interstício para a célula pela bomba de sódio-potássio ATPase na membrana basolateral e (3) difusão passiva de potássio do interior da célula para o líquido tubular. Os factores primários que controlam a secreção de potássio pelas células principais incluem:

- Concentração aumentada de potássio, o que aumenta a secreção do catião. O mecanismo deste efeito inclui a estimulação da ATPase, aumentando o gradiente de potássio no líquido intersticial do lúmen tubular e o efeito da maior concentração de K^+ estimulando a secreção de aldosterona;
- Concentração aumentada de aldosterona, o que aumenta a secreção de potássio. Este efeito é mediado através de múltiplos mecanismos, incluindo a estimulação da ATPase e aumentando a permeabilidade da membrana luminal para o potássio;
- Aumento do fluxo tubular, o que aumenta a secreção de potássio.
- Aumentos agudos na $[H^+]$ (acidose), diminui a secreção de potássio. O mecanismo deste efeito é a inibição da bomba sódio-potássio ATPase devido à concentração elevada de ião hidrogénio.

A aldosterona é o mecanismo hormonal primário na regulação da concentração do ião potássio. Sempre que a concentração de potássio, no líquido extracelular aumenta acima do normal, a secreção da aldosterona é estimulada, o que aumenta a excreção renal de potássio, devolvendo ao normal a concentração extracelular. Alterações inversas ocorrem quando a concentração de potássio extracelular é muito baixa.

Regulação do equilíbrio ácido-base

O sangue arterial tem um pH normal de 7,4, enquanto que o sangue venoso e os líquidos intersticiais têm um pH de aproximadamente 7,35. Considera-se que a pessoa esteja em acidose se o nível de pH do sangue arterial cai abaixo de 7,4 e alcalose quando o pH sobe acima de 7,4. O limite inferior de pH no qual uma pessoa pode viver durante algumas horas é de 6,8 e o limite superior é de aproximadamente 8,0; pelo que a concentração de iões hidrogénio é regulada com precisão.

Principais fontes de prótons no organismo

Para a regulação do pH é importante a concentração de H^+ , sendo as principais fontes destes prótons no organismo os ácidos voláteis e não voláteis.

Biologia Funcional II 2009/2010

Os ácidos voláteis são aqueles que permitem a produção de CO_2 através da oxidação de gorduras, hidratos de carbono e aminoácidos. Há diariamente a produção de 15 000 mmoles de dióxido de carbono, se todo este gás não fosse excretado do organismo através dos pulmões, formar-se-ia um excesso de iões hidrogénio o que levaria a uma acidificação mortal.

Os ácidos não voláteis permitem que se forme H^+ sem que para isso tenham de produzir dióxido de carbono. A formação de protões através destes compostos (glucose, ácidos gordos, fosfolípidos e proteínas) é feita através do seu anabolismo, levando à formação diária de 70 mmoles de H^+ .

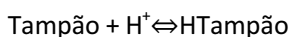
Defesas contra as mudanças na concentração de ião hidrogénio: tampões, pulmões e rins

O corpo possui três linhas de defesa contra mudanças na concentração de hidrogénio nos líquidos corporais:

- Os sistemas de tampões químicos ácido-básicos dos líquidos corporais, que combinam imediatamente com ácido ou com base para impedir modificações excessivas da concentração de H^+ .
- O sistema respiratório, que regula a remoção de CO_2 e, assim, do ácido carbónico (H_2CO_3) do líquido extracelular, este mecanismo opera dentro de segundos a minutos e actua como segunda linha de defesa.
- Os rins, que excretam urina alcalina, ou ácida, ajustando dessa forma a concentração do ião hidrogénio do FEC em direcção ao normal durante a alcalose ou acidose. Este mecanismo opera lentamente, porém de forma potente.

Tamponamento dos iões hidrogénio nos líquidos corporais

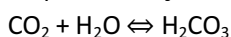
Um tampão é qualquer substância que pode ligar H^+ reversivelmente. A forma geral da reacção de tamponamento é



De entre os sistemas tampão mais importantes do corpo, estão as proteínas das células e, em menor grau as proteínas do plasma e do líquido intersticial. O sistema de tampão fosfato ($\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$) não é um tampão importante no FEC, mas é importante como tampão intracelular e como tampão no líquido tubular renal. O sistema tampão mais importante do FEC é o sistema tampão bicarbonato ($\text{HCO}_3^-/\text{P}_{\text{CO}_2}$), primariamente porque os componentes do sistema, CO_2 e HCO_3^- , são regulados precisamente pelos pulmões e rins, respectivamente.

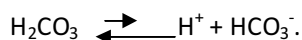
Sistema tampão bicarbonato

O sistema tampão bicarbonato consiste em dois ingredientes principais em solução: (1) um ácido fraco, H_2CO_3 , e (2) um sal de bicarbonato, tal como o NaHCO_3 . O H_2CO_3 é formado no corpo na reacção do dióxido de carbono com a água:

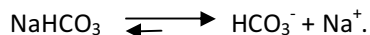


O H_2CO_3 ioniza-se formando pequenas quantidades de H^+ e HCO_3^- .

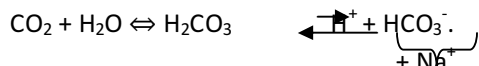
Biologia Funcional II 2009/2010



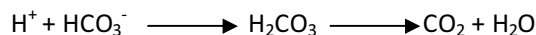
O segundo componente do sistema, o sal de bicarbonato, ocorre principalmente como bicarbonato de sódio, no FEC. O NaHCO_3 , ioniza-se quase completamente formando HCO_3^- e Na^+ . HCO_3^- e Na^+ .



Juntando os dois sistemas temos:



Quando se adiciona um ácido forte a essa solução tampão, o excesso de ião hidrogénio é tamponado pelo HCO_3^- .



A reacção inversa ocorre quando se adiciona uma base forte à solução tampão de bicarbonato, como NaOH:



A base forte NaOH é substituída pela base fraca NaHCO₃, ao mesmo tempo a concentração de H₂CO₃ diminui, fazendo com que mais dióxido de carbono reaja com água de modo a substituir o H₂CO₃ gasto.

O resultado final é uma tendência de diminuição dos níveis de CO_2 , porém o CO_2 reduzido no sangue inibe a respiração e diminui, assim, a velocidade de expiração de CO_2 . O aumento de HCO_3^- no sangue é compensado pelo aumento da excreção renal de HCO_3^- .

A relação entre o bicarbonato e o dióxido de carbono com o pH é dada pela equação de Henderson-Hasselbalch, esta equação dá a relação entre a concentração dos componentes ácido e base com o sistema tampão bicarbonato:

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{HCO_3^-}{\alpha [PCO_2]} \right) = 6,1 + \log \left(\frac{HCO_3^-}{0,03 PCO_2} \right)$$

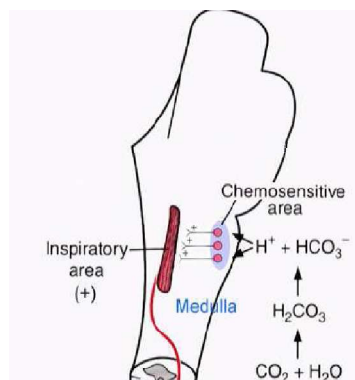
Nesta equação, o dióxido de carbono representa a componente ácida, devido à sua reacção com a água formando ácido carbónico, já o bicarbonato representa o componente básico. O HCO_3^- é expresso em mmole/litro e o PCO_2 é expresso em mmHg.

Quando as alterações do equilíbrio ácido-base resultarem de variações primárias de HCO_3^- extracelular, são chamadas de distúrbios ácido-base metabólicos. A acidose provocada pela diminuição primária da concentração de HCO_3^- é denominada acidose metabólica, enquanto que a alcalose causada por aumento primário na concentração de HCO_3^- é chamada alcalose metabólica. A acidose respiratória é causada pelo aumento da PCO_2 tal como a alcalose causada pela diminuição da PCO_2 é denominada alcalose respiratória.

Regulação respiratória do equilíbrio ácido-base

Como os pulmões expõem CO_2 do corpo, a ventilação rápida dos pulmões diminui a concentração de CO_2 no sangue, diminuindo assim a concentração de ácido carbónico e de H^+ no sangue. Inversamente, a diminuição da ventilação alveolar aumenta a concentração de CO_2 e de iões hidrogénio no sangue.

O aumento da concentração de H^+ estimula a ventilação alveolar. Os pulmões possuem uma zona quimiossensível



ao H^+ , que quando é activada pela presença destes protões leva a que o sistema nervoso estimule os movimentos musculares respiratórios de modo a aumentar a ventilação e diminuir a PCO_2 . À medida que o pH diminui do valor normal, até um valor fortemente ácido de 7,0, a ventilação alveolar aumenta de 4 a 5 vezes em relação ao normal. Assim há redução da PCO_2 do sangue e retorna a concentração normal de H^+ . Inversamente, se o pH aumenta acima do normal, a respiração fica deprimida e a concentração de H^+ aumenta em direcção ao normal.

Anormalidades na respiração podem causar desequilíbrios ácido-básicos.

O comprometimento da função pulmonar (enfisema grave), diminui a capacidade dos pulmões eliminarem o CO_2 , causando o seu acumulo nos FEC ocorrendo tendência para acidose respiratória. Se, pelo contrário, ocorrer hiperventilação, há redução da PCO_2 e tendência em direcção à alcalose respiratória.

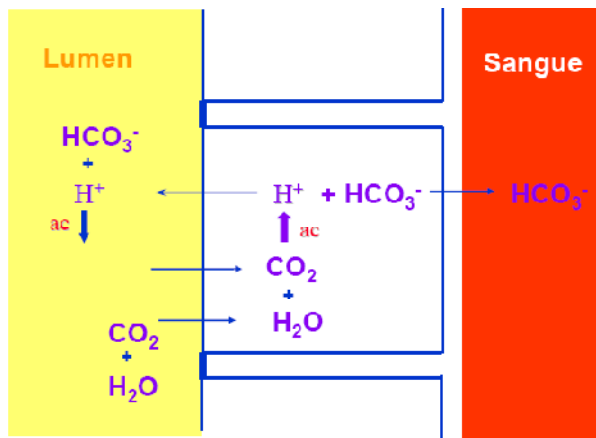
Controlo renal do equilíbrio ácido-base

Os rins controlam o equilíbrio ácido-base excretando urina ácida, que reduz a quantidade de ácido no líquido extra celular, ou urina básica, removendo a base do FEC.

Os rins excretam urina ácida ou básica conforme o seguinte mecanismo: grande quantidade de HCO_3^- é filtrado para os tubos; se o HCO_3^- é excretado na urina, a base é removida do sangue. Grande quantidade de H^+ também é secretada para o lúmen tubular, removendo assim o ácido do sangue. Se há mais secreção de H^+ do que filtração de HCO_3^- , há perda efectiva de ácido do FEC.

Os rins regulam as concentrações de H^+ do FEC por meio de 3 mecanismos básicos: (1) secreção de H^+ , (2) reabsorção de HCO_3^- filtrado e (3) produção de novo HCO_3^- .

Secreção de H^+ e reabsorção de HCO_3^- nos tubos renais:



A secreção de ião hidrogénio e a reabsorção tubular de bicarbonato ocorrem virtualmente em todas as partes dos tubos, excepto nos ramos ascendentes e descendentes delgados da Ansa de Henle. O bicarbonato não é reabsorvido directamente pelos tubos, mas sim como o resultado da reacção dos iões hidrogénio secretados com os iões bicarbonato filtrados no líquido tubular sob influência da anidrase carbónica no epitélio tubular. Para cada HCO_3^-

reabsorvido deve haver um H^+ secretado.

O H^+ é secretado para o líquido tubular do tubo proximal e distal por cotransporte de sódio-hidrogénio. O H^+ secretado é consumido pela reacção com o HCO_3^- , formando H_2CO_3 , que se dissocia em CO_2 e H_2O . O CO_2 difunde-se para as células e é utilizado para formar novo H_2CO_3 e, eventualmente mais HCO_3^- , que então é reabsorvido pelas membranas basolaterais do tubo.

Biologia Funcional II 2009/2010

Normalmente, mais de 99% do HCO_3^- filtrado é reabsorvido pelos tubos renais, com 95% desse processo a ocorrer nos tubos proximais, distais iniciais e ansa de Henle.

Para a reabsorção de HCO_3^- são usados os mesmos mecanismos básicos. Embora a quantidade de H^+ secretada pelos tubos distais finais e ductos colectores não seja grande, esses segmentos são capazes de aumentar a concentração de H^+ até 900 vezes, o que reduz o pH para 4,5, o limite inferior de pH que pode ser atingido nos rins normais. Assim ocorrem titulação de iões bicarbonato contra os iões de hidrogénio nos tubos. As quantidades destes dois iões encontradas nos tubos são quase iguais, e eles reagem um com o outro formando CO_2 e H_2O ; o HCO_3^- e o H^+ normalmente titulam-se entre si nos tubos.

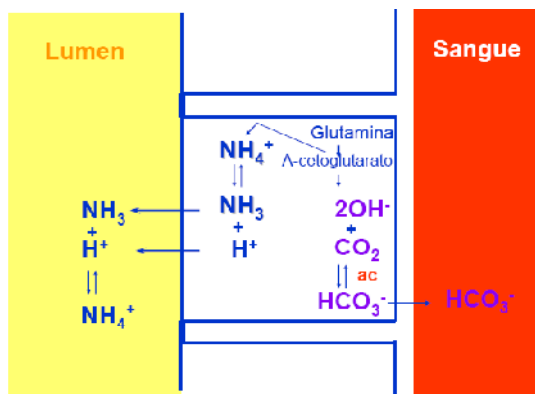
O processo de titulação não é exacto. Na alcalose há excesso de iões bicarbonato em relação aos iões hidrogénio na urina. Como o HCO_3^- só pode ser reabsorvido se reagir com H^+ , o excesso de HCO_3^- permanece na urina e é eventualmente excretado, ajudando na correcção da alcalose. Na acidose existe um excesso de iões hidrogénio na urina, comparando com os iões bicarbonato. Isso causa a reabsorção completa de HCO_3^- filtrado, e o excesso de H^+ passa para a urina após reagir com os tampões nos tubos, tais como o fosfato e amónia.

Combinação de H^+ em excesso com os tampões fosfato e amónia no tubo – mecanismo para gerar novo HCO_3^-

Quando H^+ é secretado em excesso em relação ao HCO_3^- filtrado para o líquido tubular, somente pequena parte do H^+ pode ser excretada na urina sob forma iónica; o pH urinário mínimo é de aproximadamente 4,5. A excreção de grandes quantidades de H^+ na urina é atingida primariamente pela combinação de H^+ com os tampões do fluido tubular, sendo os dois tampões mais importantes o fosfato e a amónia. Para o H^+ secretado que se combina com o tampão não – bicarbonato, forma-se novo HCO_3^- nas células renais tubulares, que é acrescentado aos líquidos corporais.

O tampão urinário fosfato carrega o excesso de hidrogénio para a urina e forma novo HCO_3^- . O H^+ , permanecendo no tubo renal em excesso em relação ao que acontece com o HCO_3^- , pode reagir com o HPO_4^{2-} , formando H_2PO_4^- , que pode ser excretado como sal de sódio. Para cada H^+ excretado com o tampão fosfato, gera-se novo HCO_3^- no tubo renal, que é reabsorvido. O HCO_3^- que é gerado na célula tubular representa ganho efectivo de HCO_3^- pelo sangue, e não somente uma substituição do HCO_3^- filtrado.

Em condições normais, cerca de 75% do fosfato filtrado são reabsorvidos, e pouco é utilizado para tamponar o hidrogénio, dessa forma, grande parte do tamponamento do excesso de H^+ no líquido tubular, na acidose grave, ocorre por meio do sistema tampão amónia.



Na acidose, a amónia é o tampão urinário mais importante. O ião amónia é sintetizado a partir da glutamina, que é transportada activamente para as células dos tubos proximais, ramos ascendentes espessos da Ansa de Henle e tubos distais. Dentro da célula, cada molécula de glutamina é metabolizada, formando duas de NH_4^+ e duas de HCO_3^- . O NH_4^+ é secretado para o lúmen tubular em troca por sódio, e o HCO_3^- move-se através da

membrana basolateral juntamente com o ião sódio reabsorvido. Para cada molécula de glutamina metabolizada, 2 de NH_4^+ são secretadas na urina e duas de HCO_3^- são reabsorvidas para o sangue. O HCO_3^- gerado por esse processo constitui novo bicarbonato adicionado ao sangue. O metabolismo renal da glutamina é estimulado acentuadamente pela acidose.

Acidose e alcalose

Acidose

A condição de acidose, como já foi referido, ocorre quando o pH arterial cai abaixo de 7,4. Se o acréscimo de pH foi causado pela diminuição de HCO_3^- , a condição é denominada acidose metabólica. No caso de pH baixar devido ao aumento da PCO_2 denomina-se acidose respiratória.

Ambas as condições causam a diminuição da proporção entre HCO_3^- e H^+ no líquido tubular renal, resultando em excesso de ião hidrogénio nos tubos renais, causando a reabsorção completa do HCO_3^- deixando ainda H^+ adicional disponível para combinar-se com os tampões urinários. Na acidose, os rins reabsorvem todo o HCO_3^- filtrado e contribuem com novo bicarbonato pela formação de NH_4^+ e ácido titulável.

Acidose metabólica – a concentração reduzida de HCO_3^- no FEC causa a diminuição da filtração glomerular de HCO_3^- . Respostas compensatórias incluem a estimulação da respiração, que elimina o CO_2 e faz retornar o pH ao normal. Ao mesmo tempo, a compensação renal aumenta a reabsorção de HCO_3^- e a excreção de ácido titulável e amónia. Formando novo HCO_3^- e retomando o valor normal de pH.

Algumas causas primárias da acidose metabólica:

- Secreção renal tubular diminuída de ião hidrogénio ou reabsorção diminuída de HCO_3^- . Insuficiência renal crónica.
- Formação de excesso de ácidos metabólicos no corpo. *Diabetes mellitus*
- Ingestão de excesso de ácidos metabólicos, por exemplo com a ingestão de certos medicamentos como a aspirina (acetilsalicílico) e álcool metílico.
- Perda excessiva de base pelos líquidos corporais. Diarreia grave

Biologia Funcional II 2009/2010

Acidose respiratória – a diminuição da ventilação alveolar aumenta a PCO_2 do FEC, produzindo aumento de H_2CO_3 , da concentração de H^+ . como compensação a PCO_2 aumentada estimula a secreção de H^+ pelos tubos renais, causando o aumento da reabsorção de HCO_3^- que é adicionado de volta ao sangue. Assim o pH do plasma consegue voltar ao normal.

As causas comuns da acidose respiratória são condições patológicas que danificam os centros respiratórios, ou a capacidade dos pulmões de eliminar eficazmente o CO_2 . Por exemplo, a lesão no centro respiratório, no bulbo, pode causar acidose respiratória. A obstrução das passagens do tracto respiratório, a pneumonia, a diminuição da área de superfície pulmonar, entre outros danos, podem causar acidose respiratória.

Alcalose

Ocorre quando o pH aumenta acima de 7,4, se este aumento resultar da aumento de HCO_3^- plasmático, ocorre alcalose metabólica; se a alcalose é provocada pela diminuição da PCO_2 esta denomina-se alcalose respiratória.

Na alcalose a proporção de HCO_3^- e o CO_2 no FEC aumenta, causando elevação do pH.

O efeito final é o excesso de HCO_3^- , que não pode ser reabsorvido pelos tubos, e assim, é excretado na urina. O HCO_3^- é removido do FEC pela excreção renal, que tem o mesmo efeito que a adição de H^+ ao FEC.

Alcalose metabólica – há aumento da carga filtrada de HCO_3^- , resultante do excesso de bicarbonato em relação ao hidrogénio no líquido tubular renal. O excesso de HCO_3^- no líquido tubular renal não é reabsorvido porque não há H^+ suficiente com o qual reagir, e assim o bicarbonato é excretado na urina.

A alcalose metabólica não é tão comum como a acidose metabólica. As suas principais causas são:

- Excesso de excreção de aldosterona, levando à reabsorção excessiva de sódio, e ao mesmo tempo à estimulação da secreção de H^+ pelas células intercaladas dos tubos colectores. Isso leva à secreção aumentada de H^+ pelos rins e à formação aumentada de HCO_3^- , ocorrendo assim a alcalose metabólica.
- Vômito do conteúdo gástrico, causa perdas de HCl secretado pela mucosa do estômago.
- Ingestão de drogas alcalina.

Alcalose respiratória – ocorre raramente devido a condições patológicas físicas, psicose pode causar respiração excessiva de tal proporção que a pessoa passa a ter alcalose. A alcalose respiratória fisiológica ocorre quando a pessoa ascende a grandes altitudes. O baixo conteúdo em oxigénio do ar estimula a respiração, o que causa perda excessiva de CO_2 desenvolvendo de leve alcalose respiratória.

Insulina e Glucagão

Introdução

O **pâncreas**, em conjunto com as suas funções digestivas, é responsável pela secreção de duas hormonas importantes: a **insulina** e o **glucagão**, cruciais na regulação do metabolismo de glucose, lípidos e proteínas. Outra hormona, a **somatostatina**, tem como função regular a acção tanto da insulina como do glucagão em diferentes situações.

Fisiologia do Pâncreas

As **funções de secreção hormonal do pâncreas** estão centradas num conjunto de células denominadas de **ilhotas de Langerhans** que secretam a insulina e o glucagão para a corrente sanguínea. As ilhotas possuem 3 tipos principais de células: as **células beta** responsáveis pela secreção da **insulina**, as **células alfa** responsáveis pela secreção do **glucagão** e as **células delta** responsáveis pela secreção da **somatostatina**. A proximidade entre as várias células constituintes das ilhotas de Langerhans permitem uma comunicação intercelular necessária no controlo da secreção de determinadas hormonas por outras hormonas. Por exemplo a insulina inibe o glucagão enquanto que a somatostatina inibe tanto a secreção da insulina como do glucagão.

Insulina

Síntese e Transporte

A **insulina** é uma pequena proteína composta por duas cadeias de aminoácidos ligadas entre si por **pontes dissulfito**. Quando estas ligações são quebradas a insulina torna-se inactiva. A insulina é sintetizada nas células beta pelo habitual mecanismo de síntese proteica, começando com a tradução do RNA nos ribossomas no retículo endoplasmático, para formar uma **préprohormona de insulina**, que é posteriormente clivada no retículo endoplasmático para dar origem à **proinsulina** que é enviada para o complexo de Golgi. Neste organelo é finalizado o processo que dá origem à insulina funcional que é enclausurada em grânulos que são posteriormente exocitados para a corrente sanguínea. A não ser que se liguem aos receptores celulares as moléculas de insulina são rapidamente removidas do plasma e degradadas pela acção da **insulinase**, muito activa nas células do fígado. Esta rapidez no processo permite um controlo quase instantâneo das necessidades de insulina.

Activação dos Receptores Celulares

Apesar do tema já ter sido abordado anteriormente aqui fica uma versão resumida da activação dos receptores membranares de insulina. O receptor é composto por duas subunidades α e duas subunidades β , encontrando-se as primeiras em contacto com o meio extracelular e as segundas em contacto com o citosol. Quando a insulina se liga às subunidades α leva à fosforilação dos terminais citosólicos das subunidades β num processo de autofosforilação nos resíduos de tirosina. Esta autofosforilação causa uma alteração na conformação dos receptores expondo centro activo de uma cinase de resíduos de tirosina ao interior da célula e levando à fosforilação de substratos denominados IRS. O resultado da actividade destes substratos é a activação de certas proteínas e a inactivação de outras

levando no final do processo a um aumento no uptake de glucose pelas células (excepto, principalmente, o **cérebro**) e a sua respectiva fosforilação. Este processo é causado pela translocação de múltiplas vesículas intracelulares para a membrana citoplasmática carregando consigo transportadores de glucose (**GLUT4** não presentes no fígado nem no cérebro) que se ligam à membrana celular e facilitam o uptake de glucose. Este processo é revertido rapidamente quando a insulina se desliga dos receptores.

Outros efeitos da ligação da insulina são o aumento da permeabilidade da membrana a aminoácidos, iões de potássio e iões fosfato num período curto de tempo; alteração de actividade de várias enzimas por fosforilação num processo mais lento que pode levar entre 10 a 15 minutos e processos muito mais lentos que continuam a acontecer nas horas e mesmo dias seguintes como por exemplo uma alteração nas velocidades de tradução do mRNA nos ribossomas e, ainda mais lentamente, alterações na velocidade de transcrição do DNA.

Efeitos da Insulina no Metabolismo de Carboidratos

Como já foi explicado a activação dos receptores de insulina leva a um aumento do uptake de glucose pelas células (principalmente no músculo) que podem assim nutrir as suas necessidades energéticas. No entanto se mesmo depois de uma refeição o músculo não for exposto a esforço e mesmo assim a glucose continuar a entrar para as células o resultado é o armazenamento sob a forma de glicogénio para posterior utilização, mesmo em casos de anaerobiose onde a degradação de glicogénio a ácido láctico é possível. **No fígado** o processo de armazenamento de glucose sob a forma de glicogénio é o principal efeito da secreção de insulina após uma refeição rica em carboidratos. Assim entre refeições quando o nível de glucose no sangue começar a baixar o glicogénio armazenado pode ser recrutado para nutrir as necessidades energéticas do corpo humano e manter o nível de glicemia dentro de valores normais. Os mecanismos através dos quais a insulina promove o armazenamento de glicogénio são acima de tudo: a **inactivação da fosforilase** que causa a **quebra do glicogénio em glucose**; a **activação da enzima glucocinase** que causa a **fosforilação inicial da glucose após a sua entrada na célula e impede a sua saída da mesma** (análoga à hexocinase nas restantes células); a **activação da enzima glicogénio sintetase** responsável pela **polimerização do monossacarídeo**. Entre refeições os processos anteriormente descritos são revertidos: o pâncreas cessa a sua secreção de insulina prevenindo a entrada de excesso de glucose nas células e activando a enzima fosforilase que degrada o glicogénio em sucessivas moléculas de glucose 1-fosfato. Por seu lado a enzima glucose fosfatase torna-se também activa promovendo a passagem da glucose fosfato a glucose e, subsequentemente, a sua libertação para o sangue (visto o impedimento fornecido pelo grupo fosfato estar agora removido). Desta forma controlada, o fígado remove a glucose em excesso do sangue após uma refeição e o período entre refeições liberta-a novamente por degradação do glicogénio armazenado. Quando os limites de glicogénio armazenado no fígado são ultrapassados a insulina promove a conversão de toda a glucose em excesso em ácidos gordos, posteriormente empacotado sob a forma de triglicerídeos e transportados sob a forma de VLDL para o tecido adiposo onde são armazenados para utilização futura. Outra acção da insulina é a inibição da gluconeogénese por diminuição da actividade das enzimas e por diminuição na libertação de aminoácidos nos tecidos extra-hepáticos. Como já foi referido o **cérebro** é um tecido insulino-dependente no que diz respeito ao uptake da glucose sanguínea, visto serem extremamente permeáveis a este monossacarídeo não necessitando portanto da ajuda da insulina para aumentar a velocidade e quantidade de glucose absorvida. A esta característica junta-se o facto de o cérebro só com muita dificuldade e muito raramente utilizar ácidos gordos ou proteínas como substrato energético dependendo assim quase a 100% dos níveis de glucose no sangue para obter energia. Assim se se atingir um nível de hipoglicémia (nível de glucose sanguínea muito baixo) acentuada o cérebro pode entrar em choque hipoglicémico que pode levar a estado de coma.

Noutros tecidos que não o fígado ou o cérebro o efeito da insulina é idêntico ao efeito nos músculos referido no início do capítulo. No caso do **tecido adiposo** grande parte da glucose absorvida é utilizada para a síntese da parte de **glicerol** dos triglicerídeos, pelo que a insulina indirectamente promove a deposição de gordura nas células gordas.

Efeito da Insulina no Metabolismo de Lípidos

Muitos dos efeitos foram já discutidos mas o mais importante é que a insulina promove a deposição de gordura no tecido adiposo. Só pelo facto de aumentar a utilização de glucose como já foi referido anteriormente a insulina irá indirectamente funcionar como estimulador do armazenamento de lípidos. No entanto para além disto a insulina ainda promove a síntese de ácidos gordos, especialmente no caso em que demasiados carboidratos são ingeridos quando em comparação com a capacidade de armazenamento disponível. Neste caso o excesso de glucose é usado na síntese de ácidos gordos. Ainda a juntar a este facto, encontram-se **o citrato e o isocitrato**, intermediários do ciclo de Krebs, que aumentam a actividade da enzima **acetil-coA carboxilase** responsável pela catálise do passo condicionante da síntese de ácidos gordos: a passagem de acetil-coA a malonil-coA. Outro efeito da insulina é sobre a enzima **lipoproteína lipase** responsável, nos capilares sanguíneos, por degradar as lipoproteínas do sangue em ácidos gordos e glicerol, um pré-requisito para a sua absorção pelo tecido adiposo onde são reconvertidas em triglicerídeos e armazenadas.

Ao nível do tecido adiposo a insulina inibe a acção da **lipase hormono-sensível**, responsável pela hidrólise dos triglicerídeos armazenados promovendo ainda o transporte da glucose para as células gordas exactamente da mesma maneira que promovia a entrada do monossacárideo nas células musculares. A utilização principal desta glucose é a **síntese de glicerol** necessária para a síntese de novos triglicerídeos, quando unidos com os ácidos gordos provenientes da acção da lipoproteína lipase na corrente sanguínea. Na ausência de insulina todos os efeitos previamente referidos são revertidos. O efeito mais importante é uma activação brutal da enzima lipase no tecido adiposo que por sua vez catalisa a hidrólise dos triglicerídeos em ácidos gordos e glicerol que são libertados para a corrente sanguínea, tornando-se estes ácidos gordos livres a principal fonte de energia em todos os tecidos excepto no cérebro. Outro resultado imediato da existência de grandes quantidades de ácidos gordos livres no sangue é a síntese de fosfolípidos e colesterol a nível do fígado que são posteriormente reenviados para a corrente sanguínea onde aumentam substancialmente a concentração de lipoproteínas. Isto explica o porquê de muitos doentes de diabetes correrem um risco elevado de sofrer aterosclerose. Ainda outro resultado negativo da ausência de actividade de insulina é a activação, por excesso de ácidos gordos nas células do fígado, da actividade da **carnitina**, responsável pela entrada dos lípidos da mitocôndria. Desta forma um excesso de ácidos gordos encontra-se disponível para transformação em acetil-coA e posterior oxidação. Isto leva à síntese de **corpos cetónicos** como já foi referido anteriormente, no caso da ausência de insulina, em doses elevadas. Os corpos cetónicos difundem rapidamente para a circulação onde podem ser absorvidos por células periféricas e reconvertidos em acetil-coA para serem usados como fonte de energia. No entanto a insulina inibe a utilização de corpos cetónicos como fonte de energia levando a que a concentração destes aumente no sangue levando a problemas sérios como acidoses e coma.

Efeito da Insulina no Metabolismo de Proteínas

Como já foi referido anteriormente a insulina estimula o transporte de muitos aminoácidos para as células, característica partilhada com a **hormona do crescimento**. Outro efeito é o aumento da tradução do mRNA e a síntese de novas proteínas, processo que é completamente parado na ausência de insulina, por um mecanismo ainda completamente desconhecido. Num período mais longo de tempo a insulina aumenta também a extensão e

Biologia Funcional II 2009/2010

velocidade do processo de transcrição do DNA levando portanto a um aumento na concentração de mRNA na célula. Globalmente a insulina inibe os processos de catabolismo de proteínas diminuindo portanto o nível de libertação de aminoácidos especialmente pelas células do músculo para a corrente sanguínea, mecanismo controlado pela inibição da acção de degradação proteico dos lisossomas. No fígado como já foi referido a insulina inibe ou diminui a velocidade do processo de gluconeogénese através de acções de inibição sobre as enzimas imprescindíveis ao processo, mantendo assim as reservas de aminoácidos no corpo e tornando-os disponíveis para os processos de síntese proteica. A ausência de insulina leva praticamente a um cessar do armazenamento de proteínas em todas as células. O catabolismo destas aumenta, a sua síntese pára, e grandes quantidades de aminoácidos são libertados na corrente sanguínea e este excesso é utilizado em processos de obtenção de energia ou de gluconeogénese no fígado. Como resultado da degradação excessiva de aminoácidos os níveis de ureia na urina aumentam consideravelmente. Nos doentes de diabetes esta degradação de proteínas é um dos problemas mais sérios pois pode interferir com virtualmente todas as funções de todos os tecidos.

Mecanismos de Secreção de Insulina

As células beta das ilhotas de Langerhans têm grandes números de transportadores de glucose (**GLUT-2**) que permitem um fluxo de glucose para o interior da célula que é directamente proporcional à concentração no sangue em contacto com elas. Quando a glucose entra nas células beta é imediatamente fosforilada pela glucocinase a glucose 6-fosfato. Através da via glicolítica esta é utilizada para a **obtenção de ATP** que por sua vez actua inibindo a abertura de um canal de potássio. O fecho destes portões leva a uma despolarização da célula que actua como sinal de abertura dos canais de cálcio que levam a uma entrada dos respectivos iões. O aumento na concentração de iões de cálcio sinaliza a fusão de enzimas provenientes do complexo de Golgi com a membrana celular e a subsequente libertação de insulina na corrente sanguínea. Este processo pode ser inibido por acção de diversas hormonas, por exemplo a **epinefrina** ou a **somatostatina** que inibem a exocitose das vesículas de insulina.

A secreção de insulina como resposta ao aumento dos níveis de glicemia leva a um aumento abrupto inicialmente nos níveis de insulina no sangue derivado da libertação da insulina já sintetizada. No entanto passado algum tempo estas reservas são esgotadas e as células beta têm de começar a síntese de nova insulina. Neste período de tempo curto a quantidade de insulina no sangue diminui por ligação aos receptores ou por degradação a nível do fígado. Passado algum tempo a libertação de insulina volta a dar-se e os níveis de glicemia voltam novamente a aumentar. A velocidade de secreção de insulina é controlada por **feedback negativo** pela concentração de glucose no sangue: um aumento na glucose no sangue activa a insulina que por sua vez actua promovendo a entrada de glucose nas células e, portanto, diminuindo a sua concentração no sangue e, consequentemente, diminuindo a sua própria actividade. A actividade da insulina pode ainda ser **promovida** por outras hormonas como o **glucagão**, a **hormona de crescimento**, o **cortisol**, e menos extensamente, a **progesterona** e o **estrogénio**.

CARBOIDRATOS VS. LÍPIDOS Mediado pela Insulina

Não deverá ser complicado perceber pelo referido nos últimos capítulos que a insulina exerce um papel regulador sobre a alternância de utilização de carboidratos ou lípidos pelo organismo como fonte principal de energia. Quando a insulina se encontra **presente** a utilização de glucose é promovida tal como o armazenamento de lípidos como triglicerídeos no tecido adiposo. Da mesma forma quando a insulina **não está presente** o glicogénio é degradado mas apenas para ser libertado para o sangue pois neste caso a fonte de energia preferida são os ácidos gordos (**EXCEPTO NO CÉREBRO**). Para além da insulina também a **hormona de crescimento**, o **cortisol**, a **epinefrina** e o **glucagão** são importantes

Biologia Funcional II 2009/2010

nesta regulação. Tanto a **hormona do crescimento** como o **cortisol** são secretados como respostas à hipoglicémia e ambos inibem a utilização de glucose em detrimento da utilização de gordura como fonte de energia principal nas células, embora a sua actividade seja lenta e gradual. A **epinefrina** é especialmente importante no aumento da concentração de glucose no sangue em períodos de esforço intenso, aumentando também a concentração de ácidos gordos livres, ao contrário de todas as outras enzimas. Isto deve-se ao facto de esta hormona **promover** tanto a glicogenólise no fígado como a lipólise no tecido adiposo. Este último efeito é geralmente muito mais extenso pelo que geralmente a epinefrina aumenta maioritariamente a utilização de gorduras.

Glucagão

Introdução

O **glucagão** é uma hormona secretada pelas células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas quando a concentração de glucose no sangue desce abaixo de um certo valor. A sua função mais importante é recuperar os níveis de glucose no sangue num processo reverso ao da insulina, sendo capaz de em pequenas concentrações elevar substancialmente os níveis de glicemia.

Efeitos no Metabolismo da Glucose

Os principais efeitos do glucagão no metabolismo da glucose são a quebra do glicogénio armazenado no fígado (**glicogenólise**) e a promoção de **gluconeogénese**, dois processos que aumentam em muito a quantidade de glucose que pode ser libertada para a corrente sanguínea.

O efeito de glicogenólise no fígado é levado a cabo por uma série de reacções em cascata que começam com a activação da adenilciclase na membrana das células hepáticas. Como já foi referido anteriormente para a adrenalina a adenilciclase promove a quebra do ATP em cAMP que leva por uma série de fosforilações à **activação da fosforilase b cinase** que converte por fosforilação a **fosforilase b em fosforilase a**. Esta promove a **degradação do glicogénio a glucose 1-fosfato** que é posteriormente desfosforilada libertando glucose na corrente sanguínea. O processo é análogo ao estudado para o efeito da adrenalina, até porque o efeito final é o mesmo: degradação de grandes quantidades de glicogénio em glucose. De notar que o processo com o cAMP como mensageiro secundário promove uma amplificação sequencial do processo, ou seja a cada passo o produto é libertado em maior quantidade do que o produto que lhe deu origem, o que resulta numa enorme eficácia do processo mesmo para pequenas quantidades de glucagão secretado.

Mesmo depois de todas as reservas de glicogénio serem esgotadas ao nível do fígado o nível de glicemia continua a aumentar sob a acção do glucagão, visto que este também provoca uma promoção do processo de gluconeogénese, promovendo o uptake de aminoácidos pelo fígado e a sua conversão em glucose. A acção do glucagão centra-se principalmente na enzima responsável pela **passagem do piruvato a fosfoenolpiruvato**, que representa o passo limitante do processo de gluconeogénese.

Outros Efeitos do Glucagão

Para além do metabolismo da glucose o glucagão actua também por activação da **lipase do tecido adiposo** promovendo a degradação de triglicerídeos armazenados aumentando a quantidade de ácidos gordos disponíveis no sangue para os tecidos utilizarem como fonte de energia. Outro efeito é o **impedimento da entrada de ácidos gordos no fígado**

Biologia Funcional II 2009/2010

o que leva a que estes sejam distribuídos pelos restantes tecidos enquanto o fígado se centra no metabolismo da glucose e no processo de gluconeogénese.

Regulação da Secreção de Glucagão

Como seria de esperar a regulação da secreção de glucagão é feita exactamente pelos estímulos opostos aos que promovem a secreção da insulina: quando o nível de glicemia desce até um certo nível as células alfa começam a decretar glucagão. Tal como na insulina o efeito do glucagão leva a um aumento da glicemia e portanto ao controlo da actividade da hormona por feedback negativo. A existência de níveis elevados de aminoácidos no sangue serve também como estimulante da secreção de glucagão, tal como na insulina, exactamente da mesma maneira, fornecendo ao fígado substratos para o processo de gluconeogénese, que por sua vez, fornece ainda mais glucose para corrigir o estado inicial de hipoglicémia. Durante o exercício, mesmo que o nível de glicemia não desça, o glucagão é estimulado tal como quando a epinefrina se liga ao seus receptores nas células das ilhotas de Langerhans.

Somatostatina

A terceira enzima secretada pelas células delta do pâncreas, a **somatostatina**, é estimulada por praticamente tudo: aumento dos níveis de glicemia, aumento dos níveis de aminoácidos, aumento na concentração de ácidos gordos na corrente sanguínea, libertação de hormonas gastrointestinais, etc. Os efeitos da somatostatina são acima de tudo de **inibição**, actuando ao nível das ilhotas de Langerhans diminuindo a velocidade de secreção tanto de glucagão como de insulina, ao nível do estômago, do duodeno e da vesícula biliar diminuindo a sua motilidade, e ao nível do epitélio intestinal diminuindo a velocidade de absorção. Pondo tudo isto junto o efeito global da somatostatina é acima de tudo de alargar o período de tempo no qual os nutrientes são assimilados no sangue, impedindo também pela acção sobre a insulina e o glucagão que estes sejam rapidamente esgotados.

Diabetes Mellitus

Introdução

Existem dois tipos de diabetes mellitus: na **diabetes tipo I** ou **insulino-dependente** existe uma falta de secreção de insulina enquanto que na **diabetes tipo II** ou **não-insulino-dependente** o problema prende-se com a falta de sensibilidade dos tecidos alvo num processo denominado de **resistência à insulina**. Em ambos os tipos de diabetes todos os metabolismos de todas as classes principais de nutrientes são fortemente afectados.

Diabetes Tipo I

Pode ser provocado por lesões nas células beta do pâncreas por infecções virais ou desordens auto-imunes, podendo ser também causado por hereditariedade, sem que qualquer outro efeito externo cause qualquer tipo de lesão. Quando se desenvolve a doença três principais efeitos são notados: um aumento nos níveis de glicemia, um incremento na utilização de lípidos como fonte de energia e como base para a síntese de colesterol no fígado e uma diminuição nas reservas de proteínas no corpo. O aumento do nível de glicemia resulta numa perda acentuada de glucose pela urina, pois a quantidade que é reabsorvida nos rins é limitada e para valores muito altos de glicemia grande parte da glucose acaba por ser perdida na urina. Outro problema prende-se com o caos osmótico gerado pelo facto da glucose não

atravessar facilmente por difusão a membrana celular, aumentando portanto em muito a pressão osmótica do sangue e provocando a passagem da água para fora das células provocando desidratação extensa. O mesmo efeito é observado na urina onde as grandes concentrações de glucose fazem com que menos água seja reabsorvida levando a uma desidratação também a esse nível. A juntar a tudo isto a existência de níveis elevadíssimos de glucose no sangue leva muitas vezes a dano nas paredes dos tubos sanguíneos que podem ter variados resultados catastróficos. A falta de insulina no corpo desequilibra o metabolismo no sentido da utilização de ácidos gordos como fonte de energia principal levando aquando dum excesso, como já foi referido, à formação de corpos cetónicos, cuja utilização em células noutros tecidos é também inibida pela falta de insulina. Desta forma dá-se uma acumulação de corpos cetónicos que leva a um estado de acidose metabólica que pode levar a coma diabético e morte a não ser que grandes quantidades de insulina sejam administradas. A falta de insulina traduz-se também com o cessar da síntese de proteínas ao nível do ribossoma e pela activação da função de degradação de proteínas nos lisossomas. A libertação de aminoácidos fornece um novo substrato energético o que eventualmente leva à **depleção das reservas proteicas do corpo**.

Diabetes Tipo II

É o tipo mais comum de diabetes e está associado com uma produção excessiva de insulina levando a um estado de **hiperinsulinemia**, como resposta das células beta do pâncreas a uma diminuição da sensibilidade do mecanismo da insulina sobre os tecidos alvo, uma condição denominada de **resistência à insulina**. Com o passar do tempo mesmo o aumento dos níveis de insulina se torna insuficiente para combater a impossibilidade das células dos tecidos em absorverem a glucose. Assim começa a desenvolver-se um estado crescente de hiperglicemia e mais tarde na doença uma depleção da células beta que se dizem **exaustas** e incapazes de sintetizar mais insulina, de modo a prevenir estados mais acentuados de hiperglicemia. Um dos maiores precursores de resistência à insulina é a obesidade embora o mecanismo que une os dois factos não seja conhecido.

Métodos de Diagnóstico de Diabetes

Referindo a tudo o que foi dito anteriormente facilmente se percebe que um dos métodos de detecção de diabetes será a medição dos níveis de glucose perdida na urina, sendo que numa pessoa normal estes níveis são praticamente indetectáveis sendo várias vezes maiores numa pessoa que sofra de diabetes. Outra hipótese é a análise da glicemia em jejum cujos valores normais variam entre 80 e 110 mg/mL. Pelos níveis de insulina no sangue é possível distinguir os dois tipos de diabetes sendo estes muito baixos no caso de tipo I e muito altos no caso de tipo II.