

Fisiologia Gastrointestinal

- 62. Princípios Gerais da Função Gastrointestinal —
Motilidade, Controle Nervoso e
Circulação Sangüínea
- 63. Propulsão e Mistura dos Alimentos no
Trato Alimentar
- 64. Funções Secretoras do Trato Alimentar
- 65. Digestão e Absorção no Trato Gastrointestinal
- 66. Fisiologia dos Distúrbios Gastrointestinais

Princípios Gerais da Função Gastrointestinal — Motilidade, Controle Nervoso e Circulação Sangüínea



O trato alimentar abastece o corpo com um suprimento contínuo de água, eletrólitos e nutrientes. Isto requer (1) movimentação do alimento pelo trato alimentar; (2) secreção de soluções digestivas e digestão dos alimentos; (3) absorção de água, diversos eletrólitos e produtos da digestão; (4) circulação de sangue através dos órgãos gastrointestinais para transporte das substâncias absorvidas; e (5) controle de todas

essas funções pelos sistemas nervoso e hormonal locais.

A Figura 62-1 exibe o trato alimentar completo. Cada parte está adaptada a suas funções específicas: algumas para a simples passagem do alimento, como o esôfago; outras para o armazenamento temporário do alimento, como o estômago; e outras para digestão e absorção, como o intestino delgado. Neste capítulo, discutimos os princípios básicos da função de todo o sistema alimentar; nos capítulos subsequentes discutiremos as funções específicas dos diferentes segmentos do trato.

Princípios Gerais da Motilidade Gastrointestinal

Anatomia Fisiológica da Parede Gastrointestinal

A Figura 62-2 mostra um corte transversal típico da parede intestinal, incluindo as seguintes camadas, de fora para dentro: (1) a *serosa*, (2) uma *camada muscular longitudinal*, (3) uma *camada muscular circular*, (4) a *submucosa* e (5) a *mucosa*. Além disso, feixes esparsos de fibras de músculos lisos, a *muscular da mucosa*, encontram-se nas camadas mais profundas da mucosa. As funções motoras do intestino são realizadas por diferentes camadas de músculos lisos.

As características gerais do músculo liso e suas funções são discutidas no Capítulo 8, que deverá ser revisado como um fundamento para as seções subsequentes deste capítulo. As características específicas do músculo liso no intestino são as seguintes.

O Músculo Liso Gastrointestinal Funciona como um Sincício. As fibras musculares lisas individuais no trato gastrointestinal medem de 200 a 500 micrômetros de comprimento e de 2 e 10 micrômetros de diâmetro, e se dispõem em feixes de até 1.000 fibras paralelas. Na *camada muscular longitudinal*, os feixes estendem-se longitudinalmente no trato intestinal; na *camada muscular circular*, dispõem-se ao redor do intestino.

No interior de cada feixe, as fibras musculares conectam-se eletricamente através de uma grande quantidade de *complexos juncionais*, que asseguram baixa resistência à movimentação dos íons de uma célula muscular para a seguinte. Dessa forma, os sinais elétricos que desencadeiam as contrações musculares podem passar prontamente de uma fibra para a seguinte em cada feixe, porém mais rapidamente ao longo do comprimento do feixe do que radialmente.

Cada feixe de fibras musculares lisas está parcialmente separado do seguinte por um tecido conjuntivo frouxo, mas os feixes musculares fundem-se uns aos outros em diversos pontos, de maneira que, na verdade, cada camada muscular representa uma rede de feixes de músculo liso. Assim, cada camada muscular funciona como um *sincício*; isto é, quando um potencial de ação é disparado em qualquer ponto dentro da

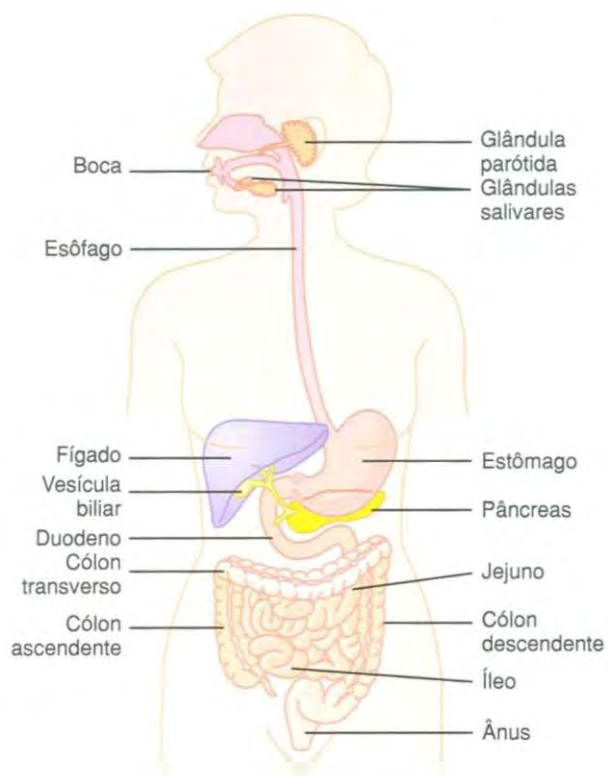


Figura 62-1

Trato alimentar.

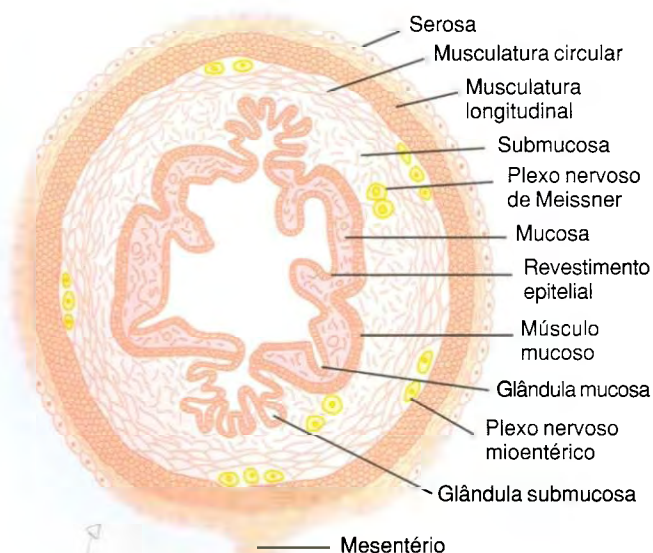


Figura 62-2

Típico corte transversal do intestino.

massa muscular, ele geralmente se propaga em todas as direções no músculo. A distância que ele percorre depende da excitabilidade do músculo; às vezes ele é interrompido depois de apenas alguns poucos milímetros e

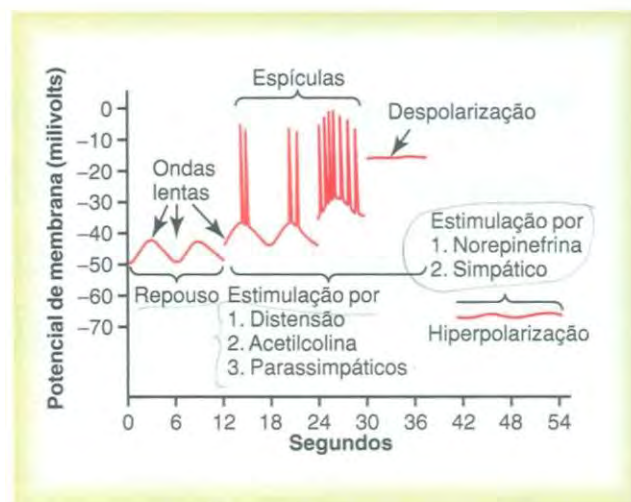


Figura 62-3

Potenciais da membrana no músculo liso intestinal. Observe as ondas lentas, os potenciais em espícula, a despolarização total e a hiperpolarização, todos ocorrendo sob diferentes condições fisiológicas do intestino.

outra vez percorre muitos centímetros ou até mesmo toda a extensão do trato intestinal.

Existem, também, algumas conexões entre as camadas musculares longitudinal e circular, de maneira que a excitação de uma dessas camadas geralmente excita também a outra.

Atividade Elétrica do Músculo Liso Gastrointestinal

O músculo liso do trato gastrointestinal é excitado por atividade elétrica intrínseca, contínua e lenta nas membranas das fibras musculares. Essa atividade consiste em dois tipos básicos de ondas elétricas: (1) *ondas lentas* e (2) *potenciais em espícula*, ambos mostrados na Figura 62-3. Além disso, a voltagem do potencial de repouso da membrana do músculo liso gastrointestinal pode estar em diferentes níveis, o que também pode ter efeitos importantes no controle da atividade motora do trato gastrointestinal.

✦ **Ondas Lentas.** A maioria das contrações gastrointestinais ocorre ritmicamente, e o ritmo é determinado principalmente pela frequência das chamadas “ondas lentas” do potencial da membrana do músculo liso. Essas ondas, ilustradas na Figura 62-3, não são potenciais de ação. Em vez disso, são mudanças lentas e ondulatórias no potencial de repouso da membrana. Suas intensidades normalmente variam entre 5 e 15 milivolts, e suas frequências nas diferentes partes do trato gastrointestinal humano variam de 3 a 12 por minuto: cerca de 3 no corpo do estômago, até 12 no duodeno, e em torno de 8 ou 9 no íleo terminal. Portanto, o ritmo da contração do corpo do estômago normalmente é de 3 por minuto, do duodeno cerca de 12 por minuto e do íleo de 8 a 9 por minuto.

Não se entende exatamente a causa das ondas lentas, mas elas parecem ser causadas por interações complexas entre as células do músculo liso e células especializadas, denominadas *células intersticiais de Cajal*, que supostamente atuam como *marca-passos elétricos* das células do

músculo liso. Essas células intersticiais formam uma rede entre si e se interpõem nas camadas do músculo liso, com contatos do tipo sináptico com as células do músculo liso. Os potenciais de membrana das células intersticiais de Cajal sofrem mudanças cíclicas devido a canais iônicos específicos que periodicamente se abrem, permitindo correntes para dentro (marca-passo) e que, assim, podem gerar atividade em onda lenta.

As ondas lentas geralmente não causam, por si sós, contração muscular na maior parte do trato gastrointestinal, *exceto talvez no estômago*, mas basicamente estimulam o disparo intermitente de potenciais em espícula, e estes, de fato, provocam a contração muscular.

✦ **Potenciais em Espículas.** Os potenciais em espículas são verdadeiros potenciais de ação. Eles ocorrem automaticamente quando o potencial de repouso da membrana do músculo liso gastrointestinal se torna mais positivo do que cerca de -40 milivolts (o potencial de repouso normal da membrana nas fibras do músculo liso do intestino está entre -50 e -60 milivolts). Assim, observa-se, na Figura 62-3, que toda vez que os picos das ondas lentas se tornam temporariamente mais positivos do que -40 milivolts, surgem os potenciais em espículas, superpostos nesses picos. Quanto maior o potencial da onda lenta, maior a frequência dos potenciais em espícula, geralmente entre uma e 10 espículas por segundo. Os potenciais em espícula no músculo gastrointestinal são de duração 10 a 40 vezes maior que os potenciais de ação nas grandes fibras nervosas. Cada potencial de ação gastrointestinal dura até 10 a 20 milissegundos.

Uma outra diferença importante entre os potenciais de ação do músculo liso gastrointestinal e os das fibras nervosas é a maneira pela qual eles são gerados. Nas fibras nervosas, os potenciais de ação são causados quase que completamente pela rápida entrada de íons sódio, através dos canais de sódio, para o interior das fibras. Nas fibras do músculo liso gastrointestinal, os canais responsáveis pelos potenciais de ação são diferentes; eles permitem que quantidades particularmente grandes de íons cálcio entrem juntamente com quantidades menores de íons sódio e, portanto, são denominados *canais para cálcio-sódio*. Esses canais abrem-se e fecham-se mais lentamente que os rápidos canais para sódio das grandes fibras nervosas. A cinética lenta de abertura e fechamento dos canais para cálcio-sódio é responsável pela longa duração dos potenciais de ação. A movimentação de quantidades de íons cálcio para o interior da fibra muscular durante o potencial de ação tem um papel especial na contração das fibras musculares intestinais, como discutiremos em breve.

✦ **Mudanças na Voltagem do Potencial de Repouso da Membrana.** Além das ondas lentas e dos potenciais em espícula, o nível basal de voltagem do potencial de repouso da membrana do músculo liso também pode mudar. Sob condições normais, o potencial de repouso da membrana é, em média, de -56 milivolts, mas diversos fatores podem alterar este nível. Quando o potencial se torna menos negativo, o que é denominado *despolarização* da membrana, as fibras musculares tornam-se mais excitáveis. Quando o potencial se torna mais negativo, o que se chama de *hiperpolarização*, as fibras tornam-se menos excitáveis.

Os fatores que despolarizam a membrana — isto é, tornam-na mais excitável — são (1) *estiramento* do músculo, (2) estimulação por *acetilcolina*, (3) estimulação pelos *nervos parassimpáticos* que secretam acetilcolina em seus terminais e (4) estimulação por diversos *hormônios gastrointestinais específicos*.

Fatores importantes que tornam o potencial da membrana mais negativo — isto é, hiperpolarizam a membrana e tornam as fibras musculares menos excitáveis — são (1) efeito da *norepinefrina* ou da *epinefrina* na membrana da fibra e (2) estimulação dos nervos simpáticos que secretam principalmente norepinefrina em seus terminais.

Íons Cálcio e Contração Muscular. A contração do músculo liso ocorre em resposta à entrada de íons cálcio na fibra muscular. Como explicado no Capítulo 8, os íons cálcio, agindo através de um mecanismo de controle pela calmodulina, ativam os filamentos de miosina na fibra, fazendo com que forças de atração se desenvolvam entre os filamentos de miosina e os filamentos de actina, causando a contração muscular.

As ondas lentas não estão associadas à entrada de íons cálcio na fibra do músculo liso (somente íons sódio). Portanto, as ondas lentas por si sós geralmente não causam contração muscular. É durante os potenciais em espícula, gerados nos picos das ondas lentas, que quantidades significativas de íons cálcio entram nas fibras e causam grande parte da contração.

✦ **Contração Tônica de Alguns Músculos Lisos Gastrointestinais.** Alguns músculos lisos do trato gastrointestinal exibem *contração tônica* bem como, ou em vez de, contrações rítmicas. A contração tônica é contínua, não associada ao ritmo elétrico básico das ondas lentas, e geralmente dura vários minutos ou até mesmo horas. A contração tônica muitas vezes aumenta ou diminui em intensidade, mas é contínua.

A contração tônica é por vezes causada por potenciais em espícula continuamente repetidos — quanto maior a frequência, maior o grau de contração. Por outras vezes, a contração tônica é causada por hormônios ou outros fatores que produzem a despolarização parcial contínua da membrana do músculo liso sem provocar potenciais de ação. Uma terceira causa de contração tônica é a entrada contínua de íons cálcio no interior da célula que se dá por maneiras não associadas a mudanças no potencial da membrana. Os detalhes desses mecanismos ainda não estão claros.

Controle Neural da Função Gastrointestinal — Sistema Nervoso Entérico

O trato gastrointestinal possui um sistema nervoso próprio, denominado *sistema nervoso entérico*. Este localiza-se inteiramente na parede intestinal, começando no esôfago e estendendo-se até o ânus. O número de neurônios nesse sistema entérico é de aproximadamente 100

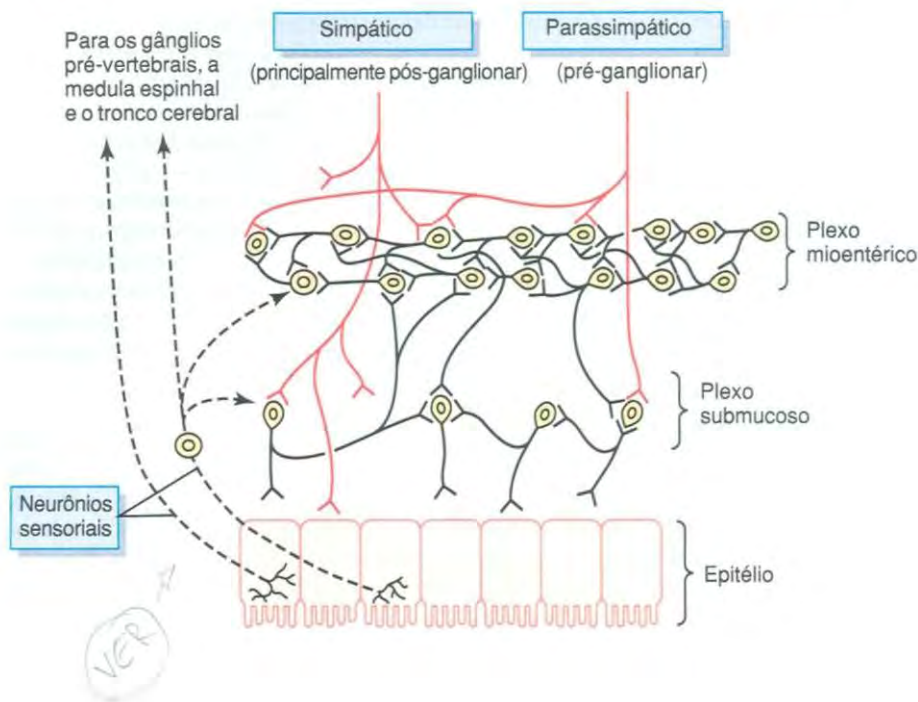


Figura 62-4

Controle neural da parede intestinal, mostrando (1) os plexos mioentérico e submucoso (*fibras pretas*); (2) o controle extrínseco desses plexos pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático (*fibras vermelhas*); e (3) fibras sensoriais passando do epitélio luminal e da parede intestinal para os plexos entéricos, depois para os gânglios pré-vertebrais da medula espinhal e diretamente para a medula espinhal e o tronco cerebral (*fibras pontilhadas*).

milhões, quase a mesma quantidade existente em toda a medula espinhal. Esse sistema nervoso entérico bastante desenvolvido é especialmente importante no controle dos movimentos e da secreção gastrointestinal.

O sistema nervoso entérico é composto basicamente de dois plexos, ilustrados na Figura 62-4: (1) um plexo externo disposto entre as camadas musculares longitudinal e circular, denominado *plexo mioentérico* ou *plexo de Auerbach* e (2) um plexo interno, denominado *plexo submucoso* ou *plexo de Meissner*, localizado na submucosa. As conexões nervosas no interior e entre esses dois plexos também estão demonstradas na Figura 62-4.

O plexo mioentérico controla basicamente os movimentos gastrointestinais, e o plexo submucoso controla basicamente a secreção gastrointestinal e o fluxo sanguíneo local.

Observe na Figura 62-4 que as fibras extrínsecas simpáticas e parassimpáticas se conectam tanto ao plexo mioentérico quanto ao submucoso. Embora o sistema nervoso entérico possa funcionar independentemente desses nervos extrínsecos, a estimulação pelos sistemas parassimpático e simpático pode intensificar muito ou inibir as funções gastrointestinais, conforme discutiremos posteriormente.

Também mostradas na Figura 62-4 estão as terminações nervosas sensoriais que se originam no epitélio gastrointestinal ou na parede intestinal e enviam fibras aferentes aos dois plexos do sistema entérico, bem como (1) aos gânglios pré-vertebrais do sistema nervoso simpático, (2) à medula espinhal e (3) pelos nervos vagos ao tronco cerebral. Esses nervos sensoriais podem provocar reflexos locais dentro da própria parede intestinal e, ainda, outros reflexos que são transmitidos ao intestino tanto dos gânglios pré-vertebrais quanto das regiões basais do cérebro.

Diferenças entre os Plexos Mioentérico e Submucoso

O *plexo mioentérico* consiste basicamente em uma cadeia linear de muitos neurônios interconectados que se estende por todo o comprimento do trato gastrointestinal. Uma seção dessa cadeia está demonstrada na Figura 62-4.

Como o plexo mioentérico se estende por todo o comprimento na parede intestinal e se localiza entre as camadas longitudinal e circular do músculo liso intestinal, ele está envolvido principalmente no controle da atividade muscular por todo o intestino. Quando esse plexo é estimulado, seus principais efeitos são (1) aumento da contração tônica, ou "tônus", da parede intestinal, (2) aumento na intensidade das contrações rítmicas, (3) um ligeiro aumento no ritmo da contração e (4) aumento na velocidade de condução das ondas excitatórias ao longo da parede do intestino, causando o movimento mais rápido das ondas peristálticas intestinais.

O *plexo mioentérico* não deve ser considerado inteiramente excitatório porque alguns de seus neurônios são *inibitórios*; nestes, os terminais de suas fibras produzem um transmissor inibitório, possivelmente o *polipeptídeo intestinal vasoativo* ou algum outro peptídeo inibitório. Os sinais inibitórios resultantes são especialmente úteis na inibição dos músculos de alguns dos esfíncteres intestinais, que impedem a movimentação do alimento pelos segmentos sucessivos do trato gastrointestinal, como o *esfíncter pilórico*, que controla o esvaziamento do estômago para o duodeno, e o *esfíncter da valva ileocecal*, que controla o esvaziamento do intestino delgado para o ceco.

Em contraste com o plexo mioentérico, o *plexo submucoso* está basicamente envolvido com a função de controle na parede interna de cada segmento diminuto do intestino. Por exemplo, muitos sinais sensoriais originam-se do epitélio gastrointestinal e são integrados no plexo

submucoso para ajudar a controlar a *secreção intestinal* local, a *absorção* local e a *contração local do músculo submucoso*, que causa graus variados de dobramento da mucosa gastrointestinal.

Tipos de Neurotransmissores Secretados por Neurônios Entéricos

Em uma tentativa de melhor entender as múltiplas funções do sistema nervoso entérico gastrointestinal, pesquisadores do mundo inteiro identificaram uma dúzia ou mais de diferentes substâncias neurotransmissoras que são liberadas pelos terminais nervosos de diferentes tipos de neurônios entéricos. Duas delas, com as quais já estamos familiarizados, são (1) a *acetilcolina* e (2) a *norepinefrina*. Outras são (3) *trifosfato de adenosina*, (4) *serotonina*, (5) *dopamina*, (6) *colecistocinina*, (7) *substância P*, (8) *polipeptídeo intestinal vasoativo*, (9) *somatostatina*, (10) *leuencefalina*, (11) *metencefalina* e (12) *bombesina*. As funções específicas de muitas delas ainda não estão suficientemente bem entendidas para justificar a sua discussão além do destaque dos seguintes pontos.

A *acetilcolina* excita a atividade gastrointestinal com mais frequência. A *norepinefrina* quase sempre inibe a atividade gastrointestinal, o que também é verdadeiro para a *epinefrina*, que chega ao trato gastrointestinal principalmente através do sangue, depois de ser secretada na circulação pela medula adrenal. As outras substâncias neurotransmissoras mencionadas anteriormente são uma mistura de agentes excitatórios e inibitórios, alguns dos quais discutiremos no capítulo seguinte.

+ Controle Autônomo do Trato Gastrointestinal

Inervação Parassimpática. A inervação parassimpática do intestino divide-se em *divisões cranianas e sacrais*, que foram discutidas no Capítulo 60.

Exceto por umas poucas fibras parassimpáticas para as regiões bucal e faringianas do trato alimentar, as fibras nervosas *parassimpáticas cranianas* estão quase todas nos *nervos vagos*. Essas fibras formam a extensa inervação do esôfago, estômago e pâncreas e são um tanto menos extensas na inervação dos intestinos, até a primeira metade do intestino grosso.

O *parassimpático sacral* origina-se no segundo, terceiro e quarto segmentos sacrais da medula espinhal e passa através dos *nervos pélvicos* até a metade distal do intestino grosso e até o ânus. As regiões sigmoidal, retal e anal são consideravelmente mais bem supridas de fibras parassimpáticas do que as outras regiões intestinais. Essas fibras executam particularmente os reflexos da defecação, discutidos no Capítulo 63.

Os *neurônios pós-ganglionares* do sistema parassimpático gastrointestinal estão localizados principalmente nos plexos mioentérico e submucoso. A estimulação desses nervos parassimpáticos causa o aumento geral da atividade de todo o sistema nervoso entérico, o que, por sua vez, intensifica a atividade da maioria das funções gastrointestinais.

+ Inervação Simpática. As fibras simpáticas do trato gastrointestinal originam-se na medula espinhal entre os segmentos T-5 e L-2. Grande parte das fibras pré-ganglionares que inervam o intestino, depois de deixar a medula, entra nas *cadeias simpáticas* dispostas lateralmente à coluna vertebral, e muitas dessas fibras então passam através das cadeias até os gânglios mais distantes, tais como o *gânglio celíaco* e diversos *gânglios mesentéricos*. A maior parte dos *corpos dos neurônios simpáticos pós-ganglionares* está nesses gânglios, e as fibras pós-ganglionares distribuem-se pelos nervos simpáticos pós-ganglionares a todas as partes do intestino. O simpático inerva igualmente todo o trato gastrointestinal, sem as maiores extensões na proximidade da cavidade oral e do ânus, como ocorre com o parassimpático. Os terminais dos nervos simpáticos secretam principalmente *norepinefrina*, mas também pequenas quantidades de *epinefrina*.

Em termos gerais, a estimulação do sistema nervoso simpático *inibe* a atividade do trato gastrointestinal, causando muitos efeitos opostos aos do sistema parassimpático. O simpático exerce seus efeitos de duas maneiras: (1) um pouco por efeito direto da *norepinefrina* secretada, inibindo a musculatura lisa do trato intestinal (exceto o músculo mucoso, que é excitado) e (2) em um grau maior, por um efeito inibidor da *norepinefrina* sobre os neurônios de todo o sistema nervoso entérico.

A intensa estimulação do sistema nervoso simpático pode inibir os movimentos motores do intestino de tal forma que pode literalmente bloquear a movimentação do alimento através do trato gastrointestinal.

Fibras Nervosas Sensoriais Aferentes do Intestino

Muitas fibras nervosas sensoriais aferentes originam-se do intestino. Algumas delas têm seus corpos celulares no próprio sistema nervoso entérico e algumas nos gânglios da raiz dorsal da medula espinhal. Esses nervos sensoriais podem ser estimulados por (1) irritação da mucosa intestinal, (2) distensão excessiva do intestino, ou (3) presença de substâncias químicas específicas no intestino. Os sinais transmitidos através das fibras podem então causar *excitação* ou, sob outras circunstâncias, *inibição* dos movimentos intestinais ou da secreção intestinal.

Também, outros sinais sensoriais do intestino vão a múltiplas áreas da medula espinhal e até mesmo do tronco cerebral. Por exemplo, 80% das fibras nervosas nos nervos vagos são aferentes, em vez de eferentes. Essas fibras aferentes transmitem sinais sensoriais do trato gastrointestinal para a medula cerebral que, por sua vez, desencadeia sinais vagais reflexos que retornam ao trato gastrointestinal para controlar muitas de suas funções.

+ Reflexos Gastrointestinais

A disposição anatômica do sistema nervoso entérico e suas conexões com os sistemas simpático e parassimpático suportam três tipos de reflexos que são essenciais no controle gastrointestinal. São os seguintes:

1. *Reflexos completamente integrados à parede intestinal do sistema nervoso entérico.* Incluem reflexos que controlam grande parte da secreção gastrointestinal, peristalse, contrações de mistura, efeitos inibidores locais etc.

2. *Reflexos do intestino para os gânglios simpáticos pré-vertebrais e que voltam ao trato gastrointestinal.* Estes reflexos transmitem sinais por longas distâncias, para outras áreas do trato gastrointestinal, tais como sinais do estômago que causam a evacuação do cólon (o *reflexo gastrocólico*), sinais do cólon e do intestino delgado para inibir a motilidade e a secreção do estômago (os *reflexos enterogástricos*), e reflexos do cólon para inibir o esvaziamento de conteúdos do íleo para o cólon (o *reflexo colonoileal*).
3. *Reflexos do intestino para a medula espinhal ou para o tronco cerebral e que voltam para o trato gastrointestinal.* Estes incluem especialmente (1) reflexos do estômago e do duodeno para o tronco cerebral que retornam ao estômago — por meio dos nervos vagos — para controlar a atividade motora e secretória gástrica; (2) reflexos de dor que causam inibição geral de todo o trato gastrointestinal; e (3) reflexos de defecação que viajam desde o cólon e o reto até a medula espinhal e então retornam, produzindo as poderosas contrações colônicas, retais e abdominais necessárias à defecação (os reflexos da defecação).

✦ Controle Hormonal da Motilidade Gastrointestinal

No Capítulo 64 discutimos a extrema importância de diversos hormônios no controle da secreção gastrointestinal. Muitos desses hormônios também afetam a motilidade em algumas partes do trato gastrointestinal. Embora os efeitos sobre a motilidade sejam geralmente menos importantes do que os efeitos secretórios dos hormônios, alguns dos mais importantes são os seguintes.

A *gastrina* é secretada pelas células “G” do *antro do estômago* em resposta a estímulos associados à ingestão de uma refeição, tais como a distensão do estômago, os produtos da digestão das proteínas e o *peptídeo liberador de gastrina*, que é liberado pelos nervos da mucosa gástrica durante a estimulação vagal. As ações primárias da gastrina são (1) *estimulação da secreção gástrica de ácido* e (2) *estimulação do crescimento da mucosa gástrica*.

A *colecistocinina* é secretada pelas células “I” na *mucosa do duodeno e do jejuno* principalmente em resposta a produtos da digestão de gordura, ácidos graxos e monoglicerídeos nos conteúdos intestinais. Esse hormônio contrai fortemente a vesícula biliar, expelindo bile para o intestino delgado, onde esta tem funções importantes na emulsificação de substâncias lipídicas, permitindo sua digestão e absorção. A colecistocinina inibe ainda moderadamente a contração do estômago. Assim, ao mesmo tempo em que esse hormônio causa o esvaziamento da vesícula biliar, retarda o esvaziamento do alimento no estômago, assegurando um tempo adequado para a digestão de gorduras no trato intestinal superior.

A *secretina* foi o primeiro hormônio gastrointestinal descoberto e é secretada pelas células “S” na *mucosa do duodeno* em resposta ao conteúdo gástrico ácido que é transferido do estômago ao duodeno através do piloro. A secretina tem um efeito pequeno na motilidade do trato gastrointestinal e promove a secreção pancreática de bicarbonato que, por sua vez, contribui para a neutralização do ácido no intestino delgado.

O *peptídeo inibidor gástrico* é secretado pela *mucosa do intestino delgado superior*, principalmente em resposta a ácidos graxos e aminoácidos, mas em menor extensão em resposta aos carboidratos. Possui um efeito brando na diminuição da atividade motora do estômago e, portanto, retarda o esvaziamento de conteúdos gástricos no duodeno quando o intestino delgado superior já está sobrecarregado com produtos alimentares.

A *motilina* é secretada pelo *duodeno superior* durante o jejum, e sua única função conhecida é *aumentar a motilidade gastrointestinal*. A motilina é liberada ciclicamente e estimula ondas de motilidade gastrointestinal denominadas *complexos mioelétricos interdigestivos* que se propagam pelo estômago e pelo intestino delgado a cada 90 minutos em uma pessoa em jejum. A secreção de motilina é inibida após a digestão por mecanismos que ainda não estão totalmente entendidos.

Tipos Funcionais de Movimentos no Trato Gastrointestinal

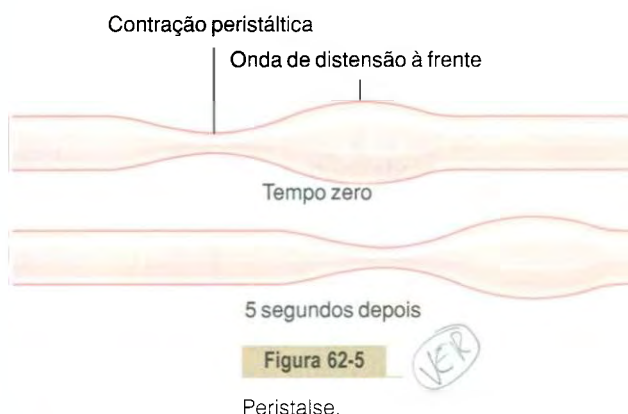
Dois tipos de movimentos ocorrem no trato gastrointestinal: (1) *movimentos propulsivos*, que fazem com que o alimento percorra o trato a uma velocidade apropriada para que ocorram a digestão e a absorção, e (2) *movimentos de mistura*, que mantêm os conteúdos intestinais bem misturados o tempo todo.

Movimentos Propulsivos — Peristalse

O movimento propulsivo básico do trato gastrointestinal é a *peristalse*, ilustrada na Figura 62-5. Um anel contrátil ao redor do intestino surge em um ponto e move-se adiante; isto é análogo a se colocar os dedos ao redor de um tubo fino distendido, apertar o tubo e escorregar os dedos para diante. Qualquer material à frente do anel contrátil é movido adiante.

A peristalse é uma propriedade inerente a muitos tubos de músculo liso sincicial; a estimulação em qualquer ponto do intestino pode fazer com que um anel contrátil surja na musculatura circular, e este anel então percorre o intestino. (A peristalse também ocorre nos ductos biliares, nos ductos glandulares, nos ureteres e em muitos tubos de músculos lisos do corpo.)

O estímulo usual da peristalse intestinal é a *distensão do trato gastrointestinal*. Isto é, se uma grande quantidade de alimento se aglomera em qualquer ponto do intestino, a distensão da parede estimula o sistema nervoso entérico a provocar a contração da parede 2 a 3 centímetros atrás deste ponto, o que faz surgir um anel contrátil que inicia um movimento peristáltico. Outros estímulos que podem deflagrar a peristalse incluem irritação química ou física do revestimento epitelial do intestino. Além disso, sinais nervosos parassimpáticos intensos ao intestino provocam uma forte peristalse.



Função do Plexo Mioentérico na Peristálse. A peristálse é apenas fraca ou não ocorre em regiões do trato gastrointestinal nas quais haja ausência congênita do plexo mioentérico. Também é bastante deprimida ou completamente bloqueada em todo o intestino quando uma pessoa é tratada com atropina para bloquear a ação dos terminais nervosos colinérgicos do plexo mioentérico. Portanto, a peristálse *efetiva* requer um plexo mioentérico ativo.

Movimento Direcional das Ondas Peristálticas para o Ânus. Teoricamente, a peristálse pode ocorrer em ambas as direções a partir de um ponto estimulado, mas normalmente cessa rapidamente na direção da boca e se mantém por uma distância considerável na direção do ânus. A causa exata dessa transmissão direcional da peristálse não é conhecida, embora seja provável que resulte essencialmente do fato de que o próprio plexo mioentérico seja “polarizado” na direção anal, o que pode ser explicado pelo que se segue.

Reflexo Peristáltico e a “Lei do Intestino”. Quando um segmento do trato intestinal é excitado pela distensão e assim inicia a peristálse, o anel contrátil que causa a peristálse normalmente começa no lado oral do segmento distendido e move-se adiante, para o segmento distendido, empurrando o conteúdo intestinal na direção anal por 5 a 10 centímetros antes de cessar. Ao mesmo tempo, o intestino às vezes relaxa vários centímetros adiante, na direção do ânus, o que é chamado de “relaxamento receptivo”, permitindo que o alimento seja impulsionado mais facilmente na direção anal do que na direção oral.

Esse padrão complexo não ocorre na ausência do plexo mioentérico. Portanto, o padrão é denominado *reflexo mioentérico* ou *reflexo peristáltico*. O reflexo peristáltico e a direção anal do movimento de peristálse constituem a chamada “lei do intestino”.

Movimentos de Mistura

Os movimentos de mistura diferem nas várias partes do trato alimentar. Em algumas áreas, as próprias contrações peristálticas causam a maior parte da mistura, o que é especialmente verdadeiro quando a progressão dos conteúdos intestinais é bloqueada por um esfíncter, de

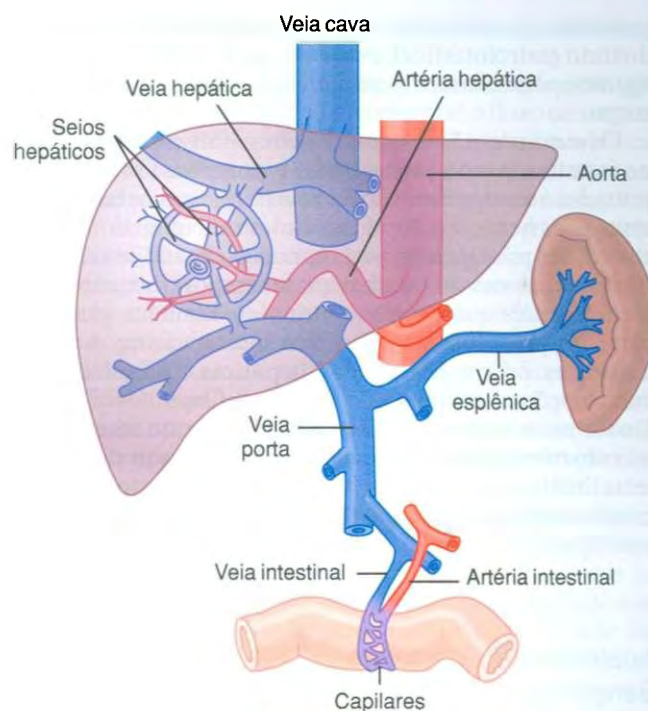


Figura 62-6
Circulação esplâncnica.

maneira que uma onda peristáltica pode então apenas agitar os conteúdos intestinais em vez de impulsioná-los para frente. Em outros momentos, *contrações constritivas intermitentes locais* ocorrem em regiões separadas por poucos centímetros da parede intestinal. Essas contrações geralmente duram apenas de 5 a 30 segundos; então, novas contrações ocorrem em outros pontos no intestino, “triturando” e “separando” os conteúdos aqui e ali. Os movimentos peristálticos e constritivos são modificados em diferentes partes do trato gastrointestinal para propulsão e mistura adequadas, como é discutido para cada porção do trato no Capítulo 63.

Fluxo Sangüíneo Gastrointestinal — “Circulação Esplâncnica”

Os vasos sangüíneos do sistema gastrointestinal fazem parte de um sistema mais extenso, denominado *circulação esplâncnica*, mostrada na Figura 62-6. Essa circulação inclui o fluxo sangüíneo através do próprio intestino e os fluxos sangüíneos através do baço, pâncreas e fígado. O desenho deste sistema é tal que todo o sangue que passa pelo intestino, baço e pâncreas flui imediatamente para o fígado por meio da *veia porta*. No fígado, o sangue passa através de milhões de diminutos *sinusóides hepáticos* e finalmente deixa o órgão por meio das *veias hepáticas*, que desembocam na veia cava da circulação geral. Este fluxo de sangue através do fígado, antes de retornar à veia cava, permite que as *células reticuloendoteliais* que revestem os sinusóides hepáticos removam bactérias e outras

partículas que poderiam entrar na circulação sangüínea do trato gastrointestinal, evitando, assim, a introdução de agentes potencialmente prejudiciais para o restante do corpo.

Os *nutrientes não-lipídicos e hidrossolúveis* absorvidos no intestino (como carboidratos e proteínas) são transportados no sangue venoso da veia porta para os mesmos sinusóides hepáticos. Aqui, as células reticuloendoteliais e as células principais do parênquima do fígado, as *células hepáticas*, absorvem e armazenam temporariamente de metade a três quartos dos nutrientes. Também, grande parte do processamento químico intermediário desses nutrientes ocorre nas células hepáticas. Discutiremos essas funções nutricionais do fígado nos Capítulos 67 a 71. Quase todas as *gorduras* absorvidas no trato intestinal *não são transportadas no sangue portal*, mas sim pelo sistema linfático intestinal e então são levadas ao sangue circulante sistêmico por meio do *ducto torácico*, sem passar pelo fígado.

Anatomia da Circulação Sangüínea Gastrointestinal

A Figura 62-7 mostra o plano geral da circulação de sangue arterial no intestino, incluindo as artérias mesentérica superior e mesentérica inferior que suprem as paredes dos intestinos delgado e grosso por meio de um sistema arterial arqueado. A artéria celíaca, que supre de sangue o estômago, não está mostrada na figura.

Ao entrar na parede do intestino, as artérias se ramificam e as artérias menores percorrem em ambas as direções o perímetro do intestino. As extremidades destas artérias convergem no lado diametralmente oposto ao da artéria maior, de que se originaram. Destas artérias perimetrais, artérias ainda menores penetram na parede intestinal, espalhando-se (1) pelos feixes musculares, (2) pelas vilosidades intestinais e (3) pelos vasos submucosos, sob o epitélio, servindo às funções secretoras e absorptivas do intestino.

A Figura 62-8 mostra a organização especial do fluxo sangüíneo em uma vilosidade intestinal, incluindo uma pequena arteríola e uma vênula interconectadas com um sistema de múltiplas alças capilares. As paredes das arteríolas são altamente musculosas e muito ativas no controle do fluxo sangüíneo para o vilo.

Efeito da Atividade Intestinal e Fatores Metabólicos no Fluxo Sangüíneo Gastrointestinal

Sob condições normais, o fluxo sangüíneo em cada área do trato gastrointestinal, bem como em cada camada da parede intestinal, está diretamente relacionado ao nível de atividade local. Por exemplo, durante a absorção ativa dos nutrientes, o fluxo sangüíneo nas vilosidades e nas regiões adjacentes da submucosa aumenta cerca de oito vezes. Da mesma maneira, o fluxo sangüíneo nas camadas musculares da parede intestinal aumenta com uma ativi-

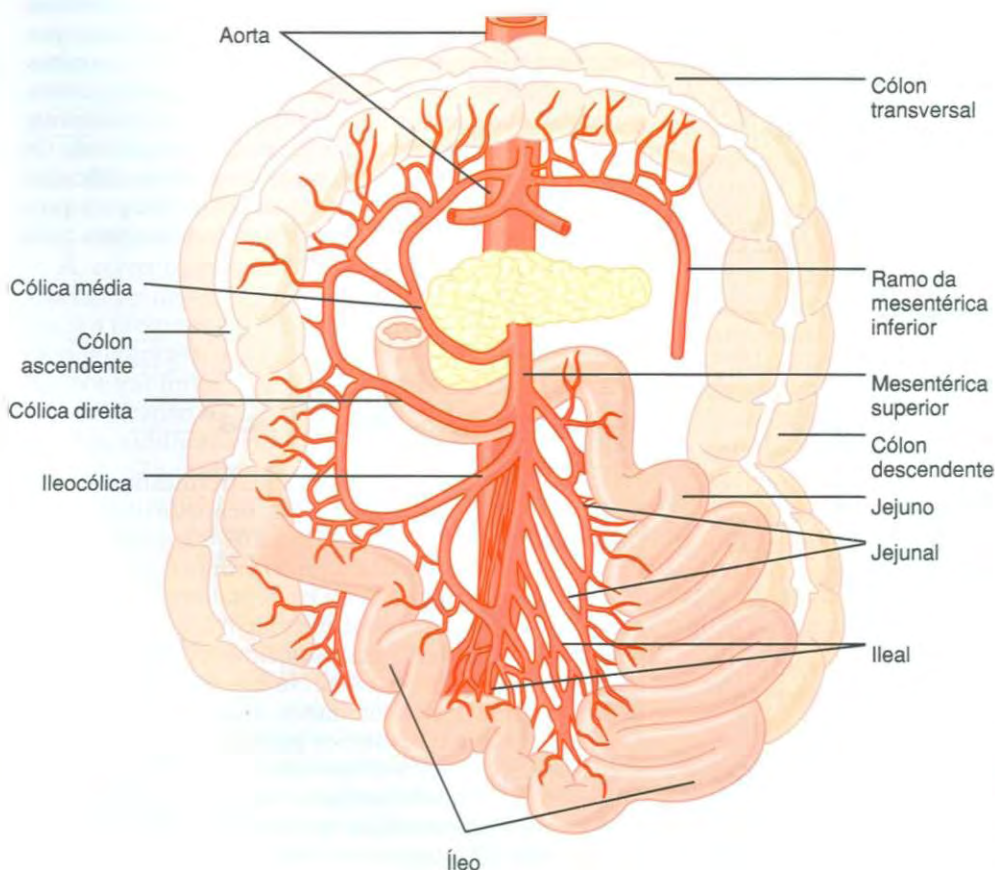


Figura 62-7

Suprimento de sangue arterial para os intestinos através da rede mesentérica.

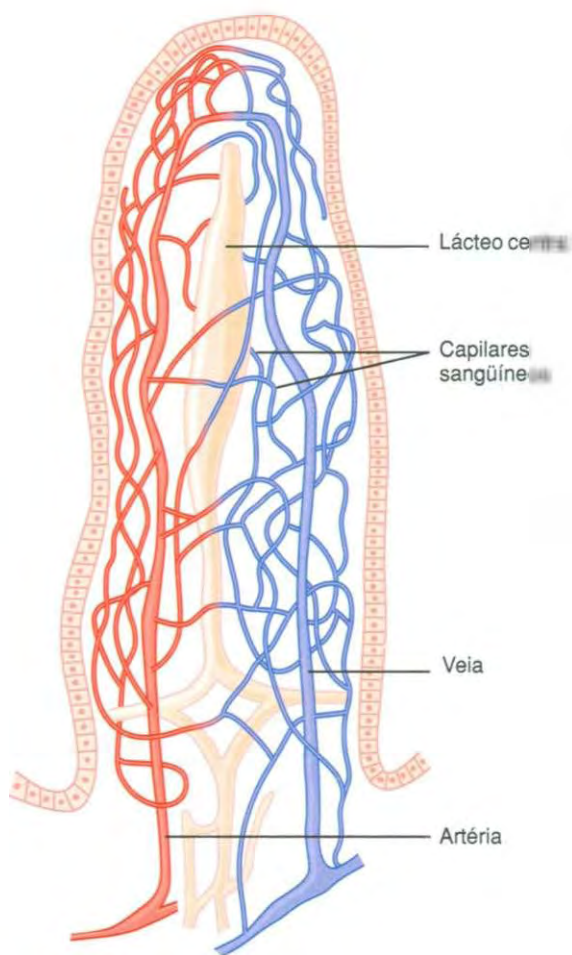


Figura 62-8

Microvasculatura do vilão, mostrando um arranjo em contracorrente do fluxo sangüíneo nas arteríolas e vênulas.

dade motora mais intensa no intestino. Por exemplo, depois de uma refeição, a atividade motora, a atividade secretória e a atividade absorptiva aumentam; então, o fluxo de sangue aumenta bastante, mas depois diminui para os valores de repouso no período seguinte de duas a quatro horas.

Possíveis Causas do Aumento do Fluxo Sangüíneo durante a Atividade Gastrointestinal. Embora a causa ou as causas precisas do aumento do fluxo sangüíneo durante a atividade gastrointestinal intensa ainda sejam obscuras, alguns fatores são conhecidos.

Primeiro, várias substâncias vasodilatadoras são liberadas pela mucosa do trato intestinal durante o processo digestivo. Trata-se, na sua maioria, de hormônios peptídicos, como *colecistocinina*, *peptídeo vasoativo intestinal*, *gastrina* e *secretina*. Estes mesmos hormônios controlam atividades motoras e secretórias específicas do intestino, como veremos nos Capítulos 63 e 64.

Em segundo lugar, algumas das glândulas gastrointestinais também liberam na parede intestinal duas cininas, *calidina* e *bradiquinina*, ao mesmo tempo que liberam outras secreções no lúmen. Essas cininas são vasodiladores poderosos que se supõe causarem grande parte da

vasodilatação intensa que ocorre na mucosa, simultaneamente à secreção.

Em terceiro lugar, a *redução na concentração de oxigênio* na parede intestinal pode aumentar o fluxo de sangue intestinal em 50% a 100%; portanto, a taxa metabólica mais intensa da mucosa e da parede intestinal durante a atividade intestinal provavelmente diminui a concentração de oxigênio suficientemente para causar grande parte da vasodilatação. A diminuição de oxigênio pode ainda quadruplicar a concentração de *adenosina*, um vasodilatador bem conhecido que poderia ser responsável por grande parte do aumento do fluxo.

Dessa forma, o aumento do fluxo sangüíneo durante a fase de atividade gastrointestinal intensa é provavelmente uma combinação de muitos dos fatores mencionados anteriormente aliados e outros ainda por descobrir.

Fluxo Sangüíneo em “Contracorrente” nas Vilosidades. Observe, na Figura 62-8, que o fluxo arterial no vilão e o fluxo venoso fora dele correm em direções opostas, e que os vasos são paralelos e próximos. Devido a esse arranjo vascular, grande parte do oxigênio sangüíneo se difunde das arteríolas diretamente para as vênulas adjacentes, sem passar pelas extremidades dos vilos. Até 80% do oxigênio pode tomar esse atalho e, portanto, não servirá às funções metabólicas locais dos vilos. O leitor reconhecerá que esse tipo de mecanismo de contracorrente nas vilosidades é análogo ao mecanismo de contracorrente nos vasos retos da medula renal, discutido em detalhes no Capítulo 28.

Sob condições normais, esse desvio de oxigênio das arteríolas para as vênulas não é danoso às vilosidades, mas, em condições patológicas, nas quais o fluxo sangüíneo para o intestino fica bastante comprometido, como por exemplo no choque circulatório, o déficit de oxigênio nas pontas dos vilos pode ser de tal monta que as pontas ou até mesmo todos os vilos podem sofrer morte isquêmica e se desintegrarem. Portanto, por essas e outras razões, em muitas doenças gastrointestinais, as vilosidades ficam seriamente comprometidas, o que leva a uma grande diminuição da capacidade absorptiva intestinal.

Controle Nervoso do Fluxo Sangüíneo Gastrointestinal

A estimulação dos nervos parassimpáticos para o *estômago* e o *cólon distal* aumenta o fluxo sangüíneo local ao mesmo tempo em que aumenta a secreção glandular. É provável que esse aumento de fluxo seja uma consequência da maior atividade glandular, e não um efeito direto da estimulação nervosa.

Por outro lado, a estimulação simpática tem um efeito direto em essencialmente todo o trato gastrointestinal, causando vasoconstrição intensa das arteríolas com grande redução do fluxo sangüíneo. Depois de poucos minutos de vasoconstrição, o fluxo geralmente retorna quase aos valores normais por meio de um mecanismo denominado “escape auto-regulatório”. Isto é, os mecanismos vasodiladores metabólicos locais que são provocados pela isquemia predominam sobre a vasoconstrição simpática e dilatam as arteríolas, com retorno do fluxo sangüíneo nutricional, necessário às glândulas e à musculatura gastrointestinal.

A Importância da Redução Nervosa do Fluxo Sangüíneo Gastrointestinal quando Outras Partes do Corpo Necessitam de Fluxo Sangüíneo Extra. Uma das principais utilidades adaptativas da vasoconstrição simpática no intestino é permitir a interrupção do fluxo sangüíneo gastrointestinal e esplâncnico por breves períodos de tempo, durante o exercício pesado, quando coração e músculos esqueléticos necessitam de um fluxo maior. Além disso, no choque circulatório, quando todos os tecidos vitais do corpo estão em risco de sofrer morte celular por ausência de fluxo sangüíneo — especialmente o cérebro e o coração —, a estimulação simpática pode reduzir em muito o fluxo sangüíneo esplâncnico por algumas horas.

A estimulação simpática também causa forte vasoconstrição das *veias intestinais e mesentéricas* de grande calibre, diminuindo o volume de sangue nessas veias e deslocando, assim, grandes quantidades de sangue a outras partes da circulação. No choque hemorrágico ou em outros estados de baixo volume de sangue, esse mecanismo pode fornecer de 200 a 400 mililitros de sangue extra para manter a circulação sistêmica.

Referências

- Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility. *News Physiol Sci* 19:27, 2004.
- Daniel EE: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. III. Interaction of interstitial cells of Cajal with neuromediators: an interim assessment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1329, 2001.
- Furness JB, Jones C, Nurgali K, Clerc N: Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. *Prog Neurobiol* 72:143, 2004.
- Hansen MB: The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. *Pharmacol Toxicol* 92:249-57, 2003.
- Hobson AR, Aziz Q: Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease. *News Physiol Sci* 18:109, 2003.
- Hocker M: Molecular mechanisms of gastrin-dependent gene regulation. *Ann NY Acad Sci* 1014:97, 2004.
- Huizinga JD: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. II. Gastric motility: lessons from mutant mice on slow waves and innervation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1129, 2001.
- Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al: Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 18:439, 2004.
- Johnson LR: *Gastrointestinal Physiology*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2001.
- Lammers WJ, Slack JR: Of slow waves and spike patches. *News Physiol Sci* 16:138, 2001.
- Moran TH, Kinzig KP: Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286:G183, 2004.
- Powley TL, Phillips RJ: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1217, 2002.
- Rehfeld JF: The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 78:1087, 1998.
- Sanders KM, Ordog T, Ward SM: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282:G747, 2002.
- Smith GP: *Satiation: From Gut to Brain*. New York: Oxford University Press, 1998.
- Thomas RP, Hellmich MR, Townsend CM Jr, Evers BM: Role of gastrointestinal hormones in the proliferation of normal and neoplastic tissues. *Endocr Rev* 24:571, 2003.
- Woods SC: Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286:G7, 2004.

Propulsão e Mistura dos Alimentos no Trato Alimentar



Para que os alimentos possam ser processados adequadamente no trato alimentar, o tempo em que eles permanecem em cada parte do trato é importante. Além disso, é preciso haver a mistura apropriada. Na medida em que as exigências de mistura e propulsão são bastante diferentes em cada estágio do processamento, múltiplos mecanismos de *feedback* automáticos nervosos e hormonais controlam a duração de cada um deles, para que

ocorram de maneira adequada, nem rapidamente demais, nem lentamente demais.

O objetivo deste capítulo é discutir esses movimentos, especialmente os mecanismos automáticos desse controle.

Ingestão de Alimentos

A quantidade de alimento que uma pessoa ingere é determinada principalmente pelo desejo de alimento chamado *fome*. O tipo de alimento que uma pessoa busca preferencialmente é determinado pelo *apetite*. Esses mecanismos são em si sistemas reguladores automáticos extremamente importantes para manter um suprimento nutricional adequado para o corpo; eles são discutidos no Capítulo 71 em relação à nutrição do corpo. A discussão presente da ingestão alimentar limita-se aos mecanismos da ingestão, especialmente *mastigação* e *deglutição*.

Mastigação

Os dentes são projetados engenhosamente para a mastigação; os anteriores (incisivos) possibilitam a ação de cortar, e os posteriores (molares), uma ação de trituração. Todos os músculos da mandíbula em conjunto conseguem aproximar os dentes com uma força de até 25 kg nos incisivos e 91 kg nos molares.

A maioria dos músculos da mastigação é innervada pelo ramo motor do quinto nervo craniano, e o processo de mastigação é controlado por núcleos no tronco encefálico. A estimulação de áreas reticulares específicas nos centros do paladar do tronco cerebral causa movimentos de mastigação rítmicos. Além disso, a estimulação de áreas no hipotálamo, na amígdala e até mesmo no córtex cerebral, próximo às áreas sensoriais do paladar e do olfato, muitas vezes pode causar a mastigação.

Grande parte do processo de mastigação é causada por um *reflexo de mastigação*, que pode ser assim explicado: a presença de um bolo de alimento na boca primeiro desencadeia a inibição reflexa dos músculos da mastigação, permitindo que a mandíbula inferior se abaixe. Isto, por sua vez, inicia um reflexo de estiramento dos músculos mandibulares que leva à contração *reflexa*, o que automaticamente levanta a mandíbula, causando o cerramento dos dentes, mas também comprime o bolo novamente contra as paredes da cavidade bucal, o que inibe mais uma vez os músculos mandibulares, permitindo que a mandíbula desça e suba mais uma vez. Este processo é repetido continuamente.

A mastigação é importante para a digestão de todos os alimentos, mas especialmente importante para a maioria das frutas e dos vegetais crus, que possuem membranas de celulose indigeríveis, ao redor das porções de nutrientes, as quais precisam ser quebradas para que o alimento possa ser digerido. Além disso, a mastigação ajuda na digestão dos alimentos por uma outra razão simples: *as enzimas digestivas só agem*

nas superfícies das partículas de alimentos; portanto, a taxa de digestão depende essencialmente da área superficial total exposta às secreções digestivas. Além disso, triturar o alimento em partículas bem pequenas previne escoriação do trato gastrointestinal e facilita o transporte do alimento do estômago ao intestino delgado e para os sucessivos segmentos do intestino.

Deglutição

A deglutição é um mecanismo complicado, principalmente porque a faringe serve tanto à respiração como à deglutição. A faringe converte-se por apenas alguns segundos em um trato de propulsão alimentar. É particularmente importante que a respiração não seja comprometida pela deglutição.

Em termos gerais, a deglutição pode ser dividida em (1) um *estágio voluntário*, que inicia o processo de deglutição; (2) um *estágio faríngeo*, que é involuntário e constitui-se na passagem do alimento pela faringe até o esôfago; e (3) um *estágio esofágico*, outra fase involuntária que transporta o alimento da faringe ao estômago.

Estágio Voluntário da Deglutição. Quando o alimento está pronto para ser deglutido, ele é “voluntariamente” comprimido e empurrado para trás, em direção à faringe pela pressão da língua para cima e para trás contra o palato, como mostrado na Figura 63-1. A partir daí, a deglutição torna-se um processo inteiramente — ou quase inteiramente — automático e normalmente não pode ser interrompido.

Estágio Faríngeo da Deglutição. O bolo de alimento, ao atingir a parte posterior da cavidade bucal e a faringe, esti-

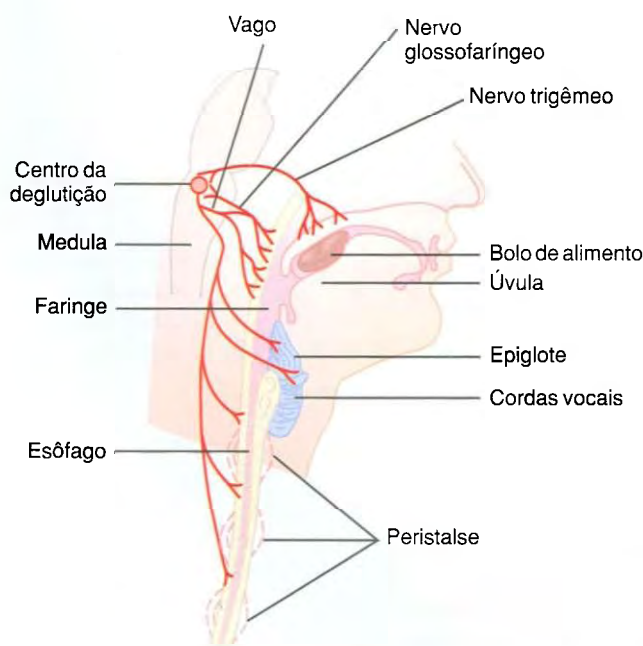


Figura 63-1

Mecanismo de deglutição.

mula as áreas de receptores epiteliais da deglutição ao redor da abertura da faringe, especialmente nos pilares tonsilares, e seus impulsos passam para o tronco encefálico onde iniciam uma série de contrações musculares faríngeas automáticas, como se segue:

1. O palato mole é empurrado para cima de maneira a fechar a parte posterior da cavidade nasal, evitando o refluxo de alimento.
2. As pregas palatofaríngeas em cada lado da faringe são empurradas medialmente de forma a se aproximarem. Desta forma, essas pregas formam uma fenda sagital através da qual o alimento deverá passar para a parte posterior da faringe. Esta fenda desempenha uma ação seletiva, permitindo que o alimento suficientemente mastigado passe com facilidade. Esse estágio da deglutição dura menos de 1 segundo e qualquer objeto grande normalmente é impedido de passar para o esôfago.
3. As cordas vocais da laringe aproximam-se vigorosamente, e a laringe é puxada para cima e para frente pelos músculos do pescoço. Essas ações, combinadas com a presença de ligamentos que impedem o movimento para cima da epiglote, fazem com que a epiglote se mova para trás, na direção da abertura da laringe. O conjunto dos efeitos impede a passagem do alimento para o nariz e para a traquéia. De grande importância é a justaposição vigorosa das cordas vocais, mas a epiglote ajuda a evitar que o alimento chegue até elas. A destruição das cordas vocais ou dos músculos que as aproximam pode causar engasgo.
4. O movimento ascendente da laringe também puxa e dilata a abertura do esôfago. Ao mesmo tempo, os três a quatro centímetros superiores da parede muscular esofágica, denominados *esfíncter esofágico superior* (também conhecido como *esfíncter faringoesofágico*) se relaxam, permitindo, assim, que o alimento se mova livre e facilmente da faringe posterior para o esôfago superior. Entre as deglutições, esse esfíncter permanece fortemente contraído, evitando a entrada de ar no esôfago durante a respiração. O movimento ascendente da laringe também levanta a glote afastando-a do fluxo principal de alimento, de maneira que este passe nos lados da epiglote em vez de ao longo da sua superfície, o que confere uma proteção adicional contra a entrada de alimento na traquéia.
5. Quando a laringe está elevada e o esfíncter faringoesofágico está relaxado, toda a parede muscular da faringe se contrai, iniciando-se na parte superior e, então, progredindo a contração para baixo, nas áreas medial e inferior da faringe, o que impulsiona o alimento por peristalse para o esôfago.

Resumindo os mecanismos do estágio faríngeo da deglutição: a traquéia se fecha, o esôfago se abre, e uma onda peristáltica rápida, iniciada pelo sistema nervoso da faringe, força o bolo de alimento para a parte superior do esôfago; o processo todo dura menos de dois segundos.

Iniciação Nervosa do Estágio Faríngeo da Deglutição.

As áreas táteis da parte posterior da boca e da faringe mais sensíveis para a iniciação do estágio faríngeo da deglutição encontram-se em um anel ao redor da abertu-

tura da faringe, com maior sensibilidade nos pilares tonsilares. Os impulsos são transmitidos dessas áreas através de porções sensoriais dos nervos trigêmeo e glossofaríngeo para a medula oblonga, no *trato solitário* ou em áreas intimamente associadas a ele, que recebe essencialmente todos os impulsos sensoriais da boca.

Os estágios sucessivos do processo de deglutição são então automaticamente desencadeados em uma sequência ordenada por áreas neuronais da substância reticular da medula e das porções inferiores da ponte. A sequência do reflexo da deglutição é a mesma de uma deglutição para a seguinte, e a duração do ciclo completo também permanece constante de uma deglutição para a próxima. As áreas na medula e na ponte inferior que controlam a deglutição são chamadas coletivamente de *deglutição ou centro da deglutição*.

Os impulsos motores do centro da deglutição para a faringe e para a parte superior do esôfago, que causam a deglutição, são transmitidos pelo 5º, 9º, 10º e 12º nervos cranianos e mesmo por alguns dos nervos cervicais superiores.

Em suma, o estágio faríngeo da deglutição é essencialmente um ato reflexo, quase sempre iniciado pelo movimento voluntário do alimento para a parte posterior da boca que, por sua vez, excita os receptores sensoriais faríngeos para iniciar a parte involuntária do reflexo da deglutição.

Efeito do Estágio Faríngeo da Deglutição sobre a Respiração. Todo o estágio faríngeo da deglutição normalmente ocorre em menos de seis segundos, interrompendo, portanto, a respiração por apenas uma fração de um ciclo respiratório. O centro da deglutição inibe especificamente o centro respiratório da medula durante esse tempo, interrompendo a respiração em qualquer ponto do ciclo para permitir a deglutição. E mesmo quando uma pessoa está falando, a deglutição interrompe a respiração por um tempo tão curto que mal se percebe.

Estágio Esofágico da Deglutição. A função primária do esôfago é conduzir o alimento rapidamente da faringe para o estômago, e seus movimentos são organizados especificamente para tal função.

O esôfago normalmente exibe dois tipos de movimentos peristálticos: *peristalse primária* e *peristalse secundária*. A peristalse primária é simplesmente a continuação da onda peristáltica que começa na faringe e prolonga-se para o esôfago, durante o estágio faríngeo da deglutição. Essa onda percorre desde a faringe até o estômago em cerca de 8 a 10 segundos. O alimento engolido por uma pessoa em posição ereta normalmente é levado para a porção inferior do esôfago até mais rapidamente do que a própria onda peristáltica, em cerca de 5 a 8 segundos, devido ao efeito adicional da gravidade que força o alimento para baixo.

Se a onda peristáltica primária não consegue mover no estômago todo o alimento que entrou no esôfago, *ondas peristálticas secundárias* resultam da distensão do próprio esôfago pelo alimento retido; essas ondas continuam até o completo esvaziamento do estômago. As ondas peristál-

ticas secundárias são deflagradas em parte por circuitos neurais intrínsecos do sistema nervoso mioentérico e em parte por reflexos que se iniciam na faringe e são transmitidos por *fibras vagais aferentes* para a medula, retornando ao esôfago através de *fibras nervosas eferentes vagais e glossofaríngeas*.

A musculatura da parede faríngea e do terço superior do esôfago é composta por *músculo estriado*. Portanto, as ondas peristálticas nessas regiões são controladas por impulsos em fibras nervosas motoras de músculos esqueléticos dos nervos glossofaríngeo e vago. Nos dois terços inferiores do esôfago, a musculatura é composta por *músculo liso*, e essa porção do esôfago é controlada pelos nervos vagos que atuam através de conexões com o sistema nervoso mioentérico esofágico. Quando os ramos do nervo vago para o esôfago são cortados, o plexo nervoso mioentérico do esôfago torna-se excitável o suficiente para causar, após vários dias, ondas peristálticas secundárias fortes mesmo sem o suporte dos reflexos vagais. Portanto, mesmo depois da paralisia do reflexo da deglutição do tronco encefálico, o alimento introduzido por sonda, no esôfago, ainda passa rapidamente para o estômago.

Relaxamento Receptivo do Estômago. Quando a onda peristáltica esofágica aproxima-se do estômago, uma onda de relaxamento, transmitida por neurônios inibidores mioentéricos, precede a peristalse. Todo o estômago e, em menor extensão, até mesmo o duodeno relaxam quando a onda peristáltica atinge a porção inferior do esôfago, e, assim, preparam-se com antecedência para receber o alimento trazido pelo esôfago.

Função do Esfíncter Esofágico Inferior (Esfíncter Gastroesofágico). Na porção final do esôfago, cerca de três centímetros acima da sua junção com o estômago, o músculo circular esofágico funciona como um extenso *esfíncter esofágico inferior*, também denominado *esfíncter gastroesofágico*. Esse esfíncter normalmente permanece tonicamente contraído gerando uma pressão intraluminal no esôfago da ordem de 30 mmHg, em contraste com a porção medial do esôfago, que normalmente permanece relaxada. Quando uma onda peristáltica de deglutição peristáltica desce pelo esôfago, há um “relaxamento receptivo” do esfíncter esofágico inferior à frente da onda peristáltica, permitindo a fácil propulsão do alimento deglutido para o estômago. Raramente, o esfíncter não se relaxa satisfatoriamente, resultando em uma condição denominada *acalasia*, que é discutida no Capítulo 66.

As secreções estomacais são altamente ácidas e contêm enzimas proteolíticas. A mucosa esofágica, exceto nas porções bem inferiores do esôfago, não é capaz de resistir por muito tempo à ação digestiva das secreções gástricas. Felizmente, a constrição tônica do esfíncter esofágico inferior evita o refluxo significativo de conteúdos estomacais para o esôfago, exceto em circunstâncias anormais.

Prevenção Adicional do Refluxo Esofágico pelo Mecanismo Semelhante à Válvula da Porção Distal do Esôfago. Um outro fator que ajuda a evitar o refluxo é um

mecanismo semelhante à válvula de uma porção curta do esôfago que se estende ligeiramente para o estômago. O aumento da pressão intra-abdominal projeta o esôfago para dentro do estômago neste ponto. Assim, esse fechamento do esôfago como se fosse uma válvula contribui para evitar que a elevação na pressão intra-abdominal force os conteúdos estomacais de volta ao esôfago. De outra forma, sempre que andássemos, tossíssemos ou respirássemos profundamente, o ácido estomacal poderia refluir para o esôfago.

Funções Motoras do Estômago

As funções motoras do estômago estão associadas a: (1) armazenamento de grandes quantidades de alimento até que ele possa ser processado no estômago, no duodeno e demais partes do intestino delgado; (2) misturar esse alimento com secreções gástricas até formar uma mistura semilíquida denominada *quimo*; e (3) esvaziar lentamente o quimo do estômago para o intestino delgado, a uma vazão compatível com a digestão e a absorção adequadas pelo intestino delgado.

A Figura 63-2 mostra a anatomia básica do estômago. Em termos anatômicos, o estômago normalmente é dividido em duas partes principais: (1) o *corpo* e (2) o *antro*. Em termos fisiológicos, ele se divide mais apropriadamente em (1) porção “oral”, abrangendo aproximadamente os primeiros dois terços do corpo, e (2) porção “caudal”, abrangendo o restante do corpo mais o antro.

A Função de Armazenagem do Estômago

À medida que o alimento entra no estômago, formam-se círculos concêntricos de alimento na porção oral do estô-

mago; o alimento mais recente fica mais próximo da abertura esofágica, e o alimento mais antigo, mais próximo da parede externa do estômago. Normalmente, quando o alimento distende o estômago, um “reflexo vagovagal”, do estômago para o tronco encefálico e de volta para o estômago, reduz o tônus da parede muscular do corpo do estômago de maneira que a parede se distende, acomodando mais e mais alimento até o limite, que é de 0,8 a 1,5 litro no estômago completamente relaxado. A pressão no estômago permanece baixa até este limite.

Mistura e Propulsão do Alimento no Estômago — O Ritmo Elétrico Básico da Parede Gástrica

Os sucos digestivos do estômago são secretados pelas *glândulas gástricas*, presentes em quase toda a extensão da parede do corpo do estômago, exceto ao longo de uma faixa estreita na curvatura inferior do órgão. Essas secreções entram imediatamente em contato com a porção do alimento armazenada nas proximidades da mucosa do estômago. Enquanto o alimento estiver no estômago, *ondas constritivas* peristálticas fracas, denominadas *ondas de mistura*, iniciam-se nas porções média a superior da parede estomacal e movem-se na direção do antro, uma a cada 15 a 20 segundos. Essas ondas são desencadeadas pelo *ritmo elétrico básico* da parede, discutido no Capítulo 62, consistindo em “ondas elétricas lentas” que ocorrem espontaneamente na parede gástrica. À medida que as ondas constritivas progridem do corpo para o antro, ganham intensidade, algumas tornam-se extremamente intensas e fornecem um poderoso *potencial de ação peristáltico* formando anéis constritivos que forçam os conteúdos antrais, sob uma pressão cada vez maior, na direção do piloro.

Esses anéis constritivos também têm uma função importante na mistura dos conteúdos estomacais da seguinte maneira: cada vez que uma onda peristáltica percorre a parede antral na direção do piloro, ela comprime os conteúdos alimentares no antro em direção ao piloro. Porém, a abertura do piloro é pequena e apenas alguns mililitros do conteúdo antral são ejetados para o duodeno a cada onda peristáltica. À medida que cada onda peristáltica se aproxima do piloro, o próprio músculo pilórico muitas vezes se contrai, o que impede ainda mais o esvaziamento através do piloro. Portanto, grande parte dos conteúdos antrais premidos pelo anel peristáltico é ejetada de volta, na direção do corpo do estômago, e não através do piloro. Assim, o movimento do anel constritivo peristáltico, combinado com esta ação de ejeção retrógrada, denominada “retropulsão”, é um mecanismo de mistura extremamente importante no estômago.

Quimo. Depois de o alimento no estômago ter sido bem misturado com as secreções estomacais, a mistura que passa para o intestino é denominada *quimo*. O grau de fluidez do quimo que deixa o estômago depende das quantidades relativas de alimento, água e secreções estomacais e do grau de digestão que ocorreu. A consistência do quimo é de semilíquida a pastosa.

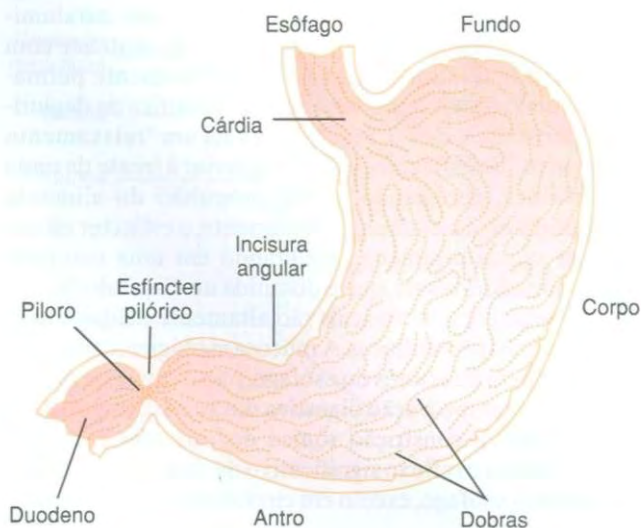


Figura 63-2

Anatomia fisiológica do estômago.

Contrações de Fome. Além das contrações peristálticas que ocorrem quando o alimento está presente no estômago, um outro tipo de contração intensa, denominada *contração de fome*, geralmente ocorre quando o estômago fica vazio por várias horas. Trata-se de contrações peristálticas rítmicas no corpo do estômago. Quando as contrações sucessivas se tornam extremamente fortes, normalmente elas se fundem em uma contração tetânica que às vezes dura por dois a três minutos.

As contrações da fome são mais intensas em indivíduos jovens, sadios, com tônus gastrointestinal elevado, e são também aumentadas quando a pessoa apresenta níveis de açúcar no sangue abaixo do normal. Quando as contrações da fome ocorrem no estômago, a pessoa por vezes sente dor branda epigástrica, denominada *pontadas de fome*. As pontadas de fome em geral não são observadas até 12 a 24 horas após a última ingestão de alimento; no jejum, elas atingem sua maior intensidade em três a quatro dias e então gradativamente enfraquecem nos dias subsequentes.

Esvaziamento do Estômago

O esvaziamento do estômago é promovido por contrações peristálticas intensas no antro estomacal. Ao mesmo tempo, o esvaziamento é reduzido por graus variados de resistência à passagem do quimo pelo piloro.

Contrações Peristálticas Antrais Intensas durante o Esvaziamento Estomacal — “Bomba Pilórica”. Na maior parte do tempo, as contrações rítmicas do estômago são fracas e servem para misturar o alimento e as secreções gástricas. Entretanto, por cerca de 20% do tempo em que o alimento está no estômago, as contrações tornam-se intensas, começando na porção média do órgão e progredindo no sentido caudal não mais como contrações leves de mistura, mas como constrições peristálticas fortes formando anéis de constrição que causam o esvaziamento do estômago. A medida que o estômago se esvazia, essas contrações começam cada vez mais proximalmente no corpo gástrico, tomando alimento do corpo do estômago e misturando-o ao quimo no antro. As contrações peristálticas intensas provocam pressões de 50 a 70 centímetros de água, cerca de seis vezes maiores que os valores atingidos nas ondas peristálticas de mistura.

Quando o tônus pilórico é normal, cada onda peristáltica intensa força vários mililitros de quimo para o duodeno. Assim, as ondas peristálticas, além de causarem a mistura no estômago, também proporcionam uma ação de bombeamento denominada “bomba pilórica”.

O Papel do Piloro no Controle do Esvaziamento Estomacal. A abertura distal do estômago é o *piloro*. Aqui, a espessura da musculatura circular da parede é 50% a 100% maior do que nas porções anteriores do antro estomacal, e permanece em ligeira contração tônica quase o tempo todo. Portanto, o músculo circular pilórico é denominado *esfíncter pilórico*.

A despeito da contração tônica normal, o esfíncter pilórico abre-se o suficiente para a passagem de água e outros líquidos do estômago para o duodeno. Por outro lado, a constrição evita a passagem de partículas de ali-

mentos até terem sido misturadas no quimo, adquirindo uma consistência quase líquida. O grau de constrição do piloro aumenta ou diminui sob a influência de sinais de reflexos nervosos e humorais tanto do estômago quanto do duodeno.

Regulação do Esvaziamento Estomacal

A taxa em que o estômago se esvazia é regulada por sinais tanto do estômago quanto do duodeno. Entretanto, os sinais do duodeno são bem mais potentes, controlando o esvaziamento do quimo para o duodeno a uma taxa não superior à taxa na qual o quimo pode ser digerido e absorvido no intestino delgado.

Fatores Gástricos que Promovem o Esvaziamento

Efeito do Volume Alimentar Gástrico na Taxa de Esvaziamento. Um volume de alimentos maior promove maior esvaziamento estomacal. Mas tal esvaziamento maior não ocorre pelas razões esperadas. Não é o aumento da pressão de armazenagem de alimentos no estômago o que causa um esvaziamento maior, porque, na faixa normal de volume, o aumento do volume não aumenta muito a pressão. Ocorre que a dilatação da parede estomacal desencadeia reflexos mioentéricos locais que acentuam bastante a atividade da bomba pilórica e, ao mesmo tempo, inibem o piloro.

Efeito do Hormônio Gastrina sobre o Esvaziamento Estomacal. No Capítulo 64, veremos que a distensão da parede estomacal e que a presença de determinados tipos de alimentos no estômago — particularmente produtos da digestão da carne — provocam a liberação de um hormônio chamado *gastrina* pela mucosa antral. Este hormônio tem efeitos potentes de secreção de suco gástrico altamente ácido pelas glândulas estomacais. A gastrina tem ainda efeitos estimulantes brandos a moderados nas funções motoras no corpo do estômago. O mais importante, a gastrina parece intensificar a atividade da bomba pilórica. Assim, é muito provável que também promova o esvaziamento estomacal.

Fatores Duodenais Poderosos na Inibição do Esvaziamento Estomacal

Efeito Inibitório de Reflexos Nervosos Enterogástricos de Origem Duodenal. Quando o quimo entra no duodeno, múltiplos reflexos nervosos têm origem na parede duodenal que passa por detrás do estômago e retardam ou mesmo interrompem o esvaziamento gástrico, se o volume de quimo no duodeno for excessivo. Esses reflexos são mediados por três vias: (1) diretamente do duodeno para o estômago, através do sistema nervoso entérico da parede intestinal, (2) através dos nervos extrínsecos que vão aos gânglios simpáticos pré-vertebrais e então retornam através das fibras nervosas simpáticas inibidoras que inervam o estômago, e, (3) provavelmente menos importante, através dos nervos vagos que vão ao tronco encefálico, onde inibem os sinais excitatórios normais transmitidos ao estô-

mago pelos ramos eferentes dos vagos. Estes reflexos em paralelo têm dois efeitos sobre o esvaziamento do estômago: primeiro, inibem fortemente as contrações propulsivas da “bomba pilórica” e, em segundo lugar, aumentam o tônus do esfíncter pilórico.

Os fatores continuamente monitorados no duodeno e que podem desencadear reflexos inibidores enterogástricos incluem os seguintes:

1. O grau de distensão do duodeno
2. Irritação da mucosa duodenal em graus variáveis
3. O grau de acidez do quimo duodenal
4. O grau de osmolalidade do quimo
5. A presença de determinados produtos de degradação química no quimo, especialmente de degradação química das proteínas e talvez, em menor escala, das gorduras

Os reflexos inibidores enterogástricos são especialmente sensíveis à presença de irritantes e ácidos no quimo duodenal, e geralmente são intensamente ativados em tempos inferiores a 30 segundos. Por exemplo, sempre que o pH do quimo duodenal cair abaixo de 3,5 a 4, os reflexos com frequência bloqueiam a transferência adicional de conteúdos estomacais ácidos no duodeno, até que o quimo duodenal possa ser neutralizado por secreções pancreáticas e outras secreções.

Os produtos da digestão de proteínas também provocam reflexos enterogástricos inibitórios; ao diminuir-se a taxa de esvaziamento gástrico, assegura-se tempo suficiente para a digestão adequada das proteínas no duodeno e no intestino delgado.

Por fim, líquidos hipotônicos e hipertônicos (especialmente os hipertônicos) originam reflexos inibitórios. Dessa forma, evita-se o fluxo muito rápido de líquidos não-isotônicos no intestino delgado, prevenindo-se, assim, mudanças rápidas nas concentrações de eletrólitos no líquido extracelular do corpo durante a absorção dos conteúdos intestinais.

O Feedback Hormonal do Duodeno Inibe o Esvaziamento Gástrico — O Papel das Gorduras e do Hormônio Colecistocinina. Não só os reflexos nervosos do duodeno para o estômago inibem o esvaziamento, mas também hormônios liberados pelo trato intestinal superior o fazem. O estímulo para a liberação desses hormônios inibidores é basicamente a entrada de gorduras no duodeno, muito embora outros tipos de alimentos possam, em menor grau, aumentar a liberação dos hormônios.

Ao entrar no duodeno, as gorduras provocam a liberação de diversos hormônios pelo epitélio duodenal e jejunal, por ligação a “receptores” nas células epiteliais ou por alguma outra maneira. Os hormônios são transportados pelo sangue para o estômago, onde inibem a bomba pilórica ao mesmo tempo em que aumentam a força da contração do esfíncter pilórico. Esses efeitos são importantes porque a digestão de gorduras é mais lenta comparada à da maioria dos outros alimentos.

Não está completamente claro quais hormônios causam o *feedback* inibitório do estômago. O mais potente parece ser a *colecistocinina* (CCK), que é liberada pela mucosa do jejuno em resposta a substâncias gordurosas no quimo. Esse hormônio age como um inibidor, bloqueando o aumento da motilidade estomacal causado pela gastrina.

Outros possíveis inibidores do esvaziamento estomacal são os hormônios *secretina* e *peptídeo inibidor gástrico*

(GIP). A secretina é liberada principalmente pela mucosa duodenal em resposta ao ácido gástrico que passa do estômago pelo piloro. O GIP tem um efeito geral e fraco de diminuição da motilidade gastrointestinal.

O GIP é liberado pelo intestino delgado superior em resposta principalmente à gordura no quimo, mas, em menor escala, também aos carboidratos. Embora o GIP iniba de fato a motilidade gástrica sob certas condições, seu efeito mais provável em concentrações fisiológicas é o de estimular a secreção de insulina pelo pâncreas.

Esses hormônios são discutidos em mais detalhes mais adiante, especialmente no Capítulo 64, em relação ao controle do esvaziamento da vesícula biliar e controle da secreção pancreática.

Em suma, os hormônios, especialmente a CCK, podem inibir o esvaziamento gástrico quando quantidades excessivas de quimo, especialmente quimo ácido ou gorduroso, entram no duodeno, provenientes do estômago.

Resumo do Controle do Esvaziamento Estomacal

O esvaziamento do estômago é controlado apenas em grau moderado por fatores como o grau de seu enchimento e o efeito excitatório da gastrina sobre a peristalse estomacal. É provável que o controle mais importante do esvaziamento resida em sinais de *feedback* inibitórios do duodeno, incluindo reflexos nervosos enterogástricos de *feedback* inibitório e *feedback* hormonal por CCK. Esses mecanismos de *feedback* inibitório em conjunto retardam a taxa de esvaziamento quando (1) já há muito quimo no intestino delgado ou (2) o quimo é excessivamente ácido, contém muita proteína ou gordura não processada, é hipotônico ou hipertônico, ou é irritativo. Dessa maneira, a taxa de esvaziamento estomacal limita-se à quantidade de quimo que o intestino delgado consegue processar.

Movimentos do Intestino Delgado

Os movimentos do intestino delgado, como os de outros locais do trato gastrointestinal, podem ser divididos em *contrações de mistura* e *contrações propulsivas*. Em termos gerais, essa separação é artificial porque essencialmente todos os movimentos do intestino delgado causam pelo menos algum grau tanto de mistura quanto de propulsão. A classificação desses processos é a seguinte.

Contrações de Mistura (Contrações de Segmentação)

Quando uma porção do intestino delgado é distendida pelo quimo, o estiramento da parede intestinal provoca contrações concêntricas localizadas, espaçadas ao longo do intestino e com duração de uma fração de minuto. As contrações causam “segmentação” do intestino delgado, conforme demonstrado na Figura 63-3. Isto é, elas dividem o intestino em segmentos, o que lhe dá aparência de um grupo de salsichas. Quando uma série de contrações de segmentação se relaxa, outra se inicia, mas as contra-

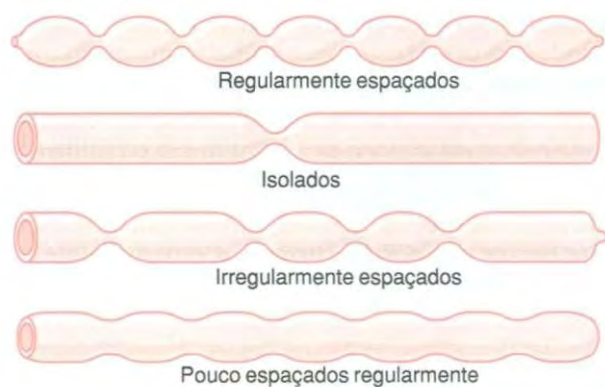


Figura 63-3

Movimentos de segmentação do intestino delgado.

ções ocorrem em outros pontos, entre os anteriormente contraídos. Portanto, as contrações de segmentação “dividem” o quimo duas a três vezes por minuto, promovendo, assim, a mistura do alimento com as secreções no intestino delgado.

A frequência máxima das contrações de segmentação no intestino delgado é determinada pela frequência de *ondas elétricas lentas* na parede intestinal, que é o ritmo elétrico básico descrito no Capítulo 62. Como a frequência destas não ultrapassa 12 por minuto no duodeno e no jejuno proximal, a frequência *máxima* das contrações de segmentação nessas áreas é também de cerca de 12 por minuto, mas apenas sob condições extremas de estimulação. No íleo terminal, a frequência máxima normalmente é de oito a nove contrações por minuto.

As contrações de segmentação tornam-se extremamente fracas quando a atividade excitatória do sistema nervoso entérico é bloqueada pelo fármaco atropina. Portanto, muito embora sejam as ondas lentas no próprio músculo liso que causam as contrações de segmentação, essas contrações não são efetivas sem a excitação de fundo do plexo nervoso mientérico.

Movimentos Propulsivos

Peristalse no Intestino Delgado. O quimo é impulsionado através do intestino delgado por *ondas peristálticas*. Estas ocorrem em qualquer parte do intestino delgado e movem-se na direção do ânus a uma velocidade de 0,5 a 2,0 cm/s, mais rápidas no intestino proximal e mais lentas no intestino terminal. Normalmente são muito fracas e cessam depois de percorrer três a cinco centímetros, muito raramente mais de 10 centímetros, de maneira que o movimento adiante do quimo é muito lento. De fato, o movimento *resultante* ao longo do intestino delgado é de, em média, apenas 1 cm/min. Isto significa que são necessárias três a cinco horas para a passagem do quimo do piloro até a válvula ileocecal.

Controle da Peristalse por Sinais Nervosos e Hormonais. A atividade peristáltica do intestino delgado é bastante

intensa após uma refeição. Isto se deve em parte à entrada do quimo no duodeno, causando distensão da parede duodenal, mas também ao chamado *reflexo gastroentérico*, causado pela distensão do estômago e conduzido pelo plexo mientérico da parede do estômago até o intestino delgado.

Além dos sinais nervosos que podem afetar a peristalse do intestino delgado, diversos hormônios afetam a peristalse, incluindo *gastrina*, *CCK*, *insulina*, *motilina* e *serotonina*, que intensificam a motilidade intestinal e são secretados nas diversas fases do processamento alimentar. Por outro lado, a *secretina* e o *glucagon* inibem a motilidade do intestino delgado. A importância fisiológica de cada um desses fatores hormonais no controle da motilidade ainda é questionável.

A função das ondas peristálticas no intestino delgado não é apenas causar a progressão do quimo para a válvula ileocecal, mas também distribuir o quimo ao longo da mucosa intestinal. A medida que o quimo entra no intestino e provoca a peristalse, o processo imediatamente distribui o quimo ao longo do intestino e este processo intensifica-se com a entrada de mais quimo no duodeno. Ao chegar à válvula ileocecal, o quimo por vezes fica ali retido por várias horas, até que a pessoa faça uma outra refeição; neste momento, um reflexo *gastroileal* intensifica a peristalse no íleo e força o quimo remanescente através da válvula ileocecal para o ceco do intestino grosso.

Efeito Propulsivo dos Movimentos de Segmentação. Os movimentos de segmentação, embora durem individualmente apenas alguns segundos, geralmente percorrem um centímetro mais ou menos na direção anal e contribuem para impulsionar o alimento para o intestino. A diferença entre os movimentos de segmentação e os peristálticos não é tão grande quanto se esperaria dessas duas classificações.

Exacerbação Peristáltica. Embora a peristalse no intestino delgado seja normalmente fraca, a irritação intensa da mucosa intestinal, como ocorre em casos graves de diarreia infecciosa, pode causar peristalse intensa e rápida chamada de *exacerbação peristáltica*. Esta é desencadeada, em parte, por reflexos nervosos que envolvem o sistema nervoso autônomo e o tronco cerebral e, em parte, pela intensificação intrínseca de reflexos no plexo mientérico da parede do trato intestinal. As contrações peristálticas intensas percorrem longas distâncias no intestino delgado em questão de minutos, varrendo os conteúdos do intestino para o cólon e, assim, aliviando o intestino delgado do quimo irritativo e da distensão excessiva.

Movimentos Causados pela Mucosa e por Fibras Musculares das Vilosidades. A muscular da mucosa pode provocar pregas curtas na mucosa intestinal. Além disso, fibras individuais desse músculo estendem-se às vilosidades intestinais e provocam a contração delas intermitentemente. As pregas mucosas aumentam a área de superfície exposta ao quimo, aumentando, assim, a absorção. Além disso, contrações e relaxamentos das vilosidades “massageiam” as vilosidades, de maneira que a linfa flui livremente dos lactíferos centrais das vilosidades para o sistema linfático. Essas contrações da mucosa e dos vilos são desencadeadas basicamente

por reflexos nervosos locais no plexo nervoso submucoso, em resposta à presença do quimo no intestino delgado.

Função da Válvula Ileocecal

A principal função da válvula ileocecal é evitar o refluxo de conteúdos fecais do cólon para o intestino delgado. Como mostrado na Figura 63-4, a válvula ileocecal projeta-se para o lúmen do ceco e é fechada quando a pressão aumentada no intestino grosso empurra os conteúdos contra a abertura da válvula. A válvula normalmente consegue resistir à pressão reversa de 50 a 60 centímetros de água.

Além disso, a parede do íleo alguns centímetros acima da válvula ileocecal tem uma musculatura circular espessada, denominada *esfíncter ileocecal*. Esse esfíncter normalmente permanece levemente contraído e retarda o esvaziamento de conteúdos ileais no ceco. Entretanto, imediatamente após uma refeição, um reflexo gastroileal (descrito anteriormente) intensifica a peristalse no íleo e esvazia os conteúdos ileais no ceco.

A resistência ao esvaziamento na válvula ileocecal prolonga a permanência do quimo no íleo e, assim, facilita a absorção. Normalmente, apenas 1.500 a 2.000 mililitros de quimo esvaziam-se no ceco por dia.

Controle por Feedback do Esfíncter Ileocecal. O grau de contração do esfíncter ileocecal e a intensidade da peristalse no íleo terminal são controlados significativamente por reflexos do ceco. Quando o ceco se distende, a contração do esfíncter ileocecal se intensifica e a peristalse ileal é inibida, fatos que retardam bastante o esvaziamento de mais quimo do íleo para o ceco. Além disso, qualquer irri-

tação no ceco retarda o esvaziamento. Por exemplo, quando uma pessoa está com o apêndice inflamado, a irritação deste acessório vestigial do ceco pode causar espasmo intenso do esfíncter ileocecal e paralisia parcial do íleo, de tal forma que esses efeitos em conjunto bloqueiam o esvaziamento do íleo no ceco. Os reflexos do ceco para o esfíncter ileocecal e o íleo são mediados tanto pelo plexo mientérico na parede do trato intestinal como pelos nervos autônomos extrínsecos, especialmente por meio dos gânglios simpáticos pré-vertebrais.

Movimentos do Cólon

As principais funções do cólon são (1) absorção de água e eletrólitos do quimo para formar fezes sólidas e (2) armazenamento de material fecal até que este possa ser expelido. A metade proximal do cólon, exibida na Figura 63-5, está envolvida principalmente na absorção, e a metade distal, no armazenamento. Já que movimentos intensos da parede do cólon não são necessários para essas funções, os movimentos do cólon são normalmente muito lentos. Embora lentos, os movimentos ainda têm características semelhantes às do intestino delgado e podem ser divididos, mais uma vez, em movimentos de mistura e movimentos propulsivos.

Movimentos de Mistura — “Haustrações”. Da mesma maneira que movimentos de segmentação ocorrem no intestino delgado, grandes constrições circulares ocorrem no intestino grosso. A cada uma dessas constrições, uma extensão de cerca de 2,5 centímetros de músculo circular contrai-se, às vezes contraindo o lúmen do cólon até quase a oclusão. Ao mesmo tempo, o músculo longitudinal do cólon, que se reúne em três faixas longitudinais, denominadas *teniae coli*, contrai-se. Essas contrações combinadas de faixas circulares e longitudinais de múscu-

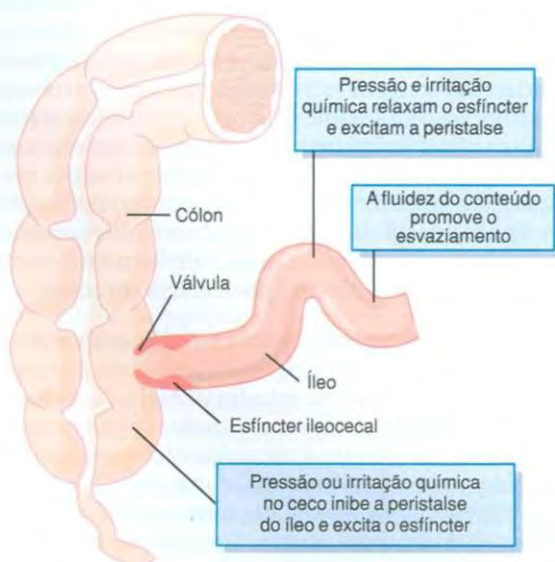


Figura 63-4

Esvaziamento na válvula ileocecal.



Figura 63-5

Funções absorptivas e de armazenamento do intestino grosso.

los fazem com que a porção não estimulada do intestino grosso se infle em sacos denominados *haustrações*.

Cada *haustração* normalmente atinge a intensidade máxima em cerca de 30 segundos e desaparece nos próximos 60 segundos. As vezes elas ainda se movem lentamente na direção do ânus durante a contração, especialmente no ceco e no cólon ascendente, e, assim, contribuem com alguma propulsão dos conteúdos colônicos para adiante. Após poucos minutos, novas contrações *haustrais* ocorrem em áreas próximas. Portanto, o material fecal no intestino grosso é lentamente *revolvido*, de forma que todo o material fecal é gradualmente exposto à superfície mucosa do intestino grosso para que líquidos e substâncias dissolvidas sejam progressivamente absorvidos. Apenas 80 a 200 mililitros de fezes são expelidos a cada dia.

Movimentos Propulsivos — “Movimentos de Massa”.

Grande parte da propulsão no ceco e no cólon ascendente resulta de contrações *haustrais* lentas mas persistentes; o quimo leva de 8 a 15 horas para mover-se da válvula ileocecal através do cólon, tornando-se fecal em qualidade ao se transformar de material semilíquido em material semi-sólido.

Do ceco ao sigmóide, *movimentos de massa* podem por vários minutos a cada surto assumir o papel propulsivo. Esses movimentos normalmente ocorrem apenas uma a três vezes por dia, e em muitas pessoas particularmente por cerca de 15 minutos durante a primeira hora seguinte ao desjejum.

Um movimento de massa é um tipo modificado de peristalse caracterizado pela seguinte seqüência de eventos: primeiro, um *anel constritivo* ocorre em resposta à distensão ou irritação em um ponto no cólon, geralmente no cólon transversal. Então rapidamente, nos 20 centímetros ou mais do cólon *distal ao anel constritivo*, as *haustrações* desaparecem e o segmento passa a contrair-se como uma unidade, impulsionando o material fecal *em massa* para regiões mais adiante no cólon. A contração desenvolve-se progressivamente por cerca de 30 segundos, e o relaxamento ocorre nos próximos dois a três minutos. Em seguida, ocorrem outros movimentos de massa, algumas vezes mais adiante no cólon.

Uma série de movimentos de massa normalmente se mantém por 10 a 30 minutos. Cessam para retornar mais ou menos meio dia depois. Quando tiverem forçado a massa de fezes para o reto surge a vontade de defecar.

Iniciação de Movimentos de Massa por Reflexos Gastrocólicos e Duodenocólicos. O surgimento de movimentos de massa depois das refeições é facilitado por *reflexos gastrocólicos* e *duodenocólicos*. Esses reflexos resultam da distensão do estômago e do duodeno. Podem não ocorrer ou ocorrer raramente quando os nervos autônomos extrínsecos ao cólon tiverem sido removidos; portanto, os reflexos quase certamente são transmitidos por meio do sistema nervoso autônomo.

A irritação do cólon também pode iniciar movimentos de massa intensos. Por exemplo, uma pessoa acometida por uma condição ulcerativa da mucosa do cólon (*colite ulcerativa*) com frequência tem movimentos de massa que persistem quase o tempo todo.

Defecação

A maior parte do tempo, o reto encontra-se vazio, sem fezes, o que resulta em parte do fato de existir um esfíncter funcional fraco a cerca de 20 centímetros do ânus, na junção entre o cólon sigmóide e o reto. Há também uma angulação aguda neste local que contribui com resistência adicional ao enchimento do reto.

Quando um movimento de massa força as fezes para o reto, imediatamente surge a vontade de defecar, com a contração reflexa do reto e o relaxamento dos esfíncteres anais.

A passagem de material fecal através do ânus é evitada pela constrição tônica de (1) um *esfíncter anal interno*, um músculo liso espesso com vários centímetros de comprimento na região do ânus, e (2) um *esfíncter anal externo*, composto de músculo voluntário estriado que circunda o esfíncter interno e estende-se distalmente a ele. O esfíncter externo é controlado por fibras nervosas no *nervo pudendo*, que faz parte do sistema nervoso somático e, portanto, está sob *controle voluntário, consciente* ou pelo menos *subconsciente*; subconscientemente, o esfíncter externo é mantido constrito, a menos que sinais conscientes inibam a constrição.

Reflexos de Defecação. De ordinário, a defecação é iniciada por *reflexos de defecação*. Um desses reflexos é um *reflexo intrínseco* mediado pelo sistema nervoso entérico local, na parede do reto, descrito a seguir. Quando as fezes entram no reto, a distensão da parede retal desencadeia sinais aferentes que se propagam pelo *plexo mientérico* para dar início a ondas peristálticas no cólon descendente, sigmóide e no reto, empurrando as fezes na direção do reto. A medida que a onda peristáltica se aproxima do ânus, o esfíncter anal *interno* relaxa-se por sinais inibidores do plexo mientérico; se o esfíncter anal *externo* estiver relaxado conscientemente e voluntariamente, a defecação ocorre.

O reflexo intrínseco mientérico de defecação por si só não é normalmente suficiente. Para que a defecação ocorra, geralmente é necessário o concurso de um outro reflexo, o *reflexo de defecação parassimpático*, que envolve os segmentos sacrais da medula espinhal, como mostrado na Figura 63-6. Quando as terminações nervosas no reto são estimuladas, os sinais são transmitidos para a medula espinhal e de volta ao cólon descendente, sigmóide, reto e ânus por fibras nervosas parassimpáticas nos *nervos pélvicos*. Esses sinais parassimpáticos intensificam bastante as ondas peristálticas, bem como relaxam o esfíncter anal interno, convertendo, assim, o reflexo de defecação mientérico intrínseco de um efeito fraco em um processo intenso de defecação que por vezes é efetivo no esvaziamento de extensão do intestino grosso compreendida entre a curvatura esplênica do cólon até o ânus.

Sinais de defecação que entram na medula espinhal iniciam outros efeitos, tais como inspiração profunda, fechar a glote e contrair os músculos da parede abdominal, forçando os conteúdos fecais do cólon para baixo e ao mesmo tempo fazendo com que o assoalho pélvico se relaxe e, ao fazê-lo, se projete para baixo, empurrando o anel anal para baixo, para eliminar as fezes.

Quando é oportuno para a pessoa defecar, os reflexos de defecação podem ser propositadamente ativados por

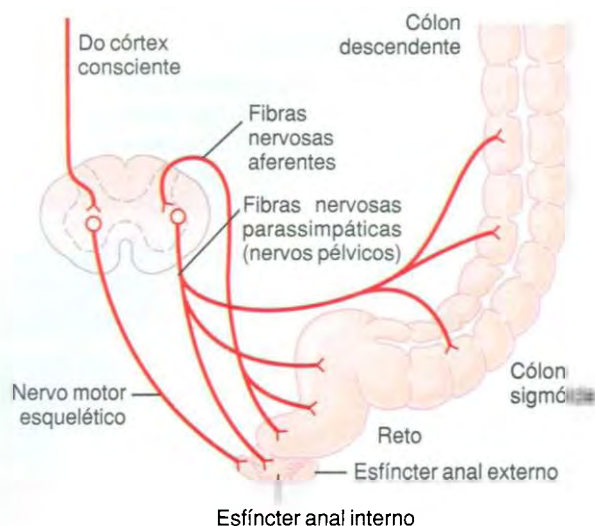


Figura 63-6

Vias aferentes e eferentes do mecanismo parassimpático para intensificar o reflexo de defecação.

respiração profunda, movimento do diafragma para baixo e contração dos músculos abdominais para aumentar a pressão no abdome, forçando, assim, o conteúdo fecal para o reto e causando novos reflexos. Os reflexos iniciados desta maneira quase nunca são tão eficazes como os que surgem naturalmente, razão pela qual as pessoas que inibem com muita frequência seus reflexos naturais tendam mais a sofrer de constipação grave.

Nos recém-nascidos e em algumas pessoas que sofreram transecção da medula espinal, os reflexos de defecação causam o esvaziamento automático do intestino em momentos inconvenientes devido à ausência do controle consciente exercido pela contração e relaxamento voluntários do esfíncter anal externo.

Outros Reflexos Autônomos que Afetam a Atividade Intestinal

Além dos reflexos duodenocólicos, gastrocólicos, gastroileais, enterogástricos e de defecação discutidos neste capítulo, vários outros reflexos nervosos importantes também podem afetar a atividade intestinal, incluindo o reflexo peritoneointestinal, o reflexo renointestinal e o reflexo vesicointestinal.

O *reflexo peritoneointestinal* resulta da irritação do peritônio e inibe fortemente os nervos entéricos excitatórios,

podendo causar, assim, paralisia intestinal, especialmente em pacientes com peritonite. Os *reflexos renointestinal* e *vesicointestinal* inibem a atividade intestinal como resultado de uma irritação renal ou vesical.

Referências

- Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility. *News Physiol Sci* 19:27, 2004.
- Chelimsky G, Chelimsky TC: Evaluation and treatment of autonomic disorders of the gastrointestinal tract. *Semin Neurol* 23:453, 2003.
- Cooke HJ, Wunderlich J, Christofi FL: "The force be with you": ATP in gut mechanosensory transduction. *News Physiol Sci* 18:43, 2003.
- De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, et al: Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 126:1872, 2004.
- Gonella J, Bouvier M, Blanquet F: Extrinsic nervous control of motility of small and large intestines and related sphincters. *Physiol Rev* 67:902, 1987.
- Hall KE: Aging and neural control of the GI tract. II. Neural control of the aging gut: can an old dog learn new tricks? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G827, 2002.
- Hansen MB: Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol Res* 52:1, 2003.
- Hatoum OA, Miura H, Binion DG: The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H1791, 2003.
- Jensen RT: Involvement of cholecystokinin/gastrin-related peptides and their receptors in clinical gastrointestinal disorders. *Pharmacol Toxicol* 91:333, 2002.
- Johnson LR: *Gastrointestinal Physiology*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2001.
- Kirkup AJ, Brunsden AM, Grundy D: Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. I. Receptors on visceral afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 280:G787, 2001.
- Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB: Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease. *News Physiol Sci* 16:272, 2001.
- Orr WC, Chen CL: Aging and neural control of the GI tract: IV. Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1226, 2002.
- Rao SS: Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology* 126(1 Suppl 1):S14, 2004.
- Sanders KM, Ordog T, Koh SD, Ward SM: A Novel Pacemaker Mechanism Drives Gastrointestinal Rhythmicity. *News Physiol Sci* 15:291, 2000.
- Takahashi T: Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 38:421, 2003.
- Timmons S, Liston R, Moriarty KJ: Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. *Am J Gastroenterol* 99:739, 2004.

Funções Secretoras do Trato Alimentar



As glândulas secretoras servem a duas funções primárias em todo o trato gastrointestinal: primeira, *enzimas digestivas* são secretadas na maioria das áreas do trato alimentar, desde a boca até a extremidade distal do íleo. Em segundo lugar, glândulas mucosas, desde a boca até o ânus, provêem *muco* para lubrificar e proteger todas as partes do trato alimentar.

A maioria das secreções digestivas é formada apenas em resposta à presença de alimento no trato alimentar, e a quantidade secretada em cada segmento do trato é quase exatamente a quantidade necessária para a boa digestão. Além disso, em algumas partes do trato gastrointestinal, até mesmo os *tipos de enzimas* e outros constituintes das secreções variam de acordo com os tipos de alimentos presentes. O objetivo deste capítulo é descrever as diferentes secreções alimentares, suas funções e a regulação da sua produção.

Princípios Gerais da Secreção no Trato Alimentar

Tipos Anatômicos de Glândulas

Diversos tipos de glândulas produzem os diferentes tipos de secreções no trato alimentar. Primeiro, na superfície do epitélio de grande parte do trato gastrointestinal, encontram-se bilhões de *glândulas mucosas de célula única*, conhecidas simplesmente como *células mucosas*, ou, às vezes, como *células caliciformes*, já que se assemelham a cálices. Elas atuam basicamente em resposta à irritação local do epitélio: secretam *muco* diretamente na superfície epitelial, que age como um lubrificante para proteger as superfícies da escoriação e da digestão.

Em segundo lugar, muitas áreas superficiais do trato gastrointestinal contêm *buracos* que representam invaginações do epitélio na submucosa. No intestino delgado, essas invaginações, denominadas *criptas de Lieberkühn*, são profundas e contêm células secretoras especializadas. Uma dessas células é mostrada na Figura 64-1.

Em terceiro lugar, no estômago e no duodeno superior existe um grande número de *glândulas tubulares* profundas. Uma glândula tubular típica pode ser vista na Figura 64-4, que mostra a glândula secretora de ácido e pepsinogênio do estômago (glândula oxíntica).

Em quarto lugar, existem diversas glândulas complexas também associadas ao trato alimentar — as *glândulas salivares*, o *pâncreas* e o *fígado* — que produzem secreções para digestão e emulsificação dos alimentos. O fígado possui uma estrutura altamente especializada, discutida no Capítulo 70. As glândulas salivares e o pâncreas são glândulas acinares compostas do tipo ilustrado na Figura 64-2. Essas glândulas localizam-se fora das paredes do trato alimentar e, neste ponto, diferem de todas as outras glândulas alimentares. Elas contêm milhões de ácinos revestidos com células glandulares secretoras; esses ácinos abastecem um sistema de ductos que finalmente desembocam no próprio trato alimentar.

Mecanismos Básicos de Estimulação das Glândulas do Trato Alimentar

Efeito do Contato do Alimento com o Epitélio — Função dos Estímulos Nervosos Entéricos. A presença mecânica do alimento em um dado segmento do trato gastrointes-

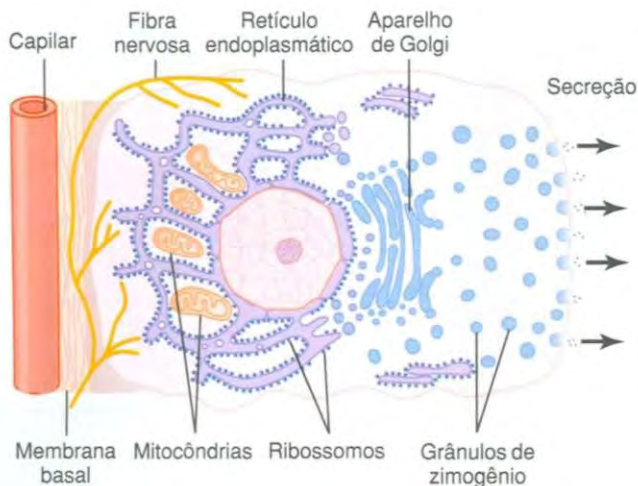


Figura 64-1

Função típica de uma célula glandular para formação e secreção de enzimas e de outras substâncias secretadas.

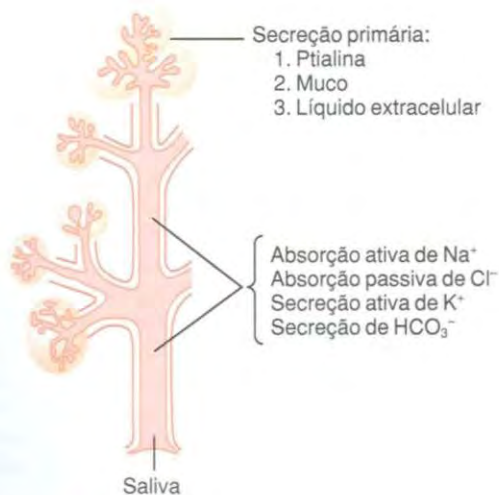


Figura 64-2

Formação e secreção de saliva por uma glândula submandibular.

tinal geralmente faz com que as glândulas daquela região, e muitas vezes de regiões adjacentes, produzam quantidades moderadas, a grandes, de sucos. Parte desse efeito local, especialmente a secreção de muco pelas células mucosas, resulta da estimulação por contato direto das células glandulares superficiais com o alimento.

Além disso, a estimulação epitelial local também ativa o *sistema nervoso entérico* da parede do trato intestinal. Os tipos de estímulos que o fazem são (1) estimulação tátil, (2) irritação química e (3) distensão da parede do trato gastrointestinal. Os reflexos nervosos resultantes estimulam tanto as células mucosas da superfície epitelial como as glândulas profundas da parede do trato gastrointestinal a aumentarem sua secreção.

Estimulação Autônoma da Secreção

Estimulação Parassimpática. A estimulação dos nervos parassimpáticos para o trato alimentar quase sempre aumenta as taxas de secreção das glândulas. Isto é particularmente óbvio no caso das glândulas da porção superior do trato (inervado pelos nervos glossofaríngeo e parassimpático vagal), tais como as glândulas salivares, as glândulas esofágicas, as glândulas gástricas, o pâncreas e as glândulas de Brunner no duodeno. É verdadeiro também no caso de algumas glândulas na porção distal do intestino grosso, innervado por nervos parassimpáticos pélvicos. A secreção do restante do intestino delgado e nos primeiros dois terços do intestino grosso ocorre basicamente em resposta a estímulos neurais locais e hormonais em cada segmento do intestino.

Estimulação Simpática. A estimulação dos nervos simpáticos, que vão para o trato gastrointestinal, causa um aumento de brando a moderado na secreção de algumas glândulas locais. Todavia, a estimulação simpática também resulta na constrição de vasos sanguíneos que suprem as glândulas. Portanto, a estimulação simpática pode ter um efeito duplo: primeiro, a estimulação simpática por si só normalmente aumenta um pouco a secreção. Contudo, em segundo lugar, se a estimulação parassimpática ou hormonal já estiver causando secreção franca pelas glândulas, a estimulação simpática sobreposta geralmente reduz a secreção, às vezes de maneira significativa, principalmente devido à redução do suprimento de sangue pela vasoconstrição.

Regulação da Secreção Glandular pelos Hormônios. No estômago e no intestino, vários *hormônios gastrointestinais* regulam o volume e as características químicas das secreções. Esses hormônios são liberados pela mucosa gastrointestinal em resposta à presença de alimento no lúmen do trato intestinal. Os hormônios são, então, secretados no sangue e transportados para as glândulas, onde estimulam a secreção. Esse tipo de estimulação é particularmente importante para aumentar a produção de suco gástrico e suco pancreático, quando o alimento entra no estômago ou no duodeno.

Em termos químicos, os hormônios gastrointestinais são polipeptídeos ou derivados destes.

Mecanismo Básico de Secreção pelas Células Glandulares

Secreção de Substâncias Orgânicas. Embora não se conheçam todos os mecanismos celulares básicos do funcionamento das glândulas, evidências experimentais apontam para os seguintes princípios de secreção, como mostrado na Figura 64-1.

1. O material nutricional necessário para a formação da secreção tem de difundir-se ou ser ativamente transportado pelo sangue nos capilares para a base da célula glandular.
2. Muitas *mitocôndrias* localizadas no interior da célula glandular, próximas à sua base, utilizam energia derivada da oxidação para formar trifosfato de adenosina (ATP).

3. A energia do ATP mais os respectivos substratos providos pelos nutrientes são então usados para sintetizar as substâncias orgânicas das secreções; essa síntese ocorre quase inteiramente no *retículo endoplasmático* e no *complexo de Golgi* da célula glandular. *Ribossomos* aderidos ao retículo são especificamente responsáveis pela síntese das proteínas que são secretadas.
4. Os materiais de secreção são transportados através de túbulos do retículo endoplasmático e, em cerca de 20 minutos, chegam às vesículas do complexo de Golgi.
5. No complexo de Golgi, as substâncias são modificadas, outras são acrescentadas, concentradas e descarregadas no citoplasma sob a forma de *vesículas secretoras*, armazenadas nas regiões apicais das células secretoras.
6. Essas vesículas permanecem armazenadas até que sinais do controle nervoso ou hormonal façam com que as células secretem os conteúdos vesiculares pela superfície celular. Isto provavelmente ocorre da seguinte maneira: o sinal de controle primeiro *aumenta a permeabilidade da membrana celular aos íons cálcio* e o cálcio entra na célula. O aumento na concentração de cálcio faz com que muitas das vesículas fundam-se com a membrana apical da célula, abrindo-se para o exterior e liberando o conteúdo; este processo é chamado de *exocitose*.

Secreção de Água e Eletrólitos. A secreção glandular deve conter eletrólitos e água em quantidade suficiente para diluir as substâncias orgânicas. O processo celular de secreção de eletrólitos e água é descrito a seguir:

1. A estimulação nervosa libera neurotransmissores que agem sobre receptores específicos na membrana *basal* das células. Uma consequência é o aumento a concentração de cloreto no citoplasma das células.
2. O cloreto, então, deixa a célula por canais na membrana apical, gerando uma diferença de potencial elétrico transepitelial, com a luz da glândula negativa. Esta diferença de potencial elétrico move o sódio para a luz.
3. Como resultado da secreção do cloreto de sódio, a pressão osmótica na luz da glândula aumenta promovendo o influxo de água.
4. A água é secretada para a luz através de canais para água na membrana apical das células. Alternativamente, em algumas glândulas, a água é também secretada por via paracelular, isto é, pelo espaço entre as células.

Acredita-se que hormônios que atuam na membrana celular estimulem a secreção por mecanismos semelhantes aos da estimulação nervosa.

Propriedades Lubrificantes e Protetoras e Importância do Muco no Trato Gastrointestinal

Muco é uma secreção espessa composta principalmente de água, eletrólitos e uma mistura de diversas glicoproteínas, que são polissacarídeos grandes, ligados a quantidades mínimas de proteínas. O muco difere um pouco nas várias partes do trato gastrointestinal, mas tem características

comuns que fazem dele um excelente lubrificante e protetor da parede do trato gastrointestinal. *Primeiramente*, o muco possui qualidades de aderência que lhe permitem aderir ao alimento ou a outras partículas e espalhar-se como um filme fino sobre as superfícies. *Em segundo lugar*, o muco tem *consistência* suficiente para revestir a parede gastrointestinal e evitar o contato direto das partículas de alimentos com a mucosa. *Terceiro*, o muco tem baixa resistência ao deslizamento, de maneira que as partículas deslizam pelo epitélio com facilidade. *Em quarto lugar*, o muco faz com que as partículas fecais adiram umas às outras para formar as fezes que são expelidas pelo movimento intestinal. *Em quinto*, o muco é muito resistente à digestão pelas enzimas gastrointestinais. E, finalmente, *em sexto lugar*, as glicoproteínas do muco são anfotéricas, o que significa que são capazes de tamponar pequenas quantidades de ácidos ou bases; além disso, o muco muitas vezes contém quantidades moderadas de íons bicarbonato que neutralizam especificamente os ácidos.

Em suma, o muco tem a capacidade de permitir o deslizamento fácil do alimento pelo trato gastrointestinal e evitar danos excoriativos ou químicos ao epitélio. Uma pessoa consegue perceber as qualidades lubrificantes do muco quando as glândulas salivares não secretam saliva, porque se difícil deglutir alimentos sólidos mesmo quando ingeridos com grandes quantidades de líquidos.

Secreção de Saliva

Glândulas Salivares; Características da Saliva. As principais glândulas salivares são as *glândulas parótidas*, as *submandibulares* e as *sublinguais*. A secreção diária de saliva normalmente é de 800 a 1.500 mililitros, com um valor médio de 1.000 mililitros (Tabela 64-1).

A saliva contém dois tipos principais de secreção de proteína: (1) uma *secreção serosa* que contém *ptialina* (uma α -amilase), que é uma enzima para a digestão de amido, e (2) *secreção mucosa*, que contém *mucina* para lubrificar e proteger as superfícies.

As glândulas parótidas secretam quase toda a secreção de tipo seroso, enquanto as glândulas submandibulares e sublinguais secretam secreção serosa e mucosa. As glândulas bucais só secretam muco. A saliva tem um pH entre 6,0 e 7,0, uma faixa favorável à ação digestiva da ptialina.

Secreção de Íons na Saliva. A saliva contém quantidades especialmente elevadas de íons potássio e bicarbonato. Por outro lado, as concentrações tanto de íons sódio quanto de íons cloreto são menores na saliva do que no plasma. Pode-se entender as concentrações de íons na saliva a partir da seguinte descrição do mecanismo de secreção.

A Figura 64-2 mostra a secreção pela glândula submandibular, uma típica glândula composta, que contém *ácinos* e *ductos salivares*. A secreção de saliva é uma operação em dois estágios: o primeiro envolve os ácinos e o segundo envolve os ductos salivares. Os ácinos produzem uma *secreção primária* que contém ptialina e/ou mucina em uma solução de íons em concentrações não muito diferentes daquelas típicas dos líquidos extracelulares. A medida que a secreção primária flui através dos ductos,

Tabela 64-1

Secreção Diária de Sucos Intestinais

	Volume Diário (mL)	pH
Saliva	1.000	6,0–7,0
Secreção gástrica	1.500	1,0–3,5
Secreção pancreática	1.000	8,0–8,3
Bile	1.000	7,8
Secreção do intestino delgado	1.800	7,5–8,0
Secreção da glândula de Brunner	200	8,0–8,9
Secreção do intestino grosso	200	7,5–8,0
Total	6.700	

ocorrem dois importantes processos de transporte ativo que modificam bastante a composição iônica da saliva.

Primeiro, *íons sódio* são reabsorvidos ativamente nos ductos salivares e *íons potássio* são ativamente secretados em troca de sódio. Portanto, a concentração de íons sódio da saliva reduz-se, enquanto a concentração de íons potássio torna-se maior. Entretanto, a reabsorção de sódio excede a secreção de potássio, o que cria uma negatividade elétrica de cerca de -70 milivolts nos ductos salivares; isto faz com que os íons cloreto sejam reabsorvidos passivamente. Portanto, a concentração de íons cloreto no líquido salivar cai a um nível muito baixo, equiparado à concentração de íons sódio.

Em segundo lugar, *íons bicarbonato* são secretados pelo epitélio ductal para o lúmen do ducto. Isto é, em parte, causado pela troca de bicarbonato por íons cloreto, e em parte resulta de um processo secretório ativo.

O resultado líquido desses processos de transporte é que, *em condições de repouso*, as concentrações de íons sódio e cloreto na saliva são de apenas 15 mEq/L , cerca de um sétimo a um décimo de suas concentrações no plasma. Por outro lado, a concentração de íons potássio é cerca de 30 mEq/L , sete vezes maior do que a concentração no plasma; e a concentração de íons bicarbonato é de 50 a 70 mEq/L , cerca de duas a três vezes a do plasma.

Quando a secreção salivar atinge a taxa máxima, as concentrações iônicas salivares mudam consideravelmente, porque a taxa de formação de saliva primária, pelos ácinos, pode aumentar em até 20 vezes. Essa secreção acinar então flui através dos ductos tão rapidamente que a modificação ductal da saliva é consideravelmente reduzida. Portanto, quando grandes quantidades de saliva estão sendo produzidas, a concentração de cloreto de sódio aumenta da metade ou dois terços a concentração do plasma, e a concentração de potássio aumenta apenas quatro vezes em relação à do plasma.

Função da Saliva na Higiene Oral. Sob condições basais de vigília, cerca de $0,5$ mililitro de saliva é secretado a cada minuto, quase que inteiramente do tipo mucoso; mas, durante o sono, a secreção diminui bastante. Essa secreção tem uma função extremamente importante para a manutenção da saúde dos tecidos orais. A boca é repleta de bactérias patogênicas que podem destruir facilmente os tecidos e

causar cáries dentárias. A saliva ajuda a evitar processos de deterioração de diversas maneiras.

Primeiramente, o fluxo de saliva em si ajuda a lavar a boca das bactérias patogênicas, bem como das partículas de alimentos que provêm suporte metabólico a elas.

Em segundo lugar, a saliva contém vários fatores que destroem as bactérias. São eles os *íons tiocianato* e diversas *enzimas proteolíticas* — a mais importante é *lisozima* — que (a) atacam as bactérias, (b) ajudam os íons tiocianato a entrar nas bactérias, onde se tornam bactericidas, e (c) digerem partículas de alimentos, ajudando assim a remover ainda mais o suporte metabólico das bactérias.

Em terceiro lugar, a saliva geralmente contém quantidades significativas de anticorpos protéicos que podem destruir as bactérias orais, incluindo algumas das que causam cáries dentárias. Na ausência de salivação, os tecidos orais normalmente tornam-se ulcerados e até infectados, e as cáries dentárias podem tornar-se freqüentes.

Regulação Nervosa da Secreção Salivar

A Figura 64-3 mostra as vias nervosas parassimpáticas que regulam a salivação, demonstrando que as glândulas salivares são controladas principalmente por *sinais nervosas parassimpáticas* que se originam nos *núcleos salivatórios superior e inferior* no tronco cerebral.

Os núcleos salivatórios estão localizados aproximadamente na junção entre a medula e a ponte e são excitados por estímulos gustativos e táteis da língua e de outras áreas da boca e da faringe. Muitos estímulos gustativos, especialmente o sabor azedo (causado por ácidos), provocam copiosa secreção de saliva — freqüentemente oito a 20 vezes a taxa basal de secreção. Além disso, estímulos táteis, como a presença de objetos de superfície lisa na boca (p. ex., um seixo), causam salivação acentuada, enquanto objetos ásperos causam menor salivação e às vezes até mesmo a inibem.

A salivação pode também ser estimulada ou inibida por sinais nervosos que chegam aos núcleos salivatórios provenientes dos centros superiores do sistema nervoso central. Por exemplo, quando uma pessoa sente o cheiro ou come os alimentos preferidos, a salivação é maior do que quando ela come ou cheira um alimento de que não gosta. A *área do apetite* do cérebro, que regula parcialmente esses efeitos, localiza-se na proximidade dos centros parassimpáticos do hipotálamo anterior e funciona principalmente em resposta a sinais das áreas do paladar e do olfato do córtex cerebral ou da amígdala.

A salivação ocorre ainda em resposta a reflexos que se originam no estômago e na parte superior do intestino delgado — particularmente quando alimentos irritativos são ingeridos ou quando uma pessoa está nauseada por uma alteração gastrointestinal. A saliva, quando engolida, ajuda a remover o fator irritativo no trato gastrointestinal ao diluir ou neutralizar as substâncias irritativas.

A *estimulação simpática* também pode aumentar um pouco a salivação, porém bem menos do que a estimulação parassimpática. Os nervos simpáticos se originam nos gânglios cervicais superiores e penetram nas glândulas

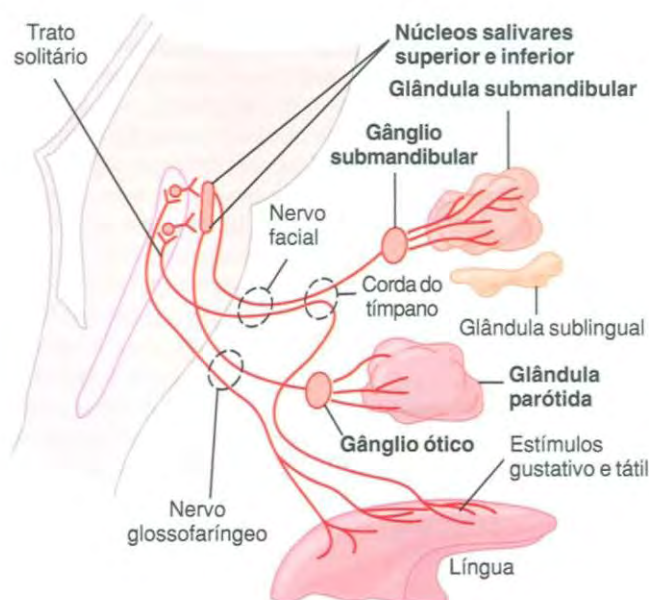


Figura 64-3

Regulação nervosa parassimpática da secreção salivar.

salivares através das superfícies das paredes dos vasos sanguíneos.

Um fator secundário que afeta a secreção salivar é o *suprimento de sangue para as glândulas*, porque a secreção sempre requer os nutrientes adequados do sangue. Os sinais nervosos parassimpáticos que induzem a salivação abundante também dilatam moderadamente os vasos sanguíneos. Além disso, a própria salivação dilata diretamente os vasos sanguíneos, proporcionando assim maior nutrição das glândulas salivares, necessária às células secretoras. Parte desse efeito vasodilatador adicional é causado pela *calicreína*, secretada pelas células salivares ativadas que, por sua vez, agem como uma enzima que cliva uma das proteínas do sangue, uma alfa2-globulina, para formar a *bradiquinina*, um vasodilatador potente.

Secreção Esofágica

As secreções esofágicas são inteiramente mucosas e fornecem principalmente a lubrificação para a deglutição. O corpo principal do esôfago é revestido com muitas *glândulas mucosas simples*. No terminal gástrico e em uma pequena extensão na porção inicial do esôfago, há também muitas *glândulas mucosas compostas*. O muco produzido pelas glândulas compostas no esôfago superior evita a escoriação mucosa causada pela nova entrada de alimento, enquanto que as glândulas compostas localizadas próximas à junção esofagogástrica protegem a parede esofágica da digestão por sucos gástricos ácidos que geralmente refluem do estômago para o esôfago inferior. Apesar dessa proteção, ainda assim pode-se às vezes desenvolver uma úlcera péptica na terminação gástrica do esôfago.

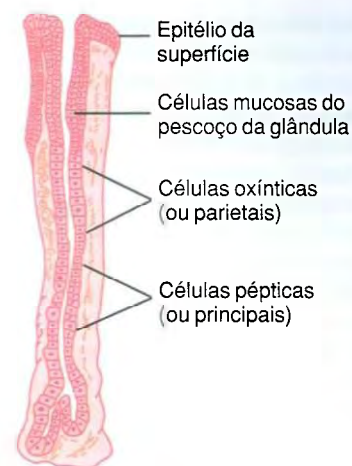


Figura 64-4

Glândula oxíntica do corpo do estômago.

Secreção Gástrica

Características das Secreções Gástricas

Além de células secretoras de muco que revestem toda a superfície do estômago, a mucosa estomacal possui dois tipos importantes de glândulas tubulares: *glândulas oxínticas* (também denominadas *glândulas gástricas*) e *glândulas pilóricas*. As glândulas oxínticas (formadoras de ácido) secretam *ácido clorídrico*, *pepsinogênio*, *fator intrínseco* e *muco*. As glândulas pilóricas secretam principalmente *muco* para proteger a mucosa pilórica do ácido estomacal. Também secretam o hormônio *gastrina*.

As glândulas oxínticas estão localizadas nas superfícies internas do corpo e do fundo do estômago, constituindo 80% do estômago proximal. As glândulas pilóricas estão localizadas na porção antral do estômago, que corresponde aos 20% distais do estômago.

Secreções das Glândulas Oxínticas (Gástricas)

Uma glândula oxíntica típica é mostrada na Figura 64-4, e é composta de três tipos de células: (1) *células mucosas do pescoço*, que secretam basicamente *muco*; (2) *células pépticas* (ou *principais*), que secretam grandes quantidades de *pepsinogênio*; e (3) *células parietais* (ou *oxínticas*), que secretam *ácido clorídrico* e *fator intrínseco*. A secreção de ácido clorídrico pelas células parietais envolve mecanismos especiais, descritos a seguir.

Mecanismo Básico da Secreção de Ácido Clorídrico. Quando estimuladas, as células parietais secretam uma solução ácida que contém cerca de 160 milimoles de ácido clorídrico por litro, que é quase exatamente isotônica aos líquidos corporais. O pH desta solução é da ordem de 0,8, extremamente ácido. Neste pH, a concentração de íons hidrogênio é cerca de três milhões de vezes maior do que a do sangue arterial. Para atingir tamanha concentração de íons hidrogênio, são necessárias mais de 1.500 calorias de energia por litro de suco gástrico.

A Figura 64-5 mostra esquematicamente a estrutura funcional de uma célula parietal (também denominada célula oxíntica), demonstrando que esta tem grandes *canalículos* intracelulares ramificados. O ácido clorídrico é formado nas projeções em forma de vilos nesses canalículos e é, então, conduzido através dos canalículos até a abertura secretora da célula.

Diferentes sugestões para o mecanismo químico da formação do ácido clorídrico já foram propostas. Uma dessas, exibida na Figura 64-6, consiste nas seguintes etapas:

1. O íon cloreto é transportado ativamente do citoplasma da célula parietal para o lúmen do canalículo, enquanto os íons sódio são transportados ativamente do canalículo para o citoplasma da célula parietal. Esses dois efeitos em conjunto criam um potencial negativo

de -40 a -70 milivolts no canalículo, que, por sua vez, causa a difusão de íons potássio carregados positivamente e um pequeno número de íons sódio do citoplasma celular para o canalículo. Assim, na verdade, principalmente cloreto de potássio e quantidades bem menores de cloreto de sódio entram no canalículo.

2. A água dissocia-se em *íons hidrogênio* e *íons hidroxil* no citoplasma celular. Os íons hidrogênio são então ativamente secretados no canalículo em troca de íons potássio: este processo de troca ativa é catalisado por H^+ , K^+ -ATPase. Além disso, os íons sódio são reabsorvidos ativamente por uma bomba de sódio distinta. Assim, grande parte dos íons potássio e sódio que foram difundidos no canalículo é reabsorvida no citoplasma celular, e os íons hidrogênio tomam seu lugar no canalículo, gerando uma solução forte de ácido clorídrico no canalículo. O ácido clorídrico é então secretado para o exterior através da abertura do canalículo no lúmen da glândula.
3. A água passa para o canalículo por osmose por causa dos íons extras secretados no canalículo. Assim, a secreção final do canalículo contém água, ácido clorídrico a uma concentração de aproximadamente 150 a 160 mEq/L, cloreto de potássio a uma concentração de 15 mEq/L, e uma pequena quantidade de cloreto de sódio.
4. Finalmente, o dióxido de carbono, formado durante o metabolismo celular ou entrando na célula pelo sangue, combina-se, sob a influência de anidrase carbônica, com os íons hidroxil (da segunda etapa) para formar íons bicarbonato. Estes, então, difundem-se para fora do citoplasma celular para o líquido extracelular no lugar de íons cloreto que entram na célula provenientes do líquido extracelular e são posteriormente secretados no canalículo.

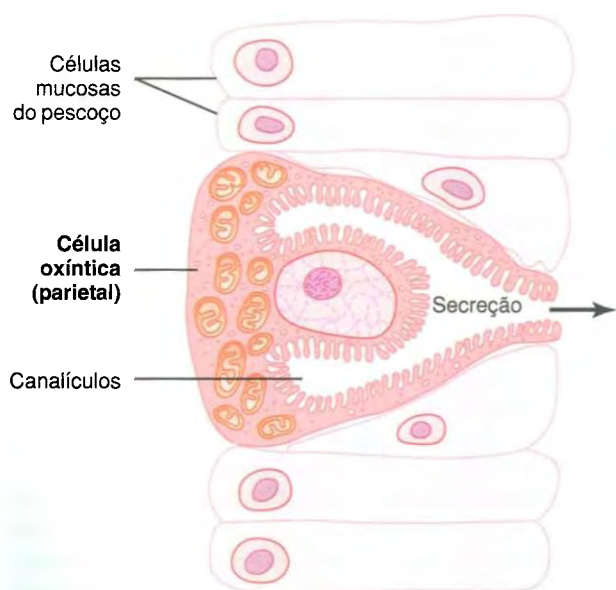


Figura 64-5

Anatomia esquemática dos canalículos em uma célula parietal (oxíntica).

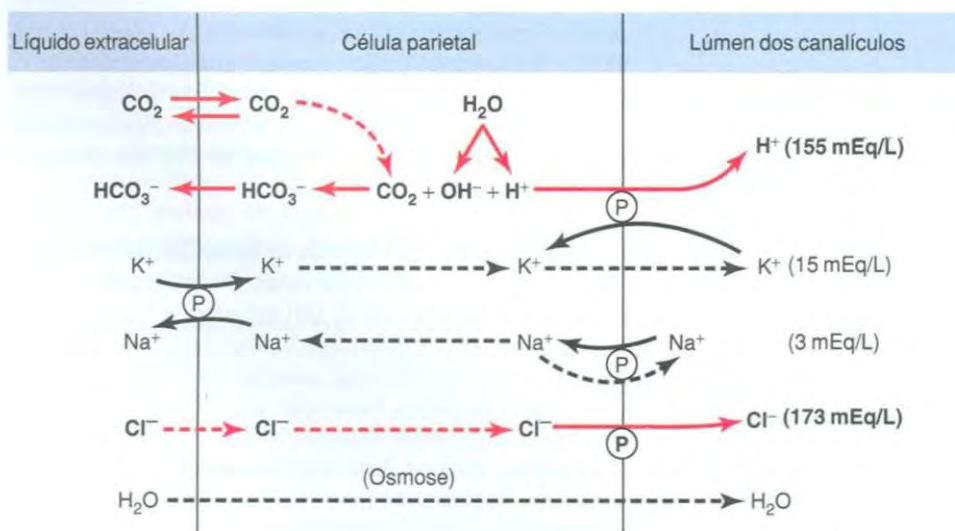


Figura 64-6

Mecanismo postulado para a secreção de ácido clorídrico. (Os pontos marcados com a letra "P" indicam bombas ativas, e as linhas tracejadas representam osmose e movimento passivo.)

Secreção e Ativação de Pepsinogênio. Vários tipos ligeiramente diferentes de pepsinogênio são secretados pelas células mucosas e pépticas das glândulas gástricas. Contudo, as diferentes formas de pepsinogênios realizam as mesmas funções.

Quando secretado, o pepsinogênio não possui atividade digestiva. Entretanto, assim que entra em contato com o ácido clorídrico, o pepsinogênio é clivado para formar *pepsina* ativa. Neste processo, a molécula de pepsinogênio, com um peso molecular de aproximadamente 42.500, é clivada para formar uma molécula de pepsina, com um peso molecular em torno de 35.000.

A pepsina atua como uma enzima proteolítica ativa em um meio muito ácido (pH ideal entre 1,8 e 3,5), mas a um pH acima de 5 não tem quase nenhuma propriedade proteolítica e torna-se completamente inativada em pouco tempo. O ácido clorídrico é tão necessário quanto a pepsina para a digestão das proteínas no estômago, o que será discutido posteriormente, no Capítulo 65.

Secreção do Fator Intrínseco. A substância *fator intrínseco*, essencial para absorção de vitamina B₁₂ no íleo, é secretada pelas *células parietais* juntamente com a secreção de ácido clorídrico. Quando as células parietais produtoras de ácido no estômago, são destruídas, o que ocorre frequentemente na gastrite crônica, a pessoa desenvolve não só *acloridria* (ausência de secreção de ácido estomacal), mas muitas vezes também *anemia perniciosa*, porque a maturação das hemácias não se dá na ausência de estimulação da medula óssea por vitamina B₁₂. O fenômeno é discutido em detalhes no Capítulo 32.

Glândulas Pilóricas — Secreção de Muco e Gastrina

As glândulas pilóricas são estruturalmente semelhantes às glândulas oxínticas, mas contêm poucas células pépticas e quase nenhuma célula parietal. Em vez disso, contêm essencialmente células mucosas que são idênticas às células mucosas do pescoço das glândulas oxínticas. Essas células secretam uma pequena quantidade de pepsinogênio, como discutido anteriormente, e uma quantidade particularmente grande de muco, que auxilia na lubrificação e proteção da parede estomacal da digestão pelas enzimas gástricas. As glândulas pilóricas também liberam o hormônio *gastrina*, que tem um papel crucial no controle da secreção gástrica, como discutimos brevemente.

Células Mucosas Superficiais

A superfície da mucosa estomacal entre as glândulas possui uma camada contínua de um tipo especial de células mucosas denominadas simplesmente “células mucosas superficiais”. Elas secretam grandes quantidades de um muco muito viscoso que cobre a mucosa estomacal com uma camada gelatinosa de muco, muitas vezes com mais de um milímetro de espessura, proporcionando, assim,

uma barreira de proteção para a parede estomacal, bem como contribuindo para a lubrificação do transporte de alimento.

Uma outra característica desse muco é sua *alcalinidade*. Portanto, a parede estomacal subjacente *normal* não é exposta à secreção proteolítica altamente ácida do estômago. O menor contato com alimentos ou qualquer irritação da mucosa estimula diretamente as células mucosas superficiais a secretar quantidades adicionais desse muco espesso, alcalino e viscoso.

Estimulação da Secreção de Ácido pelo Estômago

As Células Parietais das Glândulas Oxínticas São as Únicas Células que Secretam Ácido Clorídrico. As *células parietais*, localizadas profundamente nas glândulas oxínticas no corpo do estômago, são as únicas células que secretam ácido clorídrico. Como observado anteriormente neste capítulo, a acidez do líquido secretado por essas células pode ser bem elevada, com um pH tão baixo quanto 0,8. Entretanto, a secreção desse ácido é controlada por sinais endócrinos e nervosos. Além disso, as células parietais são controladas por um outro tipo de célula denominada *células semelhantes às enterocromafins* (células ECL), cuja função primária é secretar *histamina*.

As células ECL localizam-se na submucosa, muito próximas das glândulas oxínticas e, portanto, liberam histamina no espaço adjacente às células parietais das glândulas. A taxa de secreção de ácido clorídrico pelas células parietais está diretamente relacionada à quantidade de histamina secretada pelas células ECL. Por sua vez, as células ECL podem ser estimuladas a secretar histamina de diversas maneiras diferentes: (1) é provável que o mecanismo mais potente de estimulação da secreção de histamina seja o hormônio *gastrina*, formado na porção antral da mucosa estomacal em resposta a proteínas nos alimentos em digestão. (2) As células ECL podem ser estimuladas também por (a) acetilcolina liberada pelas terminações nervosas vagais do plexo entérico do estômago e (b) provavelmente também por outras substâncias hormonais secretadas pelo sistema nervoso entérico da parede estomacal. Vamos discutir primeiro o mecanismo de controle pela gastrina das células ECL e controle subsequente por estas da secreção de ácido clorídrico pelas células parietais.

Estimulação da Secreção de Ácido pela Gastrina. A gastrina é um hormônio secretado pelas *células da gastrina*, também chamadas de *células G*. Essas células estão localizadas nas *glândulas pilóricas* no estômago distal. A gastrina é um peptídeo secretado em duas formas: uma forma grande, denominada G-34, que contém 34 aminoácidos, e uma forma menor, G-17, que contém 17 aminoácidos. Muito embora ambas sejam importantes, a menor é mais abundante.

Quando carnes ou outros alimentos protéicos atingem a região antral do estômago, algumas das proteínas desses alimentos possuem um efeito estimulador das *células da*

gastrina nas glândulas pilóricas, causando a liberação de *gastrina* para os sucos digestivos do estômago. A mistura vigorosa dos sucos gástricos transporta a gastrina rapidamente para as células ECL no corpo do estômago, causando a liberação de *histamina que age diretamente nas glândulas oxínticas profundas*. A ação da histamina é rápida, estimulando a secreção de ácido clorídrico gástrico.

Regulação da Secreção de Pepsinogênio

A regulação da secreção de *pepsinogênio* pelas células pépticas nas glândulas oxínticas é bem menos complexa do que a regulação da secreção de ácido, ocorrendo em resposta a dois tipos de sinais: (1) estimulação das *células pépticas* por *acetilcolina* liberada pelo *plexo mientérico* (2) estimulação da secreção das células pépticas pelo ácido no estômago. É provável que o ácido não estimule as células pépticas diretamente, mas sim que provoque outros reflexos nervosos entéricos que amplificam os sinais nervosos para as células pépticas. Portanto, a taxa de secreção de *pepsinogênio*, o precursor da enzima *pepsina*, que hidrolisa proteínas, é fortemente influenciada pela quantidade de ácido no estômago. Em pessoas que perderam a capacidade de produzir quantidades normais de ácido, a secreção de pepsinogênio também é menor, muito embora as células pépticas possam parecer normais.

Fases da Secreção Gástrica

Diz-se que a secreção gástrica se dá em três “fases” (como mostradas na Fig. 64-7): uma *fase cefálica*, uma *fase gástrica* e uma *fase intestinal*.

Fase Cefálica. A fase cefálica de secreção gástrica ocorre até mesmo antes de o alimento entrar no estômago, en-

quanto está sendo ingerido. Resulta da visão, do odor, da lembrança ou do sabor do alimento, e quanto maior o apetite, mais intensa é a estimulação. Sinais neurogênicos que causam a fase cefálica originam-se no córtex cerebral e nos centros do apetite da amígdala e do hipotálamo. São transmitidos dos núcleos motores dorsais dos vagos, pelos nervos vago até o estômago. Esta fase da secreção normalmente contribui com cerca de 20% da secreção gástrica associada à ingestão de uma refeição.

Fase Gástrica. O alimento que entra no estômago excita (1) os reflexos vasovagais longos do estômago para o cérebro e de volta ao estômago, (2) os reflexos entéricos locais e (3) o mecanismo da gastrina, todos os quais levando à secreção de suco gástrico durante várias horas, enquanto o alimento permanece no estômago. A fase gástrica da secreção contribui com cerca de 70% da secreção gástrica total, associada à ingestão de uma refeição e, portanto, é responsável pela maior parte da secreção gástrica diária, de cerca de 1.500 mililitros.

Fase Intestinal. A presença de alimento na porção superior do intestino delgado, particularmente no duodeno, continuará a causar secreção estomacal de pequenas quantidades de suco gástrico, provavelmente devido a pequenas quantidades de gastrina liberadas pela mucosa duodenal.

Inibição da Secreção Gástrica por Outros Fatores Intestinais Pós-estomacais

Embora o quimo no intestino estimule levemente a secreção gástrica no início da fase intestinal da secreção estomacal, ele paradoxalmente inibe a secreção gástrica em outros momentos. Tal inibição resulta de pelo menos duas influências.

1. A presença de alimento no intestino delgado inicia um *reflexo enterogástrico reverso*, transmitido através do sistema nervoso mientérico, bem como através dos

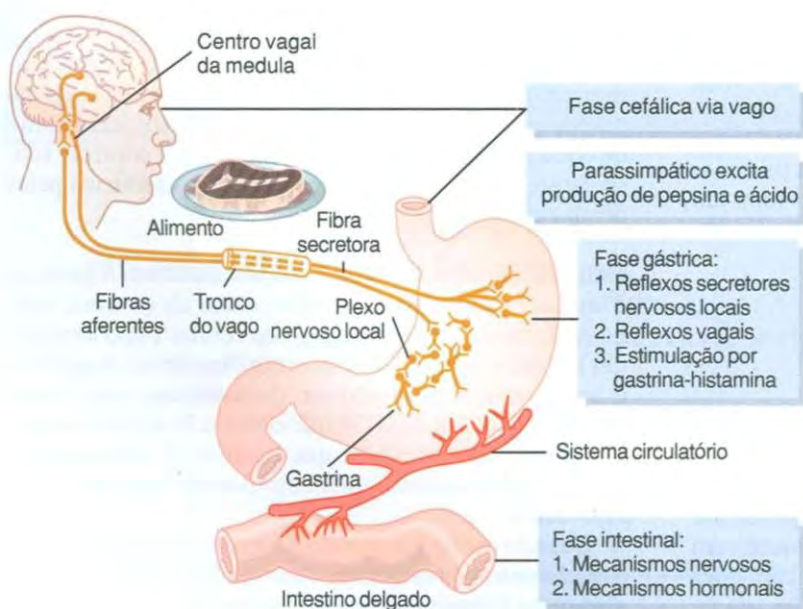


Figura 64-7

Fases da secreção gástrica e sua regulação.

nervos vagos e simpáticos extrínsecos, inibindo a secreção estomacal. Este reflexo pode ser iniciado pela distensão da parede do intestino delgado, pela presença de ácido no intestino superior, pela presença de produtos da hidrólise de proteínas, ou pela irritação da mucosa. Trata-se em parte do mecanismo complexo, discutido no Capítulo 63, de retardo do esvaziamento do estômago quando os intestinos já estão cheios.

2. A presença de ácidos, gorduras, produtos da quebra de proteínas, líquidos hiperosmóticos ou hiposmóticos ou qualquer fator irritante no intestino delgado superior causa a liberação de vários hormônios intestinais. Um deles é a *secretina*, especialmente importante no controle da secreção pancreática. Entretanto, a secretina inibe a secreção estomacal. Três outros hormônios — *peptídeo inibidor gástrico*, *polipeptídeo intestinal vasoativo* e *somatostatina* — também têm efeitos de leves a moderados sobre a inibição da secreção gástrica.

O propósito funcional da inibição da secreção gástrica por fatores intestinais provavelmente é retardar a passagem de quimo do estômago quando o intestino delgado já estiver cheio ou hiperativo. De fato, os reflexos inibidores enterogástricos aliados aos hormônios inibidores geralmente reduzem também a motilidade estomacal, ao mesmo tempo em que reduzem a secreção gástrica, conforme discutido no Capítulo 63.

Secreção Gástrica Durante o Período Interdigestivo. O estômago secreta uns poucos mililitros de suco gástrico por hora durante o “período interdigestivo”, quando pouca ou nenhuma digestão está ocorrendo no tubo digestivo. A secreção que ocorre na verdade é em geral quase que inteiramente do tipo não-oxíntico, composta basicamente de *muco*, pouca pepsina e quase nenhum ácido.

Infelizmente, estímulos emocionais com frequência aumentam a secreção gástrica interdigestiva (altamente péptica e ácida) para 50 mililitros ou mais por hora, da mesma maneira que a fase cefálica da secreção gástrica excita a secreção no início de uma refeição. Acredita-se que esse aumento de secreção em resposta a estímulos emocionais seja um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de úlceras pépticas, conforme discutido no Capítulo 66.

Composição Química da Gastrina e de Outros Hormônios Gastrointestinais

Gastrina, *colecistocinina* e *secretina* são polipeptídeos com pesos moleculares de 2.000, 4.200 e 3.400, respectivamente. Os cinco aminoácidos terminais nas cadeias moleculares da gastrina e da colecistocinina são os mesmos. A atividade funcional da gastrina reside nos quatro aminoácidos terminais, e a atividade da colecistocinina reside nos oito aminoácidos terminais. Todos os aminoácidos da molécula de secretina são essenciais.

Uma gastrina sintética, composta dos quatro aminoácidos terminais da gastrina natural mais o aminoácido alanina, tem as mesmas propriedades fisiológicas da gastrina natural. Este produto sintético é denominado *pen-tagastrina*.

Secreção Pancreática

O pâncreas, localizado sob o estômago (ilustrado na Fig. 64-10), é uma grande glândula composta, com a maior parte de sua estrutura semelhante à das glândulas salivares mostradas na Figura 64-2. As enzimas digestivas pancreáticas são secretadas pelos *ácinos pancreáticos*, e grandes volumes de solução de bicarbonato de sódio são secretados pelos ductos pequenos e maiores que começam nos ácinos. O produto combinado de enzimas e bicarbonato de sódio flui então através de um longo *ducto pancreático* que normalmente encontra o ducto hepático imediatamente antes de esvaziar-se no duodeno através da *papila de Vater*, envolta pelo *esfíncter de Oddi*.

O suco pancreático é secretado mais abundantemente em resposta à presença de quimo nas porções superiores do intestino delgado, e as características do suco pancreático são determinadas, até certo ponto, pelos tipos de alimentos no quimo. (O pâncreas secreta ainda *insulina*. O hormônio é secretado para o sangue pelas *ílhovas de Langerhans*, espalhadas por todo o pâncreas. Estas serão discutidas em detalhes no Capítulo 78.)

Enzimas Digestivas Pancreáticas

A secreção pancreática contém múltiplas enzimas para digerir todos os três principais grupos de alimentos: proteínas, carboidratos e gorduras. Contém, ainda, grandes quantidades de íons bicarbonato, que contribuem importantemente para a neutralização da acidez do quimo transportado do estômago para o duodeno.

As mais importantes das enzimas pancreáticas na digestão de proteínas são *tripsina*, *quimotripsina* e *carboxipolipeptidase*. A mais abundante delas é a tripsina.

A tripsina e a quimotripsina hidrolisam proteínas a peptídeos de tamanhos variados, sem levar à liberação de aminoácidos individuais. A carboxipolipeptidase cliva alguns peptídeos até aminoácidos individuais, completando assim a digestão de algumas proteínas até aminoácidos.

A enzima pancreática para a digestão de carboidratos é a *amilase pancreática*, que hidrolisa amidos, glicogênio e outros carboidratos (exceto celulose) para formar principalmente dissacarídeos e alguns trissacarídeos.

As principais enzimas para digestão das gorduras são (1) a *lipase pancreática*, capaz de hidrolisar gorduras neutras em ácidos graxos e monoglicerídeos; (2) a *colesterol esterase*, que hidrolisa ésteres de colesterol; e (3) a *fosfolipase*, que cliva os ácidos graxos de fosfolipídeos.

Quando sintetizada nas células pancreáticas, as enzimas digestivas proteolíticas encontram-se nas formas inativas *tripsinogênio*, *quimotripsinogênio* e *procarboxipolipeptidase*. Elas tornam-se ativadas somente após serem secretadas no trato intestinal. O tripsinogênio é ativado por uma enzima denominada *enterocinase*, secretada pela mucosa intestinal quando o quimo entra em contato com a mucosa. Além disso, o tripsinogênio pode ser ativado autocataliticamente pela própria tripsina já formada. O quimotripsinogênio é ativado pela tripsina para formar quimotripsina, e a procarboxipolipeptidase é ativada de maneira semelhante.

A Secreção do Inibidor de Tripsina Evita a Digestão do Próprio Pâncreas. É importante que as enzimas proteolíticas do suco pancreático não se tornem ativadas antes de chegarem ao intestino, pois a tripsina e as outras enzimas poderiam digerir o próprio pâncreas. Felizmente, as mesmas células que secretam enzimas proteolíticas, no ácinos do pâncreas, secretam simultaneamente uma outra substância denominada *inibidor de tripsina*. Esta substância é formada no citoplasma das células glandulares e inativa a tripsina ainda nas células secretoras, nos ácinos e nos ductos do pâncreas. E já que é a tripsina que ativa as outras enzimas proteolíticas pancreáticas, o inibidor de tripsina evita a ativação delas também.

Quando o pâncreas sofre um dano grave ou na quando ocorre bloqueio de um ducto, grandes quantidades de secreção pancreática às vezes acumulam-se nas áreas comprometidas do pâncreas. Nessas condições, o efeito do inibidor de tripsina é insuficiente, situação em que as secreções pancreáticas tornam-se ativas e podem digerir todo o pâncreas em questão de poucas horas, levando a uma condição denominada *pancreatite aguda*. Trata-se de uma condição por vezes letal em razão do conseqüente choque circulatório; se não for letal, geralmente leva a uma insuficiência pancreática crônica subsequente.

Secreção de Íons Bicarbonato

Embora as enzimas do suco pancreático sejam secretadas inteiramente pelos ácinos das glândulas pancreáticas, os outros dois componentes importantes do suco pancreático, íons bicarbonato e água, são secretados basicamente pelas células epiteliais dos ductos que se originam nos ácinos. Quando o pâncreas é estimulado a secretar quantidades abundantes de suco pancreático, a concentração de íons bicarbonato pode atingir 145 mEq/L, um valor cinco vezes maior que a concentração do íon no plasma. Isto provê uma grande quantidade de álcali no suco pancreático que serve para neutralizar o ácido clorídrico no duodeno, vindo do estômago.

As etapas básicas no mecanismo celular da secreção da solução de íons bicarbonato nos ductos pancreáticos estão demonstradas na Figura 64-8 e são as seguintes:

1. O dióxido de carbono difunde-se para o interior da célula a partir do sangue e, sob a influência da anidrase carbônica, combina-se com a água para formar ácido carbônico (H_2CO_3). O ácido carbônico, por sua vez, dissocia-se em íons bicarbonato e íons hidrogênio (HCO_3^- e H^+). Então, os íons bicarbonato são transportados acopladamente com íons sódio (Na^+) na membrana *luminal* da célula para o lúmen do ducto.
2. Os íons hidrogênio formados por dissociação de ácido carbônico dentro da célula são trocados por íons sódio na membrana *sanguínea* da célula, por um processo de transporte ativo secundário.
3. O movimento geral de íons sódio e bicarbonato do sangue para o lúmen do ducto cria um gradiente de pressão osmótica que causa fluxo de água também para o ducto pancreático, formando, assim, uma solução de bicarbonato quase isosmótica.

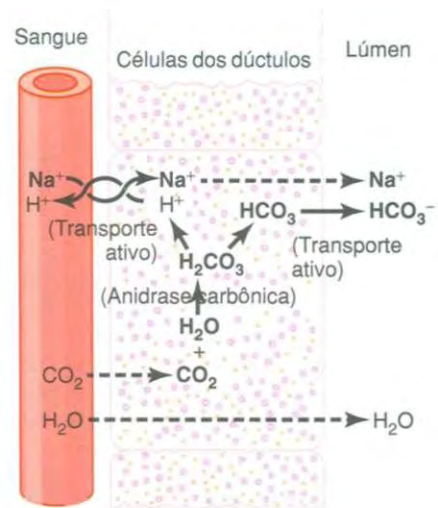


Figura 64-8

Secreção de solução isosmótica de bicarbonato de sódio pelos ductos e ductos pancreáticos.

Regulação da Secreção Pancreática

Estímulos Básicos que Causam Secreção Pancreática

Três estímulos básicos são importantes na secreção pancreática:

1. *Acetilcolina*, liberada pelas terminações do nervo vago parassimpático
2. *Colecistocinina*, secretada pela mucosa duodenal e do jejuno superior quando o alimento entra no intestino delgado
3. *Secretina*, também secretada pelas mucosas duodenal e jejunal quando alimentos muito ácidos entram no intestino delgado

Os dois primeiros desses estímulos, acetilcolina e colecistocinina, estimulam as células acinares do pâncreas, levando à produção de grandes quantidades de enzimas digestivas pancreáticas, mas quantidades relativamente pequenas de água e eletrólitos. A secretina, em contrapartida, estimula a secreção de grandes volumes de solução aquosa de bicarbonato de sódio pelo epitélio do ducto pancreático.

Efeitos Multiplicadores de Diferentes Estímulos. Quando todos os diferentes estímulos da secreção pancreática agem simultaneamente, a secreção total é bem maior do que a soma das secreções causadas por cada um deles separadamente. Portanto, considera-se que os diversos estímulos “multiplicam” ou “potencializam” uns aos outros. Assim, a secreção pancreática normalmente resulta de efeitos combinados de múltiplos estímulos básicos, não apenas de um só.

Fases da Secreção Pancreática

A secreção pancreática ocorre em três fases, as mesmas da secreção gástrica: a *fase cefálica*, a *fase gástrica* e a *fase intestinal*. Suas características são as seguintes:

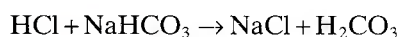
Fases Cefálica e Gástrica. Durante a fase cefálica da secreção pancreática, os mesmos sinais nervosos do cérebro que causam a secreção no estômago também causam liberação de acetilcolina pelos terminais do nervo vago no pâncreas. Isto faz com que quantidades moderadas de enzimas sejam secretadas nos ácinos pancreáticos, respondendo por cerca de 20% da secreção total de enzimas pancreáticas após uma refeição. Entretanto, pouco da secreção flui imediatamente através dos ductos pancreáticos para o intestino, porque somente quantidades pequenas de água e eletrólitos são secretadas juntamente com as enzimas.

Durante a fase gástrica, a estimulação nervosa da secreção enzimática prossegue, representando outros 5 a 10% das enzimas pancreáticas secretadas após uma refeição. No entanto, mais uma vez, somente pequenas quantidades chegam ao duodeno devido à ausência contínua de secreção líquida significativa.

Fase Intestinal. Depois que o quimo deixa o estômago e entra no intestino delgado, a secreção pancreática torna-se abundante, basicamente em resposta ao hormônio *secretina*.

A Secretina Estimula a Secreção de Quantidades Abundantes de Íons Bicarbonato — Neutralização do Quimo Estomacal Ácido. A secretina é um polipeptídeo com 27 aminoácidos (peso molecular em torno de 3.400), presente em uma forma inativa — pró-secretina — nas chamadas células S na mucosa do duodeno e do jejuno. Quando o quimo ácido com pH menor que 4,5 a 5,0 entra no duodeno, vindo do estômago, causa ativação e liberação de secretina da mucosa duodenal para o sangue. O único constituinte verdadeiramente potente do quimo que causa essa liberação de secretina é o ácido clorídrico.

A secretina, por sua vez, faz com que o pâncreas secrete grandes quantidades de líquido contendo uma concentração elevada de íons bicarbonato (até 145 mEq/L), mas uma concentração reduzida de íons cloreto. O mecanismo da secretina é importante por duas razões: primeiro, a secretina começa a ser liberada pela mucosa do intestino delgado quando o pH dos conteúdos duodenais cai abaixo de 4,5 a 5,0, e a sua liberação aumenta bastante quando o pH cai para 3,0. Isto leva prontamente à secreção abundante de suco pancreático contendo grandes quantidades de bicarbonato de sódio. O resultado final é então a seguinte reação no duodeno:



O ácido carbônico dissocia-se imediatamente em dióxido de carbono e água. O dióxido de carbono é transferido para o sangue e expirado pelos pulmões, deixando assim uma solução neutra de cloreto de sódio no duodeno. Desta forma, os conteúdos ácidos vindos do estômago para o duodeno são neutralizados, de maneira que a atividade digestiva peptídica adicional pelos sucos gástricos no duodeno é imediatamente bloqueada. Como a mucosa do não tem proteção contra a ação do suco gástrico ácido, o mecanismo de neutralização do ácido é essencial para evitar o desenvolvimento de úlceras duodenais, conforme discutido em detalhes no Capítulo 66.

A secreção de íons bicarbonato pelo pâncreas estabelece um pH apropriado para ação das enzimas digestivas pancreáticas, que operam em um meio ligeiramente alcalino ou neutro, a um pH de 7,0 a 8,0. O pH da secreção de bicarbonato de sódio é em média, de 8,0.

Colecistocinina — Sua Contribuição ao Controle da Secreção de Enzimas Digestivas pelo Pâncreas. A presença de alimento no intestino delgado superior também faz com que um segundo hormônio, a *colecistocinina*, um polipeptídeo contendo 33 aminoácidos, seja liberado por um outro grupo de células, as *células I*, na mucosa do duodeno e do jejuno superior. Essa liberação de colecistocinina é estimulada pela presença de *proteoses* e *peptonas* (produtos da digestão parcial de proteínas) e *ácidos graxos de cadeia longa* no quimo que vem do estômago.

A colecistocinina, assim como a secretina, chega ao pâncreas pela circulação sanguínea, mas em vez de estimular a secreção de bicarbonato de sódio, provoca principalmente a secreção de ainda mais enzimas digestivas pancreáticas pelas células acinares. Trata-se de um efeito semelhante ao causado pela estimulação vagal, mas mais pronunciado, respondendo por 70 a 80% da secreção total das enzimas digestivas pancreáticas após uma refeição.

As diferenças entre os efeitos estimuladores pancreáticos da secretina e da colecistocinina são exibidas na Figura 64-9, que demonstra (1) a intensa secreção de bicarbonato de sódio em resposta ao ácido no duodeno, estimulada pela secretina, (2) um efeito duplo em resposta à gordura e (3) uma secreção intensa de enzimas digestivas (quando peptonas entram no duodeno) estimulada pela colecistocinina.

A Figura 64-10 resume os fatores mais importantes na regulação da secreção pancreática. A quantidade total secretada por dia fica em torno de um litro.

Secreção de Bile pelo Fígado; Funções da Árvore Biliar

Uma das muitas funções do fígado é secretar *bile*, normalmente entre 600 e 1.000 mL/dia. A bile serve a duas funções importantes:

Primeira, a bile tem um papel importante na digestão e na absorção de gorduras não porque haja nela alguma enzima que provoque a digestão de gorduras, mas porque os *ácidos biliares* contidos na bile: (1) ajudam a emulsificar as grandes partículas de gordura nos alimentos em muitas partículas diminutas, cujas superfícies são atacadas pelas lipases secretadas no suco pancreático, e (2) ajudam na absorção dos produtos finais da digestão das gorduras através da membrana mucosa intestinal.

Segunda, a bile serve como um meio de excreção de diversos produtos do sangue, incluindo especialmente a *bilirrubina*, um produto final da destruição da hemoglobina, e excessos de *colesterol*.

Anatomia Fisiológica da Secreção Biliar

A bile é secretada pelo fígado em dois estágios: (1) a solução inicial é secretada pelas células principais do fígado,

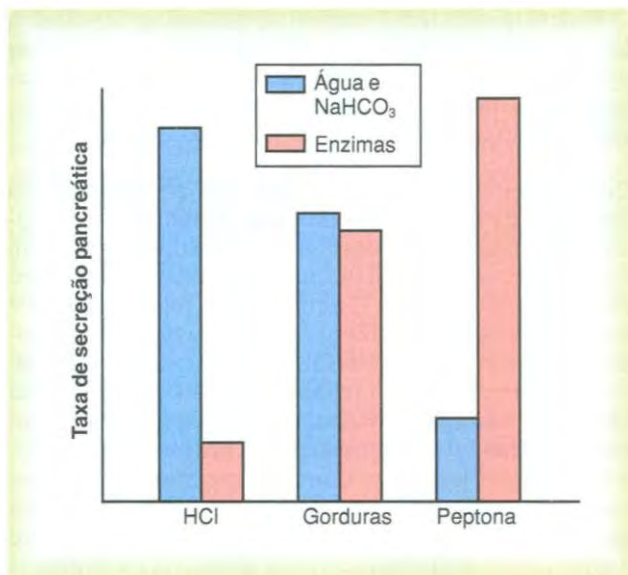


Figura 64-9

Secreção de bicarbonato de sódio (NaHCO₃), água e enzimas pelo pâncreas, causada pela presença de soluções de ácido (HCl), gorduras ou peptonas no duodeno.

os *hepatócitos*; esta secreção inicial contém grandes quantidades de ácidos biliares, colesterol e outros constituintes orgânicos. É secretada para os *canalículos biliares* que se originam entre as células hepáticas. (2) Em seguida, a bile flui nos canalículos em direção aos septos interlobulares, para desembocar nos *ductos biliares terminais* fluindo, então, para ductos progressivamente maiores e chegando finalmente ao *ducto hepático* e ao *ducto biliar comum*. Por eles, a bile flui diretamente para o duodeno ou é armazenada por minutos ou horas na *vesícula biliar*, onde chega pelo ducto cístico, como mostrado na Figura 64-11.

Nesse curso através dos ductos biliares, uma segunda porção de secreção hepática é acrescentada à bile inicial. Esta secreção adicional é uma solução aquosa de íons sódio e bicarbonato secretada pelas células epiteliais que revestem os canalículos e ductos. Essa segunda secreção às vezes aumenta a quantidade total de bile em 100% ou mais. A segunda secreção é estimulada especialmente pela *secretina*, que leva à secreção de íons bicarbonato para suplementar a secreção pancreática (para neutralizar o ácido que chega ao duodeno vindo do estômago).

Armazenamento e Concentração de Bile na Vesícula Biliar.

A bile é secretada continuamente pelas células hepáticas, mas a maior parte normalmente é armazenada na vesícula biliar até ser secretada para o duodeno. O volume máximo que a vesícula biliar consegue armazenar é apenas de 30 a 60 mililitros. Contudo, até 12 horas de secreção de bile (geralmente cerca de 450 mililitros) podem ser armazenadas na vesícula biliar porque água, sódio, cloreto e grande parte de outros eletrólitos menores são continuamente absorvidos pela mucosa da vesícula biliar, concentrando os constituintes restantes da bile que são os sais biliares, colesterol, lecitina e bilirrubina.

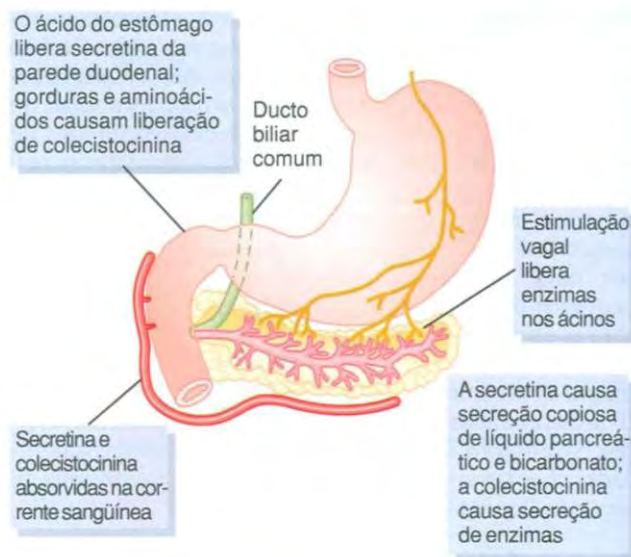


Figura 64-10

Regulação da secreção pancreática.

Grande parte da absorção na vesícula biliar é causada pelo transporte ativo de sódio através do epitélio da vesícula biliar, seguido pela absorção secundária de íons cloreto, água e muitos outros constituintes difusíveis. A bile é comumente concentrada em cerca de cinco vezes, mas pode atingir o máximo de 20 vezes.

Composição da Bile. A Tabela 64-2 descreve a composição da bile secretada pelo fígado e depois de concentrada na vesícula biliar. A tabela mostra que as substâncias mais abundantes secretadas na bile são os *sais biliares*, responsáveis por cerca da metade dos solutos na bile. Também secretados ou excretados em grandes concentrações são a *bilirrubina*, o *colesterol*, a *lecitina* e os *eletrólitos* usuais do plasma.

No processo de concentração na vesícula biliar, a água e grandes frações dos eletrólitos (exceto íons cálcio) são reabsorvidas pela mucosa da vesícula biliar; essencialmente todos os outros constituintes, especialmente os sais biliares e as substâncias lipídicas colesterol e lecitina, não são reabsorvidos e, portanto, ficam concentrados na bile da vesícula biliar.

Esvaziamento da Vesícula Biliar — O Papel Estimulador da Colecistocinina.

Quando o alimento começa a ser digerido no trato gastrointestinal superior, a vesícula biliar começa a esvaziar-se, especialmente quando alimentos gordurosos chegam ao duodeno, cerca de 30 minutos depois de uma refeição. O esvaziamento da vesícula biliar dá-se por contrações rítmicas da parede da vesícula biliar, com o relaxamento simultâneo do *esfíncter de Oddi*, que guarda a entrada do ducto biliar comum no duodeno.

Sem dúvida, o estímulo mais potente para as contrações da vesícula biliar é o hormônio *colecistocinina*. Trata-se da mesma colecistocinina discutida anteriormente que

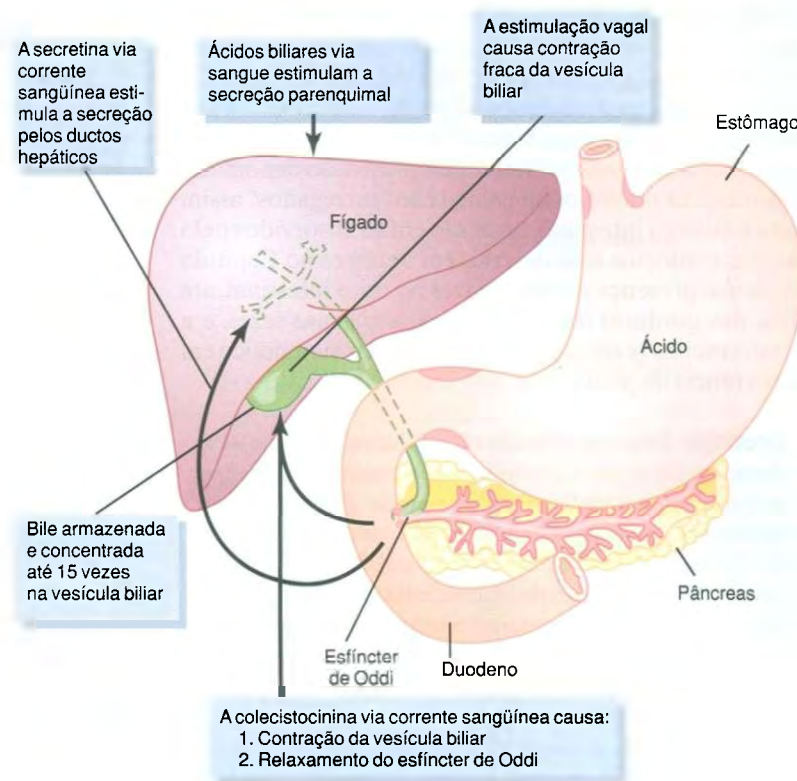


Figura 64-11

Secreção hepática e esvaziamento da vesícula biliar.

causa o aumento da secreção de enzimas digestivas pelas células acinares do pâncreas. O estímulo principal para a liberação de colecistocinina no sangue, pela mucosa duodenal, é a presença de alimentos gordurosos no duodeno.

Além da colecistocinina, a vesícula biliar é estimulada menos intensamente por fibras nervosas secretoras de acetilcolina tanto do nervo vago quanto do sistema nervoso entérico. Elas são os mesmos nervos que promovem motilidade e secreção em outras partes do trato gastrointestinal superior.

Em suma, a vesícula biliar esvazia sua reserva de bile concentrada no duodeno basicamente em resposta ao estímulo da colecistocinina que, por sua vez, é liberada especialmente em resposta a alimentos gordurosos. Quando o alimento não contém gorduras, a vesícula biliar esvazia-se lentamente, mas quando quantidades significativas de gordura estão presentes, a vesícula biliar normalmente esvazia-se completamente em cerca de uma hora. A Figura 64-11 resume a secreção de bile, seu armazenamento na vesícula biliar e a sua liberação final da vesícula para o duodeno.

Função dos Sais Biliares na Digestão e Absorção de Gordura

As células hepáticas sintetizam cerca de seis gramas de sais biliares diariamente. O precursor dos sais biliares é o *colesterol*, presente na dieta ou sintetizado nas células hepáticas durante o curso do metabolismo de gorduras. O colesterol é primeiro convertido em *ácido cólico* ou *ácido*

Tabela 64-2

Composição da Bile

	Bile Hepática	Bile da Vesícula Biliar
Água	97,5 g/dL	92 g/dL
Sais biliares	1,1 g/dL	6 g/dL
Bilirrubina	0,04 g/dL	0,3 g/dL
Colesterol	0,1 g/dL	0,3 a 0,9 g/dL
Ácidos graxos	0,12 g/dL	0,3 a 1,2 g/dL
Lecitina	0,04 g/dL	0,3 g/dL
Na ⁺	145,04 mEq/L	130 mEq/L
K ⁺	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca ⁺⁺	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl ⁻	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO ₃ ⁻	28 mEq/L	10 mEq/L

quenodesoxicólico, em quantidades aproximadamente iguais. Esses ácidos, por sua vez, combinam-se principalmente com glicina e, em menor escala, com taurina, para formar *ácidos biliares glico- e tauroconjugados*. Os sais desses ácidos, especialmente sais de sódio, são então secretados na bile.

Os sais biliares desempenham duas ações importantes no trato intestinal:

Em primeiro lugar, eles têm uma ação detergente sobre as partículas de gordura dos alimentos. Tal ação diminui a tensão superficial das gotas de gordura e permite que a agitação no trato intestinal quebre-as em partículas diminutas, o que é denominado *função emulsificante* ou *detergente* dos sais biliares.

Em segundo lugar, e até mesmo mais importante do que a função emulsificante, os sais biliares ajudam na absorção de (1) ácidos graxos, (2) monoglicerídeos, (3) colesterol e (4) outros lipídios do trato intestinal. Os sais biliares fazem isto ao formar complexos físicos bem pequenos com esses lipídios; os complexos são denominados *micelas*. Os lipídios intestinais são “carregados” assim para a mucosa intestinal, onde são então absorvidos pelo sangue, conforme será descrito em detalhes no Capítulo 65. Sem a presença de sais biliares no trato intestinal, até 40% das gorduras ingeridas são perdidas nas fezes, e a pessoa muitas vezes desenvolve um déficit metabólico em decorrência da perda deste nutriente.

Circulação Êntero-hepática dos Sais Biliares. Cerca de 94% dos sais biliares são reabsorvidos no sangue pelo intestino delgado; aproximadamente a metade da reabsorção ocorre por *difusão* através da mucosa, nas porções iniciais do intestino delgado, e o restante por um processo de *transporte ativo* através da mucosa intestinal no íleo distal. Eles entram no sangue portal e retornam ao fígado. No fígado, em uma única passagem pelos sinusóides, esses sais são quase completamente absorvidos pelas células hepáticas e secretados de novo na bile.

Dessa forma, cerca de 94% de todos os sais biliares recirculam na bile, de maneira que, em média, esses sais passam pelo circuito cerca de 17 vezes antes de serem eliminados nas fezes. As pequenas quantidades de sais biliares perdidas nas fezes são repostas por síntese pelas células hepáticas. Essa recirculação dos sais biliares é denominada *circulação êntero-hepática dos sais biliares*.

A quantidade de bile secretada pelo fígado a cada dia depende muito da disponibilidade de sais biliares — quanto maior a quantidade de sais biliares na circulação êntero-hepática (geralmente um total de apenas 2,5 gramas), maior a taxa de secreção de bile. Na verdade, a ingestão de sais biliares suplementares pode aumentar a secreção de bile em várias centenas de mililitros por dia.

Se uma fístula biliar esvaziar os sais biliares para o exterior durante dias ou semanas, impossibilitando sua reabsorção do íleo, o fígado aumenta a sua produção de sais biliares de seis a 10 vezes, o que aumenta a taxa de secreção de bile até valores próximos aos normais. Isto demonstra que a taxa diária de secreção de sais biliares é ativamente controlada pela disponibilidade (ou falta de disponibilidade) de sais biliares na circulação êntero-hepática.

Papel da Secretina no Controle da Secreção de Bile. Além do forte efeito estimulador dos ácidos biliares na secreção de bile, o hormônio *secretina*, que também estimula a secreção pancreática, aumenta a secreção de bile, às vezes mais do que duplicando-a por horas depois de uma refeição. Tal aumento é quase que inteiramente por secreção de uma solução aquosa rica em bicarbonato de sódio pelas células epiteliais dos ductos e ductos biliares, sem aumento de secreção pelas próprias células do parênquima hepático. O bicarbonato, por sua vez, passa ao intestino delgado e soma-se ao bicarbonato do pâncreas

para neutralizar o ácido clorídrico do estômago. Assim, o mecanismo de *feedback* da secretina, para neutralizar o ácido duodenal, opera não só através de seus efeitos sobre a secreção pancreática, mas também, em uma escala menor, através de seus efeitos sobre a secreção pelos ductos e ductos hepáticos.

Secreção Hepática de Colesterol e Formação de Cálculos Biliares

Os sais biliares são formados nas células hepáticas a partir do colesterol no plasma sanguíneo. No processo de secreção de sais biliares, cerca de um a dois gramas de colesterol são removidos do plasma sanguíneo e secretados na bile todos os dias.

O colesterol é quase completamente insolúvel em água, mas os sais biliares e a lecitina na bile combinam-se fisicamente com o colesterol, formando *micelas* ultramicroscópicas em uma solução coloidal, conforme explicado em mais detalhes no Capítulo 65. Quando a bile se concentra na vesícula biliar, os sais biliares e a lecitina e concentram-se proporcionalmente ao colesterol, o que mantém o colesterol na solução.

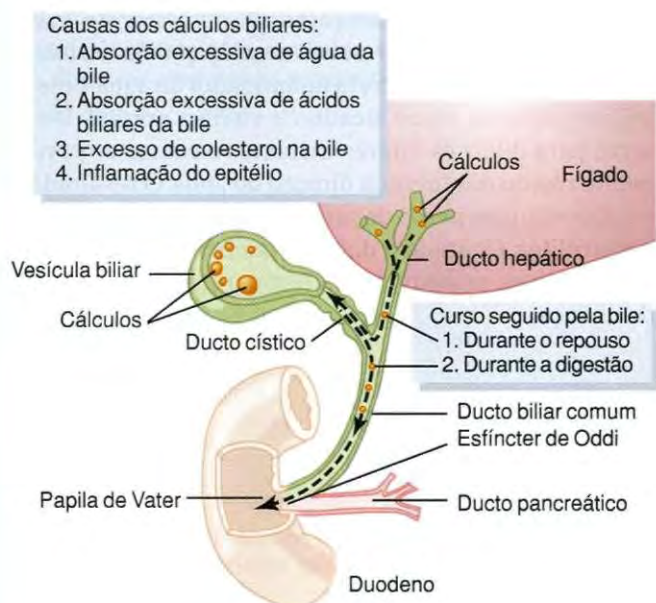
Sob condições anormais, o colesterol pode precipitar-se na vesícula biliar, resultando na formação de *cálculos biliares de colesterol*, conforme mostrado na Figura 64-12. A quantidade de colesterol na bile é determinada em parte pela quantidade de gorduras que a pessoa ingere, porque as células hepáticas sintetizam colesterol como um dos produtos do metabolismo das gorduras no corpo. Por esta razão, pessoas que ingerem uma dieta rica em gorduras durante um período de anos tendem a desenvolver cálculos biliares.

A inflamação do epitélio da vesícula biliar, muitas vezes em consequência de infecção crônica de baixo grau, pode também alterar as características absorptivas da mucosa da vesícula biliar, às vezes permitindo absorção excessiva de água e sais biliares mas não de colesterol, e, como consequência a concentração deste aumenta. O colesterol passa a precipitar-se, primeiro formando pequenos cristais na superfície da mucosa inflamada, que então crescem para formar os grandes cálculos biliares.

Secreções do Intestino Delgado

Secreção de Muco pelas Glândulas de Brunner no Duodeno

Um grande número de glândulas mucosas compostas, denominadas *glândulas de Brunner*, localiza-se na parede dos primeiros centímetros de duodeno, especialmente entre o piloro do estômago e as papilas de Vater, onde a secreção pancreática e a bile desembocam no duodeno. Essas glândulas secretam grandes quantidades de muco alcalino em resposta a (1) estímulos táteis ou irritativos na mucosa duodenal; (2) estimulação vagal, que causa maior secreção das glândulas de Brunner, concomitantemente



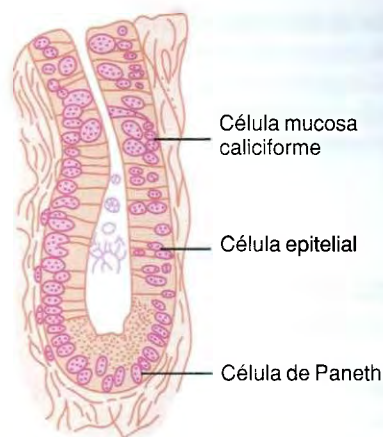
ao aumento da secreção estomacal; e (3) hormônios gastrointestinais, especialmente *secretina*.

A função do muco secretado pelas glândulas de Brunner é proteger a parede duodenal da digestão pelo suco gástrico, altamente ácido. Além disso, o muco contém íons bicarbonato, que se somam aos íons bicarbonato da secreção pancreática e da bile hepática na neutralização do ácido clorídrico que entra no duodeno vindo do estômago.

As glândulas de Brunner são inibidas por estimulação simpática; portanto, é provável que tal estimulação em pessoas tensas deixe o bulbo duodenal desprotegido, e talvez seja um dos fatores que fazem com que esta área do trato gastrointestinal seja o local de úlceras pépticas em cerca de 50% dos pacientes.

Secreção de Sucos Digestivos Intestinais pelas Criptas de Lieberkühn

Na superfície do intestino delgado há depressões denominadas *criptas de Lieberkühn*, uma das quais está ilustrada na Figura 64-13. Essas criptas ficam entre as vilosidades intestinais. As superfícies tanto das criptas quanto das vilosidades são cobertas por um epitélio composto de dois tipos de células: (1) um número moderado de *células caliciformes*, que secretam *muco* que lubrifica e protege as superfícies intestinais, e (2) um grande número de *enterócitos*, que, nas criptas, secretam grandes quantidades de água e eletrólitos e, sobre as superfícies das vilosidades adjacentes, absorvem água, eletrólitos e produtos finais da digestão.



Uma *cripta de Lieberkühn*, encontrada em todas as partes do intestino delgado, entre as vilosidades, que secreta líquido extracelular quase puro.

As secreções intestinais são formadas pelos enterócitos das criptas a uma taxa de aproximadamente 1.800 ml/dia. Essas secreções são semelhantes ao líquido extracelular e têm um pH ligeiramente alcalino, na faixa de 7,5 a 8,0. As secreções são também rapidamente reabsorvidas pelas vilosidades. Esse fluxo de líquido das criptas para as vilosidades proporciona um veículo aquoso para absorção de substâncias do quimo em contato com as vilosidades. Assim, a função primária do intestino delgado é absorver nutrientes e seus produtos digestivos para o sangue.

Mecanismo de Secreção de Fluido Aquoso. A secreção envolve pelo menos dois processos secretores ativos: (1) secreção ativa de íons cloreto nas criptas e (2) secreção ativa de íons bicarbonato. A secreção destes íons gera uma diferença de potencial elétrico que se constitui na força para a secreção de íons sódio. A secreção dos eletrólitos causa fluxo osmótico de água.

Enzimas Digestivas na Secreção do Intestino Delgado. As secreções do intestino delgado, coletadas sem fragmentos celulares, não possuem quase nenhuma enzima. Os enterócitos da mucosa, especialmente aqueles que cobrem as vilosidades, contêm de fato enzimas digestivas que digerem substâncias alimentares específicas *enquanto eles estão sendo absorvidos* através do epitélio. Estas enzimas são: (1) diversas *peptidases* para a hidrólise de pequenos peptídeos a aminoácidos; (2) quatro enzimas — *sucrase*, *maltase*, *isomaltase* e *lactase* — para hidrólise de dissacarídeos em monossacarídeos; e (3) pequenas quantidades de *lipase intestinal* para clivagem de gorduras neutras em glicerol e ácidos graxos.

As células epiteliais mais profundas nas criptas de Lieberkühn sofrem mitose contínua, e novas células migram da base das criptas em direção às pontas das vilosidades, reconstituindo o epitélio dos vilos e também formando novas enzimas digestivas. A medida

que as células dos vilos envelhecem, acabam por desprender-se nas secreções intestinais. O ciclo de vida de uma célula epitelial intestinal é de cerca de cinco dias. Esse rápido crescimento de novas células permite ainda o pronto reparo de escoriações que ocorrem na mucosa.

Regulação da Secreção do Intestino Delgado — Estímulos Locais

Os mais importantes processos de regulação da secreção do intestino delgado são reflexos nervosos entéricos locais, especialmente reflexos desencadeados por estímulos táteis ou irritantes do quimo sobre os intestinos.

Secreções do Intestino Grosso

Secreção de Muco. A mucosa do intestino grosso, assim como a do intestino delgado, tem muitas criptas de Lieberkühn; entretanto, ao contrário do intestino delgado, não há vilos. As células epiteliais não contêm quase nenhuma enzima. Elas consistem basicamente em células mucosas que secretam apenas muco. A secreção preponderante no intestino grosso é *muco*. Este muco contém quantidades moderadas de íons bicarbonato, secretados por algumas células epiteliais não-secretoras de muco. A taxa de secreção de muco é regulada principalmente pela estimulação tátil direta das células epiteliais que revestem o intestino grosso e por reflexos nervosos locais que estimulam as células mucosas nas criptas de Lieberkühn.

A estimulação dos *nervos pélvicos*, que emergem da medula espinal e que transportam a *inervação parassimpática* para a metade a dois terços distais do intestino grosso, também pode causar aumento considerável da secreção de muco, associada ao aumento na motilidade peristáltica do cólon, conforme discutido no Capítulo 63.

Durante a estimulação parassimpática intensa, muitas vezes causada por distúrbios emocionais, tanto muco pode ocasionalmente ser secretado no intestino grosso que a pessoa tem movimentos intestinais em períodos curtos, como a cada 30 minutos; o muco, nestas circunstâncias, contém pouco ou nenhum material fecal.

O muco no intestino grosso protege a parede intestinal contra escoriações, mas, além disso, proporciona um meio adesivo para o material fecal. Ademais, protege a parede intestinal da intensa atividade bacteriana que ocorre nas fezes, e, finalmente, o muco pelo pH alcalino (pH de 8,0 por conter bicarbonato de sódio) constituir uma barreira para impedir que os ácidos formados nas fezes ataquem a parede intestinal.

Diarréia Causada por Secreção Excessiva de Água e Eletrólitos em Resposta à Irritação. Sempre que um seg-

mento do intestino grosso torna-se intensamente irritado, como ocorre na presença de infecção bacteriana na *enterite*, a mucosa secreta quantidades de água e eletrólitos além do muco alcalino e viscoso normal. Isto serve para diluir os fatores irritantes e causar o movimento rápido das fezes na direção do ânus. O resultado é a *diarréia*, com perda de grandes quantidades de água e eletrólitos. Contudo a diarréia também elimina fatores irritativos, promovendo a recuperação mais rápida da doença.

Referências

- Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol* 62:535, 2000.
- Chiang JY: Bile acid regulation of hepatic physiology: III. Bile acids and nuclear receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284:G349, 2003.
- Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T: The gastrins: their production and biological activities. *Annu Rev Physiol* 63:119, 2001.
- Dockray GJ, Varro A, Dimaline R: Gastric endocrine cells: gene expression, processing, and targeting of active products. *Physiol Rev* 76:767, 1996.
- Flemstrom G, Isenberg JI: Gastroduodenal mucosal alkaline secretion and mucosal protection. *News Physiol Sci* 16:23, 2001.
- Fuchs M: Bile acid regulation of hepatic physiology: III. Regulation of bile acid synthesis: past progress and future challenges. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284:G551, 2003.
- Hocker M: Molecular mechanisms of gastrin-dependent gene regulation. *Ann N Y Acad Sci* 1014:97, 2004.
- Jass JR, Walsh MD: Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review. *J Cell Mol Med* 5:327, 2001.
- Johnson LR: *Gastrointestinal Physiology*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2001.
- Kidd JF, Thorn P: Intracellular Ca^{2+} and Cl^{-} channel activation in secretory cells. *Annu Rev Physiol* 62:493, 2000.
- Lee MG, Ahn W, Lee JA, Kim JY, et al: Coordination of pancreatic HCO_3^{-} secretion by protein-protein interaction between membrane transporters. *JOP* 2(4 Suppl):203, 2001.
- Marve GM: Nerves and hormones interact to control gallbladder function. *News Physiol Sci* 13:64, 1998.
- Portincasa P, Di Ciaula A, vanBerge-Henegouwen GP: Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep* 6:151, 2004.
- Russell DW: The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 72:137, 2003.
- Tandler B, Gresik EW, Nagato T, Phillips CJ: Secretion by striated ducts of mammalian major salivary glands: review from an ultrastructural, functional, and evolutionary perspective. *Anat Rec* 264:121, 2001.
- Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 83:633, 2003.

Williams JA: Intracellular signaling mechanisms activated by cholecystokinin-regulating synthesis and secretion of digestive enzymes in pancreatic acinar cells. *Annu Rev Physiol* 63:77,2001.

Zanner R, Gratzl M, Prinz C: Circle of life of secretory vesicles in gastric enterochromaffin-like cells. *Ann N Y Acad Sci* 971:389,2002.

Digestão e Absorção no Trato Gastrointestinal



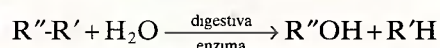
Os principais alimentos que sustentam a vida do corpo (com exceção de pequenas quantidades de substâncias como vitaminas e sais minerais) podem ser classificados como *carboidratos*, *gorduras* e *proteínas*. Em termos gerais, esses alimentos não podem ser absorvidos em suas formas naturais através da mucosa gastrointestinal e, por esta razão, são inúteis como nutrientes sem uma digestão preliminar. Assim, este capítulo discute

primeiramente os processos pelos quais carboidratos, gorduras e proteínas são digeridos em compostos que podem ser absorvidos e, em segundo lugar, os mecanismos pelos quais os produtos finais da digestão, bem como água, eletrólitos e outras substâncias, são absorvidos.

Digestão de Diversos Alimentos por Hidrólise

Hidrólise de Carboidratos. Quase todos os carboidratos da dieta são grandes *polissacarídeos* ou *dissacarídeos*, que são combinações de *monossacarídeos* ligados uns aos outros por *condensação*. Isto significa que um íon de hidrogênio (H^+) foi removido de um dos monossacarídeos, e um íon hidroxila ($-OH$) foi removido do outro. Os dois monossacarídeos combinam-se então nos locais de remoção, e os íons hidrogênio e hidroxila combinam-se para formar água (H_2O).

Quando os carboidratos são digeridos, o processo descrito acima é invertido e os carboidratos são convertidos a monossacarídeos. Enzimas específicas nos sucos digestivos do trato gastrointestinal catalisam a reintrodução dos íons hidrogênio e hidroxila, obtidos da água, nos polissacarídeos e, assim, separam os monossacarídeos. Este processo, denominado *hidrólise*, é o seguinte (no qual $R''-R'$ é um dissacarídeo):



Hidrólise de Gorduras. Quase todas as gorduras de uma dieta consistem em triglicerídeos (gorduras neutras), que são formadas por três moléculas de *ácidos graxos* condensadas com uma única molécula de *glicerol*. Durante a condensação, três moléculas de água são removidas.

A digestão de triglicerídeos consiste no processo inverso: as enzimas digestivas de gorduras reinserem três moléculas de água em uma molécula de triglicerídeo e, assim, separam as moléculas de ácido graxo do glicerol. Aqui, mais uma vez, o processo digestivo consiste em *hidrólise*.

Hidrólise de Proteínas. As proteínas são formadas por múltiplos ácidos graxos que se ligam por *ligações peptídicas*. Em cada ligação, um íon hidroxila foi removido de um aminoácido e um íon hidrogênio foi removido do outro; assim, os aminoácidos sucessivos na cadeia de proteína ligam-se também por condensação, e a digestão se dá por efeito inverso: hidrólise. Ou seja, as enzimas proteolíticas inserem de novo íons hidrogênio e hidroxila, das moléculas de água, nas moléculas de proteína, para clivá-las em seus aminoácidos constituintes.

Por conseguinte, a química da digestão é simples porque, no caso dos três tipos principais de alimentos, o mesmo processo básico de *hidrólise* está envolvido. A única diferença encontra-se nos tipos de enzimas necessárias para promover as reações de hidrólise para cada tipo de alimento.

Todas as enzimas digestivas são proteínas. Sua secreção por diferentes glândulas gastrointestinais foi discutida no Capítulo 64.

Digestão de Carboidratos

Carboidratos na Dieta Alimentar. Existem apenas três fontes principais de carboidratos na dieta humana normal. *Sacarose*, um dissacarídeo popularmente conhecido como açúcar de cana; *lactose*, um dissacarídeo encontrado no leite; e *amidos*, grandes polissacarídeos presentes em quase todos os alimentos de origem não-animal, particularmente nas batatas e nos diferentes tipos de grãos. Outros carboidratos ingeridos em menor quantidade são *amilose*, *glicogênio*, *álcool*, *ácido láctico*, *ácido pirúvico*, *pectinas*, *dextrinas* e quantidades ainda menores de *derivados de carboidratos nas carnes*.

A dieta contém ainda uma grande quantidade de celulose, que é um carboidrato. Entretanto, nenhuma enzima capaz de hidrolisar a celulose é secretada no trato digestivo humano. Consequentemente, a celulose não pode ser considerada um alimento para os seres humanos.

Digestão de Carboidratos na Boca e no Estômago. Quando o alimento é mastigado, mistura-se com a saliva, que contém a enzima digestiva *ptialina* (uma α -amilase), secretada principalmente pelas glândulas parótidas. Esta enzima hidrolisa o amido no dissacarídeo *maltose* e em outros pequenos polímeros de glicose, que contêm três a nove moléculas do monossacarídeo, conforme mostrado na Figura 65-1. O alimento, porém, permanece na boca apenas por um período de tempo curto, de maneira que não mais do que 5% dos amidos terão sofrido hidrólise até a deglutição do alimento.

Entretanto, a digestão do amido por vezes continua no corpo e no fundo do estômago por até uma hora antes de o alimento ser misturado às secreções estomacais. Então, a atividade da amilase salivar é bloqueada pelo ácido das secreções gástricas já que a amilase é essencialmente ina-

tiva como enzima quando o pH do meio cai abaixo de 4,0. Contudo, em média, antes de o alimento e da saliva estarem completamente misturados com as secreções gástricas, até 30% a 40% dos amidos terão sido hidrolisados para formar *maltose*.

Digestão de Carboidratos no Intestino Delgado

Digestão por Amilase Pancreática. A secreção pancreática, como a saliva, contém grande quantidade de α -amilase, que é quase idêntica, em termos de função, à α -amilase da saliva, mas muitas vezes mais potente. Portanto, 15 a 30 minutos depois de o quimo ser transferido do estômago para o duodeno e misturar-se com o suco pancreático, praticamente todos os carboidratos terão sido digeridos.

Em geral, os carboidratos são quase totalmente convertidos em *maltose* e/ou outros polímeros de glicose pequenos antes de irem além do duodeno ou do jejuno superior.

Hidrólise de Dissacarídeos e Pequenos Polímeros de Glicose em Monossacarídeos por Enzimas do Epitélio Intestinal.

Os enterócitos que revestem as vilosidades do intestino delgado contêm quatro enzimas (*lactase*, *sacarase*, *maltase* e α -*dextrinase*), que são capazes de separar os dissacarídeos lactose, sacarose e maltose, mais outros pequenos polímeros de glicose, nos seus monossacarídeos constituintes. Essas enzimas estão localizadas *nos enterócitos* que foram a *borda em escova das microvilosidades intestinais*, de maneira que os dissacarídeos são digeridos quando entram em contato com esses enterócitos.

A lactose divide-se em uma molécula de *galactose* e uma molécula de *glicose*. A sacarose divide-se em uma molécula de *frutose* e uma molécula de *glicose*. A maltose e outros polímeros de glicose pequenos dividem-se em *múltiplas moléculas de glicose*. Assim, os produtos finais da digestão de carboidratos são todos monossacarídeos hidrossolúveis que são absorvidos imediatamente pelo sangue portal.

Na dieta comum, que contém muito mais amidos do que todos os outros carboidratos combinados, a glicose representa mais de 80% dos produtos finais da digestão de carboidratos, enquanto a fração de galactose ou frutose raramente ultrapassa 10%.

As principais etapas da digestão de carboidratos estão resumidas na Figura 65-1.

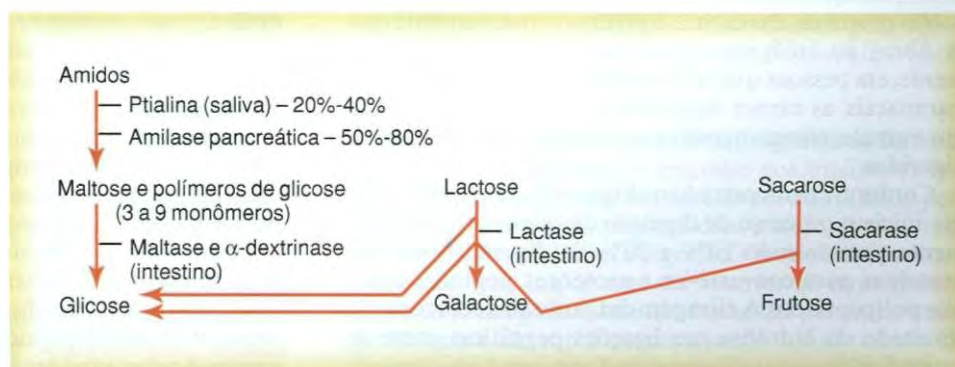
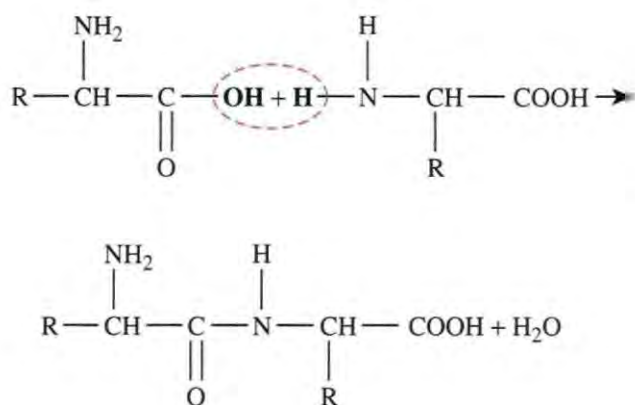


Figura 65-1

Digestão de carboidratos.

Digestão de Proteínas

Proteínas da Dieta. As proteínas da dieta são, em termos químicos, cadeias de aminoácidos conectadas por *ligações peptídicas*. A ligação peptídica é a seguinte:



As características de cada proteína são determinadas pelos tipos de aminoácidos que a compõem e pelas seqüências destes aminoácidos. As características físicas e químicas das diferentes proteínas nos tecidos humanos estão discutidas no Capítulo 69.

Digestão de Proteínas no Estômago. *Pepsina*, a importante enzima péptica do estômago, é mais ativa em um pH de 2,0 a 3,0 e é inativa em um pH acima de 5,0. Conseqüentemente, para que essa enzima tenha uma ação digestiva sobre a proteína, os sucos estomacais precisam ser ácidos. Conforme explicado no Capítulo 64, as glândulas gástricas secretam uma grande quantidade de ácido clorídrico. Este ácido clorídrico é secretado pelas células parietais (oxínticas) nas glândulas a um pH em torno de 0,8, até misturar-se aos conteúdos estomacais e às secreções das células glandulares não-oxínticas do estômago; o pH da mistura fica, então, entre 2,0 e 3,0, uma faixa favorável à atividade da pepsina.

Um dos aspectos importantes da digestão pela pepsina é a sua capacidade de digerir a proteína *colágeno*, uma proteína de tipo albuminóide, pouco afetada por outras enzimas digestivas. O colágeno é um importante constituinte do tecido conjuntivo celular das carnes; portanto, para que outras enzimas do trato digestivo digiram outras proteínas das carnes, é preciso primeiramente que as fibras de colágeno sejam digeridas. Conseqüentemente, em pessoas que não produzem pepsina nos sucos estomacais, as carnes ingeridas são menos processadas por outras enzimas digestivas e, portanto, podem ser mal digeridas.

Conforme demonstrado na Figura 65-2, a pepsina apenas inicia o processo de digestão das proteínas, normalmente promovendo 10% a 20% da digestão total das proteínas, para convertê-las a proteoses, peptonas e outros polipeptídeos. A clivagem das proteínas ocorre como resultado da hidrólise nas ligações peptídicas entre os aminoácidos.

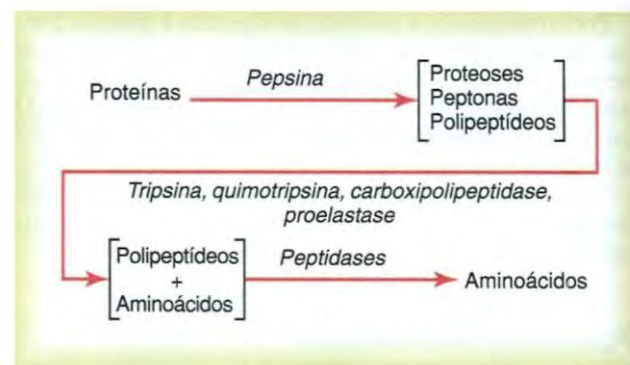


Figura 65-2

Digestão de proteínas.

Digestão de Proteínas por Secreções Pancreáticas. Grande parte da digestão das proteínas ocorre no intestino delgado superior, duodeno e jejuno, sob a influência de enzimas proteolíticas da secreção pancreática. Imediatamente ao entrar no intestino delgado provenientes do estômago, os produtos da degradação parcial das proteínas são atacados pelas principais enzimas proteolíticas pancreáticas: *tripsina*, *quimotripsina*, *carboxipolipeptidase* e *proelastase*, como mostrado na Figura 65-2.

Tanto a tripsina como a quimotripsina clivam as moléculas de proteína em pequenos polipeptídeos; a carboxipolipeptidase, então, libera aminoácidos individuais dos terminais carboxila dos polipeptídeos. A *proelastase*, por sua vez, é convertida em *elastase*, que então digere fibras de elastina, abundantes em carnes.

Apenas uma pequena porcentagem das proteínas é digerida completamente, até seus aminoácidos constituintes, pelos sucos pancreáticos. A maioria é digerida até dipeptídeos e tripeptídeos.

Digestão de Peptídeos por Peptidases nos Enterócitos que Revestem as Vilosidades do Intestino Delgado. O último estágio na digestão das proteínas no lúmen intestinal é feito pelos enterócitos que revestem as vilosidades do intestino delgado, especialmente no duodeno e no jejuno. Essas células possuem uma *borda em escova* que consiste em centenas de *microvilosidades* que se projetam da superfície de cada célula. Nas membranas de cada uma dessas microvilosidades encontram-se múltiplas *peptidases* que se projetam através das membranas para o exterior, onde entram em contato com os líquidos intestinais.

Dois tipos de peptidases são especialmente importantes — *aminopolipeptidase* e diversas *dipeptidases*. Elas prosseguem na hidrólise dos maiores polipeptídeos remanescentes em tripeptídeos e dipeptídeos e de uns poucos aminoácidos. Aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos são facilmente transportados através da membrana microvilar para o interior do enterócito.

Finalmente, no citosol do enterócito, estão várias outras peptidases específicas para os tipos entre aminoácidos que ainda não foram hidrolisados. Em minutos, praticamente todos os últimos dipeptídeos e tripeptídeos são digeridos a aminoácidos; estes, então, são transferidos para o sangue.

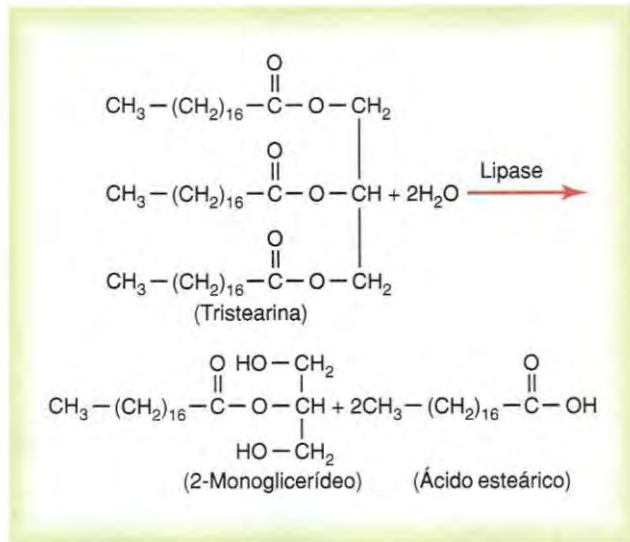


Figura 65-3

Hidrólise de gordura neutra catalisada por lipase.

Mais de 99% dos produtos finais da digestão das proteínas absorvidos são aminoácidos; raramente peptídeos e ainda mais raramente proteínas inteiras são absorvidas. Mesmo essas raríssimas moléculas de proteínas absorvidas inteiras podem, por vezes, causar sérios distúrbios alérgicos ou imunológicos, conforme discutido no Capítulo 34.

Digestão de Gorduras

Gorduras na Dieta. As gorduras mais abundantes da dieta são as gorduras neutras, também conhecidas como *triglicerídeos*; estes são formados por glicerol esterificado a três moléculas de ácidos graxos, como mostra a Figura 65-3. A gordura neutra é um dos principais constituintes dos alimentos de origem animal, mas muito mais rara nos alimentos de origem vegetal.

Na dieta usual existem também quantidades pequenas de fosfolípidios, colesterol e ésteres de colesterol. Os fosfolípidios e os ésteres de colesterol contêm ácido graxo e, portanto, podem ser considerados gorduras em si. O colesterol, no entanto, é um composto esteroide que não contém ácido graxo, mas exibe algumas das características químicas e físicas das gorduras; além disso, é derivado das gorduras e metabolizado como elas. Portanto, o colesterol é considerado, de um ponto de vista dietético, uma gordura.

Digestão de Gorduras no Intestino. Uma pequena quantidade de triglicerídeos é digerida *no estômago* pela *lipase lingual*, secretada pelas glândulas linguais na boca e deglutida com a saliva. Essa digestão é inferior a 10% e geralmente sem importância. Essencialmente, toda a digestão das gorduras ocorre no intestino delgado, conforme descrito a seguir.

Emulsificação da Gordura por Ácidos Biliares e Lecitina. A primeira etapa na digestão de gorduras é a quebra física

dos glóbulos de gordura em partículas pequenas, de maneira que as enzimas digestivas hidrossolúveis possam agir nas superfícies das partículas. Este processo é denominado *emulsificação da gordura* e começa pela agitação no estômago que mistura a gordura com os produtos da secreção gástrica.

Grande parte da emulsificação ocorre no duodeno sob a influência da *bile*, a secreção do fígado que não contém nenhuma enzima digestiva. A bile contém uma grande quantidade de *sais biliares*, assim como o fosfolípido *lecitina*. Ambos, *mas especialmente a lecitina*, são extremamente importantes para a emulsificação da gordura. As partes polares (os pontos da molécula que se ionizam na água) dos sais biliares e das moléculas de lecitina são altamente hidrossolúveis, enquanto grande parte das porções remanescentes de suas moléculas são lipossolúveis. As regiões lipossolúveis dessas moléculas ficam voltadas para a micela, e as regiões hidrofílicas projetam-se para a solução aquosa. Estas porções interagem com a água da solução reduzindo a tensão superficial e estabilizando a micela.

Com a redução na tensão superficial entre o lipídio e a solução aquosa, a agitação pode dividir a gota de gordura em muitas gotículas menores. Conseqüentemente, uma função importante dos sais biliares e da lecitina, principalmente da lecitina, é promover a fragmentação das gotas de gorduras em pequenos agregados supramoleculares. Essa ação é semelhante à de muitos detergentes amplamente usados em limpeza para remover gordura.

Com a redução do diâmetro dos glóbulos de gordura, a área superficial total aumenta bastante. Na medida em que os diâmetros médios das partículas de gordura no intestino após a emulsificação são inferiores a um micrômetro, isto representa um aumento de até 1.000 vezes na área superficial total da fase lipídica.

As enzimas lipases são compostos hidrossolúveis e podem atacar os glóbulos de gordura apenas em suas superfícies. Conseqüentemente, é fácil entender a importância dessa função detergente dos sais biliares e da lecitina na digestão das gorduras.

Digestão de Triglicerídeos pela Lipase Pancreática. A enzima mais importante para a digestão dos triglicerídeos é a *lipase pancreática*, presente em enormes quantidades no suco pancreático, suficientes para digerir em um minuto todos os triglicerídeos. Os enterócitos do intestino delgado contêm outra lipase, conhecida como *lipase entérica*, mas esta não é normalmente necessária.

Produtos Finais da Digestão de Gordura. Grande parte dos triglicerídeos na dieta são hidrolisados pela lipase pancreática em *ácidos graxos livres* e *2-monoglicerídeos*, como mostra a Figura 65-4.

O Papel dos Sais Biliares em Acelerar a Digestão de Gorduras — Formação de Micelas. A hidrólise dos triglicerídeos é uma reação química que depende de ação de massas; portanto, o acúmulo de monoglicerídeos e ácidos graxos, produtos da hidrólise, limita a digestão. Os sais biliares têm o papel adicional importante de remover os monoglicerídeos e os ácidos graxos das adjacências das partículas de digestão quase tão rapidamente quanto esses produtos da digestão são formados. Isto ocorre da seguinte maneira.

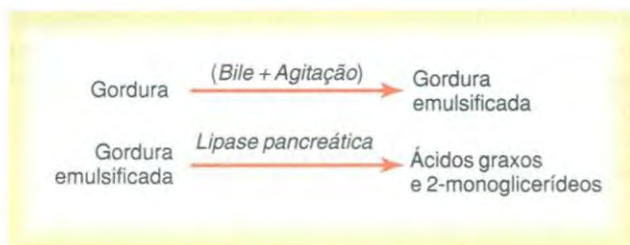


Figura 65-4

Digestão de gorduras.

Os sais biliares, quando em concentração elevada o suficiente na água, tendem a formar *micelas*, que são agregados cilíndricos com 3 a 6 nanômetros de diâmetro, compostos de 20 a 40 moléculas de sais biliares. As micelas se desenvolvem porque cada molécula de sal biliar é composta de um núcleo esterol altamente lipossolúvel e um grupo polar altamente hidrossolúvel. O núcleo esterol envolve os produtos da digestão das gorduras, formando um pequeno glóbulo de gordura no meio da micela resultante, com os grupos polares dos sais biliares se projetando para fora, para cobrir a superfície da micela. Como esses grupos polares têm cargas negativas, eles permitem que todo o glóbulo de micela se dissolva na água dos líquidos digestivos e permaneça em solução estável até a absorção da gordura, independentemente do grande tamanho da micela.

As micelas de sais biliares também são um meio de transporte, carregando monoglicerídeos e ácidos graxos, ambos os quais seriam, de outra maneira, relativamente insolúveis para a borda em escova das células epiteliais intestinais. Esses monoglicerídeos e ácidos graxos são absorvidos pelo sangue, como discutiremos posteriormente. As micelas, descarregadas dos produtos da digestão, retornam ao quimo para cumprir suas funções.

Digestão dos Ésteres de Colesterol e dos Fosfolipídios.

Grande parte do colesterol na dieta está sob a forma de ésteres de colesterol, combinações de colesterol livre e uma molécula de ácido graxo. Os fosfolipídios também contêm ácidos graxos nas suas moléculas. Tanto os ésteres de colesterol como os fosfolipídios são hidrolisados por duas outras lipases na secreção pancreática, que liberam ácidos graxos — a enzima *hidrolase de éster de colesterol*, que hidrolisa o éster de colesterol, e a *fosfolipase A₂*, que hidrolisa fosfolipídios.

As micelas dos sais biliares têm o mesmo papel no “carregamento” dos produtos da digestão de ésteres de colesterol e de fosfolipídios que têm no “carregamento” de monoglicerídeos e ácidos graxos livres. Na verdade, essencialmente nenhum colesterol é absorvido sem as micelas.

Princípios Básicos da Absorção Gastrointestinal

Sugerimos que o leitor revise os princípios básicos do transporte de substâncias através das membranas celulares discutidos em detalhes no Capítulo 4. Os parágrafos a



Figura 65-5

Corte longitudinal do intestino delgado, mostrando as válvulas coniventes recobertas por vilosidades.

seguir apresentam aplicações especializadas desses processos de transporte na absorção gastrointestinal.

Bases Anatômicas da Absorção

A quantidade total de líquido que deve ser absorvida a cada dia pelos intestinos é igual ao volume ingerido (cerca de 1,5 litro) mais o volume secretado nas diversas secreções gastrointestinais (cerca de 7 litros). Isto representa um total de 8 a 9 litros. Todo esse montante, menos cerca de 1,5 litro, é absorvido no intestino delgado. O que sobra, 1,5 litro, passa através da válvula ileocecal para o cólon todos os dias.

O estômago é uma área de pouca absorção no trato gastrointestinal, já que carece da vilosidade típica de membrana absorptiva, e também porque as junções entre as células epiteliais são de baixa permeabilidade. Apenas algumas poucas substâncias altamente lipossolúveis, tais como o álcool e alguns fármacos como a aspirina, são absorvidas em pequenas quantidades.

Superfície Absortiva das Vilosidades da Mucosa do Intestino Delgado.

A Figura 65-5 mostra a superfície absorptiva da mucosa do intestino delgado, com várias pregas, denominadas *válvulas coniventes* (ou *pregas de Kerckring*), que aumentam a área superficial da mucosa absorptiva em cerca de três vezes. Essas pregas estendem-se circularmente ao redor de grande parte do intestino e são especialmente bem desenvolvidas no duodeno e no jejuno, onde geralmente se projetam em até oito milímetros no lúmen.

Também localizadas na superfície epitelial por toda a extensão do intestino delgado, até a válvula ileocecal, há milhões de pequenas *vilosidades*, com cerca de um milímetro de altura, como mostrado nas superfícies das válvulas coniventes, na Figura 65-5, e em detalhe na Figura

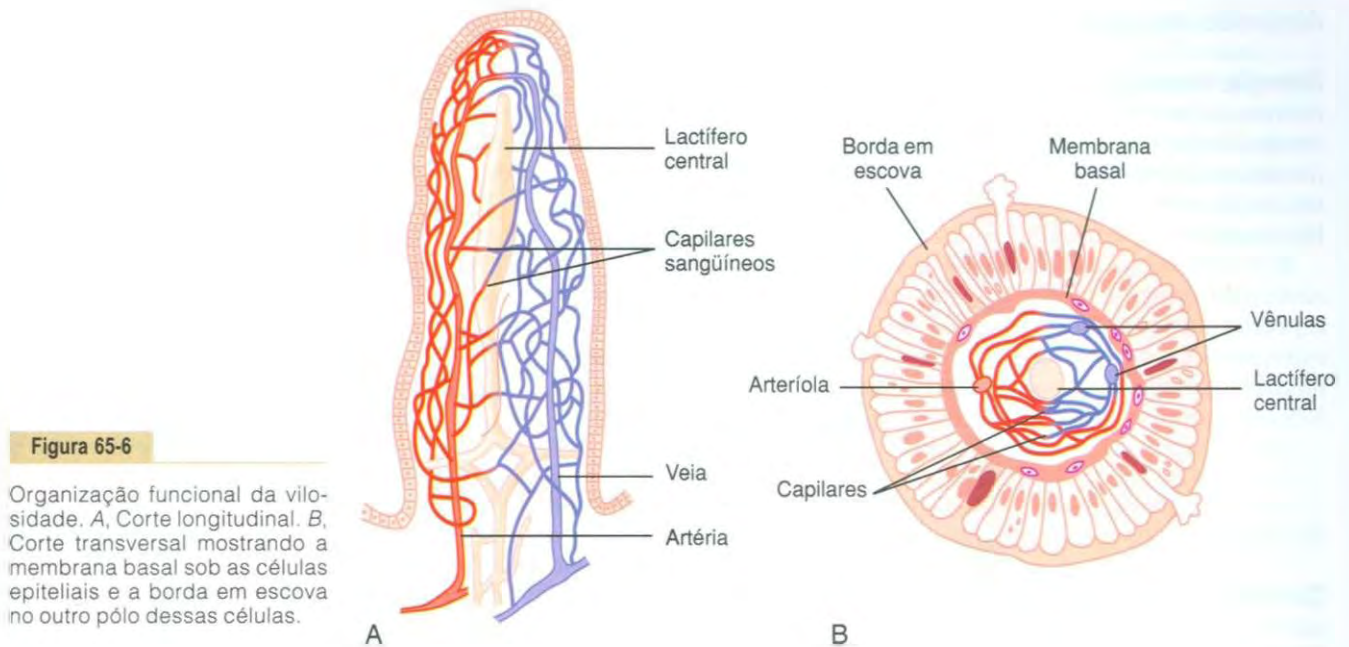


Figura 65-6

Organização funcional da vilosidade. A, Corte longitudinal. B, Corte transversal mostrando a membrana basal sob as células epiteliais e a borda em escova no outro pólo dessas células.

65-6. As vilosidades encontram-se tão próximas umas das outras no intestino delgado superior que fazem contato entre si, mas sua distribuição é menos profusa no intestino delgado distal. A presença de vilosidades na superfície mucosa aumenta a área absorptiva total em mais 10 vezes.

Por fim, cada célula epitelial intestinal nas vilosidades é caracterizada por uma *borda em escova*, consistindo em até 1.000 *microvilosidades* com 1 micrômetro de comprimento e 0,1 micrômetro de diâmetro, projetando-se na luz intestinal; essas microvilosidades são mostradas na fotomicrografia eletrônica da Figura 65-7. Isto aumenta a área superficial exposta aos materiais intestinais em pelo menos mais de 20 vezes.

Assim, a combinação das pregas de Kerckring, vilosidades e microvilosidades aumentam a área absorptiva total da mucosa em talvez 1.000 vezes, perfazendo uma área total imensa, de 250 metros quadrados ou mais para o intestino delgado — aproximadamente a área de uma quadra de tênis.

A Figura 65-6A mostra em corte longitudinal a organização geral da vilosidade, enfatizando (1) o arranjo vantajoso do sistema vascular para absorver líquido e material dissolvido para o sangue portal e (2) o arranjo dos vasos linfáticos "*lactíferos centrais*" para absorção para a linfa. A Figura 65-6B mostra um corte transversal da vilosidade, e a Figura 65-7 mostra muitas *vesículas pinocíticas* pequenas, que se formaram por invaginações da membrana dos enterócitos e contêm soluções absorvidas. Pequenas quantidades de substâncias são absorvidas por este processo de *pinocitose*.

Estendendo-se desde o citoplasma da célula epitelial para as microvilosidades da borda em escova, há filamentos de actina que se contraem ritmicamente, causando movimentos contínuos das microvilosidades e renovando o contato delas com o líquido na luz intestinal.

Absorção no Intestino Delgado

A absorção diária no intestino delgado consiste em várias centenas de gramas de carboidratos, 100 gramas ou mais de gordura, 50 a 100 gramas de aminoácidos, 50 a 100 gramas de íons e 7 a 8 litros de água. A *capacidade* absorptiva do intestino delgado normal é bem maior do que isso: até muitos quilogramas de carboidratos por dia, 500 gramas de gordura por dia, 500 a 700 gramas de proteínas por dia e 20 litros ou mais de água por dia. O intestino *grosso* pode absorver ainda mais água e íons, porém poucos nutrientes.

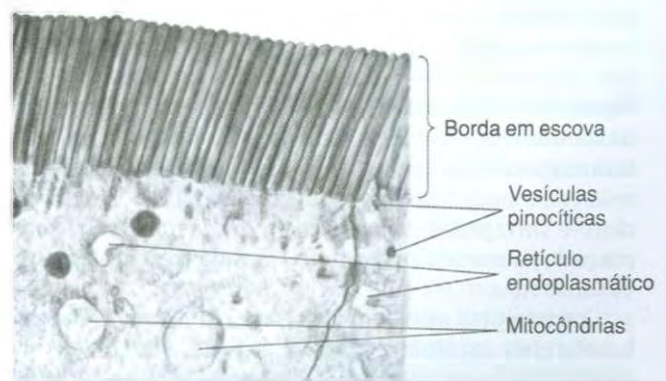


Figura 65-7

Borda em escova de uma célula epitelial gastrointestinal, mostrando vesículas pinocíticas absorvidas, mitocôndrias e o retículo endoplasmático imediatamente adjacente à borda em escova. (Cortesia do Dr. William Lockwood.)

Absorção de Água

Absorção Isosmótica. A água é transportada através da membrana intestinal inteiramente por *difusão*. A difusão obedece às leis usuais da osmose. Portanto, quando o quimo está suficientemente diluído, a água é absorvida através da mucosa intestinal pelo sangue das vilosidades inteiramente por osmose.

Por outro lado, a água pode também ser transportada na direção oposta — do plasma para o quimo. Isto ocorre especialmente quando soluções hiperosmóticas são descarregadas do estômago para o duodeno. Em questão de minutos, água suficiente será transferida por osmose para tornar o quimo isosmótico ao plasma.

Absorção de Íons

Transporte Ativo de Sódio. Vinte a 30 gramas de sódio são secretados nas secreções intestinais a cada dia. Além disso, uma pessoa ingere em média 5 a 8 gramas de sódio por dia. Portanto, para prevenir a perda líquida de sódio nas fezes, os intestinos precisam absorver 25 a 35 gramas de sódio por dia, o que é igual a cerca de um sétimo de todo o sódio presente no corpo.

Sempre que quantidades significativas de secreções intestinais forem perdidas para o meio exterior, como no caso da diarreia intensa, as reservas de sódio do corpo podem por vezes ser depletadas a níveis letais em questão de horas. Normalmente, entretanto, menos de 0,5% do sódio intestinal é perdido nas fezes a cada dia, já que o sódio é absorvido rapidamente através da mucosa intestinal. O sódio tem ainda um papel importante na absorção de açúcares e aminoácidos, como veremos em discussões subsequentes.

O mecanismo básico de absorção de sódio do intestino está mostrado na Figura 65-8. Os princípios deste mecanismo, discutidos no Capítulo 4, são também basicamente os mesmos da absorção de sódio pela vesícula biliar e pelos túbulos renais, como discutido no Capítulo 27.

A força motriz da absorção de sódio é dada pelo transporte ativo do íon das células epiteliais através das membranas basolaterais para os espaços paracelulares, o que está mostrado pelas setas vermelhas em destaque na Figura 65-8. Este transporte ativo requer energia, obtida da hidrólise do ATP pela enzima trifosfatase de adenosina na membrana celular (Cap. 4). Parte do sódio é absorvida em conjunto com íons cloreto; na verdade, os íons cloreto carregados negativamente movem-se pela diferença de potencial transepitelial “gerada” pelo transporte de íons sódio.

O transporte ativo de sódio através das membranas basolaterais da célula reduz a concentração de sódio dentro da célula a um valor baixo (cerca de 50 mEq/L), indicado na Figura 65-8. Como a concentração de sódio no quimo é de cerca de 142 mEq/L (*i. e.*, quase igual à do plasma), o sódio se move a favor deste gradiente de potencial eletroquímico, do quimo para o citoplasma da célula epitelial, através da borda em escova. Os íons sódio que

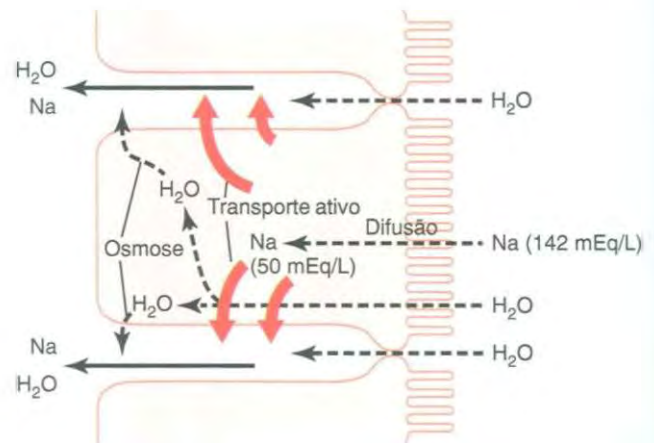


Figura 65-8

Absorção de sódio através do epitélio intestinal. Observe também a absorção osmótica de água — ou seja, a água “segue” o sódio através da membrana epitelial.

entram são transportados pelas células epiteliais para os espaços paracelulares.

Osmose da Água. O próximo passo no processo de transporte é o fluxo osmótico de água para os espaços paracelulares. Isto ocorre porque um gradiente osmótico foi criado pela concentração elevada de íons no espaço paracelular. Grande parte dessa osmose ocorre através das junções entre os bordos apicais das células epiteliais, mas muito ocorre também através das próprias células. A movimentação osmótica da água gera fluxo de líquido para e através dos espaços paracelulares e, por fim, para o sangue circulante na vilosidade.

A Aldosterona Intensifica muito a Absorção de Sódio. Quando uma pessoa se desidrata, grandes quantidades de aldosterona são secretadas pelos córtices das glândulas adrenais. Dentro de uma a três horas, essa aldosterona causa ativação dos mecanismos de transporte e de enzimas associadas à absorção de sódio pelo epitélio intestinal. A maior absorção de sódio, por sua vez, aumenta absorção de íons cloreto, água e de outras substâncias.

Este efeito da aldosterona é especialmente importante no cólon, já que na vigência dele não há praticamente nenhuma perda de cloreto de sódio nas fezes e também pouca perda hídrica. Assim, a função da aldosterona no trato intestinal é a mesma que ela exerce nos túbulos renais, que também serve para a conservação de cloreto de sódio e água no corpo nos casos de desidratação.

Absorção de Íons Cloreto no Duodeno e no Jejun. Na parte superior do intestino delgado, a absorção de íons cloreto é rápida e se dá principalmente por eletrodifusão — a absorção de íons sódio através do epitélio gera diferença de potencial elétrico transepitelial, e os íons cloreto movem-se neste gradiente elétrico, em proporção estequiométrica com os íons sódio.

Absorção de Íons Bicarbonato no Duodeno e no Jejun. Com frequência, grandes quantidades de íons bicarbonato precisam ser reabsorvidas do intestino delgado superior, já que grandes quantidades de íons bicarbonato foram secretadas para o duodeno, tanto na secreção pancreática quando na biliar. O íon bicarbonato é absorvido de maneira indireta: quando íons sódio são absorvidos, quantidades moderadas de íons hidrogênio são secretadas no lúmen intestinal, em troca de parte do sódio. Esses íons hidrogênio, por sua vez, combinam-se com os íons bicarbonato formando ácido carbônico (H_2CO_3), que então se dissocia formando água e dióxido de carbono. A água permanece como parte do quimo nos intestinos, mas o dióxido de carbono é prontamente absorvido no sangue e subsequente expirado pelos pulmões. Esta é a chamada “absorção ativa de íons bicarbonato”. Trata-se do mesmo mecanismo que ocorre nos túbulos renais.

Secreção de Íons Bicarbonato no Íleo e no Intestino Grosso — Absorção Simultânea de Íons Cloreto

As células epiteliais nas vilosidades do íleo, bem como em toda a superfície do intestino grosso, têm uma capacidade de secretar íons bicarbonato em troca de íons cloreto, que são reabsorvidos. Isto é importante porque provê íons bicarbonato alcalinos, que neutralizam os produtos ácidos formados pelas bactérias no intestino grosso.

Secreção Extrema de Íons Cloreto, Íons Sódio e Água pelo Epitélio do Intestino Grosso em Alguns Tipos de Diarréia. Nos espaços profundos entre as pregas epiteliais intestinais há células epiteliais imaturas que se dividem continuamente para formar novas células epiteliais. Estas migram para as regiões superficiais dos intestinos. Enquanto ainda na profundidade das dobras, as células epiteliais secretam cloreto de sódio e água para o lúmen intestinal. Esta secreção, por sua vez, é reabsorvida pelas células epiteliais maduras, mais superficiais.

As toxinas da cólera e de alguns outros tipos de bactérias que causam a diarréia podem estimular a secreção nas dobras de tal maneira que esta secreção muitas vezes excede largamente a capacidade absorptiva, causando a perda de cinco a 10 litros de água e cloreto de sódio como *diarréia* por dia. Dentro de um a cinco dias, muitos pacientes gravemente afetados morrem devido à perda hídrica.

A secreção diarréica extrema é desencadeada por uma toxina da cólera nas células epiteliais. Isso estimula a formação excessiva de monofosfato cíclico de adenosina, que abre um grande número de canais para cloreto, com secreção intensa do ânion para as criptas intestinais. A secreção de sódio é também estimulada. A secreção de cloreto de sódio provoca osmose da água. O excesso de líquido, eliminado nas fezes, elimina grande parte das bactérias, sendo interessante no combate da doença. Contudo, pela desidratação que causa, pode ser, em si, fatal. Na maioria dos casos, a vida de uma vítima de cólera pode ser salva pela administração de imensas quantidades de solução de cloreto de sódio que compensem a perda.

Absorção de Outros Íons. Os íons cálcio são absorvidos ativamente pelo sangue principalmente no duodeno, e a absorção é bem controlada, de maneira a suprir exatamente a necessidade diária de cálcio do corpo. Um importante fator de controle da absorção de cálcio é o *hormônio paratiróideo* secretado pelas glândulas paratireóides; e outro fator importante é a *vitamina D*. O hormônio paratiróideo ativa a vitamina D, e esta intensifica bastante a absorção de cálcio. Esses efeitos são discutidos no Capítulo 79.

Íons ferro são também ativamente absorvidos pelo intestino delgado. Os princípios da absorção de ferro e da regulação dessa absorção em relação às necessidades do organismo, principalmente para a formação de hemoglobina, são discutidos no Capítulo 32.

Íons potássio, magnésio, fosfato e provavelmente *outros íons* também podem ser absorvidos ativamente através da mucosa intestinal. Em termos gerais, os íons monovalentes são absorvidos com facilidade e em grandes quantidades. Por outro lado, os íons bivalentes normalmente são absorvidos em pequenas quantidades; por exemplo, a absorção máxima de íons cálcio é de apenas 1/50 da absorção normal de íons sódio. Felizmente, o organismo só necessita diariamente em condições normais, de pequenas quantidades de íons bivalentes.

Absorção de Nutrientes

Absorção de Carboidratos

Essencialmente todos os carboidratos nos alimentos são absorvidos sob a forma de monossacarídeos; apenas uma pequena fração é absorvida como dissacarídeos e quase nada de polissacarídeos maiores é absorvido. O mais abundante dos monossacarídeos absorvidos é a *glicose*, normalmente responsável por mais de 80% das calorias absorvidas sob a forma de carboidratos. A razão é que a glicose é o produto final da digestão do carboidrato mais abundante na dieta — os amidos. Os outros 20% de monossacarídeos absorvidos são *galactose* e *frutose*; a galactose é derivada do leite e a frutose é um dos monossacarídeos do açúcar de cana.

Praticamente todos os monossacarídeos são absorvidos por um processo de transporte ativo. Discutiremos primeiro a absorção de glicose.

A Glicose é Transportada por um Mecanismo de Co-transporte com o Sódio. Na ausência de transporte de sódio através da membrana intestinal, quase nenhuma glicose é absorvida. A razão é que a absorção de glicose ocorre em um processo de co-transporte com o sódio.

Existem dois estágios no transporte de *sódio* através da membrana intestinal. O primeiro é o transporte ativo de íons sódio através das membranas basolaterais das células epiteliais intestinais para o sangue, que reduz a concentração de sódio nas células epiteliais. Em segundo lugar, a diferença de concentração promove o fluxo de sódio do lúmen intestinal, através da borda em escova das células epiteliais, para o interior da célula por um processo de *difusão facilitada*. Isto é, o íon sódio combina-se com uma *proteína transportadora*, mas esta proteína transportadora não transportará o sódio para o interior

da célula sem que outras substâncias, como por exemplo a glicose, também se liguem ao transportador. Com a ligação do sódio e da glicose, o transportador transporta ambos, simultaneamente, para o interior da célula. A diferença de concentração do sódio fornece a energia para o transporte de glicose para o interior da célula, contra diferenças de concentração. Uma vez na célula epitelial, outras proteínas transportadoras facilitam a difusão da glicose através da membrana basolateral para o espaço extracelular e daí para o sangue.

Em suma, é o transporte ativo de sódio através das membranas basolaterais das células do epitélio intestinal, por uma bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, que proporciona a força motriz para mover a glicose também através das membranas.

Absorção de Outros Monossacarídeos. A galactose é transportada por um mecanismo exatamente igual ao da glicose. Por outro lado, o transporte de frutose não ocorre pelo mecanismo de co-transporte com sódio. A frutose é transportada por difusão facilitada não acoplada ao sódio através do epitélio intestinal.

Grande parte da frutose, ao entrar na célula, é fosforilada e então convertida a glicose, e como glicose é transportada para o sangue. A taxa de transporte da frutose é de cerca da metade das taxas de transporte da glicose ou da galactose.

Absorção de Proteínas

Como explicado anteriormente neste capítulo, as proteínas, depois da digestão, são absorvidas através das membranas luminais das células do epitélio intestinal sob a forma de dipeptídeos, tripeptídeos e alguns aminoácidos livres. A energia para este transporte é suprida por um mecanismo de co-transporte com o sódio, à semelhança do co-transporte de sódio com a glicose. A maioria das moléculas de peptídeos ou aminoácidos liga-se nas membranas da microvilosidade da célula com uma proteína transportadora específica que requer ligação de sódio para que o transporte ocorra. A energia do gradiente de sódio é, em parte, transferida para o gradiente de concentração do aminoácido ou peptídeo, que se estabelece pelo transportador. Isto é chamado de *co-transporte* (ou *transporte ativo secundário*) de aminoácidos e peptídeos. Alguns aminoácidos não usam o mecanismo de co-transporte com o sódio, mas são transportados por proteínas transportadoras da membrana especiais da mesma maneira que a frutose é transportada, por difusão facilitada.

Pelo menos cinco tipos de proteínas transportadoras para o transporte de aminoácidos e peptídeos foram encontradas nas membranas luminais das células do epitélio intestinal. Essa multiplicidade de proteínas transportadoras é necessária por causa da diversidade de propriedades químicas de aminoácidos e peptídeos.

Absorção de Gorduras

Anteriormente, neste capítulo, comentamos que, quando as gorduras são digeridas formando monoglicerídeos e ácidos graxos livres, estes produtos finais da digestão são imediatamente incorporados nas *micelas de sais biliares*.

As dimensões dessas micelas são de apenas 3 a 6 nanômetros em diâmetro, e devido à sua carga elevada na porção externa, elas são solúveis no quimo. Desta forma, os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres são carregados para a borda em escova das células intestinais. As micelas penetram nos espaços entre os vilos em constante movimento. Os monoglicerídeos e os ácidos graxos difundem-se das micelas para as membranas das células epiteliais, o que é possível porque os lipídios são também solúveis na membrana da célula epitelial. As micelas de sais biliares continuam no quimo, onde são reutilizadas para a incorporação dos produtos da digestão de gorduras.

As micelas, portanto, realizam uma função “carreadora” importante para a absorção de gordura. Na presença de uma abundância de micelas de sais biliares, aproximadamente 97% da gordura é absorvida; na ausência delas, a absorção é de apenas 40% a 50%.

Depois de entrar na célula epitelial, os ácidos graxos e os monoglicerídeos são captados pelo retículo endoplasmático liso da célula; aqui, são usados para formar novos triglicerídeos que serão, sob a forma de *quilomícrons*, transferidos para os lactíferos das vilosidades. Pelo ducto linfático torácico, os quilomícrons são transferidos para o sangue circulante.

Absorção de Ácidos Graxos Direta pelo Sangue Portal.

Pequenas quantidades de ácidos graxos de cadeias curta e média, como aqueles da gordura do leite, são absorvidas diretamente pelo sangue portal em vez de serem convertidas em triglicerídeos e transferidas para a linfa. A causa dessa diferença entre a absorção de ácidos graxos de cadeias curta e longa é que os de cadeia curta são mais hidrossolúveis e, em grande parte, não são convertidos a triglicerídeos pelo retículo endoplasmático. Estas características levam à difusão desses ácidos graxos de cadeia curta das células do epitélio intestinal diretamente para o sangue no capilar das vilosidades intestinais.

Absorção no Intestino Grosso: Formação de Fezes

Cerca de 1.500 mililitros de quimo passam normalmente através da válvula ileocecal para o intestino grosso a cada dia. Grande parte da água e dos eletrólitos nesse quimo é absorvida no cólon, sobrando menos de 100 mililitros de líquido para serem excretados nas fezes. Além disso, praticamente todos os íons são absorvidos, e apenas de um a cinco miliequivalentes de íons sódio e de cloreto são eliminados nas fezes.

Grande parte da absorção no intestino grosso se dá na metade proximal do cólon, o que confere a esta porção o nome de *cólon absorvivo*, enquanto o cólon distal funciona principalmente no armazenamento das fezes até o momento propício para a sua excreção e, portanto, é denominado *cólon de armazenamento*.

Absorção e Secreção de Eletrólitos e Água. A mucosa do intestino grosso, como a do intestino delgado, tem uma

capacidade elevada de absorver ativamente sódio, e a diferença de potencial elétrico gerado pela absorção do sódio promove absorção de cloreto. Os complexos juncionais entre as células epiteliais do grande epitélio intestinal são muito menos permeáveis que os do intestino delgado. Isto evita retrodifusão significativa de íons através dessas junções, permitindo, assim, que a mucosa do intestino grosso absorva íons sódio contra um gradiente de concentração bem maior, diferentemente do que ocorre no intestino delgado. Isto é especialmente verdadeiro na presença da aldosterona, porque o hormônio intensifica bastante a capacidade de transporte de sódio.

Além disso, como ocorre na porção distal do intestino delgado, a mucosa do intestino grosso secreta *íons bicarbonato* enquanto absorve simultaneamente um número igual de íons cloreto, em um processo de transporte por permuta que já foi descrito anteriormente. O bicarbonato ajuda a neutralizar os produtos finais ácidos da ação bacteriana no intestino grosso.

A absorção de íons sódio e cloreto cria um gradiente osmótico através da mucosa do intestino grosso, o que, por sua vez, leva à absorção de água.

Capacidade de Absorção Máxima do Intestino Grosso. O intestino grosso consegue absorver um máximo de cinco a oito litros de líquido e eletrólitos por dia. Quando a quantidade total que entra no intestino grosso, através da válvula ileocecal ou pela secreção pelo próprio intestino grosso, ultrapassa essa quantidade, o excesso aparece nas fezes como diarreia. Como observado anteriormente neste capítulo, toxinas da cólera ou de outras infecções bacterianas muitas vezes fazem com que as criptas no íleo terminal e no intestino grosso secretem 10 litros ou mais de líquido por dia, levando a uma diarreia grave e por vezes fatal.

Ação Bacteriana no Cólon. *Numerosas bactérias, especialmente bacilos, estão normalmente presentes no cólon absorvivo.* Estes bacilos são capazes de digerir pequenas quantidades de celulose, proporcionando, assim, algumas calorias de nutrição extra para o corpo. Nos animais herbívoros, essa fonte de energia é significativa, embora seja de importância negligível nos seres humanos.

Outras substâncias formadas como resultado da atividade bacteriana são: a vitamina K, vitamina B₁₂, tiamina, riboflavina e diversos gases que contribuem para *flatulência*, especialmente dióxido de carbono, gás hidrogênio e metano. A vitamina K formada pela atividade bacteriana é especialmente importante porque a quantidade dessa vitamina nos alimentos ingeridos diariamente em geral é insuficiente para manter a coagulação sanguínea adequada.

Composição das Fezes. As fezes são compostas normalmente de três quartos de água e um quarto de matéria sólida que, por sua vez, é composta por 30% de bactérias mortas, 10% a 20% de gordura, 10% a 20% de matéria inorgânica, 2% a 3% de proteínas e 30% de restos indigeridos dos alimentos e constituintes secos dos sucos digestivos, tais como pigmento da bile e células epiteliais degradadas. A cor marrom das fezes é causada por *esterco-*

bilina e urobilina, derivadas da bilirrubina. O odor é causado principalmente por produtos da ação bacteriana; esses produtos variam de uma pessoa para outra, dependendo da flora bacteriana colônica de cada pessoa e do tipo de alimento ingerido. Os verdadeiros produtos odoríferos incluem *indol, escatol, mercaptanas e sulfeto de hidrogênio*.

Referências

- Adibi SA: Regulation of expression of the intestinal oligopeptide transporter (Pept-1) in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 285:G779, 2003.
- Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol* 62:535, 2000.
- Daniel H: Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol* 66:361, 2004.
- Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A: Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 18:479, 2003.
- Ferraris RP, Diamond J: Regulation of intestinal sugar transport. *Physiol Rev* 77:257, 1997.
- Field M: Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* 111:931, 2003.
- Greig E, Sandle GI: Diarrhea in ulcerative colitis. The role of altered colonic sodium transport. *Ann N Y Acad Sci* 915:327, 2000.
- Hershberg RM: The epithelial cell cytoskeleton and intracellular trafficking. V. Polarized compartmentalization of antigen processing and Toll-like receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G833, 2002.
- Johnson LR: *Gastrointestinal Physiology*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2001.
- Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ: Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 126:322, 2004.
- Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev* 82:245, 2002.
- Meier PJ, Stieger B: Bile salt transporters. *Annu Rev Physiol* 64:635, 2002.
- Pacha J: Development of intestinal transport function in mammals. *Physiol Rev* 80:1633, 2000.
- Pappenheimer JR: Intestinal absorption of hexoses and amino acids: from apical cytosol to villus capillaries. *J Membr Biol* 184:233, 2001.
- Peng JB, Brown EM, Hediger MA: Apical entry channels in calcium-transporting epithelia. *News Physiol Sci* 18:158, 2003.
- Reuss L: One-hundred years of inquiry: the mechanism of glucose absorption in the intestine. *Annu Rev Physiol* 62:939, 2000.
- Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol* 64:877, 2002.
- Rothman S, Liebow C, Isenman L: Conservation of digestive enzymes. *Physiol Rev* 82:1, 2002.
- Said HM: Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water-soluble vitamins. *Annu Rev Physiol* 2004;66:419-46.

Stevens CE, Hume ID: Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients. *Physiol Rev* 78:393, 1998.

Topping DL, Clifton PM: Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 81:1031, 2001.

Fisiologia dos Distúrbios Gastrointestinais



A terapia eficaz para a maioria dos distúrbios gastrointestinais depende do conhecimento básico da fisiologia gastrointestinal. A finalidade deste capítulo, portanto, é discutir alguns tipos representativos de disfunção gastrointestinal que tenham bases fisiológicas ou consequências especiais.

Distúrbios da Deglutição e do Esôfago

Paralisia do Mecanismo de Deglutição. A lesão do 5º, 9º ou 10º nervos cranianos pode causar paralisia de partes significativas do mecanismo da deglutição. Igualmente, algumas doenças, como a *poliomielite* ou a *encefalite*, podem impedir a deglutição normal por lesão do centro da deglutição no tronco cerebral. Finalmente, a paralisia dos músculos da deglutição, como ocorre na *distrofia muscular* ou na insuficiência de transmissão neuromuscular na *miastenia grave* ou no *botulismo*, também pode impedir a deglutição normal.

Quando o mecanismo da deglutição está parcial ou totalmente paralisado, as anormalidades que podem ocorrer incluem: (1) abolição completa do ato da deglutição, (2) falha da glote em se fechar, de modo que o alimento entra nos pulmões em vez de passar ao esôfago e (3) falha do palato mole e da úvula em fecharem as narinas posteriores, de modo que o alimento reflui para o nariz durante a deglutição.

Uma das circunstâncias mais graves de paralisia do mecanismo da deglutição ocorre quando os pacientes estão sob anestesia profunda. Muitas vezes, na mesa de cirurgia, vomitam grande quantidade de material do estômago na faringe; depois, em lugar de deglutir o material novamente, simplesmente aspiram-no para a traquéia porque o anestésico bloqueou o mecanismo reflexo da deglutição. Em decorrência, tais pacientes ocasionalmente se asfixiam até a morte com seu próprio vômito.

Acalasia e Megaesôfago. A *acalasia* é uma patologia na qual o esfíncter esofágico inferior não se relaxa durante a deglutição. Em decorrência, o alimento deglutido não passa do esôfago para o estômago. Estudos da patologia têm mostrado lesão da rede neural do plexo mientérico nos dois terços inferiores do esôfago. Como resultado, a musculatura do esôfago inferior permanece espasticamente contraída, e o plexo mientérico perde sua capacidade de transmitir um sinal que cause “relaxamento receptivo” do esfíncter gastroesofágico quando o alimento se aproxima deste esfíncter durante a deglutição.

Quando a *acalasia* se torna grave, o esôfago não consegue esvaziar o alimento deglutido no estômago por muitas horas. Durante meses e anos, o esôfago dilata-se enormemente até que chegue a reter um litro de alimento, que se putrefaz por microrganismos durante os longos períodos de estase esofágica. A infecção também pode causar ulceração da mucosa do esôfago, algumas vezes levando à dor subesternal intensa ou até à ruptura e morte. Pode-se obter considerável benefício pelo estiramento da extremidade inferior do esôfago por meio de um balão inflado na extremidade de uma sonda esofágica deglutida. Antiespasmódicos (drogas que relaxam a musculatura lisa) também podem ser úteis.

Distúrbios do Estômago

Gastrite — Inflamação da Mucosa Gástrica. Gastrite crônica leve a moderada é extremamente comum na população como um todo, especialmente nos anos da meia-idade à terceira idade.

A inflamação da gastrite pode ser apenas superficial e, portanto, não muito perigosa, ou pode penetrar profundamente a mucosa gástrica, e em casos de longa duração causar atrofia quase completa da mucosa gástrica. Em alguns casos, a gastrite pode ser aguda e intensa, com escoriação ulcerativa da mucosa gástrica pelas próprias secreções do estômago.

A pesquisa sugere que grande parte dos casos de gastrite é causada por infecção bacteriana crônica da mucosa gástrica. Isto costuma ser tratado com sucesso por um esquema intensivo de terapia antibacteriana.

Ademais, certas substâncias irritativas ingeridas podem ser especialmente prejudiciais para a barreira protetora da mucosa gástrica — isto é, às glândulas mucosas e às junções epiteliais de baixa permeabilidade entre as células de revestimento gástrico — muitas vezes levando à gastrite aguda ou crônica grave. Duas das substâncias mais comuns são o álcool e a aspirina.

Barreira Gástrica e Sua Penetração na Gastrite. A absorção de alimento do estômago diretamente para o sangue normalmente é discreta. Este baixo nível de absorção se deve principalmente a duas características específicas da mucosa gástrica: (1) ela é revestida por células mucosas altamente resistentes que secretam um muco viscoso e aderente e (2) as junções entre as células epiteliais adjacentes são de baixa permeabilidade. Estas constituem a chamada “barreira gástrica”.

A barreira gástrica normalmente reduz a difusão, de modo que até os íons hidrogênio em concentração no suco gástrico, em média 100.000 vezes maior que no plasma, quase nunca alcançam a membrana epitelial em quantidade que ameace a sua integridade. Na gastrite, a permeabilidade da barreira aumenta grandemente. Os íons hidrogênio então se difundem até o epitélio gástrico, provocando lesão e levando a um ciclo vicioso de destruição progressiva e atrofia da mucosa gástrica. Isso também torna a mucosa suscetível à digestão pelas enzimas digestivas pépticas, com desenvolvimento de *úlcera gástrica*.

Atrofia Gástrica. Em muitas pessoas que têm gastrite crônica, a mucosa se atrofia gradualmente com redução até a supressão completa da secreção digestiva das glândulas gástricas. Há também evidências de que algumas pessoas desenvolvam auto-imunidade contra a mucosa gástrica, o que leva também à atrofia gástrica. A perda de secreções gástricas na atrofia leva à *acloridria* e, ocasionalmente, à *anemia perniciosa*.

Acloridria (e Hipocloridria). *Acloridria* significa simplesmente que o estômago deixa de secretar ácido clorídrico; é diagnosticada quando o pH mínimo das secreções gástricas é de 6,5 sob estimulação máxima. *Hipocloridria* significa diminuição da secreção ácida. Quando o ácido não é secretado, a pepsina geralmente não é secretada; mesmo quando o é, a falta de ácido impede sua atividade porque a pepsina exige um meio ácido.

Anemia Perniciosa na Atrofia Gástrica. A anemia perniciosa está associada à atrofia gástrica e à acloridria. As secreções gástricas normais contêm uma glicoproteína chamada de *fator intrínseco*, secretada pelas mesmas células parietais secretoras do ácido clorídrico. O fator intrínseco é necessário para a absorção adequada de vitamina B₁₂ no íleo. O fator intrínseco combina-se com a vitamina B₁₂ no estômago e a protege da degradação química ao

passar pelo intestino delgado. Quando o complexo fator intrínseco-vitamina B₁₂ chega ao íleo terminal, o fator intrínseco se liga aos receptores na superfície epitelial do íleo, o que promove a absorção da vitamina B₁₂.

Na ausência de fator intrínseco, somente cerca de 1/50 da vitamina B₁₂ é absorvida. Sem o fator intrínseco, a quantidade adequada de vitamina B₁₂ nos alimentos não fica disponível para fazer com que eritrócitos jovens e recém-formados amadureçam na medula óssea. O resultado é a *anemia perniciosa*, discutida em mais detalhes no Capítulo 32.

Úlcera Péptica

Uma úlcera péptica é uma área de lesão na mucosa gástrica ou intestinal, causada principalmente pela ação digestiva do suco gástrico ou das secreções no intestino delgado superior. A Figura 66-1 mostra os pontos, no trato gastrointestinal, em que as úlceras pépticas ocorrem mais frequentemente; a área de lesões mais frequentes é a do piloro. As úlceras pépticas também ocorrem com frequência ao longo da pequena curvatura na extremidade antral do estômago ou, mais raramente, na extremidade inferior do esôfago, para onde o suco gástrico frequentemente reflui. Um tipo de úlcera péptica chamada de *úlcera marginal* também ocorre frequentemente nas incisões cirúrgicas, como, por exemplo, na gastrojejunostomia, entre o estômago e o jejuno.

Causa Básica da Ulceração Péptica. A causa comum da úlcera péptica é o *desequilíbrio* entre a taxa de secreção de suco gástrico e o grau de proteção dado (1) pela barreira da mucosa gastroduodenal e (2) pela neutralização do ácido gástrico pelos sucos duodenais. Deve ser lembrado que todas as áreas normalmente expostas ao suco gástrico são bem supridas de glândulas mucosas, como as glândulas mucosas compostas no esôfago inferior, o revestimento por células mucosas da mucosa gástrica, as células cervicais mucosas das glândulas gástricas, as glândulas pilóricas profundas que secretam principalmente muco, e, finalmente, as glândulas de Brunner da parte superior do duodeno, que secretam um muco altamente alcalino.

Além da proteção da mucosa pelo muco, o duodeno é protegido pela *alcalinidade das secreções do intestino del-*

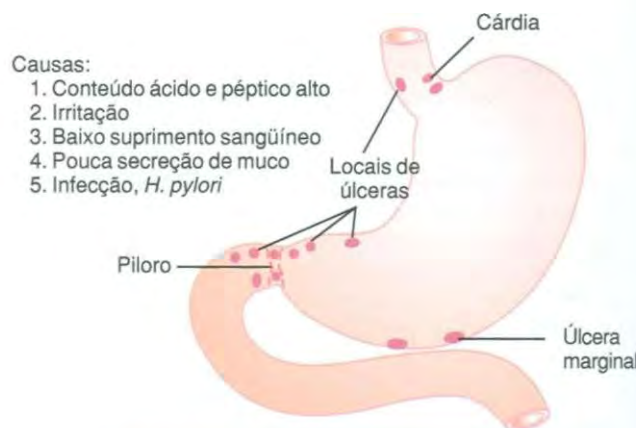


Figura 66-1

Úlcera péptica. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

gado. Especialmente importante é a *secreção pancreática*, que contém grandes quantidades de bicarbonato de sódio que neutralizam o ácido clorídrico do suco gástrico e inativa a pepsina, impedindo a digestão da mucosa. Ademais, grandes quantidades de íons bicarbonato estão: (1) nas secreções das grandes glândulas de Brunner na parede duodenal e (2) na bile que vem do fígado.

Finalmente, dois mecanismos de controle por *feedback* normalmente asseguram que esta neutralização do suco gástrico seja completa:

1. Quando um excesso de ácido entra no duodeno, isto reflexamente inibe a secreção gástrica e o peristaltismo no estômago, seja por reflexos nervosos ou por *feedback* hormonal, diminuindo assim a taxa de esvaziamento gástrico.
2. A presença de ácido no intestino delgado libera *secretina* da mucosa intestinal para o sangue e esta estimula o pâncreas a secretar suco pancreático com concentração alta de bicarbonato de sódio; o bicarbonato de sódio neutraliza o ácido.

Portanto, uma úlcera péptica pode ser causada de dois modos: (1) excesso de secreção de ácido e de pepsina pela mucosa gástrica ou (2) diminuição da capacidade da barreira mucosa duodenal de proteger contra a digestão pela secreção ácido-pepsina do estômago.

Causas Específicas de Úlcera Péptica no Ser Humano

Infecção Bacteriana por *Helicobacter pylori* Rompe a Barreira Mucosa Gastroduodenal. Muitos pacientes com úlcera péptica demonstram ter infecção crônica da mucosa nas partes terminais do estômago e partes iniciais do duodeno; a infecção mais freqüente é causada pela bactéria *Helicobacter pylori*. Uma vez instalada a infecção, esta pode durar a vida toda, a menos que seja erradicada por terapia antibacteriana. A bactéria é capaz de penetrar a barreira mucosa por sua capacidade física de passar pela barreira e pela liberação de enzimas digestivas que liquefazem a barreira. Em decorrência, os sucos digestivos ácidos das secreções gástricas podem então atingir o epitélio subjacente e literalmente digerir a parede gastrointestinal, levando à ulceração péptica.

Outras Causas de Ulceração. Em muitas pessoas que têm úlcera péptica na parte inicial do duodeno, a taxa da secreção ácida gástrica é maior do que o normal, algumas vezes até duas vezes o normal. Embora parte deste aumento da secreção possa ser estimulada por infecção bacteriana, estudos em animais e em seres humanos mostraram que o excesso de secreção de sucos gástricos por qualquer razão (p. ex., mesmo em distúrbios psíquicos) pode, por si, causar ulceração péptica.

Outros fatores que predisõem a úlceras são: (1) *tabagismo*, presumivelmente devido a aumento da estimulação nervosa das glândulas secretoras do estômago; (2) *álcool*, porque tende a romper barreira mucosa; e (3) *aspirina* e outros antiinflamatórios não-esteroidais que também afetam a integridade da barreira.

Fisiologia de Tratamento. Desde a descoberta da base infecciosa para uma parte das ulcerações pépticas, a tera-

pia mudou imensamente. Os relatos iniciais são de que quase todos os pacientes com úlcera péptica podem ser tratados eficazmente por duas medidas: (1) uso de *antibióticos*, juntamente com outros agentes para matar as bactérias infecciosas e (2) administração de um supressor de ácido, especialmente a *ranitidina*, um anti-histamínico que bloqueia o efeito estimulador da histamina sobre os receptores H_2 das glândulas gástricas, deste modo reduzindo a secreção gástrica de ácido em 70% a 80%.

No passado, antes de essas abordagens para a terapia das úlceras pépticas serem desenvolvidas, era necessário remover até quatro quintos do estômago, deste modo reduzindo os sucos ácido-pépticos do estômago para curar a maioria dos pacientes. Outra terapia era seccionar o ramo dos nervos vagos para o estômago, que fazem a estimulação parassimpática do plexo mioentérico. A deservação bloqueava parte da secreção de ácido e pepsina e freqüentemente curava a úlcera dentro de uma semana após a operação. Todavia, grande parte da secreção basal do estômago era recuperada depois de alguns meses, e, em muitos pacientes, a úlcera também reincidia.

As abordagens terapêuticas mais recentes produzem excelentes resultados. Em alguns casos, porém, a condição do paciente é tão grave — incluindo sangramento maciço da úlcera — que procedimentos cirúrgicos heróicos têm de ser usados.

Distúrbios do Intestino Delgado

Digestão Anormal do Alimento no Intestino Delgado — Insuficiência Pancreática

Uma causa de digestão anormal é a insuficiência do pâncreas em secretar suco pancreático para o intestino delgado. A falta de secreção pancreática ocorre freqüentemente (1) na *pancreatite* (que será discutida posteriormente), (2) quando o *ducto pancreático é bloqueado* por um cálculo na papila de Vater ou (3) depois de *remoção da cabeça do pâncreas* devido à doença maligna.

A perda de suco pancreático significa perda de tripsina, quimotripsina, carboxipolipeptidase, amilase pancreática, lipase pancreática e ainda de algumas outras enzimas digestivas. Sem essas enzimas, até 60% da gordura que entra no intestino delgado não é absorvida, bem como de um terço à metade das proteínas e carboidratos. Como resultado, grandes porções dos alimentos ingeridos não podem ser usadas para a nutrição e são excretadas fezes gordurosas e abundantes.

Pancreatite. Pancreatite significa inflamação do pâncreas, e isto pode ocorrer sob a forma de *pancreatite aguda* ou *pancreatite crônica*.

A causa mais comum de pancreatite é *excesso de bebidas alcoólicas*; a segunda causa mais comum é o *bloqueio da papila de Vater* por um cálculo; as duas causas são responsáveis por mais de 90% de todos os casos. Quando um cálculo biliar bloqueia a papila de Vater, são bloqueados o ducto secretor principal do pâncreas bem como o colédoco. As enzimas pancreáticas são então represadas nos ductos e ácinos do pâncreas. Eventualmente, o acúmulo de tripsinogênio e sua ativação à tripsina superam a capacidade do *inibidor da tripsina* nas secreções, e uma pequena quantidade de tripsinogênio torna-se ativada para formar

tripsina. A tripsina ativa ainda mais tripsinogênio, bem como quimotripsinogênio e carboxipolipeptidase nos ductos e ácinos pancreáticos. Essas enzimas digerem rapidamente grandes porções do próprio pâncreas, algumas vezes eliminado completa e permanentemente a capacidade do pâncreas em secretar enzimas digestivas.

Má-absorção pela Mucosa do Intestino Delgado — Espru

Ocasionalmente, os nutrientes não são absorvidos adequadamente no intestino delgado, embora o alimento tenha sido bem digerido. Várias doenças podem causar diminuição da absorção pela mucosa; estas costumam ser classificadas sob o termo geral "espru". A má-absorção também pode ocorrer quando grandes partes do intestino delgado são removidas.

Espru Não-tropical. Um tipo de espru, chamado de *espru idiopático* ou *doença celíaca* (em crianças), ou *enteropatia pelo glúten*, decorre de efeitos tóxicos do glúten presente em certos tipos de grãos, especialmente no trigo e no centeio. Somente algumas pessoas são suscetíveis a este efeito, mas naqueles que o são, o glúten tem um efeito destrutivo direto sobre os enterócitos intestinais. Nas formas mais leves da doença, somente as microvilosidades dos enterócitos são destruídas, com diminuição da superfície de absorção em até duas vezes. Nas formas mais graves, as próprias vilosidades ficam reduzidas ou desaparecem totalmente, reduzindo ainda mais a área de absorção do intestino. A remoção do trigo e do centeio da dieta frequentemente resulta na cura em semanas, especialmente nas crianças com esta doença.

Espru Tropical. Um tipo diferente de espru, chamado de *espru tropical*, ocorre frequentemente nos trópicos e pode ser tratado com agentes antibacterianos. Embora nenhuma bactéria específica esteja implicada como a causa, acredita-se que esta variedade de espru seja causada por inflamação da mucosa intestinal por agentes infecciosos não-identificados.

Má-absorção no Espru. Nos primeiros estágios do espru, a absorção intestinal de gorduras está mais comprometida que a absorção de outros nutrientes. A gordura que aparece nas fezes é quase inteiramente sais de ácidos graxos, em vez de gordura não-digerida, demonstrando que o problema é de absorção, e não de digestão. A patologia é frequentemente chamada de *esteatorréia*, o que significa simplesmente excesso de gorduras nas fezes.

Nos casos muito graves de espru, além da má-absorção de gorduras, também há comprometimento da absorção de proteínas, carboidratos, cálcio, vitamina K, ácido fólico e vitamina B₁₂. Como resultado, a pessoa sofre: (1) deficiência nutricional grave, muitas vezes desenvolvendo caquexia; (2) osteomalacia (desmineralização dos ossos devido à falta de cálcio); (3) coagulação sanguínea inadequada, causada pela falta de vitamina K; e (4) anemia macrocítica, do tipo anemia perniciosa, devido à diminuição da absorção de vitamina B₁₂ e de ácido fólico.

Distúrbios do Intestino Grosso

Constipação

Constipação significa movimento lento das fezes através do intestino grosso; frequentemente está associada a gran-

des quantidades de fezes ressecadas e endurecidas no cólon descendente, que se acumulam devido à absorção excessiva de líquido. Qualquer patologia dos intestinos que obstrua o movimento do conteúdo intestinal, como tumores, aderências que causem constrição ou úlceras, pode causar constipação. Uma causa funcional freqüente da constipação são os hábitos intestinais irregulares que se desenvolveram durante uma vida toda de inibição dos reflexos normais da defecação.

Lactentes raramente são constipados, porém parte de seu treinamento nos primeiros anos de vida exige que eles aprendam a controlar a defecação; este controle é efetuado por inibição dos reflexos naturais da defecação. A experiência clínica mostra que se não houver defecação quando os reflexos são excitados ou caso haja o uso excessivo de laxativos no lugar da função natural do intestino, os reflexos se tornam progressivamente menos fortes com o passar de meses ou anos, e o cólon se torna atônico. Por esta razão, se uma pessoa estabelecer hábitos intestinais regulares cedo na vida, geralmente defecando pela manhã depois do café da manhã, quando os reflexos gastrocólico e duodenocólico causam movimentos em massa no intestino grosso, o desenvolvimento de constipação mais tarde na vida será muito menos provável.

A constipação pode também resultar de espasmo de um pequeno segmento do cólon sigmóide. Deve ser lembrado que a motilidade normalmente é fraca no intestino grosso, de modo que mesmo um espasmo discreto costuma ser capaz de causar constipação séria. Se a constipação perdura por vários dias e fezes se acumulam acima de um cólon sigmóide espástico, secreções colônicas excessivas frequentemente levam a 1 dia ou mais de diarreia. Depois disto, o ciclo começa novamente, com alternância entre constipação e diarreia.

Megacólon. Ocasionalmente, a constipação é tão intensa que os movimentos do intestino ocorrem uma vez em vários dias ou apenas uma vez por semana. Isto faz com que grandes quantidades de matéria fecal se acumulem no cólon, distendendo-o a diâmetros de 7 a 10 centímetros. A patologia é chamada de *megacólon* ou *doença de Hirschsprung*.

Uma causa freqüente de megacólon é a falta ou deficiência de células ganglionares no plexo mientérico em um segmento do cólon sigmóide. Como consequência, nem reflexos de defecação nem motilidade peristáltica forte ocorrem nesta área do intestino grosso. O próprio sigmóide torna-se pequeno e quase espástico, enquanto as fezes se acumulam proximalmente a esta região, causando megacólon nos segmentos ascendente, transverso e descendente.

Diarréia

A diarreia resulta do movimento rápido de material fecal através do intestino grosso. Várias causas de diarreia com importantes seqüelas fisiológicas são as seguintes.

Enterite. Enterite significa inflamação, geralmente causada por um vírus ou por bactérias, do trato intestinal. Na *diarreia infecciosa* comum, a infecção é mais extensa no intestino grosso e na parte distal do íleo. Em todos os lugares em que a infecção esteja presente, há irritação da mucosa, cuja taxa de secreção aumenta muito. Ademais, a motilidade da parede intestinal geralmente aumenta muito. Como resultado, há na luz grandes quantidades de líquido para a remoção do agente infeccioso e, ao mesmo tempo, fortes

movimentos propulsores impelem este líquido em direção do ânus. Este é um importante mecanismo para livrar o trato intestinal de uma infecção debilitante.

De especial interesse é a diarreia causada por *cólera* (e menos frequentemente por outras bactérias, como os bacilos patogênicos do cólon). Como foi explicado no Capítulo 65, a toxina da cólera estimula diretamente a secreção excessiva de eletrólitos e líquido das criptas de Lieberkühn no íleo distal e cólon. A quantidade pode ser de 10 a 12 litros por dia, e o cólon geralmente reabsorve um máximo de 6 a 8 litros por dia. Portanto, a perda de líquido e de eletrólitos por muitos dias pode ser fatal.

A base fisiológica mais importante da terapia na cólera é repor o líquido e os eletrólitos rapidamente, à medida que são perdidos, principalmente por via intravenosa. Com a reposição apropriada de líquido e com o uso de antibióticos, quase nenhum paciente morre de cólera; sem terapia, a mortalidade é de 50%.

Diarréia Psicogênica. Todos estão familiarizados com a diarréia que acompanha períodos de tensão nervosa, como durante provas ou quando um soldado está para entrar na batalha. Este tipo de diarréia, chamada de diarréia emocional *psicogênica*, é causada por estimulação excessiva do sistema nervoso parassimpático, que excita grandemente (1) a motilidade e (2) o excesso de secreção de muco no cólon distal. Esses dois efeitos somados podem causar diarréia acentuada.

Colite Ulcerativa. A colite ulcerativa é uma doença em que áreas extensas das paredes do intestino grosso tornam-se inflamadas e ulceradas. A motilidade do cólon ulcerado costuma ser tão grande que ocorrem *movimentos em massa* em grande parte do dia, enquanto no cólon normal os movimentos duram de 10 a 30 minutos por dia. As secreções do cólon aumentam muito. Como resultado, o paciente tem movimentos do intestino repetidos, com diarréia.

A causa da colite ulcerativa é desconhecida. Alguns clínicos acreditam que resulte de um efeito destrutivo alérgico ou imune, mas também poderia resultar de infecção bacteriana crônica ainda não compreendida. Qualquer que seja a causa, há uma forte tendência hereditária para a suscetibilidade à colite ulcerativa. Se a condição progride muito, as úlceras raramente cicatrizam; uma ileostomia para permitir que o conteúdo do intestino delgado drene para o exterior, em lugar de atravessar o cólon, pode ser necessária. Mesmo então as úlceras algumas vezes não cicatrizam, e a única solução pode ser a remoção cirúrgica do cólon inteiro.

Paralisia da Defecação nos Traumatismos da Medula Espinhal

No Capítulo 63 mostrou-se que a defecação normalmente é iniciada pelo acúmulo de fezes no reto, o que causa um *reflexo de defecação*, mediado pela medula espinal, que passa do reto para o *conus medullaris* da medula espinal e então de volta para o cólon descendente, sigmóide, reto e ânus.

Quando a medula espinal é lesada em algum ponto entre o *conus medullaris* e o cérebro, a parte voluntária do ato da defecação é bloqueada, enquanto o reflexo medular básico para a defecação permanece intacto. Todavia, a perda do componente voluntário da defecação — isto é, a perda da capacidade de aumentar a pressão abdominal e de relaxar o esfíncter anal voluntário — frequentemente torna a defecação um processo difícil na pessoa com este

tipo de lesão alta da medula espinal. Porém, como o reflexo medular da defecação ainda pode ocorrer, um pequeno enema para excitar a ação deste reflexo medular, geralmente aplicado pela manhã logo após uma refeição, costuma causar defecação adequada. Deste modo, as pessoas com traumatismo da medula espinal que não destrua o *conus medullaris*, usualmente podem controlar seus movimentos intestinais diários.

Distúrbios Gerais do Trato Gastrointestinal

Vômitos

O vômito é o meio pelo qual o trato gastrointestinal superior se livra do seu conteúdo quando qualquer parte do trato superior é excessivamente irritada, hiperdistendida ou hiperexcitada. A distensão excessiva ou irritação do duodeno é um estímulo especialmente forte para o vômito.

Os sinais sensoriais que iniciam o vômito originam-se principalmente da faringe, do esôfago, do estômago e das partes superiores do intestino delgado. Os impulsos nervosos são transmitidos, como se vê na Figura 66-2, por

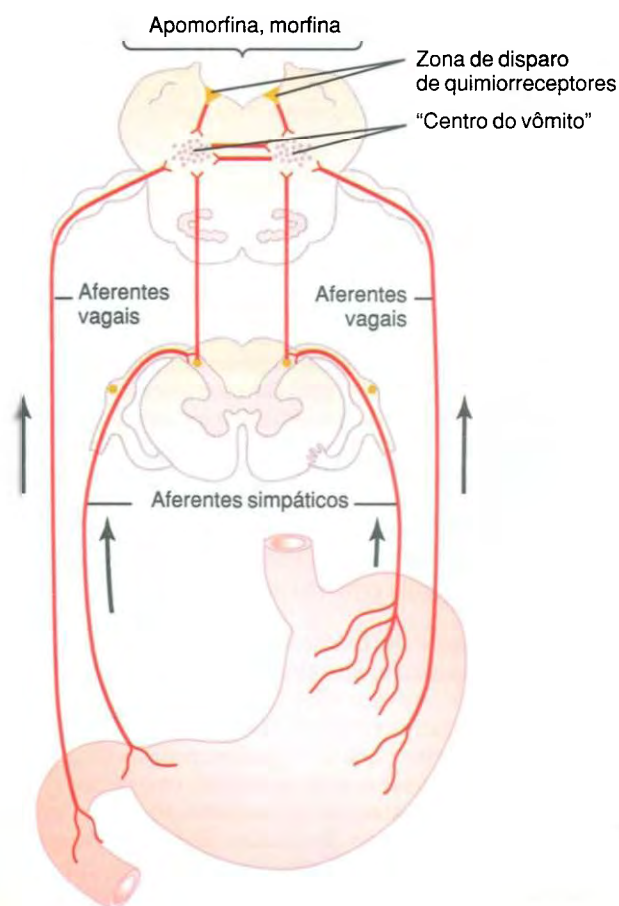


Figura 66-2

Conexões neutras do "centro do vômito". O chamado centro do vômito inclui múltiplos núcleos sensoriais, motores e de controle, principalmente na formação reticular bulbar e pontina, e estende-se à medula espinal.

fibras nervosas aferentes vagais e simpáticas para múltiplos núcleos distribuídos no tronco cerebral em uma área chamada de “centro do vômito”. Deste, os *impulsos motores* que causam vômitos são transmitidos pelos 5º, 7º, 9º, 10º e 12º nervos cranianos para o trato gastrointestinal superior, através de nervos vagais e simpáticos para regiões mais distais do trato, e através dos nervos espinais, para o diafragma e músculos abdominais.

Antiperistaltismo, o Prelúdio do Vômito. Nos primeiros estágios da irritação gastrointestinal excessiva ou da hiperdistensão, a *antiperistalse* começa a ocorrer minutos antes de aparecerem os vômitos. Antiperistaltismo significa peristaltismo *para cima* no trato digestório, e não para baixo. Este pode se iniciar no fêo, e a onda antiperistáltica viaja em direção oral a uma velocidade de 2 a 3 cm/s; este processo pode empurrar uma grande parte do conteúdo do intestino delgado inferior de volta ao duodeno e estômago em 3 a 5 minutos. Depois, à medida que essas partes superiores do trato gastrointestinal, especialmente o duodeno, são hiperdistendidas, a distensão é o fator excitatório que inicia o ato do vômito.

No início do vômito ocorrem fortes contrações no duodeno e no estômago e relaxamento parcial do esfíncter esofagogástrico, o que permite o movimento do vômito do estômago para o esôfago. Então, o ato específico de vomitar, envolvendo os músculos abdominais, ocorre e expelle o vômito para o exterior, conforme será explicado no parágrafo a seguir.

Ato do Vômito. Uma vez que o centro do vômito tenha sido suficientemente estimulado e instituído o ato do vômito, os primeiros efeitos são: (1) uma respiração profunda, (2) elevação do osso hióide e da laringe para a abertura do esfíncter esofágico superior, (3) fechamento da glote para impedir o fluxo de vômito para os pulmões e (4) elevação do palato mole para fechar as narinas posteriores. Em seguida, ocorrem forte contração do diafragma e contração simultânea dos músculos da parede abdominal. Isto comprime o estômago entre o diafragma e os músculos abdominais, levando a pressão intragástrica a um alto nível. Finalmente, o esfíncter esofágico inferior se relaxa completamente, permitindo a expulsão do conteúdo gástrico para o esôfago.

Portanto, o ato de vomitar decorre de uma ação de compressão dos músculos do abdome associada à contração simultânea da parede gástrica e abertura dos esfíncteres esofágicos, com expulsão do conteúdo gástrico.

“Zona de Disparo dos Quimiorreceptores” no Bulbo para Início dos Vômitos por Drogas ou por Cinetose. Além dos vômitos iniciados por estímulos irritativos do próprio trato gastrointestinal, os vômitos também podem ser causados por sinais nervosos que se originam em áreas do cérebro. Isto é particularmente verdadeiro para uma pequena área localizada bilateralmente no assoalho do quarto ventrículo, a chamada *zona de disparo de quimiorreceptores para o vômito*. A estimulação elétrica dessa área pode iniciar os vômitos; porém, mais importante, a administração de certas drogas, incluindo a apomorfina, a morfina e alguns derivados de digitálicos, pode estimular diretamente essa zona de disparo de quimiorreceptores e iniciar o vômito. A destruição dessa área bloqueia este tipo de vômitos, mas não bloqueia os decorrentes de estímulos irritativos no próprio trato gastrointestinal.

Também, sabe-se que mudanças rápidas na direção ou no ritmo do movimento do corpo podem fazer com que certas pessoas vomitem. O mecanismo é o seguinte: o movimento estimula receptores no labirinto vestibular do ouvido interno e daí os impulsos são transmitidos principalmente por via dos *núcleos vestibulares* do tronco cerebral para o cerebelo, deste para a *zona de disparo dos quimiorreceptores* e finalmente para o *centro do vômito*, causando o vômito.

Náuseas

Todos já experimentaram a sensação de náusea e sabem que esta costuma ser um pródromo do vômito. A náusea é o reconhecimento consciente da excitação subconsciente na área do bulbo estreitamente associada ao centro do vômito ou que faz parte dele, e pode ser causada por (1) impulsos que venham do trato gastrointestinal causados por irritação, (2) impulsos que se originem no mesencéfalo, associados à cinetose ou (3) impulsos do córtex cerebral para iniciar os vômitos. Os vômitos ocasionalmente ocorrem sem a sensação de náuseas, indicando que apenas certas partes do centro do vômito se associam à sensação de náusea.

Obstrução Gastrointestinal

O trato gastrointestinal pode ser obstruído em vários territórios, como é mostrado na Figura 66-3. Algumas causas comuns de obstrução são (1) *câncer*, (2) *constrição fibrótica decorrente de ulceração ou por aderências peritoneais*, (3) *espasmo de um segmento do intestino* e (4) *paralisia de um segmento do intestino*.

As consequências anormais da obstrução dependem do ponto, no trato gastrointestinal, que fica obstruído. Se a obstrução ocorrer no piloro, o que resulta da constrição fibrótica depois de ulceração péptica, ocorrerão vômitos persistentes do conteúdo gástrico. Isto deprime a nutrição corporal; também causa perda de íons hidrogênio do estômago e pode resultar em *alcalose dos líquidos do corpo*.

Se a obstrução estiver além do estômago, o refluxo antiperistáltico do intestino delgado faz com que os sucos intestinais voltem para o estômago, e estes são vomitados



Figura 66-3

Obstrução de diferentes partes do trato gastrointestinal.

juntamente com as secreções gástricas. Neste caso, a pessoa perde grande quantidade de água e eletrólitos e se desidrata, mas as perdas de ácido do estômago e de base do intestino delgado podem ser equivalentes, de modo que ocorra pouca mudança no equilíbrio ácido-base.

Se a obstrução for na extremidade distal do intestino grosso, as fezes poderão se acumular no cólon por uma semana ou mais. O paciente desenvolve uma sensação intensa de constipação, mas, a princípio, os vômitos não são intensos. Se o intestino grosso ficar completamente cheio, de modo que não mais ocorra transferência de quimo do intestino delgado para o intestino grosso, vômitos intensos ocorrerão. Obstrução prolongada do intestino grosso finalmente pode causar ruptura do próprio intestino ou, no caso de vômitos intensos, desidratação e choque circulatório podem ocorrer.

Gases no Trato Gastrointestinal; "Flatos"

Os gases, chamados de *flatos*, podem entrar no trato gastrointestinal por três fontes: (1) ar deglutido, (2) gases formados no intestino pela ação bacteriana, ou (3) gases que se difundem do sangue para o trato gastrointestinal. A maior parte do ar do estômago é composta de misturas de nitrogênio e oxigênio derivados do ar deglutido. Estes gases são expelidos por eructações. Somente pequenas quantidades de gases ocorrem normalmente no intestino delgado, e grande parte deste gás é ar que passa do estômago para o intestino.

No intestino grosso, a maior parte dos gases é derivada de ação bacteriana, incluindo especialmente *dióxido de carbono*, *metano* e *hidrogênio*. Quando metano e hidrogênio são misturados ao oxigênio, forma-se algumas vezes uma mistura explosiva. O uso de eletrocautério durante a sigmoidoscopia pode causar uma pequena explosão.

Sabe-se que certos alimentos causam maior flatulência que outros — feijão, repolho, cebola, couve-flor, milho e certos alimentos irritativos, como vinagre. Alguns desses alimentos servem como meio adequado para bactérias formadoras de gases, especialmente tipos fermentáveis e não-absorvidos de carboidratos. Por exemplo, o feijão contém um carboidrato indigerível que entra no cólon e é substrato para as bactérias colônicas. Em outros casos, porém, o excesso de eliminação de gases decorre da irritação do intestino grosso, o que promove rápida eliminação peristáltica dos gases pelo ânus antes que eles possam ser absorvidos.

A quantidade de gases que entram ou se formam no intestino grosso a cada dia é, em média, de 7 a 10 litros, enquanto a quantidade média eliminada pelo ânus geralmente é de cerca de 0,6 litro. O restante é normalmente

absorvido pelo sangue através da mucosa intestinal e eliminado através dos pulmões.

Referências

- Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, Hecht G: Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut* 52:439, 2003.
- Blaser MJ, Atherton JC: *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 113:321, 2004.
- Dierkes J, Ebert M, Malfertheiner P, Luley C: *Helicobacter pylori* infection, vitamin B₁₂ and homocysteine. A review. *Dig Dis* 21:237, 2003.
- Egan LJ, Sandborn WJ: Advances in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 126:1574, 2004.
- Elson CO: Genes, microbes, and T cells—new therapeutic targets in Crohn's disease. *N Engl J Med* 346(8):614, 2002.
- Itzkowitz SH, Yio X: Inflammation and cancer. IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287:G7, 2004.
- Johnson LR: *Gastrointestinal Physiology*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2001.
- Kapadia CR: Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 36(5 Suppl):S29, 2003.
- Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev* 82:245, 2002.
- Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB: Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease. *News Physiol Sci* 16:272, 2001.
- Larson DW, Pemberton JH: Current concepts and controversies in surgery for IBD. *Gastroenterology* 126:1611, 2004.
- Ming SC, Goldman H: *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
- Podolsky DK: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347:417, 2002.
- Puri P, Shinkai T: Pathogenesis of Hirschsprung's disease and its variants: recent progress. *Semin Pediatr Surg* 13:18, 2004.
- Spirt MJ: Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther* 26:197, 2004.
- Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 347(15):1175, 2002.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 340(24):1888, 1999.
- Wood JD: Neuropathophysiology of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 35(1 Suppl):S11, 2002.
- Wright EM, Martin MG, Turk E: Intestinal absorption in health and disease—sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17:943, 2003.

