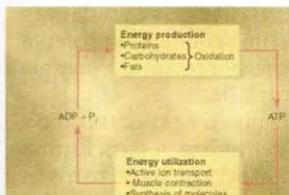


Metabolismo e Termorregulação

- 67. Metabolismo dos Carboidratos e Formação do Trifosfato de Adenosina
 - 68. Metabolismo dos Lipídios
 - 69. Metabolismo das Proteínas
 - 70. O Fígado como um Órgão
- 71. Equilíbrios Dietéticos; Regulação da Alimentação; Obesidade e Inanição; Vitaminas e Minerais
 - 72. Energética Celular e Taxa Metabólica
 - 73. Temperatura Corporal, Regulação da Temperatura e Febre

Metabolismo dos Carboidratos e Formação do Trifosfato de Adenosina



Os capítulos seguintes tratam do metabolismo do organismo, o que significa os processos químicos que tornam possível a continuação da vida celular. Não é intenção deste livro apresentar os detalhes químicos de todas as diversas reações celulares, já que estas pertencem ao universo da bioquímica. Em vez disso, a intenção destes capítulos é: (1) rever os principais processos químicos celulares e (2) analisar suas implicações fisiológicas, especialmente da maneira como se enquadram no conceito global da homeostase.

Liberação de Energia dos Alimentos e o Conceito de “Energia Livre”

Uma grande proporção das reações químicas das células é voltada para a obtenção de energia a partir dos alimentos disponíveis para os diversos sistemas fisiológicos da célula. Por exemplo, há necessidade de energia para atividade muscular, secreção glandular, manutenção dos potenciais de membrana pelas fibras nervosas e musculares, síntese de substâncias nas células, absorção de alimentos do trato gastrointestinal, e muitas outras funções.

Reações Acopladas. Todos os alimentos energéticos — carboidratos, gorduras e proteínas — podem ser oxidados nas células, e durante este processo, grandes quantidades de energia são liberadas. Estes mesmos alimentos também podem ser queimados com oxigênio puro, fora do organismo, num fogo verdadeiro, liberando também grandes quantidades de energia; neste caso, contudo, a energia é liberada subitamente, sob a forma de calor. A energia que os processos fisiológicos celulares necessitam não consiste em calor e sim em energia para os movimentos mecânicos no caso da função muscular, para concentrar solutos no caso da secreção glandular e para efetuar outras funções. Para fornecer esta energia, as reações químicas devem estar “acopladas” com os sistemas responsáveis por estas funções fisiológicas. Este acoplamento é obtido por meio de sistemas de enzimas celulares especiais e de transferência de energia, alguns dos quais serão explicados neste e nos capítulos subsequentes.

“Energia Livre”. A quantidade de energia liberada pela oxidação completa de um alimento é chamada de *energia livre de oxidação dos alimentos*, e é geralmente representada pelo símbolo ΔG . A energia livre é geralmente expressa em termos de calorias por mol de substância. Por exemplo, a quantidade de energia livre liberada pela oxidação completa de 1 mol (180 gramas) de glicose é 686.000 calorias.

Papel do Trifosfato de Adenosina no Metabolismo

O trifosfato de adenosina (ATP) é um elo essencial entre as funções que utilizam energia e as funções que produzem energia no organismo (Fig. 67-1). Por este motivo, o ATP foi chamado de moeda de energia do organismo, e pode ser obtida e consumida repetidamente.

A energia derivada da oxidação dos carboidratos, proteínas e das gorduras é usada para converter o difosfato de adenosina (ADP) em ATP, que é então consumido pelas diversas reações do corpo que são necessárias para (1) transporte ativo das moléculas através das membranas; (2) contração dos músculos e desempenho do trabalho mecânico; (3) diversas reações sintéticas que criam hormônios, membranas celulares e muitas outras moléculas essenciais do organismo; (4) condução de impulsos nervosos; (5) divisão celular e crescimento; e (6) muitas outras funções fisiológicas que são necessárias para manter e propagar a vida.

O ATP é um composto químico lábil presente em todas as células. A sua estrutura química é mostrada na Figura 67-2. A partir desta fórmula, podemos ver que o ATP é uma combinação de adenina, ribose e três radicais fosfato. Os últimos dois radicais fosfato estão conectados com o restante da molécula por meio de elos de alta energia, que são indicados pelo símbolo ~.

A quantidade de energia livre em cada um destes elos de alta energia por mol de ATP é cerca de 7.300 calorias sob as condições-padrão e cerca de 12.000 calorias sob as condições usuais de temperatura e concentrações dos reagentes no corpo. Conseqüentemente, no organismo, a remoção de cada um dos dois últimos radicais fosfato libera em torno de 12.000 calorias de energia. Após a perda de um radical fosfato do ATP, o composto torna-se ADP, e após perder o segundo radical fosfato, torna-se monofosfato de adenosina (AMP).

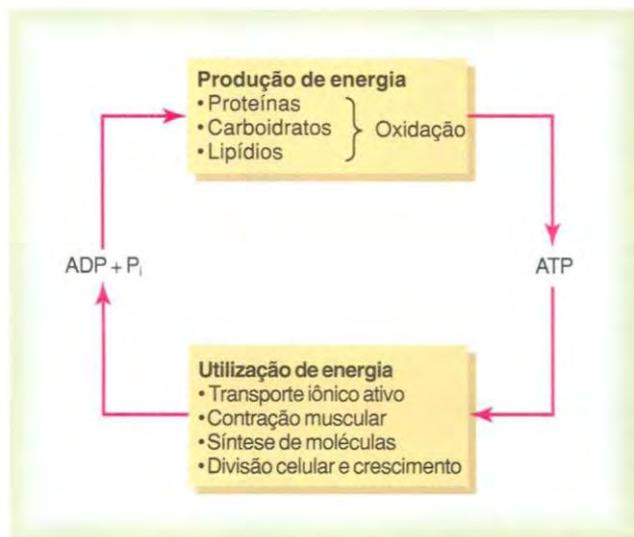
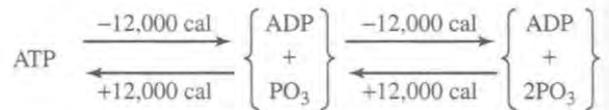


Figura 67-1

O trifosfato de adenosina (ATP) é o elo principal entre os sistemas que produzem e utilizam energia no organismo. ADP, difosfato de adenosina; P_i , fosfato inorgânico.

As interconversões entre ATP, ADP e AMP são as seguintes:



O ATP está presente em toda parte no citoplasma e no nucleoplasma de todas as células, e essencialmente todos os mecanismos fisiológicos que requerem energia para o seu funcionamento a obtêm diretamente do ATP (ou de um outro composto de alta energia similar — trifosfato de guanosina [GTP]). Por sua vez, o alimento nas células é gradativamente oxidado, e a energia liberada é usada para formar novo ATP, mantendo assim sempre uma reserva desta substância. Todas estas transferências de energia ocorrem por meio de reações acopladas.

A principal finalidade deste capítulo é explicar como a energia dos carboidratos pode ser utilizada para formar ATP nas células. Normalmente, 90% ou mais de todos os carboidratos utilizados pelo organismo são empregados com este objetivo.

Papel Central da Glicose no Metabolismo dos Carboidratos

Como explicado no Capítulo 65, os produtos finais da digestão de carboidratos no aparelho digestório são quase inteiramente glicose, frutose e galactose — com a glicose representando, em média, cerca de 80% destes. Após a absorção a partir do trato intestinal, grande parte da frutose e quase toda galactose são rapidamente convertidas em glicose no fígado. Conseqüentemente, existe pouca frutose ou galactose no sangue circulante. *A glicose assim torna-se a via final comum para o transporte de quase todos os carboidratos para as células.*

Nas células hepáticas, enzimas apropriadas estão disponíveis para promover interconversões entre os monossacarídeos — glicose, frutose e galactose, como vemos na Figura 67-3. Além do mais, a dinâmica das reações é tal que quando o fígado libera os monossacarídeos de volta para o sangue, o produto final é quase inteiramente glicose. A razão para tanto é que as células hepáticas contêm gran-

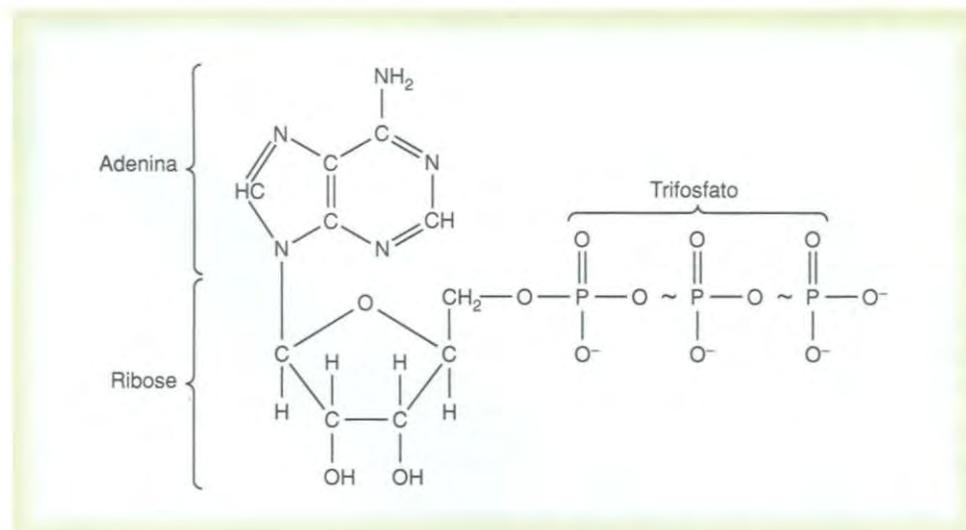


Figura 67-2

Estrutura química do trifosfato de adenosina (ATP).

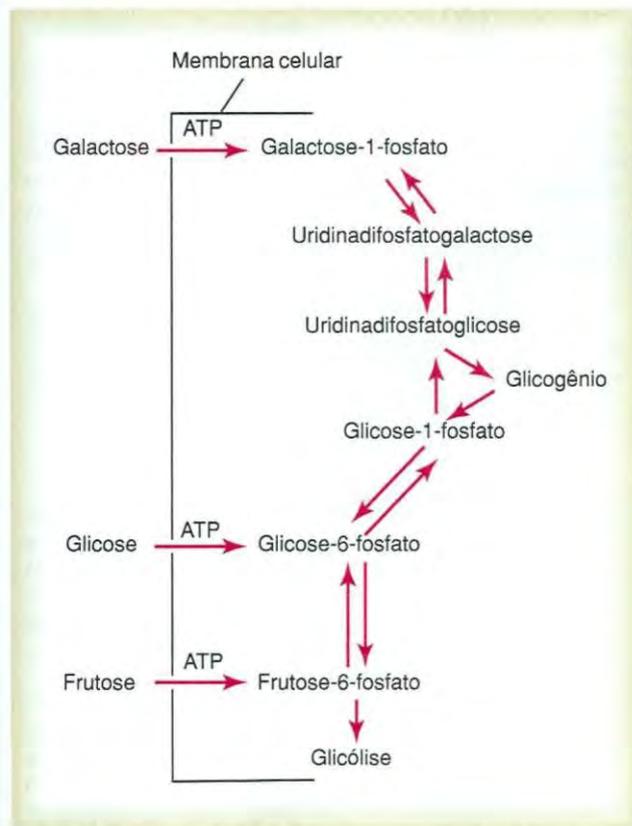


Figura 67-3

Interconversões dos três principais monossacarídeos — glicose, frutose e galactose — nas células hepáticas.

des quantidades de *glicose fosfatase*. Logo, a glicose-6-fosfato pode ser degradada em glicose e fosfato, e a glicose pode então ser transportada de volta para o sangue, através das membranas das células hepáticas.

Devemos novamente enfatizar que, de modo geral, acima de 95% de todos os monossacarídeos circulantes no sangue são o produto de conversão final, a glicose.

Transporte da Glicose através da Membrana Celular

Antes que a glicose possa ser utilizada pelas células dos tecidos do corpo, ela deve ser transportada através da membrana para o citoplasma celular. No entanto, a *difusão da glicose através dos poros das membranas celulares não é fácil* porque o peso molecular máximo das partículas com difusão imediata se situa em torno de 100, e a glicose apresenta um peso molecular de 180. Ainda assim, a glicose penetra o interior das células com certo grau de facilidade devido ao mecanismo de *difusão facilitada*. Os princípios deste mecanismo de transporte são discutidos no Capítulo 4. Basicamente, são os seguintes. Permeando a matriz lipídica da membrana celular existem, em grande quantidade, moléculas de proteínas *carreadoras*, que podem se ligar à glicose. A glicose, nesta forma ligada, pode ser transportada pelo carreador de um lado para o outro da membrana quando é, então, liberada. Conseqüentemente, se a concentração de glicose for maior de um lado da membrana do que do outro lado, mais glicose vai ser

transportada a partir da área de maior concentração do que na direção oposta.

O transporte de glicose através das membranas da maioria das células é bem diferente do que ocorre através da membrana gastrointestinal ou através do epitélio dos túbulos renais. Nestes dois casos, a glicose é transportada pelo mecanismo de *co-transporte ativo de sódio e glicose*, em que o transporte ativo do sódio fornece energia para absorver a glicose *contra uma diferença de concentração*. Este mecanismo de co-transporte de sódio só funciona em algumas células epiteliais especiais que são especificamente adaptadas para a absorção ativa de glicose. Noutras membranas celulares, a glicose só é transportada de uma concentração mais elevada para uma concentração inferior por meio de uma *difusão facilitada* tornada possível pelas propriedades especiais de ligação da membrana da *proteína carreadora de glicose*. Os detalhes da *difusão facilitada* para o transporte da membrana celular são exibidos no Capítulo 4.

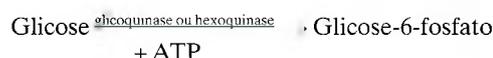
Facilitação do Transporte da Glicose pela Insulina

A taxa de transporte da glicose, assim como o transporte de outros monossacarídeos, aumenta muito devido à insulina. Quando o pâncreas secreta grandes quantidades de insulina, a taxa de transporte de glicose para a maioria das células aumenta de 10 ou mais vezes relativamente ao valor encontrado na ausência de secreção da insulina. Por outro lado, a quantidade de glicose que pode se difundir para o interior da maioria das células do organismo na ausência de insulina, com exceção das células hepáticas e cerebrais, é muito pequena para fornecer a porção normalmente necessária para o metabolismo energético.

De fato, a taxa de utilização de carboidratos pela maioria das células é controlada pela taxa de secreção de insulina pelo pâncreas. As funções da insulina e seu controle do metabolismo dos carboidratos são discutidos com detalhes no Capítulo 78.

Fosforilação da Glicose

Logo após a sua entrada nas células, a glicose se liga a um radical fosfato segundo a reação seguinte:



Esta fosforilação é promovida principalmente pela enzima *glicoquinase* no fígado e pela *hexoquinase* na maioria das outras células. A fosforilação da glicose é quase completamente irreversível, exceto nas células hepáticas, nas células do epitélio tubular renal e do epitélio intestinal; nestas células existe uma outra enzima, a *glicose fosfatase*, e quando ela é ativada, é capaz de reverter a reação. Na maioria dos tecidos do corpo, a fosforilação tem como finalidade *manter* a glicose no interior das células. Isto ocorre devido à ligação quase instantânea da glicose com o fosfato, que impede sua difusão de volta para fora, exceto naquelas células especiais, principalmente nas células hepáticas que possuem a fosfatase.

Armazenamento do Glicogênio no Fígado e nos Músculos

Depois de sua captação para o interior de uma célula, a glicose pode ser usada imediatamente para liberar energia,

ou pode ser armazenada sob a forma de *glicogênio*, que é um grande polímero da glicose.

Todas as células do corpo são capazes de armazenar pelo menos algum glicogênio, mas algumas células são capazes de armazená-lo em grandes quantidades, especialmente as *células hepáticas*, que podem acumular até 5% a 8% de seu peso sob a forma de glicogênio, e as *células musculares*, que podem armazenar entre 1% e 3% de glicogênio. As moléculas de glicogênio podem ser polimerizadas em qualquer peso molecular, sendo que o peso molecular médio é de 5 milhões ou mais; a maior parte do glicogênio se precipita sob a forma de grânulos.

Esta conversão dos monossacarídeos num composto precipitado de elevado peso molecular (glicogênio) possibilita armazenar grandes quantidades de carboidratos sem alterar significativamente a pressão osmótica dos líquidos intracelulares. Concentrações elevadas de monossacarídeos solúveis de baixo peso molecular alterariam as relações osmóticas entre os líquidos intra e extracelulares.

Glicogênese — O Processo de Formação de Glicogênio

As reações químicas para a glicogênese são mostradas na Figura 67-4. Nesta figura, podemos ver que a *glicose-6-fosfato* pode se tornar *glicose-1-fosfato*; esta, por sua vez, é convertida em *uridina difosfato glicose*, que finalmente é convertida em glicogênio. São necessárias diversas enzimas específicas para causar estas conversões, e qualquer monossacarídeo capaz de ser convertido em glicose pode entrar nestas reações. Alguns compostos menores, inclusive o *ácido láctico*, *glicerol*, *ácido pirúvico*, e alguns *aminoácidos desaminados*, também podem ser convertidos em glicose ou em compostos muito próximos e subsequentemente em glicogênio.

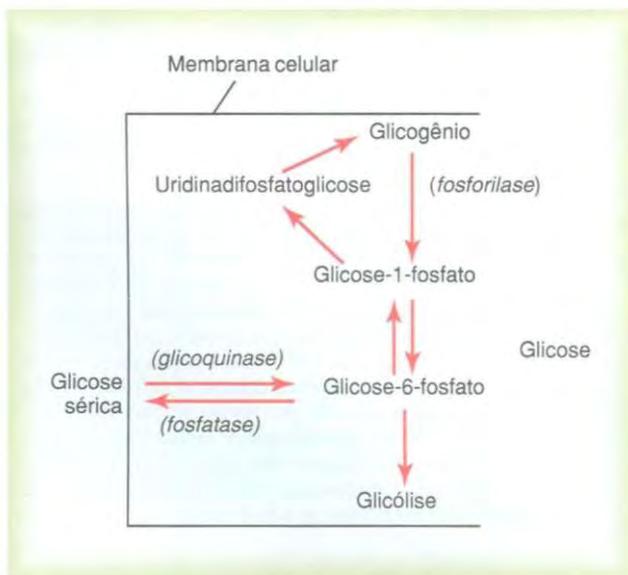


Figura 67-4

Reações químicas de glicogênese e glicogenólise mostrando também interconversões entre a glicose sérica e o glicogênio hepático. (A fosfatase necessária para a liberação da glicose da célula está presente nas células hepáticas, mas não se encontra na maioria das outras células.)

Remoção do Glicogênio Armazenado — Glicogenólise

Glicogenólise significa a ruptura do glicogênio celular armazenado para formar, novamente, glicose nas células. A glicose pode então ser utilizada de modo a fornecer energia. A glicogenólise não ocorre pela reversão das mesmas reações químicas que formam o glicogênio; ao contrário, cada molécula de glicose sucessiva em cada ramo do polímero de glicogênio se divide por meio de *fosforilação*, catalisada pela enzima *fosforilase*.

Em condições de repouso, a fosforilase encontra-se sob uma forma inativa, de modo que o glicogênio permanece armazenado. Quando há necessidade de formar glicose novamente a partir do glicogênio, a fosforilase deve primeiramente ser ativada. Isto pode ocorrer de diversas formas, incluindo as duas maneiras descritas a seguir.

Ativação da Fosforilase pela Epinefrina ou pelo Glucagon.

Dois hormônios, a *epinefrina* e o *glucagon*, são capazes de ativar a fosforilase e, portanto, causar uma glicogenólise rápida. O efeito inicial de cada um destes hormônios é promover a formação do *AMP cíclico* nas células, que então dá início a uma cascata de reações químicas que ativa a fosforilase. Isto é discutido em detalhes no Capítulo 78.

A *epinefrina* é liberada pela medula da glândula adrenal quando o sistema nervoso simpático é estimulado. Conseqüentemente, uma das funções do sistema nervoso simpático é aumentar a disponibilidade da glicose para o metabolismo energético rápido. Esta função da epinefrina ocorre acentuadamente tanto nas células hepáticas como no músculo, contribuindo, portanto, junto com outros efeitos do estímulo simpático, para o preparo do corpo para ação, como é amplamente discutido no Capítulo 60.

O *glucagon* é um hormônio secretado pelas *células alfa* do pâncreas quando a concentração sérica da glicose está excessivamente baixa. Ele estimula a formação do AMP cíclico, principalmente nas células hepáticas, que por sua vez promove a conversão do glicogênio hepático em glicose e sua liberação para o sangue, elevando desta maneira a concentração sanguínea de glicose. A função do glucagon na regulação da glicose sanguínea é discutida mais detalhadamente no Capítulo 78.

Liberação de Energia da Molécula de Glicose pela Via Glicolítica

Como a oxidação completa de 1 molécula-grama de glicose libera 686.000 calorias de energia e apenas 12.000 calorias de energia são necessárias para formar uma molécula-grama de ATP, haveria desperdício de energia se a glicose fosse decomposta de uma só vez em água e dióxido de carbono enquanto formasse uma única molécula de ATP. Felizmente, todas as células do corpo contêm enzimas especiais que efetuam o metabolismo da molécula de glicose em várias etapas sucessivas, de modo que a energia é liberada em pequenas quantidades para formar uma única molécula de ATP de cada vez, formando um total de 38 moles de ATP para cada mol de glicose metabolizado pelas células.

As próximas seções descrevem os princípios básicos dos processos através dos quais a molécula de glicose é progressivamente metabolizada e sua energia liberada para formar o ATP.

Glicólise e a Formação de Ácido Pirúvico

A maneira mais importante de liberar energia da molécula de glicose é iniciada pela *glicólise*. Os produtos finais da glicólise são então oxidados para fornecer energia. Glicólise significa a divisão da molécula de glicose de modo a formar duas moléculas de ácido pirúvico.

A glicólise ocorre mediante 10 reações químicas sucessivas, mostradas na Figura 67-5. Cada etapa é catalisada pelo menos por uma enzima protéica específica. Observe que a glicose é primeiramente convertida em frutose-1,6-difosfato, depois é fracionada em duas moléculas com três átomos de carbonos, o gliceraldeído-3-fosfato, e cada uma delas é então convertida através de mais cinco etapas adicionais em ácido pirúvico.

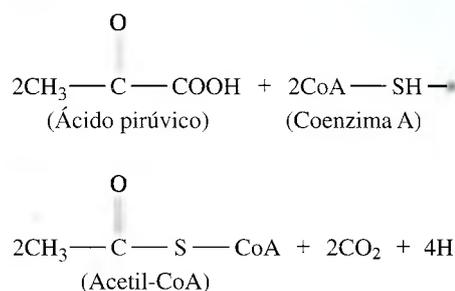
Formação de ATP durante a Glicólise. Apesar das diversas reações químicas nas séries glicolíticas, apenas uma pequena porção da energia livre na molécula de glicose é liberada na maioria das etapas. Entretanto, entre os estágios do ácido 1,3-difosfoglicérico e o ácido 3-fosfoglicérico e novamente nos estágios do ácido fosfoenolpirúvico e do ácido pirúvico, as quantidades de energia liberadas são superiores a 12.000 por mol, a quantidade necessária para formar o ATP, e as reações são acopladas de tal maneira que se forma o ATP. Assim, um total de 4 moles de ATP foram formados para cada mol de frutose-1,6-difosfato que se divide em ácido pirúvico.

Mesmo assim, 2 moles de ATP foram necessários para fosforilar a glicose original de modo a formar a frutose-

1,6-difosfato antes de ser possível iniciar a glicólise. Portanto, o ganho líquido em moléculas de ATP em todo o processo glicolítico é apenas 2 moles para cada mol de glicose utilizada. Isto corresponde a 24.000 calorias de energia que é transferida para o ATP, mas durante a glicólise um total de 56.000 calorias de energia foram perdidas da glicose original, dando uma eficiência global para a formação de ATP de apenas de 43%. Os restantes 57% de energia se perdem sob a forma de calor.

Conversão do Ácido Pirúvico em Acetil Coenzima A

O próximo estágio na degradação da glicose é a conversão em duas etapas das duas moléculas de ácido pirúvico a partir da Figura 67-5, em duas moléculas de *acetil coenzima A* (acetil-CoA), segundo a seguinte reação:



A partir desta reação, podemos ver que duas moléculas de dióxido de carbono e quatro átomos de hidrogênio são liberados, enquanto as porções restantes das duas moléculas de ácido pirúvico se associam à coenzima A, um derivado da vitamina ácido pantotênico, para formar duas moléculas de acetil-CoA. Nesta conversão, não se forma ATP, mas até seis moléculas de ATP são formadas quando os quatro átomos de hidrogênio liberados são posteriormente oxidados, como vamos discutir posteriormente.

Ciclo do Ácido Cítrico (Ciclo de Krebs)

O próximo estágio na degradação da molécula de glicose é chamado de *ciclo do ácido cítrico* (também chamado de *ciclo do ácido tricarbóxico* ou *ciclo de Krebs*). Esta é uma seqüência de reações químicas em que a porção acetil da acetil-CoA é degradada em dióxido de carbono e átomos de hidrogênio. Todas estas reações ocorrem na *matriz da mitocôndria*. Os átomos de hidrogênio liberados se somam ao número destes átomos que vão subseqüentemente ser oxidados (como vamos discutir depois), liberando uma imensa quantidade de energia para formar o ATP.

A Figura 67-6 mostra os diferentes estágios das reações químicas no ciclo do ácido cítrico. As substâncias à esquerda são acrescentadas durante as reações químicas, e os produtos das reações químicas encontram-se à direita. Observe no topo da coluna que o ciclo começa com o *ácido oxaloacético*, e abaixo da cadeia das reações, o *ácido oxaloacético* é formado de novo. Assim, o ciclo pode continuar indefinidamente.

No estágio inicial do ciclo do ácido cítrico, a *acetil-CoA* se associa ao *ácido oxaloacético* para formar o *ácido cítrico*. Uma porção da acetil-CoA é liberada e pode ser reutilizada indefinidamente para formar quantidades



Figura 67-5

Seqüência de reações químicas responsáveis pela glicólise.

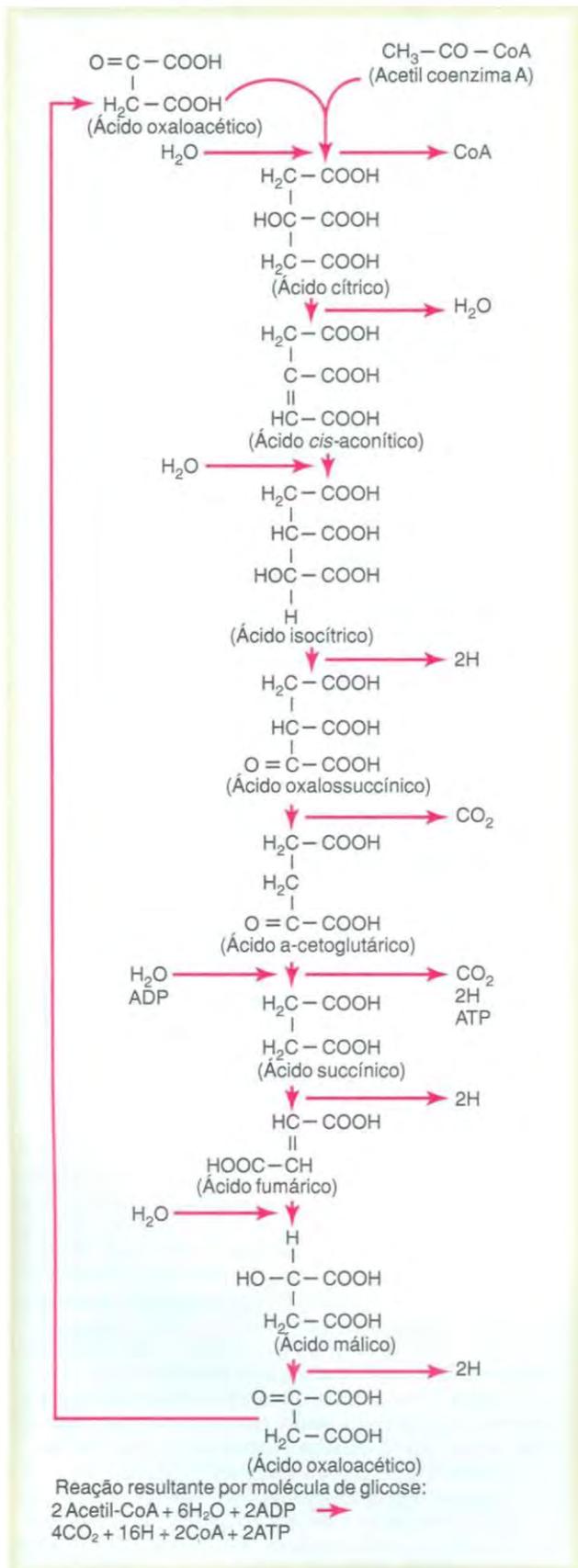


Figura 67-6

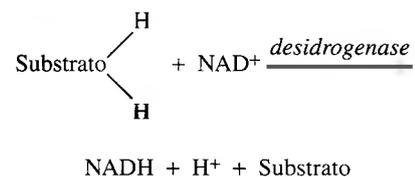
Reações químicas do ciclo do ácido cítrico mostrando a liberação de dióxido de carbono e um grande número de átomos de hidrogênio durante o ciclo.

ainda maiores de acetil-CoA a partir do ácido pirúvico; no entanto, a porção acetil torna-se uma parte integral da molécula do ácido cítrico. Durante os estágios sucessivos do ciclo do ácido cítrico são acrescentadas diversas moléculas de água, como vemos à esquerda da figura, e *dióxido de carbono* e *átomos de hidrogênio* são liberados em outros estágios no ciclo, como vemos à direita na figura.

Os resultados brutos de todo o ciclo do ácido cítrico encontram-se na explicação, no final da Figura 67-6, demonstrando que para cada molécula de glicose originalmente metabolizada, duas moléculas de acetil-CoA entram no ciclo do ácido cítrico, juntamente com seis moléculas de água. Estas são então degradadas em quatro moléculas de dióxido de carbono, 16 átomos de hidrogênio, e duas moléculas de coenzima A. Duas moléculas de ATP são formadas, como veremos a seguir.

Formação de ATP no Ciclo do Ácido Cítrico. Não é grande a quantidade de energia liberada durante o ciclo do ácido cítrico propriamente dito; em apenas uma das reações químicas — durante a transformação do ácido α -cetoglutárico em ácido succínico — forma-se uma molécula de ATP. Assim, para cada molécula de glicose metabolizada, duas moléculas de acetil-CoA passam pelo ciclo do ácido cítrico, cada uma formando uma molécula de ATP, ou um total de duas moléculas de ATP formadas.

Função das Desidrogenases e da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo na Indução da Liberação de Átomos de Hidrogênio no Ciclo do Ácido Cítrico. Como já vimos em diversos pontos deste capítulo os átomos de hidrogênio são liberados no decorrer de diferentes reações químicas do ciclo do ácido cítrico — quatro átomos de hidrogênio durante a glicólise, quatro durante a formação da acetil-CoA a partir do ácido pirúvico, e 16 no ciclo do ácido cítrico; isto perfaz um total de 24 átomos de hidrogênio liberados para cada molécula de glicose original. No entanto, estes átomos de hidrogênio não são deixados livres no líquido intracelular. Em vez disso, são liberados de dois em dois, e em todos os casos, a liberação é catalisada por uma enzima protéica específica chamada de *desidrogenase*. Vinte dos 24 átomos de hidrogênio se combinam imediatamente com a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+), um derivado da vitamina niacina, segundo a seguinte reação:



Esta reação não vai ocorrer sem a intermediação da desidrogenase específica ou sem a capacidade da NAD^+ para atuar como carreador de hidrogênio. Tanto o íon hidrogênio livre como o hidrogênio ligado à NAD^+ entram em diversas reações químicas oxidativas que formam quantidades enormes de ATP, como discutido posteriormente.

Os quatro átomos de hidrogênio restantes liberados durante a quebra da molécula de glicose — os quatro liberados durante o ciclo do ácido cítrico entre os estágios de ácido succínico e fumárico — combinam-se com uma desidrogenase específica, mas não são subsequentemente liberados para a NAD^+ . Eles, em vez disso, passam diretamente da desidrogenase para o processo oxidativo.

Função das Descarboxilases como Causa da Liberação de Dióxido de Carbono. Mencionando de novo as reações químicas

micas do ciclo do ácido cítrico, assim como as reações para formação da acetil-CoA a partir do ácido pirúvico, observamos que existem três estágios em que o dióxido de carbono é liberado. Para causar a liberação do dióxido de carbono, outras enzimas específicas, chamadas de *descarboxilases*, separam o dióxido de carbono do seu substrato. O dióxido de carbono é então dissolvido nos líquidos orgânicos e transportado para os pulmões, onde é eliminado do organismo pela expiração (Cap. 40).

Formação de Grandes Quantidades de ATP por meio da Oxidação do Hidrogênio (o Processo de Fosforilação Oxidativa)

Apesar de todas as complexidades da (1) glicólise, (2) do ciclo do ácido cítrico, (3) da desidrogenação e da descarboxilação, quantidades muito pequenas de ATP são formadas durante todos estes processos — apenas duas moléculas de ATP no esquema da glicólise e outras duas moléculas no ciclo do ácido cítrico para cada molécula de glicose metabolizada. Entretanto, quase 90% do ATP total criado através do metabolismo da glicose é formado durante a oxidação subsequente dos átomos de hidrogênio que foram liberados nos estágios iniciais da degradação da glicose. De fato, a principal função de todos estes estágios iniciais é disponibilizar o hidrogênio da molécula da glicose sob formas capazes de serem oxidadas.

A oxidação do hidrogênio é realizada, como ilustrado na Figura 67-7, por uma série de reações catalisadas por reações enzimáticas *na mitocôndria*. Estas reações (1) separam cada átomo de hidrogênio num íon hidrogênio e num elétron e (2) usam eventualmente os elétrons para combinar o oxigênio dissolvido dos líquidos com moléculas

de água para formar íons hidroxila. Então, o hidrogênio e os íons hidroxila se associam entre si para formar água. Durante esta seqüência de reações oxidativas, quantidades enormes de energia são liberadas para formar ATP. Esta maneira de formação do ATP é chamada de *fosforilação oxidativa*. Isto ocorre inteiramente na mitocôndria por meio de um processo altamente especializado chamado de *mecanismo quimiosmótico*.

Mecanismo Quimiosmótico da Mitocôndria para Formação do ATP

Ionização do Hidrogênio, a Cadeia de Transporte de Elétrons, e a Formação da Água. A primeira etapa da fosforilação oxidativa na mitocôndria é a ionização dos átomos de hidrogênio que foram removidos dos substratos alimentares. Como descrito anteriormente, esses átomos de hidrogênio são removidos aos pares: um se torna imediatamente um íon hidrogênio, H^+ , o outro se acopla com a NAD^+ para formar a $NADH$. Na parte superior da Figura 67-7, vemos o destino subsequente da $NADH$ e do H^+ . O efeito inicial é liberar o outro átomo de $NADH$ para formar outro íon hidrogênio, H^+ ; este processo também reconstitui a NAD^+ que vai ser reutilizada indefinidamente.

Os elétrons retirados dos átomos de hidrogênio para causar a ionização do hidrogênio entram imediatamente numa *cadeia de aceptores de elétrons para o transporte de elétrons* que é uma parte integral da camada interna da membrana (a membrana pregueada) da mitocôndria. Os aceptores de elétrons podem ser reduzidos ou oxidados de modo reversível por meio da aceitação ou rejeição de elétrons. Os membros importantes desta cadeia de transporte de elétrons incluem a *flavoproteína*, diversas *proteínas de sulfeto de ferro*, *ubiquinona* e *citocromos B, C1, C, A e A3*. Cada elétron é transferido de um destes aceptores para o próximo até que finalmente atinge o citocromo A3, que é chamado de *citocromo oxidase* porque é capaz de ceder dois elétrons, reduzindo assim o oxigênio elementar para formar o oxigênio iônico, que então se acopla aos íons de hidrogênio para formar água.

Dessa maneira, a Figura 67-7 mostra o transporte dos elétrons através da cadeia de elétrons e então seu emprego definitivo pela citocromo oxidase para levar à formação de moléculas de água. Durante o transporte destes elétrons pela cadeia de transporte de elétrons, a energia liberada é utilizada na síntese do ATP, como veremos a seguir.

Bombeamento de Íons Hidrogênio para a Câmara Externa da Mitocôndria, Levados pela Cadeia Transportadora de Elétrons.

A medida que os elétrons passam pela cadeia de transporte de elétrons, são liberadas grandes quantidades de energia. Esta energia é usada para bombear os íons hidrogênio da matriz interna da mitocôndria (à direita na Fig. 67-7) para a câmara externa, entre as membranas interna e externa da mitocôndria (à esquerda). Isto cria uma elevada concentração de íons hidrogênio com carga positiva nesta câmara; e cria também um forte potencial elétrico negativo na matriz interna.

Formação de ATP. A próxima etapa na fosforilação oxidativa é converter o ADP em ATP. Isto ocorre em conjunto com uma grande molécula protéica que protrui por toda a membrana mitocondrial interna e se projeta na matriz interna da mitocôndria. Esta molécula é uma *ATPase*, cuja natureza física é mostrada na Figura 67-7. É chamada de *ATP sintetase*.

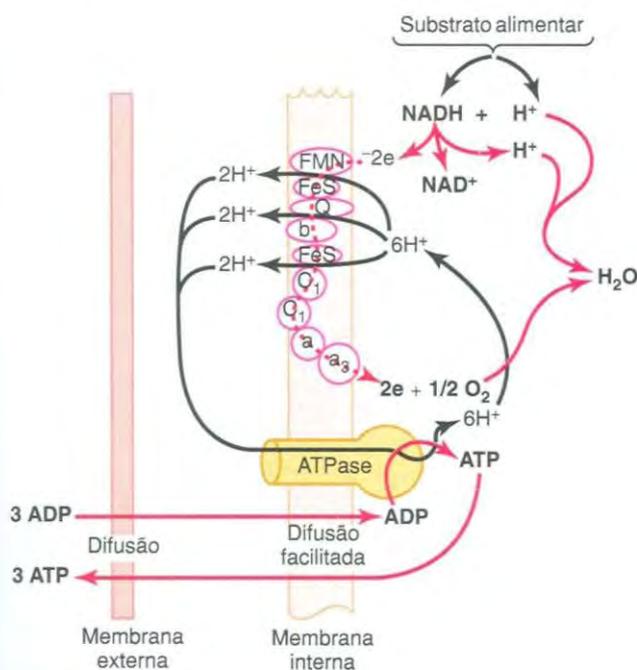


Figura 67-7

Mecanismo quimiosmótico mitocondrial da fosforilação oxidativa para formar grandes quantidades de ATP. Esta figura mostra a relação entre as etapas oxidativa e de fosforilação nas membranas externa e interna da mitocôndria.

A elevada concentração de íons hidrogênio com carga elétrica positiva na câmara externa e a grande diferença de potencial através de membrana interna fazem com que os íons hidrogênio fluam para a matriz mitocondrial interna, através da própria substância da molécula da *ATPase*. Assim, a energia derivada deste fluxo de íons hidrogênio é usada pela *ATPase* para converter o ADP em ATP acoplando o ADP a um radical fosfato iônico livre (Pi), acrescentando assim uma outra ligação fosfato de alta energia à molécula.

A etapa final no processo é a transferência do ATP do interior da mitocôndria de volta para o citoplasma celular. Isto ocorre por meio de difusão externa facilitada através da membrana interna e então por meio de difusão simples através da membrana mitocondrial externa. Por sua vez, o ADP é continuamente transferido noutra direção para prosseguir sua conversão em ATP. Para cada dois elétrons que passam por toda a cadeia de transporte de elétrons (representando a ionização de dois átomos de hidrogênio), são sintetizadas até três moléculas de ATP.

Resumo da Formação de ATP durante a Quebra da Glicose

É possível agora determinar o número total de moléculas de ATP que, sob condições ideais, podem ser formadas pela energia de uma molécula de glicose.

1. Durante a glicólise, quatro moléculas de ATP são formadas, e duas são gastas para causar a fosforilação inicial da glicose de modo que o processo possa continuar. Isto nos fornece um ganho líquido de *duas moléculas de ATP*.
2. Durante cada revolução do ciclo do ácido cítrico, uma molécula de ATP é formada. No entanto, como cada molécula de glicose se divide em duas moléculas de ácido pirúvico, existem duas revoluções do ciclo para cada molécula de glicose metabolizada, havendo uma produção líquida de *mais duas moléculas de ATP*.
3. Durante todo o esquema representativo da quebra da molécula de glicose, um total de 24 átomos de hidrogênio são liberados durante a glicólise e durante o ciclo do ácido cítrico. Vinte destes átomos são oxidados em conjunto com o mecanismo quimiosmótico oxidativo mostrado na Figura 67-7 com a liberação de três moléculas de ATP para cada dois átomos de hidrogênio oxidados, perfazendo assim um total de *30 moléculas de ATP*.
4. Os quatro átomos de hidrogênio restantes são liberados por sua desidrogenase no esquema oxidativo quimiosmótico na mitocôndria além do primeiro estágio da Figura 67-7. Duas moléculas de ATP são geralmente liberadas para cada dois átomos de hidrogênio, havendo assim um total de *mais quatro moléculas de ATP*.

Agora, somando todas as moléculas de ATP formadas, encontramos um máximo de *38 moléculas de ATP* formadas para cada molécula de glicose degradada em dióxido de carbono e água. Desta maneira, 456.000 calorias de energia podem ser armazenadas sob a forma de ATP, enquanto 686.000 calorias são liberadas durante a oxidação completa de cada molécula-grama de glicose. Isto representa uma *eficiência* global máxima de transferência de energia de 66%. Os 34% restantes de energia tornam-se calor e, conseqüentemente, não podem ser utilizados pelas células para a realização de funções específicas.

Controle da Liberação de Energia a partir do Glicogênio Armazenado Quando o Organismo Necessita de Energia Adicional: Efeito das Concentrações Celulares do ATP e ADP sobre o Controle da Taxa de Glicólise

A liberação contínua de energia da glicose, quando não há necessidade de energia pelas células, seria um processo de desperdício extremo. Em vez disso, a glicólise e a subseqüente oxidação dos átomos de hidrogênio são continuamente controladas segundo as necessidades celulares de ATP. Este controle é realizado por meio de diversos mecanismos de controle por *feedback* dentro do esquema químico. Entre os mais importantes destes encontram-se os efeitos das concentrações celulares tanto de ADP como de ATP no controle das taxas de reações químicas na seqüência do metabolismo da energia.

Uma maneira importante pela qual o ATP ajuda a controlar o metabolismo da energia é inibindo a enzima *fosfofrutoquinase*. Como esta enzima promove a formação de frutose-1,6-difosfato, uma das etapas iniciais na série de reações glicolíticas, o efeito líquido de excesso de ATP celular é tornar muito lenta ou até mesmo suspender a glicólise, que, por sua vez, interrompe a maior parte do metabolismo dos carboidratos. Pelo contrário, o ADP (e o AMP também) provoca uma mudança oposta nesta enzima, aumentando muito sua atividade. Sempre que o ATP é usado pelos tecidos como fonte de energia de uma fração importante de quase todas as reações químicas intracelulares, isto reduz a inibição pelo ATP da enzima fosfofrutoquinase e ao mesmo tempo aumenta sua atividade, como resultado do excesso de ADP formado. Assim, o processo glicolítico é iniciado, e as reservas celulares totais de ATP se refazem.

Um outro elo de controle é o *íon citrato* formado no ciclo do ácido cítrico. Um excesso deste íon também *inibe fortemente a fosfofrutoquinase*, impedindo assim que o processo glicolítico ultrapasse a capacidade de o ciclo do ácido cítrico empregar o ácido pirúvico formado durante a glicólise.

Uma terceira maneira pela qual o sistema do ATP-ADP-AMP controla o metabolismo dos carboidratos, assim como controla a liberação de energia dos lipídios e proteínas, é a seguinte: voltando às diversas reações químicas para liberação de energia, verificamos que se todo o ADP na célula tiver sido transformado em ATP, simplesmente não é possível formar ATP adicional. Conseqüentemente, toda a seqüência envolvida na utilização dos alimentos — glicose, lipídios e proteínas — para a formação de ATP é suspensa. Então, quando o ATP é utilizado pela célula para fornecer energia para as diferentes funções da fisiologia celular, o ADP recém-formado e o AMP acionam novamente os processos fisiológicos, e o ADP e o AMP são quase imediatamente devolvidos para o estado de ATP. Desta maneira, essencialmente é mantida automaticamente uma reserva completa de ATP, exceto durante uma atividade celular excessiva, como num exercício muito exaustivo.

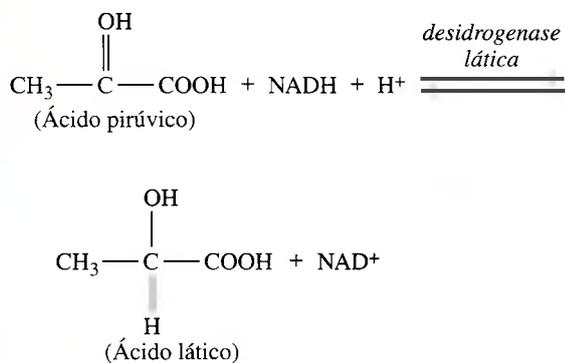
Liberação Anaeróbica de Energia — “Glicólise Anaeróbica”

Ocasionalmente, o oxigênio se torna indisponível ou insuficiente, de modo que a fosforilação oxidativa não pode ocorrer. Ainda assim, mesmo sob estas condições uma pequena quantidade de energia ainda pode ser liberada

para as células pelo estágio da glicólise da degradação de carboidratos, porque as reações químicas para a ruptura da glicose em ácido pirúvico não requerem oxigênio.

Este processo consome uma grande quantidade de glicose porque apenas 24.000 calorias são empregadas para formar ATP em cada molécula de glicose metabolizada, o que representa apenas um pouco mais do que 3% da energia total na molécula de glicose. Entretanto, esta liberação de energia glicolítica para as células, que é chamada de *energia anaeróbica*, pode ser uma medida salvadora durante alguns poucos minutos em que o oxigênio se torna indisponível.

A Formação de Ácido Láctico durante a Glicólise Anaeróbica Permite a Liberação de Energia Anaeróbica Extra. A lei de ação das massas afirma que à medida que os produtos finais da reação química se acumulam num meio reagente, a taxa da reação diminui, aproximando-se de zero. Os dois produtos finais das reações glicolíticas (Fig. 67-5) são (1) ácido pirúvico e (2) átomos de hidrogênio acoplados com NAD^+ para formar NADH e H^+ . O acúmulo de um deles ou de ambos seria capaz de suspender o processo glicolítico e impedir uma formação adicional de ATP. Quando suas quantidades se tornam excessivas, estes dois produtos finais reagem entre si para formar o ácido láctico, segundo a seguinte equação:



Assim, sob condições anaeróbicas, a maior porção de ácido pirúvico é convertida em ácido láctico, que se difunde rapidamente das células para os líquidos extracelulares e até mesmo para os líquidos intracelulares de outras células de menor atividade. Conseqüentemente, o ácido láctico representa um tipo de "sumidouro" em que os produtos finais da glicólise podem desaparecer, permitindo assim que a glicólise prossiga além do que seria possível de outra maneira. De fato, a glicólise poderia prosseguir apenas por alguns segundos sem esta conversão. Em vez disso, é possível continuar por diversos minutos fornecendo quantidades extras consideráveis de ATP para o corpo, mesmo na ausência de oxigênio respiratório.

A Reconversão do Ácido Láctico em Ácido Pirúvico Quando o Oxigênio se Torna Novamente Disponível. Quando uma pessoa começa a respirar oxigênio de novo depois de um período de metabolismo anaeróbico, o ácido láctico é rapidamente reconvertido em ácido pirúvico e NADH e H^+ . Grandes porções destes são imediatamente oxidadas para formar grandes quantidades de ATP. Esta quantidade excessiva de ATP então devolve até três quartos do excesso restante de ácido pirúvico para serem convertidos de volta em glicose.

Assim, a grande quantidade de ácido láctico que se forma durante a glicólise anaeróbica não se perde no organismo porque, quando o oxigênio estiver novamente disponível, o ácido láctico poderá ser tanto reconvertido em

glicose como utilizado diretamente como fonte de energia. A maior parte desta reconversão ocorre principalmente no fígado, mas uma pequena quantidade também pode ocorrer noutros tecidos.

Emprego do Ácido Láctico pelo Coração como Fonte de Energia. O músculo cardíaco é especialmente capaz de converter o ácido láctico em ácido pirúvico e então empregar o ácido pirúvico como fonte de energia. Isto ocorre principalmente durante a realização de exercícios pesados, quando grandes quantidades de ácido láctico são liberadas para o sangue pelos músculos esqueléticos e consumidas como uma forma extra de energia pelo coração.

Liberação de Energia da Glicose pela Via da Pentose Fosfato

Em quase todos os músculos do organismo, essencialmente todos os carboidratos utilizados como fonte de energia são degradados em ácido pirúvico por meio da glicogenólise e então oxidados. No entanto, este esquema glicolítico não é o único meio pelo qual a glicose pode ser degradada e utilizada para fornecer energia. Um segundo mecanismo importante para a quebra e oxidação da glicose é chamado de *via da pentose fosfato* (ou *via do fosfogliconato*), que é responsável por até 30% da quebra da glicose no fígado e até mesmo mais do que isto nas células adiposas.

Esta via é especialmente importante porque pode fornecer energia independente de todas as enzimas do ciclo do ácido cítrico e conseqüentemente é uma via alternativa para o metabolismo de energia quando algumas anormalidades enzimáticas ocorrem nas células. Ela apresenta uma capacidade especial para fornecer energia para diversos processos de síntese celular.

Liberação de Dióxido de Carbono e Hidrogênio através da Via da Pentose Fosfato. A Figura 67-8 mostra a maioria das reações químicas básicas da via da pentose fosfato. Ela demonstra que a glicose, durante diversos estágios da conversão, pode liberar uma molécula de dióxido de carbono e quatro átomos de hidrogênio, com a resultante formação de um açúcar com cinco carbonos, D-ribulose. Esta substância pode mudar progressivamente em diversos outros açúcares com cinco, quatro, sete e três carbonos. Finalmente, diversas combinações destes açúcares são capazes de ressintetizar a glicose. Entretanto, *apenas cinco moléculas de glicose são ressintetizadas para cada seis moléculas de glicose que entram inicialmente nas reações*. Ou seja, a via da pentose fosfato é um processo cíclico em que uma molécula de glicose é metabolizada para cada revolução do ciclo. Assim, com a repetição contínua do ciclo, toda a glicose pode eventualmente ser convertida em dióxido de carbono e hidrogênio, e o hidrogênio pode entrar na via da fosforilação oxidativa para formar ATP; na maioria das vezes, no entanto, é utilizada para a síntese de lipídios ou de outras substâncias, como veremos a seguir.

Emprego do Hidrogênio para Sintetizar Lipídios; a Função da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato. O hidrogênio liberado durante o ciclo da pentose fosfato não se acopla com a NAD^+ como na via glicolítica, mas se acopla com a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP^+), que é quase idêntico à NAD^+ , exceto por um radical fosfato extra, P. Esta diferença é extremamente significativa, porque só o hidrogênio ligado à NADP^+ na forma de NADPH pode ser utilizado para a síntese lipídica a partir dos carboidratos (como discutido no Cap. 68) e para a síntese de algumas outras substâncias.

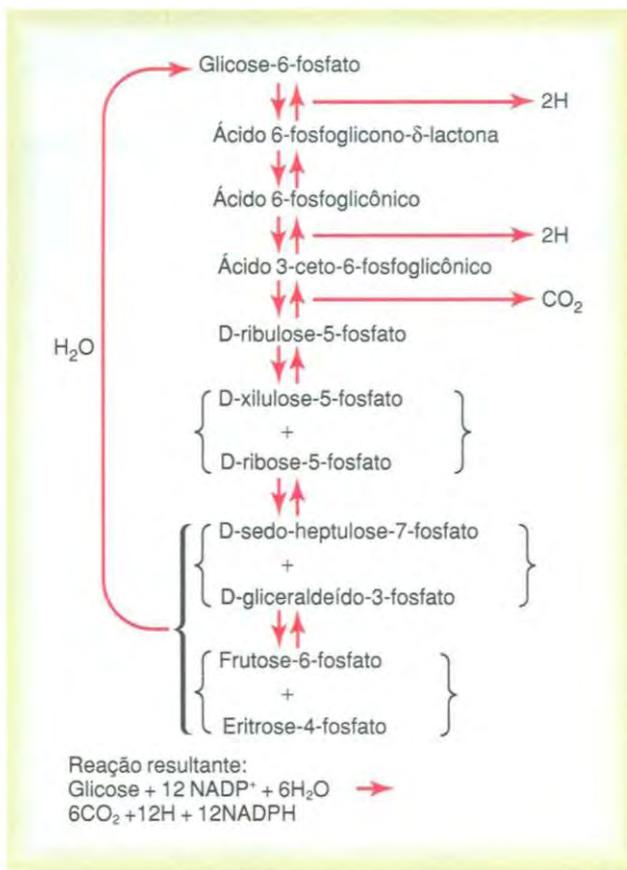


Figura 67-8

Via da pentose fosfato para o metabolismo da glicose.

Quando a via glicolítica para utilização de glicose é limitada devido à inatividade celular, a via da pentose fosfato continua em funcionamento (principalmente no fígado) para fazer a ruptura de qualquer excesso de glicose que continue a ser transportado para dentro das células, e a NADPH se torna abundante de modo a ajudar na conversão da acetil-CoA, também derivada da glicose, em ácidos graxos de cadeia longa. Esta é uma outra maneira pela qual a energia na molécula da glicose é usada além da formação de ATP — nesta circunstância, *para a formação e armazenamento de lipídios no corpo.*

Conversão da Glicose em Glicogênio ou Lipídios

Quando a glicose não é imediatamente requerida como fonte de energia, a glicose extra, que penetra continuamente as células, é tanto armazenada sob a forma de glicogênio como convertida em lipídios. A glicose é preferencialmente armazenada como glicogênio até que as células tenham armazenado quantidades suficientes para fornecer energia para as necessidades do organismo por um período de apenas 12 a 24 horas.

Quando as células que armazenam o glicogênio (primariamente células hepáticas e musculares) chegam perto da saturação com glicogênio, a glicose adicional é convertida em lipídios no fígado e nas células adiposas e armazenada sob a forma de gordura nas células adiposas. Outras etapas da química desta conversão são discutidas no Capítulo 68.

Formação de Carboidratos a partir de Proteínas e Lipídios — “Gliconeogênese”

Quando as reservas de carboidratos do organismo caem abaixo do normal, quantidades moderadas de glicose podem ser formadas a partir de *aminoácidos* e da porção *glicerol* dos lipídios. Este processo é chamado de *gliconeogênese*.

A gliconeogênese é especialmente importante na prevenção de uma redução excessiva da concentração de glicose no sangue durante o jejum. A glicose é o substrato primário de energia em tecidos como o cérebro e as hemácias, e quantidades adequadas de glicose devem estar presentes no sangue por diversas horas entre as refeições. O fígado desempenha um papel fundamental na manutenção dos níveis de glicose sanguínea durante o jejum, ao converter seu glicogênio armazenado em glicose (*glicogenólise*) e ao sintetizar a glicose, principalmente a partir do lactato e de aminoácidos (*gliconeogênese*). Aproximadamente 25% da produção de glicose hepática deriva da gliconeogênese, ajudando a manter um fornecimento estável de glicose para o cérebro. Durante um jejum prolongado, os rins também sintetizam quantidades consideráveis de glicose a partir de aminoácidos e de outros precursores.

Cerca de 60% dos aminoácidos nas proteínas do corpo podem ser facilmente convertidos em carboidratos; os restantes 40% apresentam configurações químicas que dificultam ou impossibilitam esta conversão. Cada aminoácido é convertido em glicose por meio de um processo químico ligeiramente diferente. Por exemplo, a alanina pode ser convertida diretamente em ácido pirúvico simplesmente com a desaminação; o ácido pirúvico é então convertido em glicose ou glicogênio armazenado. Diversos dos aminoácidos mais complicados podem ser convertidos em açúcares diferentes contendo três, quatro, cinco ou sete átomos de carbono; eles podem então entrar na via do fosfogluconato e eventualmente formar glicose. Assim, por meio da desaminação com diversas interconversões simples, muitos dos aminoácidos podem tornar-se glicose. Interconversões similares podem transformar o glicerol em glicose ou em glicogênio.

Regulação da Gliconeogênese. A diminuição do nível celular dos carboidratos e da glicose sanguínea são os estímulos básicos que aumentam a taxa de gliconeogênese. A diminuição dos carboidratos pode reverter diretamente muitas das reações glicolíticas e de fosfogluconato, permitindo assim a conversão de aminoácidos desaminados e glicerol em carboidratos. Além disso, o hormônio *cortisol* é especialmente importante nesta regulação, como veremos a seguir.

Efeito da Corticotropina e dos Glicocorticóides sobre a Gliconeogênese. Quando quantidades normais de carboidratos não estão disponíveis para as células, a adenohipófise, por motivos que ainda não foram completamente esclarecidos, começa a secretar quantidades aumentadas do hormônio *corticotropina*. Isto leva o córtex adrenal a produzir grandes quantidades de *hormônios glicocorticóides*, especialmente o *cortisol*. Por sua vez, o cortisol mobiliza proteínas essencialmente de todas as células do organismo, disponibilizando-as sob a forma de aminoácidos nos líquidos corporais. Uma elevada proporção destes é imediatamente desaminada no fígado e fornece substratos ideais para a conversão em glicose. Assim, um dos métodos mais importantes para promoção da gliconeogênese é a liberação de glicocorticóides do córtex adrenal.

Glicose Sangüínea

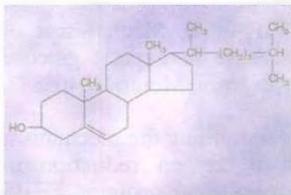
A concentração sangüínea normal de glicose numa pessoa em jejum nas últimas três ou quatro horas é cerca de 90 mg/dl. Depois de uma refeição rica em carboidratos, este nível raramente sobe acima de 140 mg/dl, a menos que esta pessoa seja portadora de diabetes melito, condição que será discutida no Capítulo 78.

A regulação da concentração da glicose sangüínea está intimamente relacionada com os hormônios pancreáticos, insulina e glucagon; este assunto é discutido detalhadamente no Capítulo 78 com relação às funções destes hormônios.

Referências

- Barrett EJ: Insulin's effect on glucose production: direct or indirect? *J Clin Invest* 111:434, 2003.
- Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003.
- Ceulemans H, Bollen M: Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button. *Physiol Rev* 84:1, 2004.
- Duchen MR: Roles of mitochondria in health and disease. *Diabetes* 53(Suppl 1):S96, 2004.
- Ferrer JC, Favre C, Gomis RR, et al: Control of glycogen deposition. *FEBS Lett* 546:127, 2003.
- Gleeson TT: Post-exercise lactate metabolism: a comparative review of sites, pathways, and regulation. *Annu Rev Physiol* 58:565, 1996.
- Gunter TE, Yule DI, Gunter KK, et al: Calcium and mitochondria. *FEBS Lett* 567:96, 2004.
- Jackson JB: Proton translocation by transhydrogenase. *FEBS Lett* 545:18, 2003.
- Jiang G, Zhang BB: Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E671, 2003.
- Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT: Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. *Physiol Rev* 72:419, 1992.
- Krebs HA: The tricarboxylic acid cycle. *Harvey Lect* 44:165, 1948-1949.
- Kunji ER: The role and structure of mitochondrial carriers. *FEBS Lett* 564:239, 2004.
- Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, et al: Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E863, 2003.
- Mills DA, Ferguson-Miller S: Understanding the mechanism of proton movement linked to oxygen reduction in cytochrome c oxidase: lessons from other proteins. *FEBS Lett* 545:47, 2003.
- Pilkis SJ, Granner DK: Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 54:885, 1992.
- Roden M, Bernroider E: Hepatic glucose metabolism in humans—its role in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17:365, 2003.
- Ronquist G, Waldenstrom A: Imbalance of plasma membrane ion leak and pump relationship as a new aetiological basis of certain disease states. *J Intern Med* 254:517, 2003.
- Spriet LL, Watt MJ: Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. *Acta Physiol Scand* 178:443, 2003.
- Wolfsdorf JI, Weinstein DA: Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 4:95, 2003.

Metabolismo dos Lipídios



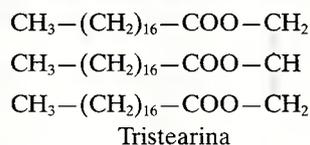
Diversos compostos químicos nos alimentos e no organismo são classificados como *lipídios*. Entre eles encontram-se (1) *gordura neutra*, também conhecida como *triglicerídeos*; (2) *fosfolipídios*; (3) *colesterol*; e (4) alguns outros de menor importância. Quimicamente, a metade lipídica básica dos triglicerídeos e dos fosfolipídios é formada pelos *ácidos graxos*, que são simplesmente cadeias longas de hidrocarbonetos ácidos. Um ácido graxo típico,

o ácido palmítico, é o seguinte: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$.

Apesar de o colesterol não apresentar ácidos graxos na sua fórmula, seu núcleo esterol é sintetizado a partir de porções de moléculas de ácidos graxos, o que lhe fornece, assim, muitas das propriedades físicas e químicas de outras substâncias lipídicas.

Os triglicerídeos são usados no organismo principalmente como fonte de energia para os diferentes processos metabólicos, função que eles compartilham quase igualmente com os carboidratos. No entanto, alguns lipídios, especialmente o colesterol, os fosfolipídios e pequenas quantidades de triglicerídeos, são usados para formar as membranas de todas as células do organismo e para realizar outras funções celulares.

Estrutura Química Básica dos Triglicerídeos (Gordura Neutra). Como a maior parte deste capítulo é voltada para a utilização dos triglicerídeos como fonte de energia, devemos compreender a seguinte estrutura química típica da molécula de um triglicerídeo.



Observe que as três moléculas de cadeia longa dos ácidos graxos estão ligadas a uma molécula de glicerol. Os três ácidos graxos mais comumente encontrados nos triglicerídeos do corpo humano são (1) *ácido esteárico* (exibido na tristearina exemplificada anteriormente), que apresenta uma cadeia com 18 carbonos e está completamente saturada com átomos de hidrogênio; (2) *ácido oléico*, que também apresenta uma cadeia com 18 carbonos, mas apresenta um duplo elo no meio da cadeia; e (3) *ácido palmítico*, que apresenta uma cadeia com 16 carbonos e está completamente saturada.

Transporte de Lipídios nos Líquidos Corporais

Transporte de Triglicerídeos e Outros Lipídios do Trato Gastrointestinal pela Linfa — Os Quilomícrons

Como explicado no Capítulo 65, quase todas as gorduras na dieta, com a principal exceção de uns poucos ácidos graxos de cadeia curta, são absorvidas a partir do intestino pela linfa intestinal. Durante a digestão, a maior parte dos triglicerídeos se divide em monoglicerídeos e ácidos graxos. Então, na passagem através das células epiteliais intestinais, os monoglicerídeos e os ácidos graxos são resintetizados em novas moléculas de triglicerídeos que penetram a linfa como gotículas minúsculas, dispersas, chamadas de *quilomícrons*, cujo diâmetro se encontra entre 0,08 e 0,6 micrômetro. Uma pequena quantidade de apoproteína B é adsorvida às superfícies externas dos quilomícrons. Isto deixa o restante das moléculas de proteína projetando-se na solução hídrica adjacente, o que aumenta, conseqüentemente, a estabilidade de suspensão dos quilomícrons no líquido linfático e impede sua aderência às paredes dos vasos linfáticos.

A maioria do colesterol e fosfolipídios absorvidos do trato gastrointestinal penetra sob a forma de quilomícrons. Assim, apesar de os quilomícrons serem compostos principalmente por triglicerídeos, eles contêm cerca de 9% de fosfolipídios, 3% de colesterol e 1% de apoproteína B. Os quilomícrons são então transportados para o ducto torácico e então para o sangue venoso circulante na junção das veias subclávia e jugular.

Remoção dos Quilomícrons do Sangue

Imediatamente uma hora após uma refeição rica em gorduras, a concentração de quilomícrons plasmática pode aumentar de 1% a 2% do plasma total, e devido ao grande tamanho dos quilomícrons, o plasma assume um aspecto turvo, e às vezes amarelado. No entanto, os quilomícrons têm uma meia-vida de apenas uma hora ou menos, de modo que, depois de umas poucas horas, o plasma volta a ficar claro. As gorduras são removidas dos quilomícrons, principalmente da seguinte maneira.

Quilomícrons Triglicerídeos São Hidrolisados pela Lipase Lipoprotéica, e a Gordura é Armazenada no Tecido Adiposo e nas Células Hepáticas. A maior parte dos quilomícrons é removida do sangue circulante quando eles passam pelos capilares dos tecidos adiposos ou do fígado. Tanto o tecido adiposo como o fígado contêm grandes quantidades da enzima *lipase lipoprotéica*. Esta enzima é especialmente ativa no endotélio capilar, onde hidrolisa os triglicerídeos dos quilomícrons à medida que eles entram em contato com a parede endotelial, liberando assim ácidos graxos e glicerol.

Os ácidos graxos, sendo altamente miscíveis com as membranas celulares, difundem-se imediatamente para as células adiposas do tecido adiposo e para as células hepáticas. Uma vez dentro destas células, os ácidos graxos são de novo sintetizados em triglicerídeos, com o novo glicerol sendo fornecido pelos processos metabólicos das células de armazenamento, como discutido adiante neste capítulo. A lipase também causa hidrólise dos fosfolipídios; isto também libera ácidos graxos para serem armazenados da mesma maneira.

“Ácidos Graxos Livres” São Transportados no Sangue em Combinação com a Albumina

Quando a gordura que tiver sido armazenada no tecido adiposo for empregada noutras regiões do corpo para fornecer energia, ela deve, em primeiro lugar, ser transportada do tecido adiposo para o outro tecido. Seu transporte ocorre principalmente na forma de *ácidos graxos livres*. Isto ocorre pela hidrólise dos triglicerídeos de volta à forma de ácidos graxos e glicerol.

Pelo menos duas classes de estímulos desempenham papel importante na promoção desta hidrólise. Primeira, quando a quantidade de glicose disponível para a célula adiposa é inadequada, um dos produtos da metabolização da glicose, o α -glicerofosfato, também está disponível em quantidades insuficientes. Como esta substância é necessária para manter a porção glicerol dos triglicerídeos, o resultado é a hidrólise dos triglicerídeos. Segunda, uma *lipase celular hormônio-sensível* pode ser ativada por diversos hormônios das glândulas endócrinas, e isto também promove uma hidrólise rápida dos triglicerídeos. Isto será discutido posteriormente neste capítulo.

Ao sair dos adipócitos, os ácidos graxos sofrem uma forte ionização no plasma, e a porção iônica se combina imediatamente com as moléculas de albumina das proteínas plasmáticas. Os ácidos graxos ligados desta maneira são chamados de *ácidos graxos livres* ou *ácidos graxos não-esterificados*, para distingui-los dos outros ácidos graxos no plasma que existem sob a forma de (1) ésteres de glicerol, (2) colesterol, ou (3) outras substâncias.

A concentração de ácidos graxos livres no plasma sob condições de repouso é cerca de 15 mg/dl, totalizando apenas 0,45 grama de ácidos graxos em todo o sistema circulatório. É curioso que mesmo esta pequena quantidade corresponde a quase todo o transporte de ácidos graxos de uma região do corpo para outra pelos seguintes motivos:

1. Apesar da quantidade mínima de ácidos graxos livres no sangue, sua taxa de “renovação”, é extremamente rápida: *metade dos ácidos graxos plasmáticos é substituída por um novo ácido graxo a cada 2 a 3 minutos*. Podemos calcular que nesta taxa, quase toda a necessidade normal de energia do corpo pode ser fornecida pela oxidação dos ácidos graxos livres transportados, sem usar qualquer carboidrato ou proteína como fonte de energia.
2. Condições que aumentam a taxa de utilização de gordura para energia celular também aumentam a concentração de ácidos graxos livres no sangue; de fato, a concentração às vezes aumenta de cinco a oito vezes. Um aumento deste porte ocorre principalmente nos casos de inanição e no diabetes; em ambas as condições, a pessoa obtém pouca ou quase nenhuma energia metabólica dos carboidratos.

Sob condições normais, apenas umas três moléculas de ácido graxo se associam a cada molécula de albumina, mas até umas 30 moléculas de ácido graxo podem se acoplar com uma única molécula de albumina quando a necessidade de transporte de ácidos graxos é extrema. Isto mostra a variabilidade da taxa de transporte de lipídios sob condições fisiológicas diferentes.

Lipoproteínas — Sua Função Especial no Transporte de Colesterol e Fosfolipídios

No estágio pós-absortivo, depois que todos os quilomícrons tiverem sido removidos do sangue, mais de 95% de todos os lipídios no plasma vão estar sob a forma de *lipoproteínas*. Estas são partículas pequenas — muito menores do que os quilomícrons, mas qualitativamente similares na sua composição — contendo *triglicerídeos, colesterol, fosfolipídios e proteínas*. A concentração total das lipoproteínas no plasma é em média de 700 mg por 100 ml de plasma — ou seja, 700 mg/dl. Esta concentração pode ser subdividida nos seguintes componentes lipoprotéicos individuais:

	mg/dl de plasma
Colesterol	180
Fosfolipídios	160
Triglicerídeos	160
Proteína	200

Tipos de Lipoproteínas. Além dos quilomícrons, que são eles próprios lipoproteínas muito grandes, existem quatro tipos importantes de lipoproteínas, classificados segundo suas densidades medidas pela ultracentrifugação: (1) *lipoproteínas de muito baixa densidade*, que contêm altas concentrações de triglicerídeos e concentrações moderadas tanto de colesterol como de fosfolipídios; (2) *lipoproteínas de densidade intermediária*, que são lipoproteínas de muito baixa densidade das quais uma parte de triglicerídeos foi removida, de modo que as concentrações de colesterol e fosfolipídios foram aumentadas; (3) *lipoproteínas de baixa densidade*, que derivam das lipoproteínas de densidade intermediária com a remoção de quase todos os triglicerídeos, deixando uma concentração especialmente elevada de colesterol e moderadamente elevada de fosfolipídios; e (4) *lipoproteínas de alta densidade*, que contêm uma concentração elevada de proteínas (cerca de 50%), mas concentrações muito menores de colesterol e fosfolipídios.

Formação e Função das Lipoproteínas. Quase todas as lipoproteínas são formadas no fígado, que é também onde ocorre a síntese da maior parte do colesterol plasmático, fosfolípidios e triglicerídeos. Além disso, pequenas quantidades de lipoproteínas de alta densidade são sintetizadas no epitélio intestinal durante a absorção dos ácidos graxos no intestino.

A função primária das lipoproteínas é transportar seus componentes lipídicos no sangue. As lipoproteínas de muito baixa densidade transportam os triglicerídeos sintetizados no fígado principalmente para o tecido adiposo, enquanto as outras lipoproteínas são especialmente importantes nos diferentes estágios de transporte dos fosfolípidios e colesterol do fígado para os tecidos periféricos ou a partir da periferia de volta para o fígado. Posteriormente, neste capítulo, discutiremos com mais detalhes os problemas especiais do transporte do colesterol com relação à doença *aterosclerose*, que está associada ao desenvolvimento de lesões gordurosas no interior das paredes arteriais.

Depósitos de Gordura

Tecido Adiposo

Grandes quantidades de gordura estão armazenadas nos dois principais tecidos do corpo, o *tecido adiposo* e o *fígado*. O tecido adiposo é chamado normalmente de *depósito de gordura*, ou simplesmente *gordura tecidual*.

A principal função do tecido adiposo consiste em armazenar os triglicerídeos até que se tornem necessários para o suprimento de energia em outras partes do corpo. Outra função consiste em proporcionar isolamento térmico ao organismo, conforme discutido no capítulo 73.

Células do Tecido Adiposo (Adipócitos). Os adipócitos do tecido adiposo são fibroblastos modificados que armazenam triglicerídeos quase puros em quantidades de até 80% a 95% de todo o volume celular. Os triglicerídeos no interior dos adipócitos se encontram geralmente sob a forma líquida. Quando os tecidos são expostos ao frio por período prolongado, as cadeias de ácidos graxos dos triglicerídeos celulares, num período de semanas, se tornam menores ou mais insaturadas, de modo a reduzir seu ponto de fusão, permitindo então que a gordura permaneça num estado líquido. Isto é particularmente importante, porque só a gordura líquida pode ser hidrolisada e transportada a partir dos adipócitos.

As células adiposas podem sintetizar quantidades muito pequenas de ácidos graxos e triglicerídeos a partir dos carboidratos; esta função suplementa a síntese de gordura no fígado, como será discutido posteriormente neste capítulo.

Troca de Gordura entre o Tecido Adiposo e o Sangue — as Lipases Teciduais. Como discutido anteriormente, grandes quantidades de lipases estão presentes no tecido adiposo. Algumas destas enzimas catalisam a deposição de triglicerídeos a partir dos quilomícrons e das lipoproteínas. Outras, quando ativadas pelos hormônios, causam a separação dos triglicerídeos, liberando ácidos graxos livres. Devido à troca rápida de ácidos graxos, os triglicerídeos nas células adiposas são renovados uma vez a cada duas ou três semanas, o que significa que a gordura armazenada nos tecidos hoje não é a mesma que foi armazenada no mês passado, enfatizando assim o estado dinâmico do armazenamento das gorduras.

Lipídios Hepáticos

As principais funções do fígado no metabolismo dos lipídios são (1) degradar os ácidos graxos em pequenos com-

postos que podem ser usados como fonte de energia; (2) sintetizar triglicerídeos, principalmente a partir de carboidratos, mas, em menor extensão, também de proteínas; e (3) sintetizar outros lipídios a partir dos ácidos graxos, especialmente colesterol e fosfolípidios.

Grandes quantidades de triglicerídeos aparecem no fígado (1) durante os estágios iniciais da inanição, (2) no diabetes melito, e (3) em qualquer outra condição em que as gorduras, em vez dos carboidratos, estão sendo utilizadas como fonte de energia. Nestas condições, grandes quantidades de triglicerídeos são mobilizadas a partir do tecido adiposo, transportadas como ácidos graxos livres no sangue e redepósitadas como triglicerídeos no fígado, onde iniciam os estágios iniciais de grande parte da degradação das gorduras. Assim, sob condições fisiológicas normais, a quantidade total de triglicerídeos no fígado é determinada em grande parte pela taxa global com que os lipídios estão sendo usados no fornecimento de energia.

As células hepáticas, além de conterem triglicerídeos, contêm grandes quantidades de fosfolípidios e colesterol, que estão sendo continuamente sintetizados pelo fígado. Também, as células hepáticas são muito mais capazes do que qualquer outro tecido de dessaturar os ácidos graxos, de modo que os triglicerídeos hepáticos são normalmente muito mais insaturados do que os do tecido adiposo. Esta capacidade do fígado de realizar a dessaturação dos ácidos graxos é funcionalmente importante para todos os tecidos do organismo, porque muitos elementos estruturais de todas as células contêm quantidades razoáveis de gorduras insaturadas, e sua principal fonte é o fígado. Esta dessaturação é alcançada através de uma desidrogenase nas células hepáticas.

Uso de Triglicerídeos como Fonte de Energia: Formação do Trifosfato de Adenosina

Cerca de 40% das calorias numa dieta norte-americana típica deriva de gorduras, quase igualando o número de calorias derivado dos carboidratos. Portanto, o uso de gorduras pelo corpo como fonte de energia é tão importante quanto o uso de carboidratos. Além disso, muitos dos carboidratos ingeridos em cada refeição são convertidos em triglicerídeos, depois armazenados, e posteriormente usados sob a forma de ácidos graxos liberados pelos triglicerídeos como energia.

Hidrólise dos Triglicerídeos. A primeira etapa na utilização de triglicerídeos como fonte de energia é a sua hidrólise em ácidos graxos e glicerol. Então, tanto os ácidos graxos como o glicerol são transportados no sangue para os tecidos ativos, onde vão ser oxidados para liberar energia. Quase todas as células — com algumas exceções, tal como o tecido cerebral e as hemácias — podem usar ácidos graxos como fonte de energia.

O glicerol, quando penetra no tecido ativo, é imediatamente modificado pelas enzimas intracelulares em *glicerol-3-fosfato*, que entra na via glicolítica para a metabolização da glicose e então é utilizado como fonte de energia. Antes que os ácidos graxos possam ser empregados como energia, eles devem ser ainda mais processados, como veremos a seguir.

Entrada dos Ácidos Graxos na Mitocôndria. A degradação e a oxidação dos ácidos graxos ocorrem apenas na mitocôndria. Logo, a primeira etapa para utilização dos ácidos graxos é seu transporte para dentro da mitocôndria. Este é um processo mediado por transportador que usa a *carnitina* como substância carreadora. Uma vez dentro da mitocôndria, os ácidos graxos se separam da carnitina e são degradados e oxidados.

Conversão da Acetil-CoA em Ácidos Graxos. A primeira etapa na síntese dos triglicerídeos é a conversão dos carboidratos em acetil-CoA. Como explicado no Capítulo 67, isto ocorre durante a degradação normal da glicose pelo sistema glicolítico. Como os ácidos graxos são na verdade grandes polímeros do ácido acético, é fácil compreender como a acetil-CoA pode ser convertida em ácidos graxos. No entanto, a síntese dos ácidos graxos a partir da acetil-CoA não é obtida simplesmente com a reversão da degradação oxidativa descrita anteriormente. Em vez disso, ela ocorre por meio do processo em duas etapas exibido na Figura 68-2, usando a *malonil-CoA* e a *NADPH* como intermediários principais no processo de polimerização.

Combinação de Ácidos Graxos com α -Glicerofosfato para Formar Triglicerídeos. Depois de sintetizadas, as cadeias de ácidos graxos precisam crescer para conter de 14 a 18 átomos de carbono, e elas se ligam ao glicerol para formar triglicerídeos. As enzimas que provocam esta conversão são altamente específicas para os ácidos graxos com comprimentos de cadeia de 14 carbonos ou mais, um fator que controla a qualidade física dos triglicerídeos armazenados no organismo.

Como vemos na Figura 68-3, a porção glicerol dos triglicerídeos é fornecida pelo α -glicerofosfato, que é um outro produto derivado do esquema glicolítico da degradação de glicose. Este mecanismo foi discutido no Capítulo 67.

Eficiência da Conversão de Carboidrato em Gordura. Durante a síntese dos triglicerídeos, apenas cerca de 15% da energia original encontrada na glicose se perde sob a forma de calor; os 85% restantes são transferidos para os triglicerídeos armazenados.

Importância da Síntese e Armazenamento das Gorduras. A síntese da gordura pelos carboidratos é especialmente importante por dois motivos:

1. A capacidade das diferentes células do corpo para armazenar os carboidratos sob a forma de glicogênio é geralmente pequena; no máximo algumas poucas centenas de gramas de glicogênio podem ser armazenadas no fígado, músculos esqueléticos e em todos os outros tecidos do corpo reunidos. Pelo contrário, é possível armazenar diversos quilos de gordura. Portanto, a síntese de gorduras fornece um meio pelo qual o excesso de energia ingerida sob a forma de carboidratos (e proteínas) pode ser armazenado para uma utilização posterior. De fato, a pessoa mediana possui quase 150 vezes mais energia armazenada sob a forma de gorduras do que sob a forma de carboidratos.
2. Cada grama de gordura contém quase duas vezes e meia mais calorias de energia do que cada grama de glicogênio. Conseqüentemente, para um dado ganho de peso, uma pessoa é capaz de armazenar diversas vezes este valor de energia sob a forma de gordura e sob a forma de carboidratos, o que é extremamente importante quando um animal precisa de grande mobilidade para sobreviver.

Impossibilidade de Sintetizar Gorduras a partir de Carboidratos na Ausência da Insulina. Quando a insulina não está disponível, como ocorre no diabetes melito grave, as gorduras são pouco sintetizadas, ou até mesmo não o são, pelos seguintes motivos: em primeiro lugar, quando a insulina não está disponível, a glicose não penetra os adipócitos nem nas células hepáticas de modo satisfatório, de modo que apenas uma pequena quantidade de acetil-CoA e *NADPH* necessárias para a síntese de gordura pode derivar da glicose. Em segundo lugar, a ausência de glicose nas células adiposas reduz muito a disponibilidade de α -glicerofosfato, que também dificulta a formação de triglicerídeos pelos tecidos.

Síntese de Triglicerídeos a partir de Proteínas

Diversos aminoácidos podem ser convertidos em acetil-CoA, como será discutido no Capítulo 69. A acetil-CoA pode então ser sintetizada em triglicerídeos. Logo, quando

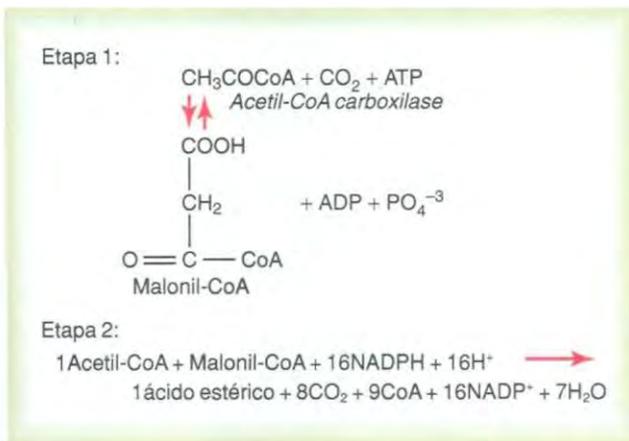


Figura 68-2

Síntese de ácidos graxos.

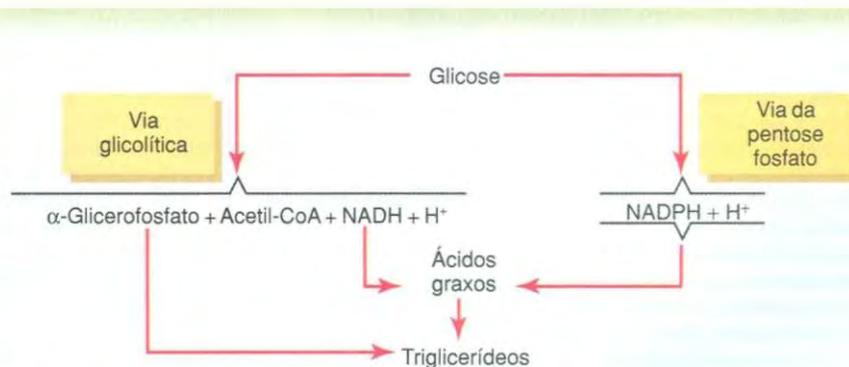


Figura 68-3

Esquema global para a síntese de triglicerídeos a partir da glicose.

a pessoas ingerem mais proteínas em suas dietas do que seus tecidos são capazes de utilizar, uma grande parte do excesso é armazenada como gordura.

Regulação da Liberação de Energia dos Triglicerídeos

Preferência de Carboidratos sobre Gorduras como Fonte de Energia na Presença de Excesso de Carboidratos. Quando quantidades excessivas de carboidratos estão disponíveis no corpo, os carboidratos são usados de preferência aos triglicerídeos como fonte de energia. Existem diversas razões para este efeito “poupador de gordura” dos carboidratos. Um dos mais importantes é o seguinte: as gorduras nas células adiposas estão presentes sob duas formas: triglicerídeos armazenados e pequenas quantidades de ácidos graxos livres. Eles se encontram em equilíbrio permanente. Quando quantidades excessivas de α -glicerofosfato estão presentes (o que ocorre quando carboidratos em excesso estão disponíveis), a sobra do α -glicerofosfato se liga aos ácidos graxos livres sob a forma de triglicerídeos armazenados. Como resultado, o equilíbrio entre ácidos graxos livres e triglicerídeos é desviado no sentido dos triglicerídeos armazenados: portanto, só quantidades mínimas de ácidos graxos estão disponíveis para uso como fonte de energia. Como o α -glicerofosfato é um produto importante do metabolismo da glicose, a disponibilidade de grandes quantidades de glicose inibe automaticamente o uso de ácidos graxos como fonte de energia.

Em segundo lugar, quando carboidratos estão disponíveis em excesso, os ácidos graxos são sintetizados mais rapidamente do que são degradados. Este efeito é causado parcialmente por grandes quantidades de acetil-CoA formada a partir dos carboidratos e pela baixa concentração de ácidos graxos livres no tecido adiposo, criando assim condições adequadas para a conversão de acetil-CoA em ácidos graxos.

Um efeito ainda mais importante que promove a conversão de carboidratos em gorduras é o seguinte: a primeira etapa, que é a etapa taxa-limitante, na síntese dos ácidos graxos é a carboxilação da acetil-CoA para formar a malonil-CoA. A taxa desta reação é controlada primariamente pela enzima *acetil-CoA carboxilase*, cuja atividade é acelerada na presença de intermediários do ciclo do ácido cítrico. Quando quantidades excessivas de carboidratos estão sendo usadas, estes intermediários aumentam, levando automaticamente ao aumento da síntese de ácidos graxos.

Assim, um excesso de carboidratos na dieta não somente age como poupador de gordura, mas também aumenta as reservas de gorduras. De fato, todo o excesso de carboidratos não utilizados como energia ou armazenados sob a forma de pequenos depósitos de glicogênio do corpo é convertido em gorduras para armazenamento.

Aceleração da Utilização de Gorduras como Fonte de Energia na Ausência de Carboidratos. Todos os efeitos poupadores de gordura dos carboidratos se perdem e são na verdade revertidos na ausência de carboidratos. O equilíbrio se move na direção oposta, e a gordura é mobilizada a partir dos adipócitos e usada como fonte de energia no lugar dos carboidratos.

Também importantes são as diversas mudanças hormonais que ocorrem para promover uma mobilização rápida dos ácidos graxos do tecido adiposo. Entre as mais importantes destas encontra-se uma acentuada redução na secreção pancreática de insulina devido à ausência de carboidratos. Isto não somente reduz a taxa de utilização da glicose pelos tecidos, mas também diminui o armazenamento das gordu-

ras, que desvia ainda mais o equilíbrio em favor do metabolismo das gorduras em vez dos carboidratos.

Regulação Hormonal da Utilização das Gorduras. Pelo menos sete dos hormônios secretados pelas glândulas endócrinas apresentam efeitos significativos na utilização das gorduras. Alguns efeitos hormonais importantes no metabolismo das gorduras — além da *ausência de insulina*, discutida no parágrafo anterior — são observados aqui.

Provavelmente, o aumento mais dramático que ocorre na utilização da gordura é observado durante exercícios pesados. Isto resulta quase inteiramente da liberação de *epinefrina* e *norepinefrina* pela medula adrenal durante os exercícios como resultado de estímulos simpáticos. Estes dois hormônios ativam diretamente a *lipase triglicérido hormônio-sensível*, que está presente em abundância nas células adiposas, e ela causa uma rápida ruptura dos triglicerídeos e mobilização dos ácidos graxos. Às vezes a concentração de ácidos graxos livres no sangue de uma pessoa que está realizando exercícios físicos aumenta oito vezes o normal, e o uso destes ácidos graxos pelos músculos como fonte de energia é aumentado proporcionalmente. Outros tipos de estresse que ativam o sistema nervoso simpático também podem aumentar a mobilização de ácidos graxos e sua utilização de uma maneira similar.

O estresse também faz com que grandes quantidades de *corticotropina* sejam liberadas pela hipófise anterior, e isto faz com que o córtex adrenal secrete quantidades adicionais de *glicocorticóides*. Tanto a corticotropina como os glicocorticóides ativam a mesma lipase triglicérido hormônio-sensível, assim como esta é ativada pela epinefrina e norepinefrina ou por uma lipase similar. Quando a corticotropina e os glicocorticóides são secretados em quantidades excessivas por longos períodos de tempo, como ocorre na condição endócrina chamada de doença de Cushing, as gorduras são freqüentemente mobilizadas numa tal extensão que ocorre cetose. A corticotropina e os glicocorticóides são então ditos como tendo *efeito cetogênico*. O *hormônio do crescimento* apresenta um efeito similar, apesar de mais fraco do que a corticotropina e os glicocorticóides na ativação da lipase hormônio sensível. Conseqüentemente, o hormônio do crescimento também pode apresentar um leve efeito cetogênico.

Finalmente, o *hormônio tireoidiano* causa uma mobilização rápida das gorduras, o que se acredita resultar indiretamente de um aumento global na taxa de metabolismo de energia em todas as células do corpo sob a influência deste hormônio. A resultante redução na acetil-CoA e noutros intermediários tanto do metabolismo das gorduras como dos carboidratos nas células é um estímulo para a mobilização das gorduras.

Os efeitos dos diferentes hormônios sobre o metabolismo serão discutidos posteriormente nos capítulos voltados para cada hormônio.

Obesidade

Obesidade significa depósito de uma quantidade excessiva de gordura no corpo. Este assunto é discutido no Capítulo 71, com relação ao equilíbrio dietético, mas brevemente ela é causada pela ingestão de quantidades maiores de alimentos do que é possível utilizar como fonte de energia. O excesso de alimento, seja formado por gorduras, carboidratos ou por proteínas, é então armazenado quase inteiramente como gordura no tecido adiposo, para ser usado posteriormente como energia.

Foram identificadas cepas de ratos em que ocorre *obesidade hereditária*. Pelo menos numa delas, a obesidade é causada por uma mobilização ineficaz de gorduras do tecido adiposo pela lipase tissular, enquanto a síntese e o armazenamento de gorduras continuam normalmente.

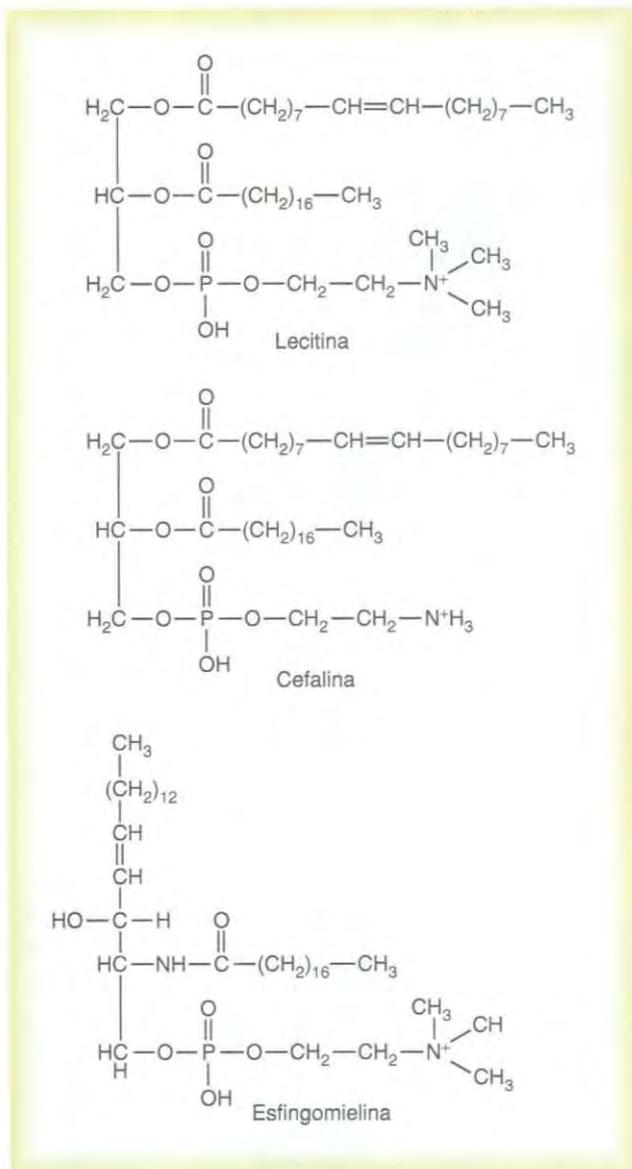


Figura 68-4

Fosfolipídios típicos.

Tal processo de mão única causa um aumento progressivo das reservas de gordura, resultando em obesidade grave.

Fosfolipídios e Colesterol

Fosfolipídios

Os principais tipos de fosfolipídios no corpo são as *lecitinas*, *cefalinas* e *esfingomielina*; suas fórmulas químicas típicas encontram-se na Figura 68-4. Os fosfolipídios sempre contêm uma ou mais moléculas de ácidos graxos e um radical de ácido fosfórico, e geralmente contêm uma base nitrogenada. Apesar de as estruturas químicas dos fosfolipídios serem relativamente variáveis, suas propriedades físicas são similares porque são todos lipossolúveis, transportados por lipoproteínas, e empregados em todo o corpo para diversas finalidades estruturais, tal como nas membranas celulares e nas membranas intracelulares.

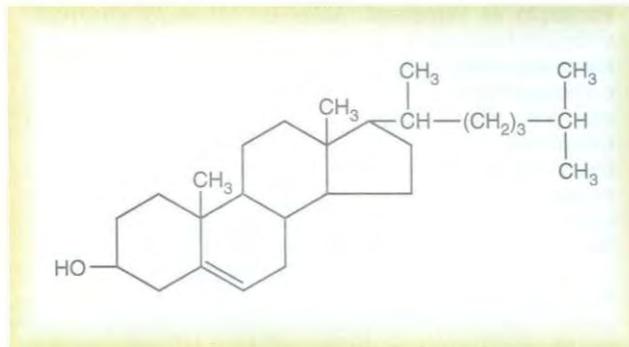


Figura 68-5

Colesterol.

Formação de Fosfolipídios. Os fosfolipídios são sintetizados essencialmente em todas as células do organismo, apesar de algumas células apresentarem uma capacidade especial de formá-los em grandes quantidades. Provavelmente 90% deles são formados nas células hepáticas; quantidades substanciais também são formadas pelas células epiteliais intestinais durante a absorção intestinal dos lipídios.

A taxa de formação de fosfolipídios é governada até certo ponto pelos fatores usuais que controlam a taxa global do metabolismo de lipídios, porque, quando os triglicerídeos são depositados no fígado, a taxa de formação de fosfolipídios aumenta. Também, algumas substâncias químicas específicas são necessárias para a formação de alguns fosfolipídios. Por exemplo, a *colina*, obtida tanto na dieta como sintetizada no corpo, é necessária para a formação de lecitina, porque a colina é a base nitrogenada da molécula de lecitina. Também, o *inositol* é necessário para a formação de algumas cefalinas.

Usos Específicos dos Fosfolipídios. Diversas funções dos fosfolipídios são as seguintes: (1) Os fosfolipídios são um componente importante das lipoproteínas no sangue e são essenciais para a formação e função da maioria delas; na sua ausência, podem ocorrer anormalidades graves de transporte do colesterol e de outros lipídios. (2) A tromboplastina, que é necessária para iniciar o processo de coagulação, é formada principalmente por uma das cefalinas. (3) Grandes quantidades de esfingomielina estão presentes no sistema nervoso; esta substância age como um isolante elétrico na bainha de mielina em volta das fibras nervosas. (4) Os fosfolipídios são doadores de radicais fosfato quando há necessidade destes radicais para diferentes reações químicas nos tecidos. (5) Talvez a mais importante de todas estas funções de fosfolipídios seja a participação na formação de elementos estruturais — principalmente membranas — nas células através do corpo, como será discutido na próxima seção deste capítulo, em conexão com uma função similar para o colesterol.

Colesterol

O colesterol, cuja fórmula vemos na Figura 68-5, está presente na dieta de todas as pessoas, e pode ser absorvido lentamente a partir do trato gastrointestinal pela linfa intestinal. É altamente lipossolúvel, mas só ligeiramente hidrossolúvel. É especificamente capaz de formar ésteres em associação a ácidos graxos. De fato, cerca de 70% do colesterol nas lipoproteínas plasmáticas se encontra sob a forma de ésteres de colesterol.

Formação de Colesterol. Além do colesterol absorvido todos os dias a partir do trato gastrointestinal, que é chamado de *colesterol exógeno*, uma quantidade ainda maior é formada nas células do corpo, o chamado *colesterol endógeno*. Essencialmente todo o colesterol endógeno que circula nas lipoproteínas do plasma é formado pelo fígado, mas todas as outras células do corpo formam pelo menos algum colesterol, que é consistente com o fato de que muitas das estruturas membranosas de todas as células são parcialmente compostas por esta substância.

A estrutura básica do colesterol é um núcleo esterol. Este é sintetizado inteiramente a partir de diversas moléculas de acetil-CoA. Por sua vez, o núcleo esterol pode ser modificado através de diversas cadeias laterais para formar (1) colesterol; (2) ácido cólico, que é a base dos ácidos biliares formados no fígado; e (3) muitos hormônios esteróides importantes secretados pelo córtex adrenal, pelos ovários e testículos (estes hormônios são discutidos nos capítulos posteriores).

Fatores que Afetam a Concentração de Colesterol Plasmático — Controle por *Feedback* do Colesterol do Organismo.

Entre os fatores importantes que afetam a concentração do colesterol plasmático encontram-se os seguintes:

1. Um aumento na *quantidade de colesterol ingerido a cada dia* eleva a concentração plasmática ligeiramente. Contudo, quando o colesterol é ingerido, a concentração crescente do colesterol inibe a enzima mais importante para a síntese endógena de colesterol, a 3-hidróxi-3-metilglutaril CoA redutase, assim fornecendo um sistema de controle por *feedback* intrínseco para prevenir um aumento excessivo na concentração do colesterol plasmático. Como resultado, a concentração do colesterol *geralmente* não se altera para cima ou para baixo mais do que +15% com a alteração da quantidade do colesterol na dieta, apesar de que a resposta individual difere acentuadamente.
2. Uma dieta *de gorduras altamente saturadas* aumenta a concentração de colesterol no sangue em cerca de 15% a 25%. Isto resulta do aumento da deposição de gorduras no fígado, que então fornece quantidades aumentadas de acetil-CoA nas células hepáticas para a produção de colesterol. Conseqüentemente, para reduzir a concentração de colesterol sanguíneo, é geralmente tão ou mais importante manter uma dieta pobre em gorduras saturadas como também manter uma dieta pobre em colesterol.
3. A ingestão de gorduras com alto teor de *ácidos graxos insaturados* geralmente reduz a concentração do colesterol sérico para um nível ligeiramente moderado. O mecanismo deste efeito é desconhecido, apesar do fato de que esta observação é a base de muitas estratégias nutricionais atuais.
4. A *ausência de insulina* ou de *hormônio tireoidiano* aumenta a concentração de colesterol sanguíneo, enquanto o excesso de hormônio tireoidiano diminui a sua concentração. Estes efeitos são provavelmente causados principalmente por modificações no grau de ativação de enzimas específicas responsáveis pelo metabolismo das substâncias lipídicas.

Usos Específicos do Colesterol no Organismo. O uso mais freqüente, não-membranoso, do colesterol no organismo é para formar ácido cólico no fígado. Até 80% do colesterol é transformado em ácido cólico. Como explicado no Capítulo 70, este é conjugado com outras substâncias para formar sais biliares, que promovem a digestão e absorção das gorduras.

Uma pequena quantidade é usada (1) pelas adrenais para formar *hormônios adrenocorticais*, (2) pelos ovários para formar *progesterona* e *estrogênio*, e (3) pelos testículos para formar *testosterona*. Estas glândulas podem também sintetizar seus próprios esteróides e então formar

hormônios a partir deles, como discutido nos capítulos sobre endocrinologia.

Uma grande quantidade de colesterol é precipitada na camada córnea da pele. Isto, junto com outros lipídios, torna a pele altamente resistente à absorção de substâncias hidrossolúveis e à ação de muitos agentes químicos, porque o colesterol e outros lipídios cutâneos são altamente inertes aos ácidos e a muitos solventes que poderiam de outro modo facilmente penetrar no corpo. Também, essas substâncias lipídicas ajudam a impedir a evaporação da água pela pele: sem esta proteção, a quantidade da evaporação pode ser de 5 a 10 litros por dia (como ocorre nos pacientes queimados que perderam a pele), em vez dos 300 a 400 milímetros usuais.

Funções Estruturais Celulares de Fosfolipídios e Colesterol — Especialmente para Membranas

Os usos previamente mencionados dos fosfolipídios e do colesterol são apenas de menor importância em comparação com sua função na formação de estruturas especializadas, principalmente membranas, em todas as células do corpo. No Capítulo 2, assinalamos que grandes quantidades de fosfolipídios e colesterol estão presentes tanto na membrana celular quanto nas membranas das organelas internas de todas as células. Também se sabe que a *proporção* do colesterol da membrana com os fosfolipídios é especialmente importante na determinação da fluidez das membranas celulares.

Para que as membranas se formem, substâncias hidrossolúveis devem estar disponíveis. Em geral, as únicas substâncias do corpo que não são hidrossolúveis (além das substâncias inorgânicas do osso) são os lipídios e algumas proteínas. Assim, a integridade física das células em todos os lugares do corpo se baseia principalmente nos fosfolipídios, no colesterol e em algumas proteínas insolúveis. As cargas polares sobre os fosfolipídios também reduzem a tensão interfacial entre as membranas celulares e os líquidos adjacentes.

Um outro fato que indica a importância dos fosfolipídios e do colesterol para a formação de elementos estruturais das células é a taxa de renovação lenta destas substâncias na maioria dos tecidos não-hepáticos — taxas de renovação medidas em meses ou anos. Por exemplo, sua função nas células cerebrais para contribuir com os processos de memória está relacionada principalmente com as suas propriedades físicas indestrutíveis.

Aterosclerose

Aterosclerose é uma doença das artérias de tamanho médio e grande em que as lesões de gordura chamadas de *placas ateromatosas* se desenvolvem dentro das superfícies das paredes arteriais. Em contraste, a *arterioesclerose* é um termo geral que se refere a vasos sanguíneos espessados e enrijecidos de todos os tamanhos.

Uma anormalidade que pode ser medida muito cedo nos vasos sanguíneos que posteriormente se tornam ateroscleróticos é a *lesão ao endotélio vascular*. Isto, por sua vez, aumenta a expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais e reduz sua capacidade de liberar óxido nítrico e outras substâncias que ajudam a prevenir a adesão de macromoléculas, plaquetas e monócitos em seu endotélio. Depois que ocorre a lesão no endotélio vascular, os monócitos e lipídios circulantes (principalmente lipoproteínas de baixa densidade) começam a se acumu-

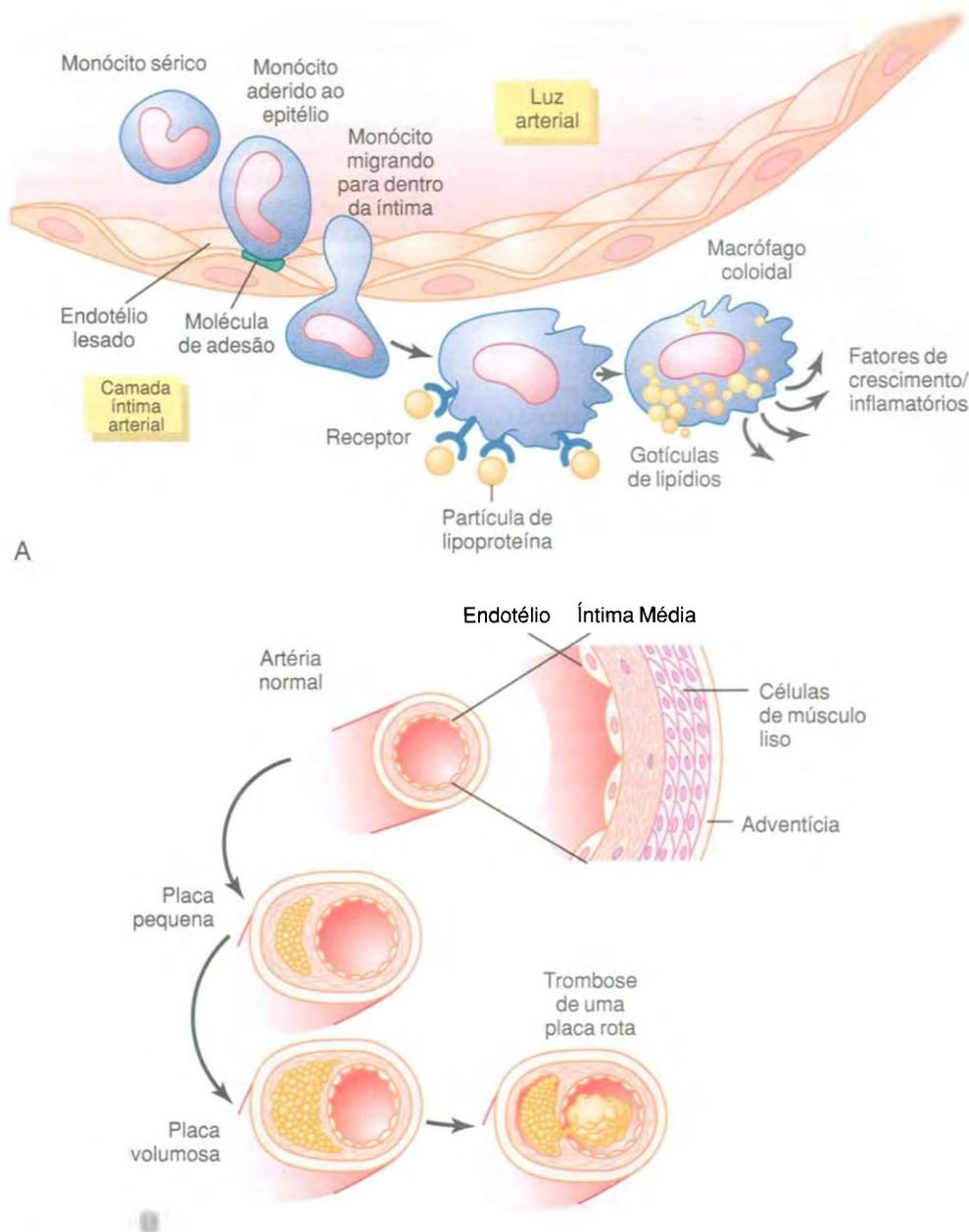


Figura 68-6

Desenvolvimento de uma placa aterosclerótica. *A*, Ligação de um monócito a uma molécula de adesão numa célula endotelial lesada de uma artéria. O monócito então migra através do epitélio para a camada íntima da parede arterial e é transformado num macrófago. O macrófago então ingere e oxida moléculas de lipoproteínas, tornando-se um macrófago coloidal. As células coloidais liberam substâncias que causam inflamação e crescimento da camada íntima. *B*, O acúmulo adicional de macrófagos e o crescimento da camada da íntima fazem com que a placa aumente de tamanho e acumule lipídios. Eventualmente, a placa poderia ocluir o vaso ou romper, fazendo com que o sangue na artéria coagule e forme um trombo. (Modificada de Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.)

lar no local da lesão (Fig. 68-6A). Os monócitos atravessam o endotélio, penetram a camada íntima da parede do vaso, e se diferenciam para tornar-se *macrófagos*, que então ingerem e oxidam as lipoproteínas acumuladas, adquirindo um aspecto coloidal. Estes *macrófagos coloidais* então se agregam no vaso sanguíneo e formam uma *estria de gordura* visível.

Com o passar do tempo, as estrias de gordura aumentam e coalescem, e os tecidos dos músculos lisos e fibrosos adjacentes proliferam para formar placas cada vez maiores (Fig. 68-6B). Os macrófagos também liberam substân-

cias que causam *inflamação* e uma maior proliferação de músculos lisos e tecido fibroso nas superfícies interiores da parede arterial. Os depósitos de lipídios e a proliferação celular podem tornar-se tão grandes que as placas se destacam na luz da artéria e reduzem muito o fluxo do sangue, chegando às vezes a obstruir completamente o vaso. Mesmo sem oclusão, os fibroblastos da placa eventualmente depositam quantidades extensas de tecido conjuntivo denso; a *esclerose* (fibrose) torna-se tão grande que as artérias enrijecem e se tornam inflexíveis. Mais tarde ainda, os sais de cálcio se precipitam, freqüentemente, com o

colesterol e outros lipídios das placas, levando a calcificações pétreas que podem tornar as artérias tubos rígidos. Ambos estes estágios da doença são chamados de "endurecimento das artérias".

As artérias ateroscleróticas perdem a maior parte de sua distensibilidade, e devido às áreas degenerativas em suas paredes, elas rompem facilmente. Também, nos locais onde as placas se sobressaem no sangue circulante, suas superfícies ásperas podem levar à formação de coágulos, com a resultante formação de trombos ou êmbolos (Cap. 36), levando a um bloqueio súbito de todo o fluxo de sangue na artéria.

Quase metade de todas as mortes nos Estados Unidos e na Europa é causada por doença vascular. Cerca de dois terços destas mortes são causadas por trombose de uma ou mais artérias coronárias. O terço restante é causado por trombose ou hemorragia de vasos noutros órgãos do corpo, especialmente no cérebro (causando derrames), mas também dos rins, fígado, trato gastrointestinal, membros etc.

Causas Básicas de Aterosclerose — O Papel do Colesterol e das Lipoproteínas

Aumento de Lipoproteínas de Baixa Densidade. Um fator importante na etiologia da aterosclerose é uma elevada concentração plasmática de colesterol sob a forma de lipoproteínas de baixa densidade. A concentração plasmática dessas lipoproteínas de baixa densidade e elevado teor de colesterol é aumentada por diversos fatores, incluindo ingestão de gorduras altamente saturadas na dieta diária, obesidade e inatividade física. Numa menor extensão, a ingestão de quantidades excessivas de colesterol pode também aumentar os níveis plasmáticos de lipoproteínas de baixa densidade.

Um exemplo interessante ocorre em coelhos, que normalmente apresentam baixas concentrações sanguíneas de colesterol devido a sua dieta vegetariana. Quando alimentados com grandes quantidades de colesterol como parte de sua dieta diária, eles apresentam placas ateroscleróticas graves por todo o seu sistema arterial.

Hipercolesterolemia Familiar. Esta é uma doença em que a pessoa herda genes defeituosos para a formação de receptores para lipoproteínas de baixa densidade nas superfícies das membranas celulares do corpo. Na ausência destes receptores, o fígado não é capaz de absorver as lipoproteínas de baixa densidade nem as de densidade intermediária. Sem esta absorção, o mecanismo do colesterol das células hepáticas se descontrola, produzindo novo colesterol; ele deixa de responder à inibição por *feedback* desencadeado pela presença de uma quantidade excessiva de colesterol plasmático. Como resultado, o número de lipoproteínas de muito baixa densidade liberado pelo fígado para o plasma aumenta imensamente.

Os pacientes que desenvolvem plenamente a hipercolesterolemia familiar apresentam concentrações sanguíneas de colesterol de 600 a 1.000 mg/dl, que são níveis quatro a seis vezes maiores que o normal. Muitos destes pacientes morrem antes dos 20 anos por infarto do miocárdio ou por outras seqüelas de bloqueio aterosclerótico dos vasos sanguíneos por todo o corpo.

Papel das Lipoproteínas de Alta Densidade na Prevenção da Aterosclerose. Bem menos conhecida é a função das lipoproteínas de alta densidade em comparação com a das

lipoproteínas de alta densidade. Acredita-se que as lipoproteínas de alta densidade são de fato capazes de absorver cristais de colesterol que começam a ser depositados nas paredes arteriais. Se este mecanismo é verdadeiro ou não, as lipoproteínas de alta densidade ajudam a proteger contra o desenvolvimento da aterosclerose. Conseqüentemente, quando uma pessoa apresenta uma *proporção* elevada de lipoproteínas de alta densidade com relação às de baixa densidade, a probabilidade de desenvolver aterosclerose é muito diminuída.

Outros Fatores de Risco Importantes da Aterosclerose

Em algumas pessoas com níveis perfeitamente normais de colesterol e lipoproteínas, ainda assim a aterosclerose se desenvolve. Alguns dos fatores conhecidos que predis põem à aterosclerose são: (1) *inatividade física e obesidade*, (2) *diabetes melito*, (3) *hipertensão*, (4) *hiperlipidemia* e (5) *tabagismo*.

A hipertensão, por exemplo, aumenta pelo menos em duas vezes o risco de doença coronariana aterosclerótica. Do mesmo modo, uma pessoa portadora de diabetes melito apresenta, em média, um aumento duas vezes maior de risco de desenvolver doença coronariana. Quando a hipertensão e o diabetes melito ocorrem concomitantemente, o risco de doença coronariana aumenta mais de oito vezes. E quando hipertensão, diabetes melito e hiperlipidemia estão presentes, o risco de doença coronariana aterosclerótica aumenta quase 20 vezes, sugerindo que estes fatores interagem de maneira sinérgica para aumentar o risco de desenvolver aterosclerose. Em muitos pacientes acima do peso ou obesos, estes três fatores de risco ocorrem juntos, aumentando imensamente o risco de aterosclerose que, por sua vez, pode levar a um ataque cardíaco, derrame e doença renal.

No início e na metade da fase adulta, os homens apresentam maior probabilidade de desenvolver aterosclerose do que as mulheres da mesma idade, sugerindo que os hormônios sexuais masculinos podem ser aterogênicos ou, pelo contrário, que os hormônios sexuais femininos podem ter ação protetora.

Alguns desses fatores causam aterosclerose ao aumentar a concentração de lipoproteínas de baixa densidade no plasma. Outros, tais como a hipertensão, são capazes de levar à aterosclerose ao causar lesões no endotélio vascular e outras alterações nos tecidos vasculares que predis põem à deposição de colesterol.

Aumentando a complexidade da aterosclerose, estudos experimentais sugerem que *níveis sanguíneos elevados de ferro* podem levar à aterosclerose, talvez pela formação de radicais livres no sangue que lesam as paredes vasculares. Cerca de um quarto de todas as pessoas apresenta um tipo especial de lipoproteína de baixa densidade, chamada de lipoproteína(a), contendo uma proteína adicional, a *apoproteína(a)*, que quase duplica a incidência da aterosclerose. O mecanismo exato destes efeitos aterogênicos ainda precisa ser estabelecido.

Prevenção da Aterosclerose

As medidas mais importantes para proteger contra o desenvolvimento da aterosclerose e sua progressão para uma grave doença vascular são (1) manter um peso saudável, ser fisicamente ativo e ingerir uma dieta contendo principalmente gorduras insaturadas com baixo teor de colesterol; (2) prevenir a hipertensão mantendo uma dieta

saudável e sendo fisicamente ativa, ou efetivamente controlando a pressão arterial com drogas anti-hipertensivas caso a hipertensão se desenvolva; (3) controlar efetivamente a glicose sanguínea com insulina ou outras drogas na presença de diabetes; e (4) evitar fumar cigarros.

Diversos tipos de drogas que reduzem os lipídios plasmáticos e o colesterol provaram ser valiosos na prevenção da aterosclerose. A maior parte do colesterol formado no fígado é convertida em ácidos biliares e secretada desta forma no duodeno; então, mais de 90% destes mesmos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo terminal e usados repetidamente na bile. Conseqüentemente, qualquer agente que se combine com os ácidos biliares no trato gastrointestinal e impeça sua reabsorção na circulação pode reduzir o grupo total de ácidos biliares no sangue circulante. Isto leva a uma maior conversão do colesterol hepático em novos ácidos biliares. Assim, a simples ingestão de farelo de aveia, que se liga aos ácidos biliares e é um constituinte de muitos cereais matinais, aumenta a proporção de colesterol hepático que forma novos ácidos biliares em vez de formar novas lipoproteínas de baixa densidade e placas aterogênicas. Resinas de troca também podem ser usadas para ligar ácidos biliares no intestino e aumentar sua excreção fecal, conseqüentemente reduzindo a síntese de colesterol pelo fígado.

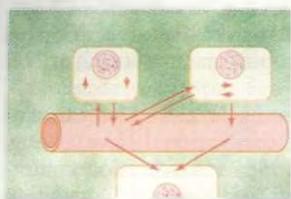
Um outro grupo de drogas chamadas de *estatinas* inibem competitivamente a *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase*, uma enzima que limita a taxa na síntese de colesterol. Esta inibição reduz a síntese de colesterol e aumenta os receptores de lipoproteínas de baixa densidade no fígado, causando em geral uma redução de 25% a 50% nos níveis plasmáticos de lipoproteínas de baixa densidade. As estatinas também podem ter outros efeitos benéficos que ajudam a impedir a aterosclerose, tal como atenuar a inflamação vascular. Estas drogas estão sendo amplamente utilizadas no tratamento de pacientes com níveis de colesterol plasmático elevados.

Em geral, os estudos mostram que para cada redução de 1 mg/dl na lipoproteína colesterol de baixa densidade no plasma, existe cerca de 2% de redução na mortalidade por doença cardíaca aterosclerótica. Portanto, medidas preventivas adequadas são valiosas na redução dos ataques cardíacos.

Referências

- Assmann G, Nofer JR: Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med* 54:321, 2003.
- Brown MS, Goldstein JL: A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:11041, 1999.
- Cassidy I, Topol E: Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 363:1139, 2004.
- Fielding BA, Frayn KN: Lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 14:389, 2003.
- Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, et al: The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab* 30:121, 2004.
- Gotto AM Jr, Brinton EA: Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update. *J Am Coll Cardiol* 43:717, 2004.
- Grundey SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433, 2004.
- Haemmerle G, Zimmermann R, Zechner R: Letting lipids go: hormone-sensitive lipase. *Curr Opin Lipidol* 14:289, 2003.
- Havel RJ, Hamilton RL: Hepatic catabolism of remnant lipoproteins: where the action is. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:213, 2004.
- Hilgemann DW: Getting ready for the decade of the lipids. *Annu Rev Physiol* 65:697, 2003.
- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS: SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 109:1125, 2002.
- LaRosa JC, Gotto AM Jr: Past, present, and future standards for management of dyslipidemia. *Am J Med* 116(Suppl 6A):3S, 2004.
- Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868, 2002.
- Osterud B, Bjorklid E: Role of monocytes in atherogenesis. *Physiol Rev* 83:1069, 2003.
- Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ: Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 64:477, 2002.
- Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. *News Physiol Sci* 19:92, 2004.
- Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW: Malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity. *Endocrinology* 144:5166, 2003.
- Schonbeck U, Libby P: Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 109(21 Suppl 1):II18, 2004.
- Spriet LL, Watt MJ: Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. *Acta Physiol Scand* 178:443, 2003.
- Unger RH: The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol* 65:333, 2003.

Metabolismo das Proteínas



Cerca de três quartos dos sólidos corporais são proteínas. Estas incluem proteínas estruturais, enzimas, nucleoproteínas, proteínas transportadoras de oxigênio, proteínas do músculo que provocam a contração muscular, e muitos outros tipos que desempenham funções intra- e extracelulares específicas por todo o corpo.

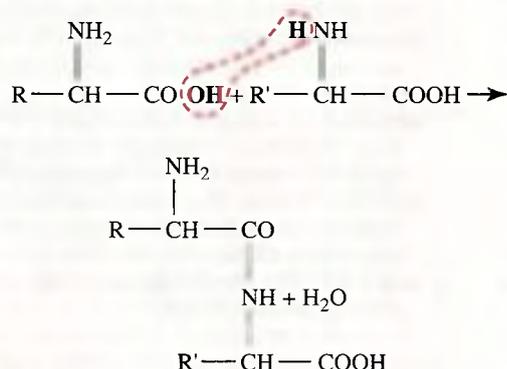
As propriedades químicas básicas que explicam as diversas funções das proteínas são tão extensas que constituem um importante segmento de toda a disciplina da bioquímica. Por esta razão, a presente discussão se restringe a uns poucos aspectos específicos do metabolismo protéico que são importantes, como conhecimento básico, para as outras discussões do texto.

Propriedades Básicas

Aminoácidos

Os principais constituintes das proteínas são os aminoácidos, 20 dos quais estão presentes nas proteínas corporais em quantidades significativas. A Figura 69-1 exhibe as fórmulas químicas desses 20 aminoácidos, demonstrando que todos eles possuem duas características em comum: cada aminoácido possui um grupo ácido ($-\text{COOH}$) e um átomo de nitrogênio ligado à molécula, geralmente representado pelo grupo amino ($-\text{NH}_2$).

Ligações Peptídicas e Cadeias Peptídicas. Nas proteínas, os aminoácidos encontram-se agregados em longas cadeias por meio de *ligações peptídicas*. A natureza química dessa ligação é demonstrada pela seguinte reação:

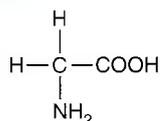


Observe que, nessa reação, o nitrogênio do radical amino de um aminoácido se liga ao carbono do radical carboxila do outro aminoácido. Um íon hidrogênio é liberado do radical amino e um íon hidroxila é liberado do radical carboxila; esses dois se combinam para formar uma molécula de água. Depois que a ligação peptídica se formou, um radical amino e um radical carboxila ainda se encontram nas extremidades opostas dessa nova e mais longa molécula. Cada um desses radicais é capaz de se combinar com aminoácidos adicionais a fim de formar uma *cadeia peptídica*. Algumas moléculas protéicas complexas possuem muitos milhares de aminoácidos combinados por ligações peptídicas, e mesmo a menor molécula protéica normalmente possui mais de 20 aminoácidos combinados por ligações peptídicas. A média é de cerca de 400 aminoácidos.

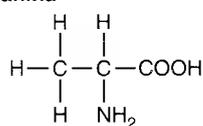
Outras Ligações nas Moléculas Protéicas. Algumas moléculas protéicas são compostas por muitas cadeias peptídicas, em vez de uma cadeia simples, e estas cadeias estão uni-

AMINOACIDOS

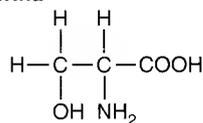
Glicina



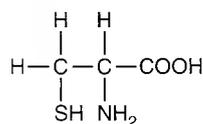
Alanina



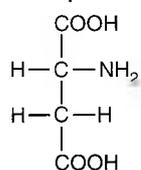
Serina



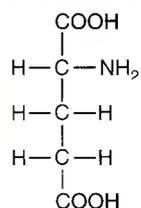
Cisteína



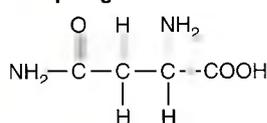
Ácido Aspártico



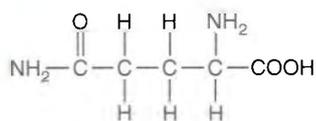
Ácido Glutâmico



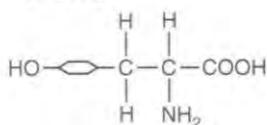
Asparagina



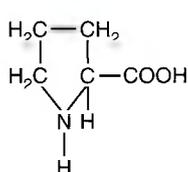
Glutamina



Tirosina

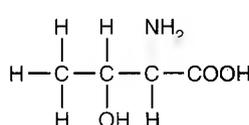


Prolina

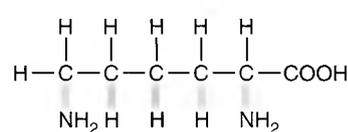


AMINOACIDOS ESSENCIAIS

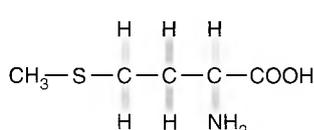
TREONINA



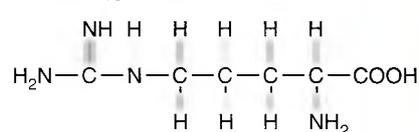
LISINA



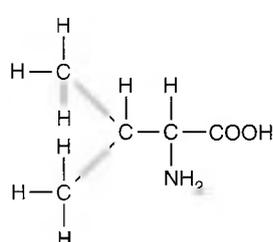
METIONINA



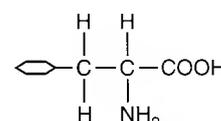
ARGININA



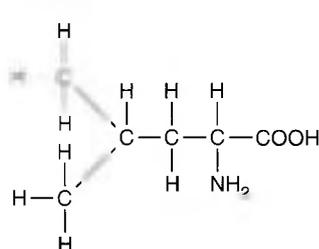
VALINA



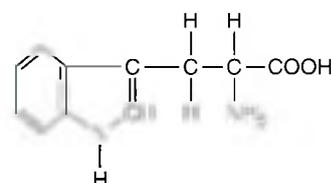
FENILALANINA



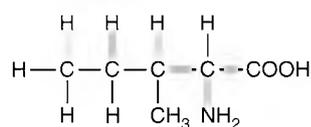
LEUCINA



TRIPTOFANO



ISOLEUCINA



HISTIDINA

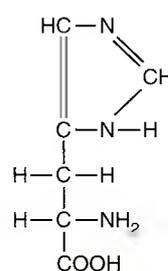
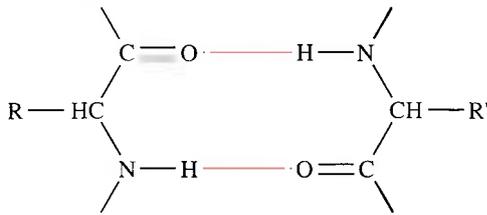


Figura 69-1

Aminoácidos. Os 10 aminoácidos *essenciais* não podem ser sintetizados em quantidades suficientes pelo organismo; esses aminoácidos essenciais devem ser obtidos, já formados, dos alimentos.

das umas às outras por outras ligações, freqüentemente por *pontes de hidrogênio* entre os radicais CO e NH dos peptídeos, como se segue:



Muitas cadeias peptídicas encontram-se enroladas ou dobradas, e sucessivos enrolamentos ou dobraduras são mantidos em uma tensa espiral ou em outros formatos, por meio de semelhantes pontes de hidrogênio e por outras forças.

Transporte e Armazenamento dos Aminoácidos

Aminoácidos do Sangue

A concentração normal de aminoácidos no sangue está entre 35 e 65 mg/dl. Essa é uma média de cerca de 2 mg/dl para cada 20 aminoácidos, embora alguns estejam presentes em quantidades bem maiores do que os outros. Uma vez que os aminoácidos são ácidos relativamente fortes, eles existem no sangue, principalmente no estado ionizado, resultante da remoção de um átomo de hidrogênio do radical NH_2 . Eles, de fato, respondem por 2 a 3 miliequivalentes de íons negativos no sangue. A distribuição exata dos diferentes aminoácidos no sangue depende, até certo ponto, dos tipos de proteínas ingeridas, mas as concentrações de, pelo menos, alguns aminoácidos individuais, são reguladas através da síntese seletiva nas diferentes células.

Destino dos Aminoácidos Absorvidos no Trato Gastrointestinal. Os produtos da digestão e da absorção protéicas no trato gastrointestinal são quase inteiramente aminoácidos; só raramente polipeptídeos ou moléculas protéicas inteiras são absorvidos do trato digestivo para o sangue. Imediatamente após uma refeição, a concentração de aminoácidos no sangue do indivíduo se eleva, mas o aumento em geral é de somente uns poucos miligramas por decilitro, por duas razões: primeiramente, a digestão e a absorção protéicas normalmente se estendem ao longo de duas a três horas, o que permite que apenas pequenas quantidades de aminoácidos sejam absorvidas de cada vez. Em segundo lugar, depois de sua entrada no sangue, o excesso de aminoácidos é absorvido dentro de 5 a 10 minutos pelas células em todo o organismo, especialmente pelo fígado. Portanto, grandes concentrações de aminoácidos quase nunca se acumulam no sangue e nos líquidos teciduais. Todavia, a taxa de renovação dos aminoácidos é tão rápida que muitos gramas de proteínas podem ser carregados de uma parte do corpo a outra, sob a forma de aminoácidos, a cada hora.

Transporte Ativo de Aminoácidos para o Interior da Célula. As moléculas de todos os aminoácidos são grandes demais para se difundirem prontamente através dos poros das membranas celulares. Conseqüentemente, quantidades significativas de aminoácidos só podem se mover, tanto para dentro como para fora da membrana, por meio de transporte facilitado ou de transporte ativo, utilizando mecanismos transportadores. A natureza de alguns desses mecanismos ainda não está bem compreendida, mas alguns são discutidos no Capítulo 4.

Limiar Renal para os Aminoácidos. Nos rins, os diferentes aminoácidos podem ser *ativamente reabsorvidos* através do epitélio tubular proximal, que os remove do filtrado glomerular devolvendo-os ao sangue, se eles forem filtrados para os túbulos renais através das membranas glomerulares. Todavia, como é verdadeiro para outros mecanismos ativos de transporte nos túbulos renais, existe um limite superior para a taxa com que cada tipo de aminoácido pode ser transportado. Por esta razão, quando a concentração de um tipo particular de aminoácido se torna muito elevada no plasma e no filtrado glomerular, o excesso que não pode ser ativamente reabsorvido é perdido pela urina.

Armazenamento de Aminoácidos como Proteínas nas Células

Quase imediatamente após o seu ingresso nas células, os aminoácidos se combinam uns com os outros através de ligações peptídicas, sob a direção do RNA mensageiro celular e do sistema ribossomal, para formar as proteínas celulares. Portanto, a concentração de aminoácidos livres no interior celular geralmente permanece baixa. Conseqüentemente, o armazenamento de grandes quantidades de aminoácidos livres não ocorre nas células; em vez disso, eles são principalmente estocados sob a forma de proteínas verdadeiras. Mas muitas dessas proteínas intracelulares podem ser rapidamente decompostas novamente em aminoácidos sob a influência das enzimas digestivas lisossomais intracelulares; esses aminoácidos podem, então, ser transportados de volta para fora da célula, no sangue. Exceções especiais a esse processo reverso são as proteínas nos cromossomos do núcleo e as proteínas estruturais, tais como o colágeno e as proteínas musculares contráteis; estas proteínas não participam significativamente dessa digestão reversa e do transporte de volta ao exterior celular.

Alguns tecidos corporais participam no armazenamento de aminoácidos em maior grau do que outros. Por exemplo, o fígado, que é um órgão volumoso e que possui sistemas especiais de processamento de aminoácidos, pode estocar grandes quantidades de proteínas rapidamente intercambiáveis; isso é igualmente verdadeiro, em menor grau, para os rins e a mucosa intestinal.

Liberação dos Aminoácidos das Células como um Instrumento de Regulação de Sua Concentração Plasmática. Sempre que as concentrações plasmáticas de aminoácidos caírem abaixo dos níveis normais, aqueles que sejam necessários são transportados para fora das células, a fim de recompor o seu suprimento plasmático. Desse modo, a concentração plasmática de cada tipo de aminoácido é mantida em um nível razoavelmente constante. Posteriormente, veremos que alguns dos hormônios secretados pelas glândulas endócrinas são capazes de alterar o equilíbrio entre as proteínas teciduais e os aminoácidos circulantes. Por exemplo, o hormônio do crescimento e a insulina aumentam a formação de proteínas teciduais, enquanto os hormônios glicocorticóides adrenocorticais elevam a concentração dos aminoácidos plasmáticos.

Equilíbrio Reversível entre as Proteínas nas Diferentes Partes do Corpo. Uma vez que no fígado (e, em um grau muito menor, em outros tecidos), as proteínas celulares podem ser rapidamente sintetizadas a partir dos aminoácidos plasmáticos, e uma vez que muitas dessas proteínas podem ser degradadas e devolvidas ao plasma quase tão rapidamente, há um constante intercâmbio e equilíbrio entre os aminoácidos plasmáticos e as proteínas lábeis em virtualmente todas as células do corpo. Por exemplo, se qualquer tecido em particular necessitar de proteínas, ele poderá

sintetizar novas proteínas a partir dos aminoácidos sanguíneos; por sua vez, os aminoácidos sanguíneos são reabsorvidos pela degradação das proteínas de outras células corporais, especialmente pelas células hepáticas. Esses efeitos são particularmente perceptíveis com relação à síntese protéica pelas células cancerosas. Essas células são, freqüentemente, usuários prolíficos de aminoácidos; por conseguinte, as proteínas das outras células podem ficar acentuadamente depletadas.

Limite Superior para o Armazenamento de Proteínas. Cada tipo celular particular possui um limite superior no que diz respeito à quantidade de proteínas que pode armazenar. Depois que todas as células alcançaram seus limites, o excesso de aminoácidos ainda em circulação é degradado em outros produtos e utilizado como energia, conforme subsequente discutido, ou convertido em gordura ou glicogênio, sendo estocado sob essas formas.

Papéis Funcionais das Proteínas Plasmáticas

Os três principais tipos de proteínas presentes no plasma são *albumina*, *globulina* e *fibrinogênio*.

A principal função da *albumina* é produzir *pressão coloidsmótica* no plasma, o que impede a perda de plasma pelos capilares, conforme discutido no Capítulo 16.

As *globulinas* realizam várias *funções enzimáticas* no plasma, mas, igualmente importante, são elas principalmente responsáveis pela *imunidade* orgânica, natural e adquirida, contra os organismos invasores, discutida no Capítulo 34.

O *fibrinogênio* polimeriza-se em longos filamentos de fibrina durante a coagulação sanguínea, assim *formando coágulos sanguíneos* que ajudam a reparar os sangramentos no sistema circulatório, discutidos no Capítulo 36.

Formação das Proteínas Plasmáticas. Essencialmente, toda a albumina e o fibrinogênio das proteínas plasmáticas, assim como 50% a 80% das globulinas, são formados no fígado. O restante das globulinas é formado, quase inteiramente, nos tecidos linfóides. Elas são principalmente as gamaglobulinas, que constituem os anticorpos utilizados no sistema imune.

A taxa de formação das proteínas plasmáticas pelo fígado pode ser extremamente alta, da ordem de 30 g/dia. Certas condições patológicas causam rápida perda de proteínas plasmáticas; queimaduras graves, que desnudem grandes áreas de superfície cutânea, podem provocar a perda de vários litros de plasma através das áreas expostas, a cada dia. Em tais estados, a rápida produção de proteínas plasmáticas pelo fígado é valiosa na prevenção do óbito. Ocasionalmente, uma pessoa com doença renal grave perde algo em torno de 20 gramas de proteína plasmática na urina a cada dia, por meses, e ela é continuamente reposta, principalmente pela produção hepática das proteínas requeridas.

Na *cirrose hepática*, grandes quantidades de tecido fibroso se desenvolvem entre as células parenquimatosas hepáticas, provocando uma redução de sua capacidade de sintetizar as proteínas plasmáticas. Conforme discutido no Capítulo 25, isso acarreta uma redução da pressão coloidsmótica do plasma, que provoca edema generalizado.

As Proteínas Plasmáticas como uma Fonte de Aminoácidos para os Tecidos. Quando os tecidos ficam depletados de proteínas, as proteínas do plasma podem agir como uma fonte rápida de reposição. De fato, proteínas plasmáticas inteiras podem ser assimiladas *in toto* pelos macrófagos teciduais através do processo de pinocitose; uma vez nessas células, elas são divididas em aminoácidos que são

transportados de volta para o sangue e usadas em todo o organismo para formar as proteínas celulares onde quer que seja necessário. Deste modo, as proteínas plasmáticas funcionam como uma forma lábil de depósito protéico, representando uma fonte prontamente disponível de aminoácidos sempre que um tecido particular o requeira.

O Equilíbrio Reversível entre as Proteínas Plasmáticas e as Teciduais. Existe um constante estado de equilíbrio, conforme demonstrado na Figura 69-2, entre as proteínas plasmáticas, os aminoácidos do plasma e as proteínas teciduais. Foi estimado, a partir de estudos com traçadores radioativos, que, normalmente, 400 gramas de proteínas corporais são sintetizados e degradados a cada dia, como parte do contínuo estado de fluxo de aminoácidos. Isso demonstra o princípio geral da permuta reversível de aminoácidos entre as diferentes proteínas corporais. Mesmo durante a inanição ou as doenças debilitantes graves, a proporção corporal entre as proteínas teciduais totais e as proteínas plasmáticas totais permanece relativamente constante, em cerca de 33:1.

Devido a esse equilíbrio reversível entre as proteínas plasmáticas e as outras proteínas corporais, um dos mais eficazes tratamentos para uma grave, aguda e generalizada deficiência protéica corporal consiste na transfusão intravenosa de proteínas plasmáticas. Dentro de uns poucos dias, ou, por vezes, em horas, os aminoácidos das proteínas administradas são distribuídos através de todas as células do corpo para formar novas proteínas onde forem necessárias.

Aminoácidos Essenciais e Não-essenciais

Dez dos aminoácidos normalmente presentes nas proteínas animais podem ser sintetizados pelas células, ao passo que os outros 10 ou não podem ser sintetizados, ou são sintetizados em quantidades excessivamente pequenas para o suprimento das necessidades corporais. Esse segundo grupo de aminoácidos, que não podem ser sintetizados, é chamado de *aminoácidos essenciais*. O uso da palavra "essencial" não significa que os outros 10 aminoácidos "não-essenciais" não sejam necessários para a formação das proteínas, mas somente que os outros são *não-essenciais na dieta* uma vez que podem ser sintetizados no corpo.

A síntese dos aminoácidos não-essenciais depende principalmente da formação dos α -cetoácidos adequados,

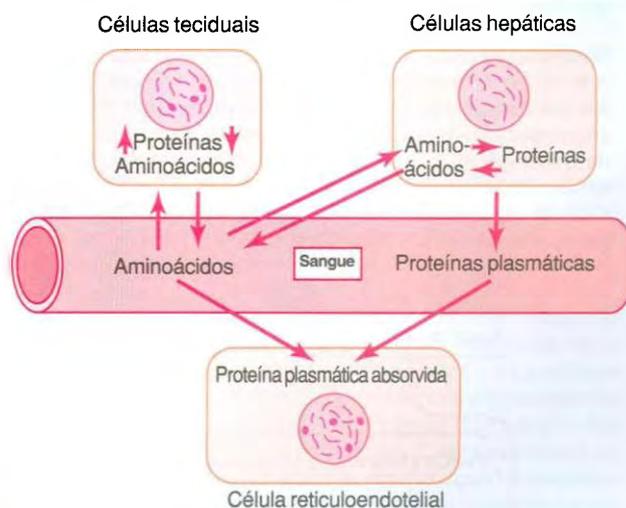


Figura 69-2

Equilíbrio reversível entre as proteínas teciduais, as proteínas plasmáticas e os aminoácidos do plasma.

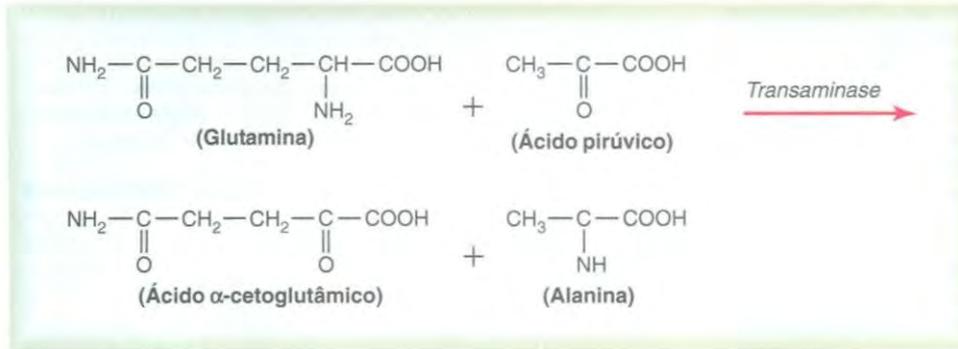


Figura 69-3

Síntese da alanina a partir do ácido pirúvico por transaminação.

que são os precursores dos respectivos aminoácidos. Por exemplo, o *ácido pirúvico*, que é formado em grandes quantidades durante a quebra glicolítica da glicose, é o cetooácido precursor do aminoácido *alanina*. Então, por um processo de *transaminação*, um radical amino é transferido para o ácido α -ceto, e o oxigênio ceto é transferido para o doador do radical amino. Essa reação é mostrada na Figura 69-3. Observe, nessa figura, que o radical amino é transferido para o ácido pirúvico a partir de outra substância química, que está intimamente associada aos aminoácidos, a *glutamina*. Ela está presente nos tecidos em grandes quantidades, e uma de suas principais funções é a de servir como um depósito de radicais amino. Além disso, os radicais amino podem ser transferidos a partir da *asparagina*, do *ácido glutâmico* e do *ácido aspártico*.

A transaminação é promovida por diversas enzimas, dentre as quais se encontram as *aminotransferases*, que são derivadas da piridoxina, uma das vitaminas B (B_6). Sem essa vitamina, os aminoácidos são sintetizados de modo insuficiente e a formação protéica não pode proceder normalmente.

Uso de Proteínas como Energia

Uma vez que as células tenham estocado proteínas até os seus limites, qualquer aminoácido adicional nos líquidos corporais é degradado e utilizado como energia, ou armazenado, principalmente como gordura, ou, secundariamente, como glicogênio. Essa degradação ocorre quase inteiramente no fígado, iniciando-se com a *desaminação*, que será explicada na seção seguinte.

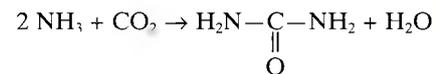
Desaminação. A desaminação significa a remoção dos grupos amino dos aminoácidos. Ela ocorre principalmente por transaminação, que significa a transferência do grupo amino para alguma substância aceitadora, o que é o reverso da transaminação, inicialmente explicada, com relação à síntese de aminoácidos.

A maior quantidade de desaminação ocorre pelo seguinte esquema de transaminação:



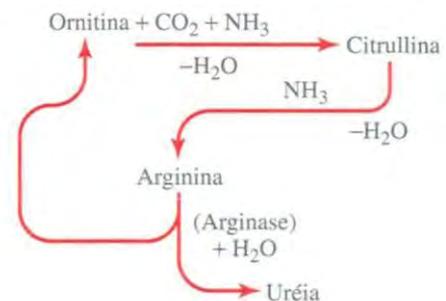
Observe nesse esquema que o grupo amino do aminoácido é transferido para o ácido α -cetoglutâmico, o qual se transforma, então, em ácido glutâmico. Em seguida, o ácido glutâmico poderá, ainda, transferir o grupo amino para outras substâncias, ou liberá-lo sob a forma de amônia (NH_3). No processo de perda do grupo amino, o ácido glutâmico uma vez mais se transformará no ácido α -cetoglutâmico, de modo que o ciclo possa ser continuamente repetido. Para começar esse processo, o excesso de aminoácidos nas células, especialmente no fígado, induz a ativação de grandes quantidades de *aminotransferases*, as enzimas responsáveis pelo início da maioria das desaminações.

Formação de Uréia pelo Fígado. A amônia liberada durante a desaminação dos aminoácidos é removida do sangue quase inteiramente através de sua conversão para uréia; duas moléculas de amônia e uma molécula de dióxido de carbono se combinam de acordo com a seguinte reação líquida:



Essencialmente, toda a uréia formada no corpo humano é sintetizada no fígado. Na ausência do fígado, ou em graves doenças hepáticas, a amônia se acumula no sangue. Isso é extremamente tóxico, especialmente para o cérebro, muitas vezes conduzindo a um estado denominado *coma hepático*.

Os estágios da formação da uréia são essencialmente os seguintes:



Após a sua formação, a uréia se difunde a partir dos hepatócitos para os fluidos corporais, sendo excretada pelos rins.

Oxidação dos Aminoácidos Desaminados. Uma vez que os aminoácidos foram desaminados, os cetooácidos resultantes podem, na maioria dos casos, ser oxidados para liberar energia para propósitos metabólicos. Isso normalmente

envolve dois processos sucessivos: (1) o cetoácido é transformado em uma substância química apropriada para poder entrar no ciclo do ácido cítrico, e (2) essa substância é degradada pelo ciclo e utilizada para produção energia, do mesmo modo que a acetilcoenzima A (acetil-CoA), derivada dos carboidratos e do metabolismo lipídico, é utilizada, conforme exposto nos Capítulos 67 e 68. Em geral, a quantidade de trifosfato de adenosina (ATP) formado por cada grama de proteína que é oxidada é ligeiramente menor do que a formada por cada grama de glicose oxidada.

Gliconeogênese e Cetogênese. Alguns aminoácidos desaminados são semelhantes aos substratos normalmente utilizados pelas células, principalmente os hepatócitos, para sintetizar glicose ou ácidos graxos. Por exemplo, a alanina desaminada é o ácido pirúvico. Este pode ser convertido em glicose ou em glicogênio. Alternativamente, ele pode ser convertido em acetil-CoA, que pode, então, ser polimerizada em ácidos graxos. Igualmente, duas moléculas de acetil-CoA podem se condensar para formar o ácido acetoacético, que é um dos corpos cetônicos, conforme exposto no Capítulo 68.

A conversão de aminoácidos em glicose ou glicogênio é denominada *gliconeogênese*, e a conversão de aminoácidos em cetoácidos ou em ácidos graxos é conhecida como *cetogênese*. Dos 20 aminoácidos desaminados, 18 possuem estruturas químicas que lhes permitem ser convertidos em glicose e 19 deles podem ser convertidos em ácidos graxos.

Degradação Obrigatória das Proteínas

Quando um indivíduo não ingere proteínas, uma certa proporção das proteínas corporais é degradada em aminoácidos e, então, desaminada e oxidada. Isso envolve 20 a 30 gramas de proteína por dia, o que se denomina *perda obrigatória* de proteínas. Portanto, a fim de prevenir a perda líquida de proteínas corporais, o indivíduo deve ingerir um mínimo de 20 a 30 gramas de proteína a cada dia; para permanecer na margem de segurança, um mínimo de 60 a 75 gramas geralmente são recomendados.

As proporções dos diferentes aminoácidos nas proteínas dietéticas devem ser aproximadamente as mesmas dos tecidos corporais, se toda a proteína dietética se destinar a uma completa utilização para formar novas proteínas nos tecidos. Se algum tipo particular de aminoácido essencial estiver em baixa concentração, os outros se tornam inutilizáveis, uma vez que as células ou sintetizam proteínas completas, ou proteína nenhuma, conforme explicado no Capítulo 3 com relação à síntese protéica. Os aminoácidos inutilizáveis são desaminados e oxidados. Uma proteína que possua uma proporção de aminoácidos diferente daquela da média das proteínas corporais é denominada *proteína parcial* ou *proteína incompleta*, e tal proteína é menos valiosa para a nutrição do que uma *proteína completa*.

O Efeito do Jejum sobre a Degradação Protéica. Exceto pelos 20 a 30 gramas de degradação protéica obrigatória diária, o corpo usa quase inteiramente carboidratos ou gorduras como fonte energética, enquanto estiverem disponíveis. Todavia, após várias semanas de jejum, quando as quantidades de carboidratos e gorduras armazenados começam a se esgotar, os aminoácidos do sangue são rapidamente desaminados e oxidados para geração de energia. Desse ponto em diante, as proteínas dos tecidos se degradam rapidamente — em torno de 125 gramas diariamente — e, como resultado, as funções celulares se deterioram precipitadamente. Uma vez que a utilização dos carboidratos e das gorduras como matriz energética normalmente ocorre em preferência à utilização das proteínas, eles são denominados *poupadores de proteína*.

Regulação Hormonal do Metabolismo Protéico

O Hormônio do Crescimento Aumenta a Síntese das Proteínas Celulares. O hormônio do crescimento provoca um aumento das proteínas teciduais. O mecanismo preciso pelo qual isso ocorre não é conhecido, mas acredita-se que resulte principalmente de um transporte aumentado de aminoácidos através das membranas celulares, ou da aceleração da transcrição do DNA e do RNA e dos processos de tradução para a síntese protéica.

A Insulina é Necessária para a Síntese Protéica. A completa falta de insulina reduz a síntese protéica a quase zero. O mecanismo pelo qual isso ocorre é igualmente desconhecido, mas a insulina acelera o transporte de alguns aminoácidos para dentro das células, o que poderia se constituir no estímulo à síntese protéica. Além disso, a insulina aumenta a disponibilidade de glicose para as células, de modo que a necessidade de aminoácidos como fonte energética é correspondentemente reduzida.

Os Glicocorticóides Aumentam a Degradação da Maior Parte das Proteínas Teciduais. Os glicocorticóides secretados pelo córtex adrenal *reduzem* a quantidade de proteínas na *maior parte* dos tecidos, enquanto aumentam a concentração dos aminoácidos no plasma, assim como aumentam *tanto as proteínas hepáticas quanto plasmáticas*. Acredita-se que os glicocorticóides ajam aumentando a taxa de degradação das proteínas extra-hepáticas, gerando, assim, quantidades aumentadas de aminoácidos disponíveis nos fluidos corporais. Isso, supostamente, permite ao fígado sintetizar maiores quantidades de proteínas celulares hepáticas e plasmáticas.

A Testosterona Aumenta a Deposição Protéica nos Tecidos. A testosterona, o hormônio sexual masculino, provoca deposição protéica aumentada nos tecidos por todo o organismo, especialmente as proteínas contráteis dos músculos (30% a 50% de aumento). O mecanismo desse efeito é desconhecido, mas é definitivamente diferente daquele do hormônio do crescimento, do seguinte modo: o hormônio do crescimento faz com que os tecidos continuem a crescer quase indefinidamente, enquanto a testosterona faz com que os músculos e, em um grau muito menor, alguns tecidos protéicos, aumentem por alguns meses apenas. Uma vez que os músculos e outros tecidos protéicos tiverem alcançado um máximo, a despeito da administração continuada de testosterona, a deposição adicional de proteína cessa.

Estrogênio. O estrogênio, o principal hormônio sexual feminino, também provoca alguma deposição protéica, mas esse efeito é relativamente insignificante, em comparação com aquele da testosterona.

Tiroxina. A tiroxina aumenta a taxa do metabolismo de todas as células e, como resultado, afeta indiretamente o metabolismo protéico. Se os carboidratos e as gorduras forem insuficientemente disponíveis para a produção de energia, a tiroxina provoca uma rápida degradação das proteínas e as utiliza como energia. Contrariamente, se quantidades adequadas de carboidratos e gorduras estiverem disponíveis, e aminoácidos em excesso também forem encontrados no líquido extracelular, a tiroxina pode, de fato, aumentar a taxa de síntese protéica. Nos animais ou seres humanos em crescimento, a deficiência de tiroxina provoca uma grande inibição do crescimento devido à

carência de síntese protéica. Essencialmente, acredita-se que a tiroxina possua poucos efeitos específicos sobre o metabolismo protéico, mas que exiba um importante efeito geral, através do aumento das taxas das reações protéicas normais, tanto anabólicas quanto catabólicas.

Referências

- Altenberg GA: The engine of ABC proteins. *News Physiol Sci* 18:191, 2003.
- Caldwell J: Pharmacogenetics and individual variation in the range of amino acid adequacy: the biological aspects. *J Nutr* 134(6 Suppl):1600S, 2004.
- Daniel H: Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol* 66:361, 2004.
- Deves R, Boyd CA: Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. *Physiol Rev* 78:487, 1998.
- Fukagawa NK, Galbraith RA: Advancing age and other factors influencing the balance between amino acid requirements and toxicity. *J Nutr* 134(6 Suppl):1569S, 2004.
- Jans DA, Hubner S: Regulation of protein transport to the nucleus: central role of phosphorylation. *Physiol Rev* 76:651, 1996.
- Kadowaki M, Kanazawa T: Amino acids as regulators of proteolysis. *J Nutr* 133(6 Suppl 1):2052S, 2003.
- Kimball SR, Jefferson LS: Regulation of global and specific mRNA translation by oral administration of branched-chain amino acids. *Biochem Biophys Res Commun* 313:423, 2004.
- Kuhn CM: Anabolic steroids. *Recent Prog Horm Res* 57:411, 2002.
- Layman DK, Baum JI: Dietary protein impact on glycemic control during weight loss. *J Nutr* 134:968S, 2004.
- Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 83:183, 2003.
- Meijer AJ: Amino acids as regulators and components of non-proteinogenic pathways. *J Nutr* 133(6 Suppl 1):2057S, 2003.
- Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, et al: Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Commun* 313:405, 2004.
- Pencharz PB, Ball RO: Amino acid needs for early growth and development. *J Nutr* 134(6 Suppl):1566S, 2004.
- Prod'homme M, Rieu I, Balage M, et al: Insulin and amino acids both strongly participate to the regulation of protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:71, 2004.
- Tessari P: Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:79, 2003.
- van de Poll MC, Soeters PB, Deutz NE, et al: Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *Am J Clin Nutr* 79:185, 2004.

O Fígado como um Órgão



O fígado desempenha muitas funções diferentes, não obstante ele seja, igualmente, um órgão discreto, com muitas de suas funções se relacionando reciprocamente. Isso se torna especialmente evidente nas anomalias hepáticas, uma vez que muitas de suas funções são perturbadas simultaneamente. A intenção deste capítulo é resumir as diferentes funções hepáticas, incluindo (1) filtração e armazenagem de sangue; (2) metabolismo dos carboidratos, proteínas, gorduras, hormônios e produtos químicos

estranhos; (3) formação de bile; (4) armazenamento de vitaminas e de ferro; e (5) formação de fatores de coagulação.

Anatomia e Fisiologia do Fígado

O fígado é o maior órgão do corpo, contribuindo com cerca de 2% do peso corporal total, ou algo em torno de 1,5 kg em uma pessoa adulta. Sua unidade funcional básica é o *lóbulo hepático*, que se constitui em uma estrutura cilíndrica com alguns milímetros de comprimento e 0,8 a 2 milímetros de diâmetro. O fígado humano contém 50.000 a 100.000 lóbulos individuais.

O lóbulo hepático, exibido em formato de corte na Figura 70-1, é construído em torno de uma *veia central* que drena para as veias hepáticas e, daí, para a veia cava. O próprio lóbulo é composto, principalmente, por diversas *placas celulares* (duas das quais são exibidas na Fig. 70-1) que se irradiam a partir da veia central como os raios de uma roda. Cada placa hepática geralmente possui a espessura de duas células, e entre as células adjacentes se situam os pequenos *canalículos biliares*, que drenam para os *ductos biliares*, nos septos fibrosos que separam os lóbulos hepáticos adjacentes.

Nos septos existem pequenas *vênulas portais* que recebem seu sangue principalmente do escoamento do trato gastrointestinal por meio da veia porta. A partir dessas vênulas, o sangue flui para os *sinusóides hepáticos*, lisos e ramificados, que existem entre as placas hepáticas, e, daí, para a veia central. Desse modo, as células hepáticas estão continuamente expostas ao fluxo venoso portal.

As *arteríolas hepáticas* estão igualmente presentes no septo interlobular. Essas arteríolas fornecem sangue arterial para os tecidos septais entre os lóbulos adjacentes, e muitas das pequenas arteríolas também drenam diretamente para dentro dos sinusóides hepáticos, mais freqüentemente drenando para dentro daqueles localizados a cerca de um terço da distância a partir do septo interlobular, conforme mostrado na Figura 70-1.

Além dos hepatócitos, os sinusóides venosos são revestidos por dois outros tipos de células: (1) as *células endoteliais* típicas e (2) as grandes *células de Kupffer* (também denominadas células reticuloendoteliais), que são macrófagos residentes que revestem os sinusóides e são capazes de fagocitar bactérias e outras substâncias estranhas no sangue dos sinusóides hepáticos.

O revestimento endotelial dos sinusóides possui poros extremamente grandes, alguns dos quais com quase 1 micrômetro de diâmetro. Abaixo desse revestimento, situado entre as células endoteliais e as hepáticas, existem estreitos espaços teciduais denominados *espaços de Disse*, também conhecidos como *espaços perissinusoidais*. Os milhões de espaços de Disse se conectam com vasos linfáticos nos septos interlobulares. Por esse motivo, o excesso de líquido nesses espaços é removido através dos linfáticos. Devido aos grandes poros no endotélio, as substâncias do plasma se movimentam livremente para dentro dos espaços de Disse. Da mesma forma, grandes porções de proteína plasmática difundem-se livremente para dentro desses espaços.

Os Sistemas Vascular e Linfático do Fígado

A função do sistema vascular hepático é discutida no Capítulo 15, em conexão com as veias portais, podendo ser resumida como se segue.

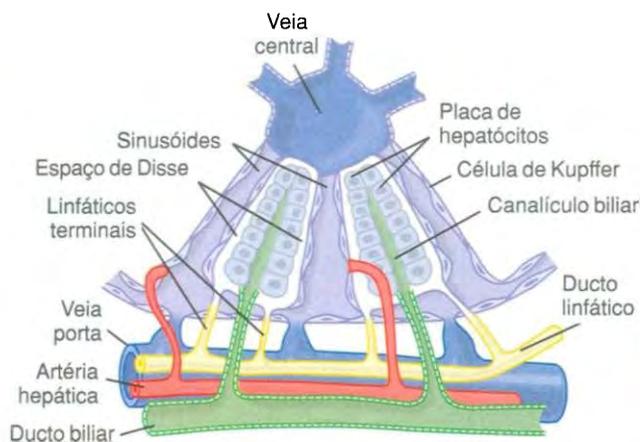


Figura 70-1

Estrutura básica do lóbulo hepático exibindo as placas celulares, os vasos sanguíneos, o sistema coletor da bile e o sistema de fluxo linfático composto pelos espaços de Disse e pelos linfáticos interlobulares. (Modificada de Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Circulatory Physiology*. Vol 2: *Dynamics and Control of the Body Fluids*. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

O Fluxo Sangüíneo através do Fígado a partir da Veia Porta e da Artéria Hepática

O Fígado Apresenta um Elevado Fluxo Sangüíneo e uma Baixa Resistência Vascular. Cerca de 1.050 mililitros de sangue fluem a partir da veia porta para dentro dos sinusóides hepáticos a cada minuto, e 300 mililitros adicionais fluem para dentro dos sinusóides a partir da artéria hepática, a média total variando em torno de 1.350 ml/mim. Isso equivale a 27% do débito cardíaco de repouso.

A pressão na veia porta, na sua entrada no fígado, varia em torno de 9 mm Hg, e a pressão na veia hepática, do fígado para a veia cava, normalmente tem como média exatamente 0 mm Hg. Essa pequena diferença de pressão, de apenas 9 mm Hg, mostra que a resistência ao fluxo sangüíneo através dos sinusóides hepáticos é normalmente muito baixa, especialmente quando se considera que cerca de 1.350 mililitros de sangue fluem por essa via a cada minuto.

A Cirrose Hepática Aumenta Bastante a Resistência ao Fluxo Sangüíneo. Quando as células parenquimatosas hepáticas são destruídas, elas são substituídas por tecido fibroso que eventualmente se contrai em torno dos vasos sanguíneos, impedindo, assim, grandemente o fluxo de sangue portal através do fígado. Esse processo patológico é conhecido como *cirrose hepática*. Ele resulta, mais comumente, do alcoolismo, mas também pode ser conseqüente à ingestão de venenos, tal como o tetracloreto de carbono; doenças virais, tais como a hepatite infecciosa, obstrução e processos infecciosos nos ductos biliares.

O sistema porta também é, ocasionalmente, bloqueado por um grande coágulo que se desenvolve na veia porta ou em seus ramos principais. Quando o sistema é repentinamente bloqueado, o retorno do sangue dos intestinos e do baço através do sistema de fluxo sangüíneo hepatoportal para a circulação sistêmica é tremendamente impedido, gerando *hipertensão porta* e elevando a pressão capilar na parede intestinal para 15 a 20 mm Hg acima do normal. O paciente freqüentemente falece em poucas horas devido à excessiva perda de líquidos dos capilares para o interior dos lumens e paredes dos intestinos.

O Fígado Funciona como um Reservatório de Sangue

Uma vez que o fígado é um órgão expansível, grandes quantidades de sangue podem ser armazenadas em seus vasos sangüíneos. Seu volume sangüíneo normal, incluindo igualmente o das veias e o dos sinusóides hepáticos, é de cerca de 450 mililitros, ou quase 10% do volume sangüíneo corporal total. Quando a alta pressão no átrio provoca pressão retrógrada sobre o fígado, este se expande e 0,5 a 1 litro de sangue extra é ocasionalmente armazenado nas veias e sinusóides hepáticos. Isso ocorre especialmente na insuficiência cardíaca com congestão periférica, que é discutida no Capítulo 22. Portanto, o fígado é, na realidade, um grande órgão venoso expansível, capaz de atuar como um valioso reservatório de sangue nos momentos de excesso de volume sangüíneo e apto a fornecer sangue extra em tempos de volume sangüíneo diminuído.

O Fígado Possui um Fluxo Linfático Muito Alto

Uma vez que os poros nos sinusóides hepáticos são muito permeáveis, permitindo a pronta passagem tanto de líquidos quanto de proteínas para os espaços de Disse, a drenagem linfática do fígado normalmente possui uma concentração protéica de cerca de 6 g/dl, que é somente um pouco menor do que a concentração protéica do plasma. Igualmente, a extrema permeabilidade do epitélio dos sinusóides hepáticos permite a formação de grandes quantidades de linfa. Portanto, cerca da metade de toda a linfa formada no corpo em condições de repouso é proveniente do fígado.

Elevadas Pressões Vasculares Hepáticas Podem Provocar a Transudação de Líquidos para a Cavidade Abdominal a partir dos Capilares Hepáticos e Portais — Ascite. Quando a pressão nas veias hepáticas se eleva apenas 3 a 7 mm Hg acima do normal, volumes excessivos de líquidos começam a transudar para a linfa e a extravasar através da superfície exterior da cápsula hepática diretamente para a cavidade abdominal. Esse líquido é quase plasma puro, contendo cerca de 80% a 90% da quantidade de proteínas do plasma normal. Pressões da veia cava de 10 a 15 mm Hg, aumentam o fluxo linfático hepático em até 20 vezes o normal, e o “suor” da superfície do fígado pode ser tão grande que origina grandes quantidades de líquidos livres na cavidade abdominal, o que se denomina *ascite*. O bloqueio do fluxo portal através do fígado também provoca altas pressões capilares em todo o sistema vascular portal do trato gastrointestinal, resultando em edema da parede do intestino e transudação de líquidos através da serosa intestinal para dentro da cavidade abdominal. Isso também pode provocar ascite.

Regulação da Massa Hepática — Regeneração

O fígado possui uma extraordinária capacidade de se restaurar após uma significativa perda de tecido hepático, tanto por hepatectomia parcial, como por lesão hepática aguda, desde que a lesão não seja complicada por infecção viral ou inflamação. A hepatectomia parcial, na qual até 70% do fígado é removido, faz com que os lobos remanescentes aumentem e restitua o fígado ao seu tamanho original. Essa regeneração é extraordinariamente rápida, requerendo apenas 5 a 7 dias em ratos. Estima-se que, durante a regeneração hepática, os hepatócitos se repliquem uma ou duas vezes e que, depois que o tamanho e volume hepáticos normais tenham sido atingidos, os hepatócitos revertam ao seu estado de repouso.

O controle dessa rápida regeneração hepática ainda é mal compreendido, mas o *fator de crescimento dos hepatócitos (HGF)* parece constituir um importante fator causador da divisão e crescimento das células hepáticas. O HGF é produzido pelas células mesenquimais, no fígado e em outros tecidos, mas não pelos hepatócitos. Os níveis sanguíneos de HGF se elevam mais de 20 vezes após uma hepatectomia parcial, mas as respostas mitogênicas normalmente só são encontradas no fígado após essas cirurgias, sugerindo que o HGF somente possa ser ativado no órgão afetado. Outros fatores de crescimento, especialmente o fator de crescimento epidérmico e as citocinas, tais como o fator de necrose tumoral e a interleucina-6, também podem estar envolvidos na estimulação da regeneração das células hepáticas.

Depois que o fígado voltou ao seu tamanho original, o processo de divisão celular hepática é terminado. Novamente, os fatores envolvidos não são bem compreendidos, conquanto o *fator de crescimento transformante-β*, uma citocina secretada pelas células hepáticas, seja um potente inibidor da proliferação celular hepática e tenha sido sugerido como o principal terminador da regeneração hepática.

Experimentos fisiológicos indicam que o crescimento hepático é intimamente regulado por algum sinal desconhecido relacionado com o tamanho corporal, de modo a ser mantida uma proporção ideal para o funcionamento metabólico entre o peso corporal e o hepático. Todavia, nas doenças hepáticas com fibrose, inflamação ou infecções virais, o processo regenerativo do fígado é gravemente comprometido e a função hepática se deteriora.

O Sistema Macrofágico Hepático Cumprir uma Função de Depuração do Sangue

O sangue que flui através dos capilares intestinais recolhe muitas bactérias dos intestinos. De fato, uma amostra de sangue colhida das veias portais antes de sua entrada no fígado, quando cultivada, quase sempre exibirá o crescimento de bacilos colônias, enquanto o crescimento de bacilos do cólon a partir do sangue da circulação sistêmica é extremamente raro.

Filmagens especiais de alta velocidade da ação das células de Kupffer, os grandes macrófagos fagocíticos que revestem os sinusóides venosos hepáticos, demonstraram que essas células limpam eficientemente o sangue à medida que ele passa através dos sinusóides; quando uma bactéria entra em contato momentâneo com uma célula de Kupffer, em menos de 0,01 segundo ela passa para o seu interior, através da membrana celular, permanecendo ali alojada até que seja digerida. Provavelmente, menos de 1% das bactérias que entram no sangue portal a partir dos intestinos consegue passar através do fígado para a circulação sistêmica.

Funções Metabólicas do Fígado

O fígado é um grande agrupamento celular quimicamente reativo, que possui uma elevada taxa metabólica, compartilhando substratos e energia com um e outro sistema metabólico, processando e sintetizando múltiplas substâncias que são transportadas para outras áreas do corpo e realizando uma miríade de outras funções metabólicas. Por essas razões, uma parte importante da disciplina de bioquímica é dedicada às reações metabólicas do fígado. Mas aqui, resumiremos aquelas funções metabólicas que sejam especialmente importantes para a compreensão da fisiologia integrada do corpo.

Metabolismo dos Carboidratos

No metabolismo dos carboidratos, o fígado desempenha as seguintes funções, conforme resumido segundo o Capítulo 67:

1. Armazenagem de grandes quantidades de glicogênio
2. Conversão de galactose e frutose para glicose
3. Gliconeogênese
4. Formação de muitos compostos químicos a partir de produtos intermediários do metabolismo dos carboidratos

O fígado é especialmente importante na manutenção de uma concentração normal de glicose sanguínea. O armazenamento de glicogênio permite ao fígado remover o excesso de glicose do sangue, armazená-la e, então, devolvê-la ao sangue quando a concentração da glicose sanguínea começar a cair demais. Isso é conhecido como *função de tampão da glicose* do fígado. Em uma pessoa com uma função hepática precária, a concentração da glicose sanguínea após uma refeição rica em carboidratos pode aumentar duas a três vezes a mais do que em um indivíduo com a função hepática normal.

A *gliconeogênese* hepática é igualmente importante na manutenção da concentração normal da glicose sanguínea, porque a gliconeogênese só ocorre de modo considerável quando a concentração de glicose cai abaixo do normal. Nessa hipótese, grandes quantidades de aminoácidos e glicerol dos triglicerídeos são convertidas em glicose, auxiliando, desse modo, a manter a concentração glicêmica relativamente normal.

Metabolismo Lipídico

Embora a maioria das células corporais metabolizem gordura, certos aspectos do metabolismo lipídico ocorrem principalmente no fígado. Funções específicas do fígado no metabolismo lipídico, resumidas conforme o Capítulo 68, são as seguintes:

1. Oxidação dos ácidos graxos para suprir energia para outras funções corporais
2. Síntese de grandes quantidades de colesterol, fosfolípidios e da maior parte das lipoproteínas
3. Síntese de gordura a partir das proteínas e carboidratos

Para obter energia a partir dos lipídios neutros, a gordura primeiramente é dividida em glicerol e ácidos graxos; então os ácidos graxos são divididos por *beta-oxidação* em radicais acetil de dois carbonos que formam a *acetil coenzima A* (acetil-CoA). Esta pode entrar no ciclo do ácido cítrico e ser oxidada para liberar tremendas quantidades de energia. A *beta-oxidação* pode ocorrer em todas as células do corpo, mas acontece com especial rapidez nas células hepáticas. O próprio fígado não pode utilizar toda a acetil-CoA que é formada; em vez disso, ela é convertida, através da condensação de duas moléculas de acetil-CoA, em *ácido acetoacético*, um ácido altamente solúvel que passa das células hepáticas para o líquido extracelular sendo, então, transportado através do corpo para ser absorvido por outros tecidos. Esses tecidos reconvertem o ácido acetoacético a acetil-CoA, e, então, a oxidam do modo usual. Desse modo, o fígado é responsável pela maior parte do metabolismo lipídico.

Cerca de 80% do colesterol sintetizado no fígado é convertido em sais biliares, que são secretados na bile; o restante é transportado nas lipoproteínas e carregado pelo sangue para as células dos tecidos por todo o corpo. Os fosfolípidios também são sintetizados no fígado e transportados, principalmente, nas lipoproteínas. Tanto o colesterol quanto os fosfolípidios são utilizados pelas células para formar membranas, estruturas intracelulares e múltiplas substâncias químicas que são importantes para a função celular.

Quase toda a síntese corporal de lipídios a partir de carboidratos e proteínas também ocorre no fígado. Depois que a gordura é sintetizada no fígado, ela é transpor-

tada nas lipoproteínas para o tecido adiposo, para ser armazenada.

Metabolismo Protéico

O corpo não pode dispensar a contribuição hepática ao metabolismo protéico por mais do que uns poucos dias sem que lhe sobrevenha a morte. As funções hepáticas mais importantes no metabolismo protéico, resumidas segundo o Capítulo 69, são as seguintes:

1. Desaminação dos aminoácidos
2. Formação de uréia para remoção da amônia dos líquidos corporais
3. Formação das proteínas plasmáticas
4. Interconversões entre os diversos aminoácidos e síntese de outros compostos a partir deles

A desaminação dos aminoácidos é necessária antes que eles possam ser usados como energia ou convertidos em carboidratos ou lipídios. Uma pequena parcela da desaminação pode ocorrer em outros tecidos corporais, especialmente nos rins, mas essa é muito menos importante do que a desaminação dos aminoácidos pelo fígado.

A formação hepática de uréia remove a amônia dos líquidos corporais. Grandes quantidades de amônia são formadas pelo processo de desaminação e quantidades adicionais são continuamente formadas nos intestinos por bactérias, sendo, então, absorvidas pelo sangue. Por conseguinte, se o fígado não formar a uréia, a concentração plasmática da amônia se elevará rapidamente, resultando em *coma hepático* e morte. De fato, mesmo uma grande diminuição do fluxo sanguíneo pelo fígado — como ocorre ocasionalmente quando uma derivação se desenvolve entre as veias porta e cava — pode provocar um excesso de amônia no sangue, uma condição extremamente tóxica.

Essencialmente, todas as proteínas plasmáticas, com exceção de parte das gamaglobulinas, são formadas pelas células hepáticas. Isso representa cerca de 90% de todas as proteínas plasmáticas. As gamaglobulinas restantes são anticorpos formados principalmente pelos plasmócitos no tecido linfático do corpo. O fígado pode formar proteínas plasmáticas em uma taxa máxima de 15 a 50 g/dia. Portanto, mesmo que cerca da metade das proteínas plasmáticas seja perdida pelo organismo, ela pode ser reposta em uma a duas semanas.

É particularmente interessante que a depleção das proteínas do plasma provoque rápida mitose dos hepatócitos e crescimento do fígado para um tamanho maior; esses efeitos estão associados a uma rápida produção de proteínas plasmáticas até que a sua concentração no plasma retorne ao normal. Na doença hepática crônica (p. ex., cirrose), as proteínas do plasma, tal como a albumina, podem cair a níveis muito baixos, produzindo edema generalizado e ascite, conforme exposto no Capítulo 29.

Dentre as funções mais importantes do fígado encontra-se a capacidade de sintetizar certos aminoácidos, assim como outros importantes compostos químicos a partir dos aminoácidos. Por exemplo, os assim denominados aminoácidos não-essenciais podem ser sintetizados pelo fígado. Para fazê-lo, um cetoácido que possua a mesma composição química (exceto pelo oxigênio ceto) daquela do aminoácido a ser formado é sintetizado. Então, o radical amino é transferido por meio de diversos estágios de *transaminação*, de um aminoácido disponível ao cetoácido, para tomar o lugar do oxigênio ceto.

Outras Funções Metabólicas do Fígado

O Fígado é um Local de Armazenamento de Vitaminas. O fígado possui uma particular propensão para armazenar vitaminas, tendo sido, por muito tempo, reconhecido como excelente fonte de determinadas vitaminas no tratamento de pacientes. A vitamina armazenada no fígado em maio-

res quantidades é a vitamina A, mas grandes quantidades das vitaminas D e B₁₂ normalmente também são armazenadas. Podem ser estocadas quantidades de vitamina A suficientes para prevenir a sua deficiência por um período de até 10 meses. A vitamina D pode ser armazenada em quantidades suficientes para prevenir a sua deficiência por 3 a 4 meses, e a vitamina B₁₂ pode ser acumulada para durar pelo menos um ano e, possivelmente, vários anos.

O Fígado Armazena Ferro como Ferritina. Excetuando-se o ferro da hemoglobina sanguínea, sem dúvida a maior proporção de ferro no corpo é armazenada no fígado sob a forma de *ferritina*. As células hepáticas contêm grandes quantidades de uma proteína denominada *apoferritina*, que é capaz de se combinar reversivelmente com o ferro. Conseqüentemente, quando o ferro se encontra disponível nos líquidos corporais em quantidades extras, ele se combina com a apoferritina para formar ferritina, que é armazenada sob essa forma nas células hepáticas até que se torne necessária em alguma outra parte. Quando o ferro nos líquidos corporais circulantes atinge um nível baixo, a ferritina libera o seu ferro. Conseqüentemente, o sistema hepático da apoferritina atua como um *tampão do ferro sanguíneo*, assim como um meio de armazenamento de ferro. Outras funções do fígado relacionadas com o metabolismo do ferro e com a formação das hemácias são consideradas no Capítulo 32.

O Fígado Forma uma Grande Fração das Substâncias Sanguíneas Utilizadas na Coagulação. As substâncias usadas no processo de coagulação que são formadas no fígado incluem *fibrinogênio*, *protrombina*, *globulina aceleradora*, *Fator VII* e vários outros fatores importantes. A vitamina K é exigida pelo processo metabólico hepático para a formação de algumas dessas substâncias, especialmente a protrombina e os Fatores VII, IX e X. Na ausência de vitamina K, suas concentrações são acentuadamente reduzidas, quase impedindo a coagulação sanguínea.

O Fígado Remove ou Excreta Drogas, Hormônios e Outras Substâncias. O meio químico ativo do fígado é bem conhecido por sua capacidade de detoxificar ou excretar na bile diversas drogas, incluindo sulfonamidas, penicilina, ampicilina e eritromicina.

De modo semelhante, diversos hormônios secretados pelas glândulas endócrinas são quimicamente alterados ou excretados pelo fígado, incluindo a tiroxina e essencialmente todos os hormônios esteróides, tais como estrogênio, cortisol e aldosterona. A lesão hepática pode levar ao excesso de acúmulo de um ou mais desses hormônios nos líquidos corporais, provocando, então, uma hiperatividade dos sistemas hormonais.

Finalmente, uma das principais vias de excreção do cálcio corporal é a secreção pelo fígado através da bile, que, então, passa pelo intestino, sendo perdido pelas fezes.

Dosagem da Bilirrubina Biliar como um Instrumento Diagnóstico Clínico

A formação da bile pelo fígado e a função dos sais biliares nos processos absorptivos do trato intestinal são discutidas nos Capítulos 64 e 65. Além disso, muitas substâncias são excretadas na bile e, então, eliminadas nas fezes. Uma dessas é o pigmento verde-amarelado *bilirrubina*. Ele consiste em um importante produto final da degradação da hemoglobina, conforme assinalado no Capítulo 32. Todavia, ele também constitui *um instrumento extremamente valioso para diagnosticar tanto as doenças hemolíticas quanto diversos tipos de doenças hepáticas*. Portanto, tendo como referência a Figura 70-2, passamos à explicação.

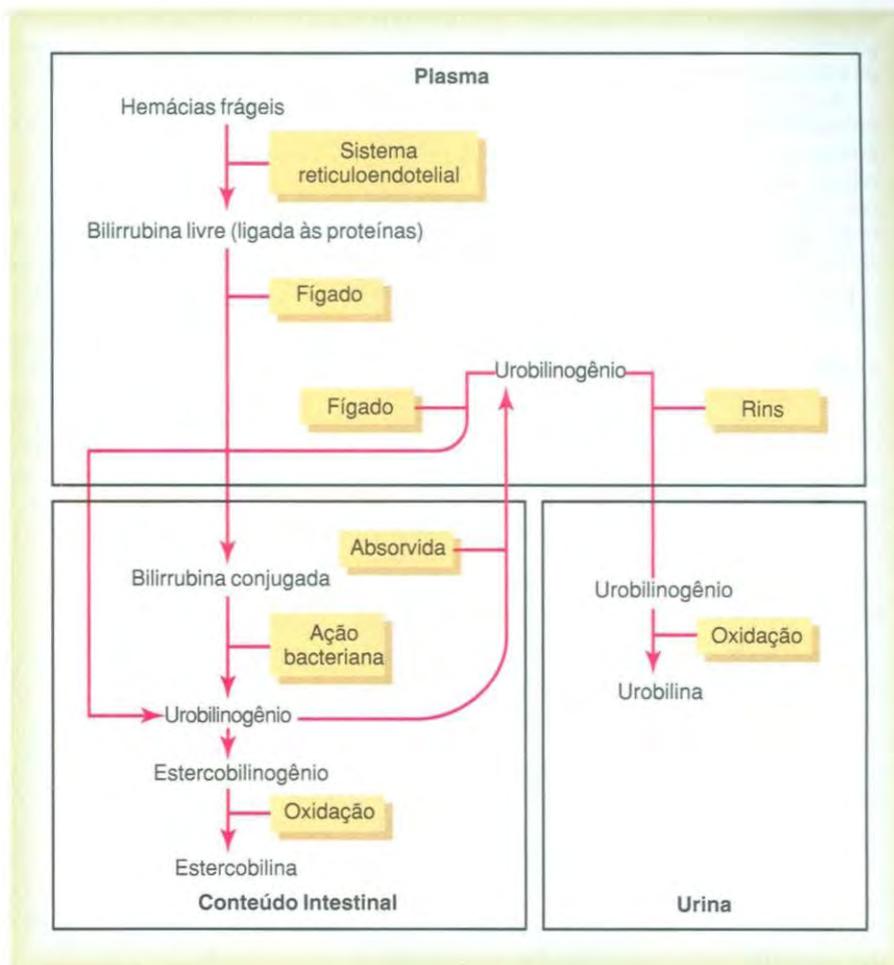


Figura-70-2

Formação e excreção da bilirrubina.

Resumidamente, quando as hemácias tiverem completado o seu tempo de vida (em média, 120 dias) e houverem se tornado muito frágeis para existirem no sistema circulatório, suas membranas celulares se rompem e a hemoglobina liberada é fagocitada pelos macrófagos teciduais (também denominado sistema reticuloendotelial) por todo o corpo. A hemoglobina é primeiramente cindida em *globina* e *heme*, sendo o anel do grupo heme aberto para fornecer (1) ferro livre, que é transportado no sangue pela ferritina, e (2) uma cadeia reta de quatro núcleos pirrólicos, que constituem o substrato a partir do qual a bilirrubina será eventualmente formada. A primeira substância formada é a *biliverdina*, mas esta é rapidamente reduzida à *bilirrubina livre*, que é gradualmente liberada dos macrófagos para o plasma. A bilirrubina livre imediatamente se liga fortemente à albumina plasmática, sendo transportada, nessa combinação, por todo o sangue e fluidos intersticiais. Mesmo quando ligada às proteínas plasmáticas, esta bilirrubina ainda é denominada “bilirrubina livre”, a fim de distingui-la da “bilirrubina conjugada”, que será posteriormente discutida.

Em questão de horas, a bilirrubina livre é absorvida através das membranas celulares dos hepatócitos. Ao passar para o interior destes, ela é liberada da albumina plasmática e, logo depois, cerca de 80% serão conjugados ao ácido glicurônico para formar *glicuronídeo de bilirrubina*, cerca de 10% se unirão ao sulfato para formar *sulfato de bilirrubina*, e em torno de 10% se associarão a uma diversidade de outras substâncias. Sob essas formas, a bilirru-

bina é excretada dos hepatócitos através de um processo de transporte ativo para os canalículos biliares e, daí, para os intestinos.

Formação e Destino do Urobilinogênio. Uma vez no intestino, cerca de metade da bilirrubina “conjugada” é convertida, por ação bacteriana, na substância *urobilinogênio*, que é altamente solúvel. Uma certa quantidade do urobilinogênio é reabsorvida através da mucosa intestinal de volta para o sangue. A maior parte dele é reexcretada pelo fígado novamente para o intestino, mas cerca de 5% são excretados na urina pelos rins. Após a exposição ao ar, na urina, o urobilinogênio é oxidado em *urobilina*; alternativamente, nas fezes, ele é alterado e oxidado para formar *estercoobilina*. Essas inter-relações entre a bilirrubina e outros de seus produtos são mostradas na Figura 70-2.

Icterícia — Excesso de Bilirrubina no Líquido Extracelular

Icterícia refere-se à tonalidade amarelada dos tecidos corporais, incluindo a coloração amarela da pele, assim como dos tecidos profundos. A causa usual de icterícia é a grande quantidade de bilirrubina nos líquidos extracelulares, tanto em sua forma livre quanto conjugada. A concentração normal de bilirrubina no plasma, que é quase inteiramente da forma livre, é, em média, de 0,5 mg/dl de plasma. Em certas condições anormais, ela pode se elevar a níveis tão altos quanto 40 mg/dl, e grande parte dela pode

se tornar do tipo conjugado. A pele geralmente começa a parecer icterícia quando a concentração se eleva em cerca de três vezes o normal — isto é, acima de 1,5 mg/dl.

As causas comuns de icterícia são (1) destruição aumentada de hemácias, com rápida liberação da bilirrubina no sangue, e (2) obstrução dos ductos biliares ou lesão das células hepáticas, de modo que mesmo as quantidades normais de bilirrubina não possam ser excretadas pelo trato gastrointestinal. Esses dois tipos de icterícia são denominados, respectivamente, *icterícia hemolítica* e *icterícia obstrutiva*. Eles diferem um do outro sob os seguintes aspectos.

A Icterícia Hemolítica é Provocada por Hemólise das Hemácias. Na icterícia hemolítica, a função excretora do fígado não está comprometida, mas as hemácias são hemolisadas tão rapidamente que as células hepáticas simplesmente não podem excretar a bilirrubina tão rapidamente quanto esta é formada. Conseqüentemente a concentração plasmática de bilirrubina livre se eleva acima dos níveis normais. Outrossim, a taxa de formação de *urobilinogênio* no intestino é bastante aumentada, e muito dele é absorvido pelo sangue e posteriormente excretado na urina.

A Icterícia Obstrutiva é Provocada pela Obstrução dos Ductos Biliares ou por Doença Hepática. Na icterícia obstrutiva, provocada tanto pela obstrução dos ductos biliares (o que mais freqüentemente ocorre quando um cálculo biliar ou câncer bloqueiam o ducto biliar comum) quanto pela lesão dos hepatócitos (que ocorre na *hepatite*), a taxa de formação da bilirrubina é normal, mas a bilirrubina formada não pode passar do sangue para os intestinos. A bilirrubina livre ainda adentra os hepatócitos, sendo conjugada do modo usual. Essa bilirrubina conjugada é, então, devolvida ao sangue, provavelmente pela ruptura dos canaliculos hepáticos congestionados, drenando diretamente a bile para a linfa que deixa o fígado. Conseqüentemente, *a maior parte da bilirrubina no plasma se torna do tipo conjugado*, em vez do livre.

Diferenças Diagnósticas entre Icterícia Hemolítica e Obstrutiva. Os exames químicos laboratoriais podem ser usados para diferenciar a bilirrubina livre da conjugada no plasma. Na icterícia hemolítica, quase toda a bilirrubina está sob a forma “livre”; na icterícia obstrutiva, ela é principalmente da forma “conjugada”. Um teste, denominado *reação de van den Bergh* pode ser empregado para diferenciar entre as duas.

Quando ocorre uma obstrução total do fluxo da bile, nenhuma bilirrubina pode alcançar os intestinos para ser convertida em urobilinogênio pelas bactérias. Portanto, nenhum urobilinogênio é reabsorvido pelo sangue e nenhum pode ser excretado pelos rins na urina. Conseqüentemente, na icterícia obstrutiva *total*, os testes para o urobilinogênio urinário são completamente negativos. Além disso, as fezes ficam com cor de argila, devido à ausência de estercobilina e outros pigmentos biliares.

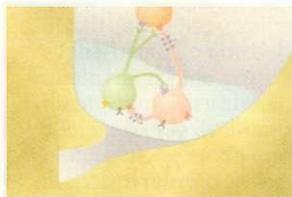
Outra diferença importante entre a bilirrubina livre e a conjugada é que os rins podem excretar pequenas quantidades da altamente solúvel bilirrubina conjugada, mas não da bilirrubina livre ligada à albumina. Por conseguinte, na icterícia obstrutiva grave, quantidades significativas de bilirrubina conjugada surgem na urina. Isso pode ser demonstrado de modo simples, agitando-se a urina e observando a espuma, que se torna intensamente amarela. Portanto, através da compreensão da fisiologia da excreção da bilirrubina pelo fígado e do emprego de uns

poucos testes simples, muitas vezes é possível diferenciar entre múltiplos tipos de doenças hemolíticas e hepáticas, assim como determinar a gravidade da doença.

Referências

- Alison MR, Vig P, Russo F, et al: Hepatic stem cells: from inside and outside the liver? *Cell Prolif* 37:1, 2004.
- Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346:1221, 2002.
- Ankoma-Sey V: Hepatic regeneration — revisiting the myth of Prometheus. *News Physiol Sci* 14:149, 1999.
- Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003.
- Bauer M: Heme oxygenase in liver transplantation: heme catabolism and metabolites in the search of function. *Hepatology* 38:286, 2003.
- Black D, Lyman S, Heider TR, Behrns KE: Molecular and cellular features of hepatic regeneration. *J Surg Res* 117:306, 2004.
- Bonder CS, Kubes P: The future of GI and liver research: editorial perspectives. II. Modulating leukocyte recruitment to splanchnic organs to reduce inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284:G729, 2003.
- Crispe IN: Hepatic T cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol* 3:51, 2003.
- Diehl AM: Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282:G1, 2002.
- Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J: Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350:1646, 2004.
- Gines P, Gucvara M, Arroyo V, Rodes J: Hepatorenal syndrome. *Lancet* 362:1819, 2003.
- Iredale JP: Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ* 327:143, 2003.
- Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA: Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 197:634, 2003.
- Li MK, Crawford JM: The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis* 24:21, 2004.
- Portincasa P, Moschetta A, Mazzone A, et al: Water handling and aquaporins in bile formation: recent advances and research trends. *J Hepatol* 39:864, 2003.
- Ramadori G, Saile B: Mesenchymal cells in the liver — one cell type or two? *Liver* 22:283, 2002.
- Reichen J: The role of the sinusoidal endothelium in liver function. *News Physiol Sci* 14:117, 1999.
- Sands JM: Mammalian urea transporters. *Annu Rev Physiol* 65:543, 2003.
- Schoemaker MH, Moshage H: Defying death: the hepatocyte's survival kit. *Clin Sci (Lond)* 107:13, 2004.
- Schrier RW, Gurevich AK, Cadnapaphornchai MA: Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Semin Nephrol* 21:157, 2001.
- Su GL: Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G256, 2002.
- Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 83:633, 2003.
- Wolkoff AW, Cohen DE: Bile acid regulation of hepatic physiology. I. Hepatocyte transport of bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284:G175, 2003.

Equilíbrios Dietéticos; Regulação da Alimentação; Obesidade e Inanição; Vitaminas e Minerais



Em Condições Estáveis, a Ingestão e o Gasto Energético Estão em Equilíbrio

A ingestão de carboidratos, gorduras e proteínas fornece energia que pode ser usada para realizar as diferentes funções corporais ou armazenada para uso posterior. A estabilidade do peso e da composição corporais por períodos prolongados exige que a ingestão e o gasto energético estejam equilibrados. Quando uma pessoa é superalimentada e a ingestão energética excede de modo persistente o gasto, a maior parte do excesso de energia é armazenada sob a forma de gordura, e o peso corporal aumenta; inversamente, a perda de massa corporal e a inanição ocorrem quando a ingestão energética é insuficiente para suprir as necessidades metabólicas corporais.

Uma vez que os diferentes alimentos contêm diferentes proporções de proteínas, carboidratos, gorduras, minerais e vitaminas, equilíbrios adequados devem igualmente ser mantidos entre esses constituintes de modo que todos os segmentos dos sistemas metabólicos corporais possam ser supridos com os materiais necessários. Este capítulo discute os mecanismos pelos quais a ingestão de alimentos é regulada de acordo com as necessidades metabólicas corporais e alguns dos problemas da manutenção do equilíbrio entre os diferentes tipos de alimentos.

Equilíbrios Dietéticos

A Energia Disponível nos Alimentos

A energia liberada por cada grama de carboidrato, à medida que é oxidada a dióxido de carbono e água, é de 4,1 Calorias (uma Caloria é igual a uma quilocaloria), e a liberada dos lipídios é de 9,3 Calorias. A energia liberada pelo metabolismo da proteína dietética média, à medida que cada grama é oxidado a dióxido de carbono, água e uréia, é de 4,35 Calorias. Do mesmo modo, essas substâncias variam em seus percentuais médios de absorção pelo trato gastrointestinal: cerca de 98% para os carboidratos, 95% para as gorduras e 92% para as proteínas. Conseqüentemente, a média de *energia fisiologicamente disponível* em cada grama dessas três matérias-primas alimentares é a seguinte:

	Calorias
Carboidratos	4
Gorduras	9
Proteínas	4

O norte-americano médio recebe cerca de 15% de sua energia das proteínas, 40% das gorduras, e 45% dos carboidratos. Na maior parte dos países não-ocidentais, a quantidade de energia derivada dos carboidratos excede em muito à que se origina tanto das proteínas quanto das gorduras. De fato, em algumas partes do mundo nas quais a carne é escassa, a energia recebida das gorduras e proteínas combinadas pode não ser maior do que 15% a 20%.

A Tabela 71-1 oferece as composições dos alimentos selecionados, demonstrando especialmente as elevadas proporções de gordura e proteína nos produtos de carne e a alta proporção de carboidratos na maioria dos produtos vegetais e nos cereais. A gordura é dieteticamente enganosa, uma vez que ela normalmente existe como 100% de gordura, enquanto tanto as proteínas quanto os carboidratos se encontram misturados em meio aquoso, de modo que cada um desses normalmente representa menos de 25% do peso. Conseqüentemente, a gordura de uma colherada de manteiga, que foi mistu-

Tabela 71-1

Conteúdo de Proteínas, Gorduras e Carboidratos dos Diferentes Alimentos

Alimento	% Proteína	% Gordura	% Carboidrato	% Energético por 100 Gramas (Calorias)
Maças	0,3	0,4	14,9	64
Asparago	2,2	0,2	3,9	26
Bacon, gordura	6,2	76,0	0,7	712
grelhada	25,0	55,0	1,0	599
Carne (média)	17,5	22,0	1,0	268
Beterraba (fresca)	1,6	0,1	9,6	46
Pão, branco	9,0	3,6	49,8	268
Manteiga	0,6	81,0	0,4	733
Repolho	1,4	0,2	5,3	29
Cenoura	1,2	0,3	9,3	45
Castanhas-de-caju	19,6	47,2	26,4	609
Queijo cheddar, Americano	23,9	32,3	1,7	393
Frango, total comestível	21,6	2,7	1,0	111
Chocolate	5,5	52,9	18,0	570
Milho	10,0	4,3	73,4	372
Hadoque	17,2	0,3	0,5	72
Cordeiro, perna (média)	18,0	17,5	1,0	230
Leite, fresco integral	3,5	3,9	4,9	69
Melado	0,0	0,0	60,0	240
Farinha de aveia, seca, não cozida	14,2	7,4	68,2	396
Laranjas	0,9	0,2	11,2	50
Amendoim	26,9	44,2	23,6	600
Ervilhas frescas	6,7	0,4	17,7	101
Carne de porco, presunto	15,2	31,0	1,0	340
Batatas	2,0	0,1	19,1	85
Espinafre	2,3	0,3	3,2	25
Morangos	0,8	0,6	8,1	41
Tomates	1,0	0,3	4,0	23
Atum enlatado	24,2	10,8	0,5	194
Nozes inglesas	15,0	64,4	15,6	702

rada a uma porção inteira de batatas, às vezes contém tanta energia quanto a própria batata.

A Necessidade Diária Média de Proteína é de 30 a 50 Gramas.

Vinte a 30 gramas de proteínas corporais são diariamente degradados e usados para produzir outros compostos químicos do organismo. Portanto, todas as células devem continuar a formar novas proteínas para tomar o lugar daquelas que estão sendo destruídas, e um suprimento dietético de proteínas é necessário para esse fim. Uma pessoa mediana pode manter estoques normais de proteína, desde que a ingestão diária esteja acima de 30 a 50 gramas.

Algumas proteínas possuem quantidades inadequadas de certos aminoácidos essenciais e, conseqüentemente, não podem ser usadas para repor as proteínas degradadas. Tais proteínas são denominadas *proteínas parciais*, e, quando presentes em grandes quantidades na dieta, tornam a demanda protéica diária muito maior do que o normal. Em geral, as proteínas derivadas das matérias-primas alimentares de origem animal são mais completas do que as proteínas oriundas de fontes vegetais ou dos cereais. Por exemplo, a proteína do milho quase não possui triptofano, um dos aminoácidos essenciais. Logo, pessoas de países em desvantagem econômica, que consomem alimentos de milho como principal fonte de proteínas, às vezes desenvolvem uma síndrome de deficiência protéica denominada *kwashiorkor*, que consiste em falência do crescimento, letargia, redução da atividade mental e edema provocado pela baixa concentração protéica no plasma.

Os Carboidratos e as Gorduras Agem como "Poupadores de Proteínas". Quando a dieta contém uma abundância de carboidratos e de gorduras, quase toda a energia corporal é derivada dessas duas substâncias e pouca se origina

das proteínas. Conseqüentemente, tanto os carboidratos quanto as gorduras são considerados *poupadores de proteína*. Inversamente, na inanição, depois que os carboidratos e as gorduras foram depletados, os estoques corporais de proteína são consumidos rapidamente para a geração de energia, às vezes em taxas que se aproximam de várias centenas de gramas por dia, em vez do padrão diário de 30 a 50 gramas.

Métodos para a Determinação da Utilização Metabólica das Proteínas, Carboidratos e Gorduras

A Excreção de Nitrogênio Pode Ser Usada para Calcular o Metabolismo Protéico. A proteína média contém cerca de 16% de nitrogênio. Durante o metabolismo protéico, cerca de 90% desse nitrogênio é excretado na urina sob a forma de uréia, ácido úrico, creatinina e outros produtos nitrogenados menos importantes. Os 10% remanescentes são excretados nas fezes. Portanto, a taxa de degradação protéica no organismo pode ser estimada pela mensuração da quantidade de nitrogênio na urina, adicionando-se, então, 10% para o nitrogênio excretado nas fezes e multiplicando-se por 6,25 (*i. e.*, 100/16) para determinar a quantidade total de metabolismo protéico, em gramas, por dia. Conseqüentemente, a excreção de 8 gramas diárias de nitrogênio urinário significa que houve a degradação de, cerca de 55 gramas de proteína. Se a ingestão protéica diária for menor do que a sua degradação, diz-se que o indivíduo apresenta um *balanço nitrogenado negativo*, o que significa que os seus estoques corporais de proteína estão se reduzindo a cada dia.

O “Quociente Respiratório” é a Proporção da Produção de CO₂ em Relação à Utilização de O₂, Podendo Ser Utilizado para Avaliar a Utilização de Gorduras e Carboidratos.

Quando os carboidratos são metabolizados com o oxigênio, exatamente uma molécula de dióxido de carbono é formada para cada molécula de oxigênio consumida. Essa proporção de débito de dióxido de carbono em relação ao uso de oxigênio é denominada *quociente respiratório*, e assim o quociente respiratório para os carboidratos é 1,0.

Quando a gordura é oxidada nas células corporais, 70 moléculas de dióxido de carbono, em média, são formadas para cada 100 moléculas de oxigênio consumidas. A média do quociente respiratório para o metabolismo lipídico é de 0,70. Quando as proteínas são oxidadas pelas células, o quociente respiratório médio é de 0,80. O motivo pelo qual o quociente respiratório das gorduras e das proteínas é mais baixo do que o dos carboidratos se deve ao fato de que uma grande parte do oxigênio metabolizado juntamente com esses alimentos é requerida para se combinar com o excesso de átomos de hidrogênio presente em suas moléculas, de modo que menos dióxido de carbono é formado em relação ao oxigênio usado.

Agora, vejamos como o quociente respiratório pode ser utilizado para determinar a utilização relativa dos diferentes alimentos pelo corpo. Primeiramente, será lembrado do Capítulo 39 que o débito de dióxido de carbono pelos pulmões dividido pela captação de oxigênio durante o mesmo período é denominado *taxa de troca respiratória*. Ao longo de um período de uma hora ou mais, a taxa de troca respiratória se iguala exatamente ao quociente respiratório médio de todas as reações metabólicas de todo o corpo. Se uma pessoa possui um quociente respiratório de 1,0, ela está metabolizando quase completamente os carboidratos, uma vez que o quociente respiratório tanto para os lipídios como para as proteínas é consideravelmente menor do que 1,0. Do mesmo modo, quando o quociente respiratório está em torno de 0,70, o corpo está metabolizando quase completamente as gorduras, com exclusão dos carboidratos e das proteínas. E, finalmente, se ignorarmos o volume normalmente pequeno do metabolismo protéico, os quocientes respiratórios entre 0,70 e 1,0 descrevem as proporções aproximadas entre o metabolismo dos carboidratos e o metabolismo lipídico. Para ser mais preciso, deve-se primeiramente determinar a utilização protéica através da mensuração da excreção de nitrogênio e, então, usando a fórmula matemática apropriada, calcula-se quase exatamente a utilização das três matérias-primas alimentares.

Alguns dos importantes achados obtidos a partir dos estudos dos quocientes respiratórios são os seguintes:

1. Imediatamente após uma refeição, quase todo o alimento metabolizado são os carboidratos, de modo que o quociente respiratório nesse momento se aproxima de 1,0.
2. Cerca de 8 a 10 horas após a refeição, o corpo já utilizou a maior parte de seus carboidratos prontamente disponíveis e o quociente respiratório se aproxima daquele do metabolismo lipídico, em torno de 0,70.
3. No diabetes melito não tratado, pouco carboidrato pode ser usado pelas células corporais sob quaisquer condições, uma vez que a insulina é necessária para tal. Portanto, quando o diabetes é grave, o quociente respiratório permanece, na maior parte do tempo, próximo daquele do metabolismo lipídico, 0,70.

Regulação da Ingestão Alimentar e do Armazenamento de Energia

A estabilidade da massa e da composição corporal total, ao longo de períodos extensos, exige que a ingestão ener-

gética iguale o seu gasto. Conforme discutido no Capítulo 72, somente cerca de 27% da energia ingerida alcança, normalmente, os sistemas funcionais das células, e grande parte desta será eventualmente convertida em calor, o qual é gerado como resultado do metabolismo protéico, da atividade muscular e das atividades dos diversos órgãos e tecidos corporais. O excesso de ingestão energética é armazenado principalmente como gordura, enquanto o seu déficit provoca a perda de massa corporal total até que o gasto energético eventualmente se iguale à ingestão ou sobrevenha a morte.

Conquanto haja uma considerável variabilidade na quantidade de energia armazenada (*i. e.*, massa gordurosa) nos diferentes indivíduos, a manutenção de um suprimento energético adequado é necessária para a sobrevivência. Portanto, o corpo é dotado de poderosos sistemas fisiológicos de controle que auxiliam a manutenção de uma adequada ingestão energética. Os déficits dos estoques energéticos, por exemplo, ativam rapidamente múltiplos mecanismos que provocam fome e levam uma pessoa a buscar comida. Em atletas e operários, o gasto energético para o alto nível de atividade muscular pode ser da ordem de 6.000 a 7.000 Calorias por dia, comparado a somente 2.000 Calorias por dia para os indivíduos sedentários. Desse modo, um grande gasto energético associado ao trabalho físico normalmente estimula igualmente grandes aumentos na ingestão calórica.

Quais são os mecanismos fisiológicos que percebem as alterações do equilíbrio energético e influenciam a busca por comida? A manutenção do suprimento energético adequado no corpo é tão fundamental que existem múltiplos sistemas de controle de curto e de longo prazo que regulam não apenas a ingestão de alimentos, mas, igualmente, o gasto e os estoques energéticos. Nessas próximas poucas seções descreveremos alguns desses sistemas de controle e o seu funcionamento em condições fisiológicas, assim como na obesidade e na privação alimentar.

Centros Neurais Regulam a Ingestão de Alimentos

A sensação de *fome* está associada a um desejo por comida, assim como diversos outros efeitos fisiológicos, tais como contrações rítmicas do estômago e inquietude, que fazem com que o indivíduo procure por um adequado suprimento alimentar. O *apetite* de uma pessoa é um desejo por comida, freqüentemente de um tipo particular, sendo útil em ajudar a escolher a qualidade a ser ingerida. Se a busca por alimento for bem-sucedida, sobrevém a sensação de *saciedade*. Cada uma dessas sensações é influenciada por fatores ambientais e culturais, assim como por controles fisiológicos que influenciam centros específicos do cérebro, especialmente o hipotálamo.

O Hipotálamo Contém os Centros da Fome e da Saciedade. Diversos centros neuronais do hipotálamo participam no controle da ingestão de alimentos. Os *núcleos laterais do hipotálamo funcionam como o centro da fome*, e a estimulação dessa área faz com que um animal coma vorazmente (*hiperfagia*). Inversamente, a destruição do hipotálamo lateral provoca a ausência do desejo por comida e *inanição* progressiva, uma condição caracterizada por acentuada perda de peso, fraqueza muscular e metabolismo reduzido. O centro hipotalâmico lateral da fome funciona através da excitação dos impulsos motores para a busca por comida.

Os núcleos ventromediais do hipotálamo funcionam como o centro da saciedade. Acredita-se que esse centro forneça uma sensação de satisfação nutricional que inibe o centro da fome. A estimulação elétrica dessa região pode provocar saciedade completa, e mesmo na presença de uma comida altamente apetitosa, o animal se recusa a comer (*afagia*). Inversamente, a destruição dos núcleos ventromediais faz com que o animal coma de modo voraz e contínuo, até que se torne extremamente obeso, eventualmente até quatro vezes o normal.

Os núcleos paraventricular, dorsomedial e arqueado do hipotálamo também desempenham um importante papel na regulação da ingestão de alimentos. Por exemplo, lesões dos núcleos paraventriculares provocam excesso de ingestão, enquanto as lesões dos núcleos dorsomediais geralmente deprimem o comportamento alimentar. Conforme discutido anteriormente, os núcleos arqueados são os locais do hipotálamo onde múltiplos hormônios liberados pelo trato gastrointestinal e pelo tecido adiposo convergem para regular a ingestão de alimentos, assim como o gasto energético.

Há uma intensa comunicação química mútua entre neurônios do hipotálamo e, em conjunto, esses centros coordenam os processos que controlam o comportamento alimentar e a percepção de saciedade. Esses núcleos hipotalâmicos também influenciam a secreção de diversos hormônios que são importantes na regulação do equilíbrio energético e do metabolismo, incluindo os hormônios das glândulas tireóide e adrenal, assim como das células das ilhotas pancreáticas.

O hipotálamo recebe sinais neurais do trato gastrointestinal que fornecem informação sensorial acerca do enchimento gástrico, sinais químicos dos nutrientes no sangue (glicose, aminoácidos, ácidos graxos) que significam saciedade, sinais dos hormônios gastrointestinais, sinais dos hormônios liberados pelo tecido adiposo, e sinais do córtex cerebral (visão, olfato e paladar) que influenciam o comportamento alimentar. Alguns desses estímulos para o hipotálamo são mostrados na Figura 71-1.

Os centros hipotalâmicos da fome e da saciedade possuem uma elevada densidade de receptores para neurotransmissores e hormônios que influenciam o comportamento alimentar. Algumas das muitas substâncias que se demonstrou alterar o apetite e o comportamento alimentar em estudos experimentais encontram-se listadas na Tabela 71-2, sendo geralmente categorizadas em (1) substâncias *orexígenas*, que estimulam a alimentação, ou (2) substâncias *anorexígenas*, que inibem a alimentação.

Neurônios e Neurotransmissores Hipotalâmicos Que Estimulam ou Inibem a Alimentação. Existem dois tipos distintos de neurônios nos núcleos arqueados do hipotálamo que são especialmente importantes, tanto como controladores do apetite como do gasto energético (Fig. 71-2): (1) *neurônios pró-opiomelanocortina (POMC)*, que produzem o hormônio α -melanócito estimulante (α -MSH), juntamente com o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART), e (2) *neurônios que produzem as substâncias orexígenas neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada à agouti (AGRP)*. A ativação dos neurônios POMC reduz a ingestão de alimentos e aumenta o gasto energético, enquanto a ativação dos neurônios NPY-AGRP eleva a ingestão e reduz o gasto energético.

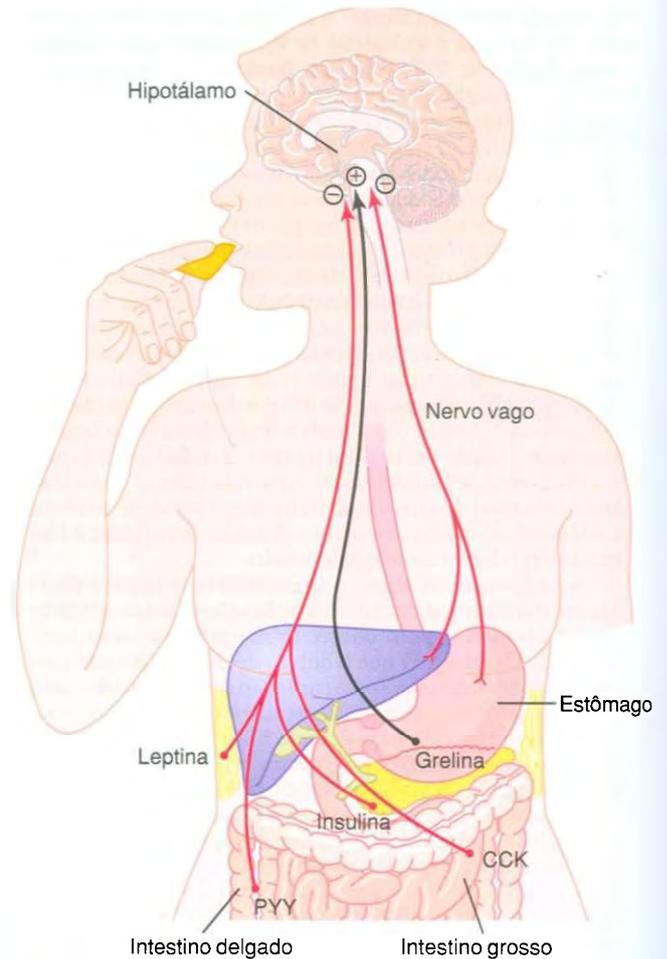


Figura 71-1

Mecanismos de *feedback* para controle da ingestão alimentar. O estiramento dos receptores gástricos ativa as vias sensoriais aferentes do nervo vago, inibindo a ingestão alimentar. O peptídeo YY (PYY), a colecistocinina (CCK) e a insulina são hormônios gastrointestinais liberados pela ingestão de comida, suprimindo alimentação adicional. A grelina é liberada pelo estômago, especialmente durante o jejum, estimulando o apetite. A leptina é um hormônio produzido em quantidades crescentes pelos adipócitos à medida que estes aumentam de tamanho; ela inibe a ingestão alimentar.

Conforme discutido posteriormente, esses neurônios parecem ser os principais alvos para as ações de diversos hormônios que regulam o apetite, incluindo *leptina*, *insulina*, *colecistocinina (CCK)* e *grelina*. De fato, os neurônios dos núcleos arqueados parecem ser o local de convergência de muitos dos sinais nervosos e periféricos que regulam os estoques energéticos.

Os neurônios POMC liberam α -MSH, que, então, atua sobre os *receptores da melanocortina*, encontrados especialmente nos neurônios dos *núcleos paraventriculares*. Conquanto existam, pelo menos, cinco subtipos de receptores de melanocortina (MCR), o *MCR-3* e o *MCR-4* são especialmente importantes na regulação da ingestão alimentar e do equilíbrio energético. A ativação desses receptores reduz o consumo de alimentos enquanto aumentam o gasto energético. Inversamente, a inibição do *MCR-3* e do *MCR-4* aumenta bastante o gasto energético. O efeito da ativação do MCR em aumentar o gasto energético parece ser mediado, ao menos em parte, pela

Tabela 71-2

Neurotransmissores e Hormônios Que Influenciam os Centros da Fome e da Siedade no Hipotálamo

Diminuem a Ingestão de Alimentos (Anorexígeno)

- Hormônio estimulante do α -melanócito (α -MSH)
- Leptina
- Serotonina
- Norepinefrina
- Hormônio liberador da corticotropina
- Insulina
- Colecistocinina (CCK)
- Peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)
- Transcrito regulado pela cocaína e pela anfetamina (CART)
- Peptídeo YY (PYY)

Aumentam a Ingestão de Alimentos (Orexígeno)

- Neuropeptídeo Y (NPY)
- Proteína relacionada à agouti (AGRP)
- Hormônio concentrador de melanina (MCH)
- Orexinas A e B
- Endorfinas
- Galanina (GAL)
- Aminoácidos (glutamato e ácido γ -aminobutírico)
- Cortisol
- Grelina

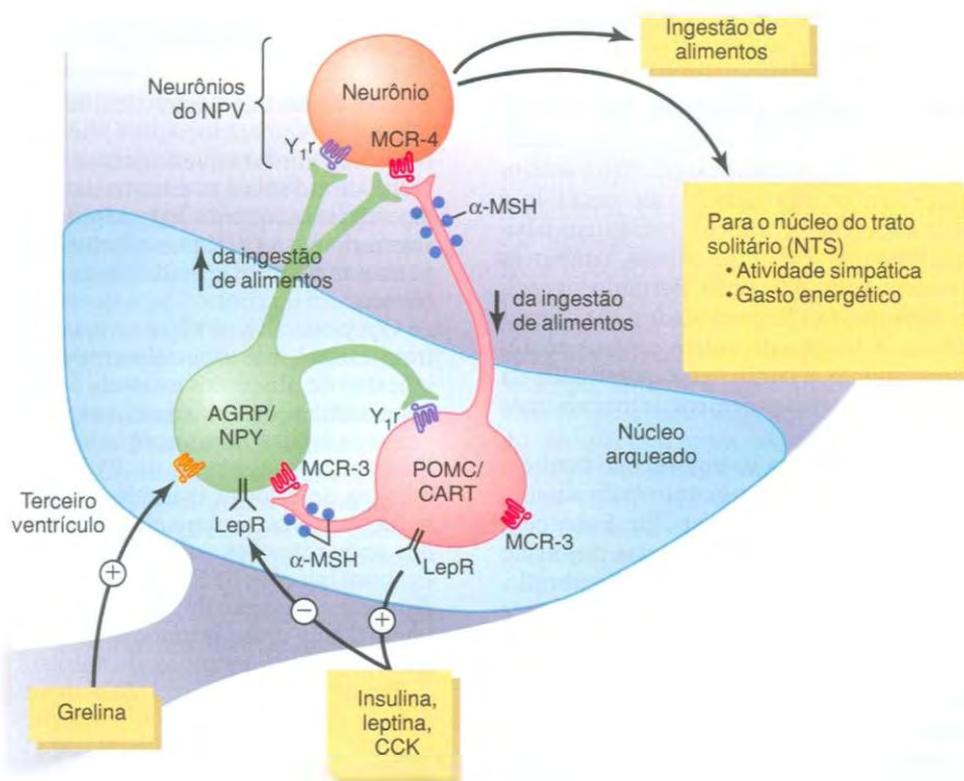


Figura 71-2

Controle do equilíbrio energético pelos dois tipos de neurônios do núcleo arqueado: (1) neurônios pró-opiomelanocortina (POMC) que liberam o hormônio estimulante de α -melanócito (α -MSH) e o transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART), reduzindo a ingestão alimentar e aumentando o gasto energético; e (2) neurônios que produzem a proteína relacionada à agouti (AGRP) e o neuropeptídeo Y (NPY), aumentando a ingestão alimentar e reduzindo o gasto energético. O α -MSH, liberado pelos neurônios POMC, estimula os receptores da melanocortina (MCR-3 e MCR-4) nos núcleos paraventriculares (NPV), que então ativam as vias neuronais que se projetam para o núcleo do trato solitário (NTS), aumentando a atividade simpática e o gasto energético. O AGRP atua como um antagonista do MCR-4. Insulina, leptina e colecistocinina (CCK) são hormônios que inibem os neurônios AGRP-NPY e estimulam os neurônios POMC-CART adjacentes, reduzindo assim a ingestão alimentar. A grelina, um hormônio secretado pelo estômago, ativa os neurônios AGRP-NPY, estimulando a ingestão de alimentos. LepR, receptor leptínico; Y1R, receptor do neuropeptídeo Y1. (Redesenhada de Barsh GS, Schwartz MW: Nature Rev Genetics 3:589, 2002.)

ativação de vias neuronais que se projetam dos núcleos paraventriculares para o núcleo do trato solitário, estimulando a atividade do sistema nervoso simpático.

O sistema da melanocortina hipotalâmica desempenha um poderoso papel na regulação dos estoques energéticos do corpo, e defeitos da sinalização da via da melanocortina estão associados à obesidade extrema. De

fato, mutações do MCR-4 representam a causa conhecida mais comum de obesidade humana monogênica (gene único), e alguns estudos sugerem que as mutações MCR-4 possam responder por algo em torno de 5 a 6% da obesidade grave de início precoce em crianças. Em contraste, a ativação excessiva do sistema da melanocortina reduz o apetite. Alguns estudos sugerem que esta ativação possa

desempenhar um papel na gênese da anorexia associada a infecções graves ou tumores cancerosos.

O AGRP liberado dos neurônios orexígenos do hipotálamo é um antagonista natural do MCR-3 e do MCR-4, e provavelmente aumenta a ingestão de alimentos pela inibição dos efeitos do α -MSH na estimulação dos receptores da melanocortina (Fig. 71-2). Embora o papel do AGRP no controle fisiológico normal da ingestão alimentar não esteja claro, a formação excessiva de AGRP em ratos e em seres humanos, causada por mutações genéticas, está associada à alimentação excessiva e à obesidade.

O NPY também é liberado pelos neurônios orexígenos dos núcleos arqueados. Quando os estoques energéticos do corpo estão baixos, os neurônios orexígenos são ativados para liberar NPY, que estimula o apetite. Ao mesmo tempo, os disparos dos neurônios POMC são reduzidos, diminuindo, assim, a atividade da via da melanocortina e estimulando adicionalmente o apetite.

Centros Neurais que Influenciam o Processo Mecânico de Alimentação. Outro aspecto da alimentação é o ato mecânico do próprio processo alimentar. Se o cérebro é seccionado abaixo do hipotálamo, mas acima do mesencéfalo, o animal ainda pode executar os aspectos mecânicos básicos do processo alimentar. Ele pode salivar, lamber os lábios, mastigar os alimentos e deglutir. Portanto, *os reais mecanismos da alimentação são controlados por centros no tronco encefálico.* A função de outros centros na alimentação, por conseguinte, é controlar a quantidade da ingestão alimentar e colocar esses centros de mecanismos alimentares em ação.

Os centros neurais superiores ao hipotálamo também desempenham papéis importantes no controle da alimentação, particularmente no controle do apetite. Esses centros incluem a *amígdala* e o *córtex pré-frontal*, que estão intimamente acoplados ao hipotálamo. Será lembrado, da discussão sobre o sentido do olfato no Capítulo 53, que porções da amígdala constituem uma parte importante do sistema nervoso olfatório. Lesões destrutivas na amígdala demonstraram que algumas de suas áreas aumentam a ingestão de alimentos, ao passo que outras a inibem. Além disso, a estimulação de algumas áreas da amígdala evoca o ato mecânico da alimentação. Um importante efeito da destruição da amígdala em ambos os lados do cérebro é uma “cegueira psíquica” na escolha dos alimentos. Em outras palavras, o animal (e, presumivelmente, os seres humanos também) perde, ou ao menos perde parcialmente, o controle do apetite que determina o tipo e a qualidade da comida que ele ingere.

Fatores que Regulam a Quantidade de Alimentos Ingeridos

A regulação da quantidade de comida ingerida pode ser dividida em *regulação de curto prazo*, que diz respeito primariamente à prevenção da superalimentação a cada refeição, e a *regulação de longo prazo*, que se refere primariamente à manutenção de quantidades normais de estoques energéticos no corpo.

Regulação de Curto Prazo da Ingestão de Alimentos

Quando uma pessoa é levada pela fome a comer voraz e rapidamente, o que é que desliga a ingestão de alimentos quando ela já comeu o bastante? Não houve tempo suficiente para que ocorressem alterações nos estoques corporais de energia, e são necessárias várias horas para que fatores nutricionais suficientes sejam absorvidos pelo sangue para que, então, provoquem a necessária inibição do apetite. Não obstante, é importante que a pessoa não coma excessivamente e que ingira uma quantidade de comida que se aproxime das necessidades nutricionais. A seguir encontraremos diversos tipos de sinais rápidos de *feedback* que são importantes para esses propósitos.

O Enchimento Gastrointestinal Inibe a Ingestão Alimentar.

Quando o trato gastrointestinal se torna distendido, especialmente o estômago e o duodeno, sinais inibitórios de estiramento são transmitidos, principalmente por via do vago, para suprimir o centro da fome, reduzindo, assim, o desejo de comida (Fig. 71-1).

Fatores Hormonais Gastrointestinais Suprimem a Ingestão Alimentar.

A *colecistocinina* é liberada principalmente em resposta à gordura que adentra o duodeno, possuindo um efeito direto sobre os centros da fome a fim de reduzir a ingestão subsequente. Estudos em animais experimentais sugerem que a CCK possa reduzir a alimentação principalmente pela *ativação da via da melanocortina* no hipotálamo.

O *peptídeo YY (PYY)* é secretado por todo o trato gastrointestinal, mas especialmente pelo íleo e pelo cólon. A ingestão de alimentos estimula a liberação de PYY, com as concentrações máximas sanguíneas sendo atingidas em uma a duas horas após a ingestão de uma refeição. Esses picos sanguíneos de PYY são influenciados pelo número de calorias ingeridas e pela composição da comida, com os níveis mais elevados de PYY sendo observados após refeições com um alto conteúdo de gorduras. Embora injeções de PYY em ratos tenham demonstrado diminuir a ingestão de alimentos por 12 horas ou mais, a importância desse hormônio gastrointestinal na regulação do apetite humano ainda não está clara.

Por motivos que não estão completamente compreendidos, a presença de alimento nos intestinos estimula-os a secretar o *peptídeo semelhante ao glucagon*, o qual, por sua vez, acentua a produção e a secreção pelo pâncreas, de *insulina*, dependente da concentração da glicose. Tanto o peptídeo semelhante ao glucagon quanto a insulina tendem a suprimir o apetite. Conseqüentemente, a ingestão de uma refeição estimula a liberação de diversos hormônios gastrointestinais que podem induzir saciedade e reduzir a ingestão adicional de comida (Fig. 71-1).

A Grelina — um Hormônio Gastrointestinal — Aumenta a Ingestão de Alimentos.

A *grelina* é um hormônio liberado principalmente pelas células oxínticas do estômago, mas também, em um grau muito menor, pelo intestino. Os níveis sanguíneos de *grelina* se elevam durante o jejum, têm o seu pico imediatamente antes de comer e, então, caem rapidamente após a refeição, sugerindo um possível papel na estimulação da ingestão alimentar. Igualmente, a administração de *grelina* aumenta a ingestão de comida em animais experimentais, sustentando adicionalmente a possibilidade de que ela possa ser um hormônio orexígeno. Contudo, seu papel fisiológico em seres humanos ainda é incerto.

Receptores Orais Medem a Ingestão de Alimentos. Quando um animal com uma fístula esofágica é alimentado com grandes quantidades de comida, embora essa comida seja imediatamente perdida de novo para o exterior, o grau de fome é reduzido depois que uma quantidade razoável de comida tenha passado pela boca. Esse efeito ocorre a despeito de o trato gastrointestinal não se tornar nem um pouco cheio. Portanto, postula-se que diversos “fatores orais”, relacionados à alimentação, tais como mastigação, salivação, deglutição e paladar, “medem” a comida à medida que ela passa pela boca, e depois que uma certa quantidade tiver passado, o centro hipotalâmico da fome fica inibido. Porém, a inibição provocada por esse mecanismo de medição é consideravelmente menos intensa e de duração mais curta do que é a inibição provocada pelo enchimento gastrointestinal, durando, normalmente, somente 20 a 40 minutos.

Regulação Intermediária e de Longo Prazo da Ingestão de Alimentos

Um animal que tenha sido privado de alimento por um longo período e que então tenha sido colocado na presença de comida em quantidade ilimitada, como uma quantidade muito maior do que um animal que tivesse sido mantido em uma dieta regular. Inversamente, um animal que tenha sido forçado a comer por muitas semanas come muito menos quando lhe é permitido comer de acordo com o seu próprio desejo. Portanto, o mecanismo de controle da alimentação corporal está acoplado ao estado nutricional do organismo.

Efeito das Concentrações Sangüíneas de Glicose, Aminoácidos e Lipídios sobre a Fome e a Alimentação. Há muito tempo se sabe que uma queda da concentração sangüínea de glicose provoca fome, o que levou à então denominada *teoria glicostática da regulação da fome e da alimentação*. Estudos semelhantes demonstraram o mesmo efeito para as concentrações sangüíneas de aminoácidos e dos produtos de degradação dos lipídios, tais como os cetoácidos e alguns ácidos graxos, gerando as teorias regulatórias *aminostática* e *lipostática*. Isto é, quando a disponibilidade de quaisquer dos três principais tipos de alimentos se reduz, o desejo por comida é aumentado, devolvendo, eventualmente, as concentrações dos metabólitos sangüíneos ao normal.

Os estudos neurofisiológicos da função de áreas específicas do cérebro também corroboram as teorias glicostática, aminostática e lipostática pelas seguintes observações: (1) um aumento do nível da *glicose* sangüínea *aumenta a taxa de disparo dos neurônios glicorreceptores no centro da saciedade nos núcleos ventromedial e paraventricular do hipotálamo*. (2) O mesmo aumento no nível sangüíneo de glicose simultaneamente *diminui* os disparos dos *neurônios glicosensíveis no centro da fome do hipotálamo lateral*. Além disso, alguns aminoácidos e substâncias lipídicas afetam as taxas de disparo desses mesmos neurônios ou de outros, intimamente associados.

A Regulação da Temperatura e a Ingestão de Alimentos. Quando um animal é exposto ao frio, ele tende a aumentar a sua ingestão; quando exposto ao calor, tende a diminuir a sua ingestão de calorías. Isso é provocado por uma interação, no interior do hipotálamo, entre o sistema de regulação da temperatura (Cap. 73) e o sistema de regulação da ingestão alimentar. Isso é importante porque uma ingestão

alimentar aumentada em um animal com frio (1) aumenta sua taxa metabólica e (2) fornece gordura para isolamento, ambos os quais tendem a corrigir o estado de frio.

Sinais de Feedback do Tecido Adiposo Regulam a Ingestão de Alimentos. A maior parte da energia armazenada no corpo consiste em gordura, podendo a sua quantidade variar consideravelmente nos diferentes indivíduos. O que regula essa reserva de energia e por que existe tanta variabilidade entre os indivíduos?

Estudos recentes sugerem que o hipotálamo pode avaliar o estoque de energia através das ações da *leptina*, um hormônio peptídico liberado pelos adipócitos. Quando a quantidade de tecido adiposo aumenta (sinalizando o excesso de armazenamento energético), os adipócitos produzem quantidades aumentadas de leptina, a qual é liberada para o sangue. A leptina então circula pelo cérebro, onde atravessa a barreira hematoencefálica por difusão facilitada, ocupando os receptores da leptina em múltiplos locais no hipotálamo, especialmente os neurônios POMC dos núcleos arqueados e os neurônios dos núcleos paraventriculares.

A estimulação dos receptores leptínicos nesses núcleos hipotalâmicos inicia ações múltiplas que reduzem o armazenamento das gorduras, incluindo (1) redução da produção hipotalâmica de estimuladores do apetite, tais como *NPY* e *AGRP*; (2) *ativação dos neurônios POMC*, provocando a liberação do α -MSH e a ativação dos receptores da melanocortina; (3) aumento da produção hipotalâmica de substâncias tais como o *hormônio liberador de corticotropina*, que diminui a ingestão alimentar; (4) *atividade nervosa simpática aumentada* (através das projeções neurais do hipotálamo para os centros vasomotores), o que aumenta a taxa metabólica e o gasto energético; e (5) *diminuição da secreção de insulina* pelas células beta pancreáticas, o que reduz o armazenamento energético. Desse modo, a leptina pode ser um importante meio pelo qual o tecido adiposo sinaliza para o cérebro que energia suficiente foi armazenada e que a ingestão de alimentos não é mais necessária.

Em ratos ou em seres humanos com mutações que se traduzem na incapacidade de suas células adiposas produzirem leptina, ou com mutações que geram receptores leptínicos defeituosos no hipotálamo, podem ocorrer hiperfagia acentuada e obesidade mórbida. Na maioria dos obesos humanos, contudo, não parece haver uma deficiência na produção de leptina, uma vez que seus níveis plasmáticos aumentam em proporção com a adiposidade crescente. Portanto, alguns fisiologistas acreditam que a obesidade possa estar associada a uma *resistência à leptina*; isto é, os receptores da leptina ou as vias sinalizantes pós-receptor, normalmente ativadas pela leptina, podem ser deficientes entre os obesos, que continuam a comer a despeito dos níveis muito altos de leptina.

Outra explicação para a incapacidade da leptina em prevenir a crescente adiposidade nos indivíduos obesos é que existem muitos sistemas redundantes que controlam o hábito alimentar, assim como fatores sociais e culturais podem provocar um excesso continuado de ingestão de alimentos, mesmo na presença de elevados níveis de leptina.

Resumo da Regulação de Longo Prazo. Embora a nossa informação sobre os diferentes fatores por *feedback* na regula-

ção de longo prazo do estado alimentar seja imprecisa, podemos fazer a seguinte afirmação: quando os estoques energéticos corporais caem abaixo do normal, os centros hipotalâmicos da fome e outras áreas do cérebro se tornam altamente ativos, e a pessoa exibe um aumento da fome assim como da busca por alimento; inversamente, quando os estoques energéticos (principalmente os gordurosos) já são abundantes, o indivíduo geralmente perde a sensação de fome, desenvolvendo um estado de saciedade.

A Importância de se Possuir Tanto o Sistema de Longo como o de Curto Prazo de Ingestão de Alimentos

O sistema regulatório de ingestão de alimentos de longo prazo, que inclui todos os mecanismos nutricionais de *feed-back* energético, ajuda a manter os estoques constantes de nutrientes nos tecidos, impedindo que se tornem excessivamente altos ou baixos. Os estímulos regulatórios de curto prazo servem a dois outros propósitos. Em primeiro lugar, eles tendem a fazer com que a pessoa coma quantidades menores cada vez que for se alimentar, permitindo, assim, que o alimento passe através do trato gastrointestinal em um ritmo mais constante, de modo que seus mecanismos digestivos e absorptivos possam trabalhar em níveis ideais, em vez de ficarem periodicamente sobrecarregados. Em segundo lugar, eles auxiliam a prevenir que a pessoa ingira, a cada refeição, quantidades que poderiam ser demasiadas para os sistemas metabólicos de armazenamento, uma vez que toda a comida tenha sido absorvida.

Obesidade

A obesidade pode ser definida como um excesso de gordura corporal. Um marcador substituto para o conteúdo adiposo do corpo é o índice de massa corporal (IMC), que é calculado como:

$$\text{IMC} = \text{Peso em kg} / \text{Altura m}^2$$

Em termos clínicos, um IMC entre 25 e 29,9 kg/m² é denominado sobrepeso, e um IMC maior que 30 kg/m² é designado como obesidade. O IMC não é uma estimativa direta da adiposidade e não leva em consideração o fato de que alguns indivíduos possuem um elevado IMC devido a uma grande massa muscular. Um meio melhor de definir a obesidade é realmente medir a porcentagem de gordura corporal total. A obesidade é geralmente definida como 25% ou mais de gordura corporal total, em homens, e 35% ou mais em mulheres. Embora a porcentagem de gordura corporal possa ser estimada por vários métodos, tais como a medida da espessura da prega cutânea, impedância bioelétrica, ou pesagem subaquática, esses métodos raramente são usados na prática clínica, onde o IMC é comumente empregado para calcular a obesidade.

A prevalência da obesidade em crianças e adultos, nos Estados Unidos e em muitos outros países industrializados, está crescendo rapidamente, tendo aumentado em mais de 30% ao longo da década passada. Aproximadamente 64% dos adultos nos Estados Unidos estão acima do peso, e quase 33% dos adultos são obesos.

A Obesidade Resulta de uma Ingestão Maior do que o Gasto Energético. Quando entram no corpo quantidades de energia (sob a forma de alimento) maiores do que o gasto, o peso corporal aumenta e a maior parte do excesso de energia é armazenada como gordura. Portanto, a adiposidade excessiva (obesidade) é provocada por uma ingestão superior à demanda energética. Para cada 9,3 Calorias de

excesso energético que adentram o corpo, aproximadamente 1 grama de gordura é armazenado.

A gordura é armazenada principalmente no tecido subcutâneo e na cavidade intraperitoneal, embora o fígado e outros tecidos corporais freqüentemente acumulem quantidades significativas de lipídios nas pessoas obesas. Os processos metabólicos envolvidos no armazenamento lipídico são discutidos no Capítulo 68.

Acreditava-se, anteriormente, que o número de adipócitos só pudesse aumentar substancialmente durante o primeiro ano de vida e na infância, e que o excesso de ingestão energética nas crianças acarretaria uma *obesidade hiperplásica*, associada a um número aumentado de adipócitos e a somente pequenos aumentos em seu tamanho. Em contraposição, pensava-se que a obesidade que se desenvolvesse nos adultos só aumentasse o tamanho dos adipócitos, resultando em *obesidade hipertrófica*. Estudos recentes, contudo, demonstraram que novos adipócitos podem se diferenciar dos pré-adipócitos, células semelhantes aos fibroblastos, em qualquer período da vida, e que o desenvolvimento da obesidade em adultos é acompanhado por um aumento do número e do tamanho dos adipócitos. Uma pessoa extremamente obesa pode ter, até, quatro vezes o número de adipócitos, cada um contendo até o dobro da quantidade de lipídios de uma pessoa magra.

Quando a pessoa se torna obesa e um peso estável é obtido, uma vez mais a ingestão energética se iguala ao débito. Para que esse indivíduo perca peso, a ingestão de energia deverá ser muito *menor* do que o gasto energético.

Atividade Física Diminuída e Regulação Anormal da Ingestão como Causas da Obesidade

As causas da obesidade são complexas. Embora os genes desempenhem um importante papel na determinação da ingestão alimentar e no metabolismo energético, o estilo de vida e os fatores ambientais podem representar o papel dominante em muitas pessoas obesas. O rápido aumento na prevalência da obesidade nos últimos 20 a 30 anos enfatiza a importante função do estilo de vida e dos fatores ambientais, uma vez que as alterações genéticas não poderiam ter ocorrido tão rapidamente.

O Estilo de Vida Sedentário É uma Importante Causa de Obesidade. Sabe-se que a atividade e o exercício físico aumentam a massa muscular e reduzem a gordura corporal, enquanto a atividade física inadequada está tipicamente associada a uma massa muscular diminuída e a uma adiposidade aumentada. Por exemplo, estudos demonstraram uma íntima associação entre comportamentos sedentários, tal como assistir à televisão por períodos prolongados, e obesidade.

Cerca de 25 a 30% da energia utilizada diariamente pela média das pessoas é consumida pela atividade muscular, ao passo que em um operário, algo em torno de 60 a 70% são utilizadas dessa forma. Entre os obesos, a atividade física aumentada normalmente aumenta o gasto energético mais do que a ingestão de alimentos, resultando em perda de peso significativa. Mesmo um único episódio de exercício árduo pode aumentar o gasto energético basal por muitas horas após a cessação da atividade física. Uma vez que a atividade muscular é, sem dúvida, o meio mais importante pelo qual a energia é consumida no organismo, o aumento da atividade física freqüentemente é uma maneira eficaz de reduzir os estoques adiposos.

O Comportamento Alimentar Anormal Constitui uma Importante Causa de Obesidade. Embora poderosos mecanismos fisiológicos regulem a ingestão alimentar, também existem importantes fatores ambientais e psicológicos que

podem provocar um comportamento alimentar anormal, consumo alimentar excessivo e obesidade.

Fatores Ambientais, Sociais e Psicológicos Contribuem para a Ingestão Anormal. Conforme previamente discutido, a importância dos fatores ambientais é evidente, a julgar pelo rápido crescimento na prevalência da obesidade na maioria dos países industrializados, o que coincidiu com a abundância de alimentos altamente energéticos (especialmente os alimentos gordurosos) e com estilos de vida sedentários.

Fatores psicológicos podem contribuir para a obesidade em algumas pessoas. Por exemplo, as pessoas muitas vezes ganham grande quantidade de peso durante ou após situações estressantes, tais como a morte de pai ou mãe, uma doença grave, ou mesmo a depressão mental. Parece que comer pode constituir um meio de liberar a tensão.

A Supernutrição Infantil como uma Possível Causa de Obesidade. Um fator que pode contribuir para a obesidade é a idéia predominante de que hábitos nutricionais saudáveis exigem três refeições ao dia e que cada uma delas deva saciar plenamente. Muitas crianças pequenas são forçadas a esse hábito por pais excessivamente solícitos, e elas continuam a praticá-lo por toda a vida.

A taxa de formação de novos adipócitos é especialmente rápida nos primeiros anos de vida, e quanto maior a taxa de armazenamento adiposo, maior o número de adipócitos. O número dessas células nas crianças obesas frequentemente é de até três vezes o das crianças normais. Por conseguinte, foi sugerido que a supernutrição das crianças — especialmente no primeiro ano de vida e, em menor grau, durante os últimos anos da infância — possa levar a uma obesidade para a vida toda.

Anomalias Neurogênicas como uma Causa de Obesidade. Háviamos assinalado anteriormente que lesões dos núcleos ventromediais do hipotálamo fazem com que o animal coma excessivamente e se torne obeso. Pessoas com tumores hipofisários que invadem o hipotálamo muitas vezes desenvolvem obesidade progressiva, demonstrando que a obesidade humana também pode resultar de lesão hipotalâmica.

Embora a lesão hipotalâmica quase nunca seja encontrada entre os obesos, é possível que a organização funcional dos centros do hipotálamo, ou de outros centros neurogênicos da fome, seja diferente daquela das pessoas não-obesas. Igualmente, pode haver anormalidades nos neurotransmissores ou nos mecanismos receptores das vias neurais do hipotálamo que controlam a alimentação. Para sustentar essa teoria, um obeso que tenha reduzido seu peso ao normal através de medidas dietéticas estritas geralmente desenvolve uma fome intensa, que é demonstravelmente muito maior do que aquela de uma pessoa normal. Isso indica que o “ponto de ajuste” do sistema de controle alimentar num obeso se situa em um nível muito mais alto de armazenamento de nutrientes do que o de um indivíduo não-obeso.

Estudos em animais experimentais também indicam que quando a ingestão de alimentos é restringida nos animais obesos, ocorrem acentuadas alterações dos neurotransmissores no hipotálamo que aumentam em muito a fome, opondo-se à perda de peso. Algumas dessas alterações incluem a formação de neurotransmissores orexígenos, tais como o NPY, e a formação reduzida de substâncias anoréticas, tais como a leptina e o α -MSH.

Fatores Genéticos como uma Causa de Obesidade. A obesidade, definitivamente, ocorre em famílias. No entanto, tem sido difícil determinar o papel preciso da contribuição genética para a obesidade, uma vez que os membros de uma família geralmente compartilham muitos dos mesmos

hábitos alimentares e padrões de atividade física. Evidências atuais, todavia, sugerem que 20 a 25% dos casos de obesidade possam ser provocados por fatores genéticos.

Os genes podem contribuir para a obesidade causando anormalidades de (1) uma ou mais das vias que regulam os centros da fome, assim como (2) do gasto energético e do armazenamento adiposo. Três das causas monogênicas (único gene) da obesidade são (1) *mutações do MCR-4*, a forma monogênica mais comum de obesidade descoberta até o momento; (2) *deficiência congênita de leptina* provocada por mutações do gene da leptina, que são muito raras; (3) *mutações do receptor leptínico*, igualmente muito raras. Todas essas formas monogênicas de obesidade são responsáveis por somente uma porcentagem muito pequena de obesos. E provável que muitas variações genéticas interajam com fatores ambientais para influenciar a quantidade e a distribuição da gordura corporal.

Tratamento da Obesidade

O tratamento da obesidade depende da redução do aporte energético abaixo do gasto de energia e da geração de um balanço energético negativo sustentado até que a perda ponderal desejada seja alcançada. Em outras palavras, isso tanto significa reduzir a ingestão energética quanto elevar o seu gasto. As diretrizes atuais dos National Institutes of Health (NIH) recomendam uma redução do aporte calórico de 500 quilocalorias por dia para as pessoas que apresentem sobrepeso ou para os moderadamente obesos (IMC maior que 25, porém menor que 35 kg/m²) para que seja atingida uma perda ponderal de, aproximadamente, 450 gramas por semana. Um déficit energético mais agressivo, de 500 a 1.000 quilocalorias por dia, é recomendado para pessoas com IMC maiores que 35 kg/m². Tipicamente, tal déficit energético, se puder ser alcançado e mantido, provocará uma perda ponderal de cerca de 450 a 900 gramas por semana, ou algo em torno de 10% de perda de peso corporal após 6 meses. Para a maioria das pessoas que estão tentando perder peso, o aumento da atividade física é igualmente um importante componente de uma bem-sucedida perda ponderal a longo prazo.

A fim de reduzir a ingestão energética, a maioria das dietas redutoras são concebidas para serem “volumosas”, o que geralmente significa serem compostas por grandes quantidades de substâncias celulósicas não-nutritivas. Esse volume distende o estômago, saciando assim parcialmente a fome. Na maioria dos animais inferiores, tal procedimento simplesmente faz com que o animal aumente a sua ingestão alimentar ainda mais, mas os seres humanos podem, muitas vezes, enganar a si mesmos, uma vez que, às vezes, a sua ingestão alimentar é controlada tanto pelo hábito quanto pela fome. Conforme posteriormente assinalado com relação à inanição, é importante evitar as deficiências vitamínicas durante o período da dieta.

Diversas *drogas para redução do grau da fome* foram usadas no tratamento da obesidade. As drogas mais amplamente utilizadas são as *anfetaminas* (ou derivados anfetamínicos), que inibem diretamente os centros da fome no cérebro. Uma droga para o tratamento da obesidade é a *sibutramina*, um simpatomimético que reduz a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético. O risco no uso dessas drogas é que elas superexcitam, simultaneamente, o sistema nervoso central, deixando a pessoa nervosa e elevando a pressão sanguínea. Além disso, o indivíduo logo se adapta à droga, de modo que a perda ponderal normalmente não é maior do que 5 a 10%.

Um outro grupo de drogas age através da alteração do metabolismo lipídico. Por exemplo, o *orlistate*, um inibidor

da lipase, reduz a digestão intestinal da gordura. Isso provoca uma perda nas fezes de parte da gordura ingerida, reduzindo, conseqüentemente, a absorção de energia. Contudo, a perda fecal de gordura pode provocar desagradáveis efeitos colaterais gastrointestinais, assim como a perda das vitaminas lipossolúveis nas fezes.

Uma perda ponderal significativa pode ser alcançada em muitas pessoas obesas com uma atividade física aumentada. Quanto mais exercícios o indivíduo fizer, maior o gasto energético diário e mais rápido o desaparecimento da obesidade. Portanto, o exercício forçado constitui, muitas vezes, uma parte essencial do tratamento. As diretrizes clínicas essenciais para o tratamento da obesidade recomendam que o primeiro passo seja a modificação do estilo de vida, o que inclui aumento da atividade física combinado com a redução da ingestão calórica. Para os pacientes com obesidade mórbida, com IMCs maiores que 40, ou para pacientes com IMCs maiores que 35 e condições tais como hipertensão ou diabetes tipo II, que os predisõem a outras doenças graves, diversos procedimentos cirúrgicos podem ser utilizados para reduzir a massa adiposa corporal ou para diminuir a quantidade de comida que pode ser ingerida a cada refeição.

Dois dos procedimentos cirúrgicos mais comumente utilizados nos Estados Unidos para tratar a obesidade mórbida são a cirurgia de derivação gástrica e a cirurgia de bandagem gástrica. A *cirurgia de derivação gástrica* envolve a construção de uma pequena bolsa na porção proximal do estômago, que é então conectada ao jejuno com uma secção do intestino delgado de comprimento variado; a bolsa é separada da porção remanescente do estômago com grampos. A *cirurgia de bandagem gástrica* envolve a colocação de uma faixa ajustável em torno do estômago, próximo à sua extremidade superior; isso também cria uma pequena bolsa gástrica que restringe a quantidade de alimento que pode ser ingerida a cada refeição. Embora esses procedimentos cirúrgicos geralmente produzam uma substancial perda de peso em pacientes obesos, eles são cirurgias importantes e seus efeitos a longo prazo sobre a saúde global e a mortalidade ainda são incertos.

Inanição, Anorexia e Caquexia

Inanição é o oposto de obesidade e se caracteriza por uma extrema perda de peso. Ela pode ser provocada por uma inadequada disponibilidade de comida ou por condições fisiopatológicas que reduzem bastante o desejo de comida, incluindo distúrbios psicogênicos, anormalidades hipotálamicas e fatores liberados pelos tecidos periféricos. Em muitos casos, especialmente naqueles com doenças graves tais como o câncer, o desejo reduzido por comida pode estar associado a um gasto energético aumentado, ocasionando uma grave perda ponderal.

A *anorexia* pode ser definida como *uma redução da ingestão alimentar provocada, primariamente, por um apetite diminuído*, em vez da definição literal de “não comer”. Esta definição enfatiza o importante papel dos mecanismos neurais centrais na fisiopatologia da anorexia em doenças como o câncer, quando outros problemas comuns, como dor e náusea, também podem fazer com que a pessoa ingira menos alimento. *Anorexia nervosa* é um estado psíquico alterado no qual o indivíduo perde todo o desejo por comida, chegando mesmo a ficar nauseado por ela; como resultado, ocorre uma inanição grave.

Caquexia é um distúrbio metabólico de aumento do gasto energético acarretando uma perda ponderal maior do que a provocada pela redução da ingestão alimentar isoladamente. A anorexia e a caquexia muitas vezes acontecem conjuntamente em vários tipos de câncer ou na “síndrome consumptiva” observada em pacientes com

síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e em distúrbios inflamatórios crônicos. Quase todos os tipos de câncer causam tanto a anorexia quanto a caquexia, e mais da metade dos pacientes cancerosos desenvolve a síndrome anorexia-caquexia durante o curso da sua doença.

Acredita-se que fatores neurais centrais e periféricos contribuam para a anorexia e a caquexia induzidas pelo câncer. Diversas citocinas inflamatórias, incluindo o *fator- α de necrose tumoral*, *interleucina-6*, *interleucina-1 β* e um *fator indutor da proteólise*, demonstraram provocar anorexia e caquexia. A maior parte dessas citocinas inflamatórias parece mediar a anorexia pela ativação do *sistema da melanocortina*, no hipotálamo. Os mecanismos precisos pelos quais as citocinas ou os produtos tumorais interagem com a via da melanocortina para reduzir a ingestão alimentar ainda não estão claros, mas o bloqueio dos receptores melanocortínicos hipotalâmicos parece impedir quase completamente seus efeitos anoréticos e caquéticos em animais experimentais. Todavia, ainda é necessária pesquisa adicional para melhor compreender os mecanismos fisiopatológicos da anorexia e da caquexia nos pacientes cancerosos e para desenvolver agentes terapêuticos que melhorem seu estado nutricional e sobrevida.

Inanição

Depleção dos Depósitos Alimentares dos Tecidos Corporais Durante a Inanição. Embora os tecidos usem preferencialmente os carboidratos em vez das gorduras e proteínas como fonte de energia, a quantidade de carboidratos normalmente armazenada em todo o corpo é apenas de umas poucas centenas de gramas (principalmente glicogênio no fígado e nos músculos), podendo suprir a energia requerida pelas funções corporais por, talvez, meio dia. Portanto, exceto pelas primeiras horas iniciais da inanição, os efeitos principais são uma progressiva depleção da proteína e da gordura teciduais. Uma vez que a gordura é a fonte principal de energia (em uma pessoa normal, algo em torno de 100 vezes a energia dos carboidratos está armazenada sob a forma de energia das gorduras), a taxa de depleção adiposa continua constante, conforme mostra a Figura 71-3, até que a maior parte dos depósitos gordurosos corporais tenha se esgotado.

A proteína sofre três fases de depleção: depleção rápida, a princípio, seguida por uma perda em velocidade

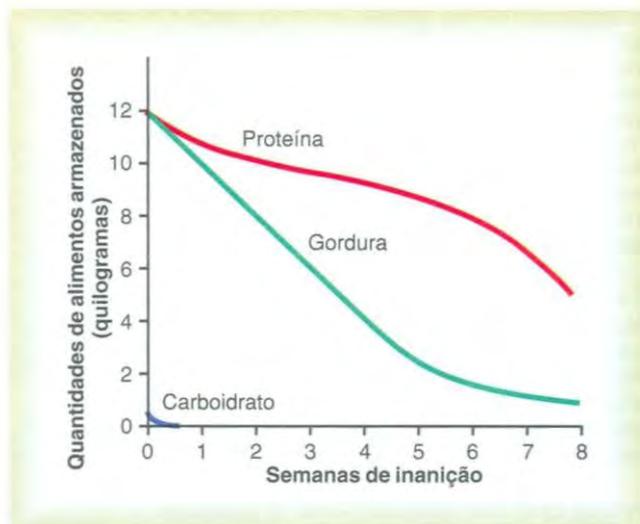


Figura 71-3

Efeito da inanição sobre os depósitos alimentares do corpo.

muito diminuída, e, finalmente, uma nova depleção rápida logo antes da morte. A depleção rápida inicial é provocada pelo uso de proteína facilmente mobilizável para metabolização direta ou para conversão à glicose e, então, para o metabolismo glicídico, principalmente pelo cérebro. Depois que os depósitos protéicos prontamente mobilizáveis tiverem sido depletados durante a fase inicial da privação, a proteína restante não é tão facilmente removida. Nesse momento, a taxa de gliconeogênese diminui de um terço a um quinto de seu nível anterior, e a taxa de depleção protéica se torna extremamente diminuída. A disponibilidade reduzida da glicose precipita, então, uma série de eventos que levam à excessiva utilização de gordura e à conversão de alguns dos produtos da degradação lipídica a corpos cetônicos, produzindo um estado de *cetose*, que é discutido no Capítulo 68. Os corpos cetônicos, como a glicose, podem cruzar a barreira hematoencefálica e ser utilizados pelas células neurais como fonte de energia. Portanto, cerca de dois terços da energia do cérebro são agora derivados desses corpos cetônicos, principalmente do β -hidroxibutirato. Essa sequência de eventos leva, pelo menos, à preservação parcial dos depósitos protéicos do corpo.

Finalmente, chega o momento em que os depósitos gordurosos estão quase completamente depletados e em que a única fonte remanescente de energia é a proteína. Nesse momento, os depósitos protéicos uma vez mais entram em um estágio de depleção rápida. Como as proteínas são igualmente essenciais para a manutenção das funções celulares, a morte normalmente sobrevém quando as proteínas corporais foram depletadas em cerca da metade de seu nível normal.

Deficiências Vitamínicas na Inanição. Os depósitos de algumas das vitaminas, especialmente as hidrossolúveis — o grupo da vitamina B e a vitamina C — não duram muito durante a inanição. Conseqüentemente, depois de uma semana ou mais de privação, deficiências vitamínicas leves normalmente começam a surgir, e após várias semanas, uma grave deficiência vitamínica pode sobrevir. Essas deficiências podem se somar à debilidade que leva à morte.

Vitaminas

Necessidades Diárias de Vitaminas. Vitaminas são compostos orgânicos necessários em pequenas quantidades para o metabolismo normal e que não podem ser fabricadas pelas células do corpo. A carência de vitaminas na dieta pode provocar importantes déficits metabólicos. A Tabela 71-3 lista as quantidades das vitaminas importantes necessárias diariamente para uma pessoa média. Essas necessi-

dades variam consideravelmente, dependendo de fatores como o tamanho corporal, a taxa de crescimento, a quantidade de exercício e a gestação.

Armazenamento de Vitaminas no Corpo. As vitaminas são armazenadas em quantidades desprezíveis em todas as células. Algumas vitaminas são estocadas em maior grau pelo fígado. Por exemplo, a quantidade de vitamina A armazenada no fígado pode ser suficiente para manter uma pessoa por 5 a 10 meses sem nenhuma ingestão da mesma. Os estoques hepáticos de vitamina D normalmente são suficientes para manter uma pessoa por 2 a 4 meses sem qualquer ingestão adicional dessa vitamina.

O armazenamento da maioria das vitaminas hidrossolúveis é relativamente desprezível. Isso se aplica, especialmente, à maioria dos compostos da vitamina B. Quando a dieta de um indivíduo é deficiente dos compostos da vitamina B, sintomas clínicos da deficiência podem, por vezes, ser reconhecidos dentro de uns poucos dias (exceto pela vitamina B₁₂, que pode se conservar no fígado sob uma forma ligada por um ano ou mais). A ausência de vitamina C, outra vitamina hidrossolúvel, pode provocar sintomas dentro de umas poucas semanas, podendo causar a morte por escorbuto em 20 a 30 semanas.

Vitamina A

A vitamina A existe nos tecidos animais sob a forma de *retinol*. Essa vitamina não existe nos alimentos de origem vegetal, mas as *provitaminas* para a formação da vitamina A existem em abundância em muitos alimentos vegetais. Elas são os *pigmentos carotenóides*, amarelos e vermelhos, que, devido à semelhança entre as suas estruturas químicas e aquela da vitamina A, podem ser convertidas a esta, no fígado.

A Deficiência de Vitamina A Provoca “Cegueira Noturna” e Crescimento Anormal das Células Epiteliais. Uma função básica da vitamina A é o seu uso na formação dos pigmentos retinianos dos olhos, o que é discutido no Capítulo 50. A vitamina A é necessária para a formação dos pigmentos visuais e, conseqüentemente, para prevenir a cegueira noturna.

A vitamina A é igualmente necessária para o crescimento normal da maior parte das células corporais e especialmente para o crescimento e proliferação normal dos diferentes tipos de células epiteliais. Quando há carência de vitamina A, as estruturas epiteliais do corpo tendem a se tornar estratificadas e ceratinizadas. A deficiência da vitamina A manifesta-se por (1) descamação da pele e, às vezes, acne; (2) deficiência de crescimento de animais jovens, incluindo a cessação do crescimento esquelético; (3) deficiência reprodutiva, especialmente associada à atrofia do epitélio germinativo dos testículos e, às vezes, à interrupção do ciclo sexual feminino; e (4) ceratinização da córnea, com resultante opacificação e cegueira.

Na deficiência de vitamina A, as estruturas epiteliais danificadas freqüentemente se tornam infectadas, como, por exemplo, a conjuntiva dos olhos, o revestimento do trato urinário e as vias aéreas. A vitamina A tem sido denominada *vitamina antiinfecção*.

Tiamina (Vitamina B₁)

A tiamina opera nos sistemas metabólicos do corpo principalmente sob a forma de *pirofosfato de tiamina*; este composto funciona como uma *carboxilase*, agindo principalmente em conjunção com uma descarboxilase protéica para a descarboxilação do ácido pirúvico e de outros α -cetoácidos, conforme discutido no Capítulo 67.

A deficiência da tiamina (*beribéri*) provoca uma diminuição na utilização do ácido pirúvico e de alguns aminoá-

Tabela 71-3

Quantidade de Vitaminas Exigida Diariamente

Vitamina	Quantidade
A	5.000 UI
Tiamina	1,5 mg
Riboflavina	1,8 mg
Niacina	20 mg
Acido ascórbico	45 mg
D	400 UI
E	15 UI
K	70 μ g
Acido fólico	0,4 mg
B ₁₂	3 μ g
Piridoxina	2 mg
Acido pantotênico	Desconhecida

cidos pelos tecidos, mas aumenta a utilização das gorduras. Portanto, a tiamina é especificamente necessária para o metabolismo final dos carboidratos e de muitos aminoácidos. A utilização diminuída desses nutrientes é responsável por muitas debilidades associadas à deficiência da tiamina.

A Deficiência da Tiamina Provoca Lesões dos Sistemas Nervoso Central e Periférico. O sistema nervoso central normalmente depende quase completamente do metabolismo dos carboidratos para obtenção de energia. Na deficiência da tiamina, a utilização da glicose pelo tecido nervoso pode estar reduzida em 50 a 60%, sendo substituída pela utilização de corpos cetônicos derivados do metabolismo lipídico. Os neurônios do sistema nervoso central freqüentemente exibem cromatólise e intumescimento durante a deficiência da tiamina, características das células neuronais com má-nutrição. Essas alterações podem romper a comunicação em muitas porções do sistema nervoso central.

A deficiência de tiamina pode provocar *degeneração das bainhas de mielina* das fibras nervosas, tanto nos nervos periféricos quanto no sistema nervoso central. As lesões nos nervos periféricos freqüentemente fazem com que estes se tornem extremamente excitáveis, resultando em "polineurite", caracterizada pela dor irradiada ao longo do trajeto de um ou de muitos nervos periféricos. Do mesmo modo, os tratos de fibras na medula espinal podem degenerar em tal extensão que a *paralisia* ocasionalmente sobrevém; mesmo na ausência da paralisia, os músculos atrofiam, resultando em debilidade grave.

A Deficiência da Tiamina Enfraquece o Coração e Produz Vasodilatação Periférica. Uma pessoa com deficiência tiamínica grave desenvolve *insuficiência cardíaca* devida ao enfraquecimento do músculo cardíaco. Além disso, o retorno do sangue venoso para o coração pode estar aumentado em até duas vezes o normal. Isso ocorre porque a deficiência da tiamina provoca *vasodilatação periférica* em todo o sistema circulatório, presumivelmente como resultado da liberação diminuída de energia metabólica pelos tecidos, gerando dilatação vascular local. Os efeitos cardíacos da deficiência de tiamina são parcialmente devidos ao elevado fluxo sanguíneo no coração e, parcialmente, à fraqueza primária do músculo cardíaco. O *edema periférico* e a *ascite* também ocorrem em algumas pessoas com deficiência tiamínica, principalmente devido à insuficiência cardíaca.

A Deficiência de Tiamina Provoca Distúrbios do Trato Gastrointestinal. Entre os sintomas gastrointestinais da deficiência da tiamina encontram-se indigestão, constipação grave, anorexia, atonia gástrica e hipocloridria. Todos esses efeitos presumivelmente resultam da insuficiência da musculatura lisa e das glândulas do trato gastrointestinal em obter energia suficiente do metabolismo dos carboidratos.

O quadro global da deficiência tiamínica, incluindo polineurite, sintomas cardiovasculares e distúrbios gastrointestinais, é freqüentemente denominado beribéri — especialmente quando os sintomas cardiovasculares predominam.

Niacina

A niacina, também denominada *ácido nicotínico*, funciona no organismo como coenzima, sob a forma de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP). Essas coenzimas sãoceptoras de hidrogênio; elas se combinam com os átomos de hidrogênio à medida que eles são removidos dos substratos alimentares por diversos tipos de desidrogenases. A operação típica dessas duas coenzimas é apresentada no Capítulo 67. Quando existe deficiência de niacina, a taxa normal de desidrogenação não pode ser mantida;

conseqüentemente, a transferência oxidativa da energia dos alimentos para os elementos funcionantes de todas as células não pode ocorrer em níveis normais.

Nos estágios iniciais da deficiência da niacina, alterações fisiológicas simples, tais como fraqueza muscular e secreção glandular insuficiente, podem ocorrer, mas, na deficiência niacínica grave, uma verdadeira morte tecidual sobrevém. As lesões patológicas surgem em diversas partes do sistema nervoso central, podendo resultar em demência permanente ou em diversos tipos de psicose. Do mesmo modo, a pele desenvolve uma descamação quebradiça e pigmentada em áreas que estão expostas à irritação mecânica ou à irradiação solar; portanto, parece que em indivíduos com deficiência de niacina, a pele se torna incapaz de reparar o dano irritativo.

A deficiência de niacina provoca intensa irritação e inflamação das membranas mucosas da boca e de outras porções do trato gastrointestinal, resultando em várias anormalidades digestivas que podem levar, nos casos mais graves, à hemorragia gastrointestinal disseminada. É possível que isso resulte da depressão generalizada do metabolismo do epitélio gastrointestinal e à insuficiência do reparo epitelial adequado.

A entidade clínica denominada *pelagra* e a doença canina conhecida como *língua negra* são causadas, principalmente, pela deficiência de niacina. A *pelagra* é intensamente exacerbada em pessoas submetidas a uma dieta a base de milho, porque este é deficiente do aminoácido triptofano, que pode ser convertido à niacina, em quantidades limitadas, pelo organismo.

Riboflavina (Vitamina B₂)

A riboflavina normalmente se combina nos tecidos com o ácido fosfórico para formar duas coenzimas, a *flavina mononucleotídeo (FMN)* e a *flavina-adenina dinucleotídeo (FAD)*. Elas funcionam como transportadores de hidrogênio em importantes sistemas oxidativos da mitocôndria. A NAD, funcionando em associação com desidrogenases específicas, normalmente aceita o hidrogênio removido dos diversos substratos alimentares, repassando-o, então, à FMN ou à FAD; finalmente, o hidrogênio é liberado como um íon dentro da matriz mitocondrial para ser oxidado pelo oxigênio (descrito no Cap. 67).

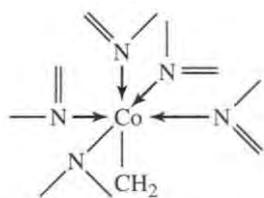
A deficiência de riboflavina em animais experimentais provoca dermatite grave, vômitos, diarreia e espasticidade muscular que, finalmente, se transforma em fraqueza muscular, coma e declínio da temperatura corporal, e, então, em morte. Portanto, a deficiência grave de riboflavina pode provocar muitos dos mesmos efeitos da carência dietética de niacina; presumivelmente, as debilidades resultantes em cada caso são devidas à depressão generalizada dos processos oxidativos no interior das células.

Em seres humanos, não existem casos conhecidos de deficiência de riboflavina grave o bastante para provocar as debilidades acentuadas observadas nos animais experimentais, mas a deficiência leve dessa vitamina provavelmente é comum. Tal deficiência provoca distúrbios digestivos, sensações de queimação da pele e dos olhos, rachaduras dos cantos da boca, cefaléias, depressão mental, esquecimento, e assim por diante.

Embora as manifestações da deficiência de riboflavina normalmente sejam discretas, essa deficiência ocorre freqüentemente em associação com a deficiência de tiamina, niacina, ou ambas. Muitas síndromes de deficiência, incluindo *pelagra*, *beribéri*, *espru* e *kwashiorkor*, provavelmente se devem a uma deficiência combinada de uma série de vitaminas, assim como outros aspectos da desnutrição.

Vitamina B₁₂

Diversos compostos da *cobalamina* que possuem em comum o grupo protético mostrado a seguir exibem a assim denominada atividade da vitamina B₁₂.



Perceba que este grupo protético contém cobalto, que possui ligações semelhantes às do ferro na molécula da hemoglobina. É provável que o átomo de cobalto funcione quase do mesmo modo que o de ferro, para se combinar reversivelmente com outras substâncias.

A Deficiência de Vitamina B₁₂ Provoca Anemia Perniciosa. A vitamina B₁₂ desempenha diversas funções metabólicas, atuando como coenzima acceptora de hidrogênio. Sua função mais importante é agir como uma coenzima para reduzir ribonucleotídeos a desoxirribonucleotídeos, um passo necessário na replicação genética. Isso poderia explicar as funções principais da vitamina B₁₂: (1) promoção do crescimento e (2) promoção da formação e maturação das hemácias. Essa função eritrocitária é descrita em detalhes no Capítulo 32, em relação à anemia perniciosa, um tipo de anemia causado pela deficiência de maturação das hemácias no qual a vitamina B₁₂ é deficiente.

A Deficiência de Vitamina B₁₂ Provoca Desmielinização das Grandes Fibras Nervosas da Medula Espinal. A desmielinização das fibras nervosas em pessoas com deficiência de vitamina B₁₂ ocorre especialmente nas colunas posteriores e ocasionalmente nas colunas laterais da medula espinal. Como resultado, muitas pessoas com anemia perniciosa ficam paralisadas.

A causa usual da deficiência de vitamina B₁₂ não é a carência alimentar dessa vitamina, mas o déficit de formação do *fator intrínseco*, que normalmente é secretado pelas células parietais das glândulas gástricas, sendo essencial para a absorção da vitamina B₁₂ pela mucosa do íleo. Isso é discutido nos Capítulos 32 e 66.

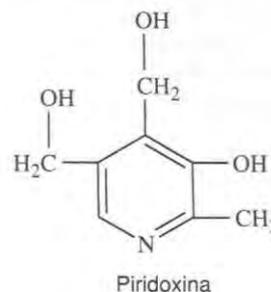
Ácido Fólico (Ácido Pteroilglutâmico)

Vários ácidos pteroilglutâmicos exibem o “efeito do ácido fólico”. Este funciona como um transportador dos grupos hidroximetil e formil. Talvez, seu uso mais importante no corpo seja na síntese das purinas e da timina, que são necessárias na formação do DNA. Portanto, o ácido fólico, como a vitamina B₁₂, é necessário para a replicação dos genes celulares. Isso pode explicar uma das mais importantes funções do ácido fólico — promover o crescimento. De fato, um animal crescerá muito pouco se o ácido fólico estiver ausente da dieta.

O ácido fólico é um promotor do crescimento ainda mais potente do que a vitamina B₁₂ e, como esta, é importante para a maturação das hemácias, conforme discutido no Capítulo 32. Contudo, a vitamina B₁₂ e o ácido fólico desempenham, cada um, funções químicas específicas e diferentes na promoção do crescimento e maturação das hemácias. Um dos efeitos significativos da deficiência do ácido fólico é o desenvolvimento de *anemia macrocítica*, quase idêntica à que ocorre na anemia perniciosa. Esta, com frequência, pode ser eficazmente tratada com ácido fólico, isoladamente.

Piridoxina (Vitamina B₆)

A piridoxina existe nas células sob a forma de *piridoxal fosfato*, funcionando como coenzima para muitas reações químicas relacionadas ao metabolismo dos aminoácidos e das proteínas. Seu papel mais importante é de coenzima, no processo de transaminação para a síntese de aminoácidos. Como resultado, a piridoxina desempenha muitos papéis metabólicos, especialmente no metabolismo protéico. Igualmente, acredita-se que ela aja no transporte de alguns aminoácidos através das membranas celulares.



A carência de piridoxina nos animais inferiores pode provocar dermatite, redução da taxa de crescimento, desenvolvimento de esteatose hepática, anemia e evidências de deterioração mental. Raramente, nas crianças, a deficiência da piridoxina foi reconhecida como causa de convulsões, dermatite e distúrbios gastrointestinais tais como náusea e vômitos.

Ácido Pantotênico

O ácido pantotênico está incorporado ao organismo principalmente na *coenzima A* (CoA), que apresenta muitos papéis metabólicos nas células. Dois deles, extensamente discutidos nos Capítulos 67 e 68, são (1) conversão do ácido pirúvico descarboxilado em acetil-CoA antes de sua entrada no ciclo do ácido cítrico, e (2) degradação das moléculas dos ácidos graxos em múltiplas moléculas de acetil-CoA. Portanto, a carência do ácido pantotênico pode levar à depressão do metabolismo tanto dos carboidratos quanto dos lipídios.

A deficiência do ácido pantotênico nos animais inferiores pode provocar retardo do crescimento, incapacidade reprodutiva, cabelos acinzentados, dermatite, esteatose hepática e necrose adrenocortical hemorrágica. Em seres humanos, nenhuma síndrome carencial definida foi comprovada, presumivelmente devido à ampla ocorrência dessa vitamina em quase todos os alimentos e porque, provavelmente, pequenas quantidades podem ser sintetizadas pelo corpo. Isso não significa que o ácido pantotênico não tenha importância nos sistemas metabólicos do corpo; de fato, ele é talvez tão necessário quanto qualquer outra vitamina.

Ácido Ascórbico (Vitamina C)

A Deficiência de Ácido Ascórbico Enfraquece as Fibras Colágenas por Todo o Corpo. O ácido ascórbico é essencial para a ativação da enzima *prolil hidroxilase*, que promove a etapa hidroxilativa na formação da hidroxiprolina, um constituinte integral do colágeno. Sem o ácido ascórbico, as fibras colágenas, que são formadas em virtualmente todos os tecidos corporais, são defeituosas e fracas. Por

consequente, essa vitamina é essencial para o crescimento e força das fibras no tecido subcutâneo, cartilagem, ossos e dentes.

A Deficiência de Ácido Ascórbico Causa o Escorbuto. A deficiência de ácido ascórbico por 20 a 30 semanas, que ocorre freqüentemente durante as longas viagens marítimas do passado, provoca o *escorbuto*. Um dos efeitos mais importantes do escorbuto é a *incapacidade de cicatrização das feridas*. Isso é provocado pela deficiência das células em depositar fibrilas colágenas e substâncias que servem de cimento intercelular. Como resultado, a cicatrização de uma ferida pode exigir várias semanas, em vez de alguns dias normalmente necessários.

A carência de ácido ascórbico também provoca a *cessação do crescimento ósseo*. As células das epífises de crescimento continuam a proliferar, mas nenhum colágeno novo é depositado entre elas, fazendo com que os ossos fraturem com facilidade no local de crescimento devido à incapacidade de ossificação. Da mesma forma, quando um osso já ossificado é fraturado em uma pessoa com deficiência de ácido ascórbico, os osteoblastos não conseguem formar uma nova matriz óssea. Conseqüentemente, o osso fraturado não forma o calo ósseo.

As *paredes dos vasos sanguíneos tornam-se extremamente frágeis* no escorbuto devido a (1) incapacidade de as células endoteliais serem adequadamente cimentadas em conjunto e (2) incapacidade de formar as fibrilas colágenas normalmente presentes nas paredes vasculares. Os capilares são especialmente propensos à ruptura, e como resultado, diversas pequenas hemorragias petequiais ocorrem por todo o corpo. A hemorragia subcutânea provoca manchas purpúricas, algumas vezes disseminadas. A fim de testar a deficiência do ácido ascórbico, as hemorragias petequiais podem ser produzidas inflando-se um manguito de pressão arterial sobre o braço; isso ocluirá o retorno venoso do sangue, elevando a pressão capilar e fazendo surgir manchas vermelhas no antebraço, caso a deficiência do ácido ascórbico seja grave.

No escorbuto extremo, as células musculares às vezes se fragmentam; ocorrem lesões gengivais, com perda dos dentes; infecções orais se desenvolvem; e hematêmese, melena e hemorragia cerebral podem sobreviver. Finalmente, a febre alta freqüentemente se desenvolve antes da morte.

Vitamina D

A *vitamina D aumenta a absorção gastrointestinal de cálcio, auxiliando o controle da deposição óssea deste mineral*. O mecanismo pelo qual a vitamina D aumenta a absorção do cálcio é, principalmente, por meio da promoção do seu transporte ativo através do epitélio do íleo. Em particular, ela aumenta a formação de uma proteína ligadora de cálcio nas células epiteliais intestinais que auxilia a sua absorção. As funções específicas da vitamina D em relação ao metabolismo global do cálcio corporal e à formação óssea estão apresentadas no Capítulo 79.

Vitamina E

Diversos compostos relacionados exibem a assim denominada atividade da vitamina E. Somente uns raros casos de deficiência comprovada de vitamina E ocorreram em seres humanos. Em animais experimentais, a deficiência de vitamina E pode levar à degeneração do epitélio germinativo dos testículos e, conseqüentemente, ocasionar a esterilidade mas-

culina. Nas fêmeas, a carência de vitamina E também pode provocar a reabsorção do feto após a concepção. Devido às conseqüências da sua deficiência, a vitamina E é eventualmente denominada “vitamina antiesterilidade”. Sua carência impede o crescimento normal, provocando, às vezes, a degeneração das células tubulares renais e musculares.

Acredita-se que a vitamina E desempenhe um papel protetor na prevenção da oxidação das gorduras insaturadas. Na ausência de vitamina E, a quantidade de gorduras insaturadas nas células fica diminuída, provocando anormalidades estruturais e funcionais de organelas celulares tais como as mitocôndrias, os lisossomos e mesmo a membrana celular.

Vitamina K

A vitamina K é necessária para a formação de protrombina, fator VII (pró-convertina), fator IX e fator X pelo fígado, todos os quais são importantes na coagulação sanguínea. Conseqüentemente, quando ocorre a deficiência da vitamina K, a coagulação sanguínea é retardada. A função dessa vitamina e sua relação com alguns dos anticoagulantes, como o dicumarol, estão apresentadas em maiores detalhes no Capítulo 35.

Diversos compostos, tanto naturais quanto sintéticos, exibem atividade de vitamina K. Uma vez que ela é sintetizada pelas bactérias no cólon, é raro que uma pessoa apresente uma tendência hemorrágica devido à sua deficiência dietética. Contudo, quando as bactérias colônicas são destruídas pela administração de grandes quantidades de drogas antibióticas, a deficiência da vitamina K ocorre rapidamente, devido à pequena quantidade desse composto na dieta normal.

Metabolismo Mineral

As funções de diversos minerais, tais como o sódio, o potássio e o cloreto, estão apresentadas nos locais apropriados do texto. Somente funções específicas dos minerais, não abordadas em outra parte, estão aqui mencionadas. O conteúdo corporal dos minerais mais importantes encontra-se listado na Tabela 71-4, e as necessidades diárias dos mesmos são fornecidas na Tabela 71-5.

Magnésio. A concentração celular de magnésio é cerca de um sexto à do potássio. O magnésio é necessário como um

Tabela 71-4

Composição Média de um Homem de 70 kg

Componente	Quantidade (gramas)
Água	41.400
Gordura	12.600
Proteína	12.600
Carboidrato	300
Sódio	63
Potássio	150
Cálcio	1.160
Magnésio	21
Cloreto	85
Fósforo	670
Enxofre	112
Ferro	3
Iodo	0,014

Tabela 71-5

Média da Quantidade Diária de Minerais Exigida para um Adulto

Mineral	Quantidade
Sódio	3,0 g
Potássio	1,0 g
Cloreto	3,5 g
Cálcio	1,2 g
Fósforo	1,2 g
Ferro	18,0 mg
Iodo	150,0 µg
Magnésio	0,4 g
Cobalto	Desconhecida
Cobre	Desconhecida
Manganês	Desconhecida
Zinco	15 mg

catalisador para muitas reações enzimáticas intracelulares, particularmente as relacionadas ao metabolismo dos carboidratos.

A concentração de magnésio no líquido extracelular é desprezível, apenas 1,8 a 2,5 mEq/L. Um aumento da concentração extracelular de magnésio deprime a atividade do sistema nervoso assim como a contração muscular esquelética. Essa última pode ser bloqueada pela administração de cálcio. Uma concentração baixa de magnésio provoca irritabilidade aumentada do sistema nervoso, vasodilatação periférica e arritmias cardíacas, especialmente após infarto agudo do miocárdio.

Cálcio. O cálcio está presente no corpo principalmente sob a forma de fosfato nos ossos. Esse assunto é discutido em detalhes no Capítulo 79, assim como o conteúdo de cálcio do líquido extracelular. Quantidades excessivas de íons cálcio no líquido extracelular podem provocar uma parada cardíaca em sístole e agir como um depressor mental. No outro extremo, baixos níveis de cálcio podem provocar a ativação espontânea das fibras nervosas, resultando em tetania, conforme discutido no Capítulo 79.

Fósforo. O fosfato é o principal ânion do líquido intracelular. Os fosfatos possuem a habilidade de se combinarem reversivelmente com diversas coenzimas e múltiplos outros compostos que são necessários para a operação dos processos metabólicos. Muitas reações importantes dos fosfatos foram catalogadas em outros pontos desse texto, especialmente em relação às funções do trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfocreatinina e assim por diante. Além disso, os ossos contêm uma tremenda quantidade de fosfato de cálcio, o que é discutido no Capítulo 79.

Ferro. A função do ferro no corpo, especialmente em relação à formação da hemoglobina, é abordada no Capítulo 32. *Dois terços do ferro corporal estão sob a forma de hemoglobina*, embora quantidades menores estejam presentes sob outras formas, especialmente no fígado e na medula óssea. Carreadores de elétrons contendo ferro (especialmente os citocromos) são encontrados nas mitocôndrias de todas as células do corpo, sendo essenciais para a maioria das oxidações que ocorrem nas células. Portanto, o ferro é absolutamente essencial tanto para o transporte do oxigênio para os tecidos quanto para o funcionamento dos sistemas oxidativos no interior das células teciduais, sem os quais a vida poderia cessar em poucos segundos.

Oligoelementos importantes para o organismo. Alguns elementos estão presentes no organismo em quantidades tão pequenas que são denominados *oligoelementos*. As quantidades desses elementos nos alimentos são normalmente diminutas. Porém, sem qualquer um deles, uma síndrome de deficiência específica provavelmente se desenvolverá. Três dos mais importantes são o iodo, o zinco e o flúor.

Iodo. O oligoelemento mais conhecido é o iodo. Esse elemento é discutido no Capítulo 76, em conexão com a formação e função dos hormônios tireoidianos; conforme demonstrado na Tabela 71-4, o corpo inteiro contém uma média de apenas, 14 miligramas. O iodo é essencial na formação da *tiroxina* e da *triiodotironina*, os dois hormônios tireoidianos que são essenciais para a manutenção das taxas metabólicas normais em todas as células corporais.

Zinco. O zinco constitui uma parte integral de diversas enzimas, das quais uma das mais importantes é a *anidrase carbônica*, presente em concentrações especialmente elevadas nas hemácias. Esta enzima é responsável pela rápida combinação do dióxido de carbono com a água nas hemácias do sangue capilar periférico e pela rápida liberação de dióxido de carbono do sangue capilar pulmonar para os alvéolos. A anidrase carbônica também está presente, em maior grau, na mucosa gastrointestinal, nos túbulos renais e nas células epiteliais de diversas glândulas do corpo. Conseqüentemente, o zinco, em pequenas quantidades, é essencial para a realização de diversas reações relacionadas ao metabolismo do dióxido de carbono.

O zinco também é um componente da *desidrogenase láctica*, sendo, conseqüentemente, importante para as interconversões entre o ácido pirúvico e o ácido láctico. Finalmente, ele é um componente de algumas *peptidases*, sendo importante para a digestão protéica no trato gastrointestinal.

Flúor. O flúor não parece ser um elemento necessário para o metabolismo, mas a presença de uma pequena quantidade dele no organismo durante o período da vida em que os dentes estão se formando protege, subseqüentemente, contra cáries. O flúor não deixa os dentes mais fortes, mas possui um efeito mal compreendido na supressão do processo cariogênico. Sugeriu-se que o flúor se deposita nos cristais de hidroxiapatita do esmalte dentário, com o qual se combina, bloqueando, por conseguinte, as funções de diversos oligoelementos necessários para a ativação das enzimas bacterianas que causam as cáries. Portanto, quando o flúor está presente, as enzimas permanecem inativas e não provocam as cáries.

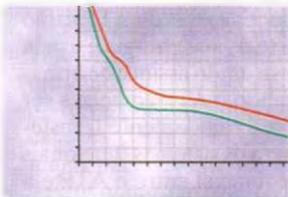
A ingestão excessiva de flúor ocasiona a *fluorose*, que se manifesta, em sua forma mais branda, por manchas dentárias, e, em seu quadro mais grave, por ossos aumentados. Foi postulado que, nessa condição, o flúor se combina com os oligoelementos em algumas enzimas metabólicas, incluindo as fosfatases, de modo que diversos sistemas metabólicos ficam parcialmente inativados. De acordo com essa teoria, os dentes manchados e os ossos aumentados se devem a sistemas enzimáticos anormais nos odontoblastos e osteoblastos. Embora os dentes manchados sejam altamente resistentes ao desenvolvimento de cáries, a força estrutural deles pode estar consideravelmente diminuída pelo processo de manchamento.

Referências

- Barsh GS, Schwartz MW: Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet* 3:589, 2002.

- Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, et al: Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2557, 2004.
- Cowley MA, Cone RD, Enriori P, et al: Electrophysiological actions of peripheral hormones on melanocortin neurons. *Ann N Y Acad Sci* 994:175, 2003.
- Cowley MA, Grove KL: Ghrelin—satisfying a hunger for the mechanism. *Endocrinology* 145:2604, 2004.
- da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE: Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. *Hypertension* 43:1312, 2004.
- Davy KP, Hall JE: Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R803, 2004.
- Druce MR, Small CJ, Bloom SR: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 145:2660, 2004.
- Dutta A, Dutta SK: Vitamin E and its role in the prevention of atherosclerosis and carcinogenesis: a review. *J Am Coll Nutr* 22:258, 2003.
- Flier JS: Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116:337, 2004.
- Fraser PD, Bramley PM: The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. *Prog Lipid Res* 43:228, 2004.
- Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763, 1998.
- Grundy SM: Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2595, 2004.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Hall JE, Jones DW: What can we do about the “epidemic” of obesity. *Am J Hypertens* 15:657, 2002.
- Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, et al: Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 5:386, 2003.
- Jequier E, Tappy L: Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev* 79:451, 1999.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193, 1998.
- Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548, 2004.
- Korner J, Aronne LJ: Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2616, 2004.
- Korner J, Leibel RL: To eat or not to eat—how the gut talks to the brain. *N Engl J Med* 349:926, 2003.
- Kuo JJ, Silva AA, Hall JE: Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. *Hypertension* 41:768, 2003.
- Lucock M: Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ* 328:211, 2004.
- National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm>.
- O’Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GS, Challis BG: Human obesity—lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 144:3757, 2003.
- Powers HJ: Riboflavin (vitamin B₂) and health. *Am J Clin Nutr* 77:1352, 2003.
- Ravussin E: Cellular sensors of feast and famine. *J Clin Invest* 109:1537, 2002.
- Rindi G, Laforenza U: Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. *Proc Soc Exp Biol Med* 224:246, 2000.
- Ross SA, McCaffery PJ, Drager UC, De Luca LM: Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev* 80:1021, 2000.
- Said HM: Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water-soluble vitamins. *Annu Rev Physiol* 66:419, 2004.
- Seeley R, Woods S: Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity. *Nat Rev Neurosci* 4: 901, 2003.
- Stanley S, Wynne K, Bloom S: Gastrointestinal satiety signals. III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286:G693, 2004.
- Wisse BE, Schwartz MW, Cummings DE: Melanocortin signaling and anorexia in chronic disease states. *Ann N Y Acad Sci* 994:275, 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.
- Wynne K, Stanley S, Bloom S: The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2576, 2004.

Energética Celular e Taxa Metabólica



O Trifosfato de Adenosina (ATP) Atua no Metabolismo como “Moeda Metabólica”

Nos últimos capítulos, assinalamos que os carboidratos, as gorduras e as proteínas podem ser utilizados pelas células para sintetizar grandes quantidades de trifosfato de adenosina (ATP), que pode ser usado como fonte de energia para quase todas as outras funções celulares. Por esse motivo, o ATP tem sido chamado de “moeda” energética do metabolismo celular. De fato, a transferência de energia das matérias-primas alimentares para a maioria dos sistemas funcionais celulares só pode ser feita através desse intermediário, o ATP (ou através de um nucleotídeo semelhante, o trifosfato de guanosina, GTP). Muitos dos atributos do ATP foram apresentados no Capítulo 2.

Um atributo do ATP, que o torna altamente valioso como moeda energética, é a sua grande quantidade de energia livre (cerca de 7.300 calorias, ou 7,3 calorias [quilocalorias], por mol em condições-padrão, e de até, 12.000 calorias em condições fisiológicas), acumulada em cada um das suas ligações de fosfato altamente energéticas. A quantidade de energia de cada ligação, quando liberada pela decomposição do ATP, é suficiente para fazer com que praticamente qualquer etapa de qualquer uma das reações químicas do organismo aconteça, se a transferência adequada de energia for alcançada. Algumas reações químicas que exigem a energia do ATP utilizam somente umas poucas centenas das 12.000 calorias disponíveis, e o restante dessa energia se perde sob a forma de calor.

— **O ATP É Gerado pela Combustão dos Carboidratos, Gorduras e Proteínas.** Nos capítulos anteriores, discutimos a transferência de energia dos diversos alimentos para o ATP. Resumidamente, o ATP é produzido a partir de:

1. *Combustão dos carboidratos* — principalmente a glicose, mas, também de quantidades menores de outros açúcares, como a frutose. Isso acontece no citoplasma celular, pelo processo anaeróbico da *glicólise*, e na mitocôndria, por meio do *ciclo aeróbico do ácido cítrico (Krebs)*.
2. *Combustão dos ácidos graxos* na mitocôndria celular por *beta-oxidação*.
3. *Combustão das proteínas*, que requer hidrólise até os seus aminoácidos constitutivos e a degradação destes em compostos intermediários do ciclo do ácido cítrico e, então, à acetilcoenzima A e dióxido de carbono.

O ATP Fornece Energia para a Síntese dos Componentes Celulares Mais Importantes. Dentre os processos intracelulares mais importantes que necessitam da energia do ATP, encontra-se a formação das ligações peptídicas entre os aminoácidos, durante a síntese protéica. As diferentes ligações peptídicas, dependendo de quais tipos de aminoácidos estejam ligados, demandam 500 a 5.000 calorias de energia por mol. Recordaremos, da discussão sobre a síntese protéica empreendida no Capítulo 3, que quatro ligações de fosfato de alta energia são gastas durante a cascata de reações necessárias para formar cada ligação peptídica. Estas fornecerão um total de 48.000 calorias de energia, o que é muito mais do que as 500 a 5.000 calorias eventualmente armazenadas em cada uma das ligações peptídicas.

A energia do ATP também é empregada na síntese de glicose a partir do ácido láctico e na síntese ácidos graxos a partir da acetilcoenzima A. Além disso, a energia do ATP é usada na síntese de colesterol, fosfolipídios, hormônios e quase todas as outras substâncias do corpo. Até a uréia, excretada pelos rins, necessita do ATP para induzir a sua formação a partir da amônia. Alguém poderia se questionar acerca da conveniência do gasto de energia para formar a uréia, que será simplesmente descartada pelo corpo. Todavia, recordando a extrema toxicidade da amônia nos líquidos corporais, poder-se-ia perceber a importância dessa reação, que mantém a concentração de amônia dos fluidos corporais em um nível baixo.

O ATP Fornece Energia para a Contração Muscular. A contração muscular não acontece sem a energia do ATP. A miosina, uma das proteínas contráteis mais importantes das

fibras musculares, age como uma enzima, provocando a quebra do ATP em difosfato de adenosina (ADP), liberando, desse modo, a energia exigida para provocar contração. Quando a contração muscular não está ocorrendo, somente uma pequena quantidade de ATP é normalmente degradada pelos músculos, mas essa taxa de uso do ATP pode aumentar em pelo menos 150 vezes a do nível de repouso, durante curtas explosões de contração máxima. O mecanismo postulado pelo qual a energia do ATP é utilizada para provocar a contração muscular é discutido no Capítulo 6.

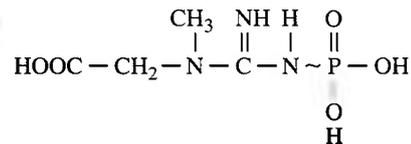
O ATP Fornece Energia para o Transporte Ativo Através da Membrana. Nos Capítulos 4, 27 e 65 discutiu-se o transporte ativo dos eletrólitos e dos diversos nutrientes através das membranas celulares, como também dos túbulos renais e do trato gastrointestinal para o sangue. Em cada um desses exemplos, percebemos que o transporte ativo da maioria dos eletrólitos e de substâncias como a glicose, os aminoácidos e o acetoacetato pode ocorrer contra um gradiente eletroquímico, embora a difusão natural das substâncias pudesse se dar na direção oposta. A contraposição ao gradiente eletroquímico requer energia, fornecida pelo ATP.

O ATP Fornece Energia para a Secreção Glandular. Os mesmos princípios se aplicam tanto à secreção glandular quanto à absorção de substâncias contra gradientes de concentração, uma vez que a concentração dessas substâncias, à medida que são secretadas pelas células glandulares, demanda energia. Além disso, a energia é necessária para a síntese dos compostos orgânicos a serem secretados.

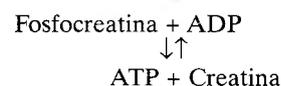
O ATP Fornece Energia para a Condução Nervosa. A energia utilizada durante a propagação do impulso nervoso é proveniente do potencial energético armazenado sob a forma de diferenças na concentração de íons através das membranas. Isto é, uma alta concentração de potássio no interior da fibra e uma baixa concentração externa constituem um tipo de armazenamento energético. Da mesma forma, uma concentração elevada de sódio do lado externo da membrana e uma baixa concentração em sua parte interna representam um outro depósito energético. A energia necessária para a passagem de cada potencial de ação ao longo da membrana da fibra é oriunda desse estoque energético, com a transferência de pequenas quantidades de potássio para fora e de sódio para dentro da célula, durante cada potencial de ação. Porém, os sistemas de transporte ativo, que recebem energia do ATP, transportam os íons de volta, através da membrana, para as suas posições anteriores.

A Fosfocreatina Funciona como um Depósito Acessório de Armazenamento Energético e como um "Tampão do ATP"

A despeito da importância soberana do ATP como um agente de acoplamento para a transferência energética, esta substância não é o reservatório celular mais abundante de ligações de fosfato de alta energia. A *fosfocreatina*, que também contém ligações fosfáticas de alta energia, é três a oito vezes mais abundante. Igualmente, a ligação de alta energia (-) da fosfocreatina contém cerca de 8.500 calorias por mol em condições padrão, e algo em torno de 13.000 calorias por mol nas condições corporais (37°C e baixas concentrações de reagentes). Isso representa um pouco mais do que as 12.000 calorias por mol em cada uma das duas ligações fosfáticas de alta energia do ATP. A fórmula para o fosfato de creatinina é a seguinte:



Ao contrário do ATP, a fosfocreatina não pode agir como um agente acoplador direto para a transferência de energia entre os alimentos e os sistemas celulares funcionais, mas pode ela transferir energia de modo intercambiável com o ATP. Quando quantidades extras de ATP estão disponíveis na célula, grande parte da sua energia é usada para sintetizar fosfocreatina, construindo assim este armazém de energia. Em seguida, quando o ATP começa a ser usado, a energia da fosfocreatina é rapidamente transferida de volta para o ATP, e daí para os sistemas funcionais das células. Essa inter-relação reversível entre o ATP e a fosfocreatina é demonstrada pela seguinte equação:



Observe, particularmente, que o nível energético mais elevado da ligação fosfática de alta energia da fosfocreatina (maior em 1.000 a 1.500 calorias por mol que aquela do ATP) faz com que a reação entre a fosfocreatina e o ADP ocorra mais rapidamente em direção à formação de novo ATP toda vez que a mais leve quantidade de ATP gastar a sua energia em outra parte. Portanto, mesmo o mais discreto uso de ATP pelas células evoca a energia da fosfocreatina para a síntese de novo ATP. Este efeito mantém a concentração do ATP em um nível quase constantemente alto, desde que ainda reste alguma fosfocreatina. Por essa razão, podemos chamar o sistema ATP-fosfocreatina de sistema "tampão" do ATP. Pode-se prontamente compreender a importância da manutenção da concentração do ATP praticamente constante, uma vez que as taxas de quase todas as reações metabólicas do corpo dependem dessa mesma constância.

Energia Anaeróbica versus Energia Aeróbica

Energia anaeróbica significa aquela que pode ser obtida dos alimentos sem a utilização simultânea de oxigênio; *energia aeróbica* significa aquela que só pode ser obtida dos alimentos pelo metabolismo oxidativo. Nas discussões dos Capítulos 67 a 69, percebemos que tanto os carboidratos quanto as gorduras e as proteínas podem ser oxidados para provocar a síntese de ATP. Porém, *os carboidratos são os únicos alimentos significativos que podem ser usados para fornecer energia sem a utilização de oxigênio*; esta liberação de energia ocorre durante a quebra glicolítica da glicose ou do glicogênio em ácido pirúvico. Para cada mol de glicose que é quebrado em ácido pirúvico, dois moles de ATP são formados. Entretanto, quando o glicogênio armazenado em uma célula é dividido em ácido pirúvico, cada mol de glicose do glicogênio dá origem a três moles de ATP. O motivo para essa diferença é que a glicose livre que entra na célula deve ser fosforilada com o uso de um mol de ATP antes que possa começar a ser quebrada; isso não é verdadeiro em relação à glicose derivada do glicogênio, uma vez que ela provém de um glicogênio que já está em seu estado fosforilado, sem o gasto adicional de ATP. Portanto, a melhor fonte de energia em condições anaeróbicas é o glicogênio armazenado nas células.

Utilização da Energia Anaeróbica Durante a Hipoxia. Um dos principais exemplos de utilização de energia anaeróbica

ocorre na hipoxia aguda. Quando uma pessoa pára de respirar, ainda existe uma pequena quantidade de oxigênio armazenada nos pulmões e um volume adicional estocado na hemoglobina do sangue. Este oxigênio só é suficiente para manter os processos metabólicos funcionando por cerca de dois minutos. A continuação da vida além desse tempo requer uma fonte adicional de energia. Esta pode ser obtida, por mais ou menos um minuto, através da glicólise — isto é, o glicogênio celular sendo degradado em ácido pirúvico e este se transformando em ácido láctico, que se difunde para fora da célula, conforme descrito no Capítulo 67.

A Energia Anaeróbica Utilizada Durante Picos de Atividade Vigorosa É Principalmente Proveniente da Glicólise. Os músculos esqueléticos podem realizar extremas proezas de força por uns poucos segundos, mas são muito menos capazes de fazê-lo durante a atividade prolongada. A maior parte da energia extra, exigida durante esses picos de atividade, não pode vir dos processos oxidativos, porque eles são lentos demais em sua resposta. Em vez disso, a energia extra provém de fontes anaeróbicas: (1) o ATP já presente nas células musculares, (2) a fosfocreatina celular e (3) a energia anaeróbica liberada pela quebra glicolítica do glicogênio em ácido láctico.

A quantidade máxima de ATP no músculo é de somente 5 mmol/L de líquido intracelular, e esta quantidade pode manter uma contração muscular máxima por não mais do que cerca de um segundo. A quantidade de fosfocreatina nas células é de três a oito vezes este volume, mas mesmo empregando toda a fosfocreatina, a contração máxima só pode ser mantida por 5 a 10 segundos.

A liberação de energia pela glicólise pode ocorrer muito mais rapidamente do que a sua liberação oxidativa. Conseqüentemente, a maior parte da energia extra exigida durante a atividade vigorosa, que perdure por mais 5 a 10 segundos, porém menos do que um a dois minutos, é originada da glicólise anaeróbica. Como conseqüência, o conteúdo de glicogênio dos músculos durante os picos de atividade vigorosa é reduzido, enquanto a concentração de ácido láctico no sangue aumenta. Após o término do exercício, o metabolismo oxidativo é utilizado para reconverter cerca de quatro quintos do ácido láctico em glicose; o restante se transforma em ácido pirúvico, sendo degradado e oxidado no ciclo do ácido cítrico. A reconversão da glicose ocorre principalmente nos hepatócitos, e a glicose é então

transportada pelo sangue de volta aos músculos, onde é armazenada, mais uma vez, sob a forma de glicogênio.

O Déficit de Oxigênio Equivale ao Consumo Extra de Oxigênio Após a Conclusão do Exercício Vigoroso. Após um período de exercício vigoroso, o indivíduo continua a respirar com dificuldade e a consumir grandes quantidades de oxigênio por no mínimo uns poucos minutos, e às vezes por até uma hora depois. Esse oxigênio adicional é usado (1) para reconverter o ácido láctico que se acumulou durante o exercício novamente em glicose, (2) para reconverter o monofosfato de adenosina e o ADP em ATP, (3) para reconverter a creatina e o fosfato em fosfocreatina, (4) para restabelecer as concentrações normais de oxigênio ligado à hemoglobina e à mioglobina, e (5) para elevar a concentração de oxigênio nos pulmões até o seu nível normal. Esse consumo extra de oxigênio após o término do exercício se denomina saldar o *déficit de oxigênio*.

O princípio do déficit de oxigênio será discutido mais adiante, no Capítulo 84, em relação à fisiologia dos esportes; a capacidade do indivíduo em fazer um débito de oxigênio é de especial importância em muitos tipos de atletismo.

Resumo da Utilização de Energia pelas Células

Com base nos últimos capítulos e na discussão precedente, podemos agora sintetizar um quadro complexo da utilização global de energia pelas células, conforme exposto na Figura 72-1. Essa figura demonstra a utilização anaeróbica de glicogênio e glicose para formar ATP e a utilização aeróbica dos compostos derivados de carboidratos, gorduras, proteínas e outras substâncias para formar ATP adicional. Por sua vez, o ATP encontra-se em um equilíbrio reversível com a fosfocreatina nas células, e, uma vez que estão presentes nas células quantidades maiores desta última do que de ATP, muita da energia armazenada na célula se encontra nesse armazém energético.

A energia do ATP pode ser usada por diferentes sistemas funcionais celulares para suprir a síntese e o crescimento, a contração muscular, a secreção glandular, a condução do impulso nervoso, a absorção ativa e outras atividades da célula. Se forem necessárias quantidades maiores de energia para as atividades celulares do que as fornecidas pelo metabolismo oxidativo, os depósitos de

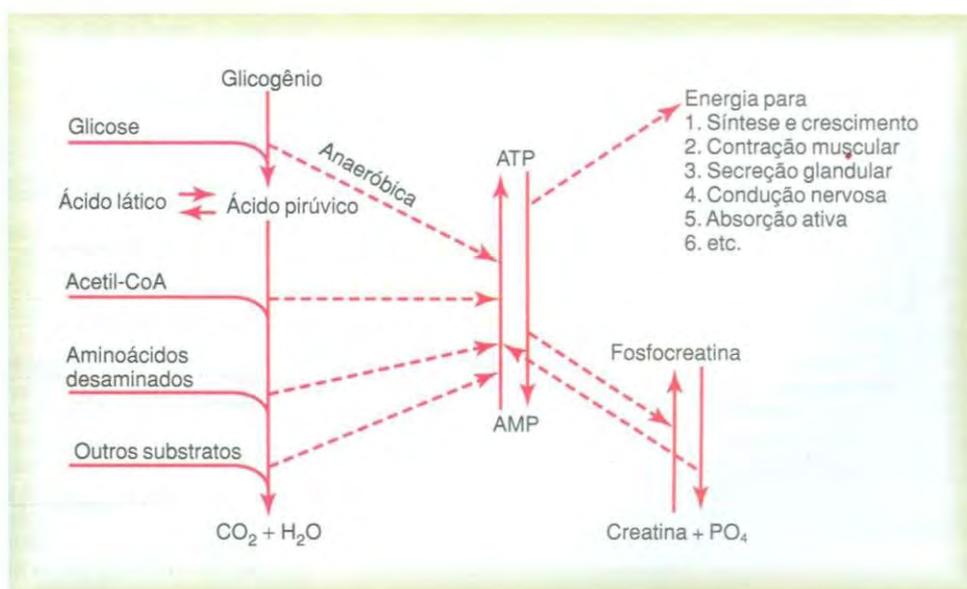


Figura 72-1

Esquema global da transferência energética dos alimentos para o sistema do ácido adenílico e, daí, para os elementos funcionais das células. (Modificada de Soskin S, Levine R: Carbohydrate Metabolism. Chicago: University of Chicago Press, 1946, 1952.)

fosfocreatina serão utilizados em primeiro lugar, seguidos, rapidamente, pela quebra energética do glicogênio. Conseqüentemente, o metabolismo oxidativo não pode liberar picos extremos de energia para as células quase tão rapidamente quanto podem os processos anaeróbicos, mas em taxas mais lentas de uso, o processo oxidativo pode continuar enquanto os estoques energéticos (principalmente a gordura) existirem.

Controle da Liberação Energética na Célula

Controle da Velocidade das Reações Catalisadas por Enzimas. Antes de discutirmos o controle da liberação de energia pela célula, é necessário que consideremos os princípios básicos da *controle da velocidade* das reações químicas enzimaticamente catalisadas, que são os tipos de reações que ocorrem quase que universalmente através do corpo.

O mecanismo pelo qual uma enzima catalisa uma reação química, consiste em a enzima, inicialmente, se combinar livremente com um dos substratos da reação. Isso altera suficientemente as forças de ligação do substrato, de modo que ele possa reagir com outras substâncias. Portanto, a velocidade global da reação química é determinada tanto pela concentração da enzima quanto pela concentração do substrato que se liga à enzima. A equação básica é a seguinte:

$$\text{Velocidade da reação} = \frac{K_1 \times [\text{Enzima}] \times [\text{Substrato}]}{K_2 + [\text{Substrato}]}$$

Esta é a chamada *equação de Michaelis-Menten*. A Figura 72-2 demonstra a aplicação dessa equação.

Papel da Concentração Enzimática na Regulação das Reações Metabólicas. A Figura 72-2 demonstra que, *quando o substrato está presente em elevadas concentrações*, conforme exibido na metade direita da figura, a velocidade de uma reação química é quase completamente determinada pela concentração da enzima. Conseqüentemente, à medida que concentração enzimática aumenta de um valor arbitrário de um para dois, quatro ou oito, a velocidade da reação aumenta proporcionalmente,

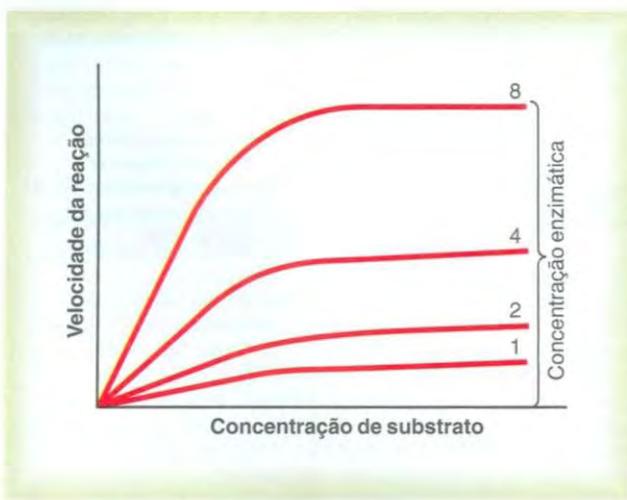


Figura 72-2

Efeito das concentrações de substrato e enzima sobre a taxa de uma reação catalisada por enzima.

conforme demonstrado pelos níveis crescentes das curvas. Como exemplo, quando grandes quantidades de glicose adentram os túbulos renais em uma pessoa com diabetes melito — isto é, o substrato glicose encontra-se em grande excesso nos túbulos — aumentos adicionais da glicose tubular possuem pouco efeito sobre a sua reabsorção, uma vez que as enzimas de transporte encontram-se saturadas. Sob essas condições, a velocidade de reabsorção da glicose é limitada pela concentração das enzimas de transporte nas células tubulares proximais, e não pela concentração da própria glicose.

Papel da Concentração do Substrato na Regulação das Reações Metabólicas. Observe também na Figura 72-2 que, quando a concentração do substrato se torna baixa ou suficiente para que apenas uma pequena porção da enzima seja necessária para a reação, a velocidade desta fica diretamente proporcional à concentração do substrato, assim como à concentração enzimática. Esta é a relação observada na absorção de substâncias a partir do trato intestinal e dos túbulos renais, quando as suas concentrações são baixas.

Limitação da Velocidade nas Reações em Série. Quase todas as reações químicas do corpo acontecem em série, com o produto de uma reação agindo como substrato para a próxima, e assim em diante. Por conseqüente, a velocidade global de uma série complexa de reações químicas é determinada principalmente pela velocidade da reação no passo mais lento da série. Este é conhecido como *passo limitante da velocidade* da seqüência inteira.

Concentração do ADP como Fator Controlador da Velocidade de Liberação de Energia. Em condições de *repouso*, a concentração do ADP nas células é extremamente baixa, de modo que as reações químicas que dependem dele como substrato são muito lentas. Essas reações incluem todas as vias metabólicas oxidativas que liberam energia dos alimentos, assim como essencialmente todas as outras vias de liberação de energia pelo organismo. Portanto, o *ADP é um importante fator limitante da velocidade* para quase todo o metabolismo energético do corpo.

Quando as células se tornam ativas, a despeito do tipo de atividade, o ATP é convertido a ADP, aumentando a concentração deste último em proporção direta ao grau de atividade da célula. Este ADP, então, eleva automaticamente as velocidades de todas as reações de liberação metabólica de energia dos alimentos. Portanto, através desse simples processo, o volume de energia liberada na célula é controlado pelo grau de atividade celular. Na ausência de atividade celular, a liberação de energia cessa, uma vez que o ADP logo se transforma em ATP.

Taxa Metabólica

O *metabolismo* corporal significa simplesmente a totalidade das reações químicas em todas as células do organismo, e a *taxa metabólica* é normalmente expressa em termos de taxa de liberação de calor durante as reações químicas.

O Calor É o Produto Final de Quase Toda a Energia Liberada no Corpo. Nos capítulos precedentes, ao discutirmos muitas das reações metabólicas, observamos que nem toda a energia dos alimentos é transferida para o ATP; em vez disso, uma grande parte dessa energia torna-se calor. Em média, 35% da energia dos alimentos transforma-se em calor durante a formação do ATP. Em seguida, ainda mais energia transforma-se em calor à medida que esta é transferida do ATP para os sistemas funcionais das células, de modo que, mesmo sob condições ideais, não mais do que

27% de toda a energia dos alimentos seja finalmente utilizada pelos sistemas funcionais.

Mesmo quando 27% da energia atinge os sistemas funcionais das células, a maior parte desta eventualmente transforma-se em calor. Por exemplo, quando as proteínas são sintetizadas, grandes quantidades de ATP são utilizadas para formar as ligações peptídicas, e isso armazena energia nessas ligações. Contudo, também existe uma contínua renovação protéica — algumas proteínas sendo degradadas enquanto outras estão sendo formadas. Quando as proteínas são degradadas, a energia armazenada nas ligações peptídicas é liberada, no corpo, sob a forma de calor.

Um outro exemplo é a energia usada na atividade muscular. Grande parte dessa energia simplesmente sobrepuxa a viscosidade dos próprios músculos, ou dos tecidos, para que os membros possam se mover. Esse movimento viscoso causa fricção dentro dos tecidos, o que gera calor.

Considere, igualmente, a energia despendida pelo coração no bombeamento de sangue. O sangue distende o sistema arterial, e a própria distensão representa um reservatório de energia potencial. A medida que o sangue flui através dos vasos periféricos, a fricção das diferentes camadas do sangue, fluindo umas sobre as outras, e a fricção do sangue contra as paredes dos vasos, transformam toda essa energia em calor.

Essencialmente, toda a energia despendida pelo corpo é, eventualmente, convertida em calor. A única exceção significativa ocorre quando os músculos são usados para realizar alguma forma de trabalho exterior ao corpo. Por exemplo, quando os músculos elevam um objeto a uma certa altura, ou impelem o corpo de graus acima, um tipo de energia potencial é gerada pela elevação da massa contra a gravidade. Mas quando o gasto externo de energia não está ocorrendo, toda a energia liberada pelos processos metabólicos eventualmente se transforma em calor corporal.

Caloria. Para discutirmos de forma inteligente a taxa metabólica do organismo e outros assuntos relacionados, é necessário usar alguma unidade para expressar a quantidade de energia liberada dos diferentes alimentos ou despendida pelos diversos processos funcionais do organismo. Mais freqüentemente, a *Caloria* é a unidade usada com este propósito. Lembraremos que 1 *caloria* — grafada com um “c” minúsculo e muitas vezes denominada *caloria-grama* — é a quantidade de calor necessária para elevar a temperatura de 1 grama de água em 1°C. A *caloria* é uma unidade muito pequena, quando nos referimos à energia corporal. Conseqüentemente, a *Caloria* — às vezes grafada com o “C” maiúsculo e muitas vezes denominada *quilocaloria*, que equivale a 1.000 calorias — é a unidade ordinariamente usada no metabolismo energético.

Aferição da Taxa Metabólica Corporal Total

A Calorimetria Direta Mede o Calor Liberado pelo Corpo. Uma vez que o indivíduo normalmente não se encontra realizando nenhum trabalho externo, a taxa metabólica corporal total pode ser determinada simplesmente medindo-se a quantidade total de calor liberado do corpo em um dado momento.

Na determinação da taxa metabólica através da calorimetria direta, deve-se medir a quantidade de calor liberado do corpo em um *calorímetro* grande, especialmente construído para isso. O indivíduo é colocado em uma câmara de ar tão bem isolada que nenhum calor possa passar pelas suas paredes. O calor formado pelo corpo do indivíduo aquece o ar da câmara. Todavia, a temperatura do ar no interior da câmara é mantida em um nível constante, forçando-se o ar através de tubos imersos em um banho de

água fria. A taxa de calor ganho pelo banho de água, que pode ser medida com um termômetro preciso, é igual à taxa de calor que é liberado pelo corpo do indivíduo.

A calorimetria direta é fisicamente difícil de realizar, sendo somente utilizada para fins de pesquisa.

Calorimetria Indireta — “Energia Equivalente” do Oxigênio.

Uma vez que mais de 95% da energia despendida pelo corpo é derivada das reações do oxigênio com os diferentes alimentos, a taxa metabólica corporal total também pode ser calculada, com alto grau de precisão, a partir da taxa de utilização de oxigênio. Quando um litro de oxigênio é metabolizado com a glicose, 5,01 Calorias de energia são liberadas; quando metabolizado com amido, 5,06 Calorias são liberadas; com a gordura, 4,70 Calorias; e com as proteínas, 4,60 Calorias.

Utilizando estes números, é impressionante como são quase equivalentes as quantidades de energia liberadas por litro de oxigênio, a despeito do tipo de alimento que está sendo metabolizado. Em uma dieta comum, a *quantidade de energia liberada por litro de oxigênio usado pelo corpo é, em média, de 4,825 Calorias*. Isso é conhecido como *energia equivalente* do oxigênio. Utilizando essa energia equivalente, podemos calcular, com alto grau de precisão, a taxa de calor liberado pelo corpo a partir da quantidade de oxigênio utilizada em um dado período de tempo.

Se o indivíduo metabolizar apenas carboidratos durante o período de determinação da taxa metabólica, a quantidade calculada de energia liberada, com base no valor médio da energia equivalente do oxigênio (4,825 Calorias/L), poderia ser de não mais do que aproximadamente 4%. Ao contrário, se a pessoa obtiver a maior parte de sua energia das gorduras, o valor calculado será maior do que estes 4%.

Metabolismo Energético — Fatores que Influenciam o Débito Energético

Conforme discutido no Capítulo 71, a ingestão energética se equilibra com o débito de energia nos adultos sadios que conservam um peso corporal estável. Em uma dieta norte-americana comum, cerca de 45% da ingestão energética diária é proveniente dos carboidratos, 40% das gorduras, e 15% das proteínas. O débito energético também pode ser dividido em diversos componentes mensuráveis, incluindo a energia utilizada para (1) realizar as funções metabólicas essenciais do corpo (a taxa metabólica “basal”); (2) executar diversas atividades físicas; (3) digerir, absorver e processar os alimentos; e (4) manter a temperatura corporal.

Necessidades Energéticas Globais para as Atividades Diárias

Um homem mediano, que pese 70 quilogramas e que passe o dia inteiro deitado na cama, utiliza cerca de 1.650 Calorias de energia. O processo de ingerir e digerir o alimento eleva a quantidade de energia utilizada a cada dia em 200 Calorias adicionais ou mais, de modo que este mesmo homem, deitado na cama e ingerindo uma dieta razoável, exigirá uma ingestão dietética de cerca de 1.850 Calorias por dia. Se permanecer o dia todo sentado em uma cadeira, sem se exercitar, sua necessidade energética total atingirá de 2.000 a 2.250 Calorias. Portanto, a demanda energética diária para um homem muito sedentário, desempenhando somente as tarefas essenciais, é de, aproximadamente, 2.000 Calorias.

A quantidade de energia utilizada para realizar as atividades físicas diárias normalmente é cerca de 25% do gasto energético total, podendo variar acentuadamente nos diferentes indivíduos, dependendo do tipo e da quan-

tidade de atividade física. Por exemplo, subir escadas exige cerca de 17 vezes mais energia do que adormecer deitado na cama. Em geral, ao longo de um período de 24 horas, uma pessoa que realize um trabalho pesado pode atingir uma taxa máxima de utilização de energia da ordem de 6.000 a 7.000 Calorias, ou tanto quanto 3,5 vezes a energia utilizada em condições de nenhuma atividade física.

Taxa Metabólica Basal (TMB) — O Gasto Energético Mínimo para a Existência do Corpo

Mesmo quando uma pessoa se encontra em completo repouso, uma energia considerável é requerida para a realização de todas as reações químicas do corpo. Este nível mínimo de energia necessária para a existência é conhecido como *taxa metabólica basal* (TMB), sendo responsável por cerca de 50% a 70% de todo o gasto energético diário na maioria dos indivíduos sedentários (Fig. 72-3).

Uma vez que o nível de atividade física é altamente variável entre os diferentes indivíduos, a determinação da TMB fornece um meio útil de comparação entre a taxa metabólica de uma pessoa e a de outra. O método usual de aferição da TMB consiste em medir a taxa de utilização de oxigênio ao longo de um período de tempo sob as seguintes condições:

1. O indivíduo não deve ter ingerido alimentos por, pelo menos, 12 horas.
2. A TMB é determinada após uma noite de sono tranquilo.
3. Nenhuma atividade enérgica é realizada por, pelo menos, uma hora antes do teste.
4. Todos os fatores físicos e psíquicos que provoquem excitação devem ser eliminados.
5. A temperatura do ar deve ser confortável, situando-se entre 20°C e 26,5°C.
6. Nenhuma atividade física é permitida durante o teste.

A TMB normalmente varia entre 65 e 70 Calorias, em média, por hora, em um homem com uma média de peso de 70 quilogramas. Embora a maior parte da TMB seja tributável à atividade essencial do sistema nervoso central, coração, rins e outros órgãos, as *variações* da TMB entre os diferentes indivíduos relacionam-se, principalmente, às

diferenças na quantidade de músculo esquelético e ao tamanho corporal.

O músculo esquelético, mesmo em condições de repouso, é responsável por 20 a 30% da TMB. Por este motivo, a TMB normalmente é corrigida em função das diferenças do tamanho corporal, expressas como Calorias por hora por metro quadrado de área de superfície corporal, calculada a partir do peso e da altura. Os valores médios para homens e mulheres nas diferentes idades estão expostos na Figura 72-4.

Grande parte do declínio da TMB com o avançar da idade é provavelmente devido à perda de massa muscular e à sua substituição por tecido adiposo, que apresenta uma taxa metabólica mais baixa. Igualmente, as TMBs um pouco mais baixas entre as mulheres, se comparadas às dos homens, são devidas, em parte, ao seu menor percentual de massa muscular e à maior porcentagem de tecido adiposo. Porém, existem outros fatores que podem influenciar a TMB, como discutiremos em seguida.

O Hormônio Tireoidiano Aumenta a Taxa Metabólica. Quando a glândula tireóide secreta uma quantidade máxima de tiroxina, a taxa metabólica aumenta em 50 a 100% acima do normal. Inversamente, a perda completa da secreção tireoidiana reduz a taxa metabólica em 40 a 60% do normal. Conforme discutido no Capítulo 76, a tiroxina eleva a taxa das reações químicas de muitas células no corpo, aumentando, por conseguinte, a taxa metabólica. A adaptação da glândula tireóide — com secreção aumentada nos climas frios e diminuída nos quentes — contribui para as diferenças da TMB entre as pessoas que vivem em zonas geográficas diferentes; por exemplo, aqueles que vivem nas regiões árticas possuem uma TMB 10 a 20% mais elevada do que as pessoas que habitam as regiões tropicais.

O Hormônio Masculino Eleva a Taxa Metabólica. O hormônio sexual masculino, a testosterona, pode aumentar a taxa metabólica em cerca de 10 a 15%. Os hormônios sexuais femininos podem elevar um pouco a TMB, mas em geral não o bastante para que este aumento seja significativo. Grande parte do efeito do hormônio sexual masculino se relaciona ao seu efeito anabólico de aumento da massa muscular esquelética.

O Hormônio do Crescimento Aumenta a Taxa Metabólica. O hormônio do crescimento pode aumentar a taxa metabó-

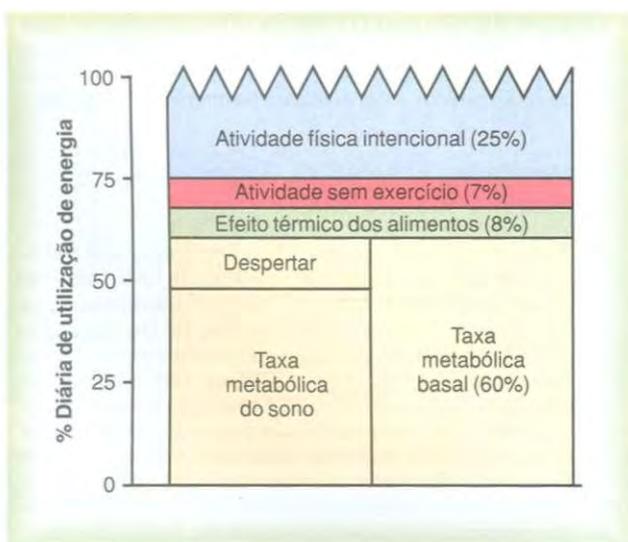


Figura 72-3

Componentes do gasto energético.

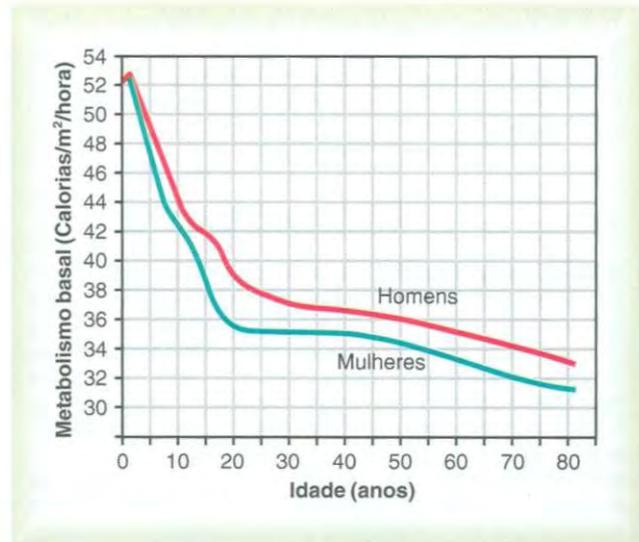


Figura 72-4

Taxas metabólicas basais normais, por sexo, nas diferentes idades.

lica em 15 a 20%, como resultado da estimulação direta do metabolismo celular.

A Febre Eleva a Taxa Metabólica. A febre, não importando a sua causa, aumenta as reações químicas corporais em cerca de 120%, em média, para cada 10°C de elevação na temperatura. Isso é discutido com maiores detalhes no Capítulo 73.

O Sono Diminui a Taxa Metabólica. A taxa metabólica cai em 10 a 15% abaixo dos níveis normais durante o sono. Esta queda se deve a dois fatores principais: (1) redução do tônus da musculatura esquelética durante o sono e (2) diminuição da atividade do sistema nervoso central.

A Desnutrição Reduz a Taxa Metabólica. A desnutrição prolongada pode reduzir a taxa metabólica em 20 a 30%, presumivelmente devido à pequena quantidade de substâncias alimentares nas células. Nos estágios finais de diversas condições patológicas, a inanição que acompanha a doença provoca uma acentuada redução da taxa metabólica, até um ponto em que a temperatura corporal pode cair vários graus, imediatamente antes do óbito.

Energia Usada nas Atividades Físicas

O fator que aumenta mais dramaticamente a taxa metabólica é o exercício intenso. Pequenos picos de contração muscular máxima em um único músculo podem liberar, por uns poucos segundos, até 100 vezes a sua quantidade normal de calor de repouso. No corpo inteiro, o exercício muscular máximo pode aumentar a produção global de calor corporal, por uns poucos segundos, em cerca de 50 vezes o normal, ou algo em torno de 20 vezes o normal para um exercício constante em um indivíduo bem treinado.

A Tabela 72-1 exhibe o gasto energético durante os diferentes tipos de atividade física para um homem de 70 quilogramas. Devido à grande variação da quantidade de atividade física entre os indivíduos, este componente do gasto energético constitui o principal motivo para as diferenças de ingestão calórica necessárias à manutenção do equilíbrio energético. Todavia, nos países industrializados em que a oferta de alimentos é abundante, como nos Estados Unidos, a ingestão calórica periodicamente excede o gasto energético, e este excesso de energia é armazenado principalmente como gordura. Isso

Tabela 72-1

Gasto Energético Durante os Diferentes Tipos de Atividades para um Homem de 70 Quilogramas

Tipo de Atividade	Calorias por Hora
Dormindo	65
Acordado, permanecendo deitado	77
Sentado em repouso	100
De pé, relaxado	105
Vestir-se e despir-se	118
Datilografar rapidamente	140
Caminhar vagarosamente (3,2 quilômetros por hora)	200
Carpintaria, metalurgia, pintura industrial	240
Serrar madeira	480
Nadar	500
Correr (8 quilômetros por hora)	570
Subir escadas rapidamente	1100

Extraída de dados compilados pelo Professor M. S. Rose.

realça a importância da manutenção de um patamar individual de atividade física a fim de prevenir o excesso de armazenamento gorduroso e a obesidade.

Mesmo nos indivíduos sedentários que executam pouco ou nenhum exercício diário ou atividade física, uma quantidade significativa de energia é despendida na atividade física espontânea, necessária à manutenção do tônus muscular, da postura corporal e de outras atividades que não constituem exercícios, tais como “ficar preocupado”. Em conjunto, essas atividades que não constituem exercícios são responsáveis por cerca de 7% do gasto energético diário de uma pessoa.

Energia Utilizada no Processamento dos Alimentos — Efeito Termogênico dos Alimentos

Após a ingestão uma refeição, a taxa metabólica aumenta, como resultado das diferentes reações químicas associadas à digestão, absorção e armazenamento dos alimentos no corpo. Isso é conhecido como o *efeito termogênico dos alimentos*, devido ao fato de que esses processos exigem energia e geram calor.

Após uma refeição que contenha grandes quantidades de carboidratos ou gorduras, a taxa metabólica normalmente aumenta em cerca de 4%. Contudo, após uma refeição rica em proteínas, a taxa metabólica normalmente começa a se elevar dentro de uma hora, alcançando um máximo de 30% acima do normal e assim permanecendo por 3 a 12 horas. Este efeito das proteínas sobre a taxa metabólica é conhecido como *ação dinâmica específica das proteínas*. O efeito termogênico dos alimentos é responsável por 8% do gasto energético diário na maioria das pessoas.

Energia Utilizada na Termogênese Não Provocada por Calafrios — Papel da Estimulação Simpática

Embora a atividade física e o efeito termogênico dos alimentos provoquem a liberação de calor, estes mecanismos não têm como objetivo, primariamente, a regulação da temperatura corporal. Os calafrios fornecem um meio regulado de produção de calor através do aumento da atividade muscular em resposta ao estresse do frio, conforme discutido no Capítulo 73. Um outro mecanismo, a *termogênese não provocada por calafrios*, também pode produzir calor em resposta ao estresse do frio. Este tipo de termogênese é estimulado pela ativação do sistema nervoso simpático, que libera norepinefrina e epinefrina, as quais, por sua vez, aumentam a atividade metabólica e a geração de calor.

Em certos tipos de tecido adiposo, conhecidos como *gordura marrom*, a estimulação nervosa simpática provoca a liberação de grandes quantidades de calor. Este tipo de gordura contém grande número de mitocôndrias e pequenos glóbulos de gordura, em vez de um grande glóbulo. Nessas células, o processo de fosforilação oxidativa mitocondrial é principalmente “desacoplado”. Isto é, quando as células são estimuladas pelos nervos simpáticos, a mitocôndria produz uma grande quantidade de calor mas quase nenhum ATP, de modo que quase toda a energia oxidativa liberada se transforma imediatamente em calor.

Um neonato possui um número considerável de células gordurosas marrons e a estimulação simpática máxima pode aumentar o metabolismo da criança em mais de 100%. A magnitude desse tipo de termogênese em um ser humano adulto, que virtualmente não possui nenhuma gordura marrom, provavelmente é menor que 15%, em-

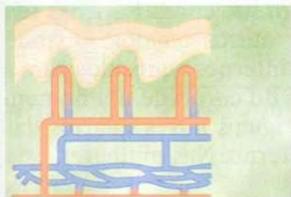
bora isso possa aumentar significativamente após a adaptação ao frio.

A termogênese não provocada por calafrios também pode servir como um tampão contra a obesidade. Estudos recentes indicam que a atividade do sistema nervoso simpático está aumentada nas pessoas obesas que apresentam um excesso persistente de ingesta calórica. O mecanismo responsável pela ativação simpática entre os obesos é incerto, mas pode ser parcialmente mediado através dos efeitos da elevação da leptina, que ativa os neurônios da pró-opiomelanocortina no hipotálamo. A estimulação simpática, pelo aumento da termogênese, ajuda a limitar o excesso de ganho ponderal.

Referências

- Argyropoulos G, Harper ME: Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol* 92:2187, 2002.
- Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84:277, 2004.
- Chakravarthy MV, Booth FW: Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 96:3, 2004.
- Evans RM, Barish GD, Wang YX: PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 10:355, 2004.
- Levine JA: Nonexercise activity thermogenesis (NEAT): environment and biology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E675, 2004.
- Livingstone MB, Black AE: Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr* 133(Suppl 3):895S, 2003.
- Lowell BB, Bachman ES: Beta-adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. *J Biol Chem* 278:29385, 2003.
- Morrison SF: Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis. *News Physiol Sci* 19:67, 2004.
- National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm>
- Robidoux J, Martin TL, Collins S: Beta-adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: a family affair. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:297, 2004.
- Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, et al: The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes* 53(Suppl 1):S130, 2004.
- Seals DR, Bell C: Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes* 53:276, 2004.
- Silva JE: The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* 139:205, 2003.
- van Marken Lichtenbelt WD, Daanen HA: Cold-induced metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:469, 2003.
- Westerterp KR: Limits to sustainable human metabolic rate. *J Exp Biol* 204:3183, 2001.
- Westerterp KR: Impacts of vigorous and non-vigorous activity on daily energy expenditure. *Proc Nutr Soc* 62:645, 2003.
- Wilson MM, Morley JE: Aging and energy balance. *J Appl Physiol* 95:1728, 2003.
- Winder WW: Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 91:1017, 2001.
- Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81:1097, 2001.

Temperatura Corporal, Regulação da Temperatura e Febre



Temperaturas Corporais Normais

Temperatura Central e Temperatura Cutânea. A temperatura dos tecidos profundos do corpo — o “centro” do corpo — permanece em níveis bastante constantes, dentro de $\pm 1^\circ\text{F}$ ($\pm 0,6^\circ\text{C}$), dia após dia, exceto quando uma pessoa desenvolve uma doença febril. Na verdade,

uma pessoa nua pode ser exposta a temperaturas que variam de 13°C a 60°C no ar *seco* e ainda manter uma temperatura central quase constante. Os mecanismos para a regulação da temperatura corporal representam um belo sistema de controle. O propósito deste capítulo é discutir este sistema e como ele opera na saúde e na doença.

A *temperatura da pele*, em contraste com a *temperatura central*, se eleva e diminui de acordo com a temperatura ao seu redor. A temperatura da pele é a temperatura que importa quando nos referimos à capacidade de um indivíduo perder calor para o ambiente.

Temperatura Central Normal. Nenhuma temperatura central pode ser considerada normal, pois as mensurações feitas em várias pessoas saudáveis demonstraram uma *variação* de temperaturas normais aferidas oralmente, como demonstrado na Figura 73-1, de menos de 97°F (36°C) a temperaturas superiores a $99,5^\circ\text{F}$ ($37,5^\circ\text{C}$). A temperatura central média normal geralmente é considerada entre $36,5^\circ$ e 37°C , quando mensurada por via oral, e aproximadamente $0,6^\circ\text{C}$ mais alta, quando mensurada por via retal.

A temperatura corporal se eleva durante o exercício e varia com as temperaturas extremas do ambiente, porque os mecanismos regulatórios da temperatura não são perfeitos. Quando um calor excessivo é produzido no corpo pelo exercício vigoroso, a temperatura pode se elevar temporariamente para até $38,3^\circ$ a 40°C . Inversamente, quando o corpo é exposto ao frio extremo, a temperatura geralmente pode cair a valores abaixo de $36,6^\circ\text{C}$.

A Temperatura Corporal é Controlada pelo Equilíbrio entre a Produção e a Perda de Calor

Quando a velocidade de produção de calor no corpo é superior à velocidade da perda de calor, o calor se acumula no corpo e a temperatura corporal se eleva. Inversamente, quando a perda de calor é maior, tanto o calor corporal como a temperatura corporal diminuem. Grande parte do restante deste capítulo trata deste equilíbrio entre a produção e a perda de calor, além dos mecanismos através dos quais o corpo controla cada um destes.

Produção de Calor

A produção de calor é um dos principais produtos finais do metabolismo. No Capítulo 72, que resume a energética corporal, discutimos os diferentes fatores que determinam a taxa de produção de calor, chamada de *taxa metabólica do organismo*. Os fatores envolvidos mais importantes são novamente listados aqui: (1) taxa do meta-

bolismo basal de todas as células do corpo; (2) taxa extra de metabolismo causada pela atividade muscular, incluindo as contrações musculares causadas pelo calor; (3) metabolismo extra causado pelo efeito da tiroxina (e, em menor grau, por outros hormônios, como o hormônio do crescimento e a testosterona) sobre as células; (4) metabolismo extra causado pelo efeito da epinefrina, norepinefrina e pela estimulação simpática sobre as células; (5) metabolismo extra causado pelo próprio aumento da atividade química das células, especialmente quando a temperatura da célula se eleva; e (6) metabolismo extra, necessário para digestão, absorção e armazenagem de alimentos (efeito termogênico dos alimentos).

Perda de Calor

Grande parte do calor produzido pelo corpo é gerado nos órgãos profundos, especialmente no fígado, cérebro e coração, e nos músculos esqueléticos durante o exercício.



Figura 73-1

Varição estimada da temperatura "central" em uma pessoa normal. (Redesenhada de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948.)

A seguir, este calor é transferido dos órgãos e tecidos profundos para a pele, onde ele é perdido para o ar e para o meio ambiente. Portanto, a velocidade de perda de calor é determinada quase completamente por dois fatores: (1) a velocidade de condução do calor de onde ele é produzido no centro do corpo até a pele e (2) a velocidade de transferência do calor entre a pele e o meio ambiente. Começaremos discutindo o sistema que isola a região central do corpo da superfície da pele.

Sistema de Isolamento do Corpo

A pele, os tecidos subcutâneos e especialmente o tecido adiposo atuam em conjunto como isolantes do corpo. O tecido adiposo é importante porque conduz apenas *um terço* do calor conduzido por outros tecidos. Quando nenhum sangue flui dos órgãos internos aquecidos para a pele, as propriedades isolantes do corpo de um homem normal são aproximadamente iguais a três quartos das propriedades isolantes de um terno. Nas mulheres, este isolamento é ainda melhor.

O isolamento por debaixo da pele é um meio eficiente de manter a temperatura central interna normal, mesmo que a temperatura da pele se aproxime da temperatura do ambiente.

O Fluxo Sangüíneo do Centro do Corpo para a Pele é Responsável pela Transferência de Calor

Vasos sangüíneos estão profusamente distribuídos por debaixo da pele. Especialmente importante é um plexo venoso contínuo que é suprido pelo influxo de sangue dos capilares da pele, demonstrado na Figura 73-2. Nas áreas mais expostas do corpo — mãos, pés e orelhas — o sangue também é suprido por *anastomoses arteriovenosas*.

A velocidade do fluxo sangüíneo no plexo venoso da pele pode variar tremendamente — de valores próximos a zero até cerca de 30% do débito cardíaco. Uma alta velocidade de fluxo na pele faz com que o calor seja conduzido do centro do corpo para a pele com grande eficiência, enquanto a redução na velocidade do fluxo para a pele pode diminuir a condução do calor do centro do corpo para valores bastante baixos.

A Figura 73-3 demonstra quantitativamente o efeito da temperatura do ar ambiente sobre a condutância de calor do centro para a superfície da pele e depois a condu-

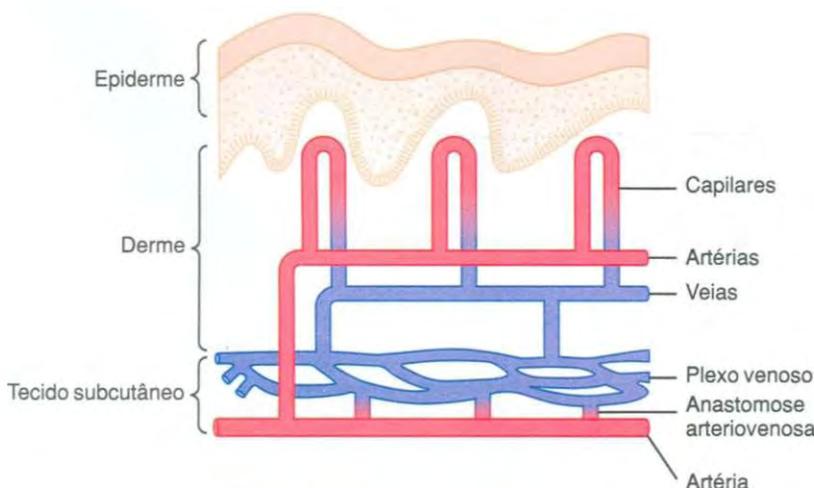


Figura 73-2

Circulação da pele.

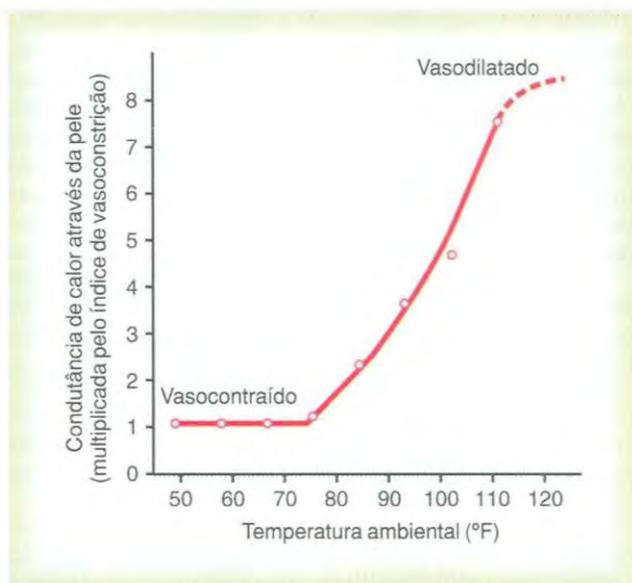


Figura 73-3

Efeito das alterações na temperatura ambiente sobre a condutância do calor do centro do corpo para a superfície da pele. (Modificada de Benzinger TH: *Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology*. New York: Dowden, Hutchinson & Ross, 1980.)

tância para o ar, demonstrando um aumento de aproximadamente oito vezes na condutância do calor entre o estado com vasoconstrição total e o estado de vasodilatação total.

Portanto, a pele constitui-se num sistema controlado de “radiador de calor” eficiente, e o fluxo de sangue para a pele é o mecanismo mais eficaz para a transferência de calor do centro do corpo para a pele.

Controle da Condução do Calor para a Pele pelo Sistema Nervoso Simpático. A condução de calor para a pele pelo sangue é controlada pelo grau de vasoconstrição das arteríolas e das anastomoses arteriovenosas que suprem sangue para os plexos venosos da pele. Esta vasoconstrição é controlada quase completamente pelo sistema nervoso simpático em resposta às alterações na temperatura central do corpo e alterações na temperatura ambiente. Este fenômeno é discutido no capítulo juntamente com o controle da temperatura corporal pelo hipotálamo.

Física Básica de como o Calor é Perdido pela Superfície Cutânea

Os diversos métodos através dos quais o calor é perdido pela pele para o meio ambiente são demonstrados na Figura 73-4. Eles incluem a *irradiação*, a *condução* e a *evaporação*, que são explicadas a seguir.

Irradiação. Como mostrado na Figura 73-4, em uma pessoa desnuda sentada dentro de uma sala com temperatura normal, aproximadamente 60% da perda total de calor se dá por irradiação.

A perda de calor por meio de irradiação se dá na forma de raios de calor infravermelhos, um tipo de onda eletromagnética. A maior parte dos raios infravermelhos que se irradiam do corpo apresenta comprimentos de onda

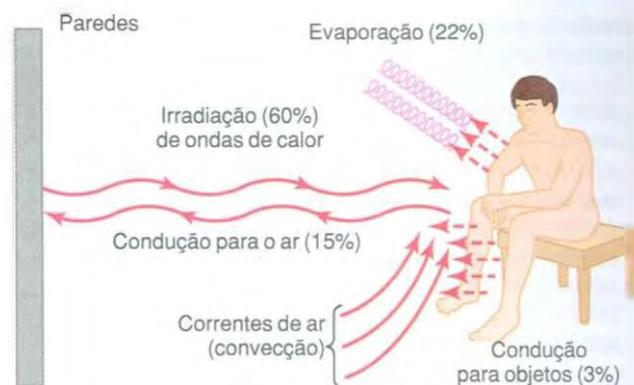


Figura 73-4

Mecanismos de perda de calor pelo corpo.

entre 5 e 20 micrômetros, 10 a 30 vezes o comprimento de onda dos raios de luz. Todos os objetos que não apresentem uma temperatura de zero absoluto irradiam tais raios. O corpo humano irradia os raios de calor em todas as direções. Os raios de calor também são irradiados pelas paredes e por outros objetos na sala, na direção do corpo. Se a temperatura do corpo é maior do que a temperatura do ambiente, uma maior quantidade de calor é irradiada do corpo do que a que é irradiada para o corpo.

Condução. Como demonstrado na Figura 73-4, somente diminutas quantidades de calor, aproximadamente 3%, são perdidas pelo corpo através da condução direta a partir da superfície corporal para *objetos sólidos*, como uma cadeira ou uma cama. A perda de calor pela *condução para o ar*, entretanto, representa uma proporção considerável da perda de calor do corpo (aproximadamente 15%), mesmo em condições normais.

Deve ser lembrado que o calor na verdade é a energia cinética do movimento molecular, e que as moléculas da pele são submetidas a um movimento vibratório contínuo. Grande parte da energia deste movimento pode ser transferida para o ar se este for mais frio do que a pele, aumentando desta forma a velocidade de movimento das moléculas do ar. Assim que a temperatura do ar adjacente à pele se iguala com a temperatura da pele, não ocorre mais perda de calor através deste mecanismo, pois agora uma quantidade igual de calor é conduzida do ar para o corpo. Portanto, a condução de calor do corpo para o ar é autolimitada, *a menos que o ar aquecido se mova para longe da pele*, de modo que um novo ar, não aquecido, seja continuamente trazido para o contato com a pele, um fenômeno denominado *convecção do ar*.

Convecção. A remoção do calor do corpo pela convecção de correntes aéreas é comumente denominada *perda de calor por convecção*. Na verdade, o calor primeiro deve ser *conduzido* para o ar e depois removido pela convecção das correntes de ar.

Uma pequena quantidade de convecção quase sempre ocorre ao redor do corpo devido à tendência de o ar adjacente à pele se elevar conforme ele se torna aquecido. Portanto, em uma pessoa desnuda sentada em uma sala confortável sem um movimento acentuado de ar, aproximadamente 15% de sua perda total de calor ocorre pela

condução para o ar e depois pela convecção do ar para longe do corpo.

Efeito Resfriador do Vento. Quando o corpo é exposto ao vento, a camada de ar imediatamente adjacente à pele é substituída por ar novo com uma velocidade muito maior do que a normal, e a perda de calor por convecção aumenta proporcionalmente. O efeito resfriador do vento em baixas velocidades é proporcional à *raiz quadrada da velocidade do vento*. Por exemplo, um vento de 6,44 quilômetros (4 milhas) por hora é duas vezes mais eficiente para resfriamento do que um vento de 1,61 quilômetros (1 milha) por hora.

Condução e Convecção do Calor por uma Pessoa Suspensa na Água. A água possui um calor específico centenas de vezes superior ao do ar, de modo que cada unidade de água adjacente à pele pode absorver uma quantidade muito maior de calor do que o ar. Além disso, a condutividade do calor na água é muito grande em comparação com a do ar. Conseqüentemente, é impossível para o corpo formar uma “zona de isolamento”, como ocorre no ar. Portanto, a velocidade de perda de calor para a água geralmente é muito superior à velocidade de perda de calor para o ar.

Evaporação. Quando a água evapora da superfície corporal, 0,58 Caloria (quilocaloria) de calor é perdida por cada grama de água que evapora. Mesmo quando uma pessoa não está suando, a água ainda evapora *insensivelmente* a partir da pele e dos pulmões em um índice de 600 a 700 ml/dia. Isto causa uma perda contínua de calor numa taxa de 16 a 19 Calorias por hora. Esta evaporação insensível através da pele e dos pulmões não pode ser controlada por propósitos de regulação da temperatura, pois resulta de uma difusão contínua de moléculas de água através da pele e das superfícies respiratórias. Entretanto, a perda de calor por *evaporação do suor* pode ser controlada pela regulação da taxa da sudorese, que é discutida adiante neste capítulo.

A Evaporação é um Mecanismo de Resfriamento Necessário em Temperaturas do Ar Muito Altas. Sempre que a temperatura da pele é superior à temperatura do ambiente, o calor pode ser eliminado por irradiação e condução. Mas quando a temperatura do ambiente se torna superior à da pele, ao invés de perder calor, o corpo ganha calor, tanto por irradiação como por condução. Sob essas circunstâncias, *o único meio de o corpo perder calor é através da evaporação*.

Portanto, qualquer coisa que impeça uma evaporação adequada quando a temperatura do ambiente é maior do que a da pele irá elevar a temperatura interna. Isto ocorre ocasionalmente em seres humanos que nascem com a ausência congênita das glândulas sudoríparas. Essas pessoas podem viver em temperaturas frias da mesma forma que pessoas normais, mas provavelmente morrerão pelo calor em zonas tropicais, pois sem o sistema de refrigeração evaporativo, eles não poderão se proteger contra uma elevação da temperatura corporal quando a temperatura ambiente for maior que a do corpo.

Efeito das Roupas sobre a Perda de Calor por Condução. As roupas aprisionam o ar próximo à pele nas fibras dos tecidos, aumentando a espessura da também chamada *zona*

privada de ar adjacente à pele e diminuindo o fluxo das correntes de convecção do ar. Conseqüentemente, a velocidade de perda de calor do corpo por condução e convecção diminui bastante. Um conjunto de roupas comuns diminui a velocidade de perda de calor em aproximadamente a metade daquela de um corpo desnudo, mas um tipo de roupa especial para o frio, como o utilizado nas regiões árticas, pode diminuir essa perda de calor para até um sexto.

Aproximadamente a metade do calor transmitido da pele para as roupas é irradiada para os tecidos em vez de ser conduzida através do pequeno espaço interveniente. Portanto, o revestimento interno das roupas com uma fina camada de ouro, que reflete o calor irradiante de volta para o corpo, torna as propriedades isolantes das roupas ainda mais eficazes. Com o uso dessa técnica, as roupas para uso no ártico podem diminuir em aproximadamente a metade de seu peso.

A eficiência de uma roupa na manutenção da temperatura corporal se perde quase completamente quando esta se torna úmida, porque a alta condutividade da água aumenta a velocidade de transmissão do calor através das roupas em 20 vezes ou mais. Portanto, um dos fatores mais importantes para a proteção do corpo contra o frio nas regiões árticas é o extremo cuidado contra o umedecimento das roupas. Na verdade, deve-se tomar cuidado para evitar o calor excessivo mesmo que temporário, pois a sudorese em contato com o tecido faz com que as roupas fiquem menos eficientes como isolantes.

Sudorese e Sua Regulação pelo Sistema Nervoso Autônomo

A estimulação dá área pré-óptica-hipotalâmica anterior do cérebro provoca sudorese tanto eletricamente como por excesso de calor. Os impulsos neurais oriundos dessa área que causam sudorese são transmitidos por vias autônomas para a medula espinhal e depois, através do simpático, para a pele em todas as partes do corpo.

Deve ser lembrado, da discussão sobre o sistema nervoso autônomo no Capítulo 60, que as glândulas sudoríparas são inervadas por fibras nervosas *colinérgicas* (fibras que secretam acetilcolina, mas que cursam pelos nervos simpáticos juntamente com as fibras adrenérgicas). Essas glândulas também podem ser estimuladas, em certo grau, pela epinefrina ou pela norepinefrina que circulam no sangue, mesmo que as glândulas propriamente ditas não tenham inervação adrenérgica. Isso é importante durante o exercício, quando esses hormônios são secretados pela medula adrenal e o corpo precisa perder quantidades excessivas de calor produzido pelos músculos em atividade.

Mecanismo da Secreção do Suor. Na Figura 73-5, a glândula sudorípara é demonstrada como uma estrutura tubular que consiste em duas partes: (1) uma *porção enovelada* subdérmica profunda que secreta o suor, e (2) um *ducto* que passa através da derme e epiderme da pele. Assim como para outras glândulas, a porção secretória da glândula sudorípara secreta um líquido chamado de *secreção primária* ou *secreção precursora*; as concentrações dos constituintes do líquido são modificadas durante sua passagem pelo ducto.

A secreção precursora é um produto secretório ativo das células epiteliais que revestem a porção enovelada da glândula sudorípara. Fibras nervosas simpáticas coliné-

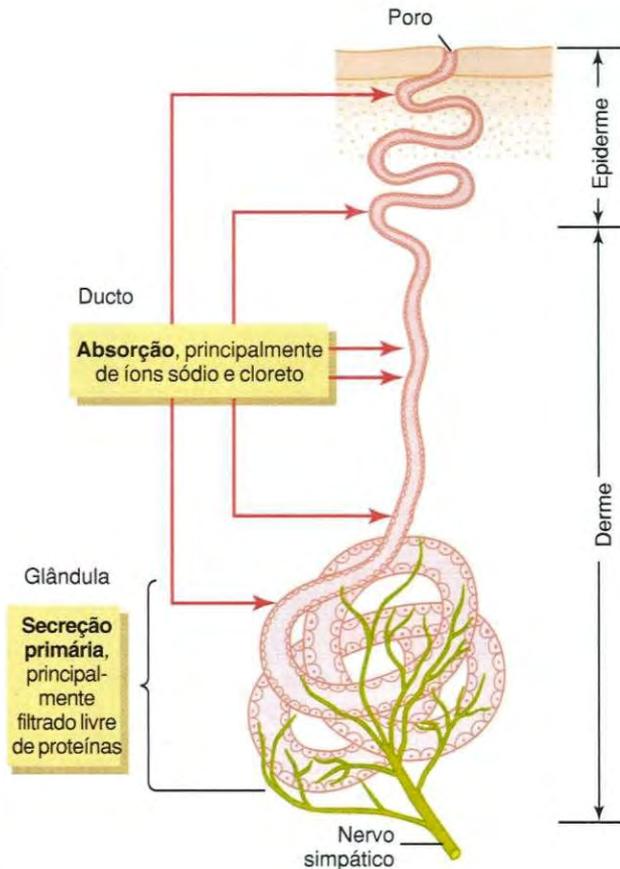


Figura 73-5

A glândula sudorípara é inervada por um nervo simpático que secreta acetilcolina. Uma *secreção primária livre de proteínas* é formada pela porção glandular, mas grande parte dos eletrólitos é reabsorvida no ducto, sendo expelida uma secreção aquosa e diluída.

gicas que terminam sobre ou próximo às células da glândula desencadeiam a secreção.

A composição da secreção precursora é similar à do plasma, exceto por não conter as proteínas plasmáticas. A concentração de sódio é de aproximadamente 142 mEq/l, e a de cloreto é cerca de 104 mEq/l, com concentrações muito menores de outros solutos do plasma. Conforme essa solução precursora flui através do ducto da glândula, ela se modifica pela reabsorção de grande parte dos íons sódio e íons cloreto. A magnitude dessa reabsorção depende da taxa de sudorese, como descrito adiante.

Quando as glândulas sudoríparas são levemente estimuladas, o líquido precursor passa lentamente através do ducto. Nestes casos, essencialmente todos os íons sódio e íons cloreto são reabsorvidos, e a concentração de cada um desses constituintes cai para aproximadamente 5 mEq/l. Isto reduz a pressão osmótica do suor para um nível em que grande parte da água também é reabsorvida, concentrando ainda mais os outros constituintes. Portanto, em baixos índices de sudorese, constituintes como uréia, ácido láctico e íons potássio geralmente estão bastante concentrados.

Inversamente, quando as glândulas sudoríparas são intensamente estimuladas pelo sistema nervoso simpático, uma grande quantidade de secreção precursora é for-

mada, e o ducto pode reabsorver somente um pouco mais da metade do cloreto de sódio; as concentrações de sódio e de íons cloreto então atingem (em uma pessoa *não aclimatada*) um máximo de 50 a 60 mEq/l, um pouco menos da metade da concentração no plasma. Além disso, o suor flui através dos túbulos glandulares tão rapidamente que pouca água é reabsorvida. Portanto, os outros constituintes dissolvidos no suor têm sua concentração moderadamente elevada — a uréia aproximadamente duas vezes à encontrada no plasma, o ácido láctico cerca de quatro vezes, e o potássio aproximadamente 1,2 vez.

Existe uma perda significativa de cloreto de sódio no suor de uma pessoa não aclimatada ao calor. Observa-se uma perda muito menor de eletrólitos, a despeito da maior capacidade de sudorese, depois que a pessoa está aclimatada, como será descrito a seguir.

Aclimação do Mecanismo de Sudorese ao Calor — O Papel da Aldosterona. Apesar de uma pessoa normal, não aclimatada, raramente produzir mais de 1 litro de suor por hora, quando esta pessoa é exposta ao tempo quente durante uma a seis semanas, ela começa a suar de modo mais profuso, geralmente aumentando a produção de suor para 2 a 3 litros por hora. A evaporação desta quantidade de suor pode remover o calor do corpo em uma velocidade *mais de 10 vezes* superior à taxa basal normal de produção de calor. Esta maior efetividade do mecanismo do suor é causada por uma alteração nas glândulas sudoríparas internas para aumentar sua capacidade de produção de suor.

Também associada à aclimação está uma maior diminuição na concentração de cloreto de sódio no suor, o que permite uma conservação progressivamente melhor do sal corporal. Grande parte deste efeito é causada pela *secreção aumentada de aldosterona* pelas glândulas adrenocorticais, o que resulta de uma leve diminuição na concentração de cloreto de sódio no líquido extracelular e no plasma. Uma *pessoa não aclimatada* que sua profusamente em geral perde de 15 a 30 gramas de sal a cada dia durante os primeiros dias. Depois de 4 a 6 semanas de aclimação, a perda geralmente é de três a cinco gramas por dia.

Perda de Calor pela Respiração Ofegante (Arquejo)

Muitos animais inferiores têm pouca capacidade de perder calor a partir das superfícies corporais, por dois motivos: (1) as superfícies geralmente estão cobertas por pêlos e (2) a pele da maioria dos animais inferiores não possui glândulas sudoríparas, o que impede grande parte da perda evaporativa de calor pela pele. Um mecanismo substituto, o mecanismo do *arquejo*, é utilizado por muitos animais como um meio de dissipação do calor.

O fenômeno do arquejo é “acionado” pelos centros termorreguladores do cérebro. Ou seja, quando o corpo fica superaquecido, o hipotálamo inicia sinais neurogênicos para diminuir a temperatura corporal. Um desses sinais desencadeia a respiração ofegante. O arquejo, de fato, é controlado por um *centro do arquejo* que está associado ao centro respiratório pneumotácico localizado na ponte.

Quando um animal fica ofegante, ele respira mais rapidamente, de modo que grandes quantidades de ar novo do exterior entram em contato com as porções superiores das passagens respiratórias; isto resfria o sangue nas mucosas

respiratórias como resultado da evaporação do ar nas superfícies mucosas, especialmente a evaporação da saliva da língua. Ainda assim, o arquejo não aumenta a ventilação alveolar acima do necessário para o controle adequado dos gases sanguíneos, uma vez que cada ciclo respiratório é muito superficial; portanto, grande parte do ar que entra nos alvéolos é ar do espaço morto oriundo principalmente da traquéia, e não da atmosfera.

Regulação da Temperatura Corporal — o Papel do Hipotálamo

A Figura 73-6 mostra o que acontece com a temperatura “central” em uma pessoa desnuda após algumas horas de exposição ao ar *seco* variando de 30° a 160°F (–1° a 71°C). As dimensões precisas dessa curva dependem do movimento do ar causado pelo vento, da quantidade de umidade do ar, e mesmo da natureza do meio ambiente. Em geral, uma pessoa desnuda no ar seco com temperatura entre 55° e 130°F (13° a 54,5°C) é capaz de manter a temperatura central normal algumas vezes entre 97° e 100°F (36,1° a 37,8°C).

A temperatura do corpo é regulada quase completamente por mecanismos de *feedback* neurais, e quase todos esses mecanismos operam através de *centros regulatórios da temperatura* localizados no *hipotálamo*. Para que esses mecanismos de *feedback* operem, deve haver detectores de temperatura para determinar quando a temperatura do corpo está muito alta ou muito baixa.

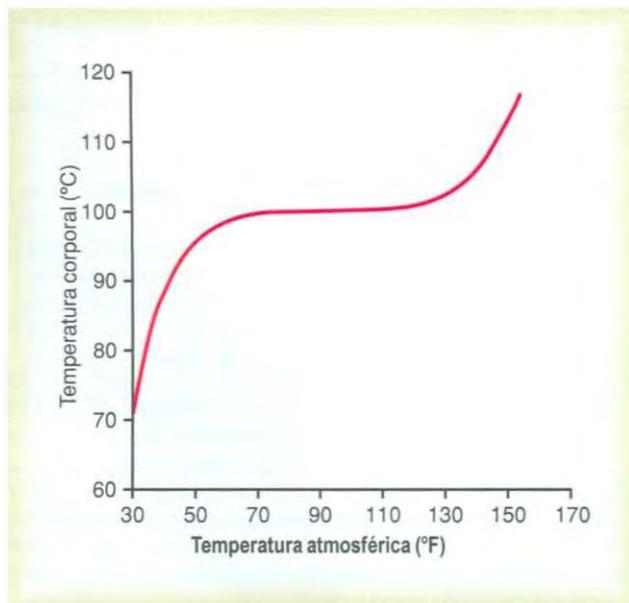


Figura 73-6

Efeito das temperaturas atmosféricas altas e baixas de várias horas de duração sobre a temperatura corporal “central”. Observe que a temperatura corporal interna permanece estável a despeito de amplas alterações na temperatura atmosférica.

O Papel da Área Pré-óptica-hipotalâmica Anterior na Detecção Termostática da Temperatura

Experiências foram realizadas, nas quais pequenas áreas do cérebro de um animal foram aquecidas ou resfriadas com o uso de um *termódio*. Este pequeno instrumento semelhante a uma agulha é aquecido eletricamente ou pela passagem em água quente, ou é resfriado com água fria. As principais áreas do cérebro onde o calor ou o frio do termódio afetam o controle da temperatura corporal são os núcleos pré-óptico e hipotalâmico anterior do hipotálamo.

Utilizando o termódio, concluiu-se que a área pré-óptica-hipotalâmica contém grandes números de neurônios sensíveis ao calor, bem como cerca de um terço de neurônios sensíveis ao frio. Acredita-se que esses neurônios atuem como sensores de temperatura para o controle da temperatura corporal. Os neurônios sensíveis ao calor aumentam seu índice de disparos entre 2 e 10 vezes em resposta a um aumento de 10°C na temperatura corporal. Os neurônios sensíveis ao frio, por sua vez, aumentam seu índice de disparos quando a temperatura corporal cai.

Quando a área pré-óptica é aquecida, a pele de todo o corpo imediatamente inicia uma sudorese profusa, enquanto os vasos sanguíneos da pele de todo o corpo se dilatam enormemente. Essa é uma reação imediata que causa perda de calor, ajudando a temperatura corporal a retornar aos níveis normais. Além disso, qualquer excesso de produção de calor corporal é inibido. Portanto, está claro que a área pré-óptica-hipotalâmica possui a capacidade de funcionar como um centro de controle termostático da temperatura corporal.

Detecção da Temperatura por Receptores na Pele e nos Tecidos Corporais Profundos

Apesar de os sinais gerados pelos receptores de temperatura do hipotálamo serem extremamente poderosos no controle da temperatura corporal, os receptores em outras partes do corpo desempenham papéis adicionais na regulação da temperatura. Isto é especialmente verdadeiro quando se trata dos receptores de temperatura na pele e em alguns tecidos profundos específicos do corpo.

Também deverá ser lembrado, da discussão sobre receptores sensoriais no Capítulo 48, que a pele é dotada de receptores para o *frio* e para o *calor*. Existem muito mais receptores para o frio do que para o calor — de fato, 10 vezes mais em várias partes da pele. Portanto, a detecção periférica da temperatura diz respeito principalmente à detecção de temperaturas mais frias, ao invés das temperaturas quentes.

Quando a pele é resfriada pelo corpo inteiro, efeitos reflexos imediatos são evocados e começam a aumentar a temperatura corporal de várias formas: (1) gerando um forte estímulo para causar calafrios, com um aumento resultante na taxa de produção de calor corporal; (2) pela inibição do processo da sudorese, se este estiver ocorrendo; e (3) promovendo a vasoconstrição da pele para diminuir a perda de calor corporal pela pele.

Os receptores corporais profundos são encontrados principalmente na *medula espinhal*, nas *vísceras abdominais* e dentro ou ao redor das *grandes veias* na região superior do abdome e do tórax. Esses receptores profundos atuam diferentemente dos receptores da pele, pois eles são expostos à temperatura central do corpo, em vez da

temperatura da superfície corporal. Além disso, como os receptores de temperatura da pele, eles detectam principalmente o frio, ao invés do calor. É provável que tanto os receptores da pele como os receptores profundos do corpo se destinem à prevenção contra a *hipotermia*, ou seja, impedir uma baixa temperatura corporal.

O Hipotálamo Posterior Integra os Sinais Sensoriais da Temperatura Central e Periférica

Mesmo que muitos dos sinais sensoriais para a temperatura surjam nos receptores periféricos, esses sinais contribuem para o controle da temperatura corporal principalmente através do hipotálamo. A área do hipotálamo que eles estimulam está localizada bilateralmente no hipotálamo posterior, aproximadamente no nível dos corpos mamilares. Os sinais sensoriais de temperatura da área pré-óptica-hipotalâmica anterior também são transmitidos para esta área no hipotálamo posterior. Aqui, os sinais da área pré-óptica e os sinais de outros locais do corpo são combinados e integrados para controlar as reações de produção e de conservação de calor do corpo.

Mecanismos Efetores Neurais Que Diminuem ou Aumentam a Temperatura Corporal

Quando os centros de temperatura hipotalâmicos detectam que a temperatura do organismo está muito alta ou muito baixa, eles instituem os procedimentos apropriados para a diminuição ou elevação da temperatura. O leitor provavelmente está familiarizado com a maioria desses procedimentos devido à sua experiência pessoal, mas as características especiais são as seguintes.

Mecanismos de Diminuição da Temperatura Quando o Corpo Está Muito Quente

O sistema de controle da temperatura utiliza três importantes mecanismos para reduzir o calor do corpo quando a temperatura corporal é muito elevada:

1. *Vasodilatação dos vasos sanguíneos cutâneos.* Em quase todas as áreas do corpo, os vasos sanguíneos da pele se dilatam intensamente. Esta dilatação é causada pela inibição dos centros simpáticos no hipotálamo posterior que causam a vasoconstrição. A dilatação total pode aumentar a taxa de transferência de calor para a pele em até oito vezes.
2. *Sudorese.* O efeito do aumento da temperatura corporal sobre a sudorese é demonstrado pela curva azul na Figura 73-7, que mostra uma elevação súbita na taxa de perda de calor evaporativo resultante da sudorese quando a temperatura central do corpo se eleva acima do nível crítico de 37°C. Um aumento adicional de 1°C na temperatura corporal causa uma sudorese suficiente para remover 10 vezes a taxa basal de produção de calor pelo corpo.
3. *Diminuição na produção de calor.* Os mecanismos que causam o excesso de produção de calor, como os calafrios e a termogênese química, são fortemente inibidos.

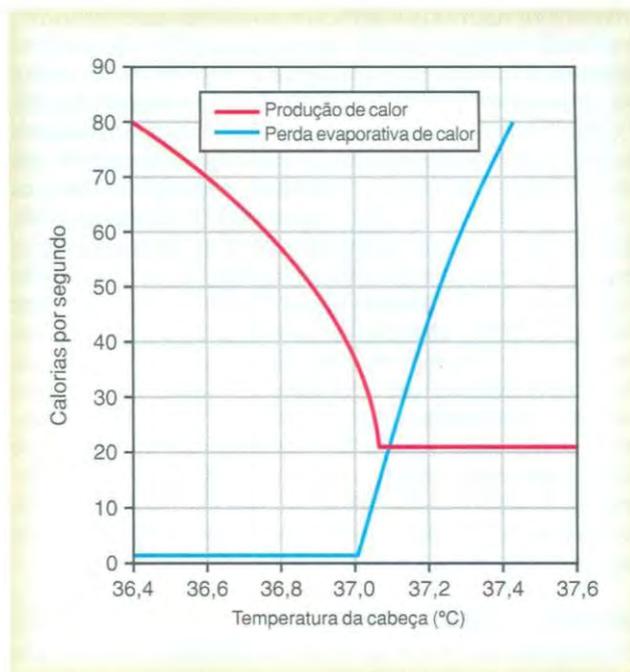


Figura 73-7

Efeito da temperatura hipotalâmica sobre a perda de calor evaporativa do corpo e sobre a produção de calor causada primariamente pela atividade muscular e pelos calafrios. Esta figura demonstra o nível de temperatura extremamente crítico no qual se inicia uma perda elevada de calor e a produção de calor atinge um nível mínimo estável.

Mecanismos de Elevação da Temperatura Quando o Corpo Está Muito Frio

Quando o corpo está muito frio, o sistema de controle de temperatura institui procedimentos exatamente opostos. São eles:

1. *Vasoconstrição da pele por todo o corpo.* Esta vasoconstrição é causada pela estimulação dos centros simpáticos hipotalâmicos posteriores.
2. *Piloereção.* Piloereção significa “pêlos eriçados”. O estímulo simpático faz com que os músculos eretores dos pêlos presos aos folículos pilosos se contraíam, colocando os pêlos em uma posição ereta. Esse mecanismo não é importante em seres humanos, mas nos animais inferiores a projeção ereta dos pêlos permite que eles aprisionem uma espessa camada de “ar isolante” próximo à pele, de modo que a transferência de calor para o meio ambiente diminui significativamente.
3. *Aumento na termogênese (produção de calor).* A produção de calor através dos sistemas metabólicos é aumentada pela promoção de calafrios, excitação simpática da produção de calor e secreção de tiroxina. Esses métodos de elevação da temperatura necessitam de mais explicações que são as seguintes.

Estimulação Hipotalâmica dos Calafrios. Localizado na porção dorsomedial do hipotálamo posterior, próximo à parede do terceiro ventrículo, encontramos uma área chamada de *centro motor primário para os calafrios*. Essa área normalmente é inibida pelos sinais oriundos do cen-

tro de calor na área pré-óptica-hipotalâmica anterior, mas é excitada por sinais frios oriundos da pele e da medula espinhal. Portanto, como mostrado pela elevação súbita na “produção de calor” (ver a curva vermelha na Fig. 73-7), esse centro torna-se ativado quando a temperatura corporal cai mesmo em uma fração de grau abaixo de um nível crítico. A seguir, ele transmite sinais que causam os calafrios através dos tratos bilaterais pelo tronco encefálico, na direção das colunas laterais da medula espinhal e, finalmente, para os neurônios motores. Esses sinais não são rítmicos e não causam a real contração muscular. Em vez disto, eles aumentam o tônus dos músculos esqueléticos por todo o corpo, através da facilitação da atividade dos neurônios motores. Quando o tônus se eleva acima de um certo nível crítico, os calafrios se iniciam. Esses calafrios provavelmente resultam da oscilação por *feedback* do mecanismo reflexo de estiramento dos fusos musculares, que é discutido no Capítulo 54. *Durante o calafrio máximo, a produção de calor pelo corpo pode se elevar de quatro a cinco vezes o normal.*

Excitação “Química” Simpática de Produção de Calor. Como foi destacado no Capítulo 72, um aumento na estimulação simpática ou na circulação de norepinefrina e epinefrina no sangue pode causar elevação imediata na taxa de metabolismo celular. Esse efeito é chamado de *termogênese química*. Ele resulta pelo menos parcialmente da capacidade da norepinefrina e da epinefrina em *desacoplar* a fosforilação oxidativa, que significa a oxidação do excesso de alimentos liberando energia em forma de calor, mas não causa a formação de trifosfato de adenosina.

O grau de termogênese química que ocorre em um animal é quase diretamente proporcional à quantidade de *gordura marrom* existente nos tecidos animais. Esse é um tipo de tecido adiposo que contém grandes números de mitocôndrias especiais onde ocorre o desacoplamento dos processos oxidativos, como descrito no Capítulo 72; essas células são supridas por forte inervação simpática.

A aclimação afeta bastante a intensidade da termogênese química; alguns animais, como os ratos, que foram expostos ao ambiente frio durante várias semanas, exibem um aumento de 100% a 500% na produção de calor quando expostos agudamente ao frio, em contraste com um animal não aclimatado, que responde com uma elevação de um terço, no máximo. Essa termogênese elevada também leva a um aumento correspondente na ingestão de alimentos.

No ser humano adulto, que não possui quase nenhuma gordura marrom, é raro que a termogênese química aumente a taxa de produção de calor em mais de 10% a 15%. Entretanto, em lactentes, que *possuem* uma pequena quantidade de gordura marrom no espaço interescapular, a termogênese química pode aumentar a produção de calor em 100%, que provavelmente é um fator importante na manutenção da temperatura normal em neonatos.

Aumento da Secreção de Tiroxina como uma Causa de Produção Elevada de Calor de Longa Duração. O resfriamento da área pré-óptica-hipotalâmica anterior também aumenta a produção do *hormônio liberador de tireotropina* pelo hipotálamo. Este hormônio é levado pelas veias portas hipotalâmicas para a hipófise anterior, onde estimula a secreção de *hormônio estimulador da tireóide*.

O hormônio estimulador da tireóide, por sua vez, estimula um aumento na secreção de *tiroxina* pela glândula tireóide como explicado no Capítulo 76. A elevação nos níveis de tiroxina aumenta a taxa de metabolismo celular em todo o corpo, que é outro mecanismo de *termogênese química*. Esse aumento do metabolismo não ocorre imediatamente, mas requer uma exposição de várias semanas ao frio para causar hipertrofia da glândula tireóide e para que esta atinja seu novo nível de secreção de tiroxina.

A exposição de animais ao frio extremo durante várias semanas pode causar um aumento de suas glândulas tireóides de até 20% a 40%. Entretanto, seres humanos raramente se permitem a uma exposição ao mesmo grau de frio que os animais são sujeitos. Portanto, ainda não sabemos, quantitativamente, a importância do mecanismo da tireóide de adaptação ao frio nos seres humanos.

Mensurações isoladas demonstraram que militares que residem durante vários meses no ártico desenvolvem taxas metabólicas mais elevadas; alguns esquimós também apresentam índices metabólicos basais anormalmente altos. Além disso, o efeito estimulatório contínuo do frio sobre a tireóide pode explicar a incidência mais elevada de bócio tireotóxico em pessoas que vivem em climas frios do que em pessoas que vivem em locais mais quentes.

Conceito de um “Ponto de Ajuste” para o Controle da Temperatura

No exemplo da Figura 73-7, fica claro que, numa temperatura corporal central crítica de aproximadamente 37,1°C, ocorrem alterações drásticas tanto nos índices de perda de calor como nos de produção de calor. Em temperaturas acima desse nível, o índice de perda de calor é mais elevado que o da produção de calor, de modo que a temperatura do corpo cai e se aproxima do nível de 37,1°C. Em temperaturas abaixo desse nível, a taxa de produção de calor é maior que a de perda de calor, de modo que a temperatura se eleva novamente e se aproxima dos 37,1°C. Esse nível crítico de temperatura é chamado de o “ponto de ajuste” do mecanismo de controle da temperatura. Ou seja, todos os mecanismos de controle da temperatura tentam continuamente trazer a temperatura corporal para o nível desse ponto crítico de ajuste.

Ganho por Feedback para o Controle da Temperatura Corporal. Vamos relembra a discussão sobre o sistema de *feedback* apresentado no Capítulo 1. O ganho por *feedback* é uma medida da eficácia de um sistema de controle. No caso do controle da temperatura corporal, é importante para a temperatura central interna que ela se altere o mínimo possível, mesmo que a temperatura do ambiente se altere a cada dia ou mesmo a cada hora. O *ganho por feedback* do sistema de controle da temperatura é igual à proporção da alteração na temperatura ambiental com relação à alteração na temperatura central menos 1,0 (procure por esta fórmula no Cap. 1). Experiências demonstraram que a temperatura corporal em humanos varia em 1°C para cada alteração de 25° a 30°C na temperatura ambiental. Portanto, o ganho por *feedback* do mecanismo total para o controle da temperatura corporal é em média 27 ($28/1,0 - 1,0 = 27$), que é um ganho extremamente

elevado para um sistema de controle biológico (o sistema barorreceptor para o controle da pressão arterial, por exemplo, tem um ganho por *feedback* inferior a 2).

A Temperatura Cutânea Pode Alterar Levemente o Ponto de Ajuste para o Controle da Temperatura Central

O ponto de ajuste da temperatura no hipotálamo, acima do qual a sudorese se inicia e abaixo do qual são desencadeados os calafrios, é determinado principalmente pelo grau de atividade dos receptores de calor na área pré-óptica-hipotalâmica anterior. Entretanto, os sinais de temperatura das áreas periféricas do corpo, especialmente da pele e de certos tecidos corporais profundos (medula espinhal e vísceras abdominais), também contribuem levemente para a regulação da temperatura corporal. Mas como eles contribuem? A resposta é que eles alteram o ponto de ajuste do centro de controle da temperatura no hipotálamo. Este efeito é demonstrado nas Figuras 73-8 e 73-9.

A Figura 73-8 demonstra o efeito de diferentes temperaturas da pele sobre o ponto de ajuste para a sudorese, demonstrando que esse ponto crítico aumenta conforme a temperatura diminui. Assim, para a pessoa representada nesta figura, o ponto de ajuste hipotalâmico aumentou de 36,7°C, quando a temperatura da pele era superior a 33°C, para um ponto de ajuste de 37,4°C, quando a temperatura da pele caiu para 29°C. Portanto, quando a tem-

peratura da pele estava alta, a sudorese iniciou em uma temperatura hipotalâmica mais baixa do que quando a temperatura da pele estava baixa. Pode-se compreender prontamente o valor desse sistema, pois é importante que a sudorese seja inibida quando a temperatura da pele é baixa; caso contrário, o efeito combinado da baixa temperatura da pele e da sudorese pode causar uma perda ainda maior de calor.

Um efeito similar ocorre com os calafrios, como demonstrado na Figura 73-9. Ou seja, quando a pele se torna fria, ela estimula os centros hipotalâmicos para o limiar dos calafrios mesmo que a temperatura hipotalâmica permaneça no lado quente da normalidade. Aqui, novamente, pode-se compreender o valor do sistema de controle, pois a temperatura fria da pele logo levaria a uma depressão profunda da temperatura, a menos que a produção de calor se elevasse. Assim, uma temperatura fria da pele na verdade “antecipa” uma queda na temperatura interna e impede uma queda real da temperatura.

Controle Comportamental da Temperatura Corporal

Além dos mecanismos subconscientes para o controle da temperatura corporal, o corpo possui outro mecanismo de controle da temperatura ainda mais potente. Este é o *controle comportamental da temperatura*, que pode ser explicado da seguinte forma: sempre que a temperatura

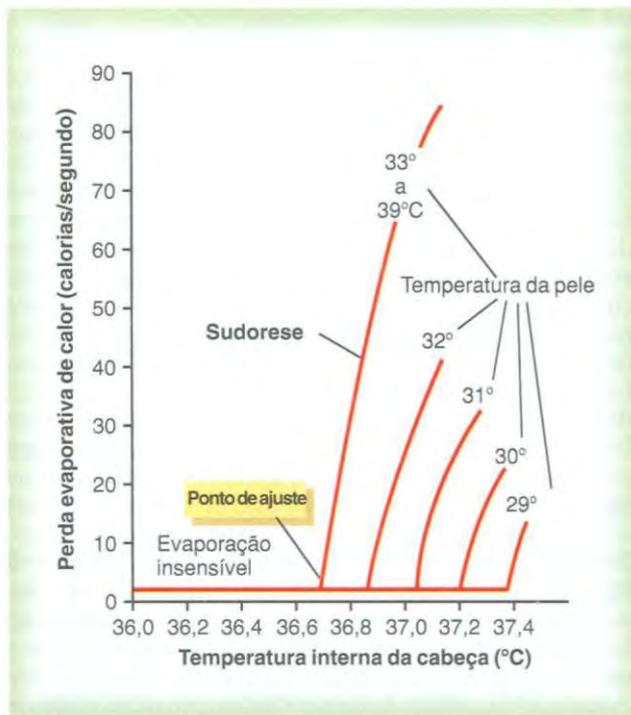


Figura 73-8

Efeito das alterações na temperatura interna da cabeça sobre o índice de perda de calor evaporativa pelo corpo. Observe que a temperatura da pele determina o nível do ponto de ajuste que desencadeia a sudorese. (Cortesia do Dr. T.H. Benzinger.)

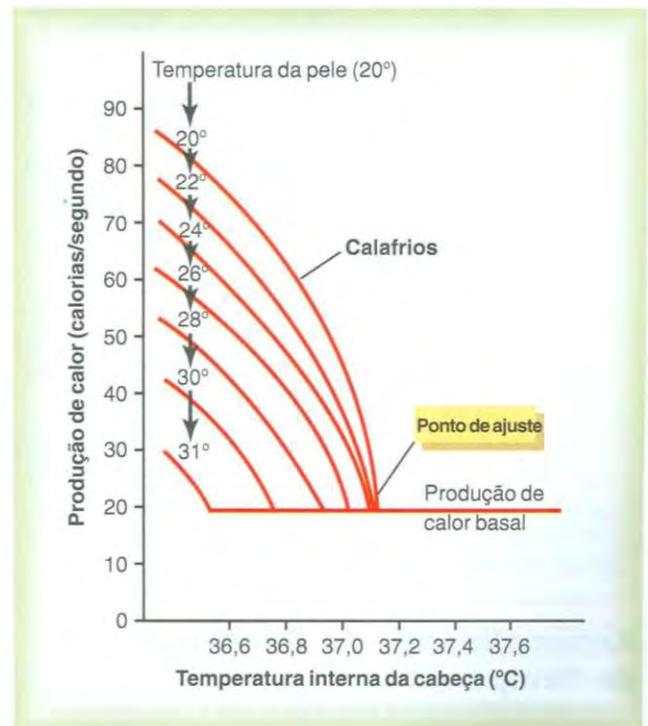


Figura 73-9

Efeito das alterações na temperatura interna da cabeça sobre o índice de produção de calor pelo corpo. Observe que a temperatura da pele determina o nível de ponto de ajuste que desencadeia os calafrios. (Cortesia do Dr. T.H. Benzinger.)

corporal interna se eleva, sinais oriundos das áreas de controle da temperatura no cérebro dão à pessoa uma sensação física de hiperaquecimento. Inversamente, sempre que o corpo se esfria, sinais da pele e provavelmente também de receptores corporais profundos desencadeiam a sensação de desconforto pelo frio. Portanto, a pessoa faz os ajustes ambientais apropriados para restabelecer o conforto, como sair de um ambiente quente ou o uso de roupas bem isoladas em tempos frios. Este é um sistema muito mais poderoso para o controle da temperatura corporal do que qualquer outro sistema conhecido pelos fisiologistas no passado. Na verdade, este é o único mecanismo realmente eficaz para prevenir contra uma quebra no controle de calor corporal causada por ambientes extremamente frios.

Reflexos Cutâneos Locais Causados pela Temperatura

Quando uma pessoa coloca seu pé sob uma lâmpada quente, deixando-o lá por algum tempo, ocorrem *vasodilatação local* e *sudorese local* leve. Inversamente, a colocação do pé na água fria causa vasoconstricção local e cessação local da sudorese. Essas reações são causadas pelos efeitos locais da temperatura diretamente sobre os vasos sanguíneos, e também por reflexos medulares conduzidos pelos receptores cutâneos para a medula espinhal e de volta para a mesma área da pele e glândulas sudoríparas. A *intensidade* desses efeitos locais é, além disso, controlada pelos centros hipotalâmicos controladores da temperatura, de modo que o efeito total é proporcional ao sinal hipotalâmico de controle de calor *multiplicado* pelo sinal local. Tais reflexos podem ajudar na prevenção de uma troca excessiva de calor quando locais específicos do corpo são resfriados ou aquecidos.

A Regulação da Temperatura Interna do Corpo é Prejudicada pela Secção da Medula Espinhal. Após a secção da medula espinhal em regiões cervicais, ou seja, acima da emergência dos neurônios pré-ganglionares simpáticos na medula espinhal, a regulação da temperatura corporal se torna extremamente deficiente, porque o hipotálamo não consegue mais controlar o fluxo sanguíneo para a pele ou o grau de sudorese em nenhum local do corpo. Esse fato é verdadeiro mesmo com a permanência dos reflexos locais da temperatura na pele, medula espinhal e nos receptores intra-abdominais. Esses reflexos são extremamente fracos em comparação com o controle hipotalâmico da temperatura corporal.

Nas pessoas com essa condição, a temperatura corporal deve ser regulada principalmente pela resposta psíquica do paciente às sensações de frio e calor na região da cabeça — ou seja, pelo controle comportamental sinalizado pelo tipo de roupas e pela procura por um ambiente apropriadamente quente ou frio.

Anormalidades da Regulação da Temperatura Corporal

Febre

Febre, que significa uma temperatura corporal acima da faixa normal de variação, pode ser causada por anormalidades no cérebro propriamente dito ou por substâncias tóxicas que afetam os centros reguladores da tempera-



Figura 73-10

Temperaturas corporais sob diferentes condições. (Redesenhada de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948.)

tura. Algumas causas de febre (e também das temperaturas subnormais) são apresentadas na Figura 73-10. Elas incluem doenças bacterianas, tumores cerebrais e condições ambientais que podem resultar em uma intermação.

Reajuste do Centro de Regulação Hipotalâmico da Temperatura nas Doenças Febris — Efeito dos Pirogênicos

Muitas proteínas, produtos da degradação das proteínas, e algumas outras substâncias, especialmente toxinas de lipossacarídeos oriundas das membranas celulares de bactérias, podem fazer com que o ponto de ajuste do termostato hipotalâmico se eleve. As substâncias que causam esse efeito são chamadas de *pirogênicos*. Os pirogênicos liberados por bactérias tóxicas ou aqueles liberados por tecidos corporais em degeneração causam febre durante as condições patológicas. Quando o ponto de ajuste do centro de regulação hipotalâmico da temperatura se eleva acima do normal, todos os mecanismos para a elevação da temperatura corporal começam a atuar, incluindo a conservação de calor e o aumento da produção de calor. Em algumas horas após a elevação do ponto de ajuste, a temperatura corporal se aproxima deste nível, como demonstrado na Figura 73-11.

Mecanismo de Ação dos Pirogênicos na Causa da Febre — O Papel da Interleucina-1

Experiências em animais demonstraram que alguns pirogênicos, quando injetados no hipotálamo, podem atuar direta e imediatamente sobre o centro de regulação da temperatura no hipotálamo e aumentar seu ponto de ajuste. Outros pirogênicos atuam indiretamente e podem necessitar de várias horas de latência antes de causar seus efeitos. Este fato é verdadeiro para vários pirogênicos bacterianos, especialmente as *endotoxinas* das bactérias gram-negativas.

Quando as bactérias ou os produtos da degradação das bactérias estão presentes nos tecidos ou no sangue, eles são

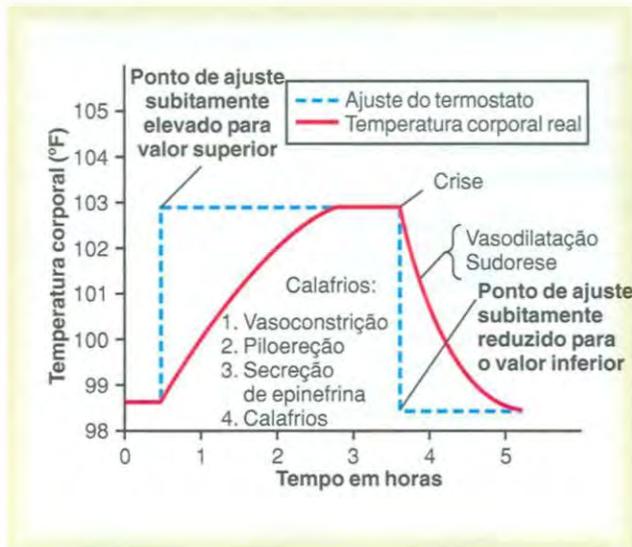


Figura 73-11

Efeitos da alteração do ponto de ajuste do controlador de temperatura hipotalâmico.

fagocitados pelos leucócitos do sangue, pelos macrófagos teciduais e pelos grandes linfócitos exterminadores granulares. Todas essas células digerem os produtos bacterianos, liberando a substância *interleucina-1* — também chamada de *pirogênio de leucócito* ou *pirogênio endógeno* — nos líquidos corporais. A *interleucina-1*, ao atingir o hipotálamo, ativa imediatamente os processos que produzem a febre, algumas vezes aumentando a temperatura corporal de modo notável em apenas 8 a 10 minutos. *Aproximadamente um décimo de milionésimo de um grama do lipossacarídeo endotoxina* de uma bactéria, atuando em conjunto com os leucócitos do sangue, macrófagos dos tecidos e linfócitos exterminadores, pode causar febre.

Várias experiências sugeriram que a *interleucina-1* causa febre inicialmente através da indução da formação de prostaglandinas, principalmente a prostaglandina E_2 , ou uma substância similar, que atua no hipotálamo para desencadear a reação da febre. Quando a formação de prostaglandinas é bloqueada por drogas, a febre pode ser abortada ou diminuída. De fato, esta pode ser a explicação para o mecanismo de atuação da aspirina na redução da febre, pois a aspirina impede a formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Drogas como a aspirina, que reduzem a febre, são chamadas de *antipiréticas*.

Febre Causada por Lesões Cerebrais. Quando um neurocirurgião opera na região do hipotálamo, quase sempre é desencadeada uma febre grave; raramente, o efeito oposto, hipotermia, ocorre, demonstrando tanto a potência dos mecanismos hipotalâmicos para o controle da temperatura corporal quanto a facilidade com as quais as anormalidades do hipotálamo podem alterar o ponto de ajuste do controle da temperatura. Outra condição que frequentemente causa uma temperatura alta prolongada é a compressão do hipotálamo por um tumor cerebral.

Características das Condições Febris

Calafrios. Quando o ponto de ajuste do centro de controle de temperatura no hipotálamo é subitamente alterado do

nível normal para um nível mais alto do que o normal (como resultado da destruição tecidual, substâncias pirogênicas ou desidratação), a temperatura corporal geralmente leva várias horas para atingir o novo ponto de ajuste da temperatura.

A Figura 73-11 demonstra o efeito da elevação súbita do ponto de ajuste da temperatura a um nível de 39,4°C. Como a temperatura do sangue agora é menor do que o ponto de ajuste do controlador hipotalâmico da temperatura, ocorrem as respostas usuais que causam a elevação da temperatura. Durante esse período, a pessoa experimenta calafrios e sente um frio intenso, mesmo que sua temperatura já esteja acima do normal. Além disso, a pele torna-se fria devido à vasoconstrição, e a pessoa treme. Os calafrios continuam até que a temperatura corporal chegue ao ponto de ajuste hipotalâmico de 39,4°C. A partir desse ponto, a pessoa não apresenta mais calafrios e não sente frio ou calor. Enquanto o fator que causa elevação do ponto de ajuste do controlador da temperatura hipotalâmico estiver presente, a temperatura do corpo é regulada quase da mesma forma, mas em um nível de ponto de ajuste mais alto.

Crise ou “Rubor”. Se o fator que está causando a alta da temperatura for removido, o ponto de ajuste do controlador da temperatura hipotalâmico será reduzido para um valor mais baixo — talvez mesmo volte ao normal, como demonstrado na Figura 73-11. Nesse caso, a temperatura do corpo se mantém em 39,4°C, mas o hipotálamo tenta regular a temperatura para 37°C. Essa situação é análoga ao aquecimento excessivo da área pré-óptica-hipotalâmica anterior, que causa sudorese intensa e o desenvolvimento súbito de um aquecimento da pele por causa da vasodilatação generalizada. Essa mudança súbita de eventos em um estado febril é conhecida como “crise”, ou, mais apropriadamente, “rubor”. Antes do advento dos antibióticos, a crise era ansiosamente esperada, pois quando ela ocorria, o médico considerava que a temperatura do paciente logo estaria diminuindo.

Intermação

O limite superior da temperatura do ar que uma pessoa pode suportar depende quase totalmente de se o ar é seco ou úmido. Se o ar está seco e correntes de ar de convecção suficientes estão fluindo para promover a rápida evaporação do corpo, a pessoa pode resistir durante várias horas em uma temperatura do ar de 54,4°C. Inversamente, se o ar está com 100% de umidade ou se o corpo está imerso na água, a temperatura corporal começa a se elevar sempre que a temperatura ambiental estiver acima de 34,4°C. Se a pessoa está realizando um trabalho braçal, a temperatura ambiental crítica acima da qual uma intermação provavelmente ocorrerá pode ser de 29,4° a 32,2°C.

Quando a temperatura corporal se eleva além de uma temperatura crítica, na variação entre 40,5° e 42,2°C, a pessoa provavelmente desenvolverá uma *intermação*. Os sintomas incluem desorientação, desconforto abdominal algumas vezes acompanhado de vômitos, às vezes delírios, com eventual perda da consciência se a temperatura corporal não for rapidamente diminuída. Esses sintomas geralmente são exacerbados por um grau de *choque circulatório* ou pela excessiva perda de líquidos e eletrólitos através do suor.

A hiperpirexia propriamente dita também é extremamente prejudicial para os tecidos corporais, especialmente para o cérebro, e é responsável por muitos desses efeitos. De fato, mesmo poucos minutos em uma temperatura corporal muito alta algumas vezes podem ser fatais.

Por esse motivo, muitas autoridades recomendam o tratamento imediato da intermação através do resfriamento do indivíduo com um banho gelado. Como esse procedimento causa calafrios incontroláveis, com um aumento considerável na taxa de produção de calor, outros autores sugeriram que o uso de uma esponja ou o resfriamento da pele com borrifos de água gelada provavelmente são mais eficientes para uma diminuição rápida da temperatura central do corpo.

Efeitos Prejudiciais das Altas Temperaturas. Os achados patológicos em uma pessoa que morre por hiperpirexia são hemorragias locais e degeneração parenquimatosa das células de todo o corpo, mas especialmente no cérebro. Após a destruição das células neuronais, elas não podem ser substituídas. Além disso, as lesões no fígado, rins e outros órgãos geralmente podem ser graves o suficiente para levar à falência de um ou mais desses órgãos, eventualmente levando ao óbito, que algumas vezes pode ocorrer vários dias após a intermação.

Aclimação ao Calor. Pode ser extremamente importante a aclimação ao calor extremo. Exemplos de pessoas que necessitam de aclimação são soldados a serviço nos trópicos ou mineradores que trabalham a três quilômetros de profundidade nas minas de ouro da África do Sul, onde a temperatura corporal e a umidade do ar se aproximam de 100%. Uma pessoa exposta ao calor por várias horas durante o dia, realizando um trabalho relativamente pesado, irá desenvolver uma maior tolerância às condições quentes e úmidas em um período de uma a três semanas.

Entre as alterações fisiológicas mais importantes que ocorrem durante esse processo de aclimação encontramos uma elevação de aproximadamente duas vezes nos índices máximos da sudorese, aumento do volume plasmático e diminuição da perda de sais no suor e na urina; esses dois últimos efeitos resultam do aumento da secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais.

Exposição do Corpo ao Frio Extremo

A menos que seja tratada imediatamente, uma pessoa exposta à água gelada durante 20 a 30 minutos geralmente morre por parada cardíaca ou fibrilação cardíaca. Neste momento, a temperatura interna do corpo cai para aproximadamente 25°C. Se for aquecida rapidamente, através da aplicação de calor externo, a vida da pessoa pode ser salva.

Perda da Regulação da Temperatura em Baixas Temperaturas. Como é destacado na Figura 73-10, quando a temperatura corporal cai abaixo de 29,4°C (85°F), o hipotálamo perde sua capacidade de regular a temperatura; essa capacidade fica seriamente deteriorada quando a temperatura cai abaixo de 34,4°C (94°F). Em parte, o motivo dessa diminuição da regulação da temperatura se dá pela diminuição dos índices de produção química de calor em cada célula; para cada diminuição de 5,5°C na temperatura corporal a capacidade de produção de calor da célula cai em duas vezes. Além disso, o estado de sonolência (seguido do coma) deprime a atividade dos mecanismos de controle de calor que ocorrem no sistema nervoso central, impedindo os calafrios.

Enregelamento. Quando o corpo é exposto a temperaturas extremamente baixas, as áreas superficiais podem congelar; o congelamento é chamado de *enregelamento*. Esse

fenômeno ocorre especialmente nos lobos das orelhas e nos dedos das mãos e pés. Se o congelamento for suficiente para formar cristais de gelo nas células, ocorre uma lesão permanente, tal como um dano circulatório permanente, bem como destruição tecidual local. Em geral, o descongelamento é acompanhado de uma gangrena, e as áreas enregeladas devem ser removidas cirurgicamente.

A Vasodilatação Induzida pelo Frio é um Mecanismo de Proteção Final Contra o Enregelamento em Temperaturas Próximas ao Congelamento. Quando a temperatura dos tecidos cai a valores próximos ao ponto de congelamento, a musculatura lisa nas paredes vasculares torna-se paralisada pelo próprio frio, ocorrendo uma vasodilatação súbita, geralmente manifestada por rubor da pele. Isto ajuda a prevenir contra um enregelamento, levando sangue quente para a pele. Esse mecanismo é menos desenvolvido em humanos do que em animais inferiores que vivem no frio.

Hipotermia Artificial. É fácil diminuir a temperatura de uma pessoa inicialmente através da administração de um forte sedativo para deprimir a reatividade do controlador de temperatura hipotalâmico, seguida do resfriamento da pessoa com gelo ou cobertores de resfriamento até que a temperatura caia. A temperatura pode ser mantida abaixo dos 32,2°C durante vários dias ou semanas através da aspersão contínua de água fria ou álcool sobre o corpo. Esse resfriamento artificial pode ser utilizado durante cirurgias cardíacas para que o coração seja parado artificialmente durante vários minutos. O resfriamento a esse nível não causa dano tecidual, mas diminui a frequência cardíaca e diminui enormemente o metabolismo celular, de modo que as células corporais podem sobreviver de 30 minutos a mais de uma hora sem que haja fluxo sanguíneo durante o procedimento cirúrgico.

Referências

- Aronoff DM, Neilson EG: Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 111:304, 2001.
- Blatteis CM, Li S, Li Z, et al: Signaling the brain in systemic inflammation: the role of complement. *Front Biosci* 9:915, 2004.
- Boulant JA: Hypothalamic neurons. Mechanisms of sensitivity to temperature. *Ann N Y Acad Sci* 856:108, 1998.
- Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T: Cytokines and fever. *Front Biosci* 9:1433, 2004.
- Florez-Duquet M, McDonald RB: Cold-induced thermoregulation and biological aging. *Physiol Rev* 78:339, 1998.
- Gourine AV, Dale N, Gourine VN, Spyer KM: Fever in systemic inflammation: roles of purines. *Front Biosci* 9:1011, 2004.
- Hildebrand F, Giannoudis PV, van Griensven M, et al: Pathophysiologic changes and effects of hypothermia on outcome in elective surgery and trauma patients. *Am J Surg* 187:363, 2004.
- Ivanov AI, Romanovsky AA: Prostaglandin E₂ as a mediator of fever: synthesis and catabolism. *Front Biosci* 9:1977, 2004.
- Katschinski DM: On heat and cells and proteins. *News Physiol Sci* 19:11, 2004.
- Kenney WL, Munce TA: Aging and human temperature regulation. *J Appl Physiol* 95:2598, 2003.
- Kozak W, Kluger MJ, Tesfaigzi J, et al: Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis. *Ann N Y Acad Sci* 917:121, 2000.
- Leon LR: Cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. *J Appl Physiol* 92:2648, 2002.

- McDermott MF: Genetic clues to understanding periodic fevers, and possible therapies. *Trends Mol Med* 8:550, 2002.
- Morrison SF: Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis. *News Physiol Sci* 19:67, 2004.
- Olsen TS, Weber UJ, Kammergaard LP: Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol* 2:410, 2003.
- Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V: ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci* 4:529, 2003.
- Roth J, Zeisberger E, Vybiral S, Jansky L: Endogenous antipyretics: neuropeptides and glucocorticoids. *Front Biosci* 9:816, 2004.
- Saper CB: Neurobiological basis of fever. *Ann N Y Acad Sci* 856:90, 1998.
- Tatro JB, Sinha PS: The central melanocortin system and fever. *Ann N Y Acad Sci* 994:246, 2003.
- van Marken Lichtenbelt WD, Daanen HA: Cold-induced metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:469, 2003.