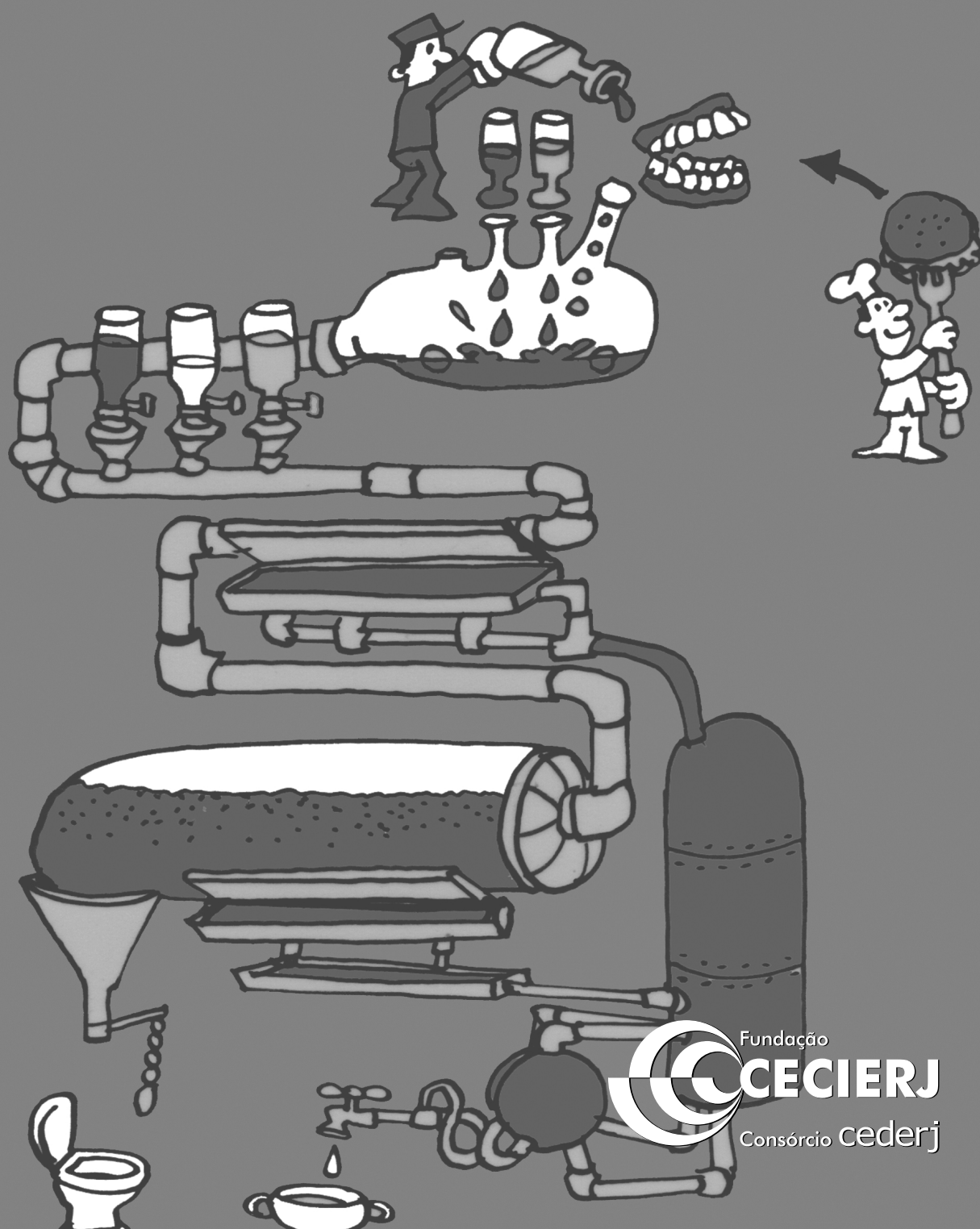


Corpo Humano II





Fundação

CECIERJ

Consórcio **cederj**

Centro de Educação Superior a Distância do Estado do Rio de Janeiro

Corpo Humano II

Volume 2
2ª edição

Adilson Dias Salles

Doris Rosenthal

Lucienne da Silva Lara Morcillo

Luiz Eurico Nasciutti

Masako Oya Masuda

Patricia Rieken Macêdo Rocco



SECRETARIA DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Ministério
da Educação



Apoio:



Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Rua Visconde de Niterói, 1364 – Mangueira – Rio de Janeiro, RJ – CEP 20943-001

Tel.: (21) 2334-1569 Fax: (21) 2568-0725

Presidente

Masako Oya Masuda

Vice-presidente

Mirian Crapez

Coordenação do Curso de Biologia

UENF - Milton Kanashiro

UFRJ - Ricardo Iglesias Rios

UERJ - Celly Saba

Material Didático

ELABORAÇÃO DE CONTEÚDO

Adilson Dias Salles

Doris Rosenthal

Lucienne da Silva Lara Morcillo

Luiz Eurico Nasciutti

Masako Oya Masuda

Patricia Rieken Macêdo Rocco

COORDENAÇÃO DE DESENVOLVIMENTO INSTRUCIONAL

Cristine Costa Barreto

DESENVOLVIMENTO INSTRUCIONAL E REVISÃO

Zulmira Speridião

Marta Abdala

COORDENAÇÃO DE LINGUAGEM

Cyana Leahy-Dios

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO DO MATERIAL DIDÁTICO

Débora Barreiros

AVALIAÇÃO DO MATERIAL DIDÁTICO

Aroaldo Veneu

Departamento de Produção

EDITORA

Tereza Queiroz

COPIDESQUE

Cristina Maria Freixinho

José Meyohas

REVISÃO TIPOGRÁFICA

Elaine Bayma

Marcus Knupp

Patrícia Paula

COORDENAÇÃO DE PRODUÇÃO

Jorge Moura

PROGRAMAÇÃO VISUAL

Sanny Reis

ILUSTRAÇÃO

Fernando Torelly

CAPA

Fernando Torelly

PRODUÇÃO GRÁFICA

Oséias Ferraz

Patricia Seabra

Copyright © 2005, Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada, por qualquer meio eletrônico, mecânico, por fotocópia e outros, sem a prévia autorização, por escrito, da Fundação.

S347

Salles, Adilson Dias.

Corpo humano II. v. 2 / Adilson Dias Salles et al. – 2. ed. – Rio de Janeiro:

Fundação CECIERJ, 2010.

340p.; 19 x 26,5 cm.

ISBN: 978-85-7648-371-7

1. Sistema urinário. 2. Sistema digestivo. 3. Mastigação e deglutição. 4. Hormônios. I. Rosenthal, Doris. II. Morcillo, Lucienne da Silva Lara. III. Nasciutti, Luiz Eurico. IV. Masuda, Masako Oya. V. Rocco, Patricia Rieken Macêdo. VI. Título.

CDD: 573

Governo do Estado do Rio de Janeiro

Governador
Sérgio Cabral Filho

Secretário de Estado de Ciência e Tecnologia
Alexandre Cardoso

Universidades Consorciadas

**UENF - UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO**
Reitor: Almy Junior Cordeiro de Carvalho

**UERJ - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO**
Reitor: Ricardo Vieiralses

UFF - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
Reitor: Roberto de Souza Salles

**UFRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**
Reitor: Aloísio Teixeira

**UFRRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL
DO RIO DE JANEIRO**
Reitor: Ricardo Motta Miranda

**UNIRIO - UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO**
Reitora: Malvina Tania Tuttman

SUMÁRIO

Aula 11	– Como a urina é formada e eliminada do organismo? O néfron distal: túbulo intermediário, túbulo distal e ducto coletor (parte 2)_____	7
	<i>Lucienne da Silva Lara Morcillo</i>	
Aula 12	– Os rins participam da regulação do volume e da composição dos líquidos corporais_____	27
	<i>Lucienne da Silva Lara Morcillo</i>	
Aula 13	– Ácidos também são formados no organismo – como os neutralizamos?_____	61
	<i>Lucienne da Silva Lara Morcillo / Masako Oya Masuda / Patricia Rieken Macêdo Rocco</i>	
Aula 14	– Uma luz ao longo do túnel. O sistema digestivo_____	91
	<i>Adilson Dias Salles</i>	
Aula 15	– Onde foi parar a minha salada? A mastigação e a deglutição_____	113
	<i>Adilson Dias Salles</i>	
Aula 16	– Os alimentos em uma câmara fumegante. O estômago na digestão_____	151
	<i>Adilson Dias Salles</i>	
Aula 17	– O encontro das águas: a bile e o suco pancreático no duodeno_____	195
	<i>Adilson Dias Salles</i>	
Aula 18	– O que ocorre ao longo de sete metros de intestinos_____	243
	<i>Adilson Dias Salles</i>	
Aula 19	– O que são hormônios? Para que servem?_____	295
	<i>Doris Rosenthal / Luiz Eurico Nasciutti</i>	
Aula 20	– Que tipo de órgão é a hipófise?_____	313
	<i>Doris Rosenthal / Luiz Eurico Nasciutti</i>	
Referências	_____	335

Como a urina é formada e eliminada do organismo?

O néfron distal: túbulo intermediário, túbulo distal e ducto coletor (parte 2)

AULA 11

Meta da aula

Descrever os mecanismos envolvidos no processamento tubular do filtrado glomerular e como a urina formada é eliminada.

objetivos

Esperamos que, após o estudo do conteúdo desta aula, você seja capaz de:

- descrever os mecanismos moleculares de reabsorção e secreção tubular nos segmentos distais do néfron;
- entender como a água é manipulada pelos segmentos distais do néfron;
- identificar as etapas envolvidas no processo de micção;
- integrar os processos de reabsorção e secreção ao longo do néfron.

Pré-requisitos

Para que você encontre maior facilidade na compreensão desta aula, é importante que retorne às Aulas 9 a 12 de Biologia Celular I, nas quais foram estudadas as características das membranas plasmáticas e seus mecanismos de transporte.

INTRODUÇÃO

Na aula anterior, você estudou como ocorrem os processos responsáveis pela manipulação renal do ultrafiltrado: a reabsorção e a secreção tubular. Você também estudou que o túbulo proximal é o segmento responsável pela reabsorção de grande parte de solutos e água (em torno de 67%), além da reabsorção total de solutos extremamente importantes ao organismo, tais como a glicose. Nesta aula, iremos nos deter nos principais mecanismos de reabsorção e secreção de solutos nos segmentos mais distais do néfron: o túbulo intermediário, o túbulo distal e o ducto coletor. Estes segmentos são responsáveis pelo ajuste da composição final da urina, ou seja, pela manutenção da composição do meio interno do organismo em níveis adequados. Além disso, serão estudados os mecanismos de reabsorção e conseqüentemente de excreção de água.

TÚBULO INTERMEDIÁRIO (ALÇA DE HENLE)

O túbulo intermediário é composto pelos três segmentos da alça de Henle: o ramo descendente fino, o ramo ascendente fino e o ramo ascendente espesso (também denominado túbulo distal reto). Juntos, esses três segmentos são responsáveis pelo processo de concentração e diluição da urina, que você verá na próxima aula.

QUAIS SÃO AS CARACTERÍSTICAS DOS RAMOS DESCENDENTE E ASCENDENTE FINOS DA ALÇA DE HENLE?

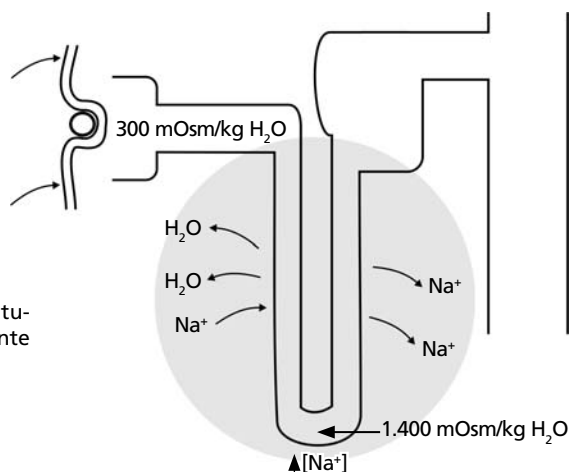
Os ramos descendente e ascendente finos da alça de Henle são caracterizados, principalmente, pela alta permeabilidade aos pequenos solutos e água. As células epiteliais desses segmentos possuem poucas mitocôndrias e microvilosidades, portanto, são incapazes de apresentar mecanismos de transporte ativo, transportando solutos e água através de canais. Veja a **Figura 11.1** e observe as características desses segmentos.

O segmento fino descendente é moderadamente permeável a Na^+ , Cl^- e uréia, além de ser bastante permeável à água. Esse segmento é envolvido pelo interstício que, em direção à medula, vai se tornando cada vez mais hipertônico por um mecanismo que discutiremos mais adiante. Dessa forma, à medida que o fluido tubular caminha em direção à medula, ocorrem dois processos: a adição de solutos ao fluido intratubular e a reabsorção de água.

Como resultado desses processos, a osmolalidade do fluido tubular, que era 300mOsm/kg H₂O na dobradura da alça, atinge 1.400 mOsm/kg H₂O.

Ao contrário do segmento descendente, o segmento ascendente apresenta um epitélio impermeável à água e altamente permeável a Na⁺, Cl⁻ e uréia. Na⁺ e Cl⁻ são reabsorvidos passivamente, e a uréia é secretada. O fluido que atinge a dobradura da alça é bastante concentrado e, à medida que caminha pela porção ascendente, dilui-se por perda de soluto, tornando-se cerca de 200mOsm mais diluído em relação ao interstício que o envolve.

Figura 11.1: Processamento do fluido intratubular nos segmentos descendente e ascendente finos da alça de Henle.



QUAIS SÃO AS CARACTERÍSTICAS DO SEGMENTO GROSSO ASCENDENTE DA ALÇA DE HENLE?

O segmento grosso ascendente da alça de Henle também é chamado túbulo distal reto. O epitélio dessa porção do néfron apresenta muitas mitocôndrias e espaços intercelulares complexos, tornando o epitélio altamente impermeável à água. Além disso, esse local constitui um importante local de reabsorção de Na⁺. Os principais mecanismos de transporte nesse segmento estão apresentados na **Figura 11.2**. Na membrana luminal do segmento grosso ascendente, existe um transportador ativo secundário que transporta para dentro da célula 2Cl⁻, 1Na⁺ e 1K⁺. A energia para esse processo provém do gradiente de concentração intracelular de Na⁺ criado pela (Na⁺+K⁺)? ATPase presente na membrana basolateral. Podemos então dizer que esse transportador da membrana luminal é um transportador ativo secundário. A resultante desse processo é a reabsorção, pela membrana basolateral, de Na⁺ pela (Na⁺+K⁺) ATPase e de Cl⁻ e K⁺ por meio de canais. Observe também, na **Figura 11.2**, que boa parte do K⁺ pode retornar à luz tubular através de canais localizados na membrana luminal.

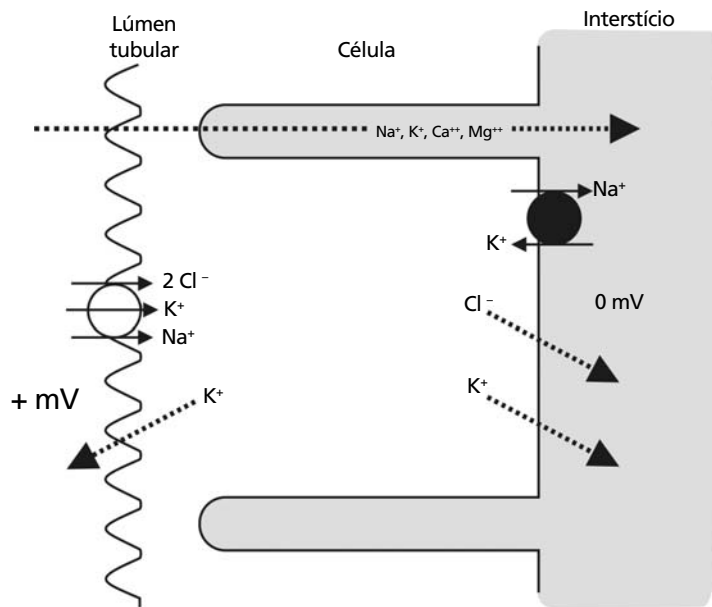


Figura 11.2: Representação esquemática dos principais mecanismos de transporte apresentados pelo segmento grosso ascendente da alça de Henle. O círculo fechado representa os mecanismos de transporte ativo. O círculo aberto indica os mecanismos passivos efetuados por meio de carreadores. Flechas pontilhadas representam difusão passiva.

Dois importantes eventos tornam o lúmen positivo em relação ao interstício:

1) a despolarização da membrana basolateral pela difusão de íons Cl^- para fora da célula com a hiperpolarização da membrana apical devido à secreção de K^+ .

2) em virtude de esse segmento reabsorver NaCl e ser impermeável à água, há a diluição intratubular. Em conseqüência, a concentração desse sal é maior no interstício que na luz tubular, possibilitando sua difusão de volta ao lúmen, através dos espaços intercelulares. Como esse segmento é mais permeável ao Na^+ que ao Cl^- , o lúmen se mantém positivo.

Devido a essa diferença de potencial positiva por repulsão de cargas, cátions – principalmente os divalentes como Ca^{+2} e Mg^{+2} – são reabsorvidos pela via paracelular.

**ATIVIDADE**

1. Identifique os principais processos de reabsorção e secreção no ramo grosso ascendente da alça de Henle. Classifique-os em transporte ativo primário, secundário ou passivo.

COMENTÁRIO

A resposta a esta questão você vai encontrar no tópico anterior. Lembre-se de que ao contrário do transporte passivo, o transporte ativo secundário é dependente de um gradiente eletroquímico formado por um transportador ativo primário.

TÚBULO DISTAL CONVOLUTO

Esse segmento é responsável pela reabsorção de 5-10% do sódio filtrado. Na **Figura 11.3**, você pode observar quais são os mecanismos responsáveis pela reabsorção de solutos. No túbulo distal convoluto, o Na^+ entra na célula passivamente através de um co-transporte com o Cl^- . O Na^+ sai da célula para o espaço intersticial ativamente através da $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ ATPase, e o Cl^- passivamente via canal específico. Tanto o trocador Na^+/H^+ como a H^+ -ATPase são responsáveis pela secreção tubular de H^+ através da membrana luminal dessa porção tubular. Assim, como na alça de Henle, o transporte de soluto não está acoplado ao de água por esse segmento ser impermeável à água.

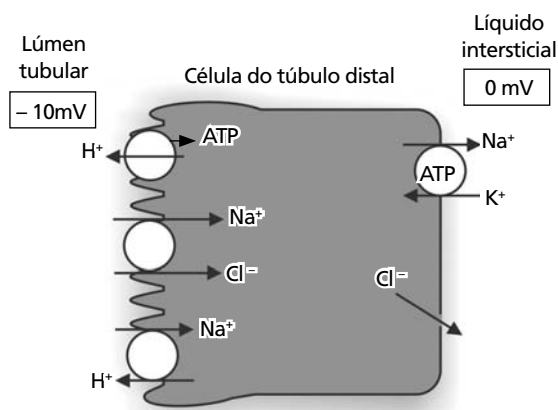
PORÇÃO DO TÚBULO DISTAL CONVOLUTO

Figura 11.3: Representação esquemática dos transportadores presentes no túbulo distal convoluto.

DUCTO COLETOR

O epitélio do ducto coletor apresenta resistência elétrica elevada, sendo, portanto, de baixa permeabilidade. Esse segmento é responsável pela reabsorção de solutos e água de acordo com as necessidades do organismo, e por isso é alvo da ação de diferentes hormônios (você entenderá melhor como eles agem na Aula 8).

Os ductos coletores apresentam dois tipos de células: principais e intercalares (α e β), apresentados na **Figura 11.4**. Enquanto as células principais reabsorvem Na^+ e secretam K^+ , as intercalares α secretam H^+ e reabsorvem K^+ , e as β secretam HCO_3^- .

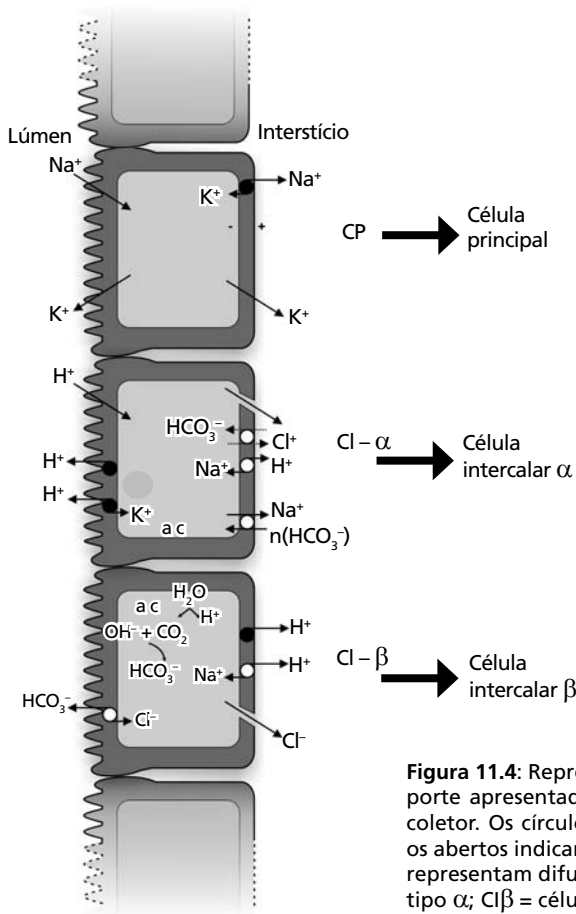


Figura 11.4: Representação esquemática dos principais mecanismos de transporte apresentados pelas células principais e intercalares (α e β) do ducto coletor. Os círculos fechados representam mecanismos de transporte ativo, os abertos indicam os mecanismos de transporte ativo secundário. As flechas representam difusão passiva. CP = célula principal; Cl α = célula intercalar do tipo α ; Cl β = célula intercalar do tipo β .

CÉLULAS PRINCIPAIS

Observe na **Figura 11.4** como ocorre a reabsorção de Na^+ na célula principal. Nesta célula, o Na^+ se difunde da luz tubular para o interior celular através de canais localizados na membrana luminal e a favor de um gradiente elétrico e químico. A entrada luminal de Na^+ , por meio desses canais, despolariza a membrana luminal, tornando o potencial menor que o da basolateral. Essa despolarização promove uma diferença de potencial lúmen-negativa. Essa diferença de potencial provoca a secreção de K^+ através de canais específicos. Além disso, também existe na membrana basolateral canais de K^+ . O movimento resultante de secreção ou reabsorção é variável, de acordo com as necessidades do organismo. Esse mecanismo é alimentado pela $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)\text{-ATPase}$ presente na membrana basolateral.

CÉLULAS INTERCALARES

Retorne à **Figura 11.4** e compare as diferenças entre as células intercalares do tipo α e β . As células intercalares do tipo α apresentam na membrana luminal dois tipos de ATPases: a H^+ -ATPase, responsável pela secreção de H^+ , e a $(H^+ + K^+)$ ATPase, que secreta H^+ para o lúmen tubular em troca de K^+ , que é reabsorvido da luz tubular para o interior da célula. A transferência de uma carga positiva para o lúmen resulta na luz tubular positiva. Porém, essa diferença de potencial é mascarada pela célula principal, que gera a luz tubular negativa.

Como discutido na Aula 6, o HCO_3^- , formado pela ação da anidrase carbônica, é reabsorvido pelo trocador HCO_3^-/Cl^- e pelo transportador $Na^+-n(HCO_3^-)$, localizado na membrana basolateral. Esta membrana também apresenta canais de Cl^- e o trocador Na^+/H^+ .

Agora observe a célula intercalar β apresentada na **Figura 11.4**. Elas possuem uma polaridade inversa às células α . Com outras palavras, a H^+ -ATPase está localizada na membrana basolateral e o trocador HCO_3^-/Cl^- , na membrana luminal. Assim, essas células secretam HCO_3^- para a luz tubular. Na membrana basolateral, também estão presentes os canais de Cl^- e o trocador Na^+/H^+ .



Como agem os diuréticos?

A maioria dos diuréticos age sobre os transportadores ativos secundários e no canal de Na^+ , presente na membrana luminal das células epiteliais renais. Dentre eles, os mais potentes são os inibidores do co-transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$, localizados no ramo ascendente grosso da alça de Henle e, por isso, denominados diuréticos de alça. Esses diuréticos são mais potentes que os que agem no túbulo proximal, apesar de este segmento ser responsável pela reabsorção de grande quantidade de água. Esse fato se deve porque a alça de Henle compensa a inibição da reabsorção de água no túbulo proximal, reabsorvendo o aporte de água excedente que chega à alça. Porém, os diuréticos inibidores do co-transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$, mantêm, no fluido tubular que sai do segmento grosso, uma grande quantidade de íons e água, a qual ultrapassa a capacidade de reabsorção do ducto coletor. Com isso, é eliminada pela urina uma grande quantidade de água. Voltaremos a discutir esse tema na Aula 8.



ATIVIDADE

2. Você estudou que a célula intercalar α , presente no túbulo coletor, apresenta um transportador primário denominado $(H^+ + K^+) \text{ ATPase}$. Esta enzima é um dos fatores envolvidos na regulação de K^+ e de H^+ no sangue. Discuta a causa da relação inversa entre a excreção renal de K^+ e H^+ .

RESPOSTA COMENTADA

Você observou que existe uma relação inversa entre a excreção renal de K^+ e H^+ . Quando a concentração de H^+ no sangue é alta (acidose metabólica), a excreção urinária de H^+ é elevada, e a de K^+ é diminuída. Dessa forma, a concentração de K^+ no sangue se eleva, gerando hipercalcemia. No rim, esse fato é atribuído à $(H^+ + K^+) \text{ ATPase}$, uma vez que secreta H^+ e reabsorve K^+ . Nessa situação, a atividade dessa enzima está aumentada.

Em situação oposta, onde a concentração de H^+ é baixa (alcalose metabólica), o processo é inverso. Nesse caso, a atividade da $(H^+ + K^+) \text{ ATPase}$ é diminuída.

COMO A ÁGUA É MANIPULADA PELOS SEGMENTOS DISTAIS DO NÉFRON?

Observe a **Figura 11.5** e veja como ocorre a manipulação de água ao longo do néfron. Como você estudou na Aula 10, a maior parte da carga de água filtrada no rim é reabsorvida no túbulo proximal. Esse mecanismo de reabsorção é denominado reabsorção isosmótica, uma vez que água e solutos são reabsorvidos paralelamente. Observe a **Figura 11.5** e repare que a osmolalidade nesse segmento não se altera. O mesmo não ocorre com os segmentos mais distais. Esse fato se deve porque água e solutos não são reabsorvidos paralelamente, como acontece no túbulo proximal.

Discutimos anteriormente que os segmentos finos ascendente e descendente da alça de Henle não apresentam transportadores ativos e que o primeiro segmento é altamente permeável à água. Dessa forma, no segmento fino descendente, vimos que a água era reabsorvida continuamente até a dobradura da alça, já que o interstício medular

se apresentava cada vez mais concentrado em direção à medula. Então, pense um pouco... À medida que o fluido desce pelo segmento fino descendente da alça de Henle, o fluido tubular se torna mais concentrado; isso mesmo, hipertônico. Esse mecanismo é demonstrado na **Figura 11.5**. Em seguida, a osmolalidade do fluido intratubular é diminuída ao passar pelos segmentos posteriores, uma vez que estes reabsorvem solutos, principalmente o Na^+ , e são impermeáveis à água. No entanto, o túbulo coletor apresenta uma característica diferente de todo o epitélio renal. Este segmento só é permeável à água na presença de um hormônio denominado hormônio antidiurético (ADH). Você pode notar na **Figura 11.5** que a osmolalidade do fluido nesse segmento pode apresentar uma ampla faixa de variação. Na presença de ADH, por ser o epitélio permeável à água, grande quantidade é reabsorvida, pois o interstício apresenta maior osmolalidade que o fluido tubular. Dessa forma, o volume do fluido intratubular diminui sem alteração na sua composição, aumentando a osmolalidade no interior do túbulo. Por outro lado, na ausência de ADH, por ser o epitélio impermeável à água, ela é mantida no túbulo, e a osmolalidade do fluido é baixa. Discutiremos em que situações o ADH é liberado e quais são seus efeitos na Aula 12.

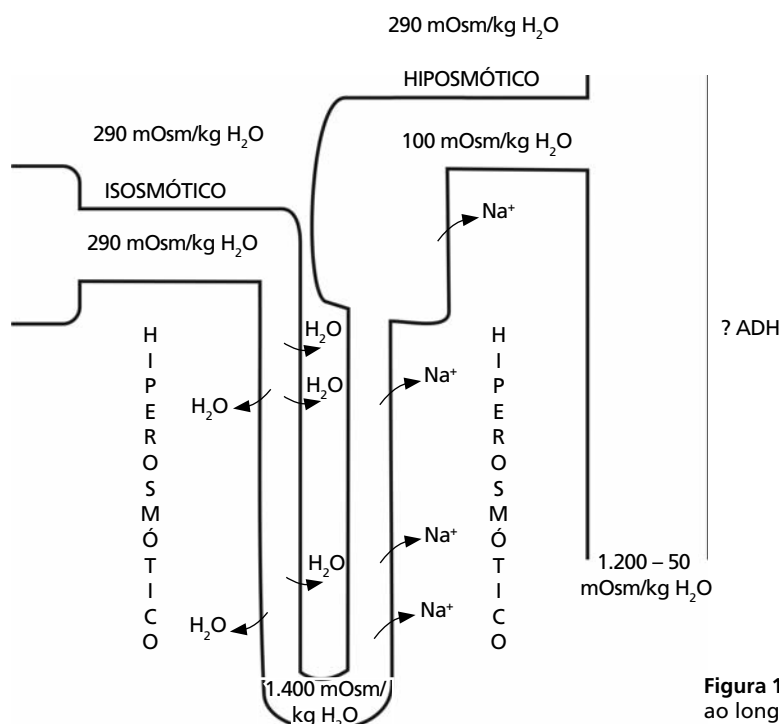


Figura 11.5: Transporte de água ao longo do néfron.

No entanto, você ainda deve estar se perguntando: o que faz o interstício medular ficar cada vez mais concentrado na direção da medula externa até a papila? A formação da hipertonicidade medular deve-se a duas propriedades dos ramos ascendentes fino e grosso: reabsorção de NaCl e impermeabilidade à água. O mecanismo de reabsorção de NaCl, sem reabsorção de água pela porção ascendente, é chamado de “efeito unitário do sistema contracorrente”.



Pode parecer à primeira vista que o aumento na osmolalidade ocorra apenas em torno do segmento grosso ascendente. No entanto, lembre-se de que embora a **Figura 11.6** esteja mostrando uma representação planar, estamos falando de um órgão tridimensional, ou seja, o interstício cobre toda a alça de Henle. Assim, o pequeno aumento na osmolalidade, em um determinado nível do interstício, provocado pelo ramo grosso ascendente, é percebido pelo segmento fino descendente na mesma região. Em contato com o interstício mais concentrado, a água é reabsorvida no segmento fino descendente.

A **Figura 11.6** mostra o que ocorre no ramo ascendente *in vivo*. A atividade da ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) ATPase, presente no ramo ascendente grosso, transporta Na^+ para o interstício, deixando-o mais hipertônico. Observe na **Figura 11.6.a** que a osmolalidade passa de 300mOsm/Kg H_2O para 500mOsm/Kg H_2O .

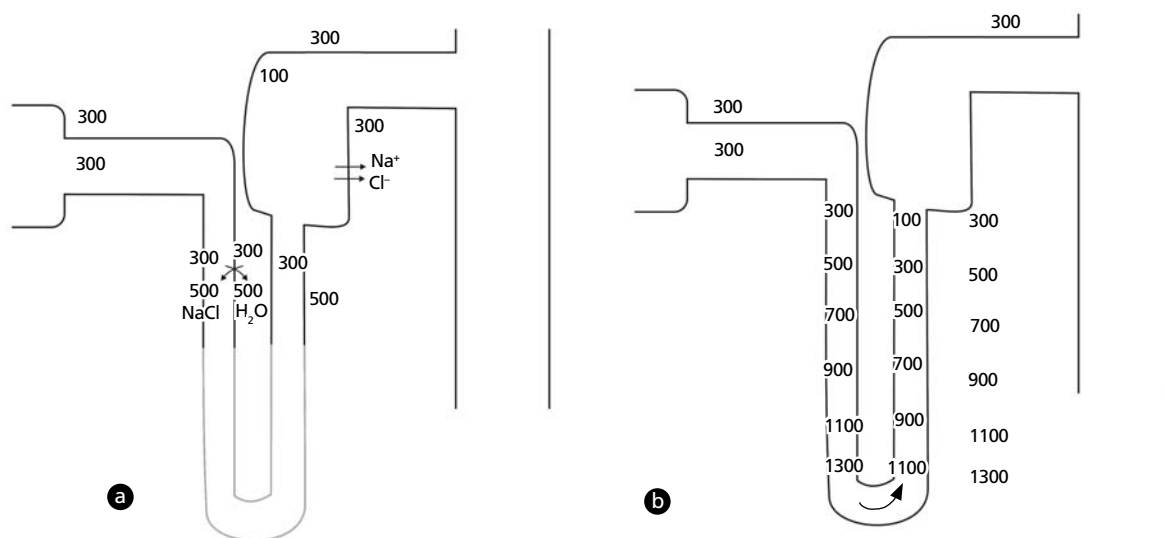


Figura 11.6: Formação da hipertonicidade medular. (a) Efeito unitário; (b) multiplicação do efeito unitário.

O equilíbrio das concentrações entre o fluido intratubular e intersticial só é atingido na região da dobradura da alça. Isso se deve à reabsorção de NaCl sem a reabsorção de água que ocorre ao longo de toda a porção ascendente da alça e ao fluxo intratubular. Vamos explicar melhor, acompanhe a **Figura 11.6.b**. No momento em que o fluxo hipertônico deixa a porção descendente e vai para a porção ascendente, este está mais concentrado que o interstício. Uma vez que esse segmento é impermeável à água, mas permeável ao NaCl, este será reabsorvido. Assim, o efeito inicial da $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ ATPase, presente no ramo ascendente grosso, é mantido; conseqüentemente, mais água será reabsorvida no ramo fino descendente de forma que o equilíbrio osmótico e o interstício só serão atingidos na dobradura da alça. Esse fenômeno é chamado de “sistema contracorrente multiplicador”. Note que esse fenômeno é denominado contracorrente, uma vez que os ramos ascendente e descendente têm efeitos contrários.

Além do NaCl, a uréia também é um soluto importante na formação da hipertonicidade medular, uma vez que, ao ser reabsorvida pelo túbulo coletor (a favor de seu gradiente de concentração, e portanto, por um mecanismo passivo), concentra-se no interstício, de onde se distribui, passivamente, para os dois ramos finos da alça de Henle. Uma vez que a permeabilidade do ducto coletor à uréia é maior que nos segmentos finos da alça, esta se acumula no interstício medular concentrado auxiliando sua manutenção.

Em resumo, retorne à **Figura 11.5**, em qualquer situação que o indivíduo se encontre, vemos que:

- (a) ao longo do túbulo proximal, o fluido é sempre isotônico;
- (b) no ramo descendente da alça de Henle, o fluido vai se concentrando devido à reabsorção passiva de água e pouca secreção passiva de NaCl e uréia, podendo atingir valor próximo de $1.400\text{mOsm/Kg H}_2\text{O}$ na dobradura da alça;
- (c) na porção ascendente da alça, impermeável à água, o líquido intratubular vai se diluindo por reabsorção de NaCl, provavelmente passiva na porção fina e ativa na porção grossa, razão pela qual esse segmento é denominado segmento diluidor;
- (d) no início do túbulo distal convoluto, a osmolalidade tubular é sempre hipotônica e aproximadamente igual a $100\text{mOsm/Kg H}_2\text{O}$, este segmento é impermeável à água;

(e) o túbulo distal final e o túbulo coletor são impermeáveis à água. Entretanto, na presença do hormônio antidiurético (ADH), estes segmentos podem se tornar permeáveis à água por mecanismos que serão discutidos na próxima aula. Dessa forma, a osmolalidade do fluido intratubular e, conseqüentemente, da urina pode variar de 1.200 a 50mOsm/Kg H_2O dependendo da presença desse hormônio.



Compare as características do túbulo proximal (que você estudou na Aula 6) com as do néfron distal. Você percebeu que, ao contrário do que ocorre no túbulo proximal, no néfron distal não ocorre o transporte paralelo de água e solutos? Essa propriedade é crítica para os mecanismos de diluição e concentração da urina, que permitem a sobrevivência dos seres vivos fora do ambiente aquático. Estes mecanismos serão discutidos na Aula 8.

ATIVIDADE



3. Em seu laboratório de pesquisa, o Dr. José desenvolveu um grupo de ratos que eram deficientes do co-transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$. Discuta o efeito da ausência desse co-transportador. Para responder essa questão, correlacione esta deficiência com os mecanismos que você descreveu na Atividade 1.

RESPOSTA COMENTADA

A ausência do co-transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ na membrana luminal do ramo grosso ascendente da alça de Henle impede a reabsorção de NaCl nesse segmento. Desta forma, não ocorre o efeito unitário do sistema contracorrente e, portanto, a água não é reabsorvida pelo segmento fino descendente da alça de Henle. Logo, podemos observar que nos animais deficientes o interstício não se concentra em direção à papila. Ao atingir a dobradura da alça, pouca quantidade de água foi reabsorvida pelo segmento descendente e conseqüentemente o

gradiente de concentração entre a luz tubular do segmento fino ascendente e o interstício é atenuada. Assim, NaCl também será mantido na luz tubular. Ao analisarmos o fluido intratubular, ao final do segmento grosso ascendente, este apresentaria uma maior quantidade de Na^+ , K^+ , Cl^- e água, além dos cátions divalentes devido à redução do potencial lúmen-positivo.

O PAPEL DOS VASOS RETOS NA MANUTENÇÃO DA HIPERTONICIDADE MEDULAR

Além da uréia, outro fator importante para a manutenção do interstício medular concentrado são os vasos retos. Retorne à Aula 8 e observe que estes vasos são estruturas que irrigam diretamente a medula, sem passar pelo córtex renal. Ao caminhar paralelamente às estruturas tubulares da medula, removem do interstício medular o NaCl, uréia e água acrescentados ao interstício pelas diferentes porções tubulares medulares. A remoção de água e solutos pelos vasos e a adição ao interstício pelos túbulos devem equilibrar-se, a fim de ser conservada a hipertonicidade do interstício medular. O sangue que percorre os vasos retos equilibra-se passivamente com o interstício medular: à medida que caminha pelo vaso reto descendente, ele se concentra (perde água e ganha soluto) e, quando sobe pelo ascendente, se dilui (ganha água e perde soluto).

Dois fatores podem modular a tonicidade do interstício medular: o fluxo sanguíneo medular e o volume extracelular. Nesses casos, ao atingir a porção ascendente, o sangue terá maior capacidade de retirar NaCl e uréia do interstício e menor capacidade de retirar água. Nessa situação, a remoção de solutos do interstício pelo sangue aumenta em relação ao acréscimo pelos segmentos ascendentes fino e grosso. Ocorre, então, a diminuição do gradiente de osmolalidade em direção ao interstício papilar. Nessa condição, o gradiente osmótico, que favorece a reabsorção de água pelo ducto coletor, na presença de ADH é nulo, e a água é retida no fluido tubular. Dessa forma, grande quantidade de água é eliminada pela urina.

MICÇÃO

Nesta aula, vimos os processos responsáveis pela formação da urina, sendo o túbulo coletor responsável pelos últimos ajustes de forma que só serão eliminados solutos e água realmente desnecessários ao organismo. Na Aula 4, você viu que o líquido, ao fluir pelos túbulos coletores, passa pelos cálices renais e ureteres até a bexiga, onde será armazenado. A micção refere-se ao processo pelo qual a bexiga se esvazia. Esse processo envolve duas etapas principais: na primeira, a bexiga enche-se progressivamente, até que a pressão nas paredes ultrapasse o nível limiar. Com isso, ocorre a segunda etapa, na qual é produzido um desejo consciente de urinar. Quando isso não acontece, é ativado um reflexo nervoso autônomo (ou seja, independentemente do desejo do indivíduo), denominado reflexo da micção, que esvazia a bexiga.



Doutor, por que meu filho faz xixi na cama? Será que ele tem algum problema no sistema urinário?

Molhar a cama (também chamado incontinência urinária, ou enurese) é um problema muito comum. É normal que a criança molhe a cama mesmo até os seis anos de idade. A maioria das crianças que faz xixi na cama tem a bexiga pequena e, portanto, não pode conter toda a urina que se forma durante a noite. Também podem dormir profundamente e não despertam quando a bexiga está cheia. A maior parte das crianças que faz xixi na cama possui rins saudáveis e não tem problemas emocionais. É importante ajudar a criança de forma correta. Do contrário, podem ocorrer problemas emocionais.

COMO OCORRE O TRANSPORTE DA URINA DOS RINS PELOS URETERES PARA A BEXIGA?

Como já falamos, a urina que é expelida da bexiga tem, essencialmente, a mesma composição do líquido que flui pelos túbulos coletores. Observe a **Figura 11.7** e veja que a urina que passa dos túbulos coletores para os cálices renais provoca o estiramento desses, iniciando contrações peristálticas que se propagam até a pelve renal e, a seguir, para baixo, ao longo da extensão do ureter, promovendo o transporte da pelve renal para a bexiga.

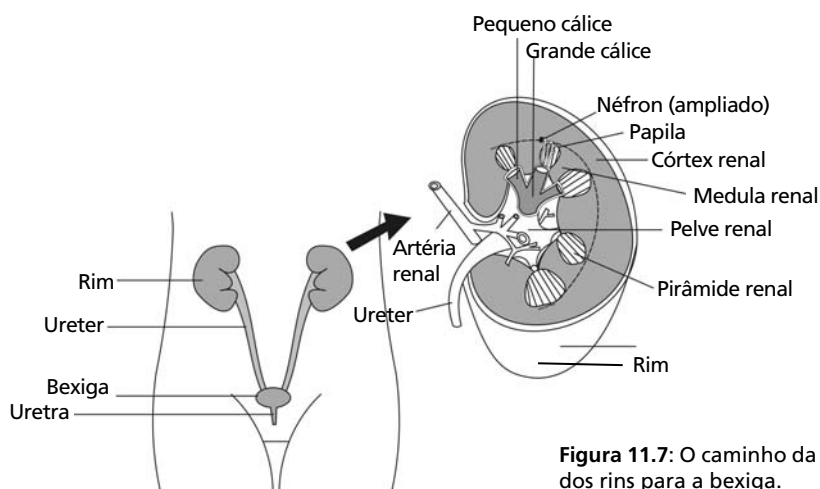


Figura 11.7: O caminho da urina dos rins para a bexiga.

Você ainda deve estar se perguntando quais são os mecanismos responsáveis pelo peristaltismo. Na Aula 8, você viu que as paredes dos ureteres são compostas de músculos lisos, estes são inervados por nervos simpáticos e parassimpáticos. A exemplo de outros músculos lisos viscerais, as contrações peristálticas no ureter são intensificadas por estimulação parassimpática e inibidas por estimulação simpática. Cada onda peristáltica, ao longo do ureter, aumenta a pressão em seu interior, de modo que devido à diferença de pressão entre o ureter e a bexiga, esta enche-se de urina. Mas quando a bexiga se enche, a urina não pode fazer o caminho inverso? Isso não ocorre. Lembra-se da Aula 4? Se você ainda tiver dúvidas, retorne e observe que os ureteres penetram na bexiga pelo músculo detrusor. O tônus normal deste músculo tende a comprimir o ureter, impedindo assim o retorno da urina.

O REFLEXO DE MICÇÃO

A Figura 11.8 mostra as alterações aproximadas da pressão dentro da bexiga (denominada pressão intravesical) à medida que ela se enche, representada pela linha cheia. Quando não há urina dentro da bexiga, a pressão intravesical fica em torno de 0, mas quando são acumulados 30 a 50 mililitros de urina, a pressão se eleva para 5 a 10 centímetros de água. Pode ocorrer acúmulo adicional de urina – 200 a 300 mililitros – apenas com uma pequena elevação da pressão. Esse nível constante de pressão é produzido pelo tônus intrínseco da própria parede da bexiga. Além de 300 a 400 mililitros, o acúmulo de mais urina na bexiga provoca rápida elevação da pressão. Esse processo dá início ao reflexo da micção.

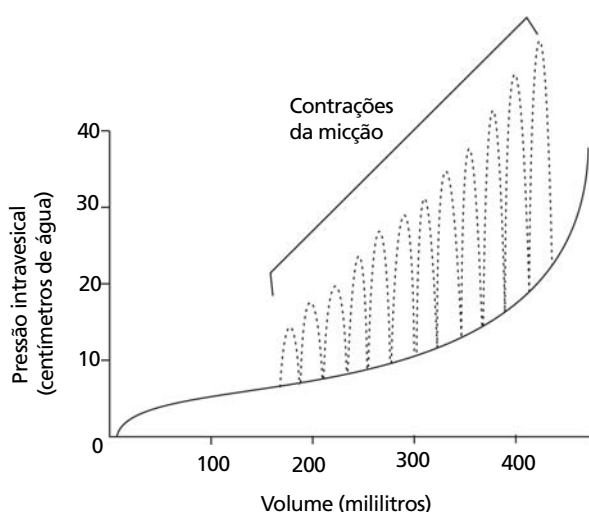


Figura 11.8: Pressão de enchimento da bexiga.

Agora retorne à **Figura 11.8** e observe que, à medida que a bexiga se enche, começam a aparecer inúmeras contrações de micção superpostas, conforme indicado pelos picos em linha tracejada. Essas contrações são resultantes da ativação de receptores sensoriais presentes na parede da bexiga que se esticam em decorrência do seu enchimento.

Como a ativação dos receptores sensíveis ao estiramento promove as contrações? Observe na **Figura 11.9** que a ativação desses receptores resulta em sinais sensoriais que são conduzidos até os segmentos sacros da medula espinhal pelos nervos pélvicos. A seguir, esses sinais retornam para a bexiga, por meio das fibras nervosas simpáticas dos mesmos nervos.

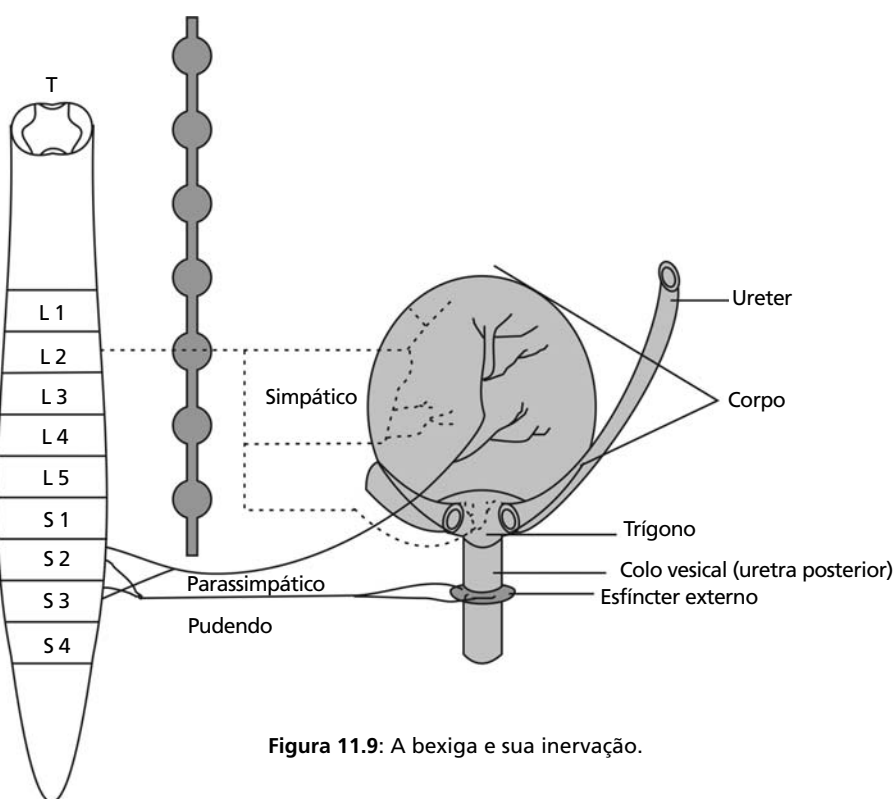


Figura 11.9: A bexiga e sua inervação.

Quando a bexiga está parcialmente cheia, essas contrações de micção costumam relaxar-se espontaneamente depois de uma fração de minuto. À medida que a bexiga continua se enchendo, os reflexos de micção se tornam mais freqüentes e causam maiores contrações no músculo detrusor.

Uma vez iniciado o reflexo de micção, ele é auto-regenerativo, ou seja, a contração da bexiga ativa ainda mais os receptores de estiramento, produzindo maior aumento dos impulsos sensoriais para a bexiga e para a uretra posterior, o que provoca maior aumento da contração reflexa da bexiga. Assim, o ciclo é repetido continuamente, até a bexiga alcançar grau elevado de contração. Após alguns minutos, esse reflexo é interrompido, a bexiga relaxa e, conseqüentemente, ocorre a micção.



ATIVIDADE

4. Enumere as etapas envolvidas no reflexo da micção.

RESPOSTA COMENTADA

Ao longo dessas aulas, você estudou que aproximadamente 1 mL de urina, a cada minuto, escoam através dos ureteres em direção à bexiga. A partir de um volume de aproximadamente 400 mL, a distensão da bexiga promove a ativação dos receptores de estiramento localizados em sua parede. Com a ativação dos receptores de estiramento, impulsos nervosos são enviados em direção ao segmento sacral da medula espinhal onde, a partir de um certo grau de excitação, provocarão o surgimento de uma resposta motora através de nervos parassimpáticos (nervos pélvicos) em direção ao músculo detrusor da bexiga (forçando-o a contrair-se) e ao esfíncter interno da uretra (relaxando-o). Ocorre o reflexo da micção. Para que de fato a micção ocorra, ainda torna-se necessário o relaxamento do esfíncter externo da uretra. Porém, este é constituído de fibras musculares esqueléticas e, portanto, são controladas por neurônios motores localizados nos cornos anteriores da medula. Estes neurônios recebem comando do córtex motor (no cérebro). Assim, esse não é o momento adequado à micção diante de um reflexo. Nosso córtex motor, área consciente de nosso cérebro, manterá o esfíncter externo contraído, e a micção, ao menos por enquanto, não se fará acontecer.

CONCLUSÃO

Ao estudar a fisiologia do rim, um dos principais pontos de interesse são os mecanismos básicos de transporte que ocorrem em cada um dos segmentos dos túbulos renais. Vimos que o transporte de solutos envolve mecanismos passivos e ativos, cuja direção pode ser em dois sentidos: do lúmen para o interstício (reabsorção) e do interstício para o lúmen (secreção). Vale a pena ressaltar que o Na^+ e a água nunca são secretados. Uma vez transportados para o interstício, solutos e água voltam para a corrente sanguínea através do balanço entre as forças de Starling.

Esses mecanismos de transporte do epitélio renal são responsáveis pela modificação do ultrafiltrado formado no glomérulo renal gerando a urina, que é armazenada na bexiga. Quando esta está repleta de urina, é iniciado o processo de micção, que é ativado pelo reflexo autônomo.

ATIVIDADE FINAL

Para que você entenda os mecanismos moleculares envolvidos na modificação do ultrafiltrado glomerular resultando na urina, desenhe o néfron e descreva, em cada segmento, seus principais transportadores. Correlacione com as características do fluido tubular que sai de cada segmento. Sugestão: para cada segmento do néfron, retorne ao tópico correspondente.

RESPOSTA COMENTADA

Existem diversos transportadores ao longo de todo o néfron. Destaque os principais, identifique os transportadores ativos secundários e primários, além dos canais que transportam solutos passivamente. É importante que você entenda que o túbulo proximal é o segmento responsável pela reabsorção de solutos de vital importância para o organismo, como a glicose e os aminoácidos. A principal característica dos segmentos mais distais do néfron é a reabsorção de água e solutos de forma independente. Essa característica é primordial para a formação de urina concentrada ou diluída.

RESUMO

Na Aula 9, vimos que a formação da urina é iniciada no glomérulo renal, onde 20% do plasma que entra no rim, através da artéria renal, é filtrado no glomérulo renal. O ultrafiltrado que chega ao túbulo proximal tem como característica principal a semelhança com a composição do plasma, exceto pela ausência de proteínas. Nesse segmento, ocorre a reabsorção de solutos de grande importância para o organismo, como glicose e aminoácidos, de forma que nada seja eliminado pela urina. Devido à diferença em sua composição, o ultrafiltrado, após passar pelo túbulo proximal, é denominado fluido intratubular.

Em seguida, o fluido intratubular passa pelos segmentos da alça de Henle, onde ocorre o processo de concentração na urina. Por mecanismos passivos, grande quantidade de água é perdida no mecanismo descendente da alça de Henle. A água não retorna para dentro do túbulo nos segmentos posteriores da alça, pois estes são impermeáveis. Além disso, no ramo grosso ascendente existem transportadores ativos de Na^+ que promovem a reabsorção passiva de cátions. Os segmentos distais (túbulo distal convoluto e túbulo coletor) são responsáveis pelos últimos ajustes, de forma que só serão eliminados solutos e água realmente desnecessários ao organismo, gerando a urina.

A urina, então, flui dos túbulos coletores, passa pelos cálices renais e ureteres até a bexiga, onde será armazenada. Quando a bexiga está repleta, é iniciado o processo de micção.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Agora que você já conhece os mecanismos envolvidos na formação da urina, na próxima aula, você estudará outras importantes funções dos rins. Estudaremos como ocorre a regulação do volume de água do organismo, o controle do balanço eletrolítico e conseqüentemente a regulação da pressão arterial.

Os rins participam da regulação do volume e da composição dos líquidos corporais

Meta da aula

Explicar a regulação renal do volume e da composição dos líquidos corporais através da modulação da excreção renal de Na^+ e H_2O .

objetivos

Esperamos que, após o estudo do conteúdo desta aula, você seja capaz de:

- diferenciar a composição dos compartimentos do organismo;
- analisar a regulação do equilíbrio entre a ingestão e a eliminação de K^+ e a importância da manutenção da baixa concentração deste íon no sangue para a sobrevivência do organismo;
- explicar a manutenção do equilíbrio entre a ingestão e a eliminação de Na^+ e a sua importância na regulação do volume do meio extracelular;
- descrever os mecanismos de regulação do volume do meio extracelular;
- destacar os efeitos do hormônio antidiurético na regulação da composição do meio extracelular;
- identificar o rim como órgão fundamental na manutenção do volume e da composição do meio extracelular.

Pré-requisitos

Para que você encontre maior facilidade na compreensão desta aula, utilizaremos alguns conceitos das disciplinas Corpo Humano I, Aulas 15 e 28, e Biologia Celular, Aulas 9 e 10. Em alguns tópicos, conforme indicado no texto, será necessário que você retorne à Aula 9 e à Aula 10.

INTRODUÇÃO

O organismo vivo depende de um grande número de processos regulatórios para manter constantes as condições de seu meio interno. Uma série de características, tais como pressão, volume, osmolalidade, pH e concentrações iônicas e de outros componentes deve ser mantida dentro de uma faixa estreita de variação para permitir que as células sobrevivam em condições normais de funcionamento. A ocorrência de um desequilíbrio do volume e/ou da constituição do meio interno tem considerável importância do ponto de vista fisiopatológico. Por exemplo, o aumento do volume extracelular levará à hipertensão (aumento da pressão arterial) e ao edema (aumento do volume do líquido intersticial), e a ausência do efeito do hormônio antidiurético pode acarretar um aumento muito grande da osmolalidade do meio extracelular. O volume e a composição dos líquidos corporais são mantidos pelo equilíbrio entre o aporte (proveniente principalmente da ingestão) e a eliminação (decorrente principalmente da excreção renal) de Na^+ e água, respectivamente. Os rins são órgãos que promovem o ajuste desse equilíbrio devido à sua função reguladora. Nesta aula, vamos estudar a importância do rim na regulação do volume e da composição do líquido extracelular, para manter o ambiente das células estável, assim necessário para o desempenho de suas diversas atividades.

A COMPARTIMENTALIZAÇÃO DOS FLUIDOS DO ORGANISMO

Como você já sabe, a água é o principal solvente biológico e constitui grande parte do peso corporal de um indivíduo (entre 45 a 75%), dependendo do seu teor de gordura e/ou de sua idade.

A água do corpo está subdividida em diferentes compartimentos formados por membranas celulares, epiteliais ou mucosas. Estas membranas asseguram as diferenças na composição dos compartimentos e serão estudadas com mais detalhes posteriormente.

A **Figura 12.1** mostra esquematicamente os diferentes compartimentos onde se distribui a água do organismo humano. Podemos observar que a água do corpo está distribuída entre dois compartimentos principais separados pelas membranas celulares: o líquido intracelular e o líquido extracelular.

Na **Figura 12.1**, vemos que o volume do fluido intracelular compreende 30 a 40% do peso corporal, constituindo assim o maior dos compartimentos do organismo. Não é um compartimento homogêneo, porque é a soma de um grande número de células que podem variar de constituição de órgão para órgão e de tecido para tecido.

O volume extracelular corresponde à água do organismo que se encontra fora das células. Corresponde a cerca de 20% do peso corporal. Observe na **Figura 12.1** como este compartimento é dividido pela membrana dos capilares nos meios intersticial e vascular. O fluido intersticial representa 15-16% do peso corporal e é descrito como o meio em que as células vivem. Já o meio vascular, que é o compartimento por onde passa o sangue, corresponde a 4-5% do peso corporal e é denominado volume circulatório efetivo, porque circula por todo o organismo. Você pode notar, nesta figura, que os compartimentos transcelulares pertencem ao meio extracelular. Os compartimentos transcelulares são delimitados por epitélios como, por exemplo, as mucosas digestivas.

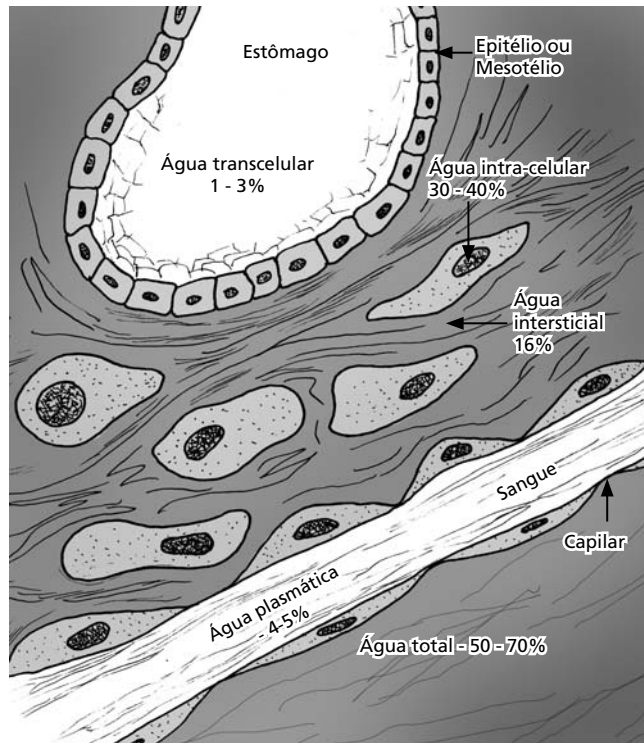


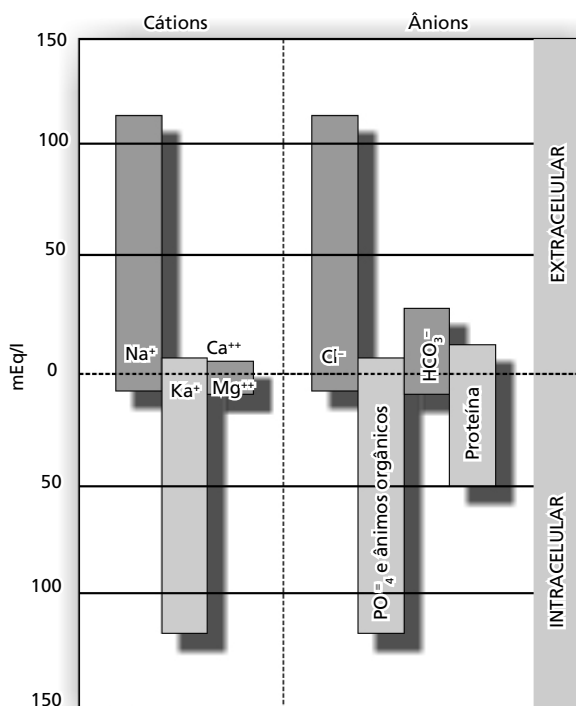
Figura 12.1: Proporção entre os compartimentos aquosos do organismo humano.

OS CONSTITUINTES DOS LÍQUIDOS EXTRACELULAR E INTRACELULAR

Veja a **Tabela 12.1** e observe as diferenças na composição dos compartimentos do organismo. Vamos, inicialmente, comparar os compartimentos vascular e intersticial. Como os meios vascular e intersticial são separados apenas pelas membranas dos capilares, suas composições iônicas são semelhantes. A diferença mais importante entre esses dois compartimentos (meio vascular e intersticial) reside na maior concentração de proteínas no plasma, uma vez que os capilares apresentam pouca permeabilidade a elas.

Tabela 12.1: Composição dos compartimentos vascular e intersticial

	Plasma (mOsm/Kg H ₂ O)	Intersticial (mOsm/Kg H ₂ O)
Na ⁺	142	139
K ⁺	4,2	4,0
Ca ⁺⁺	1,3	1,2
Mg ⁺⁺	0,8	0,7
Cl ⁻	108	108
HCO ₃ ⁻	24	28,3
HPO ₄ ⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻	2	2
SO ₄ ⁻	0,5	0,5
Aminoácidos	2	2
Creatinina	0,2	0,2
Lactato	1,2	1,2
Glicose	5,6	5,6
Proteína	1,2	0,2
Uréia	4	4
Outras	4,8	3,9
Total de mOsm/KgH ₂ O	301,8	300,8



Compare, na **Figura 12.2**, a composição entre o líquido extracelular, incluindo o plasma e o líquido intersticial, com o líquido intracelular. Você pode observar que o líquido extracelular contém grande quantidade de íons Na⁺ e Cl⁻, além do HCO₃⁻, porém apenas uma pequena quantidade de K⁺, Ca⁺², Mg⁺², fosfato e ácidos orgânicos. Para que você entenda melhor, note o que ocorre com os íons Na⁺ e K⁺, na **Figura 12.2**. No meio extracelular, a concentração de Na⁺ é elevada e a de K⁺ é baixa, enquanto no meio intracelular, a concentração de Na⁺ é baixa e a de K⁺ é elevada. Esta diferença de composição ocorre porque os líquidos intracelular e extracelular são separados pelas membranas celulares.

Figura 12.2: Composição dos compartimentos extracelular e intracelular.

Conforme você já estudou em Biologia Celular II, na Aula 9, as membranas celulares são altamente seletivas, ou seja, são permeáveis à água, mas não à maioria dos eletrólitos existentes no corpo. Essa seletividade é garantida pelos transportadores de íons presentes nas membranas (se você não se recorda deste tema, retorne à disciplina Biologia Celular II, Aula 10). Um importante exemplo é a presença do transportador ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-ATPase. Esta enzima, conforme discutimos na aula anterior (Aula 6), transporta, contra seus gradientes de concentração, 3 moléculas de Na^+ para o meio extracelular e 2 moléculas K^+ para o meio intracelular. Esse transporte só é realizado devido à energia proveniente da hidrólise de uma molécula de ATP. Uma vez que a maioria das células apresenta a ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-ATPase em suas membranas celulares, esta se torna a responsável pela manutenção da elevada concentração de Na^+ no meio extracelular e de K^+ no meio intracelular.

Uma vez que os íons K^+ e Na^+ são os principais cátions dos meios extracelular e intracelular, respectivamente, vamos agora estudar como os rins regulam as suas excreções. Você pode complementar o seu estudo utilizando a bibliografia recomendada, pesquisando como os rins regulam a excreção de outros íons, como o Ca^{+2} , o Mg^{+2} e o fosfato.

ATIVIDADE



1. Analise a composição dos compartimentos do corpo humano. Qual é a causa das diferenças desses compartimentos?

RESPOSTA COMENTADA

A causa das diferenças das composições entre os compartimentos reside na característica da barreira que os separam. Os compartimentos vascular e intersticial apresentam composições semelhantes, uma vez que são separados pelas membranas dos capilares, que são membranas altamente permeáveis. Vale a pena ressaltar que, por essas membranas serem impermeáveis às proteínas, a sua composição protéica entre estes compartimentos é diferente. Em contrapartida, os meios intracelular e extracelular são separados pelas membranas plasmáticas que, em sua grande maioria, são permeáveis à água, mas não a qualquer tipo de soluto. A presença de canais e transportadores nestas membranas determina a composição destes meios. Não deixe de observar que,

devido a estas características, o Na^+ é o principal íon do meio extracelular e, por isso, a regulação de sua concentração neste meio influenciará a manutenção do volume do meio extracelular, como veremos adiante.

COMO OS RINS REGULAM A EXCREÇÃO DE K^+ E DE Na^+ ?

O potássio

Bom, você já sabe que o K^+ é o principal cátion do meio intracelular. Você estudou na disciplina Corpo Humano I, Aula 26, que seu gradiente de concentração entre os compartimentos intracelular e extracelular é um importante determinante da diferença de potencial da membrana celular, e, portanto, da excitabilidade neuromuscular e da contração muscular. Em vista disso, a concentração de K^+ no meio extracelular deve ser mantida baixa, em torno de 5,5mEq/L.



O que acontece com o organismo durante distúrbios na concentração de K^+ ?

Quando a concentração de K^+ se eleva, o indivíduo entra em *hipercalemia*. A hipercalemia reduz o potencial de repouso da membrana celular e aumenta a excitabilidade dos neurônios e das células cardíacas e musculares, podendo causar parada cardíaca e morte. Em contrapartida, quando a concentração de K^+ no meio extracelular é muito baixa, o indivíduo está em *hipocalemia*. Nesta situação, o potencial de repouso aumenta e cai a excitabilidade dos neurônios e das células cardíacas e musculares. Estes efeitos podem causar paralisia, arritmia cardíaca, entre outros sintomas. Dessa forma, a regulação da concentração deste íon no meio interno é de considerável importância fisiológica, sendo, em parte realizada pelos rins.

A ingestão diária de K^+ é de aproximadamente 100mEq. Para ser mantido o seu balanço, diariamente cerca de 92mEq são excretados pelos rins e 8mEq pelas fezes. Entretanto, apenas a excreção renal de K^+ pode ser regulada de acordo com a condição metabólica do indivíduo. Dessa forma, a carga de K^+ eliminada na urina pode variar de 1% (em carência de K^+) a 150% (na sobrecarga de K^+) da sua quantidade filtrada.

Para que você entenda melhor a regulação da excreção renal de K^+ , retorne à Aula 6 e destaque os principais transportadores de K^+ nos segmentos do néfron e compare com a **Figura 12.3**. Nesta comparação, você deve ter observado que o K^+ filtrado é quase que totalmente reabsorvido passivamente pelo túbulo proximal. Além disso, você deve ter concluído que a quantidade deste íon excretado é proveniente da secreção tubular dos segmentos mais finais do néfron. Dessa forma, até o início do túbulo distal convoluto, 95% do K^+ filtrado são reabsorvidos; porém, a secreção deste cátion no túbulo coletor depende da situação em que se encontra o indivíduo. Como você poderá verificar na Atividade 2. Retorne à **Figura 12.3** e note que, em carência de K^+ , ocorre uma intensa reabsorção de K^+ no túbulo coletor. Este fato se deve à intensa atividade da $(H^+ + K^+)ATPase$ presente na membrana luminal da célula intercalar α . Por outro lado, quando a concentração de K^+ está elevada no meio extracelular, ocorre acentuada secreção deste cátion no túbulo coletor. Este efeito é devido à lentificação da $(H^+ + K^+)ATPase$ e à ação da aldosterona sobre a célula principal. Você estudará esse efeito mais adiante nesta aula.

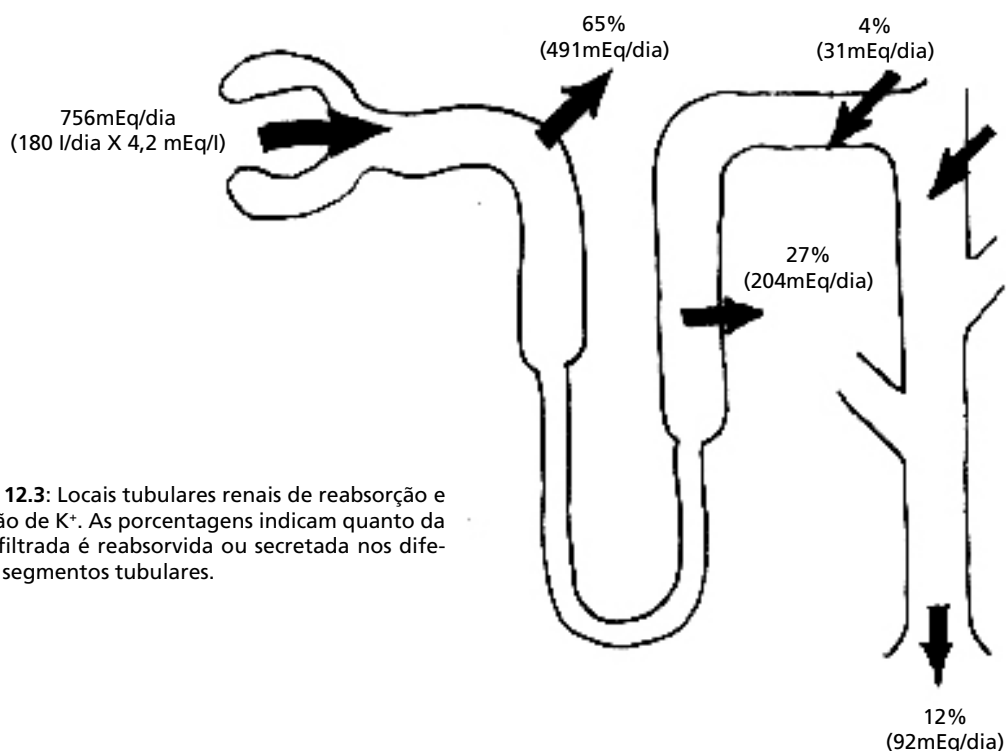


Figura 12.3: Locais tubulares renais de reabsorção e secreção de K^+ . As porcentagens indicam quanto da carga filtrada é reabsorvida ou secretada nos diferentes segmentos tubulares.



A aldosterona é um hormônio que, dentre outras circunstâncias, é liberado em situações de elevada concentração extracelular de K^+ . Retorne à Aula 7 e observe os transportadores ativos e canais presentes nas células principais do túbulo coletor. A aldosterona, dentre outros efeitos, atua principalmente nesta célula. Como você estudou na Aula 7, a entrada luminal de Na^+ , pelo seu canal específico, torna a luz do túbulo negativa, o que facilita a saída passiva de K^+ . A aldosterona acentua este fenômeno, uma vez que ela aumenta a reabsorção de Na^+ nestas células e, conseqüentemente, a perda de K^+ . Desta forma, ocorre a diminuição da concentração de K^+ no meio extracelular.

Percebeu, então, que o túbulo coletor é o segmento do néfron responsável pelo ajuste da concentração de K^+ no meio extracelular? Outros fatores também estão envolvidos na regulação da excreção de K^+ , dentre eles, a concentração de Na^+ na luz do túbulo distal, o fluxo urinário e a concentração de H^+ no meio extracelular. Utilize a bibliografia recomendada no final desta aula e correlacione esses efeitos.

ATIVIDADE



2. Analise na **Figura 12.4** os processos de reabsorção e secreção de K^+ ao longo do néfron. Correlacione sua análise com os diferentes grupos de animais experimentais: ratos-controle (ingestão normal de K^+), ratos carentes de K^+ (baixa ingestão de K^+) e ratos com sobrecarga de K^+ (alta ingestão de K^+).

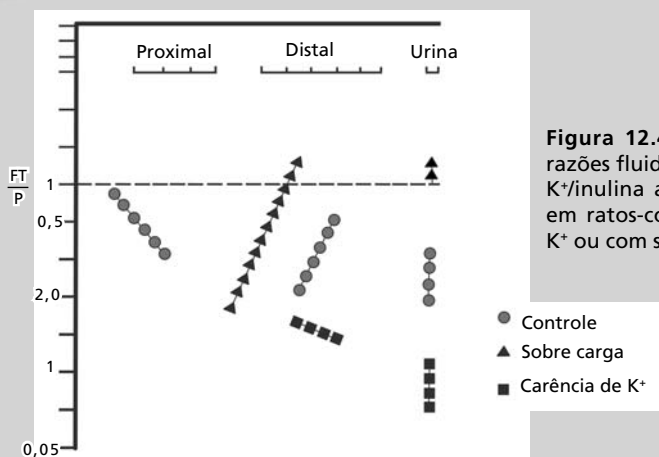


Figura 12.4: Distribuição das razões fluido tubular/plasma de K^+ /inulina ao longo do néfron em ratos-controle, carentes de K^+ ou com sobrecarga de K^+ .

RESPOSTA COMENTADA

Conforme você viu na aula anterior, a razão fluido tubular/plasma (FT/P) indica se um determinado soluto foi reabsorvido (se a relação for menor que 1) ou secretado (se a relação for maior que 1). Quando este valor é correlacionado com o da inulina, o efeito da água é descontado e, portanto, medimos a massa de soluto. Neste caso, é avaliada a manipulação renal de K^+ ao longo dos diferentes segmentos do néfron. Vamos analisar as três condições (controle, sobrecarga de K^+ e carência de K^+) separadamente.

Controle: Há intensa reabsorção de K^+ no túbulo proximal, de forma que, na sua porção final, 50% do K^+ filtrado foi reabsorvido. Note que essa reabsorção continua até a porção inicial do túbulo distal, onde 95% do K^+ filtrado foi reabsorvido. Em contrapartida, à medida que percorremos o túbulo distal, observamos que a quantidade de K^+ na luz do túbulo começa a aumentar. Então, podemos dizer que neste segmento ocorre a secreção de K^+ . Sim, isso mesmo! Porém, observe a ampla variação dos pontos experimentais da quantidade de K^+ eliminada na urina. Este fato demonstra que o túbulo coletor é o responsável pelo ajuste da concentração extracelular de K^+ . Vamos comparar com as outras situações experimentais.

Carência de K^+ : Observe que, ao longo do túbulo distal, ocorre a reabsorção de K^+ . Além disso, a carga deste cátion excretada na urina é quase nula. Podemos concluir, então, que no túbulo coletor ocorre uma extensa reabsorção de K^+ .

Sobrecarga de K^+ : Observe a extensa secreção de K^+ ao longo do distal e a alta quantidade deste cátion na urina. Nessa situação, ocorre uma grande secreção de K^+ no túbulo coletor.

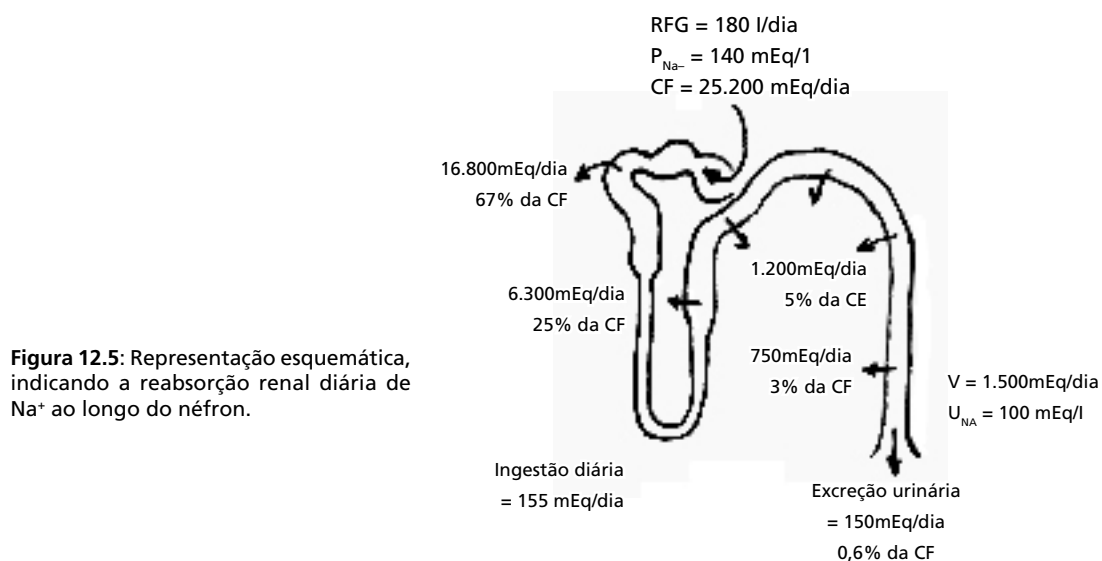
O SÓDIO

O equilíbrio entre a ingestão e a excreção de Na^+ é denominado balanço de Na^+ ou balanço de sal, pois Na^+ e Cl^- são transportados juntos. A ingestão de NaCl de um adulto normal é em torno de 7g ou 150mEq por dia. A eliminação de Na^+ pelo organismo se dá pelas fezes, pelo suor e, principalmente, através da urina, uma vez que não existe na espécie humana o apetite específico por Na^+ e a quantidade deste cátion eliminada pelas fezes e pelo suor é desprezível. A excreção renal de Na^+ é o principal determinante desse balanço.

Vamos lembrar como ocorre a manipulação renal de Na^+ ? Se você tiver ainda alguma dúvida sobre os transportadores renais de Na^+ , retorne à Aula 10. Acompanhando a **Figura 12.5**, vemos que, em condições normais, a carga de Na^+ filtrada corresponde a 25200mEq/dia. Desse total, cerca de

- 67% são reabsorvidos no túbulo proximal;
- 25%, na alça de Henle;
- 5%, no túbulo distal convoluto;
- 3%, no coletor.

Desta forma, apenas 0,6% da carga filtrada de Na^+ são excretados. O rim participa da manutenção da concentração de Na^+ no meio extracelular, pois modificações na ingestão de Na^+ são acompanhadas da modificação do ritmo de filtração glomerular e/ou da taxa de reabsorção tubular.



ATIVIDADE



3. Observe a **Figura 12.6** e correlacione o efeito da modificação da ingestão de Na^+ com a quantidade de Na^+ no meio extracelular e o peso do corpo.

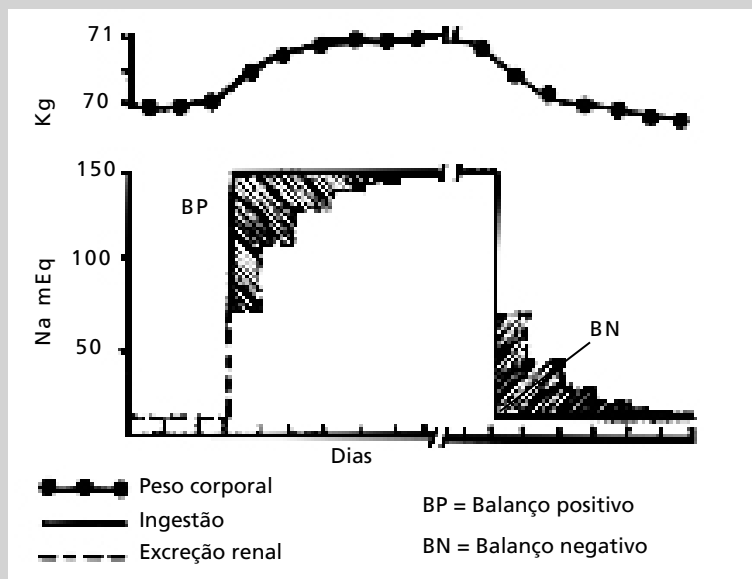


Figura 12.6: Efeito da variação abrupta da ingestão de Na^+ sobre o peso corporal e a excreção renal de Na^+ . As áreas hachuradas indicam as modificações na reserva total de Na^+ . Este fenômeno ocorre devido à diferença entre a ingestão e a excreção de Na^+ .

RESPOSTA COMENTADA

A **Figura 12.6** indica o efeito de um abrupto aumento da ingestão de Na^+ sobre a sua excreção renal e o peso corporal de um indivíduo normal. Inicialmente, observamos que o indivíduo está em balanço de Na^+ , ou seja, a carga de Na^+ ingerida é igual à carga de Na^+ excretada, sendo seu peso constante e em torno de 70 kg. Quando a ingestão de Na^+ aumenta repentinamente, a excreção renal deste continua semelhante à situação anterior. Com isso, inicialmente, apenas uma parte da quantidade de Na^+ ingerida é eliminada na urina, sendo a remanescente retida no fluido extracelular. Esse efeito é denominado balanço positivo de Na^+ ; em consequência disso, por ser o Na^+ um soluto osmoticamente ativo, água é retida no meio extracelular e o peso corporal aumenta.

Nos dias subsequentes, a excreção renal de Na^+ começa a aumentar, até que, no quinto dia, um novo balanço é estabelecido. Se a ingestão de Na^+ for reduzida, ocorre o inverso: agora a ingestão de Na^+ é menor que a sua excreção e, por isso, é denominado balanço negativo de Na^+ . Conseqüentemente, ocorre aumento da excreção renal de Na^+ e água, observando-se perda do peso corporal.



A importância dos diuréticos na manutenção do volume do meio extracelular.

O aumento do volume intravascular, ocasionado pela elevação do volume do meio extracelular, acarreta aumento do retorno venoso e, em última análise, do débito cardíaco. Esses efeitos, se não revertidos, podem ocasionar insuficiência cardíaca congestiva e alguns tipos de hipertensão arterial. O mecanismo básico dos diuréticos é aumentar a eliminação renal de sal e água. Assim, como você já viu na aula anterior, eles agem inibindo a reabsorção tubular de Na^+ , promovendo a eliminação de um grande volume de urina (diurese).

COMO OS RINS REGULAM O VOLUME DO MEIO EXTRACELULAR?

Você pode perceber, na Atividade 3, que o volume do meio extracelular é determinado pela quantidade de Na^+ presente nesse compartimento. Vamos entender isso melhor, observando a **Figura 12.7**, que mostra um recipiente separado por uma membrana que se assemelha à membrana plasmática. No compartimento A, colocamos uma solução de 100 mM de NaCl e, no compartimento B, adicionamos uma solução de 50 mM de NaCl. Uma vez que essa membrana, assim como a membrana plasmática, é impermeável ao Na^+ , este não consegue atravessá-la e equilibrar as suas concentrações entre os compartimentos. Dessa forma, por ser a membrana permeável à água, esta a atravessa em direção ao compartimento A, na tentativa de diminuir a concentração de NaCl e estabelecer equilíbrio entre a composição desses dois compartimentos. Observe que, após um determinado tempo, o volume de solução no compartimento A será maior que no B.

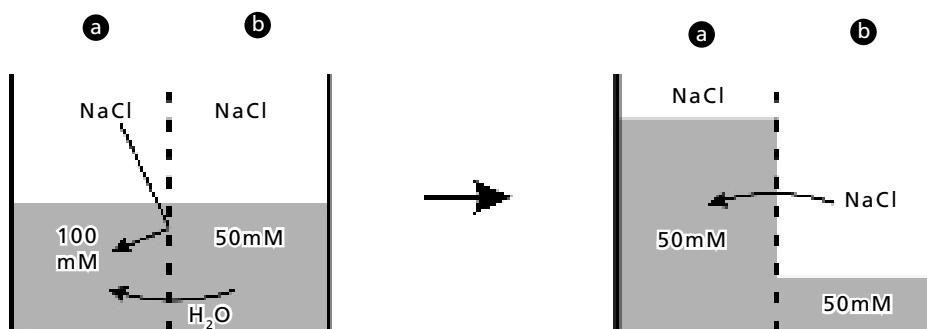


Figura 12.7: Representação esquemática do transporte de Na^+ e água entre dois compartimentos.

O mesmo mecanismo descrito na **Figura 12.7** ocorre no nosso organismo. Imagine que o compartimento A é o meio extracelular, uma vez que o Na^+ é o seu principal componente, e o compartimento B, o meio intracelular. Quando ocorre um aumento abrupto na ingestão de Na^+ , conforme descrito na Atividade 3, esse é retido no meio extracelular e, com isso, a água sairia do meio intracelular, o que poderia acarretar danos às células do organismo. Além disso, por um mecanismo que você verá mais adiante, o aumento da osmolalidade do meio extracelular, promovido pelo aumento da concentração de Na^+ , aumentará a reabsorção renal de água. Nessa situação, ocorre o aumento do volume extracelular e o aumento do peso corporal, como você já viu. O aumento do volume extracelular pode trazer ao organismo consequências sérias, tais como o aumento da pressão arterial e a formação de edemas.

Dessa forma, são ativados, nos rins, mecanismos que promovem o aumento da excreção renal de Na^+ e, por sua vez, de água, retornando o volume extracelular do organismo a condições normais.

Podemos concluir, então, que o volume do meio extracelular é determinado pela concentração de Na^+ . Assim, respondemos à questão inicial deste tópico dizendo que eles regulam o volume extracelular modificando a excreção renal de Na^+ . Os mecanismos responsáveis pelas modificações na excreção renal de Na^+ serão discutidos mais adiante. Estas observações estão resumidas na **Figura 12.8**.

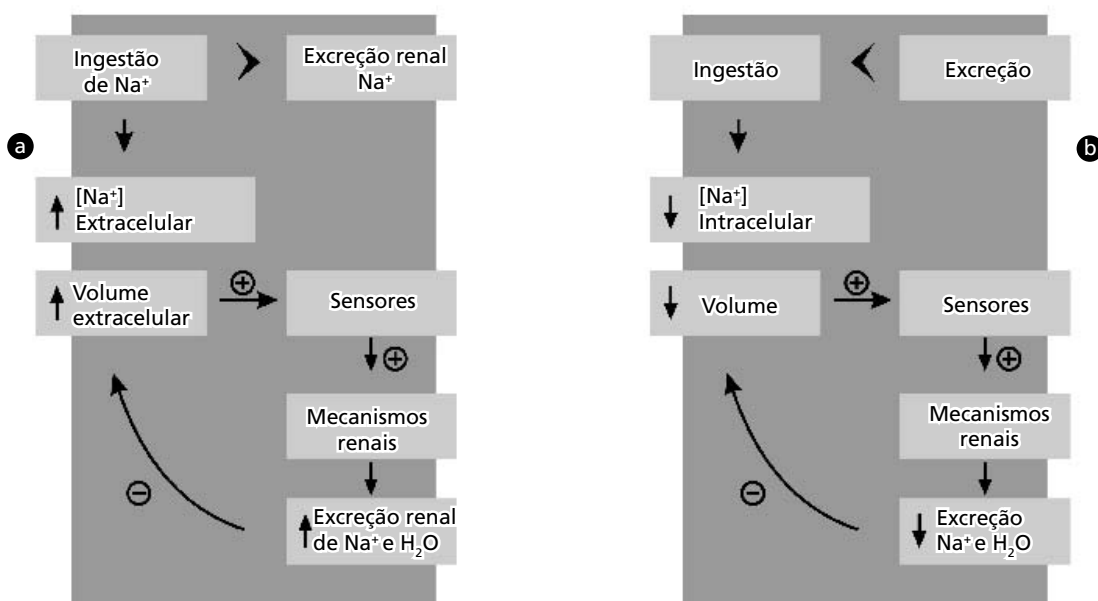


Figura 12.8: Esquema de como modificações na ingestão de Na^+ influenciam o volume extracelular, modificando a excreção renal de Na^+ .

COMO O ORGANISMO PERCEBE VARIAÇÕES NO VOLUME DO MEIO EXTRACELULAR?

Como podemos observar na **Figura 12.8**, a variação do volume extracelular é detectada por sensores de volume e de pressão. Esses sensores estão localizados nos leitos vasculares, uma vez que modificações no meio extracelular resultam em modificações no volume plasmático. Desta forma, as alterações de volume do meio extracelular são detectadas por três sensores, que são

- (1) sensores de volume, localizados nas grandes veias e átrios;
- (2) sensores de pressão, existentes na aorta e no seio carotídeo;
- (3) sensores de pressão, presentes no aparelho justaglomerular.

SENSORES DE VOLUME, LOCALIZADOS NAS GRANDES VEIAS E ÁTRIOS

Esses receptores constituem um mecanismo detector de volume plasmático. As veias, devido à sua constituição, são vasos de alta distensibilidade e de grande capacidade, fazendo com que pequenas modificações do volume plasmático levem a grandes modificações no seu diâmetro. A partir das grandes veias e átrios, existem ligações nervosas com o sistema nervoso central, principalmente com o hipotálamo. Tal mecanismo permite que a distensão das veias ou dos átrios (principalmente, o direito), por aumento de volume do sangue circulante, diminua a atividade simpática. Essa diminuição promoverá a redução da excreção renal de Na^+ e água. Além disso, a distensão do átrio direito promove a liberação de uma família de hormônios que aumentam a excreção renal de Na^+ e água. Estes mecanismos serão discutidos mais adiante, no tópico “Peptídios Natriuréticos”.

SENSORES DE PRESSÃO, EXISTENTES NA AORTA E NO SEIO CAROTÍDEO

Esses receptores detectam modificações do volume arterial e enviam informações ao sistema nervoso central, resultando em uma alteração do controle da inervação simpática sobre a resistência vascular periférica e renal. Por exemplo, em situações de diminuição do volume extracelular, esses receptores ativam o sistema nervoso simpático, aumentando a resistência vascular.

Os dois sensores citados anteriormente são ditos sensores extra-renais e estão envolvidos também na regulação, a curto prazo, da pressão arterial.

SENSORES DE PRESSÃO, PRESENTES NO APARELHO JUSTAGLOMERULAR

Esses receptores estão presentes na parede das arteríolas aferentes e fazem parte de um mecanismo adicional para a regulação do volume arterial. A diminuição da quantidade de sangue que chega ao rim (denominada pressão de perfusão renal) e ao sistema nervoso simpático são mecanismos que levam à ativação destes receptores. A ativação deles promove a liberação de uma enzima chamada renina nas células justaglomerulares. O aumento da renina no plasma leva ao aumento de angiotensina II, a qual possui um importante papel na regulação do volume extracelular, que discutiremos mais adiante.

Agora que sabemos como são detectadas as variações de volume extracelular, vamos conhecer quais são os mecanismos ativados por esses receptores, responsáveis pela regulação da excreção renal de Na^+ , regulando o volume extracelular.

QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS MECANISMOS REGULADORES DO VOLUME EXTRACELULAR?

Os mecanismos reguladores do volume extracelular são aqueles que modulam a excreção renal de Na^+ , e serão descritos a seguir.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Observe a **Figura 12.9**; ela mostra o aparelho justaglomerular, que você estudou na Aula 4. Vamos recordá-lo. Note que esse aparelho é composto pelo glomérulo renal e pelo túbulo distal reto, que passa entre as arteríolas aferente e eferente. As células endoteliais da arteríola aferente, em contato com o túbulo distal, diferenciam-se em células ricas que contêm grânulos de renina e, por isso, passam a se chamar células justaglomerulares. A liberação de renina por estas células acarretará ativação do Sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona.

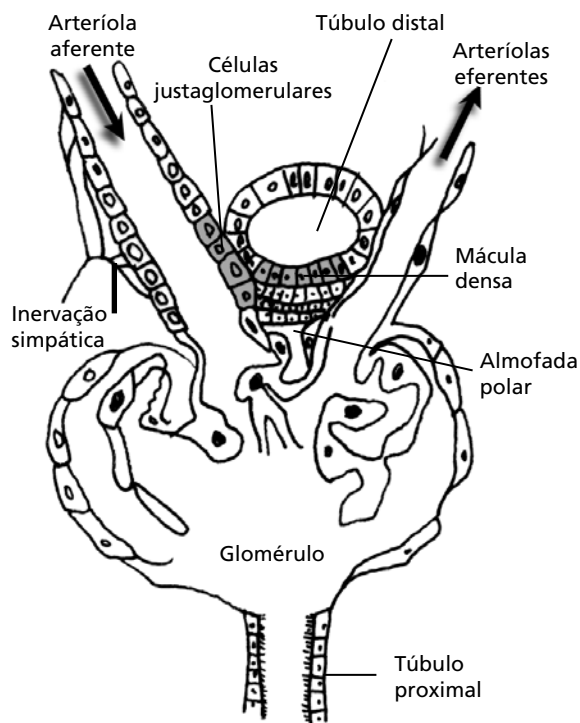


Figura 12.9: Aparelho justaglomerular.

COMO É REALIZADO O CONTROLE DA LIBERAÇÃO DE RENINA NAS CÉLULAS JUSTAGLOMERULARES?

A diminuição do volume extracelular acarreta aumento da liberação de renina através da ativação dos seguintes mecanismos:

(1) Receptores de pressão, presentes no aparelho justaglomerular: a estimulação desses receptores, por queda da pressão de perfusão renal, devido à diminuição do volume extracelular, eleva a liberação de renina. O oposto também é verdadeiro: o aumento da pressão de perfusão renal diminui a liberação de renina;

(2) Concentração de NaCl nas células da mácula densa: conforme você estudou na Aula 5, as células da mácula densa são modificações das células epiteliais do túbulo distal e estão em íntimo contato com as células justaglomerulares (observe na **Figura 12.9**). Quando a concentração de NaCl no início do túbulo distal é baixa, as células da mácula densa enviam sinais para as células justaglomerulares que liberam renina. Acredita-se que estas duas células comuniquem-se entre si: células da mácula densa detectam variações no volume e na composição do fluido tubular distal e enviam essas informações às células justaglomerulares. Estes dois tipos de células estão separados por uma membrana basal intacta e as células da mácula densa enviam projeções citoplasmáticas para o interior das células justaglomerulares;

(3) Inervação simpática das arteríolas do aparelho justaglomerular: a estimulação simpática dos nervos renais aumenta a liberação de renina.

O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona está representado na **Figura 12.10**. A renina tem, como substrato, uma proteína plasmática denominada angiotensinogênio, que forma o peptídeo angiotensina I. Este, pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), perde dois aminoácidos terminais, formando angiotensina II. Esta apresenta uma série de efeitos sistêmicos e renais, além de estimular a secreção de aldosterona pelo córtex da supra-renal. Esses efeitos serão discutidos mais adiante.

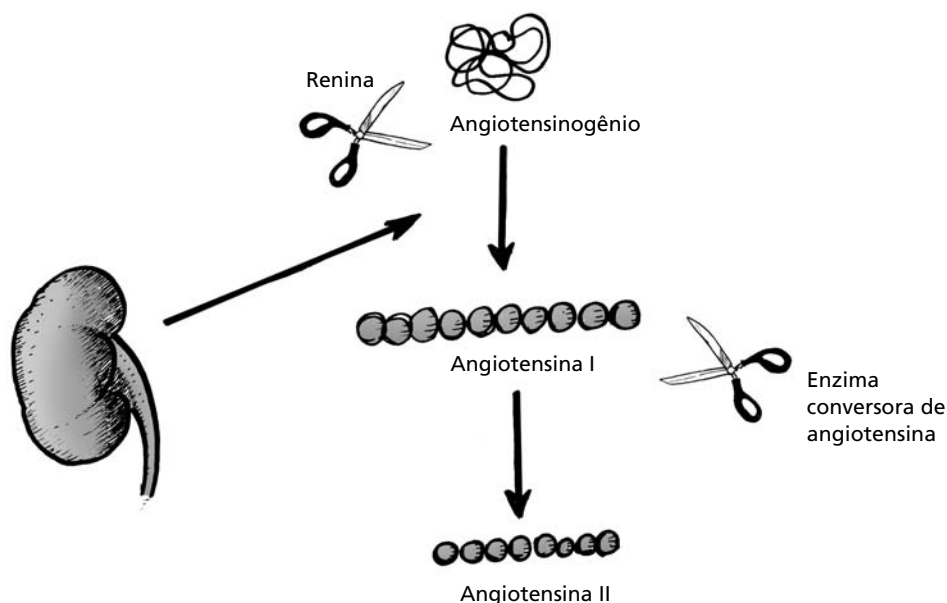


Figura 12.10: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.



Até a década de 1990, acreditava-se que a renina fosse produzida apenas no rim. A sua liberação no sangue promovia a hidrólise do angiotensinogênio, uma globulina produzida no fígado, formando angiotensina I circulante. Ao passar pelos pulmões, este peptídeo era, então, hidrolisado pela enzima conversora, gerando angiotensina II. Uma vez aumentados no sangue os níveis deste peptídeo, observavam-se os efeitos fisiológicos. Porém, descobriu-se que a meia-vida destes peptídeos no sangue é muito curta, apenas alguns segundos, o que não era compatível com o tempo para que ocorressem alguns efeitos fisiológicos. Recentemente, foi observada a presença de todos os componentes do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, em diferentes tecidos, mostrando que esse sistema apresenta também uma ação local. Além disso, tem sido mostrado que outros peptídeos formados por estes sistemas também apresentam efeitos biológicos.

QUAIS SÃO OS EFEITOS DA ANGIOTENSINA II?

A diminuição do volume extracelular promove, em última instância, a liberação de angiotensina II. Esse hormônio tem diversas ações – dentro e fora dos rins – que possibilitam a recuperação do volume extracelular a valores normais. Esses efeitos estão resumidos na **Figura 12.11**, e serão descritos a seguir:

Ações sistêmicas

- potente ação vasoconstritora: esse efeito promove a manutenção da resistência vascular periférica total, apesar da diminuição do volume extracelular;
- estimulação da sede: esse efeito promove o aumento da ingestão de água, auxiliando no retorno do volume extracelular a valores normais;

- aumento da liberação do hormônio antidiurético: este hormônio promove a diminuição da excreção renal de água; seus efeitos serão discutidos no tópico sobre regulação da osmolalidade do meio extracelular;

- aumento da liberação de aldosterona: esse hormônio promove a diminuição da excreção renal de Na^+ ; seus efeitos serão discutidos mais adiante.

Ações renais

- diminuição do ritmo de filtração glomerular: a angiotensina II, por causa de seu efeito vasoconstritor, promove maior vasoconstrição na arteríola aferente que na eferente, diminuindo o ritmo de filtração glomerular. Além disso, esse hormônio diminui a superfície de filtração (K_f) por meio

da contração das células mesangiais. Volte à Aula 5, se você ainda tem alguma dúvida;

- aumento da reabsorção de Na^+ , particularmente bicarbonato de sódio, no túbulo proximal;

- diminuição do fluxo sanguíneo medular: esse efeito será discutido, com mais detalhes, no tópico de regulação da osmolalidade do meio extracelular. Podemos adiantar que a diminuição deste fluxo promove a diminuição da excreção renal de água.

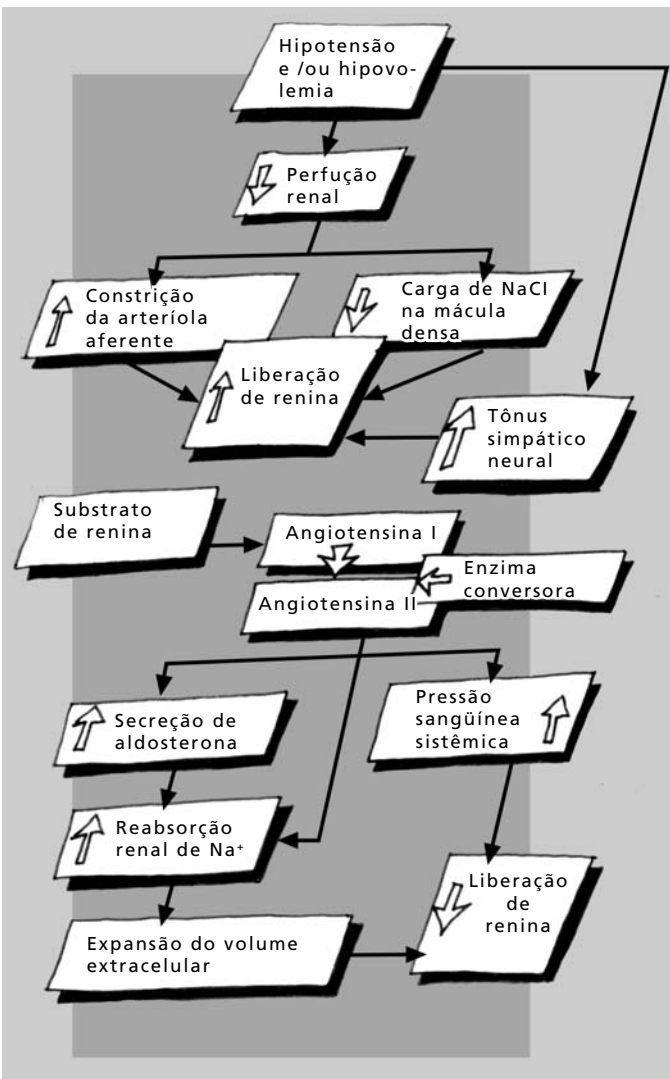


Figura 12.11: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

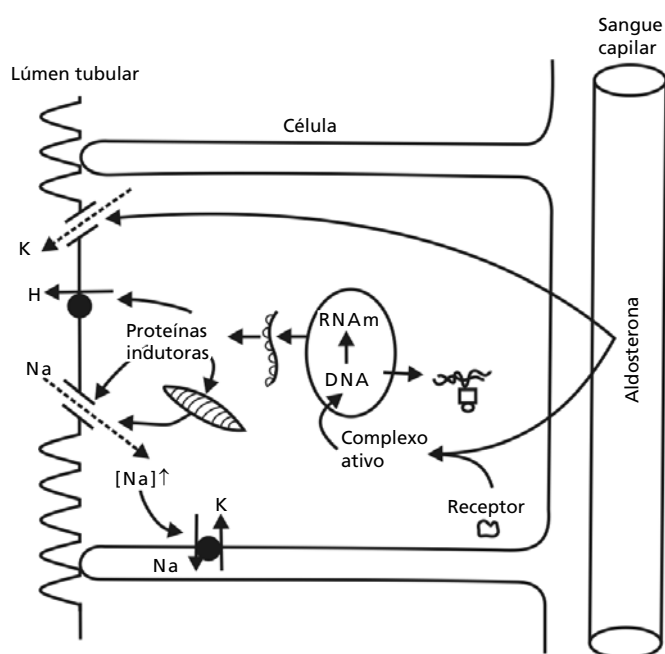
QUAIS SÃO OS EFEITOS DA ALDOSTERONA?

A supra-renal é uma glândula situada acima do pólo superior dos rins; sua função é a síntese de hormônios esteróides, como a aldosterona, e de catecolaminas. Neste momento, é importante que você seja apresentado à glândula supra-renal. Você estudará essa glândula com mais detalhes nas próximas aulas. A aldosterona é sintetizada na zona glomerulosa do córtex da supra-renal e liberada principalmente pela ação da angiotensina II, em resposta a uma diminuição de volume do meio extracelular.

O principal efeito da aldosterona no rim ocorre nas células principais do ducto coletor; observe seus efeitos na **Figura 12.12**. A aldosterona entra na célula principal por difusão (uma vez que é um hormônio lipossolúvel), através da membrana basolateral. Inicialmente, aumenta a permeabilidade da membrana luminal ao K^+ , por inserir na membrana canais de K^+ que estavam estocados em vesículas próximas às membranas. No citoplasma, a aldosterona associa-se com seu receptor, formando um complexo ativo receptor-aldosterona. Este penetra no núcleo e interage com sítios de ligação específicos do DNA, regulando a transcrição de RNAm, levando ao aumento da produção de proteínas indutoras. Essas proteínas têm dois efeitos fisiológicos primários: estimulam a secreção ativa primária de H^+ e aumenta a permeabilidade ao Na^+ na membrana luminal (por aumentar o número de canais de Na^+ nesta membrana).

O aumento da permeabilidade ao Na^+ na membrana luminal resulta na elevação da concentração intracelular de Na^+ . O aumento desta estimula a atividade da $(Na^+ + K^+) - ATPase$ da membrana basolateral, aumentando a reabsorção de Na^+ e a concentração intracelular K^+ . A estimulação do transporte de Na^+ torna a luz tubular mais negativa, amplificando o seu efeito sobre a secreção de K^+ .

Figura 12.12: Representação esquemática do mecanismo de ação da aldosterona. Os círculos fechados indicam o mecanismo de transporte ativo, e as setas pontilhadas, a difusão passiva.



Como resultado desse efeito, a concentração de Na^+ no meio extracelular se eleva, acarretando retenção de água e, portanto, fazendo o volume extracelular voltar a níveis normais.

Retorne agora à **Figura 12.11** e observe detalhadamente como o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona é liberado e quais são os seus efeitos.

Peptídio atrial natriurético

Você se lembra de quando comentamos a respeito de como o organismo percebe as variações do volume extracelular? Não? Então, retorne a esse tópico e leia atentamente sobre os sensores de volume localizados nas grandes veias e nos átrios. Discutimos que a distensão do átrio direito promove a liberação de uma família de hormônios que aumentam a excreção renal de Na^+ e água. É essa família de hormônios que iremos estudar agora; observe na **Figura 12.13** como ocorre sua liberação.

Nos miócitos atriais, vários polipeptídeos são sintetizados, armazenados e liberados após a distensão desses miócitos, em resposta ao aumento do volume extracelular. Em outras palavras, a elevação do volume extracelular

acarreta aumento do retorno venoso e, por isso, a quantidade de sangue que chega ao átrio direito aumenta muito. Se você ainda tem dúvidas sobre esse processo, retorne à disciplina Corpo Humano I, Aula 28.

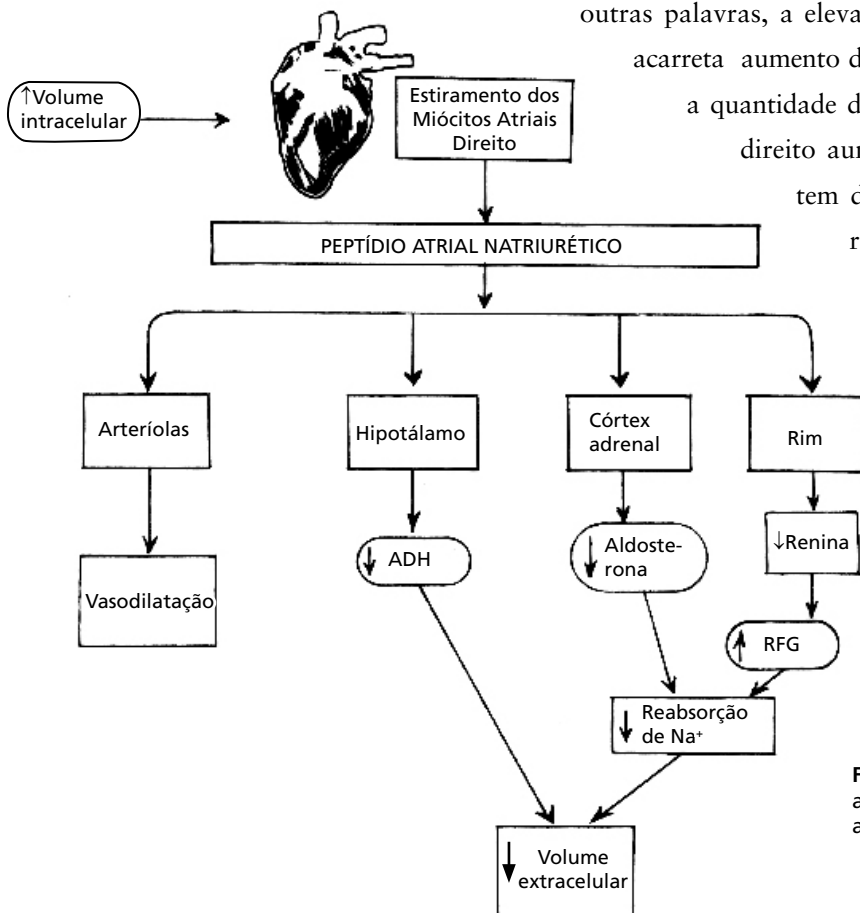


Figura 12.13: Liberação do peptídeo atrial natriurético em resposta ao aumento de volume extracelular.

O aumento da quantidade de sangue que chega ao átrio direito provoca a distensão de sua parede e, conseqüentemente, o estiramento dos miócitos, levando à liberação de uma série de polipeptídios. Dentre eles, aquele que tem os efeitos mais estudados é o peptídeo atrial natriurético. O principal papel desse hormônio é normalizar a volemia e a pressão sangüínea através de ações sistêmicas e renais, descritas a seguir:

Ações sistêmicas

- vasodilatação generalizada: este efeito promove a manutenção da resistência vascular periférica total, uma vez que a dilatação dos vasos gera melhor acomodamento da quantidade maior de sangue, devido ao aumento do volume extracelular;
- aumento da permeabilidade vascular à água: favorece a saída de água dos capilares para o interstício, reduzindo o volume circulatório e mantendo a pressão arterial;
- diminuição da liberação do hormônio antidiurético: este hormônio promove a diminuição da excreção renal de água; seus efeitos serão discutidos nesta aula no tópico sobre regulação da osmolalidade do meio extracelular.

Ações renais

- elevação do ritmo de filtração glomerular: o peptídeo atrial natriurético provoca o aumento da superfície de filtração (Kf) por causar relaxamento da célula mesangial. Em adição, o peptídeo natriurético promove vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da arteríola eferente, aumentando a pressão hidrostática no capilar glomerular (retorne à Atividade Final da Aula 9 e recorde);
- inibição do efeito estimulador da angiotensina II sobre a reabsorção proximal de Na^+ ;
- inibição da reabsorção de Na^+ no ducto coletor, através da inibição da $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) \text{ATPase}$;
- aumento do fluxo sangüíneo medular: este efeito será discutido com mais detalhes no tópico de regulação da osmolalidade do meio extracelular. Podemos adiantar que a elevação deste fluxo provoca o aumento da excreção renal de água;
- inibição da liberação de renina e, conseqüentemente, de aldosterona.

ATIVIDADE



4. Com a finalidade de determinar os hormônios envolvidos na regulação do volume extracelular, Dr. João realizou, em seu laboratório, o seguinte experimento: a um grupo de ratos, chamado controle, ele administrou normalmente água e ração, enquanto a outro grupo de ratos, ele administrou água e um tipo de ração contendo alta quantidade de Na^+ . Depois de dois dias, ele retirou uma alíquota de sangue destes animais e mediu os níveis de renina, angiotensina II, aldosterona e peptídio atrial natriurético, e comparou os grupos de animais-controle com os de animais experimentais. Como você acha que estes níveis ficaram? Você acha que os animais experimentais estariam eliminando um volume de urina maior ou menor? Justifique a sua resposta.

RESPOSTA COMENTADA

Como já estudamos, a elevação da ingestão de Na^+ promove um balanço positivo de Na^+ no grupo de animais experimentais. Dessa forma, haverá um aumento do volume extracelular, que acarretará aumento do retorno venoso e distensão do átrio direito. Podemos, então, esperar que os níveis de peptídio atrial natriurético estariam aumentados nos ratos experimentais em relação ao grupo de ratos-controle. Uma vez que este peptídio provoca o aumento do ritmo de filtração glomerular e a diminuição da reabsorção de Na^+ , o volume de urina, nestes animais, também estaria maior. Os níveis de renina, angiotensina II e aldosterona estariam diminuídos, pois além de ser uma situação de aumento de volume extracelular, o peptídeo atrial natriurético inibe a sua liberação.

Esta atividade avalia se você compreendeu os mecanismos relacionados à regulação do volume extracelular. Se você não acertou a resposta, ou não entendeu alguma parte desta atividade, retorne ao tópico anterior.

Agora que você entendeu como os rins regulam o volume do meio extracelular, estudaremos como ocorre a regulação da sua composição.

COMO REGULAMOS A COMPOSIÇÃO DO MEIO EXTRACELULAR?

Para que funcionem adequadamente, as células do corpo devem ser banhadas por líquido extracelular com concentração relativamente constante de eletrólitos e outros solutos. A concentração total de solutos no meio extracelular, denominada osmolalidade, é determinada pela quantidade de solutos dividida pelo volume do líquido extracelular. Assim, a osmolalidade do meio extracelular é regulada pela quantidade de água neste meio. Esta, por sua vez, é controlada pelo balanço entre a ingestão de líquidos (regulada por fatores que determinam a sede) e a excreção renal de água. Esses controles serão descritos a seguir.

Sede

Quando ocorre elevação na osmolalidade do meio extracelular, que é percebida pelo aumento da osmolalidade do plasma e/ou pela diminuição do volume ou da pressão sanguínea, nós sentimos sede. Desses estímulos, a osmolalidade do plasma é o mais potente. Um pequeno aumento de 1 a 2% dessa osmolalidade pode causar uma forte sede, enquanto é necessária uma perda de 10 a 15% do volume ou da pressão para que se produza o mesmo efeito.



É sabido que o córtex cerebral pode influenciar o comportamento de beber, mas as áreas hipotálâmicas específicas ainda não foram bem definidas. Acredita-se que o estímulo de volume é detectado por sensores arteriais e/ou torácicos que participam do controle da sede. Além desses estímulos osmóticos e de volume, a sede pode ser provocada também por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, provavelmente por meio de um efeito direto da angiotensina II sobre o hipotálamo.

Logo após a ingestão de água, a sensação de sede é satisfeita, mesmo antes de a quantidade suficiente ser reabsorvida pelo trato gastrointestinal para corrigir a diminuição da osmolalidade do plasma. Os receptores orofaríngeos e gastrointestinais parecem estar envolvidos nessa resposta. Mas esse mecanismo, que ativa a sede, tem curta duração, e ela só é realmente saciada quando a osmolalidade ou a pressão são corrigidas.

Como regulamos a excreção renal de água?

Observe, na **Figura 12.14**, o que acontece quando um indivíduo bebe cerca de 1L de água. Note que o volume de urina aumenta aproximadamente 6 vezes seu valor normal dentro de 45 minutos após a ingestão da água; no entanto, a quantidade total de solutos permanece relativamente constante. Dessa forma, a urina formada fica muito diluída, e a osmolaridade da urina cai de 600 para 100mOsm/Kg H₂O. Podemos concluir que, após a ingestão, o rim elimina do corpo o excesso de água, porém não modifica a excreção de solutos. Essa resposta do rim impede a redução acentuada da osmolaridade do plasma durante a ingestão excessiva de água.

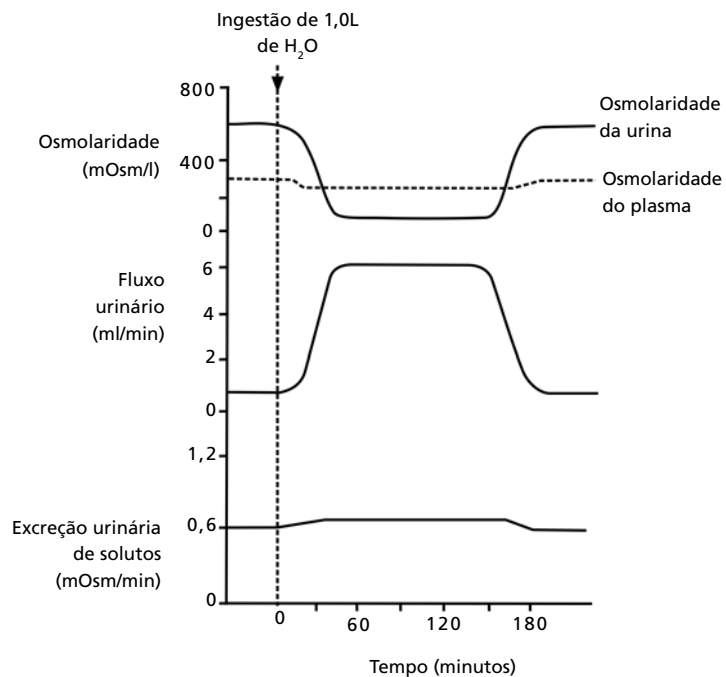


Figura 12.14: Diurese de água em um indivíduo após a ingestão de 1L de água.

Você agora deve estar se perguntando: “Quem é o responsável pela regulação da eliminação de água no rim?” Existe um potente sistema de *feedback* para a regulação da osmolaridade do meio extracelular que atua alterando a excreção renal de água, independente da excreção renal de solutos. O hormônio antidiurético (ADH), também denominado vasopressina (por causa do seu efeito vasoconstritor), é envolvido nesse *feedback*. A **Figura 12.15** mostra como funciona esse fenômeno. Acompanhe nessa figura o que acontece quando a osmolaridade do meio extracelular aumenta acima do normal, devido a algum déficit de água, por exemplo. A hipertonicidade do meio extracelular é

percebida por células nervosas especiais, denominadas osmorreceptores, presentes no hipotálamo, numa região de grande aporte de sangue. Em contato com um meio hipertônico (devido ao aumento da osmolalidade do meio extracelular), essas células perdem água e se contraem. A redução de tamanho das células osmorreceptoras resulta na ativação de um sinal elétrico, que se propaga por potenciais de ação para outras células vizinhas, que, a seguir, retransmitem esses sinais até a hipófise posterior. Esses potenciais de ação conduzidos até a hipófise posterior estimulam a liberação do ADH que está armazenado em grânulos secretores nas terminações nervosas.

De forma oposta, quando a tonicidade do meio extracelular diminui, as células osmorreceptoras ganham água e, conseqüentemente, o seu volume intracelular aumenta. O inchaço destas células inibe a propagação do impulso nervoso e a liberação de ADH.

Na **Figura 12.16**, podemos observar o efeito da variação da osmolalidade do meio extracelular sobre a liberação de ADH. Note que, em condições normais, a osmolalidade do plasma (que, em última análise, reflete a osmolalidade do meio extracelular) é em torno de 290mOsm/Kg H_2O . Um pequeno aumento da osmolalidade do plasma, cerca de 1-2%, é suficiente para aumentar em 5 vezes, aproximadamente, os níveis de ADH no sangue.

Além da elevação da osmolalidade, dois outros estímulos aumentam a secreção de ADH: a diminuição da pressão arterial e a redução do volume sangüíneo. Sempre que houver redução desses dois fatores, como ocorre durante a hemorragia, efetua-se a liberação do ADH. Este hormônio promove o aumento da reabsorção de líquido pelos rins e a elevação da resistência vascular periférica, ajudando a restaurar a normalidade do volume sangüíneo e da pressão arterial.

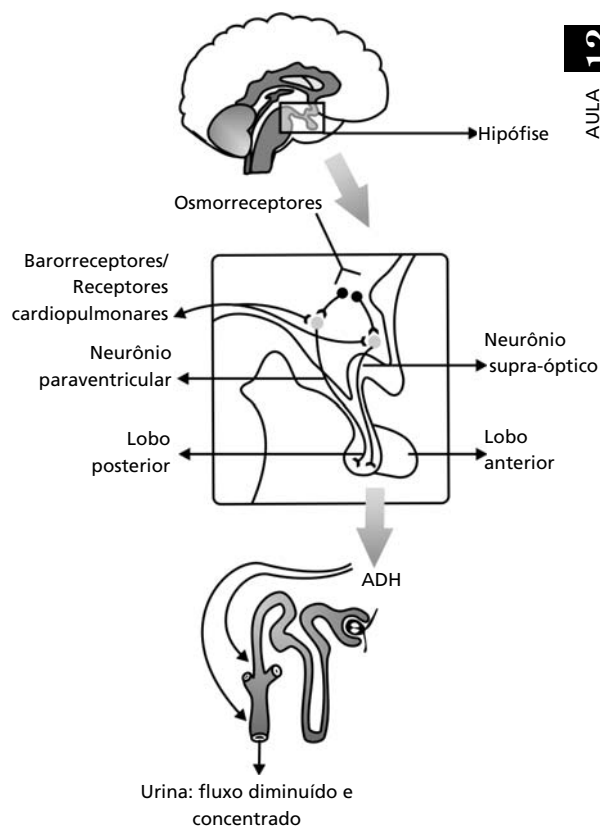


Figura 12.15: Neuroanatomia do hipotálamo, onde o ADH é sintetizado, e da hipófise posterior, onde o ADH é liberado.



Preste atenção! Após a ocorrência de perda de sangue, os níveis plasmáticos de ADH não se alteram significativamente desde que o volume sangüíneo não fique reduzido a menos de 10%. Observe a **Figura 12.18** e compare a liberação de ADH, pelo aumento da osmolalidade do meio extracelular, com a diminuição de volume. Repare que a liberação de ADH é maior numa pequena variação da osmolalidade em relação à mesma variação de volume. Vale a pena ressaltar que outros fatores, como náuseas, drogas e até mesmo a angiotensina II podem promover o estímulo da secreção de ADH.

QUAIS SÃO OS EFEITOS RENAIIS DO ADH?

No rim, o ADH tem duas ações principais: estimular a reabsorção de NaCl pelo ramo grosso ascendente da alça de Henle e aumentar a permeabilidade do ducto coletor à água e à uréia (esta última ocorre no ducto coletor medular interno). Os eventos celulares associados ao ADH no ramo grosso ascendente ainda não estão completamente elucidados. Sabe-se que o ADH estimula a reabsorção de NaCl, por aumentar a atividade do co-transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, localizado na membrana luminal, aumentando a capacidade da formação do interstício medular concentrado. Vale a pena lembrar que quanto mais concentrado esse interstício estiver, maior quantidade de água será reabsorvida no ducto coletor, na presença de ADH.

Como o ADH aumenta a permeabilidade à água no ducto coletor? Na **Figura 12.17**, você pode observar os eventos celulares ativados pelo ADH que promovem o aumento da permeabilidade à água no ducto coletor. O hormônio liga-se ao receptor localizado na membrana basolateral celular. A ativação desse receptor promove um aumento nos níveis intracelulares de AMPc, o que leva à ativação de uma proteína que fosforila uma cascata de outras proteínas, levando à inserção de canais de água, denominados aquaporinas.

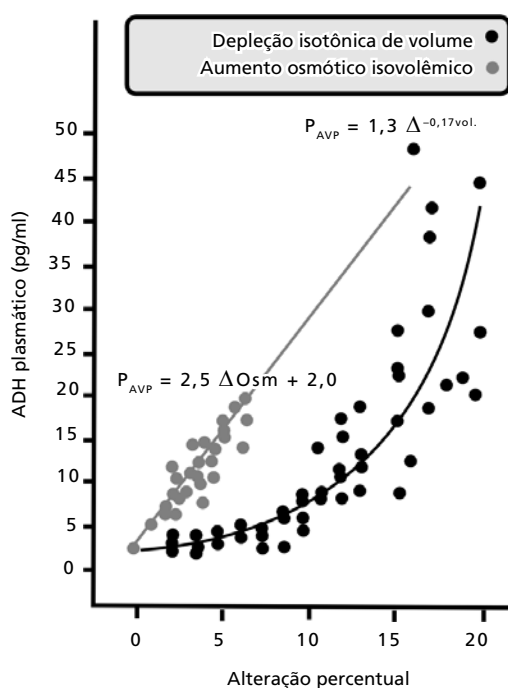
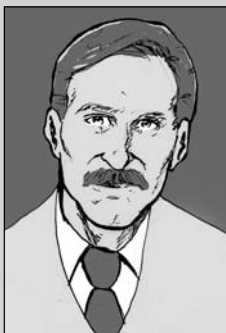


Figura 12.16: Efeito da osmolalidade aumentada do plasma ou da redução do volume sangüíneo sobre o nível plasmático do ADH.



O que são aquaporinas?

Se você não se lembra das aquaporinas, retorne à Aula 10 de Biologia Celular. As aquaporinas são uma família de proteínas de membranas específicas para a passagem de moléculas de água. Essa descoberta foi feita por Peter Agre (1949-) em 1992 e revolucionou a fisiologia renal, pois até então não se sabia como a permeabilidade do túbulo coletor à água se elevava quando a osmolalidade do meio extracelular aumentava. Em 2003, esse pesquisador ganhou o Prêmio Nobel de Química.

Até hoje já foram descritos nove tipos de aquaporinas. No rim, as principais são as aquaporinas do tipo 1, presentes na membrana luminal do túbulo proximal, e as do tipo 2, presentes na membrana luminal do túbulo coletor em casos de aumento da osmolalidade do meio extracelular. Vale ressaltar que a membrana basolateral das células epiteliais renais são permeáveis à água devido à presença de aquaporinas dos tipos 3 e 4. Para que você entenda melhor, observe, na **Figura 12.17**, que a membrana basolateral das células epiteliais do ducto coletor é permeável à água, independentemente da presença de ADH.

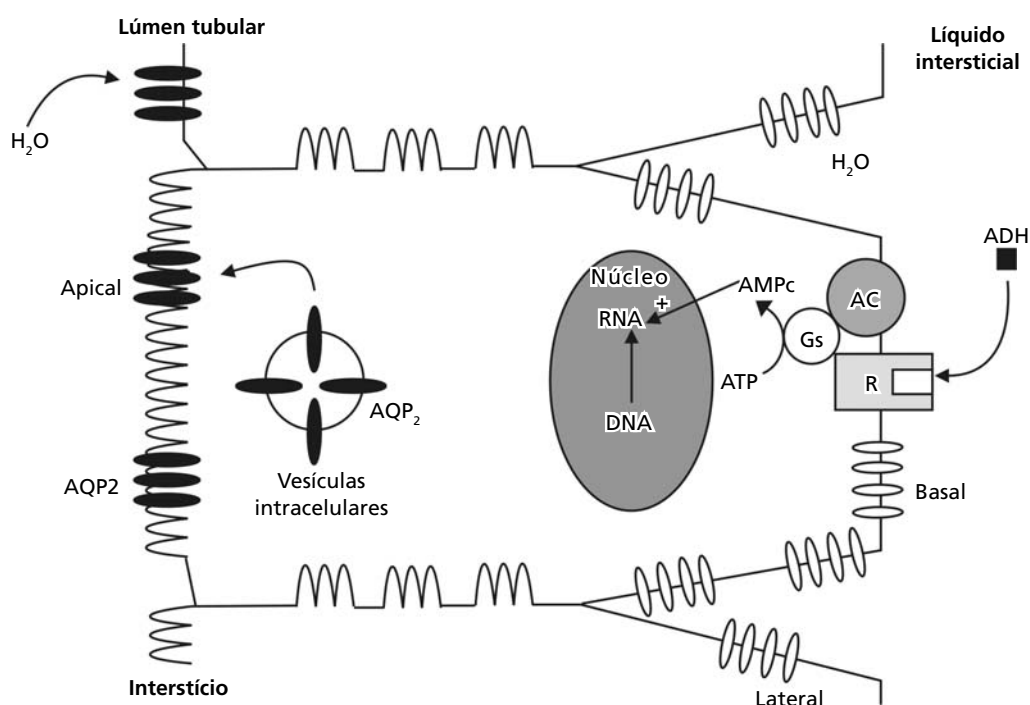


Figura 12.17: Eventos celulares associados com a ação do ADH na permeabilidade à água na célula principal do ducto coletor.

ATIVIDADE



5. Você viu, no boxe explicativo anterior, os diferentes tipos de aquaporinas. A **Figura 12.18** mostra a distribuição dos tipos de aquaporinas, (canais de água) localizadas na membrana luminal do epitélio renal e o efeito do ADH. Correlacione os processos de reabsorção de água com a distribuição destes canais ao longo do néfron.

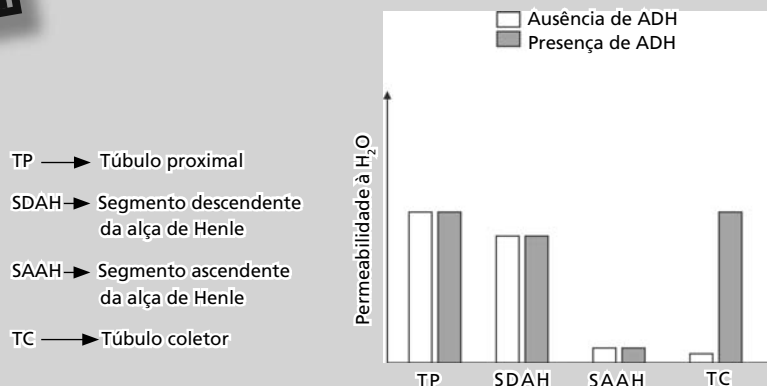


Figura 12.18: Efeito do ADH sobre a distribuição de aquaporinas na membrana luminal do epitélio renal.

RESPOSTA COMENTADA

Como estudamos na aula anterior (Aula 6), a água pode ser reabsorvida tanto pela via paracelular quanto pela via transcelular. Pela via transcelular, a água atravessa as membranas luminal e basolateral e, por isso, é necessário haver nestas membranas a presença de canais de água. Já discutimos que a membrana basolateral apresenta constitutivamente canais de água, e que a permeabilidade do epitélio é realizada pela presença, ou não, de canais de água na membrana luminal.

O túbulo proximal e o segmento descendente da alça de Henle são os segmentos do néfron caracterizados por alta permeabilidade à água. Ao longo deste segmento, podemos observar a presença de aquaporinas do tipo 1, e que o ADH não tem efeito sobre a sua expressão na membrana. Em contrapartida, os segmentos fino e grosso da alça de Henle e do túbulo distal não apresentam, na membrana luminal, baixa densidade de aquaporinas. Portanto, esses segmentos são impermeáveis à água. Observe também que o ADH não modifica a permeabilidade destes túbulos. Agora observe o túbulo coletor. Constitutivamente, esse segmento é

impermeável à água, pela ausência de aquaporinas na membrana luminal. Entretanto, na presença de ADH, observamos a presença de grande quantidade de aquaporinas e, assim, o epitélio se torna permeável à água. O interessante é que o tipo de aquaporina que o ADH adiciona à membrana luminal (tipo 2) é diferente do que reside basalmente nesta membrana (tipo 1). Podemos, então, concluir que, na ausência do ADH, somente os segmentos iniciais do néfron são permeáveis à água, por causa da presença de aquaporinas do tipo 1 na membrana luminal. Porém, na presença de ADH, o ducto coletor se torna permeável à água, porque este hormônio aumenta a expressão de aquaporinas do tipo 2 em sua membrana luminal.

QUAIS SÃO AS CONSEQÜÊNCIAS FISIOLÓGICAS DOS EFEITOS RENAIIS DO ADH?

Agora que estudamos os efeitos renais do ADH, vamos conhecer quais são as conseqüências desses efeitos. Para que você entenda melhor, acompanhe as numerações apresentadas no texto e as mostradas na **Figura 12.19**. Inicialmente, vimos que o ADH promove o aumento da reabsorção de Na^+ no segmento grosso ascendente da alça de Henle, através do estímulo do co-transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (1). Esse aumento da reabsorção de Na^+ auxilia na elevação da concentração do interstício medular. Dessa forma, maior será a quantidade de água reabsorvida pelo segmento fino descendente da alça de Henle (2) e, portanto, também maior a quantidade de água retirada do interstício medular pelos vasos retos. A maior quantidade de água nos vasos retos resulta, em última análise, na diminuição da osmolalidade do meio extracelular.

Vimos também que o ADH aumenta a permeabilidade da água no túbulo coletor (3). Nesse segmento, a água será reabsorvida, uma vez que a osmolalidade no interstício medular é maior que no interior do túbulo. É importante que você entenda que o efeito (1) descrito anteriormente contribui muito para a reabsorção de água nesse segmento. A reabsorção de água no túbulo coletor irá gerar duas grandes conseqüências:

1ª conseqüência: O aumento da reabsorção de água na porção inicial do coletor (3) promove o aumento da concentração de uréia no interior desse túbulo na porção final. Nesta região, o ADH aumenta a

permeabilidade à uréia, por inserir carreadores específicos (4). Como a concentração tubular de uréia é maior que no interstício, esta é reabsorvida. Os segmentos finos da alça de Henle são permeáveis à uréia. Uma vez que a concentração desse soluto no interstício medular está aumentada, a uréia é secretada para o interior da alça (5). Você deve agora estar com dúvidas... como pode a uréia ser reabsorvida no coletor e secretada na alça de Henle? Qual o sentido fisiológico para isso acontecer? Dizemos que a uréia recircula, ou seja, é reabsorvida no coletor e secretada na alça de Henle. Entretanto, nem toda a uréia que é reabsorvida é secretada. Vamos explicar melhor... O túbulo coletor é muito mais permeável à uréia que os segmentos finos da alça de Henle. Vamos dar exemplos numéricos fictícios, para que você entenda melhor. Para cada dez moléculas de uréia reabsorvidas no coletor, apenas oito são secretadas na alça de Henle. Assim, sobram sempre duas moléculas de uréia no interstício, auxiliando na manutenção do interstício medular hipertônico. Esse mecanismo de manutenção não gera grandes custos energéticos para o organismo, uma vez que a uréia é um produto do metabolismo de proteínas e deveria ser eliminada. Além disso, todo o processo de manipulação renal de uréia ocorre passivamente.

2ª consequência: a liberação do ADH, em resposta ao aumento da osmolalidade do meio extracelular, acarreta a eliminação de um menor volume de urina (6), mas sem alteração na composição de solutos. Assim, é formada uma urina com alta osmolalidade, à custa da manutenção da osmolalidade do meio extracelular.

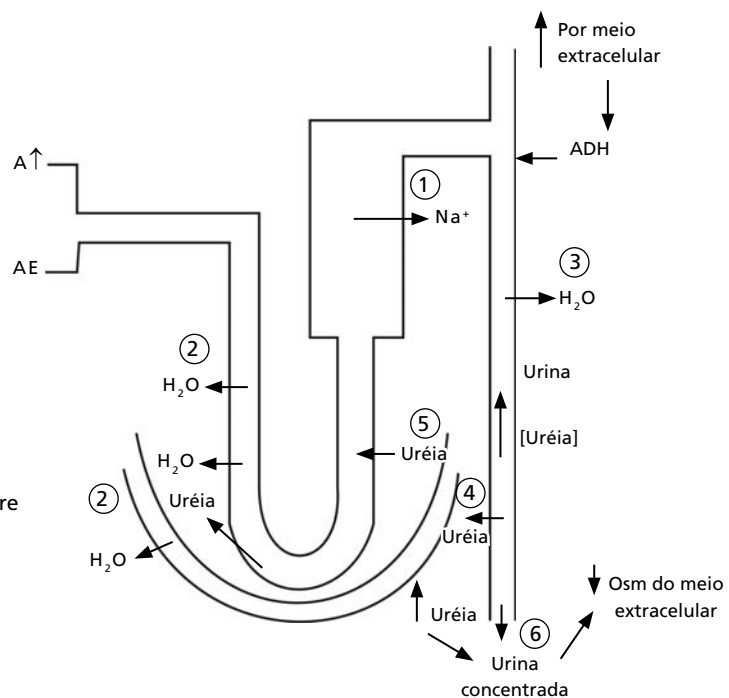


Figura 12.19: Integração entre os efeitos renais do ADH.

Observe, no esquema da **Figura 12.20**, o resumo do efeito de *feedback* envolvendo o aumento da osmolalidade do plasma, a liberação do ADH e seus efeitos e o retorno da osmolalidade a níveis normais. Se você ainda tiver alguma dúvida, retorne ao tópico anterior. O ADH promove a conservação de água no corpo, enquanto o Na^+ e outros solutos continuam sendo excretados na urina. Isso resulta em diluição de solutos no líquido extracelular, corrigindo, assim, o líquido extracelular inicial excessivamente concentrado.

A sequência oposta de eventos ocorre quando o meio extracelular fica muito diluído (hiposmótico). Assim, por exemplo, com excesso de ingestão de água, resultando na redução da osmolalidade do meio extracelular, observamos a inibição da liberação de ADH. Dessa forma, os túbulos renais são impermeáveis à água, impedindo o processo de reabsorção. É formado, então, um grande volume de urina diluída. Isso, por sua vez, concentra os líquidos corporais e normaliza a osmolalidade do plasma.

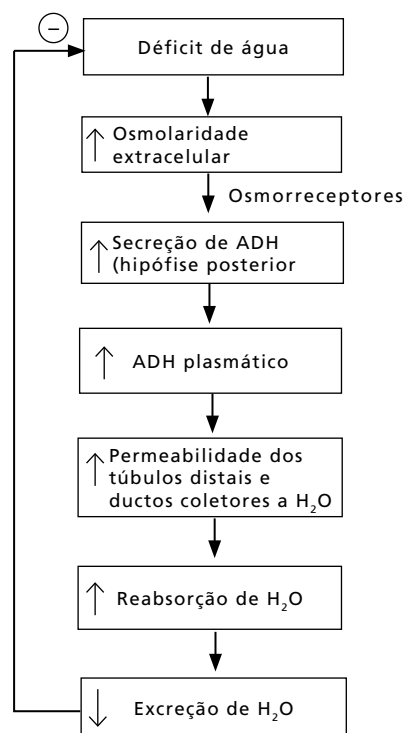


Figura 12.20: Mecanismo de *feedback* osmorreceptores-ADH.

ATIVIDADE



6. Com o objetivo de estudar os efeitos fisiológicos do hormônio antidiurético, Dr. João desenvolveu ratos que não eram capazes de expressar na membrana basolateral do ducto coletor, receptores para o ADH. Analise como estaria a osmolalidade do meio extracelular nesses ratos. O volume de urina estaria aumentado ou diminuído? Como estaria a osmolalidade da urina?

RESPOSTA COMENTADA

Uma vez que esses ratos não apresentam o receptor para o ADH no ducto coletor, este segmento é impermeável à água, mesmo em condições em que a osmolalidade do meio extracelular está elevada. Desta forma, mesmo na presença de ADH, não ocorre a inserção de canais de água na membrana luminal do ducto coletor.

Em consequência disso, uma grande quantidade de água será eliminada e, como a quantidade de solutos no fluido tubular não é modificada, a urina formada é diluída. A osmolalidade do meio extracelular estará sempre aumentada, e é visto que esses ratos bebem muita água.

O que é *diabetes insipidus*?

A incapacidade do organismo em secretar o hormônio antidiurético (necessário para a conservação de água) é uma doença denominada diabetes insípido. Como consequência da falta deste hormônio, os rins excretam grandes quantidades de urina diluída, causando desidratação e aumento da concentração de cloreto de sódio no meio extracelular. Além disso, existem alguns tipos de doenças renais, nas quais os rins, incapazes de responder ao ADH, causam também o tipo nefrogênico de diabetes insípido.

CONCLUSÃO

O meio extracelular é o compartimento do organismo que se encontra fora das células. Este compartimento corresponde a cerca de 20% do peso corporal de um indivíduo e apresenta osmolalidade de 287mOsm/Kg de água. Portanto, para manter adequado o funcionamento das células, sua composição e volume devem estar dentro de estreitos limites de variação. O rim é o principal órgão responsável pelo ajuste fino desses componentes. O volume e a composição do meio extracelular são determinados pela modulação da excreção renal de Na^+ e água, respectivamente.

Estão envolvidos nessa modulação sensores capazes de detectar as modificações do meio extracelular, ativando diferentes sistemas hormonais que agem no rim, modificando a excreção renal de Na^+ e de água. Vimos que o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e o peptídio atrial natriurético estão envolvidos na modulação da excreção renal de Na^+ . O primeiro é ativado em resposta à diminuição do volume, promovendo o aumento da reabsorção renal de Na^+ e água. Por outro lado, o aumento do volume promove o estiramento dos miócitos atriais, liberando o peptídio atrial natriurético. Ao contrário do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, este age diminuindo a excreção renal de Na^+ e água.

O aumento da osmolalidade do meio extracelular, ou seja, o aumento da concentração de solutos, é detectado por osmorreceptores presentes no hipotálamo, que sinalizam a liberação do hormônio antidiurético pela hipófise posterior. O ADH age no rim, gerando uma urina concentrada e diminuindo a osmolalidade deste.

ATIVIDADE FINAL

Agora que você sabe como os rins regulam a composição e o volume do meio extracelular, que tal integrar esses efeitos? Para isso, vamos fazer um desafio! Na **Figura 12.21**, você encontra o desenho do néfron, e, os diferentes efeitos que podem acontecer no rim, frente a modificações do meio extracelular. Imagine uma situação de diminuição do volume extracelular, e assinale para cada efeito a letra A para aumentado e D para diminuído.

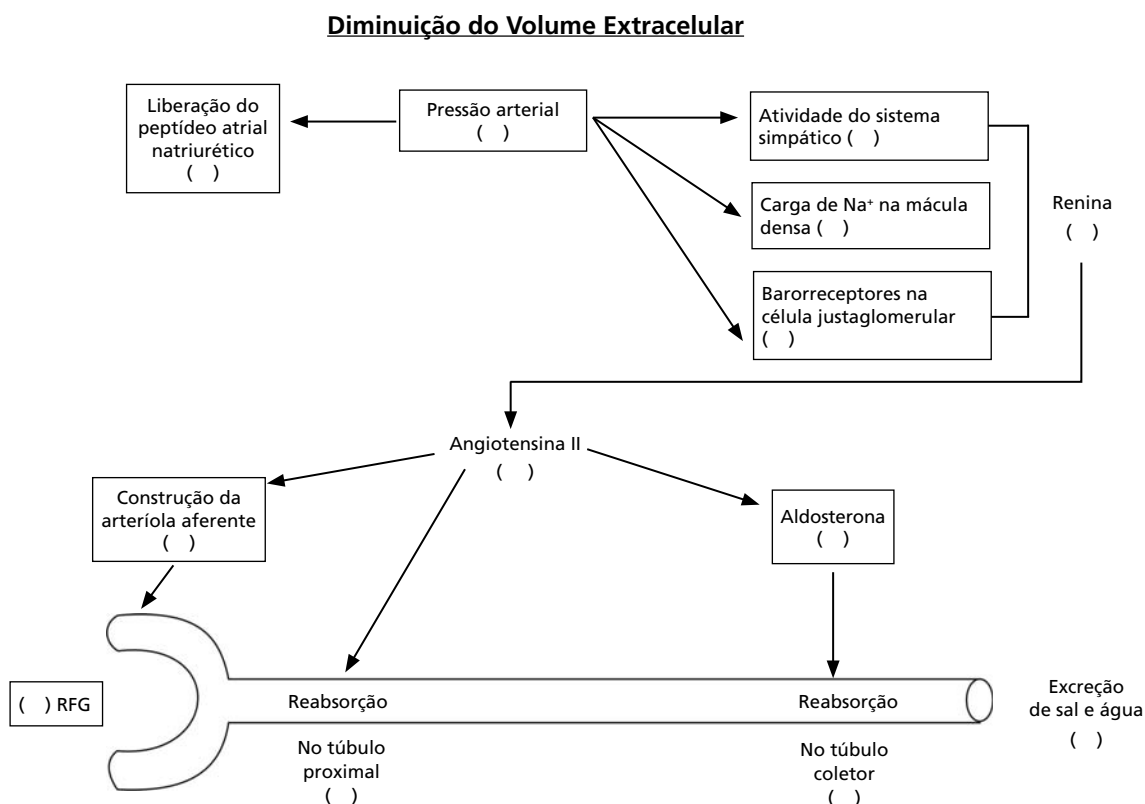


Figura 12.21: Integração entre os mecanismos reguladores do volume e da composição do meio extracelular.

RESPOSTA COMENTADA

A resposta a este exercício você encontra ao longo de toda a aula. Lembre-se apenas de que o ADH é liberado pelo aumento da osmolalidade do sangue que é detectado pelo hipotálamo. Não confunda com a osmolalidade do interstício medular renal! O rim não secreta ADH.

RESUMO

O fluido que ocupa o compartimento extracelular é uma solução que contém vários solutos e 95% de água. Dentre os solutos predominantes, estão o Na^+ , o Cl^- e o HCO_3^- . O rim apresenta um papel fundamental como órgão responsável por ajustar a excreção renal de solutos e de água, mantendo dentro de uma estreita faixa as características deste meio. Participam desse processo diversos hormônios, como angiotensina II, aldosterona, peptídios natriuréticos e o hormônio antidiurético.

INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, vamos entender o papel do rim na regulação do pH corporal e sua integração com um outro sistema de tamponamento, que são os pulmões.

Ácidos também são formados no organismo – como os neutralizamos?

AULA

13

Meta da aula

Explicar as funções dos rins e dos pulmões na manutenção do equilíbrio ácido básico do organismo.

objetivos

Esperamos que, após o estudo do conteúdo desta aula, você seja capaz de:

- conceituar os distúrbios primários do equilíbrio ácido-base: acidose respiratória, alcalose respiratória, acidose metabólica e alcalose metabólica, sendo capaz de identificar situações do cotidiano que levem a estes distúrbios;
- descrever mecanismos que corrigem os distúrbios primários do equilíbrio ácido-base;
- descrever os mecanismos de formação e secreção de H^+ e de reabsorção de HCO_3^- ;
- identificar a característica dos tampões renais;
- descrever e diferenciar os mecanismos de transporte tubular de NH_4^+ e NH_3 ;
- identificar as relações entre concentração plasmática de bicarbonato $[HCO_3^-]$, pH plasmático e pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial ($PaCO_2$), expressos através do diagrama de Davenport.

Pré-requisitos

Para que você encontre mais facilidade na compreensão desta aula, é importante um retorno às Aulas 6 e 7 sobre os mecanismos de secreção de H^+ . Além disso, serão revistos os conceitos estudados na Aula 7 de "Bioquímica I" sobre sistemas tampões e na Aula 5 de "Corpo Humano II", Lei de Henry.

INTRODUÇÃO

Se observar com cuidado sua alimentação, com certeza notará que você consome diariamente diversos alimentos. Os principais produtos do metabolismo desses alimentos são ácidos. Nesta aula, vamos discutir como o organismo consegue manter constantes seu pH e, conseqüentemente, suas funções celulares, apesar da carga de produtos ácidos que produz e ingere diariamente.

O organismo utiliza três mecanismos para controlar o equilíbrio ácido-básico do meio extracelular e, assim, manter a função celular. O primeiro é um mecanismo de controle rápido, no qual uma variação súbita na concentração de H^+ é imediatamente neutralizada por soluções-tampão encontradas no sangue. O tampão mais importante presente no nosso sangue é o bicarbonato (um composto básico) que se encontra em equilíbrio com o gás carbônico (um composto ácido). Quanto mais ácido ingressa na corrente sanguínea, mais bicarbonato e menos gás carbônico são produzidos. O contrário ocorre quando compostos básicos são adicionados ao sangue. Entretanto, em algumas situações, a quantidade de ácido ou base produzida pelo organismo pode exceder a capacidade que esses tampões têm de neutralizá-los. Então, como o organismo mantém constante a concentração de H^+ no meio extracelular?

Dois outros mecanismos de controle do pH do meio extracelular também estão envolvidos neste processo. O primeiro está relacionado com a retenção ou liberação de gás carbônico. O gás carbônico é um subproduto importante do metabolismo celular. O sangue transporta o gás carbônico até os pulmões, onde ele é eliminado. Os centros respiratórios, localizados no cérebro, regulam a quantidade de gás carbônico por meio do aumento e/ou diminuição da ventilação. Quando a ventilação aumenta, a concentração sérica de gás carbônico diminui e o sangue torna-se mais básico. Quando a ventilação diminui, a concentração sérica de dióxido de carbono aumenta e o sangue torna-se mais ácido. Por meio do ajuste da frequência e/ou do volume corrente, os centros respiratórios são capazes de regular o pH sanguíneo minuto a minuto. Por fim, outro órgão responsável que mantém o pH dentro da faixa da normalidade é o rim. Os rins alteram a quantidade de ácido ou de base que é excretada, pelo organismo, quando há alteração do pH do meio extracelular. Esse processo demora vários dias. Nesta aula, você conhecerá os mecanismos respiratórios e renais que contribuem para a regulação da concentração de H^+ .



Por que a concentração de H^+ no meio extracelular deve ser altamente controlada?

A regulação da concentração de íons hidrogênio (H^+) é essencial para o nosso organismo, uma vez que as atividades de quase todos os sistemas enzimáticos são influenciadas pela concentração de H^+ . Em outras palavras, pequenas mudanças na concentração de H^+ podem alterar, praticamente, todas as funções celulares do corpo humano. Assim como discutimos nas aulas anteriores a respeito da regulação do balanço de íons do nosso organismo, também a homeostasia de H^+ ocorre pelo balanço entre o aporte e/ou a produção e a remoção efetiva desses íons do organismo.

Conceitos importantes que você não pode esquecer

- ácido – são moléculas capazes de liberar H^+ em soluções.
- base – é o íon ou molécula que pode aceitar o H^+ .

Os ácidos e as bases podem ser classificados como fortes ou fracos. O ácido forte é aquele que rapidamente se dissocia em solução liberando grande quantidade de H^+ . O HCl é um tipo de ácido forte. Por outro lado, uma base forte é aquela que reage rápida e fortemente com o H^+ , removendo estes íons da solução. Podemos citar como exemplo o OH^- que reage com o H^+ , formando água. Os ácidos e as bases fracas são aqueles que, respectivamente, têm menor tendência a se dissociar em solução, liberando e/ou aceitando H^+ com menor intensidade. A maioria dos ácidos e bases no meio extracelular, envolvidos no equilíbrio ácido-básico do organismo, são ácidos e bases fracos.

- Como calculamos a concentração de H^+ ?

Como a concentração de H^+ é normalmente muito baixa, e, além disso, trabalhar com números muito pequenos é incômodo, usualmente a concentração deste íon é expressa em escala logarítmica, utilizando as unidades de pH. Observe a seguinte equação:

$$pH = -\log [H^+]$$

Por exemplo, a concentração normal de H^+ no meio extracelular é $0,00000004 \text{ mEq/L}$. Assim, o pH é:

$$pH = -\log 0,00000004$$

$$pH = \log 1/0,00000004$$

Dessa forma, o logaritmo de $1/0,00000004$ é 7,4. Então:

$$pH = 7,4$$

Portanto, lembre-se sempre de que o pH baixo corresponde à alta concentração de H^+ , enquanto pH alto corresponde à baixa concentração de H^+ .

COMO O SISTEMA RESPIRATÓRIO PARTICIPA DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE?

Na Aula 7 de Bioquímica I sobre tampões, você aprendeu que o sangue pode ser visto como uma solução-tampão, sendo que parte importante de sua capacidade tamponante está relacionada ao sistema bicarbonato, formado pelo ácido carbônico (H_2CO_3) atuando como doador de prótons (H^+) e o íon bicarbonato, HCO_3^- , atuando como receptor de prótons, como você verá na equação a seguir.

Por outro lado, existe um equilíbrio entre o sangue e o interstício, de modo que a manutenção do pH do meio interno em níveis adequados para o funcionamento de todas as células do organismo depende do controle do pH do sangue.

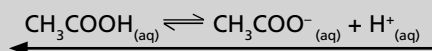
O que é uma solução tampão?

Vamos relembrar alguns conceitos que você estudou em “Bioquímica I (Aula 7)”? Solução tampão (ou simplesmente tampão) é aquela que sofre apenas pequena variação de pH quando a ela são adicionados íons ou H^+ ou OH^- . É uma solução que contém um ácido e sua base conjugada, em concentrações aproximadamente iguais. Um bom exemplo é uma solução de ácido acético e íons acetato em concentrações quase iguais. Mas, você ainda deve estar se perguntando de que maneira a combinação $\text{CH}_3\text{COOH} / \text{CH}_3\text{COO}^-$ tampona a solução. Considere o seguinte equilíbrio:

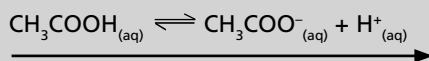


Se as concentrações de ácido acético e de acetato são aproximadamente iguais, podemos facilmente deslocar o equilíbrio para qualquer um dos sentidos da reação. Observe as equações abaixo:

(1) A adição de H^+ torna mais prótons disponíveis para os íons acetato capturarem, o que provoca um deslocamento para a esquerda, no sentido do consumo de H^+ , e assim $[\text{H}^+]$ se mantém constante.



(2) Já a adição de OH^- aumenta o consumo de íons H^+ , e, da mesma forma, desloca o equilíbrio para a direita, no sentido da formação de mais íons H^+ , logo, a $[\text{H}^+]$ se mantém constante.



Como calculamos o pH de uma solução tampão? Suponha o tampão de ácido acético e acetato, discutido anteriormente. Pela lei de ação das massas, a constante de associação do ácido acético, K_a , é definida como:

$$K_a = [\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}^+] / [\text{CH}_3\text{COOH}]$$

$$[\text{H}^+] = K_a \cdot [\text{CH}_3\text{COOH}] / [\text{CH}_3\text{COO}^-]$$

Agora, se tomarmos o logaritmo negativo de ambos os lados, teremos:

$$-\log[H^+] = -\log K_a - \log ([CH_3COOH] / [CH_3COO^-])$$

$$pH = pK_a - \log ([CH_3COOH] / [CH_3COO^-])$$

Como, na solução tampão, as concentrações de ácido e de base conjugada são praticamente iguais, tem-se que:

$$pH = pK_a - \log 1, \text{ porém } \log 1 = 0, \text{ então:}$$

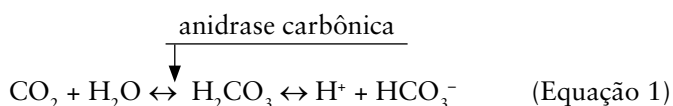
$$pH = pK_a$$

Em outras palavras, o pK_a de uma solução tampão representa o pH no qual temos a mesma quantidade da forma ácida e da forma básica. Para o caso do ácido acético, cujo pK_a é 4,74, observamos que em pH 4,74 temos 50% de CH_3COOH e 50% de CH_3COO^- . Assim, podemos concluir que em um meio onde o pH é próximo a 4,74, o ácido acético pode funcionar como uma solução tampão. É importante que você sempre se lembre de que a capacidade tamponante depende da concentração do tampão e do seu pK, sendo máxima até valores de pH equivalentes a 1 unidade acima ou abaixo, em torno do pK.

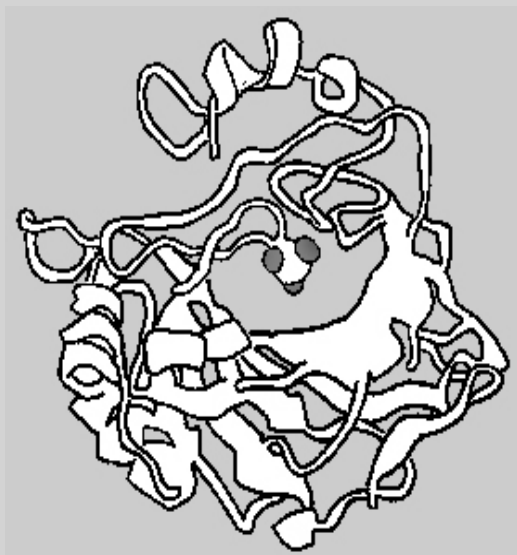


Para que você correlacione melhor a informação do texto com as equações que serão aqui apresentadas, estas serão numeradas.

Você também aprendeu que o H_2CO_3 é formado a partir de uma reação reversível entre o gás carbônico (CO_2) e a água. Por isso, podemos escrever a seguinte sequência de reações:



O gás carbônico se combina com a água formando ácido carbônico. Essa reação é catalisada pela anidrase carbônica. Uma vez formado, o ácido carbônico espontaneamente se dissocia em íons bicarbonato e íons hidrogênio. Observe que ambas as reações são reversíveis.



O papel da anidrase carbônica

Observe na figura deste box a molécula da anidrase carbônica. Ao centro, na cavidade da molécula, pode ser visualizado o ácido carbônico.

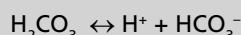
A reação reversível de hidratação do dióxido de carbono para formar ácido carbônico ($\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$) é uma das mais simples e vitais. Na ausência de um catalisador esta reação pode levar vários segundos para ocorrer, o que seria incompatível com os processos vitais. Assim, 1 mol de CO_2 levaria por volta de 33 segundos para reagir com igual quantidade de água e formar ácido carbônico. A anidrase carbônica é uma enzima de distribuição em diversos tecidos, sendo especialmente abundante naqueles envolvidos com processos respiratórios e de manutenção do equilíbrio ácido-básico. É estimado que, em mamíferos, 1 litro de sangue contenha de 1 a 2g desta enzima, que está localizada no citoplasma das hemácias. Dentre as enzimas conhecidas, é uma das mais ativas, pois a cada segundo, uma única molécula de anidrase carbônica é capaz de converter 106 moléculas de água e gás carbônico em ácido carbônico (ou vice-versa, dependendo das concentrações relativas de substratos e produtos). Portanto, 1 mol de CO_2 pode ser convertido em H_2CO_3 em 0,000001 s (<http://www6.ufrgs.br/bioquimica/ac.gif>).

A análise da Equação 1 dá a exata noção da importância do sistema respiratório no controle do pH do sangue e, portanto, do organismo, pois aprendemos que é através dele que é feita a eliminação do gás carbônico. Logo, quanto mais CO_2 é eliminado, menor será a quantidade de CO_2 dissolvido no sangue. Isto vai deslocar as reações indicadas em 1 para a esquerda, retirando H^+ dissolvido que combina com bicarbonato. A consequência é a diminuição da acidez do sangue. O inverso acontece quando há retenção de CO_2 nos pulmões.

Assim, o sistema respiratório constitui-se na principal via de eliminação de ácido do organismo. Para você ter uma idéia, o pulmão elimina mais de 10.000mEq de ácido carbônico por dia, ao passo que o rim contribui com a eliminação de menos de 100mEq de ácidos fixos. Você entenderá o que esse termo quer dizer posteriormente, quando discutirmos sobre a regulação renal do equilíbrio ácido-básico.

O pH resultante da dissolução do CO_2 no sangue, com a consequente formação do ácido carbônico, é dado pela equação de Henderson-Hasselbalch, como visto na Aula 7 de Bioquímica I e que você pode rever no box a seguir.

Com base na equação de Henderson-Hasselbalch



a lei de ação das massas define a constante de dissociação do ácido carbônico (K') como:

$$K' = \frac{[\text{H}^+] + [\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Uma vez que a concentração de gás carbônico é proporcional à concentração de dióxido de carbono dissolvido, K' pode ser substituído por K e o ácido carbônico, substituído pelo dióxido de carbono. Assim,

$$K = \frac{[\text{H}^+] + [\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

“Logaritmando-se” a equação acima

$$\log K = \log [\text{H}^+] + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

Rearranjando-se a equação:

$$-\log [\text{H}^+] = -\log K + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

Por definição o pH é $-\log [\text{H}^+]$, assim podemos escrever:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} \quad (\text{Equação 2})$$

Como você aprendeu na Aula 32 de Corpo Humano I, o CO_2 , como um gás, obedece à lei de Henry e, portanto, a concentração do CO_2 (em mmol/L) pode ser substituída pela pressão parcial do CO_2 multiplicada pela sua constante de solubilidade na água: $\text{PCO}_2 \times 0,03$. Assim, a Equação 2 pode ser escrita como se segue:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{PCO}_2}$$

Levando-se em conta que o pK desse sistema tampão, a uma temperatura de 37°C, equivale a 6,1 e que, em condições normais a PCO_2 arterial corresponde a 40 mmHg e a $[\text{HCO}_3^-]$ a 24 mmol/L, substituindo esses valores da equação anterior teremos:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \times 40}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log 20$$

$$\text{pH} = 6,1 + 1,3$$

$$\text{pH} = 7,4 \quad \text{Este é o pH normal do sangue arterial.}$$

Pelo exposto anteriormente, enquanto a relação entre a concentração de bicarbonato e ($\text{PCO}_2 \times 0,03$) permanecer igual a 20, o pH será de 7,4.

Note que a solubilidade do CO_2 aqui está expressa em mmol/L e na Aula 32 de Corpo Humano I, em mL de CO_2 por 100 mL de plasma!



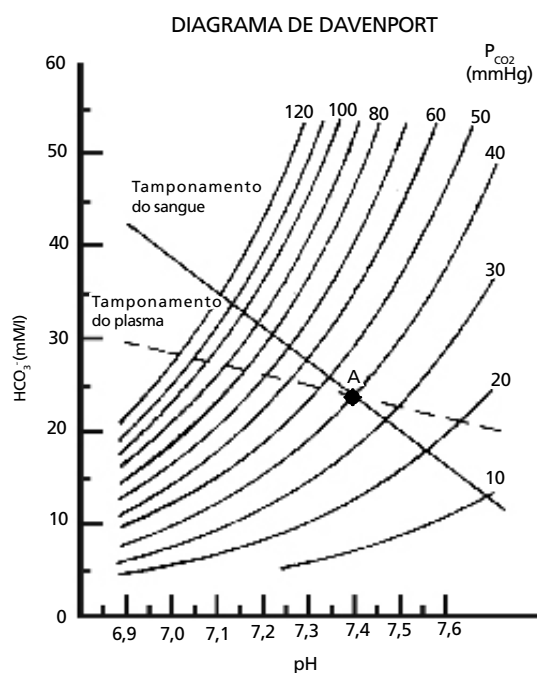
Observe que a pressão parcial de dióxido de carbono é regulada pelo pulmão, ao passo que a concentração de bicarbonato no sangue é controlada pelo rim, como você verá posteriormente.

DIAGRAMA DE DAVENPORT

O que é o diagrama de Davenport?

As interrelações entre $[\text{HCO}_3^-]$, pH e PCO_2 no sangue podem ser representadas em gráficos, basicamente sob a forma de diagramas. Nesta aula, vamos analisar essas interrelações através do diagrama de Davenport (**Figura 13.1**). No diagrama de Davenport, o pH está representado na abscissa, a concentração plasmática de bicarbonato na ordenada, e, para cada valor de pressão parcial de CO_2 , há uma linha curva denominada isóbara, ou seja, no diagrama de Davenport há uma família de isóbaras de PCO_2 . Note que, para cada valor de $[\text{HCO}_3^-]$ e de pH, há um único valor de PCO_2 . As linhas retas oblíquas (tracejada e contínua) representam as linhas de tamponamento do plasma e do sangue total (contendo 15g% de hemoglobina), respectivamente. Retorne à **Figura 13.1** e observe que o sangue total tem uma capacidade tamponante maior que o plasma por causa das hemácias. Estas contêm hemoglobina que tem sítios de ligação de H^+ . O ponto que representa o sangue arterial em uma pessoa normal é o ponto A. Este ponto é representado pelo cruzamento das linhas de tamponamento do sangue e do plasma com a isóbara de 40mmHg de PCO_2 , e representa um pH aproximado de 7,4.

Figura 13.1: Diagrama de Davenport é uma representação gráfica da equação de Henderson-Hasselbalch. Para cada valor de PCO_2 , há uma isóbara, representada pelas linhas curvas, com o valor de PCO_2 indicado na parte superior de cada curva. A linha oblíqua contínua representa a linha de tamponamento do sangue com 15g% de hemoglobina e a linha oblíqua tracejada representa a linha de tamponamento do plasma (Modificado de Paes de Carvalho, A. e Fonseca-Costa, A. Circulação e Respiração. Editora Cultura Médica, 3a ed., 1979).



Através do diagrama de Davenport, podemos diagnosticar os distúrbios metabólicos e respiratórios do equilíbrio ácido-base do sangue.

Existem quatro tipos de distúrbios primários do equilíbrio ácido-base do organismo:

(1) *acidose respiratória*: há um aumento da PCO_2 que pode ser causado por distúrbios da relação ventilação-perfusão e hipoventilação alveolar. Isto traz como consequência a redução da relação $[HCO_3^-]/(0,03 \times PCO_2)$, fazendo assim cair o pH. Este distúrbio pode ser visto na **Figura 13.2**, pelo movimento do ponto A (valor normal) para o ponto B. Sempre que a PCO_2 se eleva, há um aumento concomitante do bicarbonato, por causa da dissociação do ácido carbônico produzido (Veja na Equação 1). Apesar disso, como dito anteriormente, a relação bicarbonato/ CO_2 diminui. Caso a acidose respiratória persista, o rim entra em ação, retendo bicarbonato. Você compreenderá melhor esse assunto posteriormente. Como resultado, a relação bicarbonato/ CO_2 tende a aumentar. Caso persista o distúrbio, há a compensação renal por meio do aumento da reabsorção de bicarbonato e o pH tende a retornar à normalidade (trajeto B para B*, na **Figura 13.2**).

(2) *alcalose respiratória*: há uma diminuição da PCO_2 , o que eleva a relação bicarbonato/ CO_2 , resultando um aumento do pH. Esta situação é representada pelo movimento do ponto A para o ponto C na **Figura 13.2**. Uma diminuição da PCO_2 pode ser causada por hiperventilação alveolar, como ocorre em grandes altitudes ou em alguns estados psíquicos relacionados com ansiedade. Caso persista o distúrbio, há a compensação renal por meio do aumento da eliminação de bicarbonato e o pH tende a retornar à normalidade (trajeto C para C*, na **Figura 13.2**).

(3) *acidose metabólica*: há aumento da produção de ácidos pelo organismo, fazendo cair a relação bicarbonato/ CO_2 e o pH. Essa alteração corresponde, na **Figura 13.2**, ao movimento do ponto A para o ponto D. Como exemplos, podem ser citados o acúmulo de cetoácidos do *diabetes mellitus* descompensado ou de ácido lático secundário à hipóxia tecidual (como você verá com mais detalhes nas aulas de fisiologia endócrina). Neste distúrbio, a compensação é feita por meio do pulmão, que, pela hiperventilação reflexa, passa a eliminar maior quantidade de CO_2 , fazendo a relação bicarbonato/ CO_2 retornar aos valores normais.

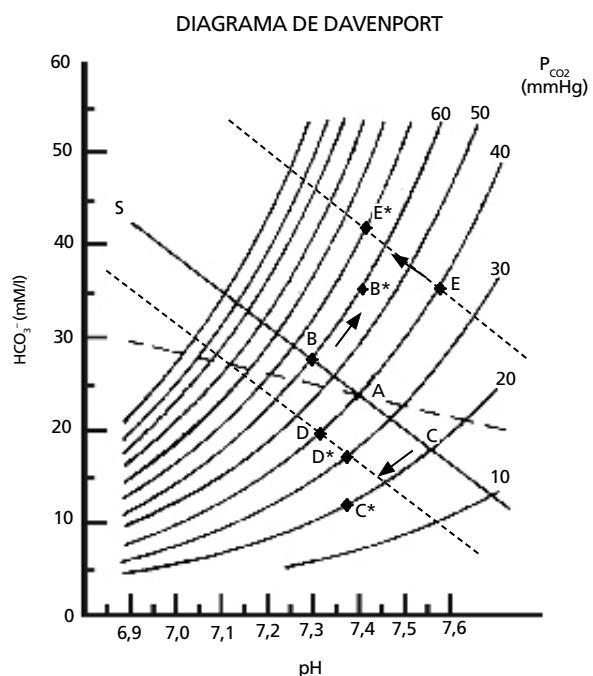
Na **Figura 13.2**, o ponto se move de D para D*, seguindo a linha de tamponamento do sangue (portanto uma linha paralela à linha S) como uma tentativa de compensação renal.

(4) **alcalose metabólica**: há uma elevação do HCO_3^- com conseqüente aumento da relação bicarbonato/ CO_2 e do pH. Como exemplos, podem ser citados a excessiva ingestão de álcalis (como antiácidos: bicarbonato de sódio) e perda de suco gástrico (por aspiração ou vômito). Na **Figura 13.2**, esta situação é representada pelo movimento de A para E. A compensação respiratória é realizada pela redução da ventilação alveolar, que tende a elevar a PCO_2 . O ponto E move-se na direção do ponto E*, novamente sobre uma linha paralela à linha S, de tamponamento do sangue como uma tentativa de compensação renal.



Vale a pena lembrar que podem ocorrer distúrbios mistos, ou seja, metabólicos e respiratórios concomitantemente. Por exemplo, uma pessoa portadora de efisema pulmonar pode subitamente apresentar um quadro de *diabetes mellitus* descompensado. Nesse caso, teremos uma acidose respiratória por causa do efisema e acidose metabólica, por causa do *diabetes* descompensado.

Figura 13.2: Representação dos distúrbios primários do equilíbrio ácido-base e as respectivas compensações, no diagrama de Davenport. O segmento de reta que passa pelos pontos BAC corresponde à linha de tamponamento do sangue arterial. O ponto A representa a situação normal. O ponto B representa acidose respiratória (PCO_2 acima do normal, com pH menor do que o normal) e o ponto C representa a alcalose respiratória (PCO_2 abaixo do normal e pH mais alto do que o normal). Os pontos A*, B*, C* e D* representam, respectivamente, a compensação renal da acidose respiratória, alcalose respiratória, acidose metabólica e alcalose metabólica.





ATIVIDADES

1. Uma série de distúrbios do sistema respiratório podem reduzir a ventilação e aumentar a concentração de CO_2 . Isto acarretaria um aumento da PCO_2 e conseqüente diminuição do pH do sangue arterial. Este é o quadro conhecido como acidose respiratória.

(a) Liste alguns distúrbios do sistema respiratório que poderiam levar a este quadro e comente pelo menos uma causa que acarrete acidose respiratória e independa de modificações no sistema respiratório.

(b) Como o organismo pode corrigir uma acidose respiratória?

RESPOSTAS COMENTADAS

(a) *Distúrbios do sistema respiratório que poderiam levar a acidose respiratória: distúrbios na ventilação por aumento da resistência das vias aéreas, diminuição da complacência pulmonar, problemas na difusão alvéolo-capilar, fraqueza dos músculos respiratórios etc. Uma causa não-relacionada ao sistema respiratório que pode acarretar acidose respiratória é a inalação de ar contendo altas concentrações de CO_2 .*

(b) *A correção da acidose respiratória dependerá da atuação dos rins, por meio do aumento da excreção de H^+ e retenção de HCO_3^- .*



Para você testar seus conhecimentos, ao término desta aula, retorne a este tópico e descreva os mecanismos renais envolvidos.

2. A alcalose metabólica pode ser acarretada quando ocorrem vômitos incoercíveis. Nesse caso, há uma perda de grande quantidade de ácidos presentes no suco gástrico. O que acontece com a ventilação nessa situação de alcalose metabólica?

RESPOSTA COMENTADA

Como você aprendeu ao estudar a regulação da ventilação, quando o pH do sangue aumenta para valores acima do normal que varia entre 7,35 e 7,45, há diminuição do estímulo dos quimiorreceptores (você se lembra que eles são sensíveis a variações de pH), o que leva a uma diminuição de estímulo da ventilação e, com isto, a hipoventilação. A conseqüência imediata é um aumento progressivo na PCO_2 , arterial resultando na diminuição de pH, tendendo a trazê-lo ao seu valor normal.

3. Pessoas diabéticas podem ter aumento na concentração de ácidos no seu sangue por utilizar para seu metabolismo energético, lipídios, liberando para o sangue ceto-ácidos em quantidade superior ao que pode ser tamponado pelo sangue. Isto leva a uma diminuição do pH do sangue arterial. Como se chama este distúrbio de equilíbrio ácido-base? De que forma o aparelho respiratório poderia colaborar no sentido de tentar corrigir este distúrbio?

RESPOSTA COMENTADA

Este é um caso típico de acidose metabólica. O sangue arterial tornou-se mais ácido não por uma causa respiratória, mas pela produção excessiva de ácido no metabolismo. O sistema respiratório seria acionado neste caso, por meio do estímulo dos quimiorreceptores pelo baixo pH, aumentando a ventilação, o que tenderia a diminuir a PCO_2 e, por consequência, aumentar o pH sanguíneo.

Você deve ter observado que quando ocorre um desequilíbrio ácido-base persistente, o sistema respiratório não consegue compensar esse distúrbio de forma a manter o pH do sangue. Neste caso, é o rim o órgão responsável pelo equilíbrio ácido-base e que você estudará a seguir.

QUAL É A FUNÇÃO DO RIM NA REGULAÇÃO DO PH DO MEIO EXTRACELULAR?

Os rins exercem um papel fundamental na manutenção do pH ao possibilitar ao organismo eliminar o excesso de ácidos, sejam eles provenientes da ingestão de alimentos ou formados a partir de certas reações metabólicas. Durante os processos de oxidação de carboidratos, gorduras e aminoácidos ocorre a produção de CO_2 . Para que você entenda melhor o que isso representa, um adulto ingerindo uma dieta típica produz aproximadamente 15.000mmol/dia de CO_2 . Este CO_2 , na presença da enzima anidrase carbônica, age como ácido ao ser hidratado, gerando H_2CO_3 , que se dissocia em H^+ e HCO_3^- . Os pulmões eliminam esta quantidade de CO_2 , impedindo que o acúmulo de H^+ , produzido a partir de CO_2 , altere o pH do meio extracelular. Por isso, o CO_2 é denominado ácido volátil. Podemos concluir, então, que a produção diária de CO_2 é silenciosa do ponto de vista do equilíbrio ácido-base em uma pessoa sadia.

Entretanto, o metabolismo gera também ácidos não-voláteis (também denominados fixos), tais como ácido sulfúrico, ácido fosfórico e vários ácidos orgânicos, que os pulmões não conseguem eliminar. O metabolismo também gera bases não-voláteis, principalmente sob a forma de HCO_3^- . Subtraindo a quantidade de bases geradas diariamente, dos ácidos não-voláteis gerados pelo metabolismo, verifica-se que o indivíduo adulto gera cerca de 40mmol/dia de ácidos fixos. Além disso, os ácidos fixos, contidos numa dieta normal com proteínas, adicionam ao organismo diariamente cerca de 30mmol/dia de ácidos. Desta forma, o organismo é submetido diariamente a uma carga de ácidos não-voláteis de cerca de 70mmol/dia. Para um indivíduo adulto com 70kg, esse valor representa 1mmol/kg de peso corporal de ácidos que precisam ser eliminados de forma a manter o equilíbrio ácido-básico. Os órgãos responsáveis por eliminar este excesso de ácidos são os rins.

O trabalho dos rins, em termos de balanço ácido-base, consiste em secretar ácido na urina e recuperar os íons bicarbonato que irão neutralizar saldo de ácidos não-voláteis produzidos ou introduzidos diariamente no organismo. Isto é conseguido por meio da reabsorção de todo o HCO_3^- filtrado e da excreção de ácidos livres e sais de amônio. Estas etapas serão discutidas a seguir.

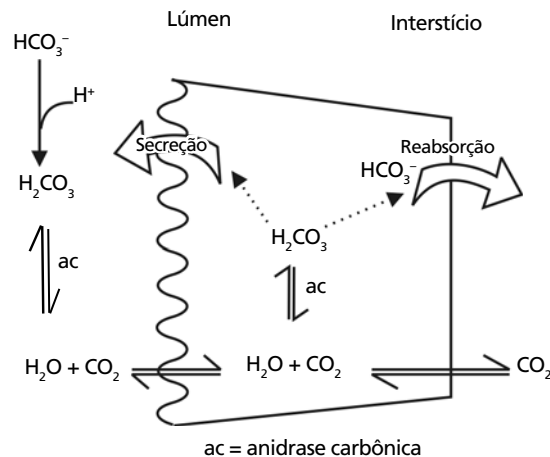
QUAL É A PROCEDÊNCIA DOS ÍONS H^+ E HCO_3^- NA LUZ TUBULAR?

Como você estudou na Aula 9, o ultrafiltrado formado após o processo de filtração glomerular apresenta uma grande quantidade de íons HCO_3^- . Estes íons são reabsorvidos pelo epitélio renal, participando da manutenção do equilíbrio ácido-básico do organismo. A reabsorção de HCO_3^- se deve a um único processo: secreção de íons H^+ . Como visto na Aula 6, a secreção de um íon H^+ para a luz tubular resulta sempre na reabsorção de uma base, que é o HCO_3^- . Como o processo de secreção de H^+ efetua a reabsorção de HCO_3^- ? Acompanhe a **Figura 13.3** e observe que o processo secretor começa quando o CO_2 se difunde para as células tubulares, ou é formado a partir do metabolismo destas células. O CO_2 , sob influência da enzima anidrase carbônica, combina-se com a água para formar H_2CO_3 que se dissocia em HCO_3^- e H^+ . Retorne à **Figura 13.3** e observe que, após a reação catalisada pela anidrase carbônica, o H^+ é secretado pela célula para a luz tubular, enquanto o HCO_3^- atravessa a membrana basolateral para o líquido intersticial e, a seguir, para o sangue dos capilares peritubulares.

COMO É FEITA A SECREÇÃO DE H^+ ?

Nas Aulas 6 e 7 você estudou detalhadamente os mecanismos de secreção de H^+ . Neste tópico da aula, vamos apenas resumi-los e, portanto, se você ainda tiver alguma dúvida, retorne a essas aulas.

Figura 13.3: Mecanismos celulares envolvidos nos processos de secreção de H^+ e reabsorção de HCO_3^- .



No túbulo proximal, o H^+ é secretado para a luz tubular por dois mecanismos que você pode observar na **Figura 13.4**:

1. trocador Na^+/H^+ - esse é um mecanismo de transporte ativo secundário. A energia para esse mecanismo provém do gradiente de concentração de Na^+ (entre os meios intra e extracelular), o qual é mantido pela (Na^++K^+) -ATPase presente na membrana basolateral.

2. H^+ -ATPase – essa enzima é um transportador ativo primário localizado na membrana luminal. Neste processo, o ATP é hidrolisado permitindo o transporte do H^+ para a luz tubular.

Lembre-se de que o túbulo proximal não é um segmento homogêneo no que se refere à secreção de H^+ . Na Aula 9, vimos que o segmento inicial é a porção mais ativa do túbulo proximal. No ramo grosso ascendente, a secreção de H^+ também ocorre pelo trocador Na^+/H^+ .

Continue caminhando pelo epitélio renal mostrado na **Figura 13.4**. Na porção final do néfron, também denominada néfron distal (composta pelos segmentos distal final, coletor cortical e coletor medular), a secreção tubular de H^+ ocorre nas células intercalares do tipo α . Os mecanismos envolvidos são a H^+ -ATPase, a (H^++K^+) -ATPase.

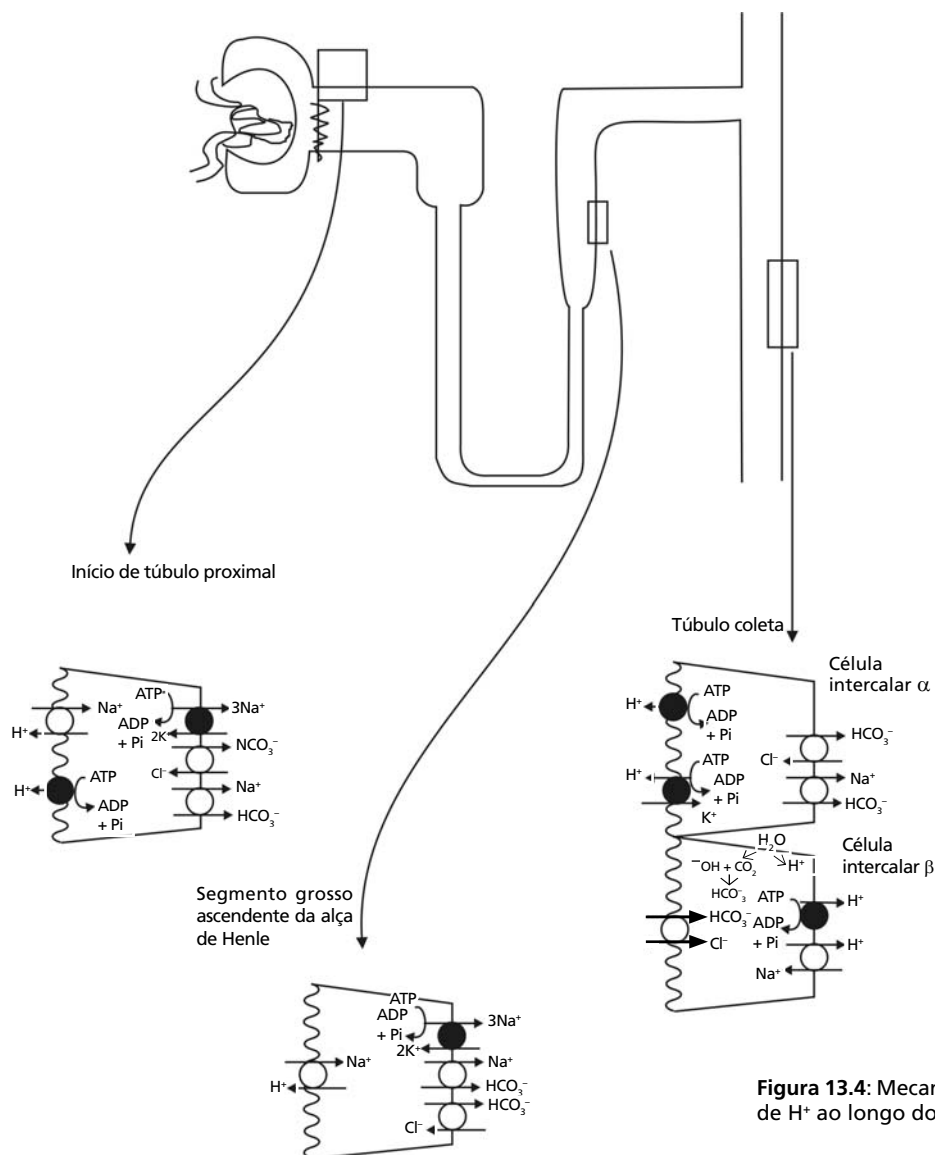


Figura 13.4: Mecanismo de secreção de H^+ ao longo do néfron.

COMO É FEITA A REABSORÇÃO DE HCO_3^- ?

Se analisarmos uma amostra de urina, observaremos que seu pH é baixo, em torno de 5, e que a concentração de HCO_3^- é praticamente desprezível. Portanto, como já discutimos, praticamente todo o HCO_3^- filtrado é reabsorvido. Cerca de 80% desse processo ocorre no túbulo proximal, principalmente na porção inicial. Retorne à **Figura 13.3** e observe que nesse segmento tubular a saída de HCO_3^- pela membrana basolateral ocorre por meio do co-transportador Na^+/HCO_3^- e dos trocadores HCO_3^-/Cl^- e $Na^+(HCO_3^-)_2/Cl^-$.

Os outros 20% restantes do HCO_3^- filtrado são, na maior parte, reabsorvidos na alça de Henle. Na porção descendente, devido a grande reabsorção de água, ocorre aumento progressivo da concentração de HCO_3^- até a dobradura da alça. Dessa forma, observamos a alcalinização progressiva do fluido tubular em direção à medula. No segmento fino

ascendente, não ocorre o transporte de HCO_3^- . Por outro lado, no segmento grosso ascendente, a reabsorção deste íon na membrana basolateral é feita pelo co-transportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ e pelo trocador $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$.

Nos ductos coletores, a direção do transporte de HCO_3^- é dependente do estado de equilíbrio ácido-básico do organismo. Em situações normais e em acidose metabólica ocorre a reabsorção de HCO_3^- por meio do trocador $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ presente na membrana basolateral das células intercalares do tipo α . Em contraste, em alcalose metabólica, as células intercalares do tipo β do ducto coletor cortical secretam HCO_3^- para a luz tubular pela presença do trocador $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ na membrana luminal. Sugerimos que você retorne à Aula 10 e reveja a **Figura 7.21** se você ainda tiver alguma dúvida sobre estes mecanismos.

Até o momento você estudou que o rim participa da manutenção da homeostase por meio da eliminação de H^+ e da conservação de Na^+ e HCO_3^- , íons envolvidos na regulação do volume e do tamponamento do meio extracelular, respectivamente. Então, você deve estar pensando que o pH da urina é muito baixo, uma vez que o H^+ é secretado em grande quantidade no líquido tubular, porém a quantidade de HCO_3^- é muito baixa. No entanto, se isso realmente acontecesse, as células epiteliais tubulares não sobreviveriam a um ambiente tão drástico. Se você medisse o pH da urina observaria que seu valor mínimo é de 4,5, o que nos leva a concluir que o H^+ não é eliminado na forma livre. Mas você ainda deve estar se perguntando de que forma o H^+ pode ser eliminado na urina? Essa resposta você terá no próximo tópico.

ATIVIDADE



4. Qual é o destino do HCO_3^- filtrado? Como é gerado o H^+ que é secretado para a luz e o HCO_3^- reabsorvido?

RESPOSTA COMENTADA

Você ainda tem alguma dúvida sobre estes mecanismos? Retorne à **Figura 9.3**, vamos analisá-la detalhadamente. Inicialmente, observe na figura que o CO_2 se difunde para as células tubulares, ou é formado a partir do metabolismo destas células. O CO_2 , sob influência da enzima anidrase carbônica, combina-se com a água para formar H_2CO_3 que se dissocia em HCO_3^- e H^+ . Retorne à **Figura 13.3** e observe que após a reação catalisada pela anidrase carbônica o H^+ é secretado pela célula para a luz tubular, enquanto o HCO_3^- atravessa a membrana basolateral para o líquido intersticial e, a seguir, para o sangue dos capilares peritubulares. Dessa forma, você pode concluir que o HCO_3^- presente no interstício não é o mesmo encontrado na luz tubular, mas sim proveniente da reação catalisada pela anidrase carbônica. Para completar sua resposta, retorne aos tópicos “Como é feita a secreção de H^+ ?” e “Como é feita a reabsorção de HCO_3^- ?” e indique o tipo de transporte envolvido.

O H^+ SECRETADO PELOS TÚBULOS RENAIIS É CONSUMIDO POR TAMPÕES PRESENTES NO FLUIDO TUBULAR

Vários tampões são filtrados nos glomérulos e podem atuar na luz tubular, reagindo com o excesso de H^+ secretado, neutralizando-o. Observe a seguir alguns exemplos de reações que podem ocorrer na luz tubular quando o H^+ é secretado:

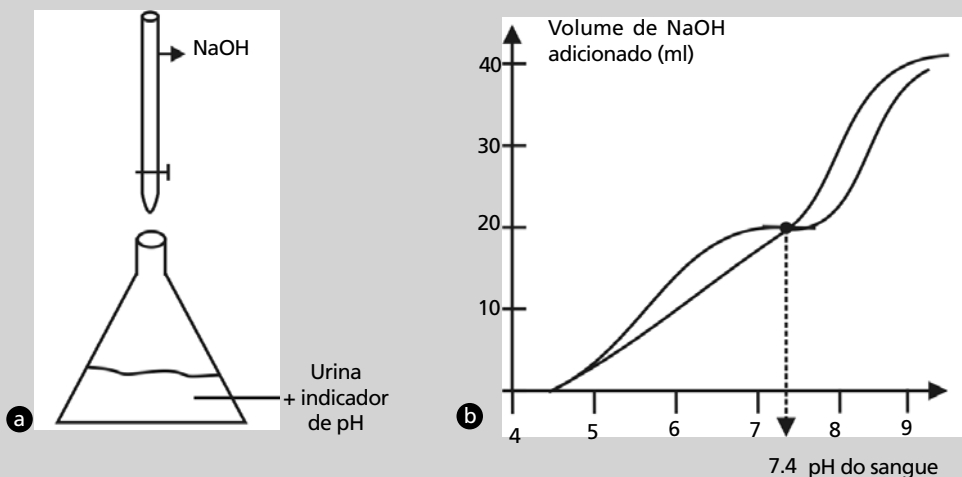
Sistema tampão proveniente do filtrado glomerular		H^+ secretado pelo epitélio tubular		Eliminado na urina		Reabsorvido pelo túbulo
Lactato de sódio	+	H^+	\longrightarrow	ácido láctico	+	Na^+
Na_2HPO_4	+	H^+	\longrightarrow	NaH_2PO_4	+	Na^+

Assim, você pode entender que grande parte do H^+ secretado no fluido tubular é neutralizado por tampões presentes nesse fluido e que, por isso, o pH da urina não diminui muito. Entretanto, você ainda deve estar se perguntando como podemos medir essa quantidade de H^+ neutralizada pelos tampões.

O processo de neutralização do H^+ secretado na urina pelos tampões é medido pela acidez titulável. Mas o que isso quer dizer? Por definição, acidez titulável é o volume de NaOH 0,1N necessário para levar 1L de urina de volta ao pH do plasma. Observe no box a seguir como essa medida é feita na prática. A quantidade de base (NaOH) adicionada à urina é igual à quantidade de ácidos presente nela; que foram eliminados de modo a manter o pH do sangue. Você compreenderá melhor com o seguinte exemplo: quando um excesso de H^+ é liberado no sangue, a quantidade de H^+ eliminada na urina será maior. Você esperaria que o pH da urina fosse muito baixo, mas isso não ocorre porque existem, ao longo do túbulo renal, diversos tampões que o neutralizam. Uma vez que 1mol de NaOH reage com 1mol de H^+ , formando água, a quantidade NaOH adicionada à urina representa a quantidade de H^+ consumida pelos diferentes sistemas de tamponamento da urina.

Como determinamos experimentalmente a quantidade de H^+ consumida pelo sistema tampão presente na urina?

Experimentalmente, a quantidade de H^+ consumida pelos sistemas tampão presentes na urina é determinada por uma curva de titulação. Esta curva está representada na **Figura 13.5.a**. Observe nesta figura que a curva de titulação é desenhada a partir dos valores de pH obtidos no decorrer da titulação em função do volume de titulante adicionado. A titulação é um método de análise quantitativa baseado na determinação dos volumes de soluções que reagem entre si. Observe a **Figura 13.5.b**, na bureta coloca-se a solução de concentração conhecida chamada titulante, que é a solução de NaOH 0,1N. Esta solução é adicionada, lentamente, a um recipiente contendo a urina e um indicador de pH, veja na **Figura 13.5.b**. À medida que a solução de NaOH 0,1N é adicionada à urina, o pH desta aumenta. Quando o pH da urina atinge o valor semelhante ao do plasma, o indicador de pH muda de cor. Neste momento, o volume de NaOH consumido é registrado e, a partir desse valor, o número de mEq consumido é calculado. Uma vez que 1mol de NaOH reage com 1mol de H^+ , podemos dizer que o número de mEq de NaOH consumido é igual ao número de mEq de H^+ presente na urina.



Assim, em virtude de sua concentração na urina (relativamente alta) e de seu pK (6,8), o principal tampão no túbulo proximal é o fosfato. Tampões de pK baixo, como a creatinina ($pK = 4,97$) e ácido úrico ($pK = 5,75$), só são titulados no ducto coletor, segmento capaz de criar o menor pH urinário. Assim, em condições normais, 20 a 40mEq por dia de H^+ estão tamponados na urina, principalmente pelo tampão fosfato, na forma de NaH_2PO_4 .

Agora preste atenção, o HCO_3^- , além de reabsorvido, também poder ser gerado pelas células epiteliais renais. Este fato depende unicamente do tipo de tampão que se liga ao H^+ na luz tubular. Se o H^+ se ligar ao HCO_3^- , haverá formação de H_2CO_3 , e em última instância, formará CO_2 e H_2O . Portanto, há consumo de HCO_3^- na luz tubular, na forma de CO_2 e H_2O . Ao mesmo tempo, é gerado outro HCO_3^- na célula, sendo reabsorvido para o sangue peritubular. Este é o processo de reabsorção de HCO_3^- que você estudou na **Figura 13.3**. Por outro lado, se o íon H^+ secretado é tamponado por outros tipos de tampões como o fosfato, a creatinina etc, e eliminado como ácido fixo, há reabsorção de um íon HCO_3^- sem que haja consumo de um íon HCO_3^- na luz tubular. Neste caso, dizemos que houve a formação de um “novo” íon HCO_3^- .

ATIVIDADE



5. Por que o fosfato é o principal tampão dos segmentos proximais do néfron e a creatinina o principal tampão dos segmentos distais? Dica: compare o pK_a (6,8) do tampão fosfato com o pH do túbulo proximal (6,8) e pK_a da creatinina (4,97) com o pH do túbulo coletor (4,5).

RESPOSTA COMENTADA

Vários tampões são filtrados no glomérulo e atuam na luz tubular evitando que o fluido tubular se torne muito ácido e danifique as células epiteliais que formam o néfron. A capacidade que estes tampões têm de neutralizar o H^+ livre depende da concentração e do pK_a do tampão. Como você viu no box “O que é uma solução tampão?”, o pK_a de uma solução tampão representa o pH no qual temos a mesma quantidade da forma ácida e da forma básica. Assim, quando adicionado H^+ este é neutralizado pela forma básica sem a alteração do pH . Lembre-se de que essa capacidade é

máxima até uma unidade de pH maior ou menor a partir do pKa. Assim, em virtude de sua concentração relativamente elevada e de seu pKa ser semelhante ao do fluido tubular, o fosfato é o principal tampão do túbulo proximal. Pelo mesmo motivo, a creatinina é o principal tampão do túbulo coletor.

QUAL A IMPORTÂNCIA DA EXCREÇÃO RENAL DE SAIS DE AMÔNIO PARA O EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO?

No indivíduo sadio, dos 40-80mEq de ácidos provenientes do metabolismo diário, 50% são eliminados na forma de sal de amônio, principalmente cloreto de amônio (NH_4Cl). Esse valor pode ainda ser maior dependendo da situação em que se encontra o organismo. Isso é o que acontece na acidose metabólica, em que a excreção de sais de amônio pode chegar a 200mEq/dia. A amônia, atuando como um tampão urinário na eliminação do excesso de íons H^+ , oferece uma série de vantagens:

- (1) É metabolicamente menos dispendiosa que o fosfato, uma vez que é formada a partir do nitrogênio (produto do catabolismo de aminoácidos), enquanto o fosfato é retirado das reservas celulares ou ósseas, à custa de um componente estrutural ou funcional;
- (2) Do ponto de vista energético, sua formação não é dispendiosa, pois a síntese hepática de glutamina (principal precursor da amônia) envolve apenas 1 ATP por molécula;
- (3) A utilização renal da glutamina não requer energia;
- (4) A secreção de amônia ao longo do néfron é proporcional à secreção de hidrogênio; portanto, à medida que o H^+ vai sendo secretado, é tamponado, mantendo-se sua concentração luminal baixa. Este efeito favorece a secreção de mais H^+ .

COMO OCORRE A PRODUÇÃO DE AMÔNIA PELA CÉLULA TUBULAR RENAL?

A maior parte da amônia excretada pelos rins é produzida nas células renais a partir de aminoácidos, principalmente a glutamina. O túbulo proximal é o principal local de sua produção, seguido da alça de Henle e distal convoluto. Veja na **Figura 13.6** como ocorre o

metabolismo deste aminoácido. As reações químicas responsáveis pela produção celular de amônia ocorrem na mitocôndria. A glutamina é metabolizada formando NH_3 (amônia), H^+ e α -cetogluturato. Como o pK do tampão amônia é aproximadamente 9 e o pH da célula proximal é 7,2, observe na figura que a maior parte do NH_3 combina-se com o H^+ formando NH_4^+ , que é secretado e, posteriormente, eliminado na urina. Retorne à **Figura 13.6** e veja que o outro produto do metabolismo da glutamina, o α -cetogluturato é metabolizado a CO_2 , glicose ou HCO_3^- , o qual é reabsorvido. Então, você pode concluir que, da mesma forma como discutido anteriormente, para cada H^+ que é secretado na forma de NH_4^+ , um HCO_3^- é transferido para o sangue.

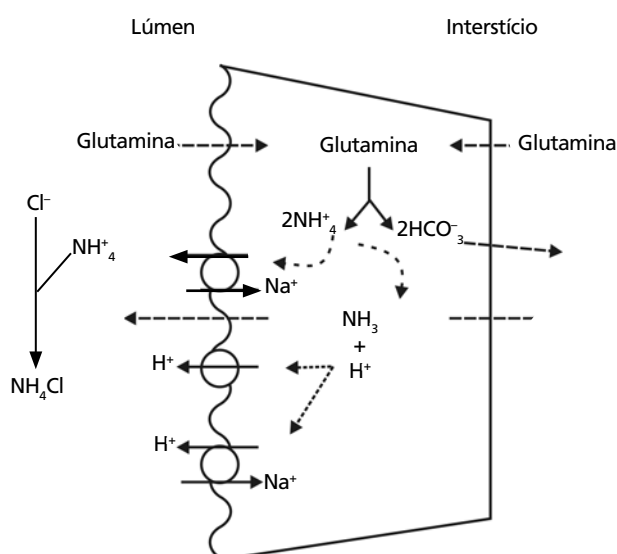


Figura 13.6: Metabolismo da glutamina: resumo das reações químicas envolvidas na produção celular proximal de amônia. GDH = glutamato desidrogenase; α CG = α cetogluturato; ac = anidrase carbônica.

O CICLO DA AMÔNIA

Você pode observar na **Figura 13.7.a** o caminho percorrido pela amônia, desde o seu principal local de produção no túbulo proximal até a urina final. Veja que a amônia é secretada para a luz do túbulo proximal e levada até a medula renal pelo fluxo do fluido intratubular. Ao longo do ramo descendente ocorre a adição de amônia na luz tubular, de modo que na altura da dobradura da alça, é encontrada uma porcentagem de amônia bem maior (160%) que a excretada na urina final (100%). Observe na **Figura 13.7.a** que ao longo do ramo ascendente, preferencialmente em sua porção espessa, a amônia é reabsorvida, encontrando-se no início do túbulo distal uma porcentagem bem abaixo (30%) da encontrada no

túbulo proximal inicial (90%). Além disso, a amônia também parece ser reabsorvida pelos segmentos finos descendente (porção final) e ascendente da alça de Henle. Por fim, sua entrada para a luz ao longo da parte reta do túbulo proximal é proveniente da reabsorção pelo ramo ascendente. Note que a amônia recircula ao longo de todo o néfron.

Porém, na alça de Henle, a quantidade de amônia que é reabsorvida pelo segmento ascendente não é a mesma que é secretada pelo descendente. Essa diferença gera o acúmulo de amônia no interstício medular e cria um gradiente de concentração entre a parte cortical e medular. Do interstício medular, a amônia é secretada para o lúmen do ducto coletor, sendo posteriormente excretada. Veja como é esse mecanismo na **Figura 13.7.b**.

Agora que você entendeu qual o caminho percorrido pela amônia ao longo do néfron, vamos, no tópico a seguir, apresentar os mecanismos responsáveis por este processo.

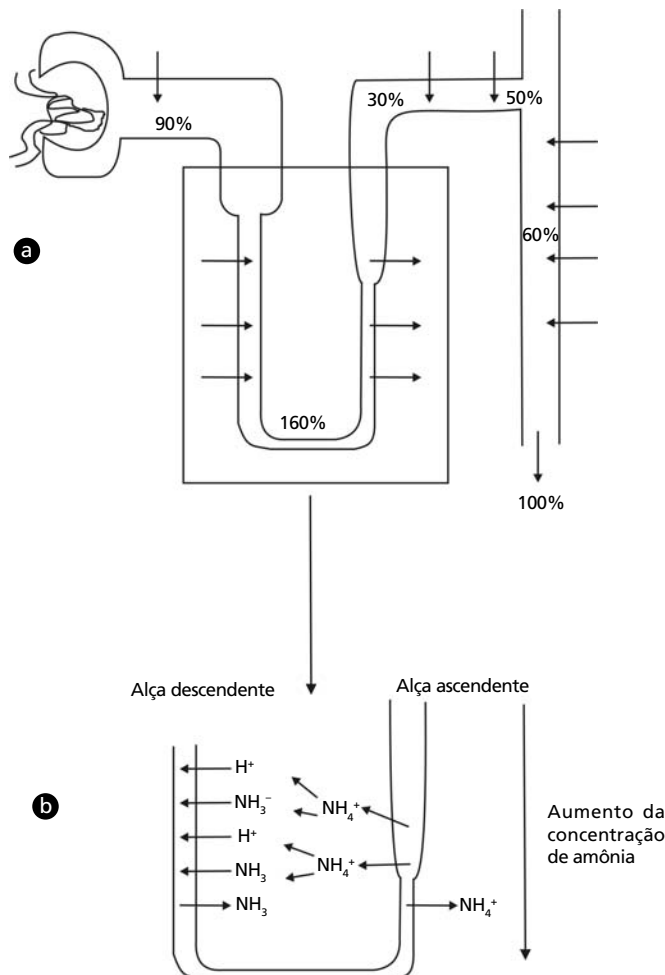


Figura 13.7: O ciclo da amônia. (a) quantidade de amônia encontrada nos vários segmentos do néfron em porcentagem da sua taxa de excreção; (b) mecanismo contra-corrente multiplicador de amônia na medula renal.



Nas situações nas quais ocorre aumento crônico da carga de ácidos, seja por alteração metabólica (durante um exercício físico intenso) ou ingestão excessiva de alimentos ácidos, há considerável aumento na produção de NH_3 . Esse processo adaptativo depende fundamentalmente de estimulação das enzimas glutaminase e fosfoenolpiruvato carboxiquinase, em decorrência de queda no pH intracelular. A estimulação da glutaminase mitocondrial aumenta a conversão de glutamina a NH_4^+ e glutamato. A estimulação da fosfoenolpiruvato carboxiquinase aumenta a gliconeogênese e, assim, a conversão de alfa-cetoglutarato em glicose.

MECANISMO DE TRANSPORTE TUBULAR DE NH_3 E NH_4^+

Enquanto o NH_4^+ é pouco solúvel em membranas lipídicas e, portanto, não pode se difundir prontamente através das membranas celulares, o NH_3 é relativamente lipossolúvel e atravessa imediatamente a maioria das membranas celulares. Quando é formado NH_3 , tanto na célula de túbulo proximal ou de túbulo coletor, este se difunde para a luz do túbulo. Esta região é ácida, de forma que o NH_3 fica preso no lúmen após combinar-se com H^+ , formando NH_4^+ . Porém, não são conhecidos transportadores específicos para o NH_4^+ . Acredita-se que este cátion utiliza carreadores ou canais comuns a outros íons, tais como o H^+ ou K^+ .

Nos néfrons justamedulares com longas alças de Henle, a alça descendente fina pode secretar ou reabsorver NH_3 à medida que caminha em direção à medula. Na sua porção inicial, o NH_3 é preferencialmente secretado. Porém, devido à alta reabsorção de água ao longo deste segmento, a concentração de HCO_3^- aumenta, tornando o fluido tubular alcalino. Assim, o NH_4^+ reage com o HCO_3^- , formando NH_3 , o que promove a sua reabsorção na sua porção medular. A alta permeabilidade da alça fina ascendente ao NH_4^+ é uma indicação de que este possa ser passivamente reabsorvido neste segmento. Por outro lado, o segmento espesso ascendente reabsorve NH_4^+ via cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ e por canais para K^+ . Observe na **Figura 13.5.c** que na medula renal ocorre um mecanismo contracorrente multiplicador de amônia. Ou seja, reabsorção de NH_4^+ no ramo ascendente grosso constitui o “efeito unitário”, que é multiplicado pelo contrafluxo entre as duas alças (ou seja, numa ocorre secreção e na outra reabsorção). Esse efeito forma um gradiente de concentração de NH_4^+ ao longo do eixo corticomedular.

Finalmente, parte do NH_4^+ , presente no interstício medular, que se dissocia em NH_3 , entra no lúmen de ductos coletores corticais e medulares por difusão. Nesta região, o H^+ secretado para a luz do túbulo reage com o NH_3 , formando NH_4^+ . Este cátion é excretado na urina sob a forma de sais neutros como o NH_4Cl e $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.

ATIVIDADE



6. Descreva o mecanismo de transporte tubular de NH_4^+ e NH_3 . Correlacione com o ciclo da amônia.

RESPOSTA COMENTADA

NH_4^+ e NH_3 apresentam mecanismos de transporte bastante diferentes. O NH_3 por ser lipossolúvel, atravessa prontamente a maioria das membranas celulares. Portanto, seu transporte é passivo. Por outro lado, o NH_4^+ é pouco solúvel em membranas lipídicas, sendo seu transporte dependente de mecanismos ativos. Neste caso, o NH_4^+ utiliza carreadores ou canais comuns a outros íons tais como H^+ e o K^+ , determinando a reabsorção ou a secreção do NH_4^+ ao longo do néfron.

Assim, NH_3 é secretado para a luz do túbulo proximal e levado até a medula renal pelo fluxo do fluido intratubular. Ao longo do ramo descendente, ocorre a adição de NH_3 à luz tubular. O NH_3 presente na luz tubular reage com o H^+ , formando NH_4^+ . Assim, ao longo do ramo ascendente, preferencialmente em sua porção espessa, NH_4^+ é reabsorvido através do cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Dessa forma, no início do túbulo distal a quantidade de amônia é bem menor que a encontrada no túbulo proximal inicial. Uma vez presente no interstício, ocorre a reação inversa, NH_4^+ se dissocia em NH_3 e H^+ . O NH_3 formado é secretado no túbulo distal e coletor, além dos segmentos proximal e descendente da alça de Henle, fechando o ciclo.

COMO PODEMOS AVALIAR A QUANTIDADE TOTAL DE H^+ PERDIDA PELO ORGANISMO ATRAVÉS DA EXCREÇÃO RENAL?

A quantidade total de H^+ perdida pelo organismo através da excreção renal é dada pela equação:

$$H^+ = T + NH_4^+ - HCO_3^-$$

Sendo:

T = acidez titulável, em mEq/min;

NH_4^+ = excreção renal de amônio, em mEq/min;

HCO_3^- = excreção renal de HCO_3^- , em mEq/min.

Nesta equação, você pode observar que a excreção renal de HCO_3^- é subtraída da excreção global de H^+ , pois cada HCO_3^- excretado corresponde a um H^+ que deixou de ser secretado pelo epitélio tubular. Quantitativamente, a reabsorção de HCO_3^- é o processo de reabsorção mais importante de acidificação urinária, uma vez que a excreção de NH_4^+ e a acidez titulável são responsáveis somente por 2-3% da secreção de H^+ pelo epitélio tubular.



Fatores que afetam a secreção de H^+

Como você acabou de estudar, os rins auxiliam no ajuste do equilíbrio ácido-básico. Se ocorrer um aumento do pH do meio interno do organismo, sem a diminuição do volume do meio extracelular e dos níveis de potássio, os rins eliminam prontamente o excesso de bicarbonato, corrigindo o distúrbio.

A expansão do volume extracelular e a alcalinização das células tubulares na *alcalose metabólica* por sobrecarga de bicarbonato propiciam a pronta correção do excesso de bicarbonato, por provocarem redução da reabsorção de sal e água e inibição da secreção de H^+ pelos túbulos renais. Não se esqueça de que a principal via de reabsorção de Na^+ em túbulos proximais é via trocador Na^+/H^+ , e a reabsorção de Na^+ está inibida na expansão de volume. A expansão de volume também resulta em inibição da via Renina-Angiotensina-Aldosterona, com diminuição da reabsorção de Na^+ e da secreção de H^+ em néfron distal. Caso a alcalose metabólica, no entanto, seja acompanhada de contração de volume extracelular e diminuição dos níveis de potássio (por exemplo em situações de vômitos excessivos), o distúrbio alcalótico persiste. Os mecanismos renais envolvidos na manutenção da alcalose são a redução no ritmo de filtração glomerular decorrente da hipovolemia, aumento da reabsorção de sal e água em túbulos proximais, e aumento da reabsorção de Na^+ e da secreção de H^+ também no néfron distal, devido à hiperaldosteronemia.

CONCLUSÃO

Ao término desta aula, podemos concluir que a regulação do balanço dos íons hidrogênio é bastante parecida com a regulação dos outros íons do organismo, de forma que o rim executa o papel-chave na sua remoção. Entretanto, o controle preciso da manutenção do pH do meio interno é muito mais complexo; uma vez que envolve dois outros sistemas como o sangüíneo e o pulmonar. Esses sistemas, em conjunto, ajustam o pH do meio interno em questão de minutos, no caso dos tampões sangüíneos até dias (sistema renal), de acordo com o distúrbio ácido-base do organismo.

ATIVIDADE FINAL

Complete a tabela a seguir, com os valores dos parâmetros, W, X, Y, Z faça um diagnóstico do tipo de distúrbio ácido básico correspondente. Como os rins poderiam contribuir para a manutenção do pH do sangue nos estados de alcalose ou acidose? Para fazer esta atividade, você precisa do Diagrama de Davenport e de dois esquadros para encontrar o valor do parâmetro-incógnita.

PCO_2 arterial	$[\text{HCO}_3^-]$ arterial	pH arterial	Distúrbio
30mmHg	W	7,5	alcalose respiratória
60mmHg	27mM	X	acidose respiratória
40mmHg	17	Y	acidose metabólica
Z	30mM	7,5	alcalose metabólica

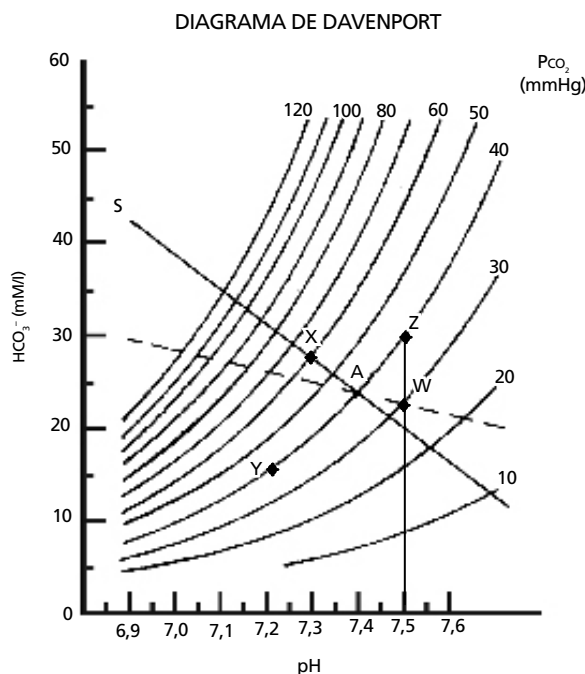


Figura 13.8: Digrama de Davenport, com a solução da Atividade Final.

RESPOSTA COMENTADA

1. W: observe que a PCO_2 arterial é 30mmHg; portanto, você deve procurar, na isóbara de 30mmHg, o ponto correspondente ao pH 7,5. Para isto, basta que você trace uma perpendicular ao eixo horizontal (pH), a partir do ponto correspondente ao pH 7,5 para poder identificar o cruzamento desta linha com a isóbara de 30mmHg. Feito isto, o próximo passo será encontrar a $[HCO_3^-]_{\text{arterial}}$ correspondente a este ponto. Para isto, basta traçar uma linha horizontal a partir deste ponto e identificar no eixo vertical a concentração de bicarbonato correspondente. Você deve encontrar algo em torno de 24mM/L. Portanto $W = 24 \text{ mM/L}$. Qual é o distúrbio presente? Em primeiro lugar, trata-se de alcalose (o pH é maior do que a faixa de normalidade = 7,35-7,45). Que tipo de alcalose? Será alcalose respiratória já que é o PCO_2 baixo (30 mmHg) quem está acompanhando o pH alto. Logo, teremos uma alcalose respiratória.

2. Para encontrar o valor de X, temos que trabalhar na isóbara de 60 mmHg de PCO_2 . A $[HCO_3^-]_{\text{arterial}}$ por sua vez, é de 27mM/L. Qual é o pH correspondente a este ponto? Basta que você trace uma linha horizontal a partir da concentração de bicarbonato de 27mM/L até cruzar a isóbara de 60mmHg. A seguir, você deve identificar a que pH este ponto de cruzamento entre a horizontal e a isóbara de 60mmHg corresponde. Você deve encontrar um pH em torno de 7,3. Portanto, $X = 7,3$. Observe que este valor é menor do que a faixa de normalidade, portanto, estamos diante de uma acidose. De que tipo? Observe que a PCO_2 está muito acima do limite superior da normalidade (35-45mmHg). E é ela quem está acompanhando a baixa de pH e não o bicarbonato que está ligeiramente alto: Portanto, trata-se de uma acidose respiratória.

ALCALOSE

É uma condição na qual o sangue apresenta um excesso de base (ou uma falta de ácido), acarretando ocasionalmente um aumento do pH sanguíneo. Acidose – é uma condição na qual o sangue apresenta um excesso de ácido (ou uma falta de base), acarretando ocasionalmente um aumento do pH sanguíneo.

Acidose e alcalose não são doenças e sim conseqüências de vários distúrbios. A presença de uma acidose ou uma alcalose provê um indício importante ao médico de que existe um problema funcional grave. As acidose e a alcalose podem ser classificadas em metabólicas ou respiratórias, de acordo com a sua causa primária.

3. Para encontrar Y, agora vamos trabalhar sobre a isóbara de PCO_2 de 40mmHg. Observe que a $[HCO_3^-]_{arterial}$ está abaixo do normal, 17mM. Identificando o ponto correspondente a estes dois valores no diagrama de Davenport, repetindo os procedimentos descritos anteriormente, você encontrará um pH de cerca de 7,25, muito abaixo do normal. Observe também que a PCO_2 está normal. Portanto, trata-se de acidose metabólica. Observe o baixo valor de $[HCO_3^-]_{arterial}$, sugerindo um aumento na excreção renal de bicarbonato (maior do que a ingestão e a produção pelo metabolismo).

4. Finalmente, o valor de Z pode ser calculado a partir da identificação do ponto correspondente a pH de 7,5 e $[HCO_3^-]_{arterial}$ de 30 mmHg. Este ponto estará sobre a isóbara de PCO_2 de 40mmHg (valor normal). Como o pH é maior do que o normal, temos aqui uma situação de alcalose metabólica, uma vez que a PCO_2 é normal. Observe que a $[HCO_3^-]_{arterial}$ está acima do normal, indicando uma excreção de bicarbonato menor do que a injeção/produção deste ânion, com conseqüente alcalose metabólica.

5. Os rins participam da manutenção do equilíbrio ácido-base por meio de três mecanismos: a reabsorção de íon HCO_3^- , a secreção de íon H^+ e a reabsorção de novos íons HCO_3^- . Em caso de acidose, observamos um aumento da secreção de H^+ e reabsorção de HCO_3^- . Por outro lado, quando ocorre **ALCALOSE**, observamos o oposto.

RESUMO

O pH do meio interno tem grande importância na atividade enzimática e no estado das proteínas do organismo, portanto é necessário que este pH se mantenha ao redor de 7,4 para o funcionamento adequado dos processos biológicos intracelular e extracelular. Entretanto, o metabolismo celular tende a submeter o meio interno a uma sobrecarga de ácidos, pois os produtos do metabolismo são, em geral, ácidos. Apesar disso, o equilíbrio ácido-base do meio interno é mantido em função de três principais mecanismos: os sistemas de tamponamento presentes no sangue, o sistema respiratório e o sistema renal. Os pulmões e os rins são largamente responsáveis pela regulação do balanço entre ácidos e bases e, conseqüentemente, da concentração de H^+ livre ou pH ($pH = -\log [H^+]$).

Estes órgãos fazem isso controlando independentemente os dois mais importantes componentes do sistema de tamponamento do organismo: CO_2 e HCO_3^- .

O CO_2 age como ácido ao ser hidratado formando ácido carbônico, H_2CO_3 , que se dissocia em H^+ e HCO_3^- . No entanto, os pulmões excretam uma prodigiosa quantidade de CO_2 , impedindo o acúmulo de H^+ produzido a partir de CO_2 . Assim, a produção diária de CO_2 é silenciosa do ponto de vista do equilíbrio ácido-base.

Entretanto, o metabolismo gera também ácidos não-voláteis, tais como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e vários ácidos orgânicos, que os pulmões não podem eliminar. O trabalho dos rins consiste em neutralizar estes ácidos não voláteis produzidos ou introduzidos diariamente no organismo. Dessa forma, dois grandes mecanismos são realizados: (1) a secreção de ácido na urina e (2) a reabsorção de íons bicarbonato.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Nestas últimas cinco aulas você pôde conhecer o funcionamento do sistema renal: como a urina é formada e por que os rins são os principais órgãos envolvidos na homeostase do meio interno. Na próxima aula, você estudará a organização e o funcionamento do sistema digestivo.

SITE RECOMENDADO

http://www.cristina.prof.ufsc.br/equilibrio_homeostase/

Uma luz ao longo do túnel. O sistema digestivo

Metas da aula

Descrever as principais estruturas que compõem o sistema digestivo e as suas atividades básicas na incorporação, no processamento e na absorção de nutrientes.

Relacionar a organização estrutural dos segmentos do tubo digestivo com a secreção digestiva e a absorção de nutrientes.

Estabelecer relações morfológicas e funcionais do sistema digestivo com o sistema circulatório e com o sistema neuroendócrino.

objetivos

Ao final desta aula, o aluno deverá ser capaz de:

- listar os segmentos que compõem o tubo digestivo, bem como as principais glândulas exócrinas associadas, e definir as etapas relativas à incorporação, ao processamento e à absorção de nutrientes, caracterizando a interdependência entre elas;
- descrever as camadas da parede gastrintestinal e as principais características da mucosa digestiva que estão relacionadas com a absorção de nutrientes e relacionar a distribuição vascular no tubo digestivo com a capacidade absorptiva de cada um dos segmentos gastrintestinais;
- reconhecer como se dá a interação do sistema nervoso autônomo com as atividades motoras e secretoras do sistema digestivo e listar as ações voluntárias e reflexas nas atividades motoras do tubo digestivo, associando cada função motora com a presença de musculatura esquelética ou lisa;
- caracterizar as funções do peritônio no envolvimento da cavidade abdominal e das vísceras em seu interior.

Pré-requisitos

Para o perfeito entendimento desta aula, você deverá reler os conteúdos da Aula 21 (Lutamos ou fugimos?), para reexaminar a organização do sistema nervoso autônomo, e da Aula 17 (Músculos esqueléticos), que caracteriza as diferenças entre os movimentos voluntários e os reflexos.

MUITO ALÉM DA DIGESTÃO

As funções de todas as células do organismo dependem de um aporte de nutrientes e de água, que atuam como substrato de todos os processos metabólicos. As reações químicas que se processam no interior das células envolvem o consumo de substâncias que, por isto, necessitam ser repostas pela ingestão alimentar, como ocorre com a glicose e as proteínas, por exemplo. O estado nutricional de um indivíduo depende, assim, do equilíbrio entre as fontes de ganho e de perda dessas substâncias.

O conhecimento básico da organização morfofuncional do sistema digestivo é indispensável para que possamos acompanhar esse processo nutricional. O crescimento, o desenvolvimento e o desempenho de uma série de atividades humanas dependem, em grande parte, da atividade digestiva. Assim, disfunções no sistema digestivo podem ter como consequência a desnutrição, mesmo que as fontes alimentares estejam disponíveis.

O sistema digestivo dispõe de um longo tubo – tubo digestivo – e de uma série de estruturas associadas, como as glândulas salivares, o fígado (e as vias biliares) e o pâncreas. Estas glândulas exócrinas (e outras mais) são importantes na produção de secreções que, sendo lançadas na luz do tubo digestivo, agem catalisando reações de “quebra” de proteínas, de carboidratos e de lipídios. Esta etapa é fundamental na absorção que se processa na mucosa gastrintestinal. Na **Figura 14.1**, temos uma visão geral das estruturas do sistema digestivo, com o tubo e as glândulas exócrinas principais.

A cavidade do tubo digestivo, onde passa o alimento (e as fezes), é denominada luz (ou lúmen) do tubo. Esta cavidade é considerada meio externo. Assim, as glândulas que lançam as secreções na luz do tubo digestivo são chamadas exócrinas (lançam a secreção no meio externo). O adjetivo relacionado à luz intestinal é “luminal”.

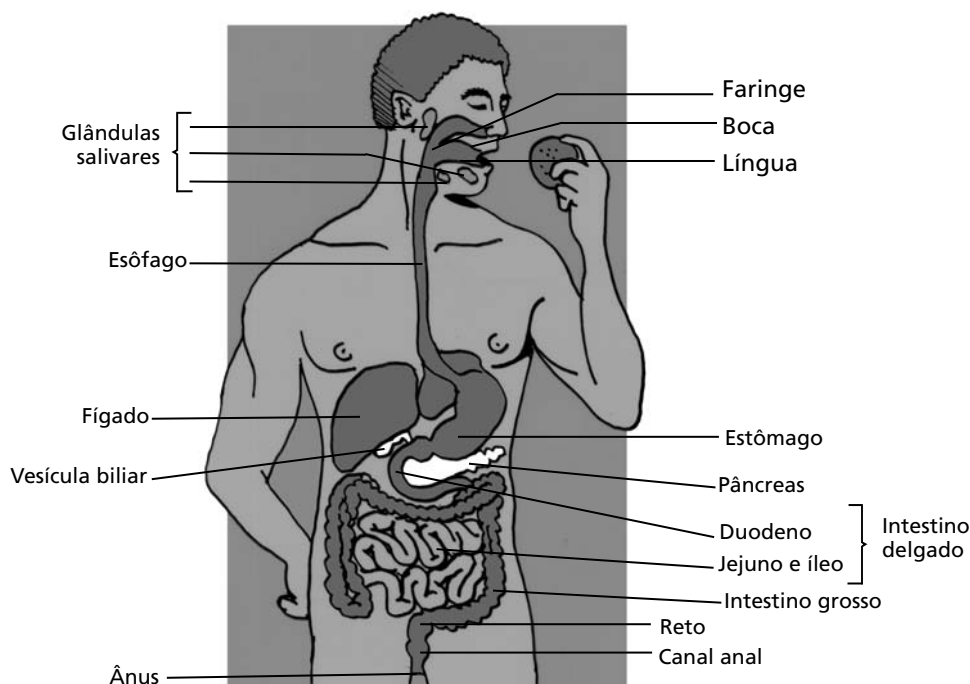


Figura 14.1: Esquema mostrando os segmentos do tubo digestivo e algumas estruturas anexas, como as glândulas salivares, o fígado, a vesícula biliar e o pâncreas.

Mas o que significa o termo “digestivo”? Ele está relacionado ao ato de digerir, ou seja, à ação de um grupo de enzimas sobre um substrato alimentar. Mas será que para entender o sistema digestivo basta estudar a digestão? É evidente que não!

Para que as enzimas possam entrar em contato com os alimentos, é necessário considerar outras funções do sistema. É essencial, por exemplo, que o alimento colocado na boca seja mastigado e, em seguida, engolido. Assim, devemos estudar a mastigação e a deglutição.

A mastigação é um processo neuromuscular que ocorre no interior da boca. A deglutição dos alimentos mastigados ocorre em três fases: a oral, a faríngea e a fase esofageana. Assim, a função da deglutição é levar o alimento da boca até o interior do estômago.

Em seguida, é vital que o alimento seja enviado aos diversos segmentos do tubo gastrointestinal, pelos movimentos peristálticos, promovidos pelos músculos lisos. A digestão vai se processando à medida que o conteúdo alimentar progride no tubo digestivo. As pequenas moléculas, originadas da ação enzimática, podem ser, então, absorvidas pelo sistema circulatório. Finalmente, o material que não pôde ser absorvido deve ser eliminado pela defecação.

Assim, vimos que o sistema digestivo realiza uma série de etapas, e não apenas digere os alimentos. Vamos, então, nesta aula, examinar a organização geral do sistema digestivo.

Na **Figura 14.2**, podemos observar um resumo das funções do sistema digestivo.

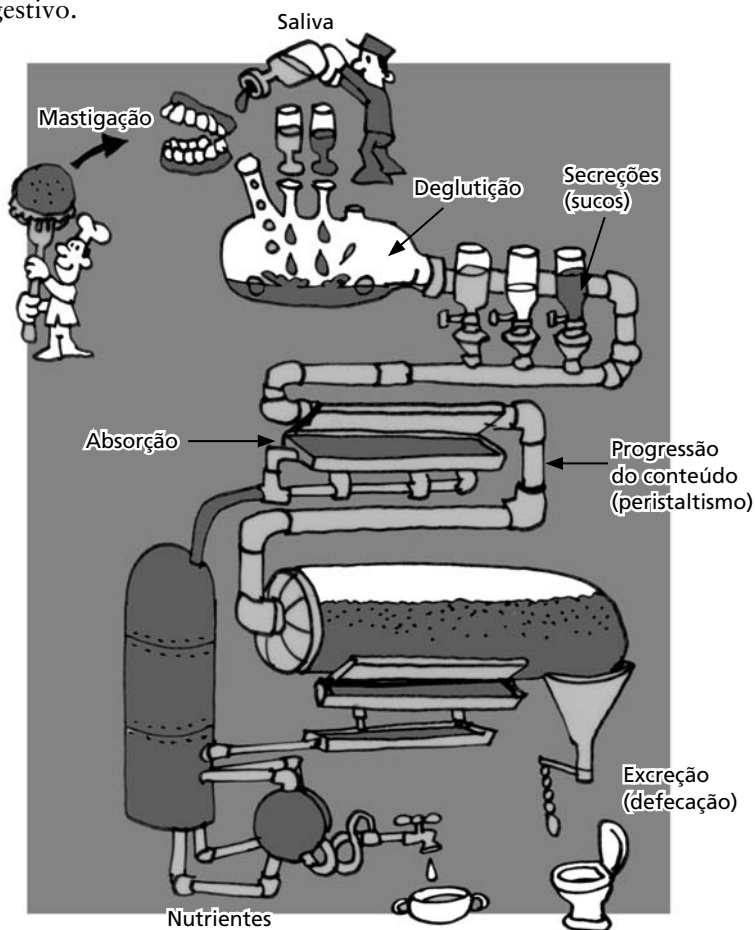


Figura 14.2: Aqui podemos acompanhar as funções do sistema digestivo, desde o momento em que o alimento é colocado na boca até a expulsão dos resíduos pela defecação. Fonte: <http://www.rwynn.com/images/>

ATIVIDADE



1. Nesta atividade, vamos observar como as etapas da função do sistema digestivo são essenciais no estado nutricional das pessoas. Suponha que uma pessoa tenha uma obstrução (um cálculo) na via biliar, impedindo que a bile chegue até o duodeno (consulte a **Figura 14.1**). Como a bile é essencial na digestão dos lipídios, o que você acha que a ausência dessa secreção provocará na digestão e na absorção lipídica? O estado nutricional dessa pessoa seria afetado? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

Estou seguro de que você não teve a menor dificuldade de entender o que ocorreu. Uma vez que a secreção da bile não pôde atuar na digestão dos lipídios, devido à obstrução do ducto excretor da bile pelo cálculo, os lipídios não puderam ser absorvidos pela mucosa intestinal. Assim, o organismo foi privado de uma importante fonte nutricional, e os lipídios não absorvidos foram eliminados nas fezes. Esta disfunção comprometeu o estado nutricional da pessoa. Esta atividade mostra de que forma a secreção, a digestão, a absorção e o estado nutricional são etapas interdependentes na função digestiva.

As vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) são absorvidas juntamente com os lipídios e, no impedimento da absorção lipídica, como no exemplo da Atividade 1, haverá uma redução da absorção dessas vitaminas, provenientes das fontes alimentares, acarretando variados graus de avitaminoses, caso essa disfunção seja prolongada.

MELANCIAS, LUVAS DE BORRACHA E CABELOS ARREPIADOS: AS RUGAS DA MUCOSA

Você deve se lembrar de como se organiza o interior de uma melancia. Isso mesmo, uma melancia, qual o espanto? Ao cortar esta fruta, veremos que ela é constituída por três camadas distintas (de fora para dentro): a casca verde, uma camada branca (que desprezamos com a casca) e, finalmente, um conteúdo, mais interno, vermelho, com as sementes, que saboreamos até o delírio, embora, como diria **VINICIUS DE MORAES**: “...pouco elegante para um poeta...”

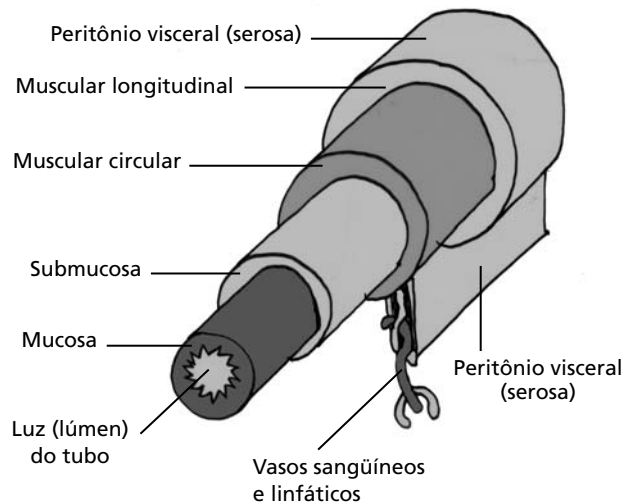
Essa organização em camadas não é estranha para você. Ela já havia surgido nos vasos (íntima, média, adventícia) e no coração (pericárdio, miocárdio e endocárdio).

A mesma disposição em camadas pode ser estendida ao tubo digestivo. Observe na **Figura 14.3** um esquema da disposição das camadas de um segmento do tubo digestivo.

VINICIUS DE MORAES (1913-1980)

Nome artístico do diplomata, poeta, escritor e compositor carioca Marcus Vinicius de Melo Moraes, que legou à arte brasileira uma extensa produção intelectual. A frase referida no texto provém de um soneto intitulado “Não Comerei da Alfaca a Verde Pétala”, e foi um desabafo à imposição dos médicos para que ele fizesse uma dieta. Embora ele se refira a manga, e não a melancia, traz a mesma significação.

Figura 14.3: Esquema mostrando a disposição das camadas da parede de um segmento do tubo digestivo. Observe que a camada muscular (lisa) apresenta dois componentes (circular e longitudinal) e que o peritônio só estará presente no segmento do tubo digestivo localizado na cavidade abdominal.



Esse estudo estratigráfico revela que o tubo digestivo é constituído por três camadas (ou estratos), com suas subdivisões: mucosa, submucosa e muscular. Cada uma delas mostra particularidades, de acordo com o segmento estudado. Por exemplo, a mucosa do esôfago apresenta um epitélio estratificado, enquanto o epitélio da mucosa intestinal é do tipo cilíndrico simples. Voltaremos a esse assunto em outra aula, quando estudarmos a deglutição e a organização microestrutural do estômago.

Se abrirmos o estômago ou o intestino, veremos que a mucosa digestiva não é lisa, mas possui uma série de pregueamentos em sua estrutura. Essas pregas se assemelham aos dedos de uma luva cirúrgica. Acompanhe a **Figura 14.4** e veja como a superfície da mucosa gastrintestinal se desdobra em níveis macro e microscópicos para aumentar a área de contato com o alimento a ser absorvido.

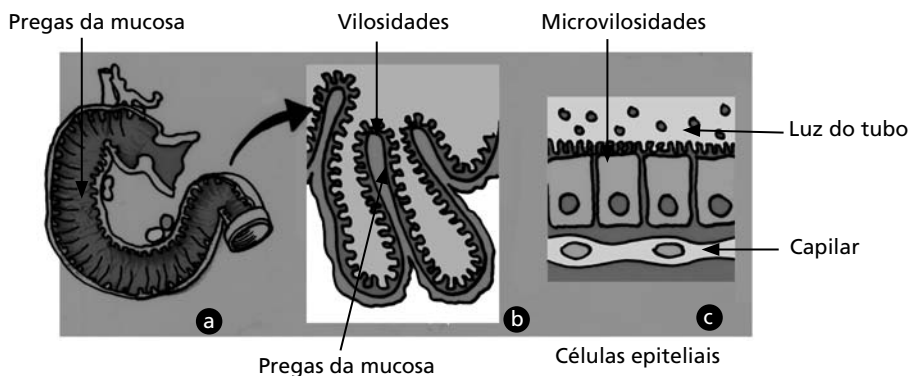


Figura 14.4: Observe a disposição das pregas da mucosa do tubo digestivo (aqui mostrado do duodeno) em (a). Em (b), vemos uma fotomicrografia com a ampliação de algumas pregas da mucosa, nas quais destacam-se inúmeras vilosidades. Em (c), um esquema representando cinco células epiteliais com as microvilosidades em sua superfície luminal. Estes desdobramentos aumentam consideravelmente a área da mucosa oferecida aos mecanismos de absorção dos nutrientes. Fonte: www.pankreas.chirurgie-goettingen.de/ Anatomie.

Olhando essas pregas da mucosa com uma lupa, vemos a presença de vilosidades ou vilos, que são projeções menores a partir de cada uma das pregas. Essas vilosidades dão à mucosa um aspecto aveludado.

O microscópio, finalmente, nos revela a presença de microdesdobramentos nas bordas de cada célula do epitélio. Trata-se das microvilosidades, ou microvilos. Imagine uma pessoa com os cabelos arrepiados. Podemos comparar a cabeça dela com a célula epitelial e os fios de cabelo com as microvilosidades.

Este conjunto de projeções produz um aumento da área de contato com os alimentos, facilitando a absorção dos nutrientes.



ATIVIDADE

2. Como você estudou nesta aula, os desdobramentos da superfície do tubo digestivo aumentam a área de absorção gastrointestinal. Agora considere que o intestino possui cerca de sete metros de comprimento e que, por necessidade médica, um cirurgião precisou retirar dois metros de intestino delgado, um segmento de grande importância na absorção de nutrientes, restando, assim, cinco metros para continuar o processo absorptivo. O que você acha que ocorrerá com a área de absorção após a cirurgia? Será que com o tempo, os outros cinco metros de intestino (admitindo sete metros de área absorptiva intestinal total) conseguiriam suprir a falta do segmento perdido? Como você explicaria isso?

RESPOSTA COMENTADA

Vamos examinar o caso apresentado. Como foram removidos dois metros de um total de sete metros de intestinos, houve, sem dúvida, uma redução abrupta da área total de mucosa disponível para a absorção. Em um primeiro momento, haverá uma diminuição da absorção, com prejuízos para o indivíduo operado. Mas o organismo apresenta algumas estratégias adaptativas, e uma delas é aumentar o grau de pregueamento (pregas, vilos e microvilos) dos cinco metros restantes. Assim, o que se perdeu em comprimento recupera-se em área de superfície na parte restante, restabelecendo o poder absorptivo do paciente. Então, observe que o longo comprimento do intestino é uma característica essencial na superfície de absorção. Como é realmente fascinante o poder adaptativo do nosso corpo!

DO TUBO AO FÍGADO: UMA VIA DIRETA

Na mucosa e, especialmente, na submucosa, encontramos uma rica rede vascular e nervosa. Os vasos sanguíneos e linfáticos suprem o tubo digestivo, principalmente nos segmentos envolvidos com a absorção. Um segmento da distribuição vascular (arterial e venosa) do tubo digestivo pode ser visto na **Figura 14.5**.

Figura 14.5: Imagem de uma preparação na qual os vasos sanguíneos de um segmento do tubo intestinal foram injetados com uma resina corada. Artérias em vermelho e veias em azul. Fonte: www.cccmkc.edu.hk/~kei-kph/Human%20anatomy/Th...

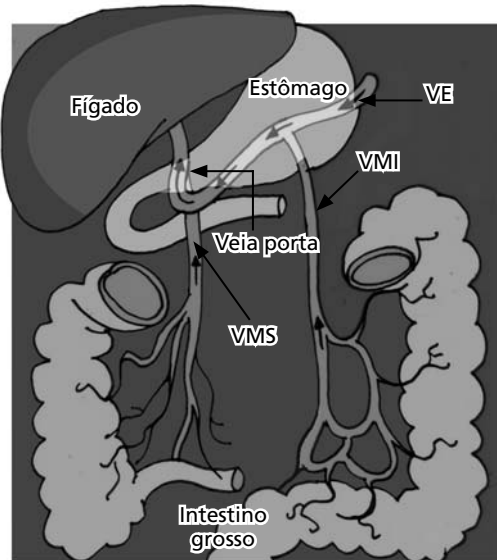
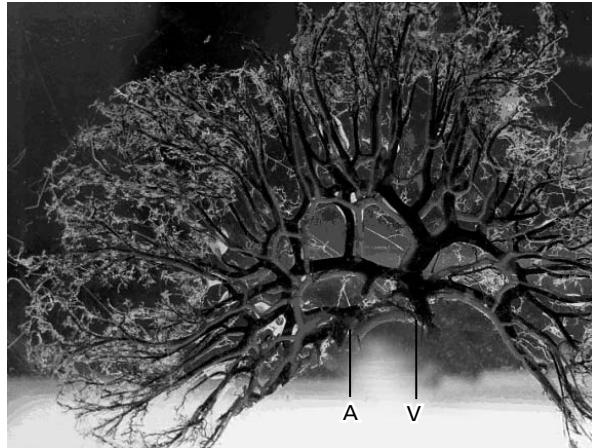


Figura 14.6: Esquema representando a formação de veia porta do fígado. As veias mesentéricas superior (VMS) e inferior (VMI) trazem o sangue venoso, com os nutrientes absorvidos no tubo gastrintestinal, e a veia esplênica (VE) drena substâncias do pâncreas e do baço. Essas três veias se unem, formando a veia porta, que leva os nutrientes até o fígado, onde serão metabolizadas pelas células hepáticas. As setas brancas mostram o sentido do sangue.

Examinando a maior parte dos segmentos do sistema digestivo, presente na cavidade abdominal (esôfago, estômago, intestinos e pâncreas), podemos ver a existência de um sistema venoso especial denominado sistema porta do fígado, que poderá ser observado na **Figura 14.6**. Trata-se de um sistema composto por uma série de veias interpostas entre duas redes capilares. A primeira rede está situada na parede do tubo digestivo e a segunda, no interior do fígado. As substâncias (alimentos, drogas, toxinas) absorvidas no tubo digestivo, na primeira rede capilar, são conduzidas pelas veias do sistema porta até o interior do fígado (segunda rede capilar), onde entrarão em contato com as células hepáticas. Voltaremos a discutir o sistema porta com maiores detalhes na Aula 15, na qual estudaremos a morfologia do fígado.

**ATIVIDADE**

3. Examinando a vascularização arterial e venosa do tubo digestivo, podemos ver claramente que a quantidade de vasos que supre o estômago e o intestino delgado é maior do que a que supre o intestino grosso. Em contrapartida, o esôfago mostra uma quantidade muito menor de vasos em suas paredes do que os segmentos referidos. Comparando, ainda, as porções do intestino delgado, pode-se perceber que o duodeno e o jejuno são bem mais vascularizados do que o íleo. Como você interpretaria essa diferença na quantidade de vasos sanguíneos entre os diversos segmentos do tubo digestivo?

RESPOSTA COMENTADA

A quantidade de vasos sanguíneos na parede do tubo digestivo é um indicador anatômico importante do poder de absorção que cada segmento apresenta, uma vez que os nutrientes digeridos na luz são absorvidos para o interior da rede capilar, na submucosa. Dessa forma, o estômago e o intestino delgado (especialmente duodeno e jejuno) absorvem mais substâncias do que o íleo. O intestino grosso mostra um poder de absorção bem inferior ao delgado. E em último lugar, o esôfago possui um número menor de vasos em suas paredes, pois não participa da absorção alimentar, sendo um tubo de condução dos alimentos para o estômago (deglutição). Assim, existe uma relação estreita entre a densidade de vasos sanguíneos (e linfáticos) e a capacidade absorptiva dos segmentos digestivos.

A ENGENHARIA DE TRÂNSITO NO TUBO DIGESTIVO: A CAMADA MUSCULAR

O conteúdo do tubo digestivo é impulsionado, triturado e misturado por uma atividade motora (músculos esqueléticos e lisos), correspondendo a mastigação, deglutição, peristaltismo, ação esfintéctica e defecação. Assim, o tubo digestivo é dotado de uma grande quantidade de músculos esqueléticos e lisos em suas paredes. Observe na **Figura 14.7**, a forma pela qual o conteúdo luminal progride no intestino, graças à atividade dos músculos lisos da parede.

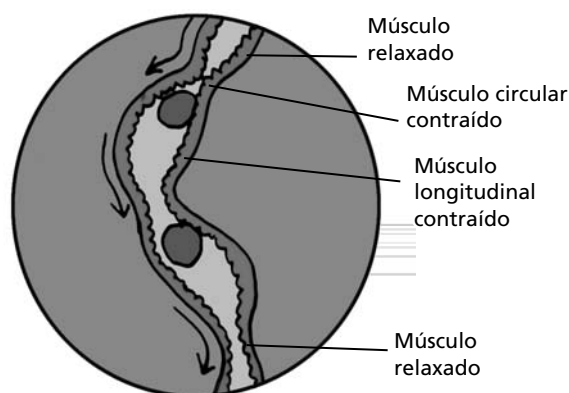


Figura 14.7: Desenho representando a progressão de um bolo (alimentar ou fecal) no interior do tubo digestivo. Observe a progressão do conteúdo luminal, a partir de uma combinação das camadas musculares longitudinal e circular.

O movimento do alimento, da água, dos gases e das fezes, ao longo do tubo digestivo, deve durar um determinado tempo. É necessário que esse tempo seja suficiente para que a digestão e a absorção sejam completadas e os resíduos cheguem à extremidade final do intestino para eliminação. Esse deslocamento é conhecido como trânsito intestinal e depende do grau de motilidade dos músculos digestivos. Imagine uma situação na qual um indivíduo passe muito rápido no pedágio e não dê tempo para que ele pague a tarifa ou receba o troco. Ou que ele passe no pedágio com uma velocidade insuportavelmente baixa e resolva, ainda, trocar uma receita de panqueca de queijo com a funcionária. Claro, você já percebeu que haverá problemas nos dois casos: no primeiro, ele cometerá uma infração e... multa e pontos na carteira. E no segundo, poderá correr o risco de ser linchado pelos motoristas que estão aguardando a vez e receberá a denominação carinhosa de “roda presa”. Assim, ele deve levar o tempo mínimo necessário para cumprir a tarefa proposta. O trânsito intestinal funciona assim: qualquer retardo ou aceleração exagerada do tempo de trânsito causará distúrbios na atividade digestiva.

Os músculos promovem a evolução do conteúdo gastrointestinal ao longo do tubo. Vamos reexaminar estes músculos. Como você estudou na Aula 17 (Corpo Humano I), a musculatura esquelética pode ser controlada pela nossa vontade, embora também possa ser acionada por mecanismos reflexos. Já os músculos lisos (e o músculo cardíaco) estão relacionados, exclusivamente, com os movimentos reflexos.

Como estamos concentrando, neste momento, a nossa atenção na atividade muscular do sistema digestivo, ou seja, na musculatura lisa, vamos relembrar um tipo de atividade motora que vimos na Aula 3, sobre o sistema urinário: os esfíncteres! Vamos examinar um exemplo de esfíncter na **Figura 14.8**.

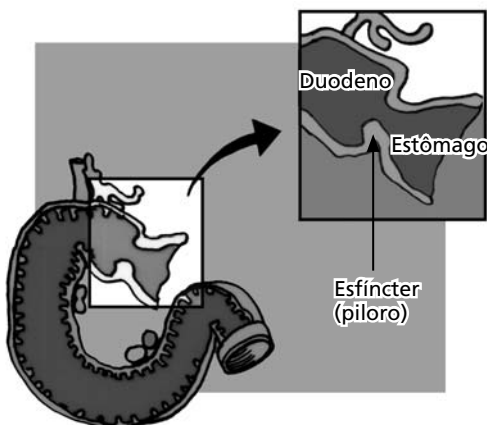


Figura 14.8: Observe na figura da esquerda a transição do estômago para o duodeno (primeira porção do intestino delgado). Ampliando a imagem (figura da direita), pode-se identificar a presença de um esfíncter (píloro) que controla o esvaziamento do estômago e impede que o conteúdo duodenal reflua para ele.

O sistema digestivo possui uma série de esfíncteres ao longo do seu trajeto, compostos por músculos esqueléticos, como na boca, na faringe, no terço superior do esôfago e no canal anal, e por músculos lisos, como no restante do segmento do tubo digestivo. O que podemos dizer, por ora, é que as zonas dotadas de função esfíntérica apresentam uma pressão elevada no interior da luz do tubo em condições de repouso, ou seja, nos momentos em que não há qualquer substância (alimento ou fezes) presente em suas proximidades. O esfíncter é responsável pelo controle do esvaziamento de determinado segmento gastrointestinal e impede que o material impulsionado retorne. Os esfíncteres também estão presentes na desembocadura dos dutos excretores das glândulas exócrinas e, nesses casos, exercem um controle na ejeção dos sucos digestivos na luz intestinal.

Mas será que a quantidade de músculo liso no tubo digestivo é semelhante em todos os seus segmentos? É evidente que não. Nas áreas onde a força de contração é maior, a musculatura lisa é mais desenvolvida. Este comportamento é bem visível na região mais distal do estômago, na qual a camada muscular é bem espessa.

ATIVIDADE



4. Na Aula 17 de Corpo Humano I, nos deparamos com os movimentos voluntários e involuntários. Transferindo esse conhecimento para as atividades motoras do sistema digestivo, como poderemos definir as etapas que dependem da nossa vontade e as que são puramente reflexas, considerando a mastigação, a deglutição, o peristaltismo, a função esfíntérica e a defecação? Existe algum setor do tubo digestivo que, apesar de possuir musculatura esquelética, tenha motilidade independente da nossa vontade? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

Vamos ver se você entendeu bem esse assunto. A boca é dotada de musculatura esquelética e participa da mastigação e da fase oral da deglutição. Portanto, estamos lidando com mecanismos voluntários. A entrada do alimento na faringe e, em seguida, no esôfago já envolve mecanismos reflexos, e nenhum ato voluntário é possível nesses segmentos. Do estômago ao reto (no intestino grosso), tanto os movimentos peristálticos quanto as funções esfíntéricas são ações reflexas. A atividade voluntária volta a aparecer no controle do esfíncter

anal (músculos esqueléticos), a partir do qual podemos controlar a defecação. A exceção à regra fica por conta da faringe e do terço proximal do esôfago que, como você viu no texto, são constituídos por músculos esqueléticos, não estando, contudo, sob controle voluntário. Nestes níveis a deglutição é de natureza reflexa.

HORMÔNIOS E NEURÔNIOS

Como a contração desses músculos é controlada? Sabemos que os músculos esqueléticos, incluindo os do sistema digestivo, só podem ser controlados pelo sistema nervoso. Mas, no caso dos músculos lisos gastrintestinais, existe uma diferença importante: além do controle do sistema nervoso, eles podem ser coordenados pela atividade de hormônios produzidos por células endócrinas do sistema digestivo. Estas células endócrinas produzem hormônios gastrintestinais (como a gastrina), que agem no próprio local de secreção, coordenando grande parte da atividade do sistema. Assim, tanto o controle das atividades motoras quanto o das secreções digestivas é exercido por uma ação neuroendócrina.

Vamos, dar uma olhada na organização dos neurônios que suprem o tubo digestivo. Como ocorre em qualquer órgão, o tubo digestivo (e as glândulas secretoras) é provido por uma rede nervosa que conecta o sistema digestivo ao sistema nervoso central (SNC). Para que serve essa inervação? Que tipos de interação são possíveis entre os dois sistemas? Na Aula 10 de Corpo Humano I (Lutamos ou fugimos?), você se deparou com um grupo de neurônios que fazem parte do sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático). Você poderá observar a organização das divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo na **Figura 14.9**. Nesta figura, podemos observar que o tubo digestivo e as glândulas exócrinas são supridos por terminações nervosas simpática e parassimpática. Os neurônios simpáticos são provenientes da medula torácica e lombar, e o parassimpático emerge no encéfalo (pelo nervo vago) e da medula sacral. Em caso de dúvidas, retorne à Aula 6 de Corpo Humano I.

De forma geral, o parassimpático provoca um aumento na contração da musculatura lisa do tubo digestivo, um relaxamento esfintérico e um aumento da secreção das glândulas exócrinas. O simpático exerce um efeito oposto.

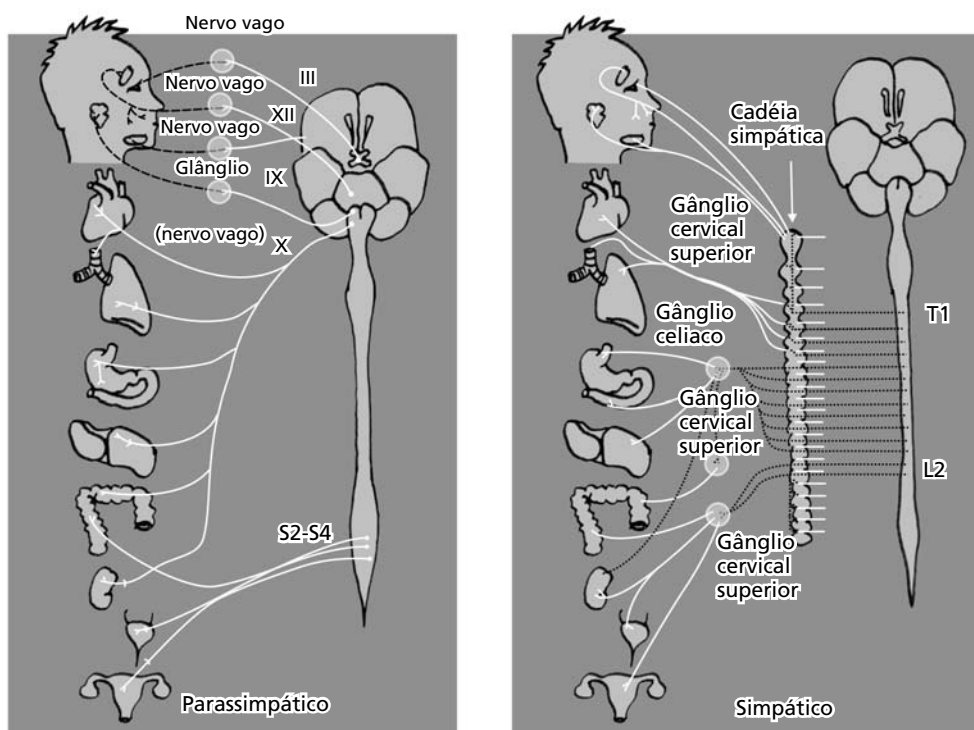


Figura 14.9: Esquema mostrando a distribuição dos neurônios simpáticos e parassimpáticos nas principais vísceras e, em especial, nos componentes do sistema digestivo.

Esses neurônios são eferentes, isto é, trazem informações do SNC para o sistema digestivo, dentre outros. Que estruturas devem ser supridas por esses neurônios autônomos? Se você pensou nos músculos lisos e nas glândulas secretoras, acertou em cheio. Muito bem! Assim, movimentos e secreções são comandados pelo SNC.

Mas será que existem neurônios sensitivos (aférentes) levando informações do tubo digestivo para o SNC? Em outras palavras, existe algo que o SNC precise “saber” que esteja ocorrendo no sistema digestivo? Veja o grau de enchimento do estômago, por exemplo. Quando seu estômago está cheio de alimento, você tem consciência disso? Claro que sim. Logo, esta e outras informações são levadas ao SNC para que ele tome algumas medidas. Mas convém lembrar que este é um exemplo de informação que chega à nossa consciência e que a maior parte das sensações originárias do sistema digestivo é inconsciente. Assim, sinais nervosos vão e vêm do sistema digestivo, interligando suas partes ao SNC.

Contudo, experimentos têm revelado que os neurônios que chegam ao tubo digestivo (eferentes), ou seja, as vias simpáticas e parassimpáticas, não fazem contato direto com o músculo liso ou com as glândulas. Então, resta saber a quem eles “entregam o recado” originado do SNC.

Acompanhe o esquema da **Figura 14.10** e veja que no interior da parede do tubo digestivo existe um conjunto complexo de redes neuronais, compondo o sistema nervoso intramural.

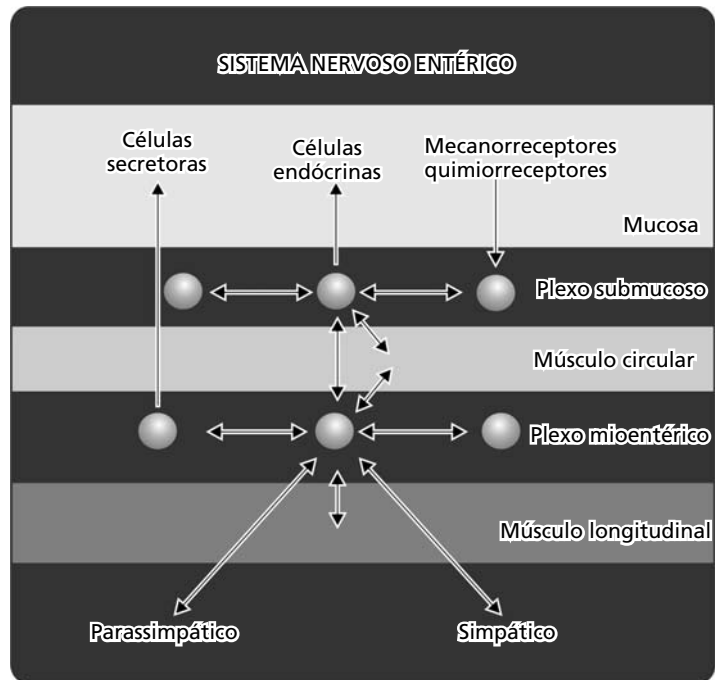


Figura 14.10: Esquema no qual se pode ver a interação das vias simpáticas e parassimpáticas com a rede intramural (plexos: submucoso e mioentérico). Observe, ainda, com existem vias eferentes e aferentes nesta rede. Os círculos azuis representam os corpos dos neurônios e as setas, os axônios indicando os sentidos de propagação dos estímulos.

Um tipo de rede está localizado na camada submucosa (plexo submucoso) e outro na camada muscular (plexo mioentérico). São esses neurônios dos plexos intramurais que estabelecem contato funcional com as estruturas do tubo digestivo. Como se pode ver no esquema da **Figura 14.10**, os plexos intramurais estão envolvidos com a chegada de estímulos para a musculatura lisa e glândulas, e com a aferência de sinais originados nos receptores mecânicos (pressão e estiramento) e químicos (substâncias presentes na luz do tubo).

Assim, no estudo da inervação do tubo digestivo, temos de considerar a inervação extrínseca (simpática e parassimpática), cujos neurônios vêm do sistema nervoso, e a intrínseca, representada por essa rede de neurônios que compõem o sistema nervoso entérico.

**ATIVIDADE**

5. A doença de Chagas, causada por um protozoário denominado *Trypanosoma cruzi*, provoca, dentre outros efeitos, a destruição dos plexos intramurais do esôfago. Esta lesão leva a uma paralisia da musculatura lisa do esôfago, que, assim, perde a sua capacidade de contrair-se. Por que razão a lesão desse plexo causa essa importante perda motora, considerando-se que a inervação extrínseca está preservada? E ainda mais: Que tipo de problema ocorrerá com o portador dessa lesão, considerando a função do esôfago?

RESPOSTA COMENTADA

Você espertamente já decifrou o enigma! A musculatura lisa do esôfago é estimulada diretamente pelos neurônios do sistema entérico intramural, e, mesmo que os sinais cheguem pelos neurônios extrínsecos, não haverá como passá-los à musculatura. Como o esôfago é um segmento envolvido com a deglutição, o paciente terá muita dificuldade de engolir os alimentos, e daí começará a entrar em estado de desnutrição.



Algumas pessoas portadoras de doenças neuromusculares, tumores ou graves inflamações do esôfago (esofagite) apresentam uma dificuldade de deglutir denominada disfagia (palavra de origem grega: *dys* = dificuldade, disfunção; *phagos* = comer).

O MANTO PROTETOR SOBRE AS VÍSCERAS ABDOMINAIS

Na cavidade abdominal, o tubo digestivo (e a própria cavidade) é revestido por uma serosa denominada peritônio. Como se pode ver na **Figura 14.11**, o peritônio é constituído por uma dupla membrana que reveste internamente a cavidade abdominal (folheto parietal) e envolve grande parte dos órgãos aí situados (folheto visceral).

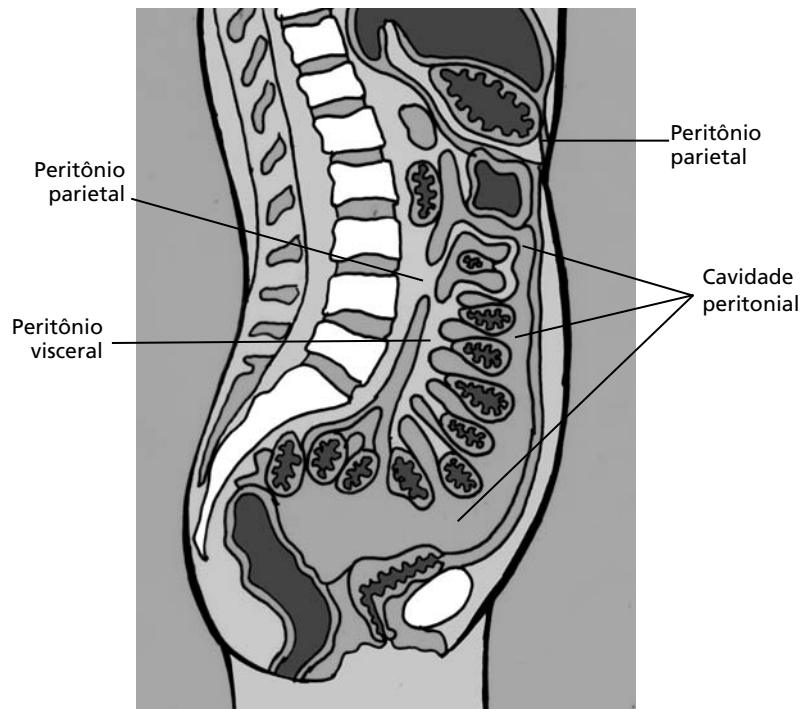


Figura 14.11: Esquema de uma seção sagital da cavidade abdominal, na qual se pode ver o revestimento do peritônio, que recobre internamente a cavidade (lâmina parietal) e se projeta envolvendo as vísceras (lâmina visceral). Entre as duas lâminas forma-se a cavidade peritoneal (líquido peritoneal). No esquema, as dimensões da cavidade peritoneal foram ampliadas para um melhor entendimento.

Essas membranas delimitam uma cavidade de espessura capilar (cavidade peritoneal) preenchida pelo líquido peritoneal. Esta cavidade é parte do celoma intra-embrionário, sendo uma estrutura ricamente vascularizada e que, pela existência de dobras, apresenta uma grande área de trocas metabólicas entre o sangue e a cavidade. Dentre suas funções, destacamos a fixação das vísceras, a proteção e a absorção de substâncias.

Mas, como essa dupla membrana age na proteção da cavidade? Esse manto peritoneal tem algum poder mágico? Não, a explicação nem é tão romântica. Em primeiro lugar, já vimos que as pregas peritoneais são ricas em vasos sanguíneos que, como você sabe, conduzem, dentre outros elementos, as células de defesa. Por outro lado, as dobras peritoneais movem-se livremente pela cavidade e, quando ocorre alguma agressão aos órgãos abdominais, este manto peritoneal recobre a área acometida e bloqueia o processo inflamatório. Não é um manto mágico, mas é eficiente.



ATIVIDADE

6. Como você estudou na Aula 3 de Corpo Humano II, indivíduos portadores de insuficiência renal podem ser mantidos vivos por um processo alternativo de depuração do sangue, sem o uso de máquinas. Esse processo envolve a diálise peritoneal. Neste caso, um líquido especial (dialisador) é injetado na cavidade peritoneal do paciente e deixado por cerca de 50 minutos. Em seguida, é removido (contendo substâncias que devem ser eliminadas) e desprezado na pia. É claro que a composição do líquido que foi injetado difere da do que foi eliminado. Mas a questão agora é: O que há de especial na cavidade peritoneal para que seja escolhida nesse tratamento?

RESPOSTA COMENTADA

A cavidade peritoneal foi escolhida pelo fato de apresentar um extenso revestimento (peritônio visceral) com grande quantidade de capilares sanguíneos em suas paredes. O líquido que entrou (com uma composição planejada) absorve os solutos do organismo através desta grande área de trocas com os vasos. Após recolher tais solutos, o líquido é retirado e eliminado, mantendo o paciente vivo.

CONCLUSÃO

Assim, o sistema digestivo está diretamente relacionado ao estado nutricional do nosso corpo, sendo responsável pelo processamento dos alimentos incorporados a partir da alimentação e, neste viés, é essencial uma interação dos seus elementos constituintes com o sistema circulatório e o nervoso, a partir dos quais o material nutritivo absorvido é conduzido ao fígado para as inúmeras atividades metabólicas.

ATIVIDADES FINAIS

1. Como você relacionaria o aumento da velocidade do trânsito intestinal com a digestão e a absorção dos nutrientes?

RESPOSTA COMENTADA

É claro que você já percebeu que uma aceleração do trânsito do conteúdo alimentar no tubo digestivo reduziria o tempo disponível para uma perfeita digestão dos alimentos e, conseqüentemente, haveria uma redução da absorção, pois boa parte dos alimentos não estaria em estado adequado para ser absorvida pelo epitélio da mucosa.

2. Médicos e pesquisadores das Universidades de Chicago (EUA) e de Udine (Itália) divulgaram um estudo retrospectivo de uma doença, relativamente rara, denominada atrofia congênita dos microvilos intestinais. Segundo o estudo, realizado desde 1987, existem 30 casos identificados em todo o mundo. As crianças mostram-se desnutridas e desidratadas devido a intensa diarreia, provocada pela presença de uma grande quantidade de nutrientes no interior do tubo gastrointestinal. A presença de material não absorvido na luz do tubo intestinal atrai um grande volume de água e causa diarreia. A maior parte das crianças acometidas morre entre três e nove meses de idade. Onde se situam os microvilos? Como você relacionaria a falta de microvilos com a absorção, a diarreia e a desnutrição? O que você acha que se poderia fazer para administrar algum nutriente para essas crianças?

RESPOSTA COMENTADA

*Como você estudou na aula e observou na **Figura 14.4**, os microvilos estão presentes na superfície das células, voltada para a luz do tubo digestivo. A ausência dos microvilos reduziria enormemente a área disponível para absorção e as substâncias digeridas ficariam na luz do tubo digestivo. Como foi estudado, o acúmulo desses nutrientes atrai grandes volumes*

de água para a luz intestinal (por osmose) e essa água, juntamente com os nutrientes, seria excretada nas fezes, produzindo diarreia e desidratação nas crianças, acompanhadas por um grave quadro de desnutrição. Imagino que você já percebeu que uma das saídas emergenciais é administrar nutrientes diretamente na circulação, por meio da aplicação de soros especiais pela via venosa, escapando, assim, da necessidade de absorção intestinal.

3. Vamos comparar o funcionamento dos esfíncteres do tubo digestivo e as valvas do coração. Defina a semelhança entre tais estruturas e as diferenças, considerando que, em ambos os casos, há um certo controle de fluxo sendo exercido.

RESPOSTA COMENTADA

O que há em comum entre eles? Em ambos os casos, valvas e esfíncteres impedem que o conteúdo que passou possa retornar. A semelhança termina aí. A valva age por meio de um mecanismo passivo, ou seja, sua abertura e fechamento são provocados pelo impacto do sangue. No caso dos esfíncteres, isso não se dá. Como você estudou, os esfíncteres são constituídos por musculatura lisa e, assim, agem por um mecanismo ativo, contraindo-se e relaxando. Assim, o esfíncter controla o esvaziamento do segmento anterior a ele, o que não ocorre com a valva e, da mesma forma, contém o refluxo de forma ativa.

4. Como você estudou na aula, o sistema parassimpático produz uma série de efeitos no tubo digestivo. As substâncias anticolinérgicas (inibidoras da ação da acetilcolina), como você pôde revisar na Aula 21 (Lutamos ou fugimos?), bloqueiam tais efeitos. O que você acha que ocorreria com a atividade do sistema digestivo se alguma pessoa tomasse uma droga anticolinérgica (um antiespasmódico, por exemplo) no momento de uma refeição?

RESPOSTA COMENTADA

Seria, a princípio, uma solução equivocada, considerando que a inibição da função parassimpática produziria uma inibição da secreção exócrina, impedindo a digestão dos alimentos e, por outro lado, reduzindo a atividade motora, bloquearia o peristaltismo e, por conseguinte, o deslocamento do alimento ao longo do tubo. Resumindo, não tente fazer isso em casa!

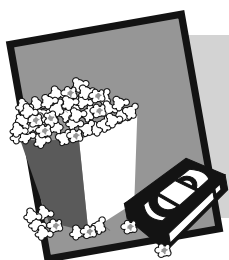
5. Você já deve ter ouvido falar em casos de peritonite, processo inflamatório que acomete o peritônio. O que ocorreria com uma pessoa se um grupo de bactérias, comuns no intestino grosso, invadissem a cavidade peritoneal através de um orifício (um ferimento) e lançassem suas toxinas neste local, considerando as características do peritônio?

RESPOSTA COMENTADA

A entrada de uma toxina bacteriana na cavidade peritoneal é uma situação extremamente grave. Como você estudou, o peritônio visceral dispõe de uma ampla superfície ricamente vascularizada; assim, uma toxina liberada neste local seria rapidamente absorvida para o sangue, produzindo um quadro tóxico muitas vezes fatal para as pessoas.

RESUMO

A despeito do próprio nome, o sistema digestivo executa uma série de ações, nas quais se incluem os movimentos de trituração e condução dos alimentos até os diferentes segmentos onde serão digeridos pela ação enzimática e, em seguida, absorvidos. Nessas atividades motora e secretora, é essencial o controle exercido pelos sistemas nervoso e endócrino. Além do mais, a circulação sanguínea e linfática distribui-se ao longo do tubo digestivo de forma a dar suporte funcional a tais atividades.



MOMENTO PIPOCA

Vídeos

Aparelho digestivo: A Fábrica da energia. Super Interessante Coleções. Discovery Channel (25 minutos). Editora Abril.

SITES RECOMENDADOS

http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/digestao/fisiologia_digestiva/fisiolog_digestivo.html

<http://www2.uerj.br/~micron/atlas/digest/fundamentos.htm>

http://www.msd-brazil.com/msd43/m_manual/mm_sec9_99.htm

http://www.labordidatica.com.br/principal/espaco_do_estudante.php

http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/digestao/apr_digestivo.html

<http://www.gastroalgarve.com/doencasdtd/doencas.htm>

Onde foi parar a minha salada? A mastigação e a deglutição

Meta da aula

Descrever as bases morfofuncionais da dinâmica da mastigação e das fases da deglutição e analisar como ocorre o controle neural da fase esofagiana da deglutição.

objetivos

Ao final desta aula, o aluno deverá ser capaz de:

- definir a importância da mastigação no processo digestivo, compreendendo a participação dos dentes, dos movimentos mandibulares e da mecânica muscular nos movimentos mastigatórios;
- descrever a fórmula dentária humana, bem como as principais características das partes componentes dos dentes;
- analisar como se dá a distribuição das papilas gustativas da língua e qual a importância da gustação no estado nutricional;
- localizar as glândulas salivares, definir a importância da saliva no processo digestivo e saber como se dá o controle neuronal da salivação;
- descrever como se processam as fases oral, faringiana e esofagiana da deglutição, destacando os mecanismos que impedem que o alimento deglutido siga por caminho errado;
- descrever as principais características das camadas da parede do esôfago e o significado das ondas primária e secundária na motricidade do esôfago e analisar como se dá o controle neural da deglutição, destacando a participação das inervações extrínseca e intrínseca do esôfago;
- descrever a organização da vascularização sangüínea do esôfago, ressaltando a relação da drenagem venosa com o sistema porta do fígado.

Pré-requisitos

Para um perfeito entendimento desta aula, você deverá reexaminar os conteúdos da Aula 21 de Corpo Humano I, para relembrar as divisões do sistema nervoso autônomo; da Aula 18, para reexaminar as diferenças entre músculos estriados e lisos, e da Aula 10 de Corpo Humano II, para que você relembre a organização geral do tubo digestivo e a inervação intrínseca.

INTRODUÇÃO

RECEITA PARA APROVEITAR A SALADA DE ATUM

Ao comer uma salada, inicialmente devemos entender que as enzimas do tubo digestivo não são capazes de digerir pedaços de atum e de batatas ou de absorver fatias de cebola. Para que possamos aproveitar os nutrientes contidos nesses alimentos, é necessário que eles sejam moídos e triturados e, em seguida, conduzidos ao estômago, para que a digestão seja, de fato, iniciada. Assim, o processamento dos alimentos, no interior do tubo digestivo, é iniciado por uma série de atos motores voluntários e reflexos que trituram os alimentos mais consistentes e os preparam para serem engolidos (deglutidos).

Assim, antes que os alimentos sejam digeridos e, em seguida, absorvidos, precisamos mastigá-los e degluti-los. Alguns animais, como cobras e sapos, conseguem engolir suas presas praticamente inteiras, mas não recomendamos que você tente fazer isso em casa! Nem engolir espadas flamejantes. Deixe isso para os profissionais! Em contrapartida, a ingestão de líquidos ou de alimentos pastosos, como purês ou cremes, não requer uma ação mastigatória importante e, por esta razão, eles permanecem na boca apenas o tempo necessário para prepará-los para a deglutição.

O cozimento dos alimentos e o uso de talheres são adaptações culturais que, ao longo da evolução humana, facilitaram os processos mastigatórios e a própria deglutição.



ATIVIDADE

1. Como você explicaria a influência da mastigação dos alimentos no processo digestivo, ou seja, na ação das enzimas sobre os alimentos? Em outras palavras: por que razão a mastigação dos alimentos favorece a ação enzimática?

RESPOSTA COMENTADA

Ao mastigarmos os alimentos, reduzimos o seu volume; isto tem, como consequência, um aumento da sua área de superfície, que otimiza a ação de enzimas no tubo digestivo. Esta é uma relação geométrica, uma vez que ao reduzir as dimensões de um cubo, por

MACROBIÓTICA

(do grego: *macros* = grande; *bios* = vida)
 – A dieta macrobiótica ganhou o mundo, em 1965, com o livro *Zen Macrobiotics*, de George Ohsawa. É uma aplicação biológica da filosofia e da medicina orientais, que datam de aproximadamente 5.000 anos. Seu fundamento, segundo a tradição chinesa, é a busca pelo equilíbrio entre as energias complementares Yin e Yang, existentes também nos alimentos.

*exemplo, o seu volume diminui em relação ao cubo de um dos lados (l^3) e a área apenas ao quadrado (l^2), logo a redução do volume das partículas, pela mastigação, provoca um aumento na relação área/volume. Assim, alimentos fragmentados pela mastigação exibem maiores áreas de superfície do que quando eram maiores, facilitando a ação das enzimas. É por esta razão que os adeptos da **MACROBIÓTICA** recomendam mastigar até 50 vezes cada porção de alimento colocado na boca, para a obtenção de uma digestão mais saudável, a despeito de haver uma fila de pessoas lá fora do restaurante, esperando vagar a sua mesa.*

COELHOS, VACAS, TIGRES, EU E VOCÊ COM OS ALIMENTOS ENTRE OS DENTES

Para entender como se dá a mastigação dos alimentos, vamos examinar a morfologia do esqueleto da face, o alinhamento dos dentes e os movimentos da articulação temporomandibular (ATM), envolvidos nos movimentos da mandíbula, nas Figuras 15.1 e 15.2.

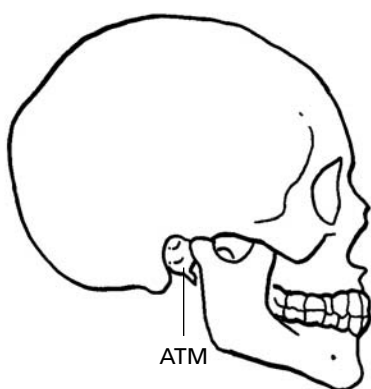


Figura 15.1: Visão direita do crânio, assinalando a articulação temporomandibular (ATM) na qual podemos observar o alinhamento dos dentes.

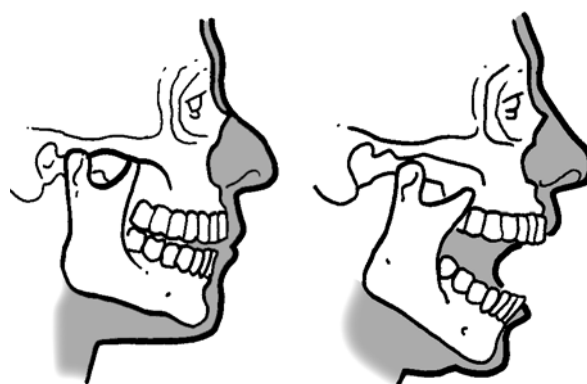
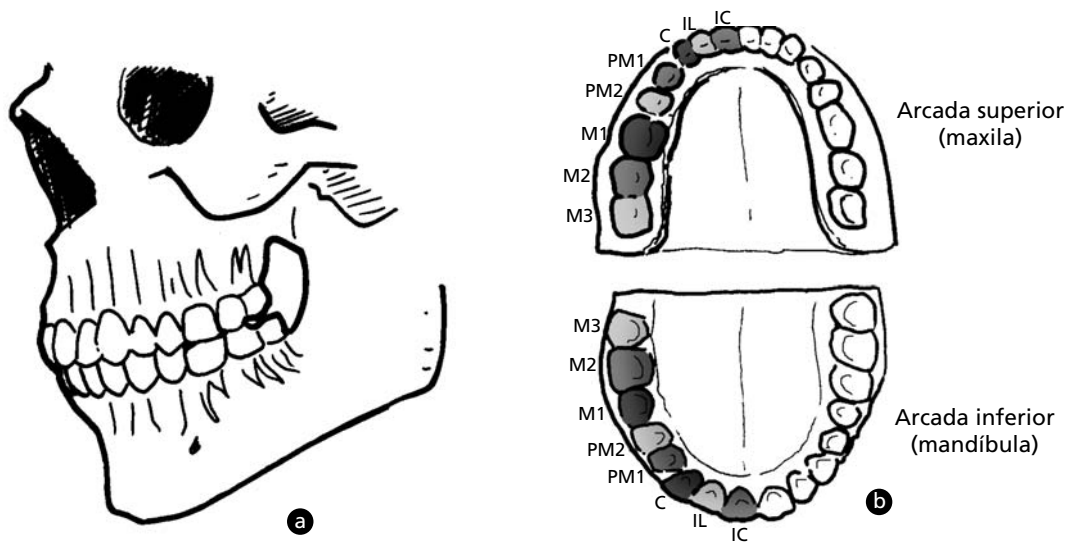


Figura 15.2: Desenho no qual se pode ver o movimento da ATM na abertura da boca, de grande importância na mastigação. Este é o movimento mais evidente da mandíbula no ato mastigatório.

Embora a **Figura 15.2** mostre apenas o movimento de abertura da boca, podemos observar que, nos atos mastigatórios, a mandíbula também se move lateralmente e na direção ântero-posterior, como você mesmo poderá constatar durante o almoço. Qual seria a importância destes complexos movimentos tridimensionais? A resposta pode ser obtida examinando a forma dos nossos dentes. Vamos, então, dar uma olhada na fórmula dental humana, nas **Figuras 15.3.a e b**, para entender a razão deste complexo movimento mandibular.



Figuras 15.3.a e 15.3.b: Visão esquerda do esqueleto da face, na qual podemos observar algumas diferenças morfológicas entre os dentes, em ambas as arcadas (**15.3.a**). Na **Figura 15.3.b**, vemos as superfícies oclusais dos dentes na arcada superior (desenho de cima) e inferior (desenho de baixo). Legenda: IC = incisivo central, IL = incisivo lateral, C = canino, PM = pré-molares, M = molares.

Como você pode ver, os nossos dentes apresentam tamanhos e formas variadas (dentição do tipo heterodôntica), uma vez que servem para cortar (incisivos), perfurar (caninos) e triturar (pré-molares e molares). Por que temos este tipo de hábito mastigador? Você já deve ter percebido que isto se deve à diversificação da nossa dieta.

Vamos, então, conhecer um pouco mais sobre os dentes na **Figura 15.4**.

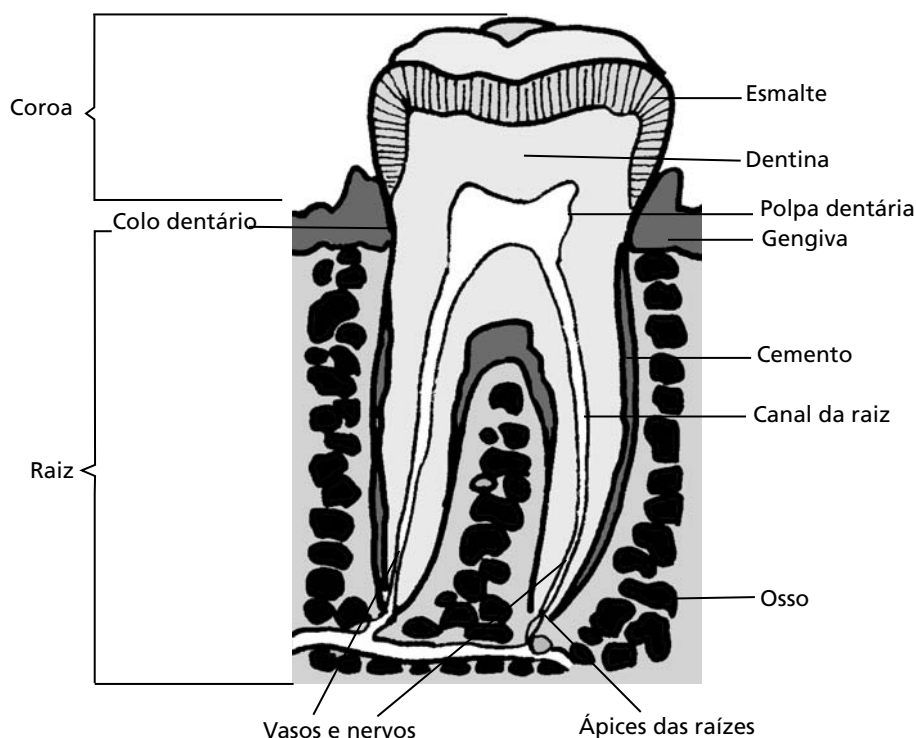


Figura 15.4: Esquema de um corte em um dente molar, mostrando as principais partes.

Olhando o interior da boca de um indivíduo, podemos identificar a gengiva e a coroa dentária, que correspondem às porções visíveis na cavidade. O restante do dente fica oculto, no interior do osso (maxila e mandíbula), e é chamado de raiz. Essa morfologia pode ser comparada à de uma árvore, cuja raiz fica oculta na terra. A coroa e a raiz dentárias são separadas por uma junção denominada colo do dente. A coroa dos nossos dentes é formada por uma camada externa (visível na boca), denominada esmalte, e outra mais interna: a dentina. Contudo, na raiz não existe esmalte, mas uma camada denominada cemento, recobrindo a dentina.

Existe uma cavidade no interior da coroa de cada dente denominada cavidade pulpar (ou polpa dentária). Esta cavidade se prolonga no interior das raízes dentárias, através dos delgados canais das raízes (canais radiculares). Na polpa e nos canais, existe uma grande quantidade de vasos sanguíneos e de nervos que se comunicam com vasos e nervos oriundos dos ossos, por meio de pequenos orifícios situados nos ápices das raízes.

Mas, afinal, de que material são formados os nossos dentes? Os dentes são formados por tecido ósseo? Na verdade, embora possua uma elevada resistência mecânica, dente não é osso!

O esmalte dos nossos dentes é a estrutura mais rígida e mineralizada do nosso corpo. Sua parte mineral é composta pela hidroxiapatita, como ocorre nos ossos, mas corresponde à cerca de 96% do total da composição do esmalte (no osso é de 30%). Na parte orgânica, a proteína mais importante é a amelogenina, e não o colágeno, como no tecido ósseo.

O esmalte é formado por um grupo de células chamadas ameloblastos. Após a formação e a maturação do esmalte, essas células perdem a atividade e desaparecem e, por essa razão, o esmalte, uma vez destruído, não pode ser repostado pelas células, como vimos ocorrer com os ossos.

A dentina, situada mais internamente, em relação ao esmalte (coroa) e ao cimento (raiz) é uma camada que lembra a estrutura óssea, sendo ligeiramente mais mineralizada que o osso. Além dos cristais de hidroxiapatita (80% na composição da dentina), a dentina apresenta material orgânico (20%) e água. É percorrida por canalículos contendo prolongamentos dos odontoblastos, células produtoras da dentina. Estes canalículos podem transmitir estímulos aos nervos que se situam mais internamente na polpa. Por esta razão, a dentina é extremamente dolorosa quando exposta na cavidade, após a remoção do esmalte, sendo muito sensível ao frio e às substâncias ácidas. Por isto é que os dentistas injetam um pouco de anestésico local nas proximidades do seu dente, quando ele abre um orifício no esmalte, uma vez que aquela bendita broca poderá atingir a dentina e provocar uma dorzinha que fez com que você tremesse aí na sua cadeira só de se lembrar.

As raízes dentárias ficam situadas no interior de pequenas cavidades ósseas denominadas alvéolos dentários. Os dentes ficam fixados nos ossos por fortes ligamentos chamados periodontais (ao redor dos dentes). Na extração dentária, o dentista destrói estes ligamentos para soltar o dente e removê-lo.

COMPRANDO CAVALOS NO ESCURO OU CONHEÇA-TE PELOS TEUS DENTES!

Podemos avaliar o estado nutricional de indivíduos e de populações atuais e antigas através dos dentes? Podemos contar parte da história da nossa vida através dos nossos dentes?

A Antropologia tem o exame dos dentes como instrumento de avaliação de grupos humanos atuais e antigos. Em primeiro lugar, por

meio da diversidade de formas dos dentes pode-se analisar o padrão mastigatório de alguns animais, como veremos no próximo tópico. Em segundo lugar, podemos analisar a estrutura dos dentes em relação aos padrões de dieta no passado.

Por exemplo, na década de 1990, foi achado na Etiópia (África) um grupo de esqueletos de **AUSTRALOPITHECUS RAMIDUS**, com idade estimada em 4,4 milhões de anos **ANTES DO PRESENTE**, ao qual se atribuiu uma dieta rica em frutas macias e vegetais devido à presença de uma camada muito fina de esmalte nos dentes molares.

Existem outros indicadores da qualidade e do estilo de vida obtidos por meio do exame dos dentes. Trata-se da ocorrência de cáries dentárias e das falhas na deposição do esmalte, que se manifestam pela presença de linhas transversais nos dentes, denominadas hipoplasia do esmalte. As cáries são destruições do esmalte na coroa dos dentes e podem ser um indício de uma dieta rica em carboidratos, em detrimento das proteínas. As falhas de deposição do esmalte, a despeito de estarem ligadas a uma série de fatores, podem ser associadas, em muitos casos, a longos períodos de escassez nutricional na infância.

A análise de sinais de desgaste mecânico nos dentes (abrasão dentária) pode ser relacionada à mastigação de elementos abrasivos, como areia e terra, misturada aos cereais moídos, em populações antigas, ou ao bruxismo (ranger os dentes, especialmente durante o sono).

No passado, algumas populações africanas e da América Central adotavam a prática da mutilação dentária, serrando e polindo os dentes com instrumentos cortantes e dando-lhes um formato característico de cada grupo étnico, em uma abordagem cultural.

A expressão popular “a cavalo dado não se olham os dentes” está relacionada ao fato de que é possível avaliar a idade do animal – como veremos adiante – e o seu estado de saúde, examinando os dentes. Mas como se trata de um presente, a expressão sugere que devemos aceitar incondicionalmente.



Os humanos possuem duas dentições: a dentição decídua ou “de leite” e a permanente. A primeira começa a surgir por volta dos seis meses de idade e se completa aos dois anos e meio. A partir dos seis anos começa a surgir a dentição permanente, que se completa em torno dos 17 anos. O exame de dentição é um dos recursos que podemos usar para a estimativa de idade dos indivíduos, sendo de grande importância em estudos de populações antigas ou na prática forense (Medicina Legal).

AUSTRALOPITHECUS (OU ARDIPITHECUS) RAMIDUS

O nome *Australopithecus* significa: *austral* = do sul; *pithecus* = macaco. O primeiro exemplar foi descoberto em 1994, na Etiópia, onde viveu entre 4 e 5 milhões de anos atrás, e que se acredita ser ancestral da linhagem humana (hominídeo). A designação *ramidus* vem da língua local: *ramid* = raiz, estando associado às raízes da evolução humana.

ANTES DO PRESENTE

Trata-se de uma definição de tempo de uso consagrado em Arqueologia. Esta datação é fundamentada na técnica do Carbono-14, desenvolvida na década de 50 e, por isto, o ano de 1950 ficou registrado como uma referência. Assim, 5 milhões de anos antes do presente (a.p.) corresponde a 5 milhões de anos atrás, contados, regressivamente, a partir de 1950. Contudo, os termos antes ou depois de Cristo (a.C ou d.C.) também são usados em trabalhos científicos.

A falta de cuidados na escovação dos dentes leva, invariavelmente, ao acúmulo de placas bacterianas no sulco entre o dente e a gengiva. Com o tempo, as placas combinam-se com os minerais da saliva formando uma placa endurecida denominada tártaro.

ATIVIDADES



2. Nos animais roedores, nos carnívoros e nos ruminantes, as mandíbulas movem-se nas direções vertical (roedores e carnívoros) e lateral (ruminantes), devido ao padrão de suas dietas. Você acha que algum tipo de dente destes animais tem um desenvolvimento mais acentuado para prover seus hábitos alimentares? Ou de outra forma: examinando apenas a morfologia dos dentes de um animal, seria possível saber se ele é carnívoro, roedor ou ruminante? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

Estou seguro de que você não teve dificuldades de cumprir esta atividade. É evidente que um animal com grandes dentes incisivos é um roedor, pois estes dentes são adaptados para roer e raspar os alimentos. Um exemplo é o coelho. Veja o Pernalonga! Grandes dentes caninos são encontrados em animais carnívoros, como os tigres, os leões, os cães e os gatos, uma vez que eles são capazes de dilacerar a carne. Não use o Garfield como exemplo, pois ele só come lasanha. Finalmente, dentes pré-molares e molares robustos, indicam que o animal é um ruminante, como os bois, as vacas e os camelos, nos quais os dentes são empregados para moer as plantas. E o que dizer dos enormes dentes dos elefantes? Claro, eles não são usados na mastigação, e sim como defesa! E eu só trouxe este exemplo para ver se você estava atento...

3. Que camadas da coroa dos dentes são perdidas nas cáries? Por que razão algumas cáries dentárias são dolorosas e outras não? Por que um dente que teve o canal radicular esvaziado com um estilete (tratamento de canal) não doerá mais?

RESPOSTA COMENTADA

Nas cáries dentárias há perda de esmalte e, em alguns casos, da dentina associada. Dependendo da quantidade de dentina perdida, pode haver uma exposição da polpa. Quando uma cárie resulta de uma perda superficial, ou seja, apenas uma fina camada de esmalte é perdida, o esmalte restante no fundo da cárie evita que a dentina fique exposta, e não há queixa de dor. Contudo, se a lesão é mais profunda e expõe a dentina ou, ainda, se expuser a polpa, a dor pode ser muito intensa. Quando há um tratamento de canal (radicular), o dentista esvazia a polpa e os canais com um estilete, destruindo os vasos e os nervos da região e, assim, a dor desaparece. Diz-se popularmente, nestes casos, que o dente está morto!

ENTRE TEMPORAIS, BOCHECHAS E LÍNGUA: O QUE RESTOU DE UM BIFE

Assim, movendo nossa mandíbula na ATM e contando com um conjunto eficiente de dentes, podemos mastigar um succulento bife. Mas, para isso, é necessária a ação de grupos de músculos que, além de mover a nossa mandíbula, sejam capazes de manter os alimentos entre as duas arcadas. Vamos, assim, mostrar a você três grupos de músculos para estes fins, na Figura 15.5.

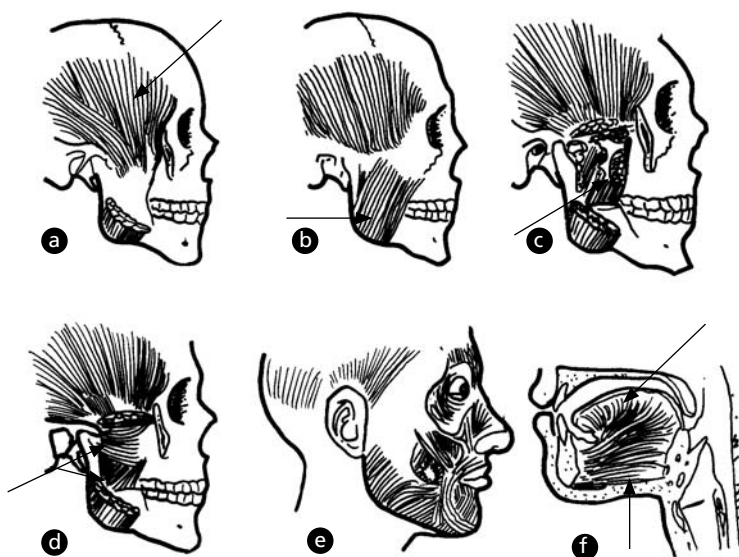


Figura 15.5: Imagens da cabeça nas quais podemos identificar os músculos da mastigação propriamente ditos (a-d), da mímica facial (e), a musculatura da língua e do soalho da boca (f), essenciais nos movimentos mastigatórios.

Acompanhando a **Figura 15.5**, vemos que, para realizar a mastigação, contamos com os músculos que movem a mandíbula, representados pelos músculos mastigadores propriamente ditos, como o temporal (a), o masseter (b) e o pterigóide medial (c), que são, basicamente, elevadores da mandíbula. O pterigóide lateral (d) e os músculos do soalho da boca (f) agem no abaixamento da mandíbula. A musculatura da mímica facial (e) e da língua (f) auxiliam o ato mastigatório. Graças a esses músculos, somos capazes de cortar, perfurar e moer os alimentos (mastigadores propriamente ditos), mas, também, de mantê-los o tempo todo no espaço entre as duas arcadas (mímica e língua).

Além dos movimentos de elevar e abaixar a mandíbula, a musculatura mastigadora propriamente dita e os músculos do soalho da boca agem nos movimentos laterais e ântero-posteriores da mandíbula.

Mas a nossa língua serve apenas para a função mastigatória? Na verdade, os movimentos da língua ainda nos auxiliam na mistura do alimento com a saliva, na fonação e na deglutição, que estudaremos em seguida. Por estes motivos é que a língua é um órgão composto essencialmente por tecido muscular.

Assim, uma atividade integrada da musculatura motora da mandíbula, da língua e da face permite que os alimentos sejam reduzidos a partículas menores e misturados com a saliva, possibilitando um início do processo digestivo e a formação de um bolo mais viscoso, facilitando a sua entrada na faringe.

ATIVIDADE



4. Algumas pessoas portadoras de uma afecção no nervo facial apresentam uma paralisia dos músculos de um dos lados da face. Este lado paralisado da face mostra uma perda das rugas de expressão facial e, dentre outros distúrbios, aparece uma certa dificuldade em mastigar os alimentos. Observa-se que, durante a mastigação, os alimentos caem no vestíbulo da boca – uma região situada entre a face interna dos lábios e as gengivas – e, assim, a pessoa é obrigada a manter a mão na bochecha para auxiliar os movimentos. Qual o papel destes músculos da mímica facial na mastigação? De que forma a mão apoiada na bochecha auxilia este processo? Se ela mastigasse os alimentos no lado não afetado? E se a paralisia fosse dos músculos da língua, haveria o mesmo problema? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

Os músculos da mímica facial são importantes para manter o alimento entre as duas arcadas, para serem mastigados. No caso referido, a pessoa não consegue realizar essa função, e o alimento, empurrado de dentro para fora, pela língua, não seria contido (de fora para dentro) pelos músculos afetados. A mão apoiada na bochecha pode auxiliá-la a realizar essa atividade. Se a pessoa mastigar os alimentos do lado oposto, conseguirá realizar o ato mastigador com eficiência. Como já deve ter ficado bem claro, a paralisia da língua faria o alimento mastigado sair do espaço entre os dentes e o interior da boca, comprometendo a função mastigatória. Assim, a mastigação é um processo que envolve um grupo relativamente grande de músculos.

SALIVA DOCE, DOCE MEL, MEL DE URUÇU – OS SABORES DA LÍNGUA

Assim, além dessas ações motoras, a língua tem uma mucosa que é dotada de uma grande sensibilidade tátil, térmica, dolorosa e, em especial, de uma sensibilidade gustativa. Se você colocar uma bala na boca, além do sabor, você será capaz de definir a forma desta bala. Sua língua consegue avaliar se o café está muito quente, ao ser colocado na boca. Mas, vamos examinar a função gustativa. Um exame da superfície dorsal da língua, na **Figura 15.6**, mostrará as regiões nas quais os diversos sabores podem ser apreciados.

“Saliva doce, doce mel, mel de uruçú”, usado no título, foi extraído da música “Morena Tropicana”, do compositor e cantor pernambucano Alceu Valença. Uruçú é um tipo de abelha sem ferrão, encontrada no Norte e Nordeste do Brasil.

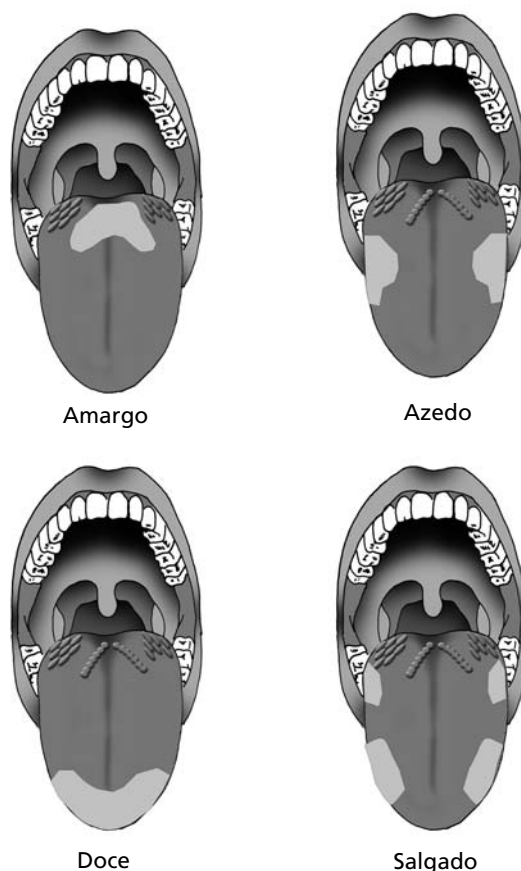


Figura 15.6: Face dorsal da língua, na qual projetamos as áreas onde estão situados os receptores gustativos para os diferentes sabores.

ATIVIDADE



5. Como você estudou, além de apresentar sensações semelhantes às da pele, como tato, dor e percepções térmicas, a língua é dotada de papilas gustativas que permitem que as pessoas apreciem os sabores dos alimentos. A sensação gustativa exerce alguma influência no estado nutricional? O paladar pode ser um sentido protetor do organismo? As pessoas gripadas, que perdem a sensação do olfato, informam que não sentem o gosto dos alimentos. Sabendo-se que o olfato e o paladar são sensações captadas em áreas diferentes (nariz e boca), e que seguem para o córtex cerebral por vias neuronais distintas, como você explicaria esta associação de cheiro e gosto?

RESPOSTA COMENTADA

Vamos analisar esta atividade. Para que o seu querido sobrinho pequeno seja convencido a se alimentar, ele aceitaria, de boa vontade, uma porção de jiló cozido ou um purê de batatas com carne moída? Bem, se você respondeu jiló, fique de olho nesse menino! Claro, os temperos, o sal, o açúcar são complementos que auxiliam as pessoas a se alimentar, reunindo prazer a estado nutricional. É por isso que se diz ser impossível comer um único bombom, ao abrir a caixa. Em relação às crianças, uma série de estratégias de sabores e de apresentações facilita a sua alimentação de forma correta. Lembre-se de que até os remédios infantis, atualmente, vêm com sabores de morango e de chocolate...hum...! Mas, e se a maionese estiver estragada? Ao colocá-la na boca, você sentirá imediatamente o sabor amargo ou azedo e evitará que ela seja ingerida. Assim, o sabor agiu para protegê-lo. Por fim, as pessoas que perdem o olfato, nos estados gripais, em geral acusam uma ausência simultânea de sabor, embora as sensações olfativas e gustativas estejam localizadas em regiões distintas (na cavidade nasal e na língua) e estes sinais cheguem a áreas diferentes do cérebro. Assim, só nos resta uma explicação: o cérebro associa cheiro e gosto para nos dar uma sensação mais completa de substâncias inaladas ou ingeridas. Além do mais, substâncias colocadas na boca podem liberar produtos voláteis que entram na cavidade nasal pelas coanas e excitar receptores olfativos.

A BOCA CHEIA D'ÁGUA – DA DIGESTÃO AO COCHILO

Você já deve ter ouvido a seguinte afirmação, diante de uma costelinha de porco na brasa: “Estou com a boca cheia d’água”. Esta “água”, como você deve saber, é, na verdade, a saliva. Durante o tempo em que o alimento permanece na boca, secretamos uma determinada quantidade de saliva que se acumula embaixo da língua. Entretanto, a saliva não é produzida apenas quando estamos nos alimentando, mas durante todo o tempo. Isto explica por que motivo as pessoas, quando cochilam, nos filmes da madrugada, costumam “babar” no travesseiro ou na própria camisa.

Esta secreção salivar é importante sob vários aspectos, sendo composta de água, de eletrólitos, de muco (mucopolissacarídeos e glicoproteínas) e de enzimas (amilase salivar e lisozima). A amilase é uma enzima digestiva que catalisa a hidrólise dos carboidratos (amido). Também contém a lisozima, que é uma enzima envolvida com a destruição de bactérias e que previne sua proliferação na boca. Contém, ainda, outras substâncias de defesa, como a imunoglobulina A (anticorpo) e a lactoferrina.

Mas onde se situam as glândulas salivares? Vamos examinar a Figura 15.7.

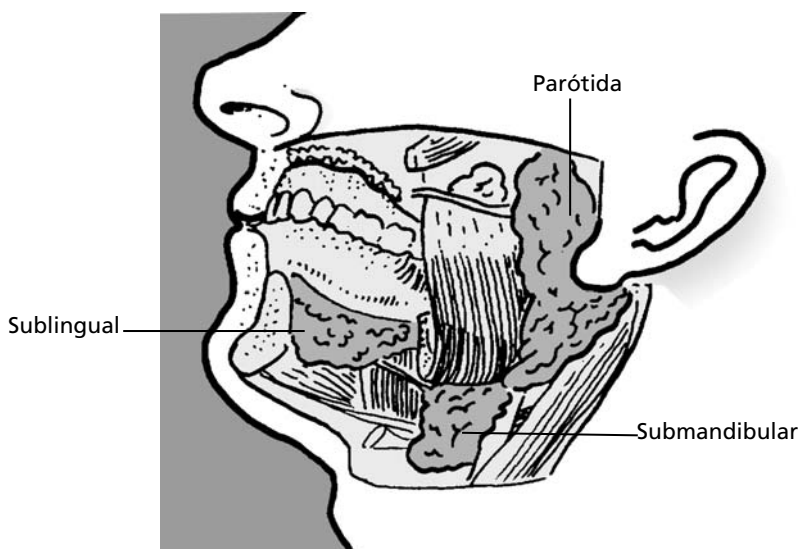


Figura 15.7: Imagem da anatomia profunda da face esquerda, na qual destacamos as principais glândulas salivares com seus ductos excretores em relação à língua.

Na **Figura 15.7**, podemos identificar as principais glândulas salivares: parótida, submandibular e sublingual, de cada lado da face. Estas glândulas produzem a secreção salivar por meio de um estímulo da inervação autônoma parassimpática provocado, dentre outros mecanismos, pela presença física do alimento na boca. Quando o alimento (ou algum material) é colocado na boca, receptores na mucosa são estimulados e informações aferentes são levadas aos núcleos salivatórios, no tronco encefálico, que emitem sinais eferentes para as glândulas salivares secretarem. Assim, a salivação é um processo reflexo e integrado no tronco encefálico. A mistura da saliva com os alimentos, além de iniciar o processo digestivo, ajuda, ainda, a lubrificar o bolo alimentar, facilitando o seu transporte pela faringe e, em seguida, pelo esôfago.

Um quadro infeccioso de origem viral (paramixovírus) pode afetar a glândula parótida, causando uma parotidite que é conhecida como “caxumba”, embora possa afetar as outras glândulas salivares e outros órgãos. O quadro se manifesta por febre, queda do estado geral, inapetência e aumento do volume da glândula.

ATIVIDADE



6. Como você observou no texto, a produção de saliva é contínua e provocada por reflexos envolvendo uma integração no tronco encefálico. Existe alguma participação do córtex cerebral na produção da saliva? Vamos ser mais específicos: existe alguma relação entre a chegada de sinais visuais, auditivos, olfativos ao córtex ou apenas da evocação cortical de memória armazenada e aumento da produção de saliva?

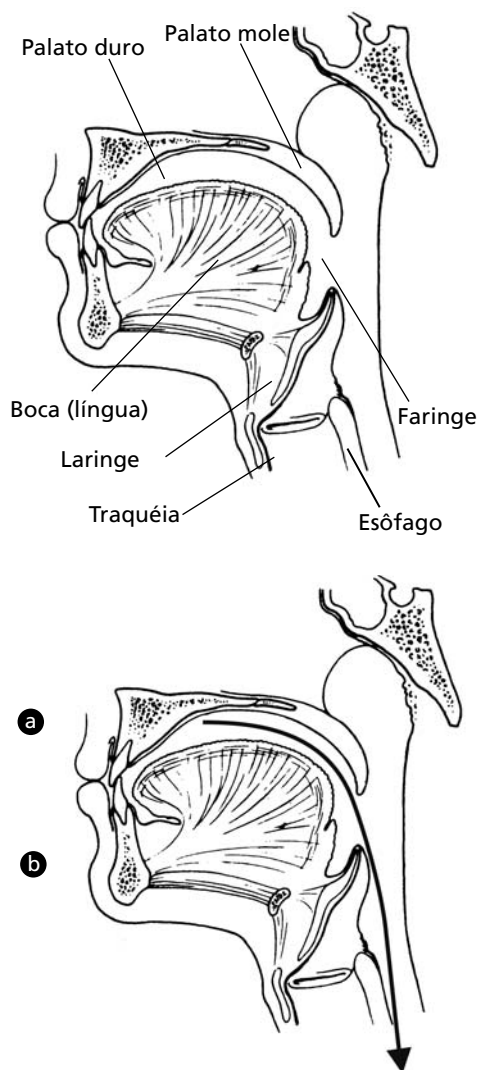
RESPOSTA COMENTADA

Mesmo que o alimento ainda não esteja em sua boca, a simples visão de uma bela pizza aos quatro queijos, o aroma dos temperos ou a voz da sua mãe dizendo docemente: “o almoço está na mesa!” podem estimular a secreção de saliva. E ainda mais, a simples lembrança daquelas carnes na churrascaria, na hora do almoço, é capaz de provocar salivações intensas. Assim, sinais visuais, olfativos, auditivos levam estímulos ao córtex cerebral e, daí, aos centros salivatórios. Assim, a secreção salivar pode ser produzida como uma resposta direta à presença do alimento na boca, mas pode ser acionada por estas outras vias.

COMO DEGLUTIMOS OS NOSSOS ALIMENTOS?

Muito bem! Já mastigamos, salivamos e preparamos um bolo alimentar. Ele está em nossa boca esperando para prosseguir. Gulp! Engolimos. Pronto, a deglutição é um complexo processo neuromuscular por meio do qual os alimentos são conduzidos da boca até o interior do estômago. Assim, participam da deglutição a boca, a faringe e o esôfago. É por esta razão que, didaticamente, dividimos a deglutição em fases oral, faringiana e esofagiana. Vamos examinar as Figuras 15.8.a e 15.8.b, para entender como se dá a relação entre a boca e a faringe.

Figura 15.8: Em (a), vê-se uma seção sagital na qual podemos identificar a cavidade da boca e suas relações com a cavidade nasal e a faringe. Observe como a faringe é constituída por um tubo que recolhe o alimento da boca e o desloca até o esôfago. Em (b), projetamos o trajeto do alimento na deglutição. Fonte: Adaptado de www.netterimages.com/image/list.htm



AS FASES ORAL E FARINGIANA

Como você pôde observar, o alimento (ou a água) colocado na boca, após sofrer a mastigação e ser misturado com a saliva, é preparado como um bolo para ser deglutido. Os lábios são fechados e a língua acomoda este bolo em sua superfície dorsal (a parte áspera que vemos ao colocar a língua para fora), pressionando-o contra o palato duro. O alimento é, então, conduzido para trás em direção à faringe.

Vamos examinar as Figuras 15.9.a e b para entender como se dá a participação da faringe na deglutição.

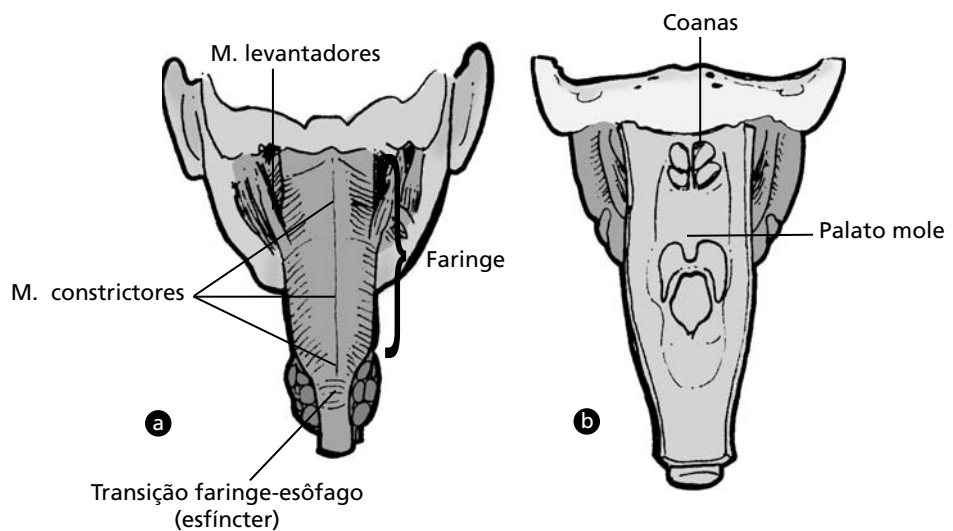


Figura 15.9: Em (a), vemos a parede posterior da faringe (após a remoção da coluna cervical), na qual podemos identificar a musculatura e a transição com o esôfago. Em (b), após a abertura desta parede muscular, identificamos uma série de estruturas internas da faringe e a projeção do trajeto do alimento deglutido. Fonte: Adaptado de www.netterimages.com/image/list.htm.

Quando o bolo alimentar penetra na faringe, os músculos do palato mole, reflexamente, se contraem impedindo que o alimento possa seguir para as coanas e, assim, penetrar na cavidade nasal. Logo, com os lábios e as coanas fechadas, a pressão criada na boca impulsiona o bolo para a única via aberta, que é a faringe. Ao descer pela faringe, o alimento progride movido pelos músculos faríngeos. Mas ainda temos um problema a resolver: o ádito da laringe está no caminho! Em outras palavras, temos que impedir que o alimento penetre na laringe. Contudo, no ádito existe a epiglote, que desvia o trajeto do alimento para as regiões laterais e, assim, o bolo pode seguir para o final da faringe e, enfim, entrar no esôfago.

Como você pôde observar, na **Figura 15.9.a**, as paredes da faringe são dotadas de espessas camadas musculares que se dispõem em dois grupos: os músculos levantadores e os músculos constritores. O primeiro grupo eleva a faringe, como você mesmo pode constatar ao engolir um pouco de água. Esta elevação facilita o trajeto do alimento da boca para a faringe. Em contrapartida, os constritores, como o próprio nome sugere, são responsáveis por aumentos de pressão na luz da faringe, necessária à progressão do bolo na direção do esôfago.

Contudo, quando o alimento chega na transição da faringe com o esôfago, ele “encontra” uma zona esfíntérica fechada: o esfíncter faringo-esofágico ou esfíncter superior do esôfago. O aumento da pressão neste nível, provocada pela ação dos constritores sobre o alimento, evoca um reflexo neuronal que promove a abertura deste esfíncter e, assim, o bolo alimentar poderá entrar no esôfago.

A fase faringiana da deglutição dura aproximadamente um segundo. A progressão do alimento na faringe avança em uma taxa de aproximadamente 12cm/s.

A FASE ESOFAGIANA

Veja, na **Figura 15.10**, como se dá a progressão do bolo alimentar da boca ao esôfago.

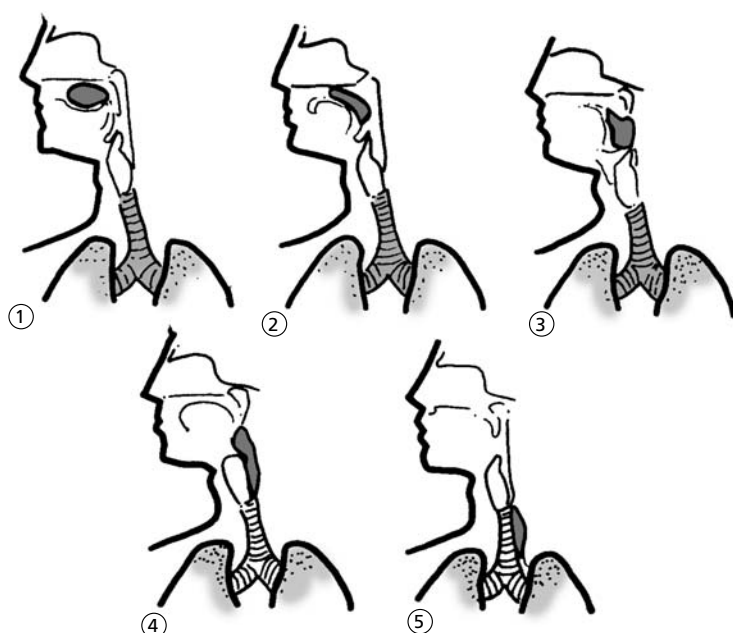


Figura 15.10: Desenho ilustrando uma visão oblíqua do lado esquerdo da boca, faringe e esôfago, mostrando como se dá a progressão do bolo alimentar na deglutição.

Com a abertura da transição faringo-esofagiana, o bolo alimentar progride no interior do esôfago com uma velocidade menor do que na faringe, aproximadamente 3 a 4cm/s e, em média, o alimento gasta 8 segundos no interior do esôfago, para atingir o estômago. Embora a gravidade possa influenciar no trânsito alimentar pelo esôfago, podemos seguir deglutindo, sem maiores problemas, mesmo de cabeça para baixo.

Vamos examinar a anatomia do esôfago, nas Figuras 15.11 e 15.12, para entender a sua participação na deglutição.

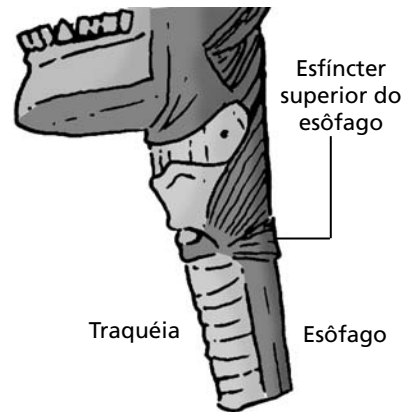


Figura 15.11: Visão lateral esquerda da faringe nas proximidades da transição com o esôfago. Observe, novamente, a existência de um esfíncter faringo-esofágico e a relação do esôfago com a traquéia.

Fonte: Adaptado de www.netterimages.com/image/list.htm

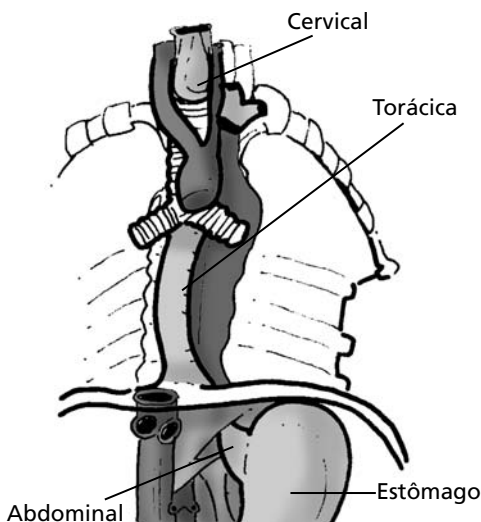


Figura 15.12: Desenho mostrando as relações do esôfago, no interior do mediastino (coração e pulmões foram retirados). Após atravessar o músculo diafragma, o esôfago (abdominal) penetra no estômago.

O esôfago é um longo tubo, tendo, em valores médios, 25cm de comprimento; atravessa as regiões do pescoço, do tórax e do abdome. Por esta razão, ele é dividido em segmentos cervical, torácico e abdominal, sendo o segmento torácico o mais longo e o abdominal o mais curto. A passagem do esôfago cervical para o interior do mediastino é livre e, assim, a separação entre os segmentos cervical e torácico é arbitrada por uma linha imaginária que une a primeira vértebra torácica à porção mais superior do esterno. Contudo, ao passar do tórax para o abdome, o esôfago atravessa o músculo diafragma, que você já estudou na Aula 1 (Sistema respiratório). Na porção deste músculo fixada à coluna vertebral, observa-se a presença de um orifício denominado hiato esofágico, através do qual passa o esôfago.

Hiato vem do latim *hiatus* e indica espaço, passagem. Na gramática portuguesa, um hiato corresponde a uma sequência de duas vogais pronunciadas separadamente, como se existisse um espaço entre elas.



ATIVIDADE

7. Como vimos, o alimento deglutido é encaminhado ao estômago por uma atividade motora da boca, da faringe e do esôfago. Que mecanismos impedem que o alimento colocado na boca siga por um caminho errado?

RESPOSTA COMENTADA

Vamos começar analisando o alimento na boca. Para que ele seja enviado à faringe, é necessário que seus lábios estejam aproximados, pois, em caso contrário, o alimento sairá da boca e voltará ao prato ou cairá na toalha nova da mesa que a sua mãe cuidadosamente arrumou para você. Ao ser enviado à faringe, o alimento deverá ser deslocado na direção do esôfago, mas existem outras duas saídas possíveis. A primeira é a passagem para cima, na direção da faringe nasal e, daí, pelas coanas, à cavidade nasal. Você iria espirrar e parte da sua sopa seria ejetada pelo nariz! A terceira está no ádito da laringe, como vimos na Aula 1 (Os estreitos caminhos do ar). A epiglote, as pregas vocais, a suspensão da respiração se encarregaram de impedir que o alimento caia na laringe.

CORTANDO A PAREDE DO ESÔFAGO

Se examinarmos as paredes do esôfago, veremos que ele é provido de uma mucosa pregueada. Estas pregas são delgadas, pouco numerosas e dispostas longitudinalmente. Como você já estudou na Aula 14, os segmentos do tubo digestivo, como o esôfago, mostram um pregueado pouco desenvolvido, pelo fato de que, neste nível, não ocorre a absorção de nutrientes.

Vamos examinar mais algumas características do esôfago nas Figuras 15.13 e 15.14.

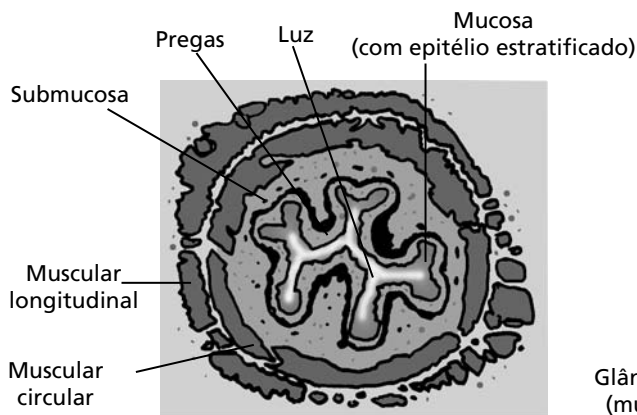


Figura 15.13: Seção transversal da parede do esôfago, na qual identificamos as camadas mucosa, submucosa e muscular. Seleccionamos uma área para ampliação (Figura 15.14), para ilustrar mais detalhes. Observe, ainda, as pregas longitudinais.

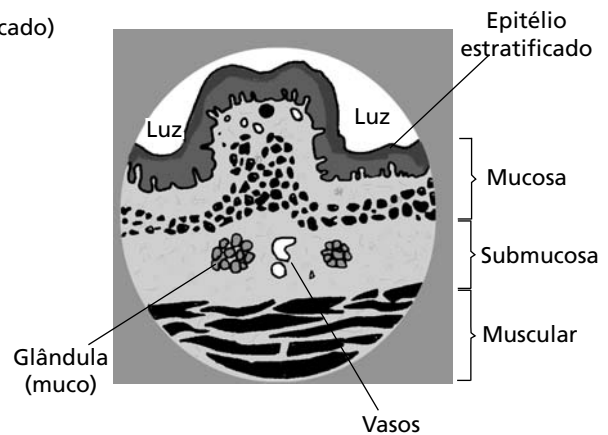


Figura 15.14: Imagem ampliada da Figura 15.13, na qual se destacam, na submucosa, os vasos e as glândulas secretoras de muco.

Um outro aspecto da morfologia do esôfago, que confirma a ausência de absorção alimentar neste segmento, é a presença de um epitélio estratificado, ou seja, formado pela justaposição de várias camadas de células, semelhante ao observado na boca e na faringe. Um epitélio deste tipo é extremamente espesso para permitir o transporte de substâncias. Como você já estudou na Aula 7 (Sistema tegumentar: pele e anexos), o epitélio estratificado está presente, também, na epiderme da nossa pele, diferenciando-se apenas pelo fato de que na mucosa do esôfago não há a camada queratinizada, como ocorre na epiderme.

Este tipo de epitélio estratificado é estratégico nos segmentos oral, faringiano e esofágico, pois, nestas regiões, o alimento ainda é relativamente consistente e produz atrito. Assim, com a passagem do bolo alimentar, as camadas mais superficiais do epitélio esofágico vão descamando e são prontamente repostas pela atividade proliferativa das camadas germinativas, mais profundas.

Observe que no segmento esofágico não há secreção digestiva, mas apenas presença de células secretoras de muco. Este muco reveste e protege mecanicamente a mucosa contra desgastes. A ausência do muco poderia permitir maior descamação das camadas de células do epitélio e provocar erosões com sangramentos. Uma outra informação importante é que o muco esofágico não protege a mucosa do esôfago contra substâncias ácidas. Os ácidos que, porventura, forem introduzidos no esôfago destroem a mucosa, provocando ulcerações e sangramentos.

A musculatura do esôfago mostra uma particularidade que apresentamos a você na Aula 14 (Uma luz ao longo do túnel). No terço superior do esôfago, a musculatura é do tipo estriado esquelético, embora não tenhamos qualquer controle voluntário sobre ela. Já no terço médio, vamos observando uma modificação progressiva do padrão muscular, com o desaparecimento da musculatura esquelética e o surgimento de fibras musculares lisas. Finalmente, em seu terço inferior, a parede muscular do esôfago é composta, exclusivamente, de músculo liso.

Mas como a camada de músculo liso se dispõe na parede esofagiana? Encontramos uma camada muscular mais externa, isto é, mais distante da luz do esôfago, denominada longitudinal, pois suas fibras se orientam da direção do próprio tubo. Mais internamente, as fibras musculares mostram um arranjo perpendicular ao eixo do esôfago, constituindo a camada circular. Esta organização muscular em duas camadas (longitudinal e circular) permite que o esôfago seja contraído e alongado, acomodando o alimento e impulsionando-o para os segmentos mais inferiores, no sentido do estômago.

Mas observe que o esôfago fica situado entre duas zonas esfíntéricas: os esfíncteres superior (ESE) e inferior do esôfago (EIE). Vamos examinar um pouco melhor a posição destes dois esfíncteres na **Figura 15.15**.

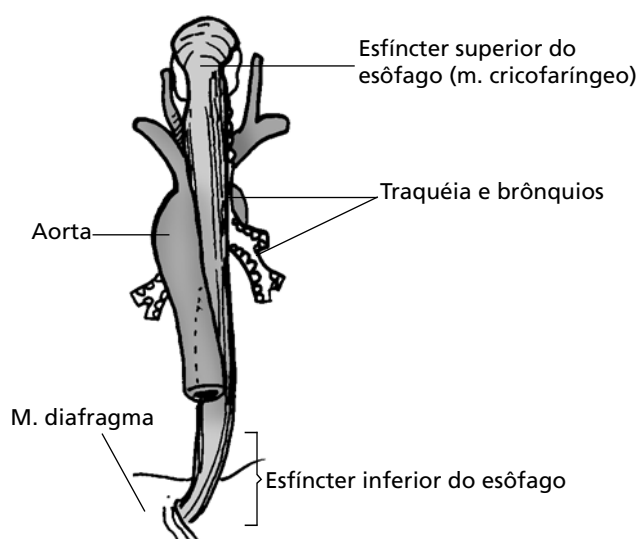


Figura 15.15: Visão posterior do esôfago e suas relações de proximidade com a artéria aorta, com a traquéia e os brônquios e com o músculo diafragma. Observamos, ainda, a localização dos esfíncteres superior e inferior do esôfago.

O esfíncter superior é uma estrutura anatômica bem individualizada e corresponde ao músculo cricofaríngeo (uma porção do músculo constritor da faringe), que se localiza exatamente na transição faringo-esofagiana. É composto por músculo esquelético, regulando a entrada do alimento no esôfago e impedindo que ele retorne à faringe. Contudo, como vimos, o seu controle é exclusivamente involuntário (reflexo).

Trabalhos recentes, empregando o estudo a partir de imagens radiográficas dinâmicas e medidas das pressões faringianas e esofagianas, estão modificando o conceito a respeito do chamado esfíncter superior do esôfago.

Em contrapartida, o esfíncter inferior do esôfago não é um elemento que se possa identificar claramente na parede do esôfago. Admite-se que esta função esfíntérica esteja presente nos 3-5cm mais inferiores do esôfago, imediatamente antes da transição esôfago-gástrica.

ATIVIDADE



8. Você estudou, neste tópico, de que forma o bolo alimentar progride da boca para o estômago, passando pela faringe e pelo esôfago. A atividade motora destes segmentos é essencial na mecânica da deglutição, envolvendo músculos esqueléticos e lisos em movimentos voluntários e reflexos. Qual a importância de a fase oral apresentar uma atividade motora controlada pela nossa vontade? O que nos faz decidir, conscientemente, a hora exata de impulsionar o bolo alimentar para a faringe?

RESPOSTA COMENTADA

Como você pode perceber, a deglutição tem apenas uma fase de controle voluntário: a fase oral. A partir daí, a entrada do bolo alimentar na faringe, aciona uma série de circuitos reflexos que se encarregam de conduzir o alimento, de uma forma involuntária, até o estômago. A importância de a fase oral da deglutição estar sob o nosso controle, é que podemos decidir se aquele pedaço de churrasco já foi suficientemente mastigado e misturado à saliva, para ser enviado à faringe. Esta avaliação do bolo alimentar é que nos leva, conscientemente, a determinar o momento de enviá-lo para a fase seguinte.

AS PRESSÕES PROPULSORAS

A dinâmica normal da fase esofágiana da deglutição pode ser acompanhada pela medida das pressões intra-esofágicas graças à introdução de uma sonda pela narina, ligada a um manômetro. Acompanhe a dinâmica das pressões intra-esofágicas na **Figura 15.16**, que é a representação de uma série de registros da pressão no interior do esôfago.

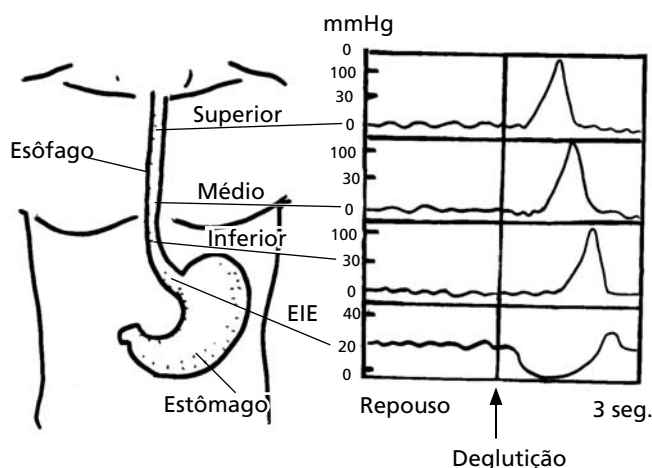


Figura 15.16: Registros da pressão da progressão das pressões na luz do esôfago, incluindo o comportamento pressórico do esfíncter inferior do esôfago (EIE). A escala de pressões está indicada em mm de Hg.

Podemos facilmente perceber como as pressões esofágicas partem de um valor de repouso de aproximadamente 0mmHg e, com a contração da musculatura do esôfago, sobem a valores de 40 a 80mmHg. Observe, ainda, como as pressões variam no tempo, ou seja, os aumentos de pressão vão progredindo a cada segmento, de cima para baixo. Na zona do EIE, a pressão basal (repouso) mostra um valor aproximado de 25mmHg. Quando a onda de pressão é gerada no esôfago, ocorre um estímulo e observa-se uma queda na pressão intra-esofágica, indicando uma abertura da zona esfintérica. Com a passagem do bolo alimentar, pela zona esfintérica, e a sua entrada no estômago, o esfíncter volta a se fechar e a pressão em seu interior volta a subir, atingindo, temporariamente, valores ligeiramente maiores dos que existiam antes do repouso.

Estudos experimentais e observações de pacientes têm revelado a importância da localização da transição esôfago-gástrica para que o EIE possa funcionar adequadamente. Existem situações conhecidas como **HÉRNIA** de hiato, nas quais alterações no hiato esofágico, situado no diafragma, permitem a subida do estômago para o interior do tórax e, nestas condições, a transição entre o esôfago e o estômago fica situada no tórax. Em muitos casos, o EIE pode perder a sua função de contenção e ocorrer um refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago.

HÉRNIAS

São situações nas quais algum órgão ou tecido sai da sua localização anatômica e passa a ocupar uma outra região vizinha, atravessando alguma parede debilitada ou um orifício com as dimensões alteradas.

ATIVIDADE



9. Na aula seguinte, sobre o estômago, veremos que o ambiente da cavidade (luz) do estômago é extremamente ácido, devido à presença de altas concentrações de ácido clorídrico. Como você observou nesta aula, o muco do esôfago não protege a mucosa esofagiana contra as substâncias ácidas. Assim, de que forma, o esôfago impede que o ácido do estômago entre em contato com a mucosa esofagiana?

RESPOSTA COMENTADA

Eu sei que esta atividade foi muito fácil para você! Quem impede que o ácido do estômago reflua para o esôfago é o esfíncter inferior do esôfago (EIE). Este esfíncter mantém-se fechado, criando uma pressão elevada nos 3 a 5cm distais do esôfago e, mesmo que o estômago produza elevadas concentrações de ácido, ele não será capaz de invadir o esôfago. Contudo, existe um momento em que o EIE abre e comunica as duas regiões. Calma, fique tranquilo! Isto ocorre na deglutição e, neste momento, a pressão no esôfago distal (acima do esfíncter) é maior do que a pressão no interior do estômago; mesmo havendo comunicação, o ácido não é capaz de refluir. Caso exista algum distúrbio no funcionamento do EIE, o ácido gástrico pode entrar no esôfago e produzir um quadro de refluxo que se manifesta pela presença de dor, azia, queimação e, mesmo, úlceras e sangramentos.

O CONTROLE NEURAL E A DINÂMICA DA DEGLUTIÇÃO

Como a deglutição depende, basicamente, de atividade muscular, seu controle exige a participação do sistema nervoso. Mas, como você pôde observar nesta aula, a fase oral da deglutição é voluntária, mas as fases faringiana e esofagiana são de natureza reflexa. Mas esta diferença não é a única que apresentaremos, pois você deve se lembrar de que a musculatura da boca, da faringe e parte do esôfago é do tipo estriado esquelético, enquanto em sua porção mais distal o esôfago apresenta musculatura lisa. Assim, no controle neural da deglutição participam os componentes somático e visceral do sistema nervoso central e periférico.

A fisiologia da deglutição corresponde a um complexo mecanismo neuromuscular, mediado por centros situados no encéfalo. Uma região superior localizada no lobo frontal, ligeiramente à frente do córtex sensorio-motor, parece estar associada à iniciação voluntária do ato de deglutir, como vimos ocorrer na fase oral. Contudo, com a entrada do alimento na faringe, começa a fase reflexa da deglutição, que é controlada por uma série de outros centros situados no tronco encefálico que coordena os movimentos à medida que as ondas de pressão progridem no interior da faringe e do esôfago.

Informações sensoriais (alimento) são detectadas por receptores localizados na faringe, e tais informações são levadas aos centros de controle do tronco encefálico e, mais especificamente, para uma região situada no bulbo, onde encontramos o núcleo do trato solitário. Este núcleo é importante na sensibilidade visceral. Os núcleos solitários estabelecem contato com núcleos motores, representados pelos núcleos ambíguo e motor dorsal do vago. Do núcleo motor dorsal partem neurônios motores que acionam os músculos estriados (ambíguo) e lisos (motor dorsal do vago), descritos na deglutição.

Estudos neurofisiológicos identificaram, ainda, uma conexão destes núcleos bulbares com o centro respiratório no tronco encefálico. Para que serve esta conexão com os núcleos do centro respiratório? A deglutição tem alguma relação com a respiração? Claro que você já deve ter percebido que, quando engolimos, a nossa respiração fica temporariamente bloqueada. Logo, a ativação dos centros da deglutição provoca uma inibição central da respiração, e esta inibição ocorre imediatamente antes de o alimento ser introduzido na faringe.

Você pensa que o assunto está encerrado? Ainda não. Se retornarmos à Aula 10, veremos que na parede do tubo digestivo, onde existe musculatura lisa, encontramos uma rica rede de neurônios compondo o sistema nervoso intramural, ou seja, os plexos submucoso e mioentérico.

Vamos examinar a **Figura 15.17**, para entender como se dá a inervação do esôfago.

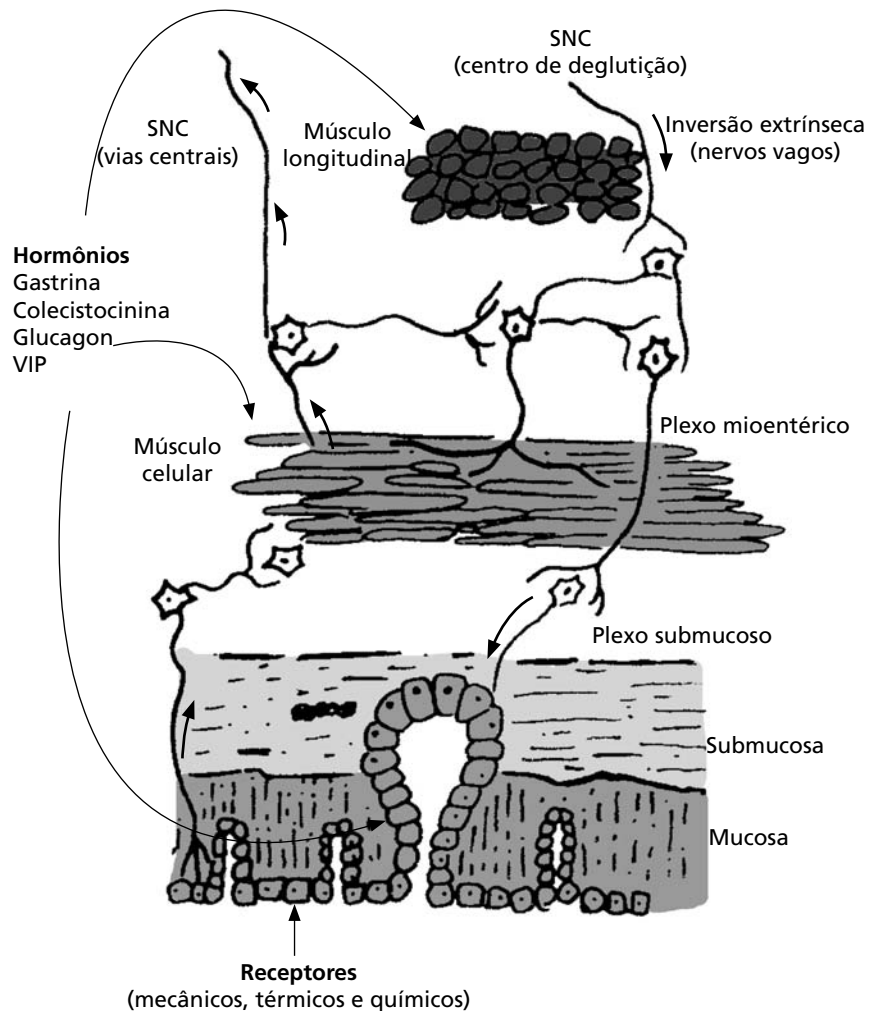


Figura 15.17: Esquema mostrando a interação da inervação extrínseca e intrínseca (plexos mioentérico e submucoso) na inervação da musculatura lisa do esôfago e das glândulas produtoras de muco.

Observe, na **Figura 15.17**, que os axônios provenientes do centro da deglutição chegam ao esôfago por meio dos nervos vagos (X par de nervos cranianos). Estes neurônios são colinérgicos (liberam acetilcolina). Mas como você já estudou nesta aula, a musculatura do esôfago é do tipo estriado (aproximadamente até o seu terço superior) e liso (do terço inferior até o final). Assim, tanto a musculatura estriada (terço superior) quanto a musculatura lisa (2/3 inferiores) recebem inervação vagal. Os nervos vagos suprem, ainda, os músculos constritores da faringe. No entanto, esta inervação comporta-se de maneira distinta nos músculos estriado e liso. No músculo estriado, as fibras nervosas fazem contato

direto com cada fibra muscular e liberam a acetilcolina (já estudamos as unidades motoras na Aula 18 - Músculos esqueléticos). A atividade propulsora (peristalse) da musculatura estriada do esôfago deve-se à ativação de neurônios motores do nervo vago, em uma seqüência superior-inferior, organizada pelo “centro da deglutição”.

A partir do terço médio, o esôfago começa a apresentar musculatura lisa e, neste ponto, surge o circuito intramural.

É exatamente neste momento que você deve acompanhar as etapas, seguindo a **Figura 15.17**. Os neurônios colinérgicos de origem vagal entram em contato direto com a rede de neurônios do plexo mioentérico e, a partir destes, com a rede do plexo submucoso. Esta rede, em última análise, faz contato com os músculos lisos e as glândulas para as atividades motoras e secretoras do esôfago. Assim, os sinais neuronais, originados no tronco encefálico (centro da deglutição), precisam passar pela rede intramural para levar os comandos até os músculos lisos e as glândulas.

Os neurônios sensitivos e motores dos nervos vagos constituem a denominada inervação extrínseca (que vem de fora); os neurônios do plexo intramural fazem parte da inervação intrínseca (no interior). As redes intramurais (inervação intrínseca), em alguns livros, são conhecidas como sistema nervoso entérico, pela sua localização na parede do tubo intestinal.

Estes neurônios intramurais podem ser excitatórios ou inibitórios? Qual a importância disto? Muito simples: esta diferença permite que ocorra a contração ou o relaxamento muscular na parede do esôfago, para acomodar o alimento ou para impulsioná-lo adiante. Esta interação entre os neurônios extrínsecos e os plexos intramurais permite a produção das chamadas ondas peristálticas primárias do esôfago, que se caracterizam como uma onda propulsora que é gerada a partir do estímulo faringiano. O centro da deglutição, no tronco encefálico, e as próprias conexões dos plexos intramurais se encarregam da geração de uma onda de ativação muscular que progride de cima para baixo, no esôfago.

Mas se você examinar com cuidado a **Figura 15.17**, poderá observar que existem receptores (mecânicos, térmicos e químicos) na mucosa do esôfago e, ainda mais, que estes receptores são capazes de estimular os neurônios dos plexos intramurais. E o que ocorre com esta estimulação? Como se pode entender, examinando a **Figura 15.9**, tais

estímulos, gerados na mucosa, ativam um circuito reflexo local, e um sinal voltará aos músculos lisos, produzindo uma onda contrátil.

Uma onda de contração iniciada por estes reflexos locais é denominada peristalse secundária (ondas secundárias do esôfago). E qual é a diferença em relação às ondas primárias? A onda secundária surge a partir de um determinado ponto do esôfago, no qual ocorre um estímulo de distensão (alimento) e, assim, não é dependente do estímulo bucofaringiano, como ocorre com as ondas primárias.

Como a onda secundária se relaciona com a onda primária? A relação dá-se da seguinte forma: caso a onda primária não consiga esvaziar completamente o esôfago, o alimento retido em sua luz estimulará os receptores da mucosa, produzindo uma onda secundária que completará o esvaziamento, uma vez que ela progride do ponto estimulado até o estômago.

Assim, deve ter ficado bem claro para você que a onda primária é uma atividade seqüencial originada do estímulo bucofaringiano e, assim, depende do controle vagal, por meio do centro da deglutição, no tronco encefálico. Em contrapartida, as ondas secundárias são produzidas diretamente no esôfago por estímulos locais, envolvendo os circuitos intramurais, e não depende da conexão com o centro da deglutição.

Voltando à **Figura 15.17**, você perceberá que os neurônios sensitivos estimulados pelos receptores da mucosa esofagiana podem, ainda, conduzir sinais para fora da parede do esôfago – por meio da inervação extrínseca – em direção ao centro da deglutição. Logo, o tronco encefálico é informado das atividades esofagianas.

Até agora entendemos como as ondas de contração se propagam no esôfago, na deglutição, mas ainda precisamos entender como elas interagem com a função esfíncteriana. Vamos lá!

Seguindo as ondas primárias ou secundárias, ocorre a abertura do esfíncter inferior do esôfago (EIE). Duas perguntas podem ser feitas: primeira, quais são os mecanismos responsáveis pelo tônus esfínctérico, quando nada está sendo deglutido (repouso) e, em segundo lugar, como ocorre o relaxamento dessa musculatura, no momento em que uma onda peristáltica se aproxima?

O controle do esfíncter inferior do esôfago ainda é uma questão polêmica. Uma hipótese a este respeito é que, nesta região, os neurônios vagais (extrínsecos) e os neurônios do plexo mioentérico fazem sinapse

com neurônios inibitórios. Nas extremidades dos axônios destes neurônios existe um neurotransmissor inibitório para o músculo liso. Durante a peristalse primária, provocada pelo reflexo da deglutição, conexões vagais ativarão os neurônios inibitórios. A liberação de substância inibitória causará relaxamento da musculatura, abolindo o tônus do esfíncter que, então, sofre relaxamento e se abrirá.

A natureza deste neurotransmissor inibitório ainda é objeto de estudo. Entretanto, existem evidências a favor de que o peptídeo intestinal vasoativo (VIP = vasoactive intestinal peptide), o ATP e/ou o óxido nítrico, sejam os transmissores inibidores e que provocariam um relaxamento da musculatura lisa do esôfago.

Os neurônios do sistema nervoso simpático também agem nos plexos intramurais e, dentre os seus efeitos, tem sido referido o aumento do tônus do esfíncter inferior do esôfago.

Todavia, além de responder aos estímulos do sistema nervoso, a atividade da musculatura lisa do esôfago também é influenciada por hormônios e substâncias de origem não-neural. Estudos têm mostrado que a gastrina e a bile são fatores que tendem a aumentar o tônus esfintérico. Em contrapartida, a colecistocinina, o glucagon e os hormônios sexuais femininos promovem diminuição do tônus. Mais informações sobre estes hormônios serão apresentados nas aulas seguintes.

Existem ainda as ondas terciárias do esôfago, que são caracterizadas como ondas polifásicas (muitos picos) e de baixa amplitude, mas que são insuficientes para fazer o bolo alimentar progredir, uma vez que surgem de forma isolada e irregular em algum segmento. Aparecem em condições anormais e são atribuídas a alterações degenerativas da inervação extrínseca e intrínseca do esôfago. Podem surgir espontaneamente ou a partir da deglutição.

SOBRE GASES, GOLFADAS E CAMPEONATOS: O ARROTO EM NOSSAS VIDAS

Rooooor!!! Você tenta cobrir a boca com a mão. Tarde demais. Receberá um olhar profundo e ameaçador de reprovação. Estamos falando da eructação (arroto). Você tem duas saídas: assumir o ato e pedir desculpas ou olhar imediatamente para trás, tentando transferir a autoria.

Trata-se da eliminação, pela boca, de gases atmosféricos (oxigênio e nitrogênio) engolidos juntamente com os alimentos, ou provenientes de bebidas carbonatadas, como champanha ou refrigerantes, que expõem CO_2 . Os gases se acumulam no estômago ou no esôfago e são forçados para a faringe e a boca. Mastigar e engolir os alimentos com muita rapidez pode favorecer a ingestão destes gases.

O ar passando, em alta velocidade, por espaços estreitos, como as zonas esfintéricas, sofre um turbilhonamento, e um som característico será produzido. Embora o arrote seja um ato de alívio, ele é socialmente reprovado em nosso meio.

Mas existem arroto socialmente aceitos e até estimulados. É costume aplicar leves palmadas nas costas das crianças, após a amamentação, para estimular a eliminação desses gases. Em geral, um som cavernoso é seguido de uma farta golfada de leite azedo, direto na sua blusa nova de linho.

Contudo, em alguns países, como na Arábia Saudita, arroto após a refeição significa um elogio ao cozinheiro. Algumas pessoas adquirem uma rara virtuosidade de provocar arroto a qualquer momento e ficam célebres por isso. Elas engolem, voluntariamente uma dose de ar e, em seguida, o expõem pela boca, modulando o som por meio das cordas vocais.

Esta possibilidade de arroto intencionais pode ser muito importante, nos casos em que as pessoas tenham a sua laringe removida, como no câncer, e usam esta propriedade para emitir a voz – ato conhecido como voz esofagiana.

Contudo, crianças costumam usar a emissão destes sons em suas brincadeiras e, além de tudo, existem clubes de arroto com campeonatos. O recorde mundial de um arroto pertence a um indivíduo inglês chamado Paul Hunn, no ano de 2000, atingindo a intensidade de 118,1dB (sons acima de 85dB podem ser prejudiciais ao ouvido humano). Assim, fica definitivamente provada a criatividade e a versatilidade da mente humana.

ATIVIDADE



10. Vamos ver se você entendeu claramente o controle nervoso da deglutição. Suponha um experimento no qual os dois nervos vagos tenham sido seccionados no nível do pescoço. Por meio deste procedimento, foram lesados os neurônios motores que suprem os músculos constritores da faringe e a musculatura do esôfago, mas boa parte da musculatura levantadora da faringe ainda estaria funcionando, uma vez que não depende da atividade vagal. Você acha que a fase oral da deglutição estaria normal após a lesão dos nervos vagos? Como estaria a atividade dos músculos constritores da faringe? E o que deverá ocorrer com as ondas primárias do esôfago? Haveria abertura do esfíncter inferior do esôfago (EIE)? Um alimento colocado diretamente no esôfago (sem passar pela boca ou pela faringe) seria conduzido ao estômago por alguma atividade peristáltica? Justifique cada uma das respostas.

RESPOSTA COMENTADA

A fase oral estará preservada, pois os músculos da boca não serão comprometidos pela lesão vagal. A desnervação impedirá qualquer atividade nos músculos constritores da faringe. Como as ondas primárias do esôfago dependem da atividade iniciada na boca e faringe, elas não serão observadas neste caso de desnervação. Assim, o EIE não poderá abrir por meio das ondas primárias, que estarão ausentes. Mas se a faringe ainda for capaz de impulsionar o bolo alimentar, ele chegará ao esôfago. Se o alimento fosse colocado diretamente na porção média do esôfago, na qual encontramos o plexo mioentérico, este segmento iria distender-se, e a inervação intrínseca seria ativada, produzindo reflexos locais e a geração de ondas secundárias que se propagariam até o final do esôfago e, aí, teríamos a abertura do EIE. Assim, pudemos ver que o controle neural da deglutição depende de uma interação entre a inervação extrínseca (nervos vagos) e intrínseca (plexos intramurais).

Existem situações, como na doença de Chagas, nas quais o esfíncter inferior do esôfago não é capaz de abrir na deglutição. Este distúrbio é conhecido como acalasia do esôfago (acalasia: a = não, ausência; calas = relaxamento). O esôfago situado acima do EIE fica sem atividade contrátil e mostra-se extremamente distendido e alargado (megaesôfago).

OS VASOS DO ESÔFAGO

A vascularização da faringe e do esôfago não é tão rica quanto a do estômago ou a do intestino delgado, e a razão para isto você já estudou na Aula 10. Os segmentos faringiano e esofágico não apresentam secreções digestivas nem absorvem nutrientes. Nas Figuras 15.18 e 15.19, podemos observar parte da vascularização sanguínea (artérias e veias do esôfago).

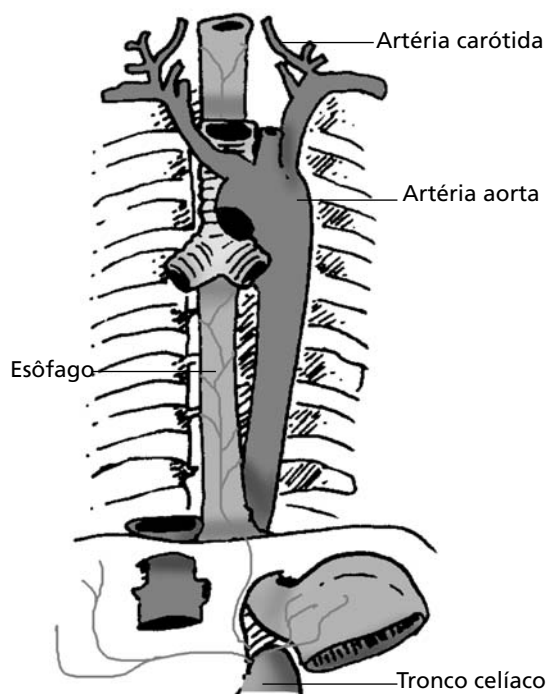
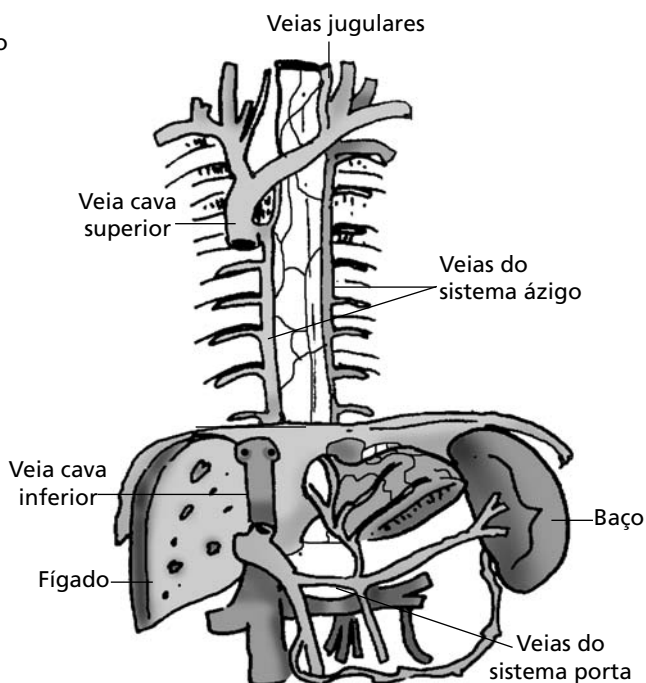


Figura 15.18: Origem e distribuição das artérias esofagianas.

Figura 15.19: Origem e distribuição das veias esofagianas. Observe, especialmente, a drenagem do sangue da parte abdominal do esôfago para as veias do sistema porta do fígado.



As artérias esofagianas originam-se diretamente da aorta (no tórax) ou de ramos secundários, como as carótidas (no pescoço) e o tronco celíaco (no abdome) e se distribuem por todos os segmentos do esôfago. Em relação à circulação venosa, o sangue do esôfago drena para o sistema de veias jugulares (no pescoço), para o sistema ázigo (tórax) e para o sistema porta do fígado (no abdome).

Um estudo da circulação venosa merece maior atenção, devido ao seu comprometimento nas doenças crônicas e difusas do fígado, como a **CIRROSE** e a **ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA**. Como você pode ver, cada segmento do esôfago tem o sangue venoso drenado para sistemas distintos: veias jugulares, sistema ázigo e sistema porta do fígado. Os sistemas jugular e ázigo drenam o sangue para a veia cava superior e, daí, para o coração. O sistema porta hepático conduz o sangue ao coração por intermédio da veia cava inferior.

Contudo, as veias do esôfago se comunicam amplamente no interior da própria parede esofagiana. Uma outra característica que merece ser referida é o fato de que as veias esofagianas são desprovidas de válvulas. Assim, se houver um obstáculo que impeça que algum dos sistemas drene corretamente, o sangue poderá retornar e seguir por um outro sistema vizinho, uma vez que a ausência de válvulas permite as inversões dos sentidos do fluxo. Desta forma, as comunicações entre as veias esofagianas compõem uma verdadeira rede anastomótica, ligando as veias cava superior e inferior.

CIRROSE

É uma lesão intensa e difusa do fígado, provocada por variadas doenças, como a esquistossomose, o alcoolismo e alguns tipos graves de hepatite. Ocorre morte das células hepáticas, que são substituídas, progressivamente, por tecido fibroso, acarretando alteração na estrutura normal do fígado e perda de todas as suas funções.

ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

É uma importante endemia no Brasil, causada por um parasita denominado *Schistosoma mansoni*, que requer caramujos de água doce como hospedeiros intermediários para completar o seu ciclo de desenvolvimento. Nos casos mais graves, afeta o fígado e o baço.

ATIVIDADE



11. Examine o diagrama da **Figura 15.20** e suponha que a veia porta do fígado esteja obstruída, em seu trajeto no interior do fígado, em consequência de uma doença hepática. Esta obstrução impedirá que o sangue venoso da porção inferior do esôfago (veias esofagianas inferiores) seja drenado para este sistema. Assim, através de que vias alternativas este sangue venoso esofagiano poderá retornar ao coração? Como você acredita que se comporte a pressão nas veias esofagianas inferiores? Sabendo que a parede venosa é extremamente fina, o que você espera que vá ocorrendo com o calibre das veias inferiores após a obstrução mantida da veia porta?

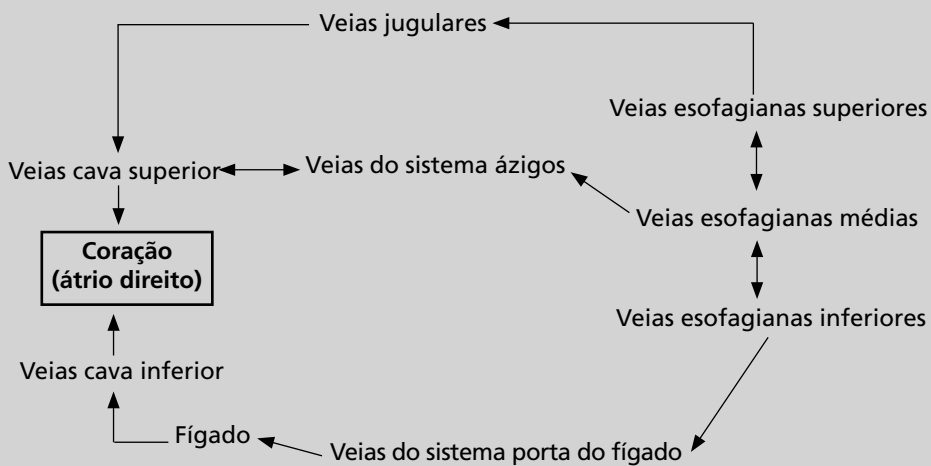


Figura 15.20: Diagrama mostrando as vias de drenagem das veias do esôfago. As setas assinalam o sentido do fluxo do sangue. Como estas veias não são providas de válvulas, o sentido do sangue poderá ser invertido de acordo com as pressões existentes em cada sistema.

RESPOSTA COMENTADA

Se alguma doença hepática produzir uma extensa deformação na estrutura interna do fígado, e se esta alteração causar alguma obstrução nas veias internas (veia porta), haverá grande dificuldade de o sangue venoso entrar na veia porta e seguir pelo fígado. Então, como o sangue da porção abdominal do esôfago poderá ser drenado? A resposta é simples: o sangue, não podendo descer e entrar no sistema porta (obstruído) vai seguir para cima, buscando sair do esôfago pelo sistema ázigo e, assim, retornar ao coração ou seguir mais acima, para as veias jugulares. Assim, não podendo entrar pela veia cava inferior, o sangue venoso da porção inferior do esôfago vai ter o seu sentido de fluxo invertido e seguir para o coração pela veia cava superior.

Entretanto, as veias inferiores do esôfago estarão com a sua pressão bem aumentada e, como as suas paredes são delgadas, sofrerão uma dilatação conhecida como varizes de esôfago. É por esta razão que as varizes de esôfago aparecem comumente como complicações das doenças do fígado, uma vez que podem facilmente sangrar e levar o paciente à morte por hemorragia.

CONCLUSÃO

A mastigação e a deglutição, comandadas e controladas pelo sistema nervoso, permitem que porções relativamente grandes de alimento possam ser reduzidas para que sejam enviadas ao estômago, onde começa a ocorrer, de maneira efetiva, a digestão e a absorção dos nutrientes.

ATIVIDADES FINAIS

1. Que movimentos da mandíbula devem predominar em animais roedores, carnívoros e ruminantes?

RESPOSTA COMENTADA

Nos animais roedores e nos carnívoros, o movimento predominante é o de abaixamento e elevação da mandíbula, uma vez que os dentes incisivos agem no ato de raspar e cortar os alimentos (roedores) e os caninos (carnívoros) precisam penetrar na carne, dilacerando as fibras. Já nos ruminantes, o ato de moer, usando os dentes posteriores (molares e pré-molares), exige movimentos laterais expressivos.

2. O exame dos dentes dos sambaquieiros, grupos humanos pré-históricos que ocuparam o litoral brasileiro, mostra sinais de intensa abrasão dentária, mas ausência de cáries. Eles se alimentavam de peixes, moluscos e de pequenos mamíferos, mas não possuíam atividade agrícola. Não há registros de cerâmicas e, provavelmente, os alimentos eram cozidos diretamente nas fogueiras. Como você relacionaria estes achados dentários com a atividade dos sambaquieiros?

RESPOSTA COMENTADA

Como os alimentos eram colocados diretamente sobre o fogo e, considerando a presença de areia do mar, no caso dos moluscos, é provável que estes indivíduos mastigassem os alimentos com elevado teor de impurezas, como pedaços de carapaças, terra e areia. A ausência de cáries dentárias está relacionada ao elevado teor protéico de suas dietas (recursos marinhos) e ao baixo percentual de carboidratos, uma vez que este grupo não mostra sinais de qualquer atividade agrícola, que poderia adicionar cereais em sua dieta.

3. A doença de Chagas, provocada por uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, produz várias alterações no organismo humano, especialmente a destruição do plexo mioentérico, sendo uma importante causa de disfagia. Explique a associação entre a lesão deste plexo e a disfagia e, por conseguinte, considere qual a fase da deglutição comprometida (oral, faringiana ou esofagiana).

RESPOSTA COMENTADA

Como você sabe, caro(a) aluno(a), o plexo mioentérico é uma rede de neurônios (inervação intrínseca) que recebe sinais dos nervos vagos (inervação extrínseca) e de outros neurônios intramurais, incluindo neurônios sensitivos, que captam estímulos na mucosa. E, ainda mais, já é do seu conhecimento que este plexo só está presente na porção do tubo digestivo suprido por musculatura lisa. Logo, no caso da disfagia referida, na doença chagásica, estamos localizando o problema no esôfago distal. Você observou, na Atividade 10, que a destruição da inervação extrínseca ainda pode ser compatível com alguma atividade motora esofagiana, mas a lesão da inervação intrínseca, na doença de Chagas, tira qualquer possibilidade de onda peristáltica propulsora e de abertura do esfíncter inferior (EIE), uma vez que a musculatura lisa do segmento lesionado ficará desnervada no esôfago. Apenas algumas ondas terciárias poderão ser observadas, ocasionalmente, mas, como elas não são propulsoras, o bolo alimentar proveniente da faringe ficará retido no esôfago, produzindo o quadro de disfagia.

4. Estudos experimentais demonstraram que, em repouso, ou seja, quando nada está sendo deglutido, a pressão esofagiana, no nível do EIE é, em valores médios, de 10 a 30mmHg acima da pressão no interior do estômago. Qual a importância desta diferença de pressões na junção esôfago-gástrica? O que poderia ocorrer se, por alguma razão, a pressão na zona do EIE ficasse menor do que a pressão intragástrica?

RESPOSTA COMENTADA

Como você estudou no texto, o EIE é uma espécie de “guardião” da junção esôfago-gástrica, e a pressão elevada nesta zona é importante para impedir que o conteúdo ácido do estômago possa penetrar no interior do esôfago, o que poderia ocorrer se, por alguma razão, a pressão na zona do EIE ficasse menor.

RESUMO

Os alimentos colocados na boca sofrem a ação mecânica da mastigação, por meio da qual serão triturados com o auxílio da língua e dos músculos da face. A secreção das glândulas salivares auxilia, além da digestão dos carboidratos, no preparo do bolo alimentar, para que seja enviado à faringe. Durante a permanência na cavidade oral, o alimento é percebido como algo físico e químico (paladar), e isto tem influência na qualificação do bolo. Ao ser ejetado para a faringe, por um ato voluntário da cavidade oral, o alimento segue, por meio de movimentos reflexos, em direção ao esôfago, sendo desviado de outros trajetos pela ação de mecanismos de proteção. Na fase esofagiana, o alimento progride, pela ação de pressões criadas pelas ondas primárias, em direção ao esfíncter inferior que, prontamente, abre-se para permitir a entrada do alimento no estômago. Por fim, o esfíncter inferior fecha-se imediatamente após a entrada do bolo alimentar, na luz do estômago, impedindo que o ácido gástrico possa refluir e entrar em contato lesivo com a mucosa esofagiana. Assim, vimos que no controle da deglutição opera o tronco encefálico, devido à existência de um centro de deglutição, e que por meio de inervação intrínseca e/ou extrínseca torna-se possível comandar a musculatura esquelética e lisa deste segmento do tubo digestivo.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, vamos mostrar a você o que acontece quando o alimento chega ao estômago. Analisaremos o comportamento motor, as secreções, a digestão das proteínas da dieta e como tudo isso é regulado por neurônios e hormônios. Até lá!

SITES RECOMENDADOS

A DIGESTÃO: aparelho digestivo. Disponível em: <http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/digestao/apr_digestivo.html>. Acesso em: 2 ago. 2005.

A DIGESTÃO: fisiologia do sistema digestivo. Disponível em: <http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/digestao/fisiologia_digestiva/fisiolog_digestivo.html>. Acesso em: 2 ago. 2005.

ATLAS Digital de Histologia. Sistema digestivo: fundamentos teóricos. Disponível em: <<http://www2.uerj.br/~micron/atlas/digest/fundamentos.htm>>. Acesso em: 2 ago. 2005.

COSTA, Milton Melciades Barbosa. *Avaliação da dinâmica da deglutição e da disfagia orofaríngea*. In: CASTRO, L. P. et al. *Tópicos em Gastroenterologia: deglutição e disfagia*. Rio de Janeiro: MEDSI, 2000. p. 177-185. v. 10. Disponível em: <http://www.disfagia.anato.ufrj.br/degluticao_e_disfagia_1041.htm>. Acesso em: 2 ago. 2005.

_____. *Dinâmica da deglutição: fases oral e faríngea*. In: COSTA, Lemme; KOCH. *Deglutição e disfagia: abordagem multidisciplinar*. Rio de Janeiro: SUPRASET, 1998. p. 1-11. Disponível em: <http://www.disfagia.anato.ufrj.br/degluticao_e_disfagia_1021.htm>. Acesso em: 2 ago. 2005.

ESPAÇO do Estudante. Disponível em: <http://www.labordidatica.com.br/principal/espaco_do_estudante.php>. Acesso em: 2 ago. 2005.

GASTROENTEROLOGIA: doenças do aparelho digestivo. Disponível em: <<http://www.gastroalgarve.com/doencasdtd/doencas.htm>>. Acesso em: 2 ago. 2005.

LIÇÕES de Digestivo: deglutição. Disponível em: <<http://www.icb.ufmg.br/fib/gradua/digestivo/1.htm>>. Acesso em: 2 ago. 2005.

MANUAL Merck. Biologia do sistema digestivo. Cap. 99. Disponível em: <http://www.msd-brazil.com/msd43/m_manual/mm_sec9_99.htm>. Acesso em: 2 ago. 2005.

Os alimentos em uma câmara fumegante. O estômago na digestão

Metas da aula

Descrever a participação do estômago na digestão e na absorção de nutrientes, bem como analisar os controles neurais e hormonais das suas funções.

objetivos

Ao final desta aula, o aluno deverá ser capaz de:

- definir a atividade motora do estômago, bem como a sua influência sobre a digestão e a absorção;
- caracterizar a relação entre as ondas lentas, os potenciais de ação (PA) e a contração das células musculares lisas do estômago;
- descrever as bases morfofuncionais da secreção gástrica, caracterizando as suas constituintes, definindo as suas fases e de que forma se dá o seu controle;
- definir os processos de proteção da mucosa do estômago contra a ação do ácido clorídrico;
- analisar o processo da digestão de proteínas e a participação da mucosa gástrica na absorção;
- descrever as bases do controle da fome e da saciedade a partir dos estímulos do estômago;
- caracterizar o processo do vômito em relação ao esvaziamento gástrico e suas consequências.

Pré-requisitos

Para que você possa acompanhar mais adequadamente o conteúdo desta aula, será necessário que reexamine as Aulas 10 e 11, para relembrar a organização geral do controle neural e hormonal das atividades motoras e secretoras do sistema digestivo, assim como a organização do sistema porta do fígado.

INTRODUÇÃO

GÁSTRICO

Adjetivo que deriva do grego *gaster* = estômago, ventre. Não confunda com o termo *stoma* (do grego = boca). Assim, estomacal refere-se à boca, e não ao estômago. Estomatite é a inflamação da boca, e gastrite, a do estômago. O prefixo *gastro* refere-se a estômago.

Como você estudou na Aula 10, o alimento colocado em nossa boca será mastigado e deglutido. Próxima parada: o estômago. Imagine que você está sendo conduzido por um túnel estreito e, repentinamente, entra em uma grande sala fumegante. Sorria, você está no estômago! Nessa região do tubo digestivo começa a ocorrer a digestão das proteínas, que será completada nas etapas seguintes, quando o conteúdo **GÁSTRICO** for impulsionado para o intestino delgado. Estudaremos, nesta aula, de que forma a musculatura do estômago atua na chegada e na saída dos alimentos, como as secreções são produzidas, que substâncias são absorvidas e, finalmente, de que maneira todos esses processos são regulados.

Para entender como o alimento é processado no interior do estômago, vamos, inicialmente, conhecer a sua anatomia, examinando as **Figuras 16.1 e 16.2**.

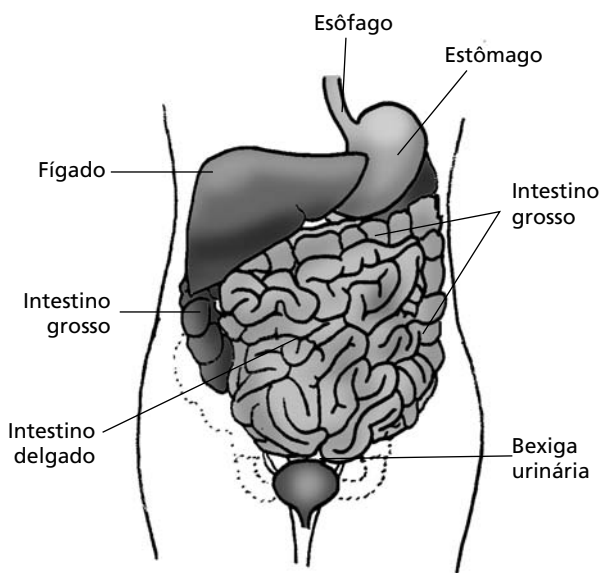
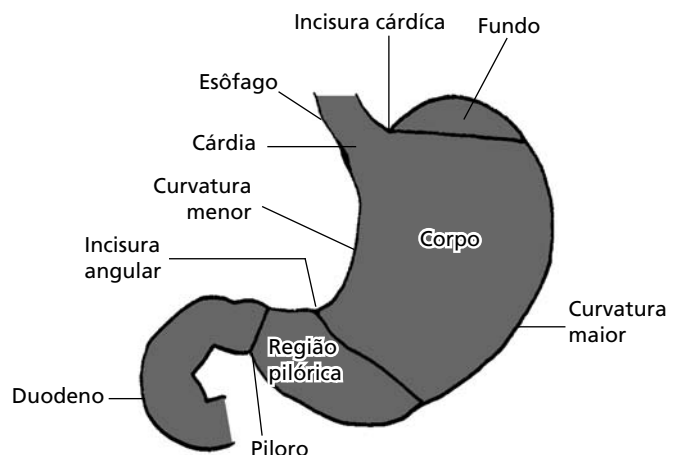


Figura 16.1: Localização do estômago no interior da cavidade abdominal, com identificação de outras estruturas como referências.

Figura 16.2: Forma do estômago e suas principais regiões, com os pontos de referência assinalados.



A GEOGRAFIA DO ESTÔMAGO

Como você pode ver nas figuras, o estômago é um órgão situado na cavidade abdominal, ocupando predominantemente o lado esquerdo, com uma pequena porção terminal posicionando-se do lado direito. Possui o formato da letra J e conecta-se, acima, ao esôfago e, abaixo, ao duodeno.

O estômago é frouxamente fixado pelo peritônio (Aula 14) ao fígado, baço e intestino grosso; apresenta, por isso, mobilidade relativamente grande. Sua forma e posição dependerão da quantidade de alimento em seu interior e da postura do corpo. A região de transição entre o esôfago e o estômago é conhecida como **CÁRDIA**. Na junção com o duodeno, encontramos o **PÍLORO**, um esfíncter de controle de saída do alimento.

Vemos, ainda, que o estômago é dividido anatomicamente em três regiões: fundo, corpo e região pilórica. Essa divisão não é apenas didática, mas, como veremos adiante, tanto o padrão da atividade motora quanto a distribuição das células secretoras seguirão os limites dessas regiões.

SOBRE RELAXAMENTOS, Esvaziamentos e Chacras

Mas o que ocorre quando o alimento deglutido chega ao estômago? Em primeiro lugar, é necessário que haja um relaxamento da musculatura gástrica para acomodar o conteúdo alimentar em sua cavidade. Para entender esse comportamento motor, vamos dar uma olhada nas camadas musculares da parede do estômago, nas Figuras 16.3 e 16.4.

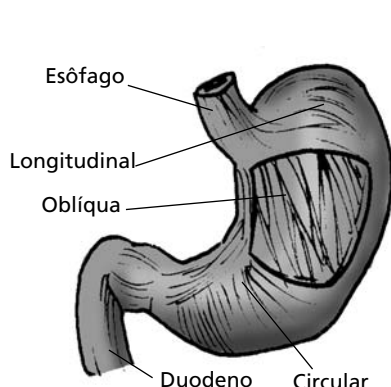


Figura 16.3: Arranjo das camadas musculares da parede do estômago. Observe que, além das camadas musculares típicas do tubo digestivo, no estômago ainda existe uma camada de fibras musculares dispostas obliquamente.

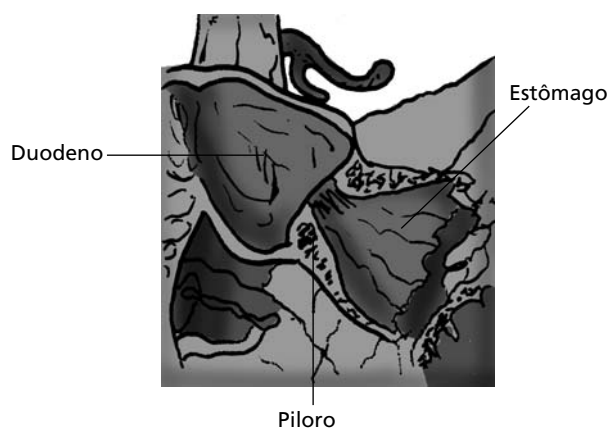


Figura 16.4: Transição entre a região pilórica do estômago e o duodeno, na qual se pode ver o piloro, representado como um espessamento da camada muscular.

CÁRDIA (s.2g.)

Alguns autores admitem que a transição esôfago-gástrica passou a ser denominada cárdia por estar situada próxima do coração. Galeno (130-200 d.C., médico e anatomista grego, nascido em Pérgamo, atual Turquia), entretanto, deu outra interpretação, segundo a qual as doenças da cárdia produziam sintomas semelhantes aos das doenças cardíacas, como palpitações, espasmos e melancolia.

PÍLORO

Esfíncter que controla a passagem do alimento do estômago para o duodeno. A palavra deriva do grego *pylōs*: guarda; *oros* = portão, porta ou boca ("guardião do portão").

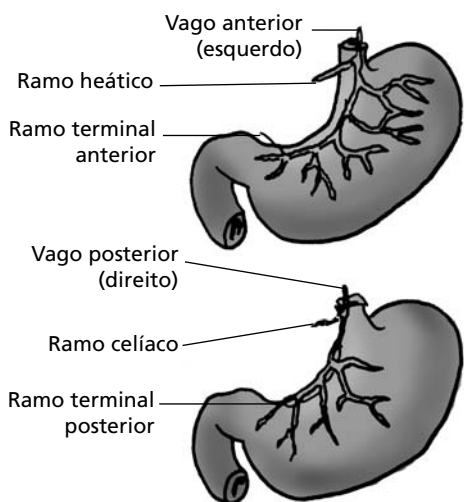


Figura 16.5: Distribuição dos nervos vagos na parede do estômago, que estabelecem conexões funcionais entre ele e o tronco encefálico.

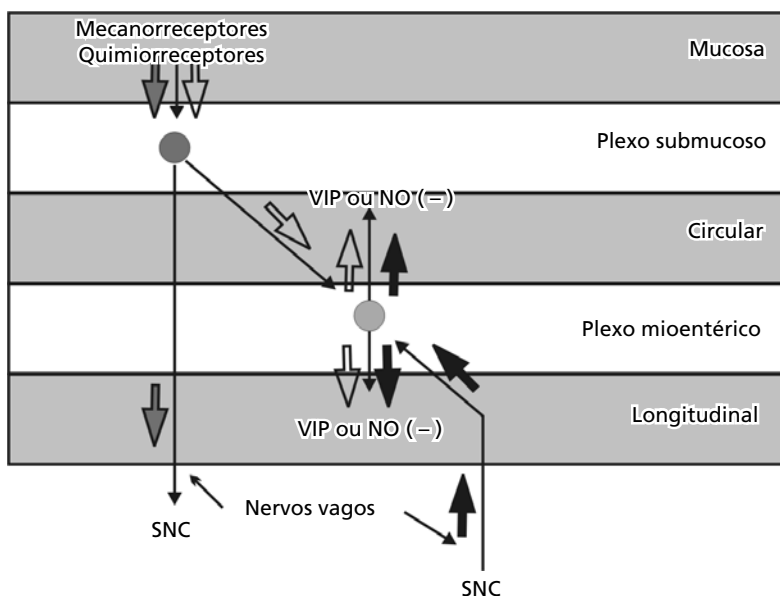
Na Aula 14, você já tinha tomado conhecimento de que o tubo digestivo possui, em suas paredes, duas camadas de musculatura lisa: a externa (longitudinal) e a interna (circular). Mas, no caso do estômago, existe uma terceira camada, mais interna, de fibras oblíquas. A espessura da camada muscular aumenta da porção proximal para a distal, evidenciando que a força de contração é máxima na região pilórica. Como essa musculatura se comporta e quais são os estímulos que agem nos músculos do estômago?

Existem três tipos de atividade contrátil no estômago: a primeira caracteriza-se como um relaxamento reflexo e está presente na região do fundo, onde a camada muscular é mais delgada. A segunda envolve, especialmente, a porção do corpo e atua reduzindo o volume das partículas, misturando-as com as enzimas digestivas. A terceira está relacionada ao esvaziamento gástrico e ao controle do piloro, envolvendo a região pilórica.

Que fatores regulam a contratilidade gástrica? Veremos que a musculatura lisa do estômago é controlada por fatores neurais e endócrinos (hormônios gastrointestinais). Analisaremos mais detalhes dessas atividades motoras nos tópicos seguintes.

O controle da atividade motora do estômago depende de estímulos da inervação e da ação de hormônios locais. Vamos, em primeiro lugar, entender como se dá a relação da musculatura do estômago com o sistema nervoso, examinando as Figuras 16.5 e 16.6.

Figura 16.6: Conexões das fibras aferentes (setas cinzas) e eferentes (setas pretas) dos nervos vagos com o plexo mioentérico e a musculatura circular e longitudinal do estômago. A atividade muscular pode ser modificada por sinais a distância (SNC) ou locais (receptores).



A inervação do estômago é provida pelos nervos vagos que, como você já conhece, originam-se do tronco encefálico, com os seus ramos terminais chegando até a cavidade abdominal. Esses nervos distribuem uma série de ramos para o estômago, influenciando a sua motricidade e secreção. Inicialmente, vamos examinar a distribuição desses nervos em relação à musculatura.

Acompanhe a **Figura 16.5** e veja que os nervos vagos (direito e esquerdo) organizam-se em dois troncos: vagal anterior e posterior; ambos distribuem-se pelo estômago. Nessa figura, podemos ainda observar um ramo para o fígado (ramo hepático) e outro para as demais vísceras do abdome (ramo **CELÍACO**). Sob o comando do vago, ocorrem vários efeitos motores: o relaxamento receptivo, as ondas peristálticas, a contração expulsiva (esvaziamento) e a abertura do piloro. Contudo, cabe salientar que a ação dos neurônios dos nervos vagos não se faz diretamente sobre músculos lisos, mas por meio dos plexos intramurais, como você já conhece da Aula 14. Além dos estímulos nervosos, as funções motoras do estômago são controladas pela ação de hormônios gastrointestinais.

Acompanhe agora, atentamente, a **Figura 16.6**. Os neurônios do plexo mioentérico suprem as camadas circular e longitudinal da musculatura gástrica. Esses neurônios podem ser estimulados por duas vias: em primeiro lugar, por meio das fibras do nervo vago (inervação extrínseca) e, em segundo lugar, por fibras aferentes que captam estímulos mecânicos ou químicos na mucosa e os transmitem ao plexo. De qualquer forma, em ambos os casos, estamos considerando uma atividade reflexa que poderá envolver uma ida ao sistema nervoso central ou acontecer no próprio interior da parede do estômago. A substância neurotransmissora que age no estímulo da musculatura lisa, permitindo que o estômago se contraia, é a acetilcolina, tanto na estimulação via vagal quanto no próprio reflexo local. Assim, você poderá facilmente entender que a musculatura do estômago pode ser comandada a distância (via vagal) ou por meio de estímulos locais (circuitos intramurais), produzidos pela presença de alimentos na sua cavidade.

Sabemos, agora, como o sistema nervoso se relaciona com a musculatura do estômago. Assim, podemos voltar a uma questão inicial que envolve os diferentes tipos de atividade motora referidos anteriormente no texto.

CELÍACO

Termo de origem grega que significa “do abdome”. A região celíaca fica logo abaixo do processo xifóide do osso esterno, na correspondência do estômago. No século II, o médico grego Aretaeus da Capadócia (150-200 AD) descreveu um quadro de pessoas portadoras de diarreia, usando a palavra “Koiliakos” (= aqueles que sofrem do intestino), que, mais tarde, gerou os termos celíaco, cólon e cólica. Os anatomistas mais antigos empregavam o termo “solar” para designar a região celíaca. Na filosofia oriental, o ponto solar (celíaco) corresponde ao terceiro chacra (existem sete chacras) e é um centro que irradia (solar = sol) energia para o estômago, dentre outros órgãos.

ATIVIDADE**VAGOTOMIA**

Seccionar os nervos vagos (tomo = cortar ou seccionar; sufixo de origem grega).

1. Como você pôde ver, a musculatura do estômago pode ser estimulada pelos nervos vagos ou diretamente por estímulos originados na mucosa, envolvendo os neurônios intrínsecos. Seria o estômago capaz de contrair a sua musculatura, mesmo após a secção completa dos dois nervos vagos (VAGOTOMIA)? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

É claro que seria! Como você já deve ter entendido, os neurônios extrínsecos que chegam ao estômago são capazes de estimular a contração da musculatura a partir dos centros encefálicos. Assim, essa possibilidade ficaria anulada com a vagotomia. Contudo, restam ainda os neurônios intramurais (inervação intrínseca) e, por isso, qualquer alimento colocado no interior do estômago poderá estimular mecanicamente os receptores da mucosa e produzir um reflexo local de contração, independentemente da presença ou não dos nervos vagos.

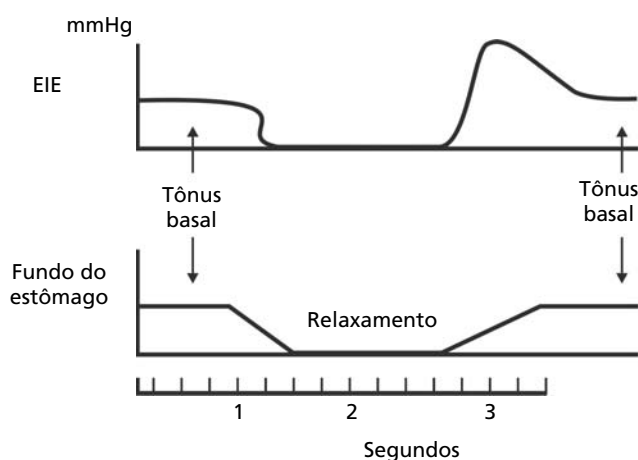
CHEGOU O ALIMENTO, VAMOS RELAXAR

Figura 16.7: Variação das pressões no interior do esôfago (EIE) e do estômago, no estado de repouso (basal) e durante o relaxamento receptivo.

Uma das atividades motoras mais importantes do estômago é o relaxamento receptivo. A porção do fundo do estômago recebe o alimento que chega do esôfago; a musculatura da região fúndica sofre um relaxamento denominado receptivo. Esse relaxamento é estimulado pela abertura do esfíncter inferior do esôfago.

O relaxamento receptivo provoca uma redução da pressão no interior do estômago que, conseqüentemente, aumenta a sua capacidade volumétrica, podendo acumular até cerca de 1,5L de alimentos, gases e água. O relaxamento receptivo pode ser acompanhado pelas variações das pressões no interior do esôfago e do estômago (Figura 16.7).

Assim, podemos observar que a entrada do alimento é acompanhada por uma queda de pressão na região do fundo do estômago, devida à inibição da musculatura local.

Esse relaxamento acomoda a carga (alimento) oferecida, sendo um reflexo que envolve os nervos vagos. Reveja a **Figura 16.6**, para seguir a via de estimulação desse reflexo receptivo. A entrada do alimento no estômago estimula neurônios aferentes que seguem pelos nervos vagos. Os estímulos serão levados até o tronco encefálico (fibras aferentes), que enviará, de volta, uma resposta de relaxamento por meio das fibras eferentes desses mesmos nervos. Como esse reflexo envolve vias sensitivas e motoras dos nervos vagos, é denominado reflexo vagovagal.

Contudo, como se pode ver na **Figura 16.6**, um circuito reflexo local poderá acionar o mesmo relaxamento da musculatura, sem envolver os nervos vagos, a partir do estímulo da mucosa e seguindo pelas vias intramurais.



Estudos experimentais indicam que o neurotransmissor envolvido com a resposta de relaxamento seria o VIP (Aula 11) ou o óxido nítrico (NO).

Os atuais textos de fisiologia digestiva consideram dois tipos de relaxamento da musculatura do estômago: o relaxamento receptivo, relacionado aos nervos vagos, e o relaxamento adaptativo, promovido pelos reflexos locais, envolvendo o plexo intramural.

ATIVIDADE



2. Em artigo publicado na revista *Japanese Journal of Surgery*, em 1982, Takasugi e colaboradores mostraram que a secção completa dos dois nervos vagos produzia uma grande inibição do relaxamento receptivo do estômago dos cães. Contudo, algum tipo de relaxamento ainda podia ser conseguido, mesmo após a vagotomia bilateral.

Como você explicaria a inibição do relaxamento receptivo após a vagotomia? De que forma essa resposta receptiva poderia ainda ser obtida, mesmo com os dois nervos vagos seccionados?

RESPOSTA COMENTADA

Como você já percebeu no texto e na Atividade 1, a motricidade do estômago, incluindo o relaxamento receptivo, depende do reflexo vagovagal, cuja via aferente chega ao encéfalo; outra via, eferente, traz o estímulo de volta ao estômago. Nesse local, as fibras vagais entram em contato com o plexo intramural e, por meio da liberação de VIP ou NO, ocorrerá inibição da atividade motora. Seccionando os vagos, Takasugi e colaboradores perceberam a eliminação do reflexo vagovagal, tanto pela lesão da via aferente quanto da via eferente dos nervos vagos. Contudo, a chegada do alimento ao estômago pode ativar um reflexo inibidor local, envolvendo as vias intramurais e produzindo a resposta receptiva. Logo, a vagotomia reduz, mas não elimina a possibilidade de um relaxamento receptivo. Muito bem, vamos em frente!

ONDAS LENTAS VAGANDO PELO ESTÔMAGO

O fundo do estômago relaxou e o alimento foi, então, acomodado. Mas... e agora? Como se comportará a musculatura? Inicialmente, vemos que uma onda peristáltica lenta é originada no corpo do estômago e se propaga em direção ao piloro. Tudo ainda está calmo por aqui!

Assim, no repouso entre as refeições (período interdigestivo), a musculatura do estômago mantém uma leve atividade contrátil e, nessa fase, o potencial elétrico da membrana das células musculares (potencial de repouso) é de 5-15mV. Mas... espere aí! Como é possível que uma onda de contração seja gerada e, em seguida, progrida pelo estômago, se não há potencial de ação (PA) nas células musculares, uma vez que elas mantêm esse valor estável entre 5 e 15mV? Afinal de contas, não ensinamos a você, até agora, que a contração muscular deve vir precedida de potenciais de ação? Mais essa, agora! Explicaremos isso a você.

Vamos entender como essa atividade elétrica de repouso é gerada e o que ocorre com a atividade da musculatura nessas condições. Inicialmente, examine a **Figura 16.8**.

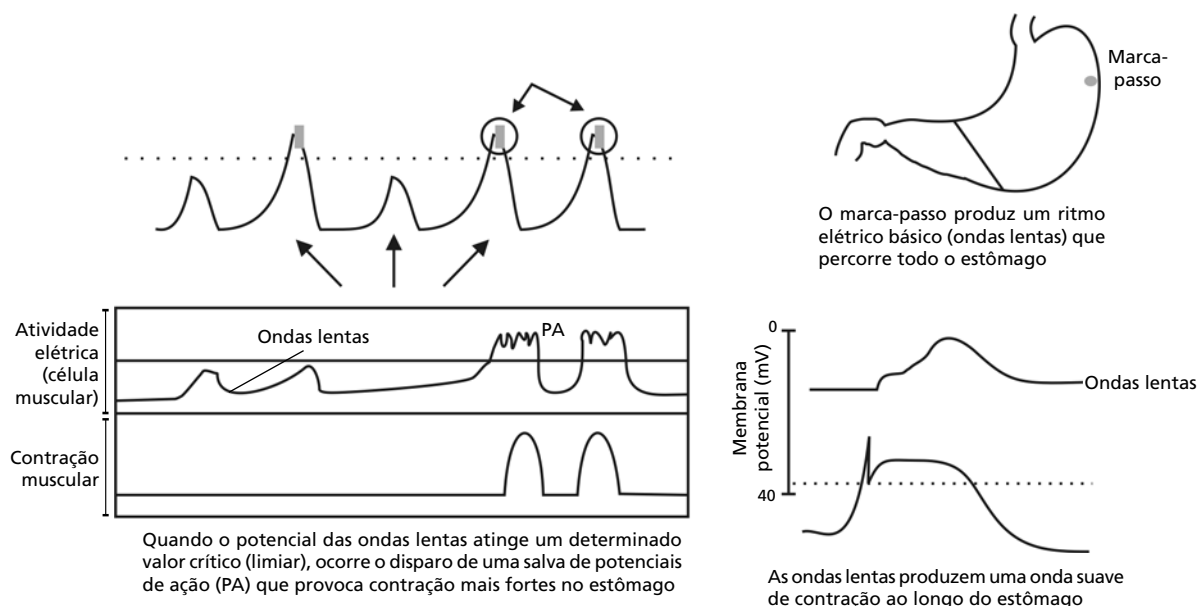


Figura 16.8: Localização das células intersticiais que compõem o marca-passo do estômago. Essas células disparam de forma espontânea e ritmada, produzindo as ondas lentas, que são capazes de gerar os potenciais de ação nas células musculares e, daí, o surgimento de contrações fortes.

Observe que, no repouso, existe uma onda elétrica (gerada no corpo do estômago) que se propaga em direção ao piloro. Essa atividade constitui o chamado ritmo elétrico básico e é composta por ondas lentas. Estas são produzidas por um grupo de neurônios intramurais localizados na grande curvatura (região do corpo do estômago) e age como um marca-passo. Esse marca-passo mostra uma despolarização espontânea e rítmica, de forma análoga àquela que você estudou na Aula 27 (Corpo Humano I), a respeito do marca-passo do coração.

Esses neurônios intramurais são conhecidos como células intersticiais e produzem, assim, as denominadas ondas lentas. Essas ondas se propagam por todo o músculo liso gastrointestinal.

Todas as células intersticiais que se dispõem distalmente a partir do marca-passo são capazes de produzir ondas lentas, mas a região do marca-passo referida no texto dita o ritmo, porque produz ondas com maior frequência.

Mas o que essas ondas lentas produzem? Elas são capazes de provocar uma onda de contração basal na musculatura do corpo e da região pilórica, que, contudo, não tem força suficiente para expulsar o alimento do estômago, mas apenas para triturá-lo e misturá-lo com as secreções.

Nesse momento, as células musculares do estômago exibem o seu potencial de repouso estável (5-15mV), embora mostrem um pequeno grau de contração. Eu já sei que você está perplexo com isso! Pois é, estamos diante de uma exceção, ou seja, a musculatura do estômago, diferentemente do que ocorre com outros músculos, é capaz de se contrair sem potenciais de ação! Ora, veja! Claro, se houvesse potencial de ação, o potencial de membrana dessas células não poderia manter o valor estável entre 5 e 15mV.

Volte à **Figura 16.8**. Você percebeu que as ondas lentas são pequenas variações de potencial da membrana das células marca-passo (neurônios intersticiais do plexo intramural), e não das células musculares? Se essa variação de potencial do marca-passo não atingir um determinado valor-limite (limiar), não haverá potencial de ação e, aí, a contração muscular seria apenas uma onda suave.

Contudo, se o potencial elétrico das ondas lentas atingir esse limiar, ocorrerá o disparo de vários potenciais de ação, ocasionando contrações vigorosas da musculatura lisa que, só assim, será capaz de expulsar algum conteúdo alimentar para o duodeno. A força de contração da musculatura dependerá, em última análise, da amplitude e da frequência de disparo desses potenciais de ação.

Na musculatura do intestino delgado, só existe contração muscular após a geração de potenciais de ação propagados, isto é, não haverá contração muscular no intestino na ausência de potenciais de ação, contrariamente ao que ocorre no estômago.

Mas algum hormônio ou neurônio é responsável pela estimulação das células marca-passo? Na verdade, não! As ondas lentas correspondem a uma atividade própria de um grupo de células do plexo mioentérico e não são produzidas pelo sistema nervoso propriamente dito. Todavia, o sistema nervoso (acetilcolina) e alguns hormônios gastrointestinais podem alterar a amplitude e a frequência dessas ondas, uma vez produzidas pelas células intersiticiais, ou seja, os fatores neuroendócrinos podem apenas modular essa atividade, mas não são capazes de produzi-la.

As atividades neuronais e hormonais podem agir de forma efetiva nos potenciais de ação e na força de contração. Estímulos vagais (parassimpáticos), com a liberação de acetilcolina e, hormonais, como a **GASTRINA** e a **MOTILINA**, aumentam a frequência dos potenciais de ação musculares e a força de contração do estômago. Estímulos simpáticos e ações da **SECRETINA** e do **GIP** (*GIP = gastric inhibitory*) reduzem a frequência dos potenciais de ação e a força de contração gástrica.

GASTRINA

Hormônio gastrointestinal, de natureza peptídica, composto por 17 aminoácidos, secretado pelas células G localizadas no corpo e na região pilórica do estômago.

MOTILINA

Peptídeo composto por 22 aminoácidos, secretado por células da mucosa duodenal durante o jejum; aumenta a motilidade gastrointestinal.

SECRETINA

Hormônio gastrointestinal, de natureza peptídica, composto por 27 aminoácidos, secretado pelas células S do duodeno em resposta às concentrações de H^+ e dos ácidos graxos presentes na mucosa duodenal.

GIP

Hormônio gastrointestinal, de natureza peptídica, composto por 42 aminoácidos, secretado por células da mucosa do intestino delgado em resposta aos aumentos das concentrações locais de glicose, aminoácidos e ácidos graxos.

Assim, neurônios e hormônios agem nos potenciais de ação e na contração da musculatura gástrica para aumentar a contratilidade do estômago e, desse modo, permitir que o alimento seja, afinal, liberado para o duodeno.

Mas como se dá o comportamento do piloro? Seu funcionamento é dependente da inervação vagal. A lesão dos nervos vagos impediria a abertura do piloro, na fase de esvaziamento gástrico, assim como os estímulos que inibem a contração da região distal do estômago também mantêm o piloro fechado.

ATIVIDADE



3. Para responder a estas questões, você deverá consultar, novamente, a **Figura 16.8**. Como você estudou, existem relações entre o ritmo elétrico básico (ondas lentas), os potenciais de ação (PAs) das fibras musculares e a contração dos músculos. Assim, qual é o efeito da secção dos nervos vagos (vagotomia) na produção das ondas lentas e dos potenciais de ação das células musculares? A vagotomia permite que o estômago possa esvaziar normalmente o seu conteúdo para o duodeno? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

A produção de ondas lentas, como você já sabe, não é vago-dependente, isto é, independe da integridade funcional dos nervos vagos. Assim, é fácil entender que a vagotomia não interfere nas ondas lentas. Essas ondas são produzidas por uma atividade espontânea das células marca-passo do estômago. Os potenciais de ação são disparados a partir do momento em que as ondas lentas atingem uma determinada amplitude. Como as ondas lentas, que produzem esses potenciais de ação, são independentes dos nervos vagos, da mesma forma, a produção dos potenciais de ação independem da inervação vagal. Assim, a leve onda contrátil estaria presente. E o esvaziamento vigoroso do estômago? Esta atividade ficaria comprometida pela destruição vagal. Mas, como você já observou na Atividade 1, ainda é possível provocar as contrações da parede do estômago por meio de reflexos locais, envolvendo o plexo intramural. Entretanto, não é possível fazer o piloro abrir para a passagem do alimento; daí, a vagotomia impedir o esvaziamento normal do estômago, deixando, assim, o alimento retido na região pilórica.

DÊ UMA PROVADINHA E VEJA SE ESTÁ BOM: O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

Será que essa atividade propulsiva da musculatura do estômago expulsa o alimento todo, de uma vez, para o duodeno? Ou esse esvaziamento ocorre em pequenas doses?

Depois de uma refeição, o estômago contém, em média, 1,5L de uma mistura de alimento parcialmente digerido, água e secreções. O tempo gasto no esvaziamento gástrico depende do volume (grau de distensão do duodeno) e da composição do alimento ingerido (tonicidade, quantidade de gordura e pH), e é, em valores médios, de aproximadamente três horas. A taxa de esvaziamento gástrico deve ser regulada a fim de prover tempo adequado para que ocorra a digestão e para permitir a neutralização do ácido clorídrico, produzido pelo estômago, no interior do duodeno.

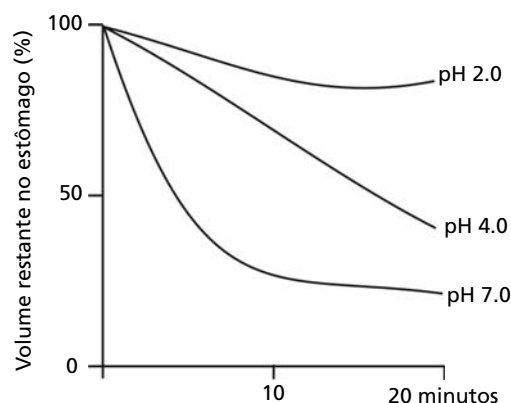
Em relação à apresentação física do conteúdo, verifica-se que, para entrar no duodeno, os alimentos sólidos devem ser reduzidos a partículas de aproximadamente 1mm^3 . Caso isso não seja conseguido, a contração do estômago (mantendo o piloro fechado) continuará até que esse volume seja atingido.

Mas quem vigia a eficiência do trabalho do estômago e controla o esvaziamento gástrico? Esse controle é feito pelo duodeno. Ao abrir o piloro, uma pequena amostra do conteúdo do estômago entra em contato com a mucosa duodenal. É como se o estômago enviasse uma amostra do seu conteúdo para o duodeno “provar”. Se uma grande quantidade de alimento sair do estômago, ocorrerá uma distensão intensa do duodeno. Essa distensão estimulará mecanorreceptores na mucosa duodenal, e ocorrerá a liberação de secretina, provocando a inibição da contração do estômago, e a da abertura do piloro. Para entender melhor a via nervosa que sustenta esse mecanismo, reveja a **Figura 16.6**.

Considerando a mesma composição química, os alimentos mais sólidos levam mais tempo para deixar o estômago do que os alimentos líquidos.

Além do efeito mecânico, existem três outros fatores químicos agindo no duodeno; eles podem diminuir ou até inibir o esvaziamento gástrico: a presença de substâncias com elevada tonicidade, a presença de uma grande quantidade de lipídios e uma elevada concentração de íons H^+ (acidez). Observe a **Figura 16.9**, que mostra a influência do pH no esvaziamento gástrico.

Figura 16.9: Influência do pH do conteúdo gástrico sobre o tempo de esvaziamento do estômago. Substâncias mais ácidas (pH mais baixo) levam mais tempo para serem eliminadas. O volume restante no estômago é medido pela percentagem de volume da substância em cada período do tempo em relação ao volume inicialmente colocado no estômago.



O efeito de H^+ é mediado por reflexos, envolvendo o sistema nervoso entérico. Um grupo de quimiorreceptores (detectam H^+), existente na mucosa do duodeno, é estimulado pelas elevadas concentrações de H^+ provenientes do estômago e, retransmite essa informação ao músculo liso gástrico por meio de neurônios de associação do plexo mioentérico. Assim, a motilidade do estômago é inibida. Esse reflexo assegura que o conteúdo gástrico seja esvaziado lentamente no duodeno, permitindo que haja uma neutralização do pH por intermédio da secreção pancreática (alcalina) lançada na luz duodenal, como veremos em outra aula.

O efeito inibidor dos lipídios é mediado pela colecistoquinina (CCK), que é secretada quando os ácidos graxos chegam ao duodeno. Nessa condição, a CCK reduz a velocidade do esvaziamento gástrico; por isso, a oferta de ácidos graxos ao duodeno é diminuída, permitindo que tais substâncias sejam encaminhadas em pequenas quantidades, para que a absorção duodenal seja eficiente. Se você já comeu uma bela feijoada ou um prato de mocotó, pôde sentir a dificuldade de o estômago livrar-se desses alimentos, por causa do elevado teor lipídico presente. Essa experiência poderia servir como uma aula prática. Mas, nesse caso, use um voluntário, porque, depois dessa refeição, você ficaria imprestável para anotar os resultados.

CCK

Sigla da colecistoquinina, um peptídeo constituído por 33 aminoácidos, secretado pelas células I da mucosa intestinal. Apresenta uma série de efeitos, sobretudo uma inibição do esvaziamento do estômago.

ATIVIDADE



4. De Ponti e colaboradores publicaram na revista *Digestive Disease Science*, em 1989, os resultados de um experimento realizado em cães anestesiados. Observaram um grande relaxamento reflexo da musculatura do estômago, após a insuflação de um balão de borracha no interior do duodeno. Um bloqueio temporário dos nervos vagos, com o uso de resfriamento, aboliu essa resposta reflexa. Como você interpreta os resultados desse experimento? Explique, descrevendo as vias nervosas envolvidas.

RESPOSTA COMENTADA

Aposto a minha coleção de chaveiros exóticos, como você acertou essas questões, sem dificuldades. É evidente que o enchimento de um balão no duodeno provocou um estiramento em suas paredes. Esse estiramento estimulou mecanorreceptores na mucosa, provocando a liberação de secretina, que é responsável pela inibição da contração do estômago que, assim, sofre um relaxamento reflexo. Mas como será que esses pesquisadores da Mayo Clinic, Minnesota (EUA), devem ter explicado o efeito do bloqueio dos nervos vagos sobre essa resposta de relaxamento? Só existe uma explicação: a estimulação dos mecanorreceptores da mucosa duodenal envia sinais por meio das fibras aferentes dos nervos vagos que vão até o encéfalo; na volta, pelas fibras eferentes, os vagos estimulam a produção de secretina na mucosa duodenal, liberando o estômago da inibição imposta pelo balão insuflado.

ONDE O ALIMENTO VEIO SE ALOJAR?

O alimento chega ao estômago e a digestão será efetivamente iniciada, pois, até agora, apenas a saliva exerceu alguma ação enzimática. Para entender a atuação do estômago na digestão dos nutrientes, vamos, em primeiro lugar, examinar as principais características da mucosa gástrica.

Como você já estudou na Aula 14, a mucosa absorptiva, como a do estômago, apresenta uma série de desdobramentos que aumentam a área de contato com o alimento. Aí também podemos identificar as pregas, as vilosidades (vilos) e as microvilosidades (microvilos).

Vamos examinar mais detalhadamente o epitélio que reveste a mucosa gástrica, na **Figura 16.10**.

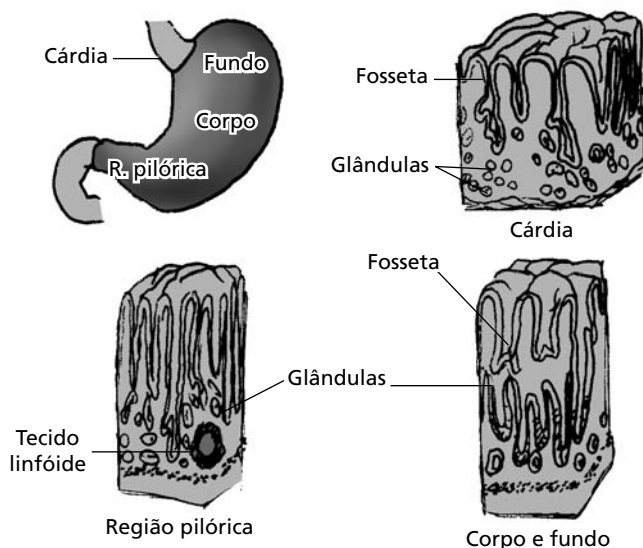


Figura 16.10: A mucosa do estômago apresenta uma série de criptas denominadas fossetas, em cuja profundidade encontramos as células secretoras de ácido e de enzima (pepsinogênio) e as células endócrinas (enteroendócrinas). Observe a diferença, no padrão mucoso, entre as diversas regiões do estômago.

O epitélio da mucosa do estômago apresenta, além das células de revestimento, uma série de outras células que produzem a secreção gástrica. Essa secreção é de grande importância na digestão dos alimentos. Observe que a superfície da mucosa gástrica sofre uma invaginação, como se formasse verdadeiras crateras, conforme vemos nos vulcões, denominadas fossetas gástricas. Vamos promover uma visita turística às profundezas dessas crateras, para analisar a sua constituição.

Se pudéssemos descer com corda e equipamentos de segurança nas fossetas, veríamos a imagem da **Figura 16.11**.

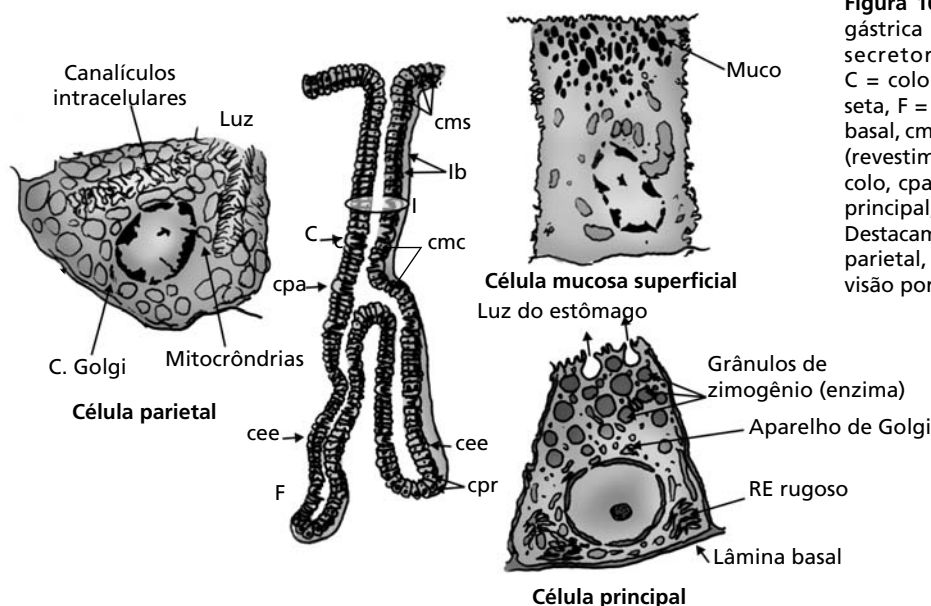


Figura 16.11: Imagem de uma fosseta gástrica com a disposição das células secretoras e endócrinas. Legenda: C = colo da fosseta, I = istmo da fosseta, F = fundo da fosseta, lb = lâmina basal, cms = célula mucosa de superfície (revestimento), cmc = célula mucosa do colo, cpa = célula parietal, cpr = célula principal, cee = célula enteroendócrina. Destacam-se, ainda, imagens das células parietal, principal e mucoprodutora em visão por microscopia eletrônica.

Na superfície da cavidade do estômago e ao longo de toda a extensão das paredes das fossetas, encontramos células de revestimento e células produtoras de muco. Esse muco é essencial na proteção da própria mucosa contra atritos mecânicos e, especialmente, contra a ação do ácido clorídrico lá produzido. Veremos esse efeito protetor ainda nesta aula.

Nas regiões do cárdia e do fundo do estômago, as células secretoras assemelham-se às do segmento final do esôfago, também produzindo muco. Nas regiões do corpo e do fundo do estômago, as células mucoprodutoras ficam situadas na entrada das fossetas e, na região mais profunda, situam-se as células parietais e principais.

As células parietais e principais produzem o ácido clorídrico e o pepsinogênio (zimogênio ou enzima digestiva), respectivamente. As células parietais secretam ainda uma glicoproteína conhecida como fator intrínseco (FI), que forma um complexo com a vitamina B12 proveniente da dieta e, juntos, FI e Vitamina B12 são absorvidos no intestino delgado. A vitamina B12 atua na maturação das hemácias, na medula óssea vermelha, como veremos adiante.

O pepsinogênio e o ácido clorídrico, secretados na profundidade das fossetas, atingem a luz do estômago através da estreita saída das fossetas, exatamente como a lava sai do interior do vulcão e, dessa maneira, tais secreções encontram-se com o alimento. Na mucosa gástrica, encontramos ainda as células ECL (**ENTEROCROMAFINS**), localizadas nas regiões do corpo e na pilórica. Em contrapartida, as **CÉLULAS G** estão presentes apenas na região pilórica. Assim, o padrão das células da mucosa do estômago depende da região examinada.

**CÉLULAS
ENTEROCROMAFINS
(ECL =
ENTEROCHROMAFFIN
CELL-LIKE)**

São células neuroendócrinas, ou seja, neurônios especializados na produção de hormônios (histamina). O nome “*cromafin*” vem do fato de estas células mostrarem afinidade tintorial (corantes) pelo cromo.

CÉLULAS G

São células enteroendócrinas, ou seja, células produtoras de hormônio (gastrina, neste caso), localizadas na parede do tubo digestivo e derivadas do neuroectoderma.

Qual é a importância de conhecer essa distribuição de células? Esse conhecimento é essencial no estudo das doenças que acometem determinados setores do estômago e nas cirurgias gástricas, nas quais um determinado segmento é removido. Assim, ocorre a perda de algumas dessas populações de células, causando distúrbios variados para o organismo.

As células G secretam um hormônio denominado gastrina (Aula 16), que age na motilidade do esôfago. As células ECL, originadas da crista neural, na formação do sistema nervoso, são responsáveis pela produção de histamina, um importante estimulante da secreção de ácido clorídrico.

ÁCIDO JORRANDO PELAS CRATERAS

Vamos observar como se dá a produção e a secreção do HCl na célula parietal, na Figura 16.12.

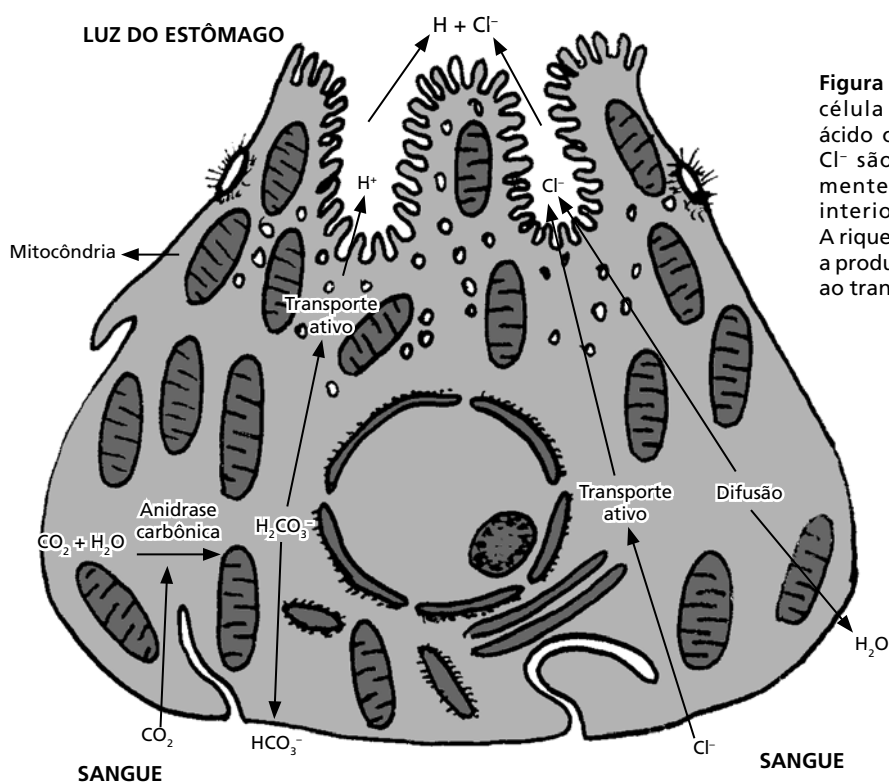


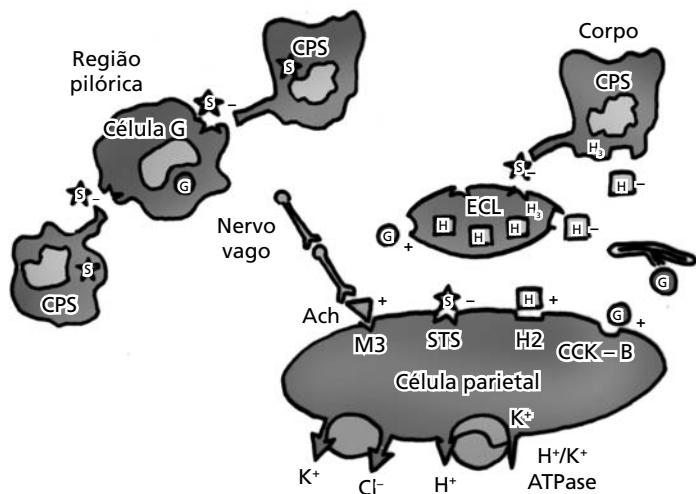
Figura 16.12: Esquema de uma célula parietal produtora de ácido clorídrico (HCl). O H^+ e o Cl^- são produzidos separadamente e formam o ácido no interior da luz do estômago. A riqueza de mitocôndrias revela a produção de energia necessária ao transporte ativo dos íons.

O HCl é produzido em duas etapas: o H^+ é formado a partir da captação do CO_2 do sangue, que se combina com a H_2O no interior da célula, formando o ácido carbônico (H_2CO_3), sob a ação catalisadora da enzima anidrase carbônica. Em seguida, o ácido é ionizado em H^+ e HCO_3^- , que seguem para a luz do estômago e para o sangue, respectivamente. Em contrapartida, o Cl^- é obtido diretamente do sangue e conduzido para a luz do estômago. Assim, os dois íons se combinam na cavidade gástrica, produzindo o HCl. As células das mucosas da superfície produzem o muco que protege a mucosa do estômago contra a ação direta do ácido.

Mas será que as células parietais vão secretando HCl na luz do estômago descontroladamente? A secreção de ácidos tem alguma relação com o alimento? Vamos entender como se dá a regulação da produção de HCl. Veja a Figura 16.13.

Figura 16.13: Esquema que mostra os fatores que influenciam a secreção de HCl pela célula parietal do estômago. Legenda:

G = gastrina, S = somatostatina, H = histamina, Ach = acetilcolina, CPS (ou célula D) = célula produtora de somatostatina, ECL = célula enterocromafin, H_2 = receptor para a histamina, STS = receptor para a somatostatina, M3 = receptor muscarínico para a Ach, H_2 = receptor para a histamina, CCK-B = receptor tipo B para a gastrina (G) e a colecistoquinina (CCK).



SOMATOSTATINA

Substância de natureza peptídica, inicialmente isolada em extratos do hipotálamo e referida como um hormônio que inibe a secreção do hormônio do crescimento. Subseqüentemente, a somatostatina foi encontrada em uma ampla variedade de tecidos, como no pâncreas, no tubo digestivo e em regiões do sistema nervoso central.

HISTAMINA

Amina sintetizada a partir da histidina (aminoácido), envolvida em respostas imunes; verificou-se que também age na regulação de várias funções orgânicas, inclusive como neurotransmissor. Na atividade imune, ela é liberada pelos mastócitos, mas, no tubo digestivo, é secretada pelas células ECL (enterocromafin).

A célula parietal sofre influência de quatro fatores: a acetilcolina (Ach) – liberada pelas fibras pós-ganglionares parassimpáticas dos nervos vagos e pelo plexo intramural –, a gastrina (G), a **SOMATOSTATINA** (S) e a **HISTAMINA** (H). A somatostatina é o único fator que inibe a produção do ácido, enquanto os demais são estimulantes. Assim, a produção de HCl, necessária ao processo digestivo, é dependente de dois fatores: a estimulação nervosa dos nervos vagos e a ação de substâncias locais.



Existem dúvidas se a gastrina age diretamente sobre as células parietais e principais ou se a sua ação é mediada pela histamina.

A bomba de H^+/K^+ , na membrana da célula parietal, é de grande importância, pois evita que a perda de H^+ pela célula traga problemas ao equilíbrio do potencial elétrico da membrana. Assim, a saída desse cátion (H^+) é compensada pela entrada de um outro cátion (K^+), pela ação da bomba (transporte ativo).

Vimos, assim, como se dá a secreção de ácido clorídrico pelas células parietais e quais são os principais fatores que aumentam ou diminuem a produção ácida. Examinaremos, adiante, como a secreção do ácido clorídrico age quando ingerimos os alimentos.



ATIVIDADE

5. Reexamine a **Figura 16.13** para responder a esta questão. Qual a relação entre a atividade dos nervos vagos e a secreção de ácido clorídrico produzida pelas células parietais do estômago? A vagotomia bilateral é capaz de abolir completamente a secreção de HCl nas células parietais? Será que, mesmo com os dois vagos seccionados, ainda seria possível produzir esse tipo de secreção? Explique as suas respostas.

RESPOSTA COMENTADA

*Como se pode ver na **Figura 16.15**, as fibras eferentes vagais, provenientes do encéfalo, estimulam as células G da mucosa do estômago, que produzem gastrina. A gastrina, agindo diretamente nas células parietais (ou indiretamente, via célula entero cromafin e histamina), estimula essas células na produção de HCl. Por essa razão, a secção dos nervos vagos reduz muito a secreção de ácido pela mucosa do estômago. Mas ainda resta um caminho para a produção de HCl, que independe dos nervos vagos: a presença de alimento no estômago, estimulando mecânica ou quimicamente a mucosa gástrica, pode provocar aumento na secreção de ácido, por meio das vias intramurais e, daí, chegar à célula G. Assim, para uma abolição quase completa da produção de ácido clorídrico, seria necessário, além de seccionar os dois nervos vagos, retirar parte do estômago onde se localizam as células parietais. Contudo, atualmente, esse tipo de cirurgia não é realizado, pois existem outros meios mais eficientes e menos agressivos.*

RECEITA PARA NÃO DERRETER O SEU ESTÔMAGO

Mas... espera lá! As células parietais do nosso adorado estômago produzem ácido clorídrico? Aquele ácido fumegante e corrosivo, usado para limpar mármore e metais, que provoca queimaduras onde é aplicado, incluindo a face do **CORINGA**? E ele está presente, em altas concentrações, no nosso estômago? Pois é isso mesmo!

Mas... fique calmo!... existe um mecanismo de defesa na mucosa gástrica contra o efeito direto desse ácido, como veremos adiante.

CORINGA

Apelido do vilão Jack Napier, inimigo número um do Batman. Trata-se de um famoso seriado americano, criado na década de 1940. Na versão de 1989, o Coringa foi representado pelo ator Jack Nicholson (1937-). Durante um ato criminoso fracassado, o Coringa caiu em um tanque de ácido, ficando com a face deformada, dando-lhe um aspecto de sorriso permanente, que passou a caracterizar a personagem.

Deixamos você preocupado com aquela história do ácido dentro do seu estômago? Não fique assim, pois o nosso amado estômago sabe resolver muito bem essa questão. Como ele consegue proteger a mucosa contra a ação do ácido? Pois bem, vamos entender o que se chama barreira gástrica. Examine a **Figura 16.14**.

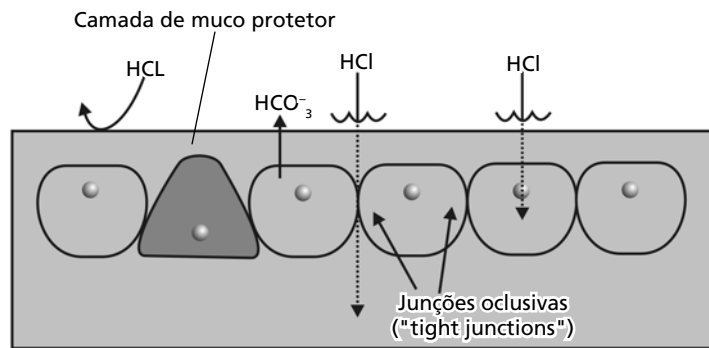


Figura 16.14: Segmento do epitélio do estômago, no qual podem-se observar os fatores de proteção da mucosa gástrica contra a ação do ácido clorídrico.

PROSTAGLANDINAS

Substâncias de natureza lipídica, conhecidas por inúmeras funções no organismo. Agem de forma similar aos hormônios, estimulando uma série de células-alvo. Contudo, suas ações ocorrem no local onde foram secretadas; são rapidamente metabolizadas e excretadas do corpo, não havendo armazenamento. Esse nome deveu-se ao fato de terem sido descobertas no sêmen humano (próstata), na década de 1930, pelo cientista sueco Ulf von Euler. Estudos posteriores revelaram a presença de prostaglandinas em vários outros tecidos. Dentre as suas ações, destacamos, nesta aula, a proteção à barreira gástrica, mediada pelo aumento no fluxo sanguíneo, que promove maior secreção de bicarbonato e muco.

Observamos um esquema da mucosa gástrica, no qual representamos as células epiteliais e a presença de HCl na luz do estômago. Existem, pelo menos, quatro mecanismos de proteção da mucosa do estômago (barreira):

1. As células epiteliais apresentam especializações de membrana (junções oclusivas) que impedem que o ácido penetre entre elas.
2. A presença de uma camada de muco protege a superfície do epitélio contra o ácido.
3. A secreção de bicarbonato, pelas células de revestimento, neutraliza os ácidos livres.
4. O aumento do fluxo de sangue na mucosa permite a manutenção desses elementos citados na barreira.

Substâncias como as **PROSTAGLANDINAS** aumentam a eficiência da barreira, promovendo aumento na produção de muco, na secreção de bicarbonato e no fluxo sanguíneo local.

Existem alguns fatores que destroem essa barreira do estômago contra o ácido, criando condições para que o HCl possa digerir a parede gástrica, produzindo reações inflamatórias (gastrites) e úlceras. Dentre esses fatores, destacamos a *Helicobacter pylori* (bactéria que produz a úlcera péptica), as drogas antiinflamatórias e o álcool etílico.

O termo péptico vem do grego *peptikos* e significa digestão. Assim, uma úlcera péptica é definida como uma lesão relativamente profunda na superfície epitelial do estômago, causada pela autodigestão desse epitélio; nos casos mais graves, chega a atingir todas as camadas do estômago (úlcera perfurada).

ATIVIDADE



6. Estudos têm mostrado que alguns tipos de prostaglandinas são capazes de estimular as reações inflamatórias no organismo. Assim, existem diversos medicamentos antiinflamatórios cujo mecanismo de ação é baseado, exatamente, na inibição da ação das prostaglandinas, o que reduz ou elimina a inflamação. Que efeitos esses antiinflamatórios podem produzir nas células parietais, em relação à produção do ácido clorídrico? Por que os médicos recomendam que as pessoas tomem antiinflamatórios junto ou imediatamente após as refeições?

RESPOSTA COMENTADA

Como vimos, as prostaglandinas participam do mecanismo de proteção da mucosa gástrica contra a ação direta do ácido clorídrico. O uso de antiinflamatórios, inibindo as prostaglandinas, reduzem a produção de muco protetor e, assim, deixam a mucosa do estômago sujeita à ação direta do HCl. Essa exposição poderia provocar o aparecimento de gastrites ou úlceras gástricas. Ao ingerirmos os medicamentos após as refeições, uma ação antiácida do próprio alimento impede que o ácido atue livremente sobre a mucosa.

Quando você dispuser de algum medicamento desse tipo, leia a bula, para ver se encontra essa recomendação do fabricante.

PEPSINA

Deriva da ativação do pepsinogênio, uma proteína com peso molecular de 42.500 daltons, que é desdobrada em uma molécula de pepsina, cujo peso molecular é cerca de 35.000 daltons. O pepsinogênio é secretado pelas células principais da mucosa do corpo e da região pilórica do estômago; é convertido na enzima ativa pepsina graças à ação do ácido clorídrico.

A DIGESTÃO NO ESTÔMAGO

Até agora vimos como o alimento estimula a secreção de ácido. Contudo, não é o ácido que digere os alimentos. A acidez é apenas um mecanismo que possibilita a ativação da enzima **PEPSINA**.

O alimento que chega ao estômago começa a ser submetido à digestão, que consiste na hidrólise das proteínas, catalisada pela ação da pepsina. Contudo, essa enzima, como veremos, é produzida pelas células principais na forma inativada, denominada pepsinogênio. A ativação do pepsinogênio em pepsina (forma ativa) depende da criação de um ambiente extremamente ácido. Assim, são necessárias a produção e a secreção de ácido clorídrico (HCl) pelas células parietais da mucosa.

O pepsinogênio é liberado continuamente no suco gástrico, mas determinados estímulos aumentam a sua secreção, como a estimulação vagal (acetilcolina) e, menos intensamente, a gastrina e a histamina. O pH ótimo para a ação catalisadora da pepsina é de aproximadamente 2,0. A atividade enzimática diminui com a elevação do pH, tornando-se completamente nula em pH acima de 5,0.

A pepsina somente inicia o processo de digestão protéica, liberando peptídeos de cadeia longa. Participa da digestão de 10 a 30% das proteínas totais da dieta. O restante da digestão protéica ocorre no intestino.

A pepsina é capaz de digerir quase todas as proteínas da dieta e, em especial, o colágeno, um tipo de fibra que constitui o tecido conjuntivo dos músculos. Esse substrato, pouco digerido por outras enzimas digestivas, uma vez degradado pela pepsina, facilita a penetração de outras enzimas proteolíticas no espaço intracelular dos tecidos musculares. Isso também explica por que deficiências na digestão gástrica causam má digestão das carnes ingeridas.



Além da criação de um pH ótimo para a ativação do pepsinogênio, o ácido clorídrico desnatura as proteínas da dieta, facilitando a ação da pepsina. Contudo, em concentrações muito elevadas (grande acidez), promove a desnaturação da própria pepsina, eliminando a sua ação enzimática.

Vimos uma série de fatores neuronais e endócrinos que regulam a secreção de ácido pelo estômago. Vamos examinar os fatores que controlam a secreção de pepsinogênio. Você verá que a maior parte desses fatores são comuns à produção de HCl e da enzima. Examine a **Figura 16.15**.

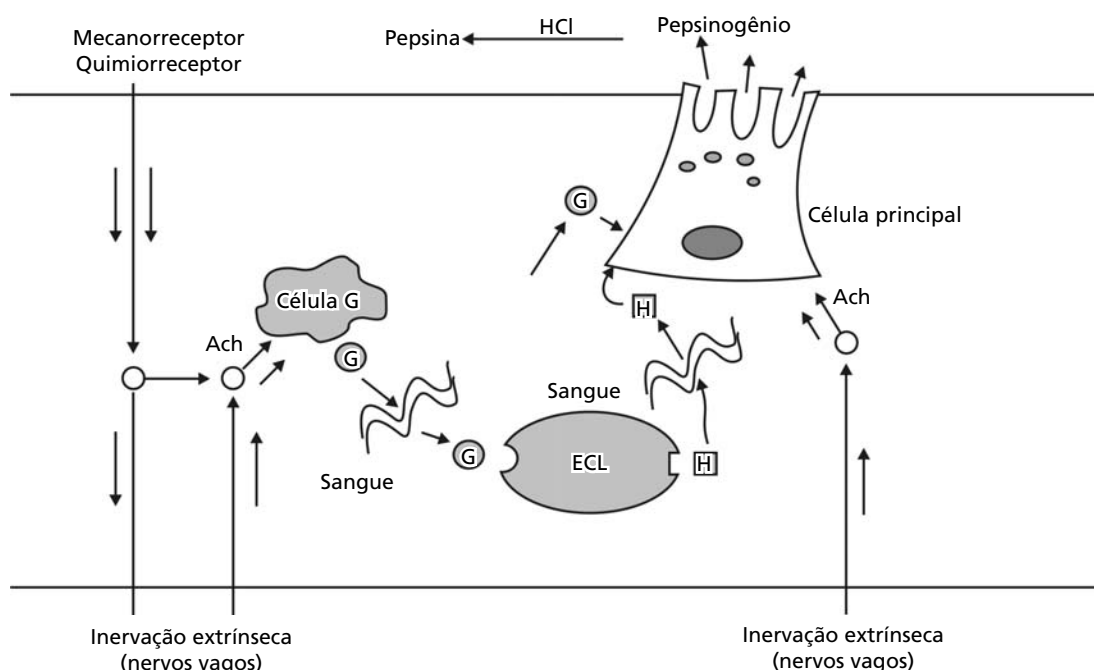


Figura 16.15: Esquema mostrando os fatores que influenciam a secreção de pepsinogênio pelas células principais do estômago. G = gastrina, ECL = célula enteroendócrina, H = histamina.

Como você pode ver na **Figura 16.15**, a célula principal da mucosa gástrica produz o pepsinogênio estimulada por duas vias neuronais: a primeira forma de estimulação parte do encéfalo e, por meio dos nervos vagos, chega ao plexo intramural. Os neurônios colinérgicos desse plexo (ACh) estimulam diretamente as células principais ou as células G. A gastrina produzida pelas células G entra no sangue e ativa diretamente as células principais ou, por via indireta, por meio da produção de histamina, pelas células enteroendócrinas (ECL). Contudo, há outra possibilidade de estimulação da produção de pepsinogênio pelas células principais: a ativação de receptores mecânicos ou químicos na mucosa.

A distensão das paredes do estômago ou a presença de determinadas substâncias na luz gástrica cria dois tipos de reflexos: um, de alça longa, leva o sinal até o tronco encefálico, e outro, de alça curta, leva-o por meio dos plexos intramurais. De uma ou de outra forma ocorre estimulação da célula G, produzindo gastrina e, conseqüentemente, a ativação da secreção de pepsinogênio pelas células principais.

Ao estudar as secreções de ácido clorídrico e de pepsinogênio, você já deve ter percebido que há duas formas básicas de estimulação das células parietais e principais: a primeira está relacionada ao comando do sistema nervoso, via nervos vagos; a segunda depende da presença do alimento na luz do tubo digestivo. Assim, vamos examinar como essas duas formas de ativação secretora interagem na digestão dos alimentos, sobretudo das proteínas, conhecendo as fases da digestão gástrica.

O conteúdo do estômago, que corresponde a uma massa semilíquida, composta de água e de alimentos; parcialmente digeridos, é conhecido como quimo. A palavra quimo; vem do grego (*khumos*) e significa suco.

ATIVIDADE



7. Para cumprir esta atividade, examine o **Gráfico 16.1**, no qual a atividade de algumas enzimas, incluindo a pepsina, foi influenciada pelo pH.

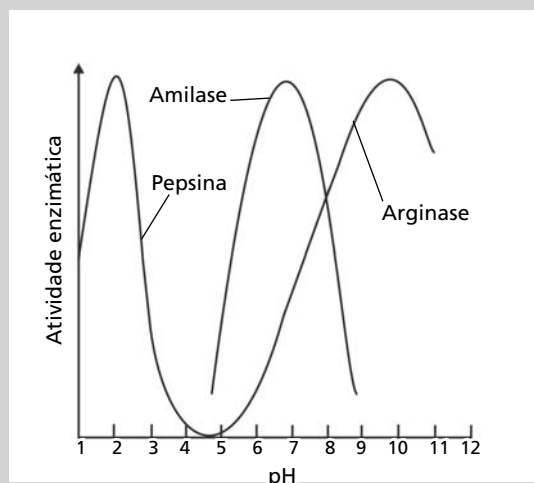


Gráfico 16.1: Atividade de três enzimas, incluindo a pepsina, em relação ao pH local.

Como você pode ver, a atividade enzimática depende do pH local. Vamos nos concentrar na pepsina. Qual a relação que você faria entre a atividade da pepsina e o pH, examinando a sua curva de atividade? Considere, na sua resposta, as faixas de pH ótimo, ácido e alcalino. Mas como você explica (olhando a curva) que a atividade da pepsina cai em direção a pHs menor e maior do que 2?

RESPOSTA COMENTADA

Como você pode ver no **Gráfico 16.1**, cada enzima apresenta uma atividade ótima em uma determinada faixa de pH. A amilase, que estudaremos em outra aula, apresenta sua maior ação em um pH alcalino (em torno de 7). A pepsina, contudo, tem a sua maior ação em um pH = 2, isto é, ela exige grande acidez local para que seja ativada. Observe que a atividade da pepsina diminui quando o pH cai para valores menores que 2. Como você pôde entender do texto anterior, um aumento de acidez leva à desnaturação das proteínas e, sendo a pepsina de natureza protéica, teria, da mesma forma, a sua estrutura espacial destruída, com perda da atividade catalisadora. Em pHs acima de 2, haverá modificação no estado de ionização dos resíduos de aminoácidos, como você aprendeu em Bioquímica, comprometendo a atividade enzimática. Portanto, nem mais nem menos, o pH deve ficar na faixa exata.

A SECREÇÃO GÁSTRICA: UMA QUESTÃO DE FASES

Como a secreção de ácido e de enzima se relaciona com os alimentos? Para efeitos didáticos, divide-se a secreção gástrica em três fases: a cefálica, a gástrica e a intestinal. Observe o **Quadro 16.1** com o resumo das fases e suas características principais.

Quadro 16.1: Resumo das fases da secreção gástrica (ácido e pepsinogênio)

Fases da digestão gástrica			
Fases	Estímulo	Vias	Estímulo
Cefálica	Memória, aroma, visão, audição, mastigação, deglutição.	Nervos vagos e plexos 1. Células parietais 2. Células principais 3. Células G	Acetilcolina Acetilcolina Gastrina, histamina
Gástrica	Alimento no estômago (mecânicos e químicos)	Reflexos locais e vagovagais 1. Células parietais 2. Células principais 3. Células G	Acetilcolina Acetilcolina Gastrina, Histamina
Intestinal	Estiramento, osmolaridade, restos de proteínas (duodeno)	Células enterocromafins	Secretina, CCK e somatostatina
Basal	Secreção basal	Células enterocromafins	Histamina

Adaptado de Johnson, LR. *Gastrointestinal Physiology*. St. Louis: The CV Mosby, 3rd Ed., 1985.

A fase cefálica corresponde ao aumento da secreção do estômago antes que o alimento chegue à sua cavidade ou, até mesmo, que o alimento esteja disponível. Ela ocorre quando, por exemplo, nos lembramos de uma pizza, sentimos o cheiro “daquele” refogado ou, ainda, quando imaginamos o cozido do sábado. Essa fase se prolonga durante a mastigação dos alimentos e a deglutição. Ela está relacionada à função do córtex cerebral (órgãos dos sentidos), do sistema límbico (emoções) e, em particular, do hipotálamo (controle da função das vísceras). Daí, os impulsos nervosos chegam aos núcleos dorsais do vago e atingem o estômago pelas fibras eferentes vagais.

Os neurônios vagais entram em contato com a inervação intrínseca, resultando na liberação da acetilcolina que atua nas células G (gastrina) e, diretamente, nas células parietais e principais, ocorrendo, assim, uma estimulação das secreções de ácido e de pepsinogênio. Nessa fase, produz-se um aumento da secreção gástrica basal, que passa de 0,5 a 1 mL/min para 2,5 a 7, 5mL/min e dura em torno de 20 a 120 minutos.

É claro que, quanto maior for seu apetite, mais intenso será o, estímulo secretor. A fase cefálica é responsável por menos de um décimo do volume total de suco gástrico secretado. A atividade neuronal nessa fase também é responsável por um leve aumento da motilidade gástrica.

ATIVIDADE

8. Considere a fase cefálica em duas situações: na primeira, um alimento – simplesmente delicioso – está no seu prato, mas você ainda não o colocou na boca; na segunda, o alimento já está no seu esôfago, a caminho do estômago. Qual o efeito da vagotomia (inervação extrínseca) na fase cefálica na primeira situação? A secreção gástrica ficaria abolida? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

Nessa fase, a ação vagal é indispensável para que a secreção do estômago (ácida e enzimática) possa ocorrer. A fase cefálica da secreção gástrica, como vimos, é vago-dependente. Lembre-se de que, nessa fase, até os movimentos da parede do estômago são dependentes da ação vagal (se o alimento ainda não tiver chegado ao estômago). Essa motilidade gástrica da fase cefálica (vago-dependente) é responsável por aqueles “barulhinhos” produzidos no seu estômago, quando se aproxima a hora da refeição, e que você engenhosamente disfarça, olhando para o alto!...

O ALIMENTO ESTÁ NO ESTÔMAGO, PESSOAL!... E AGORA?

Uma vez que o alimento entra no estômago, a fase gástrica da digestão inicia. Da mesma forma que vimos na fase cefálica, os neurônios vagais participam diretamente dessa fase na estimulação secretora. Em contrapartida, surge algo novo: a presença do alimento no interior do estômago provoca estímulos mecânicos (estiramento) e químicos (tipo de alimento) na mucosa gástrica. Esses estímulos são percebidos pelos neurônios intrínsecos, que secretam, em resposta, acetilcolina, além de ativar as células G, que atuam na produção de ácido (célula parietal) e de pepsinogênio (célula principal). Além disso, a atividade dos neurônios entéricos e a liberação de gastrina provocam fortes contrações da musculatura lisa.

Nessa fase, ocorre um aumento adicional da secreção ácida por causa da liberação de gastrina. Esse efeito perdura enquanto o alimento permanece no estômago. A duração da fase gástrica pode se prolongar até cinco horas, com um fluxo de secreção de 0,75 a 1mL/min, atingindo

um volume de 225 a 350mL. Essa fase é a responsável pela maior parte da secreção, contribuindo com mais de dois terços do total, que é de aproximadamente 1.500mL/dia.

ATIVIDADE



9. Como você viu, a fase gástrica da digestão começa quando o alimento chega ao estômago. Suponha dois experimentos: no experimento A, volumes diferentes da mesma substância são colocados no interior do estômago e, no experimento B, o mesmo procedimento, mas empregando volumes idênticos de substâncias diferentes. Em ambos os casos, seria possível provocar aumento na secreção de ácido e de pepsinogênio? Quais as formas de estimulação em cada caso?

RESPOSTA COMENTADA

Como você estudou neste tópico, a secreção de HCl e a de pepsinogênio, na fase gástrica, podem ser estimuladas por duas vias: a via vagal e os efeitos locais. Analisando os efeitos locais, com a introdução de dois tipos de substância, podemos ver que, em ambos, é possível aumentar a secreção ácida e enzimática, a partir da estimulação de mecanorreceptores (experimento A). Quando usamos um volume maior de uma mesma substância, haverá maior distensão da parede do estômago e, conseqüentemente, aumento no estímulo secretor. Em ambos os experimentos haveria o envolvimento das vias intramurais, vagais, células G e células enterocromafins. No caso B, como se trata do mesmo volume, o estímulo mecânico seria idêntico, mas a estimulação química seria diferente. Assim, os quimiorreceptores da mucosa gástrica ativariam as mesmas vias e, daí, o aumento da secreção ficaria na dependência da composição do alimento em questão.

DUODENO.... PRÓXIMA PARADA. CUIDANDO PARA QUE TUDO ESTEJA COMPLETO

Quando terminar o processamento do alimento no estômago, ele (quimo) será enviado, através do canal pilórico, até o duodeno. Inicia-se, assim, a fase intestinal da secreção gástrica. O duodeno é capaz de enviar estímulos inibitórios para o estômago, reduzindo a sua motilidade e secreção. Existem dois tipos de sinal a esse respeito: o nervoso e o hormonal.

A distensão do duodeno, bem como a presença de determinados tipos de substância, como restos de proteínas ou de material com elevado poder osmolar, estimulam receptores na mucosa intestinal que, por meio dos circuitos reflexos intramurais (mecano e químico), inibem a atividade gástrica. Esse reflexo é denominado enterogástrico. Ao lado desse mecanismo, hormônios intestinais, como a colecistoquinina (CCK), a secretina e a somatostatina podem contribuir para a supressão dos movimentos e da secreção do estômago. Por meio desse mecanismo, a fase duodenal encerra a participação do estômago na digestão das proteínas, para dar início às etapas digestivas seguintes, que serão estudadas na próxima aula.

A diferença entre a fase cefálica e as demais está na estimulação da mucosa pelo alimento, que não está presente apenas na fase cefálica.

ATIVIDADE



10. Vamos imaginar um experimento, no qual a extremidade de uma sonda acoplada a um balão é posicionada no duodeno. Ao atingir essa região, o balão é, então, insuflado com uma pressão controlada. Acompanhe esta questão reexaminando as **Figuras 16.13 e 16.15**. Que efeitos fisiológicos você esperaria encontrar na secreção de HCl e na de pepsinogênio? Quais as vias envolvidas nesses efeitos? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

Como você pode observar no texto, a distensão da parede duodenal, causada pela insuflação do balão, além de efeitos na motricidade, ainda é capaz de provocar redução das secreções de ácido e de pepsinogênio. A estimulação dos mecanorreceptores duodenais pode agir sobre a secreção do estômago, como você viu, de duas formas: a primeira, envolvendo os plexos intramurais. Os neurônios intrínsecos inibem as células G e as células enterocromafins, reduzindo a secreção de gastrina e de histamina, respectivamente. Além disso, ocorre liberação de somatostatina pelas células que a produzem (CPS). Esses três efeitos levam à inibição da secreção do estômago na denominada fase duodenal. Trata-se do que chamamos reflexo enterogástrico.

ESTÔMAGO E INTESTINOS UNIDOS PELO BEM COMUM: O FATOR INTRÍNSECO E O FERRO

Além da secreção de ácido clorídrico, as células parietais liberam uma glicoproteína denominada fator intrínseco. Essa substância liga-se à vitamina B12 (cobalamina), proveniente da dieta, e forma um complexo que será absorvido no intestino delgado (íleo). Veja a **Figura 16.16**, para compreender melhor esse processo.

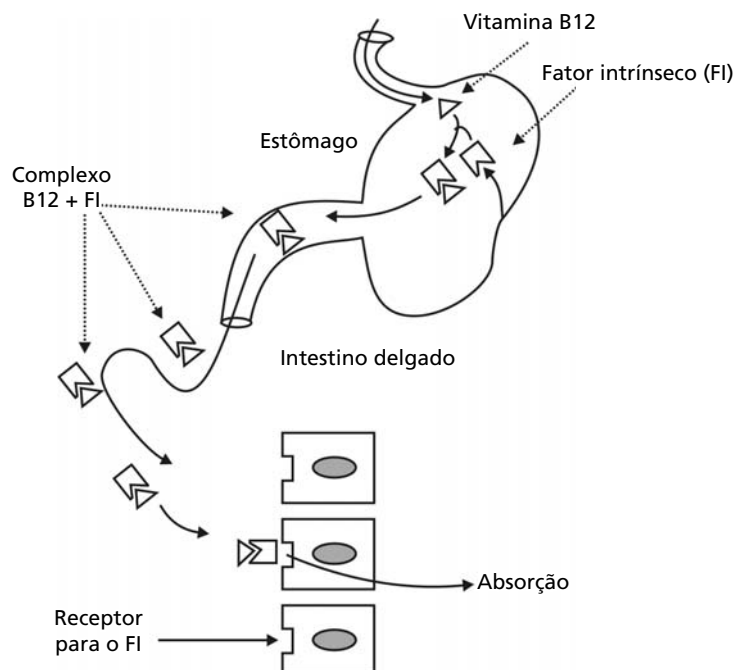


Figura 16.16: Ação do fator intrínseco, produzido pelas células parietais do estômago, na absorção da vitamina B12 de origem alimentar.

A vitamina B12 é de grande importância na produção das hemácias e no metabolismo do sistema nervoso. A avitaminose B12 causa, além de problemas neurológicos, um tipo de anemia chamada perniciosa. Nesse caso, a medula óssea vermelha produz hemácias muito volumosas e imaturas, chamadas megaloblastos (mega = gigante; blastos = células jovens). Daí essa anemia também ser conhecida como megaloblástica. Essa avitaminose pode ser provocada tanto por carência alimentar quanto por ausência do fator intrínseco (FI) no estômago, uma vez que o FI é essencial na absorção intestinal da vitamina B12, embora não atue diretamente na produção de hemácias. Existem gastrites nas quais ocorre expressiva redução do número de células parietais, levando a esse quadro anêmico.

Vamos examinar outra parceria do estômago. Como você já estudou na aula sobre o sangue, o sucesso da atividade da hemoglobina no transporte de oxigênio depende, dentre outros fatores, da presença de ferro em sua molécula (na poção heme). É nesse sítio que será fixado o oxigênio captado nos pulmões. Mas o que tem a ver o ferro com o estômago? A explicação é muito simples. Acompanhe a **Figura 16.17**.

Embora o ferro originado da dieta seja absorvido pela mucosa do intestino delgado, esse íon chega ao estômago na forma de Fe^{3+} (férico) e, para ser absorvido pela mucosa intestinal, deverá ser reduzido para Fe^{2+} (ferroso). A maior parte do ferro proveniente da dieta está sob a forma Fe^{3+} (férica). Essa redução depende da ação do ácido clorídrico. Assim, na ausência da ação do ácido, a hemoglobina produzida apresentará reduzido teor de ferro em sua molécula, comprometendo o transporte de oxigênio. Esse tipo de anemia é conhecido como ferropriva (priva = privação) ou ferropênica (pênica = redução). Esse é mais um serviço de utilidade orgânica do nosso estômago.

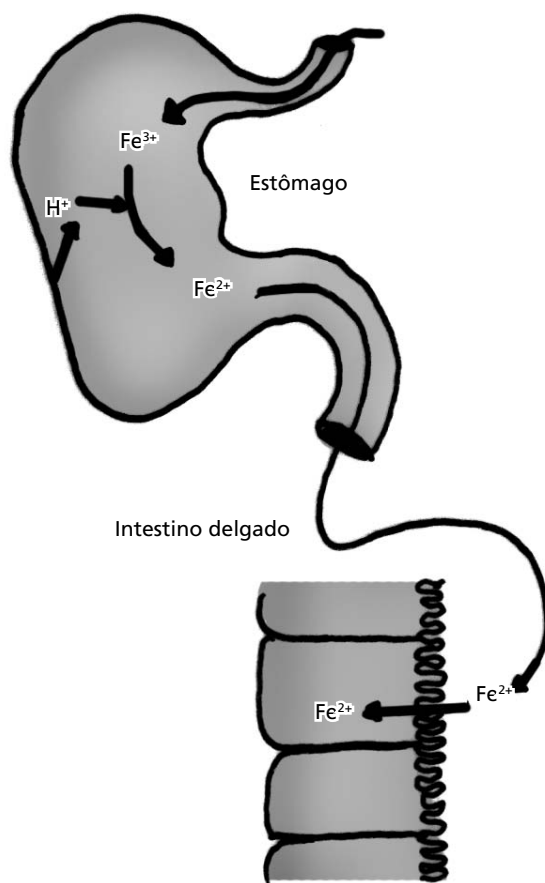


Figura 16.17: Esquema da ação da secreção do ácido clorídrico pelas células parietais do estômago na absorção do ferro alimentar.

ATIVIDADE



11. Estudos mostraram a presença de quadros de anemia em pacientes que tiveram uma grande parte do estômago removida no tratamento de úlceras ou de câncer. Existem duas explicações para as anemias, que você estudou no texto. Por que motivos tais pacientes devem ter apresentado o quadro anêmico? Que tipo de células deve ter sido removido em grande quantidade, para que esses quadros anêmicos se instalassem? Qual a relação dessa célula com a anemia? Você acha que a administração de um suplemento vitamínico, por via oral, na forma de cápsulas ou de líquidos, poderia reverter esses quadros anêmicos? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

A anemia que acompanha as cirurgias de retirada de partes do estômago está ligada a dois fatores que você estudou no texto: o primeiro deve-se à redução da absorção da vitamina B12 e, o segundo, à diminuição da absorção do ferro. A vitamina B12 e o ferro são essenciais na maturação e na atividade das hemácias. Assim, haverá uma redução da qualidade das hemácias produzidas na medula óssea de tais pacientes, caracterizando o quadro anêmico. O aparecimento desses dois tipos de anemia deve-se à redução do número de células parietais do estômago. Como foi visto, a célula parietal secreta o ácido clorídrico, que é fundamental para a redução do ferro proveniente dos alimentos, da forma férrica para a forma ferrosa. Sob esta forma, ele poderá ser absorvido pela mucosa do intestino delgado. A célula parietal secreta ainda o fator intrínseco, fundamental na absorção intestinal da vitamina B12. O tratamento desses tipos de anemia, a partir do uso de medicamentos por via oral, é indicado em caso de deficiência de absorção de ferro, administrando-se aos pacientes esse íon diretamente na forma ferrosa (Fe^{2+}). O uso de vitamina B12 por via oral não resolveria o problema da anemia perniciosa, pois faltaria o fator intrínseco. Nesses casos, emprega-se a via injetável, eliminando-se a necessidade de absorção intestinal.

VENDO O ALIMENTO PASSAR CANTANDO COISAS DE AMOR: A ABSORÇÃO GÁSTRICA

Todo o esforço do estômago para a digestão de proteínas não é recompensado pela absorção de nutrientes na mucosa gástrica. Guarde essa informação no seu quadro de avisos: a mucosa do estômago não absorve alimentos!

O estômago absorve apenas uma pequena quantidade de água, de eletrólitos, de álcool e de algumas drogas lipossolúveis, incluindo a aspirina e outras substâncias antiinflamatórias. Você vai estudar a absorção mais eficiente na aula sobre os segmentos intestinais.

ATIVIDADE



12. Vamos examinar duas afirmações e saber se ambas estão corretas: na afirmação A, pode-se dizer que a mucosa do estômago não absorve nutrientes; na afirmação B, dizemos que a mucosa do estômago não participa da absorção de nutrientes. As duas estão corretas ou apenas uma é verdadeira? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

Como você deve ter percebido, apenas a primeira afirmação é verdadeira. Realmente, a mucosa do estômago não absorve nutrientes, mas apenas água, eletrólitos, medicamentos e álcool. Mas onde está o erro da segunda afirmação? Em verdade, a mucosa do estômago participa da absorção de nutrientes. Ao secretar o fator intrínseco e o HCl, ela participa da absorção intestinal da vitamina B12 e do ferro. E ainda mais: a pepsina, digerindo as proteínas da dieta, colabora na absorção intestinal de aminoácidos e de peptídeos. Veja como a inclusão de um verbo (participa), numa frase, pode fazer diferença entre o falso e o verdadeiro! Vamos seguir adiante no nosso estudo.

As funções metabólicas das células secretoras, a grande atividade muscular e a atividade de absorção exigem que o estômago seja provido de uma rica rede de vasos sanguíneos, como se pode ver nas Figuras 16.18.a e b.

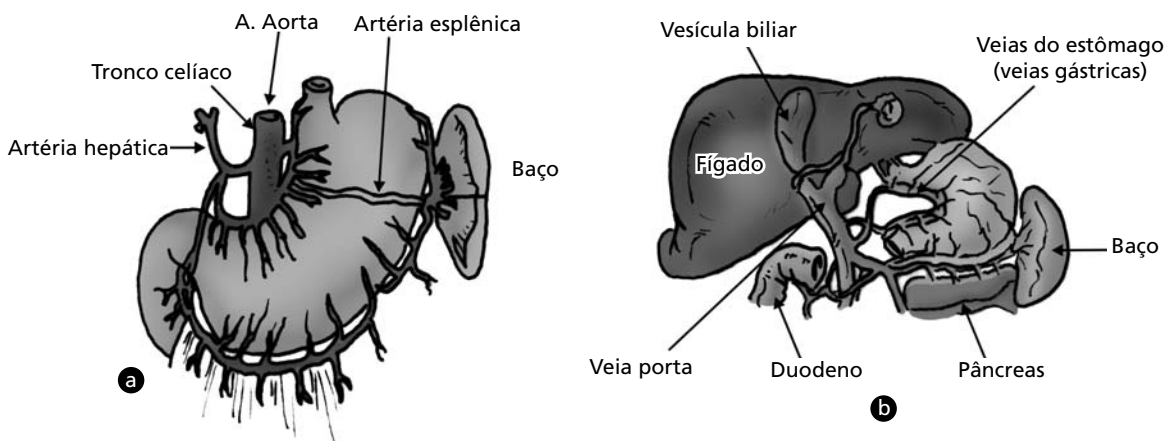


Figura 16.18: Esquemas mostrando a vascularização arterial (a) e venosa (b).

Observe que a vascularização arterial do estômago provém da artéria aorta, por meio de um ramo denominado tronco celíaco. Esse tronco emite ramos para o fígado (hepático), o baço (esplênico) e inúmeras artérias. Devido a essa grande quantidade de artérias, as lesões do estômago, invariavelmente, sangram em abundância.

A drenagem venosa do estômago é feita em direção à veia porta hepática, que você já estudou na Aula 10. Assim, as substâncias absorvidas pelo estômago serão levadas, pela veia porta, para o interior do fígado. Essa drenagem para o fígado tem grande importância, neste caso, devido à absorção de medicamentos já referida, uma vez que as células hepáticas têm, dentre suas amplas funções, a detoxicação de medicamentos, ou seja, a remoção de parte de sua atividade farmacológica. Essa questão será abordada em outra aula, mais adiante, no curso.

O ESTÔMAGO E A SACIEDADE

Você deve se lembrar do hipotálamo, quando estudou o sistema nervoso no curso de Corpo Humano I. Pois bem, o hipotálamo é um centro que regula a função de vários órgãos e sistemas. Lembra-se dos centros da fome e da saciedade? O hipotálamo, por meio desses centros, regula a ingestão de alimentos. Um dos estímulos mais importantes para

ativar o centro da fome é o jejum, quando os níveis de glicose do sangue estão baixos. O centro da saciedade é ativado pela ingestão de alimentos. Uma das vias que inibem o centro da fome e, conseqüentemente, estimulam a saciedade, é a distensão do estômago. Estudos experimentais, usando balões de borracha insuflados no interior do estômago, provocam ativação do centro da saciedade, e desativação do centro da fome por meio das vias aferentes vagais que, estimuladas por receptores mecânicos na mucosa gástrica, ascendem até o hipotálamo. Contudo, têm sido documentadas as ações de hormônios entéricos – como a CCK – na indução da saciedade.



Algumas pessoas portadoras de obesidade mórbida, ou seja, aumento muito grande de peso corporal, têm a saúde muito afetada, uma vez que não conseguem um controle de peso por meio de dietas ou de medicamentos. Tais pessoas podem ser ajudadas pelas chamadas cirurgias bariátricas (*barus*, do grego = peso).

Um dos métodos para o tratamento cirúrgico da obesidade mórbida é a colocação de um grampo cirúrgico para reduzir a cavidade do estômago. Como você já percebeu, uma cavidade menor recebe um volume menor de alimentos e distende-se quase imediatamente, fazendo com que o centro da fome seja desativado (e o da saciedade ativado) no hipotálamo.

É claro que também é possível reduzir o tamanho do estômago, removendo uma parte do corpo gástrico, embora esta técnica tenha o inconveniente de provocar mudança anatômica permanente, enquanto o grampo pode ser retirado, assim que o paciente atingir o peso desejado.

Atualmente, utiliza-se o denominado Índice de Massa Corporal (IMC) para determinar que pessoas estão com o peso dentro dos limites da normalidade, com sobrepeso ou obesas. Esse índice é calculado pela razão: $\text{peso(Kg)}/\text{altura}^2(\text{m})$. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece os seguintes valores do IMC, no **Quadro 16.2**:

Quadro 16.2: Índices de Massa Corporal em Adultos

Condição	Adultos
Abaixo do peso	abaixo de 18,5
Peso normal	entre 18,5 e 25
Acima do peso (sobrepeso)	entre 25 e 30
Obeso	acima de 30

Adaptado do site: <http://www.copacabamarunners.net/imc.html>.

Embora esse índice não seja rigorosamente preciso, pois não pode ser aplicado em pessoas muito musculosas nem em crianças, ele é preconizado pela sua facilidade de execução. Pode sofrer, ainda, a influência de padrões populacionais.

ATIVIDADE



13. Granstrom e Backman, em 1985, publicaram o resultado de um experimento, na revista *Acta Chirurgica Scandinavica*: mediram a distensão máxima tolerada do estômago, com o uso de um balão posicionado no interior da cavidade gástrica, em 16 pacientes obesos e em 11 voluntários com peso normal. O volume máximo tolerado (em valores médios) foi significativamente maior em indivíduos obesos. O volume no qual a sensação de saciedade aparecia foi bem maior no grupo de obesos. As pressões aplicadas foram, contudo, semelhantes em ambos os grupos. Como você explicaria a sensação de saciedade em relação ao balão insuflado, em ambos os grupos? Como você interpretaria as diferenças entre os dois grupos?

RESPOSTA COMENTADA

O balão insuflado no interior do estômago estimula os mecanorreceptores da mucosa do estômago que, por sua vez, ativam neurônios aferentes dos nervos vagos. Esses neurônios levam a informação ao hipotálamo, ativando o centro da saciedade e inibindo o centro da fome. Dessa forma, o indivíduo fica temporariamente saciado. É exatamente isso que ocorre com o alimento ao preencher o estômago. Você já deve ter concluído que os obesos têm maior capacidade gástrica de acumular volumes do que o grupo-controle (não-obeso), sem que ocorra aumento de pressão. Isso significa que o estômago das pessoas obesas é mais capaz de “ceder” aos volumes acumulados do que o do grupo-controle. Assim, o centro da saciedade, nos obesos, só seria bloqueado com volumes maiores. Não se trata, portanto, de um estímulo de pressão, pois as pressões foram semelhantes, mas de aumento de volume (estiramento), no qual o estômago cedeu mais ou menos.

A RESPEITO DE NÁUSEAS E DE VÔMITOS

Atendendo a inúmeros pedidos, vamos tecer nesta aula, para você, algumas considerações sobre náusea e vômito. Não se trata de doenças, mas de sintomas provocados por diversas causas, como infecções, envenenamento, movimentos do corpo, alimentação excessiva, lesões ou doenças cerebrais e enxaqueca.

Náusea é um desconforto do estômago que, com frequência, vem seguido de vômito. Vomitar é um ato voluntário ou involuntário que possibilita eliminar, pela boca (ou pelo nariz), o conteúdo do estômago. Alguns estímulos podem provocar o vômito, como informações originadas do estômago ou dos intestinos (bactérias, vírus, drogas), do órgão vestibular (labirinto) e do encéfalo (doenças, traumatismos, tumores e dores de cabeça). Pode ainda estar ligado a estímulos que nos chegam pela visão ou pelo olfato, ou, ainda, devido ao estresse emocional.

Algumas terapias podem provocar vômitos, como aquelas empregadas no tratamento do câncer (radioterapia, quimioterapia). A colocação de objetos na faringe (garganta), como abaixadores de língua, e crises de tosse podem ser estímulos importantes em algumas pessoas.

Mulheres, no primeiro trimestre da gravidez, podem experimentar episódios de náuseas e vômitos, comumente referidos como **HIPEREMESE** gravídica. As causas ainda não estão bem estabelecidas.

Mas que problemas o vômito pode causar? A perda significativa de líquidos e de eletrólitos pela boca podem levar a um quadro de desidratação e de alterações na composição eletrolítica do organismo. O suco gástrico, passando variadas vezes pelo esôfago, no ato de vomitar frequentemente, pode provocar lesões na mucosa esofágica.

Na mecânica do vômito, ocorrem contração da musculatura duodenal e gástrica, relaxamento dos esfíncteres, aumento da salivação e contração dos músculos da parede abdominal. Além disso, é claro, há sinais de esforço cardiovascular, como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.

O centro do vômito está situado na formação reticular do tronco encefálico e é diretamente estimulado por sinais que chegam de várias partes do corpo.

EMESE

Refere-se a vômito. Um medicamento antiemético bloqueia o vômito. Assim, hiperemese está relacionada a uma exacerbação no ato de vomitar. Algumas tribos indígenas usam ervas com propriedades eméticas, na preparação dos guerreiros, com o objetivo de provocar uma catarse, ou seja, de purgar (eliminar) fluidos negativos pelo vômito.

Existe uma condição na qual as pessoas apresentam, periodicamente, uma compulsão para ingerir grande quantidade de alimentos em curto espaço de tempo e, em seguida, lançam mão de estímulos que provocam vômitos, para que o alimento não seja incorporado ao organismo e elas não engordem. Estamos falando de um distúrbio conhecido como bulimia. Esse quadro parece estar ligado a alterações psíquicas.

ATIVIDADE



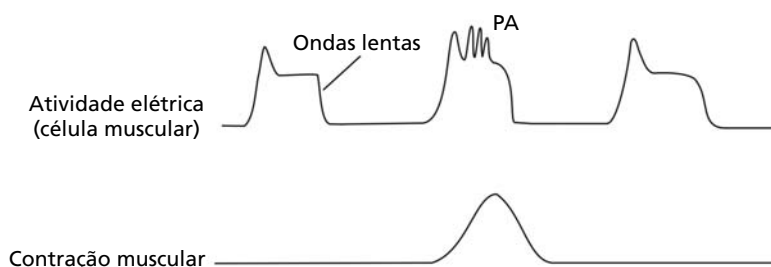
14. Conta-se que, na Roma antiga, sempre havia um grande vaso de porcelana em um aposento isolado, nas grandes residências; era denominado vomitório, e sua função era permitir que as pessoas recolhessem os alimentos ejetados pelo vômito provocado após as grandes refeições. Assim, elas poderiam retornar aos seus lugares e continuar comendo, em uma verdadeira orgia alimentar. A despeito da veracidade ou não desse hábito, como você explicaria que uma pessoa, após esvaziar o estômago, pelo vômito, pudesse retomar o apetite, considerando o controle da fome e da saciedade no cérebro?

RESPOSTA COMENTADA

Se o vômito viesse acompanhado de náuseas (enjôo), seria pouco provável que algum romano se atrevesse a degustar o restante da carne de porco, mesmo recheada com nozes e mel. Mas como o vômito era induzido, talvez pela técnica requintada do dedo introduzido na faringe, esse ato esvaziaria o estômago, e sinais neurais seriam enviados ao hipotálamo, liberando novamente o centro da fome e o acesso ao restante do pernil. Você achou isso estranho? Mas lembre-se de que essa prática era considerada muito sofisticada!

ATIVIDADES FINAIS

1. Examine os registros, na figura (*) a seguir, e observe a presença de ondas lentas, de potenciais de ação (PA) e de contração muscular lisa gastrointestinal (tensão). Como você associaria esses fenômenos elétricos aos fenômenos mecânicos (contração)?



(*) Na figura superior (ondas elétricas), a escala vertical é de voltagem (mV); na figura inferior (contração), a escala vertical está em N (newtons). A escala horizontal é de tempo (ms).

RESPOSTA COMENTADA

A atividade mecânica, isto é, a contração das fibras musculares da parede do estômago, é estimulada pelos potenciais de ação que percorrem a membrana dessas fibras musculares. Mas de onde vêm esses potenciais de ação? Como você pôde analisar na aula, os potenciais de ação são produzidos a partir das ondas lentas geradas pelas células intersticiais do plexo intramural, que mostram oscilações espontâneas do seu potencial de membrana. Quando o potencial elétrico dessas células atinge um determinado valor limiar (veja a figura), dispara uma salva de potenciais de ação nas fibras musculares e, daí, ocorrem as contrações. Mas lembre-se de que, no estômago, poderão ocorrer contrações musculares sem os potenciais de ação.

2. A atropina (*atropa beladonna*) é uma substância alcalóide encontrada em algumas plantas. Tem a propriedade de bloquear os receptores colinérgicos das células musculares lisas (droga anticolinérgica), impedindo, portanto, a ação da acetilcolina. Vários medicamentos empregam essa substância. Que efeito a atropina deverá apresentar na produção das ondas lentas e nos potenciais de ação das fibras musculares do estômago? Qual é o efeito no esvaziamento gástrico? E o que essa substância poderia provocar nas secreções de ácido e de pepsinogênio? Seria interessante administrar atropina imediatamente antes das refeições? Justifique as suas respostas.

RESPOSTA COMENTADA

A atropina não altera as ondas lentas, uma vez que essa atividade elétrica é produzida por uma atividade local das células intersticiais e nada tem a ver com a acetilcolina. Como os potenciais de ação (PAs) são produzidos a partir das ondas lentas, da mesma forma, a atropina não bloqueia esses potenciais. Contudo, conforme você estudou, a acetilcolina liberada pelas terminações nervosas extrínsecas e intrínsecas pode aumentar a amplitude e a frequência de disparo dos PAs e, nessa situação, a atropina impediria esses efeitos. O esvaziamento do estômago será inibido, uma vez que a acetilcolina estimula o aumento da força de contração do estômago, agindo nas características referidas dos PAs. Da mesma forma, a atividade secretora das células parietais (ácido) e principais (pepsinogênio) será inibida pela atropina, já que essas secreções são estimuladas pela inervação colinérgica. Assim, haverá redução da motilidade do estômago na produção de ácido e de enzima digestiva, o que desaconselha o uso dessa substância durante as refeições.

3. Suponha que administrássemos duas refeições-teste a um grupo de voluntários sadios; a primeira refeição constasse de 300mL de água com açúcar e, a segunda, de 300mL de uma mistura com elevado teor de lipídios. Usaríamos um marcador com substâncias radioativas (radioisótopos), sem riscos para os voluntários, que nos indicariam as taxas de esvaziamento gástrico em cada caso. Qual é a sua expectativa em relação ao ritmo de esvaziamento gástrico em cada um dos casos? Explique por que houve diferença. Por que a preocupação da padronização do volume (300mL) em ambos os casos?

RESPOSTA COMENTADA

Eu jamais duvidei de que você acertaria plenamente estas questões. Como você sabe, assim que o estômago impulsiona uma pequena amostra do seu conteúdo para o duodeno, ocorre estimulação da mucosa duodenal que, neste caso, não é mecânica, mas química. A água açucarada passará livremente para o duodeno, abandonando o estômago em um tempo relativamente curto. No caso do lipídio, o comportamento será diferente: uma pequena amostra do conteúdo lipídico do estômago é impulsionado para o duodeno, estimulando quimiorreceptores da mucosa duodenal. Assim, o duodeno liberará a colecistoquinina (CCK), que inibirá a contração e, conseqüentemente, o esvaziamento gástrico, além de bloquear a abertura do piloro. Esse comportamento manterá a mistura lipídica mais tempo no estômago. O uso de mesmos volumes eliminará a possibilidade de um estímulo mecânico (distensão) que, por um outro mecanismo (secretina), também seria capaz de promover a mesma inibição.

4. Examine com cuidado a **Figura 16.13**, e vamos à questão!

Pessoas portadoras de gastrite ou de úlceras no estômago, devido ao aumento da produção de ácido clorídrico, obtêm alguma melhoria da dor em queimação após o uso de um medicamento a base de cimetidina. Essa droga é um potente bloqueador dos receptores H_2 das células parietais. Explique a ação dessa substância na redução da produção do ácido. Descreva a via de estimulação completa que estaria produzindo o estímulo da célula parietal nessas pessoas.

RESPOSTA COMENTADA

Vimos que a gastrina, produzida pelas células G da mucosa gástrica, estimula as células enterocromafins (ECL) a secretar histamina que, por sua vez, estimulará as células parietais na produção de ácido clorídrico. A histamina age nas células parietais, ligando-se a um receptor denominado H_2 . Em algumas pessoas, o ácido está envolvido em lesões da mucosa, especialmente quando os fatores de proteção estão comprometidos. A cimetidina, um bloqueador do receptor H_2 , impedirá a ligação da histamina, bloqueando os seus efeitos no aumento da produção de ácido. É evidente, seguindo o **Figura 16.13**, que existem outras formas de estimulação das células parietais, como a acetilcolina e a ação direta da gastrina, mas a secreção de ácidos será intensamente reduzida.

5. Algumas pessoas, especialmente nos intermináveis almoços de domingo, têm o hábito de ingerir substâncias antiácidas, por contra própria, durante ou após as refeições, na tentativa de “melhorar” a digestão. Baseado no seu conhecimento a respeito da ação da pepsina sobre as proteínas, que efeito você esperaria que ocorresse com a digestão gástrica dessas pessoas?

RESPOSTA COMENTADA

A ingestão de antiácidos eficazes durante as refeições, sob orientação especializada do seu vizinho do segundo andar – ou das propagandas pedagógicas dos programas de televisão – neutraliza o ácido clorídrico do estômago. Como você sabe, o ácido é essencial na ativação da pepsina que, em última análise, atua na digestão das proteínas, principalmente, as de origem animal (leia-se aqui: picanha e filé mignon). Assim, haverá impossibilidade da digestão dessas proteínas, que serão enviadas ao duodeno sem que o processo digestivo gástrico tenha preparado o quimo adequadamente. Se o antiácido “prescrito” for pouco eficaz e não neutralizar o ácido, como a bula promete, você ainda terá alguma chance.

RESUMO

Com a chegada do alimento ao estômago, começa efetivamente a digestão dos nutrientes. O estômago é dotado de uma musculatura lisa capaz de acomodar pressões, misturar e triturar os alimentos e impulsionar o quimo para o duodeno. Mas no intervalo de tempo em que o alimento permanece em sua cavidade, ocorre a digestão das proteínas, promovida pela ação da pepsina, que é ativada pela baixa do pH. Esse ambiente ácido é resultado da secreção de ácido clorídrico pela mucosa gástrica. Na verdade, o estômago não absorve alimentos em sua mucosa, mas, além de preparar as proteínas para uma real absorção intestinal, participa da absorção da vitamina B12 e do ferro proveniente dos alimentos. As atividades motora e secretora do estômago são reguladas em três fases: cefálica, gástrica e duodenal; tal regulação envolve fatores neurogênicos (inervações extrínseca e intrínseca) e hormonais, produzidos pelas próprias células do epitélio digestivo.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, veremos como se organiza e funciona o duodeno, ao receber o alimento proveniente do estômago. É a esse primeiro segmento intestinal que as secreções biliar e pancreática chegam. Por esse motivo, incluiremos um estudo do fígado, das vias biliares e do pâncreas. Espero você lá!

SITES RECOMENDADOS

BROGES, Elizabeth Lage. *Sistema digestivo*. Disponível em: <http://www.icb.ufmg.br/~fib/Seminario%20Gastro/Fisiologia.htm> . Acesso em: 15 dez. 2005.

http://www.cirurgias.hpg.ig.com.br/Esofagite/Anatomia_EED/anatomia_eed.html.

O encontro das águas: a bile e o suco pancreático no duodeno

Metas da aula

- Descrever a organização morfofuncional do duodeno e sua participação no processo digestivo.
- Descrever a produção da bile e do suco pancreático, bem como as suas funções digestivas.
- Caracterizar os mecanismos neuro-hormonais que controlam a motricidade duodenal e as secreções pancreática e biliar.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- descrever as características estruturais do duodeno relativas às suas atividades motoras, secretoras e absorptivas;
- descrever o papel da musculatura duodenal e o controle motor no recebimento do quimo e no tratamento do conteúdo;
- descrever a estrutura interna do fígado e suas relações com o sangue portal e com as vias excretoras;
- descrever a produção, a composição e a excreção da bile, bem como a sua ação no processo digestivo;
- explicar as origens do colesterol e suas formas de transporte no sangue, bem como as suas funções;
- explicar a estrutura do pâncreas exócrino, as enzimas produzidas e como são ativadas;
- descrever a regulação neural e hormonal da motricidade duodenal, da ejeção da bile e da secreção do suco pancreático.

Pré-requisitos

Para compreender bem este tema, você vai necessitar dos conteúdos das Aulas 14, 15 e 16, a fim de entender como o alimento chega até o duodeno e os mecanismos gerais de controle da motilidade e da secreção.

INTRODUÇÃO

Na Aula 16, você estudou a forma e a função do estômago. Músculos que trituram os alimentos, ácidos que fumegam... Há muita atividade e pouca digestão, e quase nenhuma absorção. Entretanto, o estômago, como você viu, é valioso no processo digestivo e na absorção. No final das contas, produz-se o quimo, que abandona a cavidade gástrica em pequenas doses e entra no intestino delgado.

Vamos seguir desse ponto. O intestino delgado consiste em duodeno, jejuno e íleo; é o principal local de digestão e absorção dos alimentos digeridos. Para isso, conta com uma extensão de 4 a 6 metros, aproximadamente.

Nesta aula, vamos nos ocupar apenas com o duodeno: a primeira “estação” do intestino delgado. Na entrada existe a comunicação com o estômago, através do piloro; após fazer algumas curvas fechadas, você estará saindo para a segunda porção do intestino delgado, que é o jejuno. Estudaremos os segmentos jejunal e ileal em outra oportunidade.



A palavra duodeno deriva do grego (*dodekadaktulon*) e significa “doze dedos” (doze polegadas), o que corresponde ao seu comprimento médio.

BOAS-VINDAS AO QUIMO! O DUODENO É A PRÓXIMA PARADA

O duodeno é um segmento relativamente curto, com aproximadamente 20cm de comprimento e situado bem próximo da parede posterior do abdome, junto à coluna vertebral. Vamos examinar a **Figura 17.1** para entender a forma externa e as relações de vizinhança do duodeno.

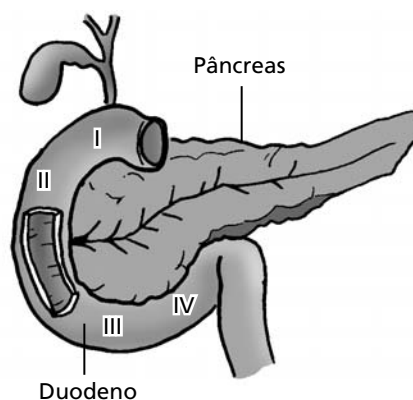
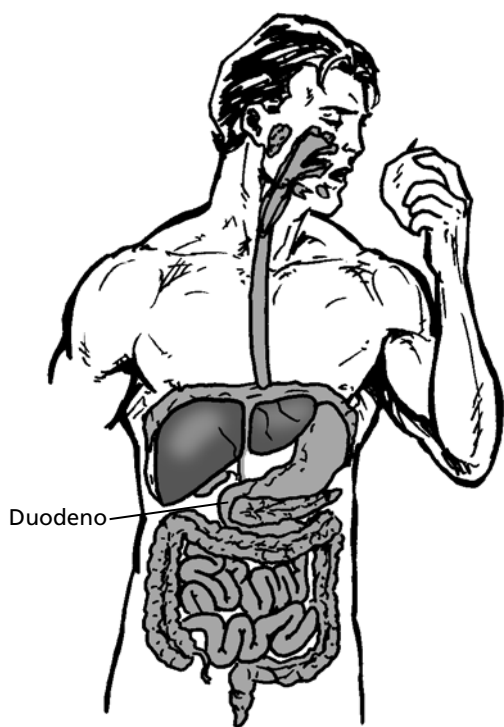


Figura 17.1: Localização do duodeno, sua forma e relação de proximidade com o pâncreas.

O duodeno apresenta um formato em arco que lembra a letra C. No interior desse arco fica situado o pâncreas, com que o duodeno mantém relações anatômicas e funcionais, que veremos mais adiante. Externamente, poderíamos considerar que o duodeno está localizado no espaço entre a extremidade inferior do osso esterno e o umbigo. É dividido em quatro porções: superior (I), descendente (II), horizontal (III) e ascendente (IV).

A estrutura interna do duodeno pode ser observada nas Figuras 17.2 e 17.3.

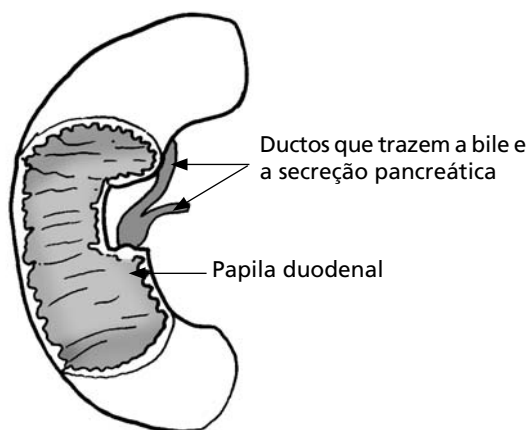


Figura 17.2: Observe a disposição do pregueado da mucosa duodenal, em um esquema da porção descendente do duodeno, no qual foi aberta uma "janela". Podemos observar, ainda, os ductos que trazem a bile e o suco pancreático, projetando-se na luz duodenal como uma papila.

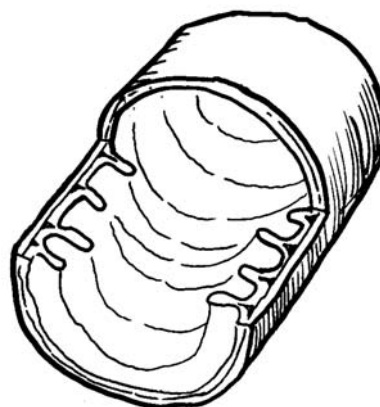
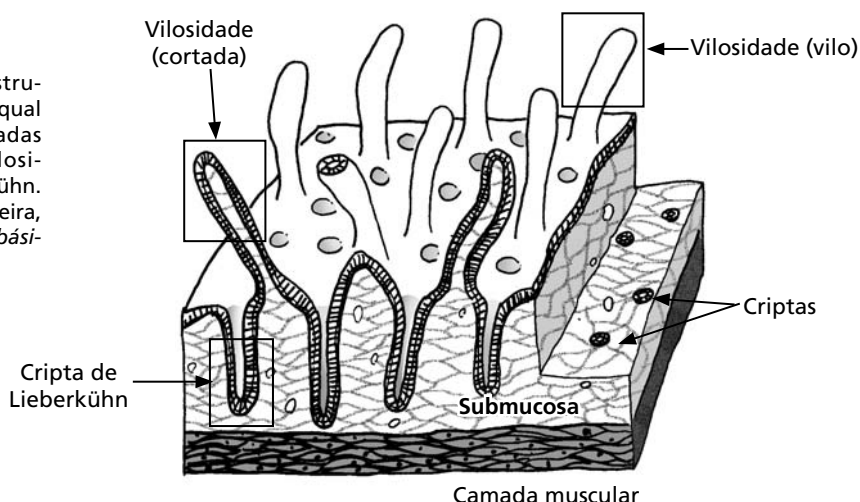


Figura 17.3: Veja, em maior aumento, um esquema de uma secção da parede duodenal, na qual se pode identificar a disposição circular das pregas da mucosa duodenal. Apenas a porção superior (I) não possui este pregueado em sua mucosa, mostrando uma superfície lisa.

Examinando as Figuras 17.2 e 17.3, pode-se observar que, da mesma forma que o estômago (Aula 16), a mucosa duodenal apresenta uma série de desdobramentos que aumentam a superfície de absorção alimentar. Estima-se que essa área seja da ordem de 250m^2 , ou seja, o equivalente a uma quadra de tênis (a quadra de tênis de Wimbledon, na Inglaterra, tem 260m^2). A mucosa possui pregas circulares, conhecidas como válvulas de Kerkring, exceto na porção superior do duodeno (porção I). Essas pregas são formadas por elevações da mucosa e da submucosa, aumentando a área de superfície por um fator de 3 (triplicam a área total).

Vamos analisar a **Figura 17.4**, para conhecer mais detalhes da microestrutura da mucosa duodenal:

Figura 17.4: Esquema da estrutura interna do duodeno, na qual se podem observar as camadas da sua parede, as microvilosidades e as criptas de Lieberkühn. Desenho modificado de Junqueira, L.C., e Carneiro, J. *Histologia básica*. Guanabara Koogan.



LIEBERKÜHN

As criptas duodenais receberam o nome de Lieberkühn, em homenagem a Johann Nathanael Lieberkühn (1711-1756), anatomista alemão que, empregando lentes rudimentares e usando a luz solar refletida (microscópio solar de Lieberkühn), evidenciou as criptas no intestino delgado.

Examinando, com mais detalhes, a mucosa duodenal, vemos que ela é formada por vilos (vilosidades) e criptas (criptas de **LIEBERKÜHN**). Vamos entender melhor essa disposição. Imagine que você está fazendo um passeio turístico em uma área na qual existam elevações (morros, colinas) e depressões (vales, abismos). Assim, ao caminhar, você poderá subir os morros ou descer ao fundo dos vales. As vilosidades seriam os morros, e as criptas representariam os vales. Acabou o passeio, guarde sua máquina fotográfica na mochila e voltemos à aula.

A relação entre os comprimentos da vilosidade e os da cripta é de 3:1 a 5:1, ou seja, a altura das vilosidades é de três a cinco vezes maior do que a profundidade das criptas. Cada vilosidade possui, em média, 1mm de comprimento, e o conjunto (vilosidade e cripta) aumenta cerca de trinta vezes a área de absorção.

Mas que tipos de células encontramos nestas regiões? Examine as **Figuras 17.5 e 17.6**, para conhecer essas células:

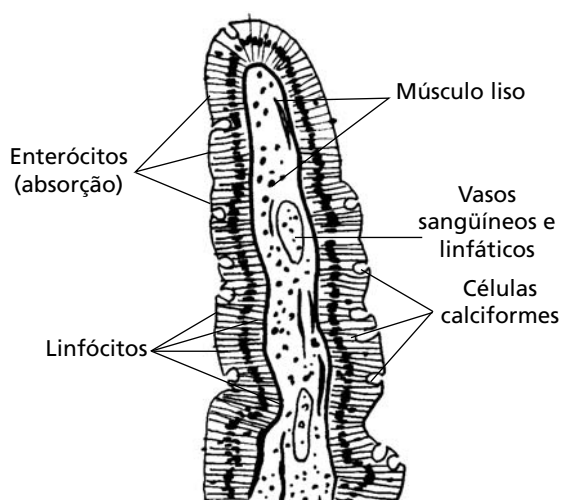


Figura 17.5: Esquema de uma vilosidade duodenal, com as principais células. Observe a existência de vasos (capilares) no eixo central da vilosidade. Estes vasos são essenciais no processo absorptivo. A musculatura lisa age no movimento da vilosidade, auxiliando a absorção de nutrientes.

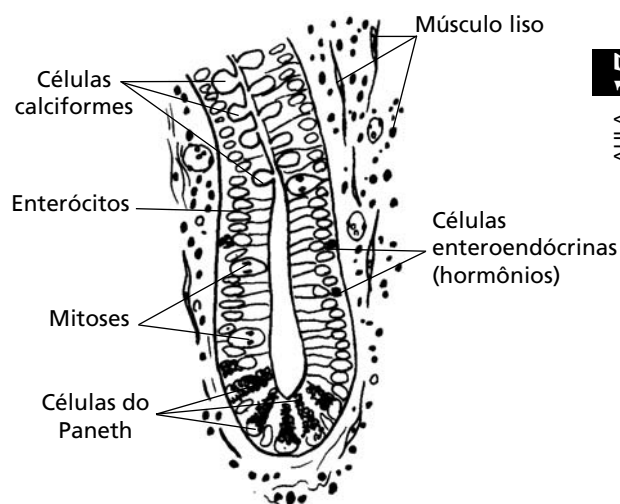


Figura 17.6: Esquema de uma cripta de Lieberkühn, apresentando os seus principais tipos celulares. Observe que, tanto nas vilosidades quanto nas criptas, os enterócitos são os elementos celulares que predominam em número.

Desenhos modificados de Junqueira, L.C., e Carneiro, J. *Histologia básica*. Guanabara Koogan.

O epitélio viloso é do tipo cilíndrico simples com elevado poder absorptivo, graças aos enterócitos (células epiteliais) e às células produtoras de muco (células calciformes). Os enterócitos possuem uma superfície luminal coberta de microvilosidades que, como você já sabe, aumentam a área absorptiva da mucosa, e, neste nível, o aumento na área de absorção pode chegar a seiscentas vezes. Observe a morfologia dos microvilos (microvilosidades) na **Figura 17.7**:

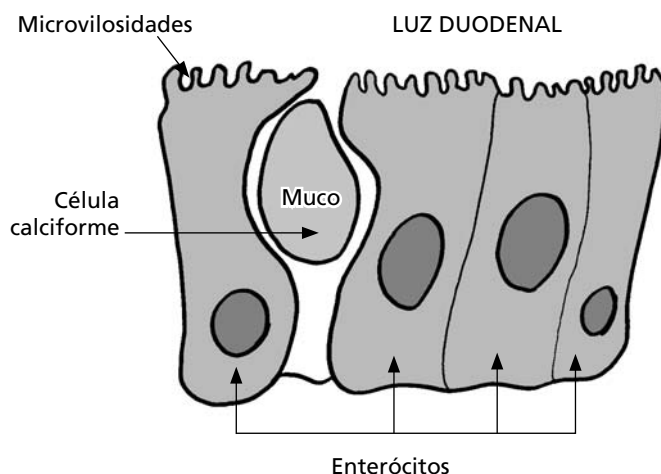


Figura 17.7: Esquema mostrando o arranjo dos enterócitos e sua relação com a célula calciforme, produtora de muco. As microvilosidades presentes na superfície luminal dos enterócitos aumentam a superfície de absorção por um fator de 20.

Uma das funções das criptas de Lieberkühn é a secreção do suco intestinal (cerca de 2 litros por dia), cuja composição é semelhante à do fluido extracelular. As únicas enzimas que podem ser demonstradas no suco intestinal são as enteropeptidases (enteroquinases), que agem na ativação do tripsinogênio convertendo-o à tripsina (uma enzima proteolítica de origem pancreática) e ainda uma pequena quantidade de amilase. Voltaremos, mais tarde, a esta questão.

Um terceiro tipo de célula (Paneth) presente nas criptas está envolvido com a defesa da mucosa contra microorganismos. Quando expostas a bactérias, as células de Paneth secretam uma série de agentes antimicrobianos, no interior da luz das criptas. Existem, ainda, nas paredes das criptas, grupos de células-tronco que são responsáveis pela reposição das células absorptivas e mucoprodutoras.

Células endócrinas (enteroendócrinas) estão presentes, de forma isolada ou formando grupos, e secretam hormônios como a colecistoquinina (CCK) e a gastrina, na circulação sanguínea. Além destes hormônios, ocorre, ainda, a secreção de somatostatina e de secretina, que você já estudou na Aula 16 de Corpo Humano II (Estômago). A lâmina própria de cada vilosidade é ricamente suprida com capilares sanguíneos e linfáticos para o transporte de nutrientes.

A camada muscular da mucosa (músculo liso) possibilita certo grau de movimento às vilosidades, facilitando o fluxo de líquidos através do epitélio. Na submucosa, destacam-se as glândulas de Brünner, que poderão ser vistas na **Figura 17.8**. Seus ductos excretórios abrem-se no interior das criptas.

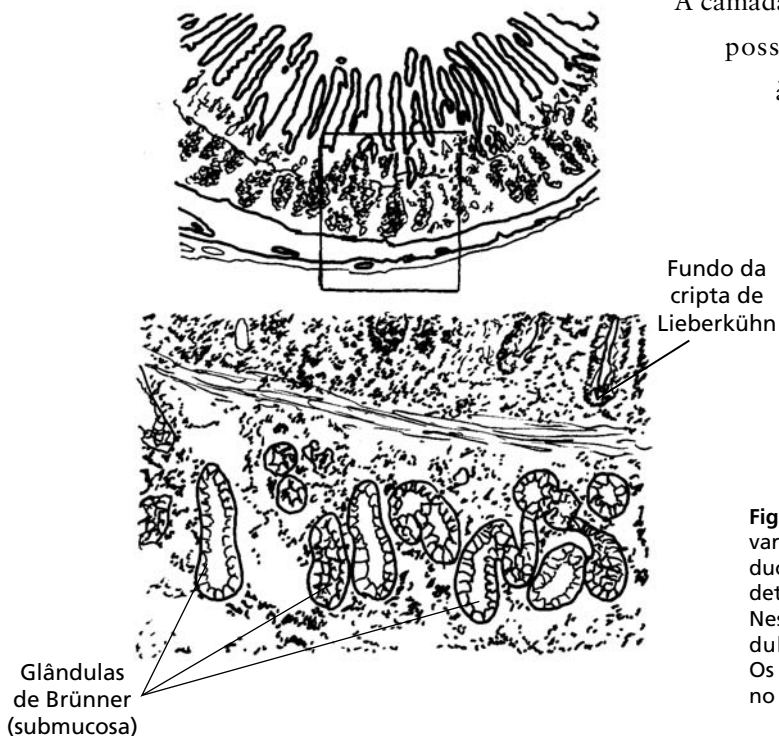


Figura 17.8: Na figura superior, podemos observar parte de um corte transversal na parede do duodeno, no qual destacamos (no quadro) um detalhe que foi ampliado na imagem inferior. Neste aumento, podemos evidenciar as glândulas de Brünner na submucosa duodenal. Os ductos excretórios dessas glândulas se abrem no fundo das criptas.

Essas glândulas de Brünner são exclusivas do duodeno. São especialmente abundantes em sua porção superior e menos proeminentes na porção descendente, não sendo observadas nas demais porções. Elas secretam um tipo de muco alcalino que auxilia na neutralização do conteúdo ácido do quimo.

ATIVIDADE



1. Como você pôde observar, na morfologia do duodeno a mucosa mostra todas as características indispensáveis à absorção de nutrientes. Contudo, a absorção duodenal é muito pequena e, praticamente, todo o processo absorptivo será efetivamente conduzido no jejuno e no íleo. Então, especifique as características na mucosa duodenal que dariam suporte ao processo absorptivo e, em segundo lugar, responda por que razão a absorção de nutrientes é pouco intensa neste segmento, a despeito destas características presente.

RESPOSTA COMENTADA

O poder absorptivo do duodeno pode ser caracterizado, em primeiro lugar, pela existência de um epitélio simples revestindo a mucosa. Em segundo lugar, pela presença de um rico pregueado mucoso. Em um segundo nível, vemos uma grande extensão de microvilos e de criptas que ampliam cerca de trinta vezes a área de superfície. Finalmente, a presença de microvilos na superfície das células de revestimento amplia cerca de seiscentas vezes essa área de absorção. Mas, a despeito dessa área, a absorção de nutrientes do duodeno é muito pequena. O principal transporte, neste nível, é de água e de eletrólitos. A razão disso é muito simples: no pequeno comprimento do segmento duodenal, ou seja, 20cm de tubo intestinal, a digestão e a absorção ficam reduzidas, devido à rápida passagem do conteúdo luminal. Não se esqueça, portanto, de que o comprimento do tubo digestivo é um fator essencial da absorção.

LIMPANDO A CASA, MISTURANDO E IMPULSIONANDO: MÚSCULOS EM AÇÃO

A musculatura do duodeno age na mistura do quimo com a bile e com o suco pancreático. No período interdigestivo, quando a luz duodenal está desprovida de alimento, existe uma onda de contração

MOTILINA

Peptídeo secretado pelas células enteroendócrinas, na mucosa dos segmentos mais proximais do intestino.

que se propaga por todo o intestino delgado e que é conhecida como Complexo Motor Migratório (CMM). Mas, como esta onda é produzida e para que serve? Acredita-se que esta atividade eletromecânica seja produzida pela ação de um peptídeo conhecido como **MOTILINA**, agindo sobre os neurônios colinérgicos intrínsecos e promovendo a liberação da acetilcolina. Este CMM se repete em intervalos de noventa minutos. A ingestão de alimentos inibe a geração desta onda. A função do CMM parece estar relacionada com a “limpeza” do intestino de restos alimentares não digeridos de refeições anteriores (*housekeeping contractions* = “contrações para manter a casa limpa”). De que forma a secreção de motilina é controlada ainda é uma questão aberta, mas os dados atuais indicam que o pH alcalino do duodeno estimularia a sua liberação.

ATIVIDADE



2. Considerando o que estudou na Aula 12 (Estômago) e o que aprendeu agora, como você diferenciaria o CMM das ondas lentas (ritmo elétrico básico)? Em outras palavras, quais as semelhanças entre estes dois fenômenos? E quais as diferenças? Os mecanismos de produção de ambas são semelhantes? E ainda mais, qual o efeito da atropina (bloqueador da ação da acetilcolina) sobre o CMM? Explique tudo isso.

RESPOSTA COMENTADA

O que as ondas lentas e o CCM têm em comum? Em ambos os casos há uma periodicidade em ambas, isto é, existe uma duração regular entre uma onda e a seguinte, e, além do mais, ambas percorrem um determinado segmento do tubo digestivo do segmento proximal para o distal. Ainda mais, a entrada de alimentos no estômago abole tanto as ondas lentas quanto o CMM. Mas as semelhanças terminam aí! As ondas lentas são produzidas pela atividade das células marca-passo do estômago, enquanto o CMM é gerado, possivelmente, pela ação da motilina, agindo sobre os neurônios intramurais. As ondas lentas são produzidas em um ritmo de três a cinco ondas por minuto, ao passo que o CMM se repete em intervalos de noventa minutos. E, finalmente, o CMM produz ondas de contração mais vigorosas do que as produzidas pelas ondas lentas.

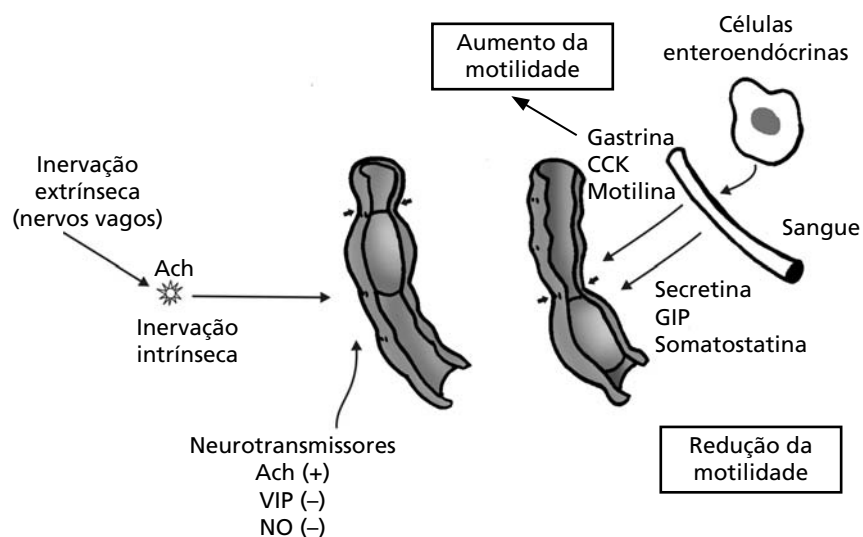
Durante as refeições, quando o quimo está presente no duodeno, dois tipos de movimento são observados: as contrações de segmentação e o peristaltismo, que agem na mistura, na trituração e na progressão do bolo alimentar na direção do jejuno.

A motilidade do duodeno é controlada por sinais excitatórios e inibitórios do sistema nervoso entérico que regula a atividade da inervação extrínseca. Além disso, existe a participação dos hormônios gastrointestinais no controle da motricidade duodenal. Os movimentos peristálticos do duodeno são regulados por reflexos, gerados a partir da distensão do estômago que, ativando mecanorreceptores da mucosa, transmitem uma onda de contração regulada pelo plexo mioentérico.

Estudos têm revelado que os sinais inibitórios que a inervação intrínseca imprime à musculatura duodenal são mediados pelo óxido nítrico (NO) e pelo VIP.

Como referimos, além da ação do sistema nervoso autônomo (acetilcolina), a motilidade duodenal é regulada pela ação de hormônios gastrointestinais excitadores como a gastrina, a colecistoquinina (CCK) e a motilina. Em contrapartida, a secretina, o **GIP** e a somatostatina inibem a atividade motora intestinal. Além do controle da musculatura do duodeno, os hormônios entéricos agem na regulação da musculatura do estômago, como você estudou na Aula 16 de Corpo Humano II.

Na **Figura 17.9**, podemos observar um resumo dos fatores neurais e endócrinos que agem na motilidade intestinal:



GIP

Gastric Inhibitory Peptide (GIP), ou peptídio inibidor do estômago, é um membro da família da secretina. Ele inibe a motilidade gastrointestinal e a secreção de HCl. Foi, inicialmente, conhecido como enterogastrona. É secretado pelas células enteroendócrinas nas primeiras porções do intestino delgado.

Figura 17.9: Resumo do controle neural e hormonal da motilidade duodenal.



ATIVIDADE

3. Para cumprir esta atividade você deverá rever parte da Aula 16 (Estômago), especialmente a respeito da ação do duodeno no controle do esvaziamento gástrico. Como você pôde observar, neste texto, a musculatura duodenal tem um papel importante no recebimento do quimo, na sua mistura com as enzimas e, finalmente, na progressão do conteúdo em direção ao jejuno. Contudo, a motricidade duodenal é sincronizada com a do estômago. Assim, de que forma a chegada do quimo do duodeno é capaz de estimular ou de inibir o esvaziamento gástrico? Qual a importância do duodeno, por exemplo, no retardo da entrada do quimo em sua cavidade?

RESPOSTA COMENTADA

Quando o quimo é enviado ao duodeno, ele produz estímulos mecânicos (distensão) e químicos (osmolaridade e acidez). Tais estímulos são captados por receptores da mucosa duodenal e, assim, sinais serão enviados ao estômago. Esta é a base do reflexo enterogástrico, que você estudou na Aula 12 de Corpo Humano II. Estas ações reflexas envolvem a presença de neurônios inibidores da musculatura gástrica. Além disso, hormônios intestinais como a colecistoquinina (CCK), a secretina e a somatostatina podem contribuir para a supressão dos movimentos do estômago. Assim, o duodeno é capaz de controlar o esvaziamento do estômago, permitindo que pequenas doses de quimo sejam oferecidas para que haja um tempo hábil de controle osmolar e de neutralização do HCl, pela ação da secreção alcalina duodenal. Retorne à Aula 12 e reveja este tipo de controle.

ACENDENDO OS REFLETORES NO DUODENO

A função primária do duodeno é neutralizar a acidez e a osmolaridade do quimo, proveniente do estômago. A neutralização da acidez é possível graças à ação da secreção das glândulas de Brünner e à secreção de bicarbonato de sódio pelo pâncreas, na luz duodenal.

A mucosa do duodeno não possui mecanismos de proteção contra o HCl, como você estudou no estômago. Assim, caso a neutralização no pH seja insatisfatória ou a quantidade de ácido esteja muito elevada, poderão surgir lesões ulcerosas no duodeno (úlceras pépticas). Da mesma forma, caso o conteúdo alcalino duodenal reflua para o interior do estômago (falha no piloro), haverá um quadro inflamatório, conhecido como gastrite alcalina.

A entrada do quimo no duodeno provoca um aumento da pressão osmótica. As macromoléculas presentes em sua composição produzem um aumento da osmolaridade local, atraindo água para a luz duodenal. Quando a digestão vai se completando e as moléculas (glicose, maltose, aminoácidos) vão sendo absorvidas, reduz-se a osmolaridade luminal, e assim a água será reabsorvida para o sangue. A lentidão do esvaziamento gástrico possibilita que a correção da osmolaridade e do pH ácido seja mais eficiente.



Nos casos em que o esvaziamento gástrico é muito rápido, como ocorre quando o piloro (esfíncter) perde a sua função, a correção da osmolaridade duodenal exige uma rápida e intensa secreção de água, o que pode trazer problemas para as pessoas nestas condições, como mal-estar e desmaios.

Embora um número relativamente grande de enzimas digestivas seja lançado no duodeno, a digestão e, conseqüentemente, a absorção vão ocorrendo à medida que o conteúdo for progredindo em toda extensão do intestino delgado. Como o duodeno é um segmento curto, esses processos são incompletos neste nível.

Então, vamos organizar o que sabemos até agora: o duodeno recebe o quimo do estômago, a bile (produzida no fígado) e as enzimas pancreáticas. Tudo isto é misturado pela atividade motora do duodeno. Claro, você já sabia, desde a Aula 14 de Corpo Humano II, que na parede duodenal existem duas camadas de músculo liso: longitudinal e circular; e, agora, vimos que a atividade motora é coordenada pela ação de neurônios e de hormônios produzidos pelas próprias células da mucosa intestinal. Assim, vamos examinar, com mais detalhes, o que ocorre no duodeno para que o quimo sofra um tratamento enzimático, considerando as secreções que são lançadas em sua cavidade e de que forma elas interagem com o conteúdo.

O ENCONTRO DAS ÁGUAS: A BILE E O SUCO PANCREÁTICO

Ao analisar com mais detalhes a superfície interna do duodeno, vemos algo novo. Na porção descendente, na face côncava do arco duodenal, encontramos uma papila, ou seja, uma pequena elevação, na qual, se ampliássemos com uma lupa, veríamos que existe um orifício no qual deságua um conduto: o duto hepatopancreático. Você pode ver essa papila reexaminando a **Figura 17.2**. Este ducto é responsável

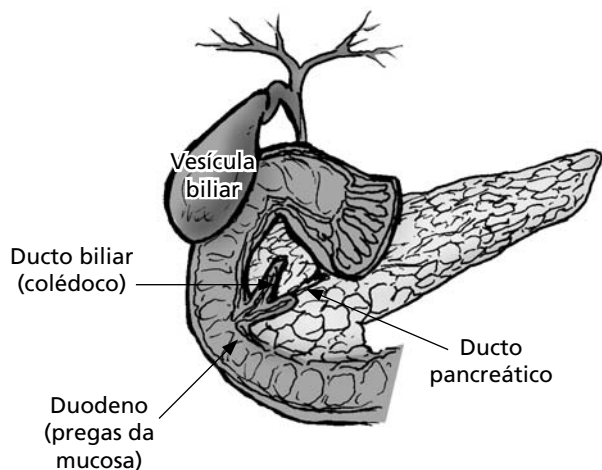


Figura 17.10: Podemos observar o duodeno aberto e, em sua porção descendente, desembocam dois ductos: colédoco (trazendo a bile) e pancreático principal (suco pancreático). Antes de penetrar na parede duodenal, estes ductos se unem em um ducto comum conhecido como hepatopancreático.

pela chegada da bile, oriunda da vesícula biliar, e das enzimas provenientes do pâncreas (suco pancreático). Estas duas secreções são lançadas na luz duodenal para agir sobre os alimentos. Veja a chegada dos ductos biliares (colédoco e pancreático) na segunda porção do duodeno, na **Figura 17.10**.

Como a bile e o suco pancreático chegam ao duodeno para exercer atividade digestiva, vamos examinar de onde vem cada um deles. Em primeiro lugar, vamos examinar como a bile é produzida e de que forma ela atinge a luz duodenal. A bile é produzida no fígado e, por este motivo, vamos iniciar por ele a nossa viagem de reconhecimento. Examine as **Figuras 17.11 e 17.12**, para entender a morfologia externa do fígado:

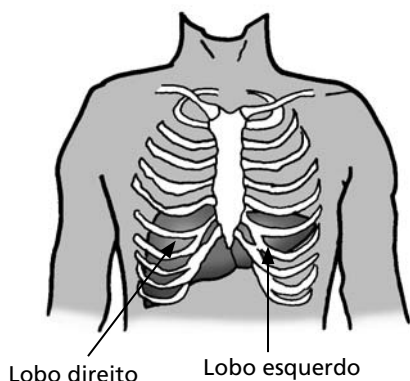


Figura 17.11: O fígado situa-se na região superior do abdome, ocupando, predominantemente, o lado direito. Está em parte “escondido” pelas costelas. Observe que o limite superior do fígado situa-se no nível dos mamilos, no caso do homem.

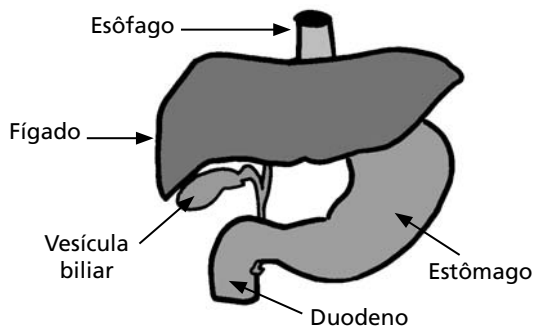


Figura 17.12: Além das relações com o tórax, o fígado está em contato, principalmente, com o esôfago, o estômago e a vesícula biliar.

O fígado é um órgão volumoso, pesando no adulto, em valores médios, de 1,0 a 2,5kg, situado no quadrante superior direito do abdome, logo abaixo do diafragma. É dividido em dois lobos: direito e esquerdo. Apresenta múltiplas funções, e a produção da bile está entre elas. No **Quadro 17.1**, fizemos um resumo das variadas funções do fígado:

Quadro 17.1: Resumo das principais funções do fígado

Produção e excreção da bile	→	Ativação do suco pancreático e absorção de lipídios e de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K).
Função de detoxicação	→	Desativa parte dos efeitos de uma série de substâncias, como toxinas, hormônios e medicamentos.
Síntese de proteínas	→	Albuminas (osmolaridade do sangue) e globulinas (múltiplas funções).
Fagocitose	→	Proteção contra microorganismos.
Armazenamento de substâncias	→	Glicose, lipídios, ferro, cobre, e vitaminas (A, D, K e B12).
Síntese de fatores de coagulação do sangue	→	Produção de fibrinogênio, dos fatores II (protrombina), V, VII, IX e XI, bem como das proteínas C, S e antitrombina. Promove, ainda, a absorção e o armazenamento da vitamina K.
Produção de somatomedina	→	Crescimento do corpo (hormônio do crescimento).

Para desempenhar todas as funções citadas, o fígado conta apenas com uma pequena especialização celular. Basicamente, encontramos no interior do fígado dois tipos de células: os macrófagos (células de Kupffer) e os hepatócitos. Assim, praticamente todas as funções realizadas pelo fígado, excetuando o seu poder de fagocitar, devem-se aos hepatócitos. Mas nosso interesse agora é a formação da bile. Para entender este processo, começemos uma viagem pelo interior do fígado. Examine a **Figura 17.13**:

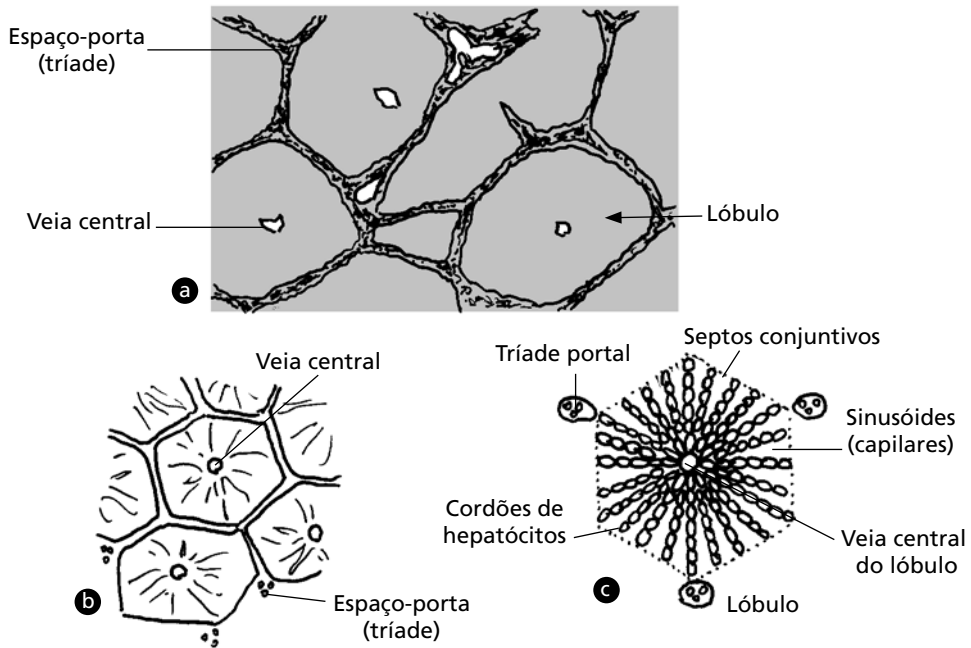


Figura 17.13: Em (a), vemos um corte do fígado com a sua característica organização em lóbulos, delimitados por septos de tecido conjuntivo. Observe o formato hexagonal dos lóbulos, em cujos vértices localizam-se os espaços-porta. No centro do lóbulo encontramos uma veia central que drena o fígado. Em (b), um esquema dos lóbulos, mostrando que nos espaços-porta existem três ductos, conhecido como triade. Em (c), podemos ver que a estrutura lobular é composta pelo alinhamento de vários cordões de hepatócitos que se orientam em torno da veia central e se dirigem à periferia dos lóbulos.

O fígado é recoberto com uma cápsula de tecido conjuntivo que emite uma série de septos para o seu interior. Estes septos fornecem um suporte e um caminho pelo qual as estruturas tubulares se orientam (vasos e dutos biliares) no interior do fígado. Além disso, eles dividem o parênquima hepático em pequenas unidades denominadas lóbulos. O lóbulo hepático é a unidade funcional do fígado. Consiste de um agrupamento de cordões de hepatócitos formando uma estrutura hexagonal. Nos vértices dos hexágonos, encontramos pequenos ramos da artéria hepática, da veia porta e um canalículo biliar (triade portal). No centro do lóbulo, observamos a veia central, que está relacionada com a saída do sangue do fígado (por meio das veias hepáticas).

O fígado é dotado de uma alta capacidade regenerativa. Quando é exposto a determinadas lesões ou à remoção de alguma de suas porções, ele é capaz de regenerá-las, a partir da porção normal restante. A capacidade regenerativa do fígado é extraordinária. A manutenção de 25% de tecido hepático é capaz de regenerar praticamente o restante do fígado.

O poder regenerativo do fígado pode ser percebido na mitologia grega. Ésquilo (525-456 a.C.), dramaturgo grego, escreveu a peça *Prometeu acorrentado*, inspirado na lenda de Prometeu. A peça nos fala a respeito de um titã chamado Prometeu, filho de Jápeto e Clímene, que roubou o fogo dos deuses no Olimpo e o entregou aos homens. Zeus, como castigo, o acorrentou a um penhasco, onde uma águia devorava o seu fígado diariamente. O órgão, contudo, se reconstituía à medida que ia sendo devorado. Até que um dia Hércules o libertou. Assim, Prometeu passou a simbolizar o homem que, para beneficiar a humanidade, enfrenta o suplício inexorável. Na Grécia, havia altares consagrados ao culto a Prometeu, sobretudo em Atenas, por ocasião das lampadofórias (festas das lâmpadas), quando o herói era reverenciado pela sua ousadia.

AS SETE PORTAS DO FÍGADO: SEM ENIGMAS, NEM ESFINGE

Você já foi apresentado à forma pela qual os hepatócitos se organizam no interior dos lóbulos hepáticos. Nossa missão agora é mostrar a você como se dão a entrada e a saída de substâncias do fígado e de que forma estas substâncias se relacionam com os hepatócitos. Veja inicialmente o esquema das Figuras 17.14.a e b, para entender as portas de entrada e de saída do fígado.

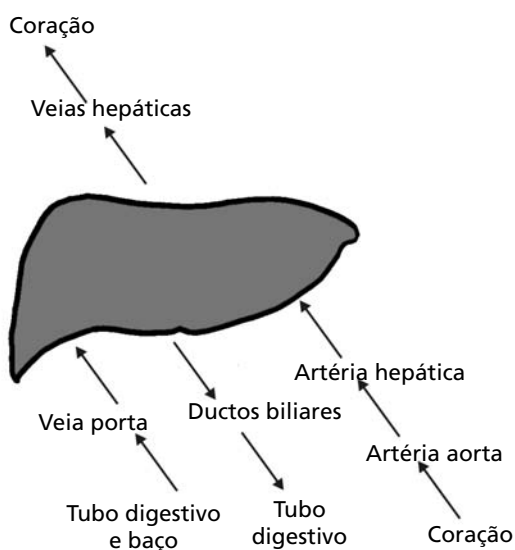


Figura 17.14.a: Esquema mostrando as vias de entrada e de saída do fígado. Existe uma porta de entrada (porta hepática) na qual encontramos a artéria hepática, a veia porta e o ducto biliar hepático. Na porta de saída, situam-se as veias hepáticas que levam o sangue venoso até a veia cava inferior.

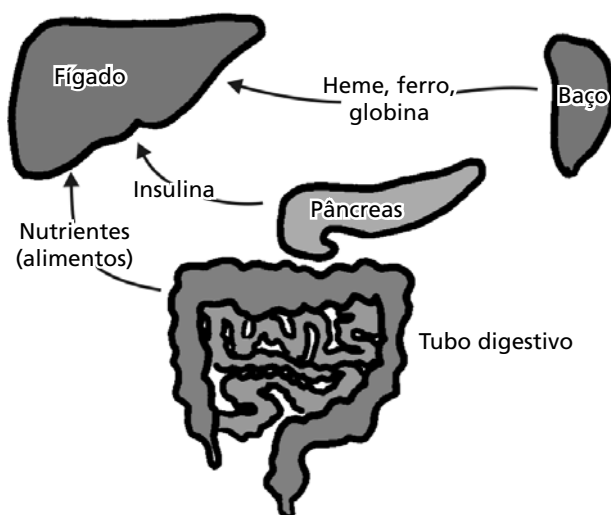


Figura 17.14.b: Esquema no qual se pode ver a chegada de substâncias ao fígado, por meio do sistema porta. O baço, o pâncreas e o tubo digestivo (estômago e intestinos) enviam produtos para que os hepatócitos metabolizem e armazenem.

As sete portas do fígado foi uma analogia com as sete portas de Tebas, da peça *Édipo Rei*, uma tragédia de Sófocles (Grécia, 495-406 a.C.). As portas eram guardadas por uma esfinge que só daria passagem a quem decifrasse seus enigmas. As sete portas do fígado são: veia porta e artéria hepática (entrada), dois ductos hepáticos e três veias hepáticas (saída).

Em relação ao aporte sanguíneo, o fígado é um órgão especial, pois recebe o sangue de duas fontes: a artéria hepática e a veia porta. A artéria hepática é responsável pela oferta de oxigênio. Contudo, como você já aprendeu na Aula 14 de Corpo Humano II, a veia porta traz para o fígado uma série de nutrientes que foram absorvidos no tubo intestinal.

A veia porta é responsável por 75% dos 1.500-mL/min de fluxo sanguíneo que entra no fígado. Após passar pelo interior do fígado, as duas vias de entrada se juntam em uma única rede capilar (os sinusóides hepáticos), e o sangue venoso finalmente sai pelas veias centrais dos lóbulos e, em seguida, por um conjunto de três veias hepáticas que desembocam na veia cava inferior e, daí, o sangue chega ao coração.

Nas Figuras 17.15 e 17.16, podemos examinar a contribuição da veia porta na chegada de substâncias ao fígado:

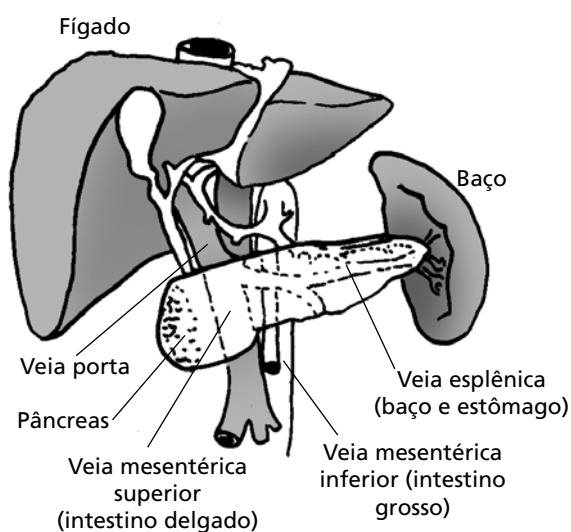


Figura 17.15: Veia porta do fígado formada pelas veias mesentéricas superior e inferior (intestinos) e esplênica (estômago e baço).

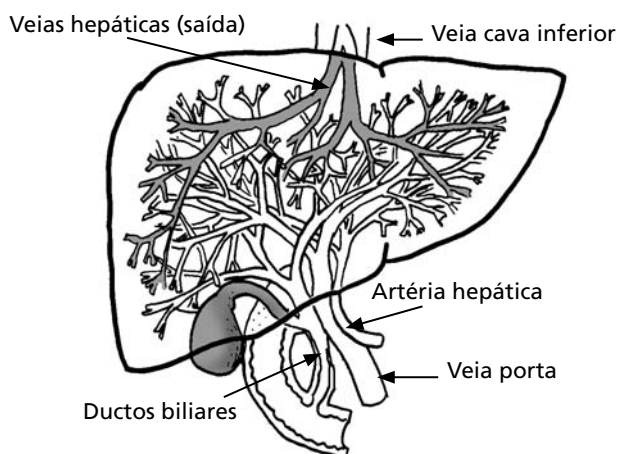


Figura 17.16: Observe a ramificação da veia porta acompanhada pela ramificação análoga da artéria hepática. Ambas as circulações (arterial e venosa) convergem para a mesma rede capilar (sinusóides). As vias biliares, no interior do fígado, seguem o mesmo padrão de ramificação, acompanhando o sistema vascular sanguíneo.

Por meio da veia porta, o fígado recebe nutrientes absorvidos no todo digestivo, a insulina do pâncreas (armazenamento de glicose) e os produtos da destruição das hemácias (provenientes do baço). A destruição das hemácias e a conseqüente liberação da hemoglobina permitirão que os hepatócitos produzam a bile. Vamos então entender como a bile é produzida no fígado e como se dá a sua ação no processo digestivo.



ATIVIDADE

4. O texto mostra, claramente, que o sangue que entra pela veia porta segue por uma densa rede de veias cada vez menores e, finalmente, chega aos capilares (sinusóides). Assim, os hepatócitos possuem meios de receber substâncias e de excretá-las. Através de que vias (vasos) as substâncias podem chegar aos hepatócitos? Para que locais (vias) os hepatócitos podem excretar as substâncias que eles produziram ou modificaram? O que ocorreria com o sangue portal se uma doença extensa e crônica do fígado deformasse a sua arquitetura lobular e comprimissem as estruturas dos espaços-porta?

RESPOSTA COMENTADA

O sangue entra no fígado por duas vias: a artéria hepática e a veia porta. A artéria traz o oxigênio para o fígado, e a veia porta conduz as substâncias absorvidas no tubo digestivo e os produtos da destruição das hemácias, no baço. Os ramos arteriais e venosos se unem nos mesmos capilares (sinusóides). As substâncias excretadas pelos hepatócitos saem do fígado por duas vias: as veias hepáticas (indo ao coração) e os ductos biliares hepáticos (em direção ao duodeno). Se alguma doença hepática levasse à deformação da arquitetura do fígado, comprometendo os espaços-porta, por exemplo, haveria grande dificuldade de o sangue penetrar no fígado, tanto pela artéria hepática, quanto pela veia porta. Assim, a chegada de oxigênio e de nutrientes, dentre outras substâncias, seria comprometida. Esta situação pode estar presente nos casos de cirrose hepática (do grego Kírrhos = amarelado, pelo aspecto da coloração do fígado), uma conseqüência das hepatites graves, do alcoolismo, da obstrução biliar e da ESQUISTOSSOMOSE.

ESQUISTOSSOMOSE

Doença infecciosa provocada por vermes do gênero *Schistosoma*, que parasitam as veias do homem e de outros animais, onde se fixam por meio de ventosas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), esta doença é uma condição constante em mais de 74 países, com um acometimento de mais de duzentos milhões de pessoas a cada ano. As larvas podem se fixar nos pulmões ou no fígado e causar distúrbios na circulação sangüínea.

ALGO VERDE E AMARGO QUE NOS FAZ BEM: A BILE EM AÇÃO

EMULSIFICAÇÃO

Propriedade de substâncias detergentes que agem sobre as gorduras e os óleos, transformando-os em pequenas gotículas que permanecem em suspensão.

MICELAS

Agregado de moléculas num colóide (mistura heterogênea, em que o diâmetro médio das partículas dispersas se encontra na faixa de 10 a 1.000 Ângstrons).

Que substâncias encontramos na bile? A secreção biliar é composta por água, eletrólitos, ácidos biliares, colesterol, fosfolipídios e bilirrubina que agem na digestão. Além do mais, a bile funciona como um meio de eliminação de substâncias como os hormônios esteróides, o cálcio e alguns medicamentos. As substâncias componentes da bile são lançadas na luz duodenal e atuam na digestão e na absorção de lipídios da dieta, de duas formas: a primeira está relacionada ao poder detergente dos ácidos biliares, isto é, eles **EMULSIFICAM** os grandes aglomerados lipídicos e os transformam em partículas menores, conhecidas como **MICELAS**. As micelas possuem uma área maior para a ação das lipases pancreáticas que, assim, podem atuar, mais eficientemente, na digestão das gorduras. Em segundo lugar, a presença da bile torna os lipídios solúveis em água no meio intestinal, facilitando, por este mecanismo, a sua digestão e absorção. A absorção dos lipídios é acompanhada de uma absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K).



Devemos entender que a bile não atua diretamente na digestão dos lipídios, uma vez que é desprovida de ação enzimática, mas facilita a ação das enzimas digestivas, especialmente das lipases de origem pancreática.

A bile é um composto de coloração verde-escura e de sabor amargo. É conhecida popularmente como “fel” e, com este significado de amargo, amargor ou amargura, foi incorporado à música brasileira, como podemos ouvir em “Orgulho”, de Nelson Wedekind e Waldir Rocha: “...mesmo que a vida... se transforme numa taça de fel”. Ou, ainda, em “Grito de alerta”, de Gonzaguinha: “...me bota na boca um gosto amargo de fel...”. Assim é a bile: amarga, mas essencial.

**ATIVIDADE**

5. Suponha que a via biliar seja obstruída e que esta obstrução seja prolongada. Assim, a bile, normalmente produzida no fígado, não é capaz de chegar ao duodeno. Que problemas você acha que ocorrerão pela ausência da bile no duodeno, considerando as funções digestivas (digestão e absorção)?

RESPOSTA COMENTADA

Caso a obstrução do livre fluxo biliar ao duodeno ocorresse, a bile não chegaria ao duodeno e, conseqüentemente, suas ações seriam impedidas. Não haveria a emulsificação das gorduras, reduzindo a ação das enzimas pancreáticas sobre o conteúdo lipídico do quimo. Além do mais, estes lipídios não poderiam ser solubilizados pelos ácidos biliares que, neste caso, estariam ausentes. Assim, ficaria comprometida a digestão dos lipídios e haveria um impedimento da sua absorção intestinal (bem como das vitaminas A, D, E e K). Os lipídios seriam eliminados do organismo pelas fezes, com perda nutritiva. O elevado poder osmolar dos lipídios, não digeridos, atrairia água para a luz intestinal, promovendo quadros de diarreia.

A BILIRRUBINA: UM PIGMENTO QUE SAI TINGINDO TUDO PELA FRENTE

Embora a bile seja composta por variadas substâncias, como você viu no texto, vamos concentrar a nossa atenção em três importantes componentes: a bilirrubina (o pigmento biliar), o colesterol e os ácidos biliares.

A bilirrubina é um pigmento presente na bile e formado a partir da degradação de um anel químico – o heme – presente na hemoglobina, nos citocromos e na mioglobina. Graças à atividade do sistema de macrófagos do organismo, estas substâncias são degradadas, liberando o radical heme que vai ser a fonte da produção da bilirrubina.

Cerca de 80% da bilirrubina do organismo provém do processo de degradação da hemoglobina, a partir da destruição das hemácias mais velhas no interior do baço. Vamos acompanhar no esquema da **Figura 17.17** para entender a origem da bilirrubina e o seu destino:

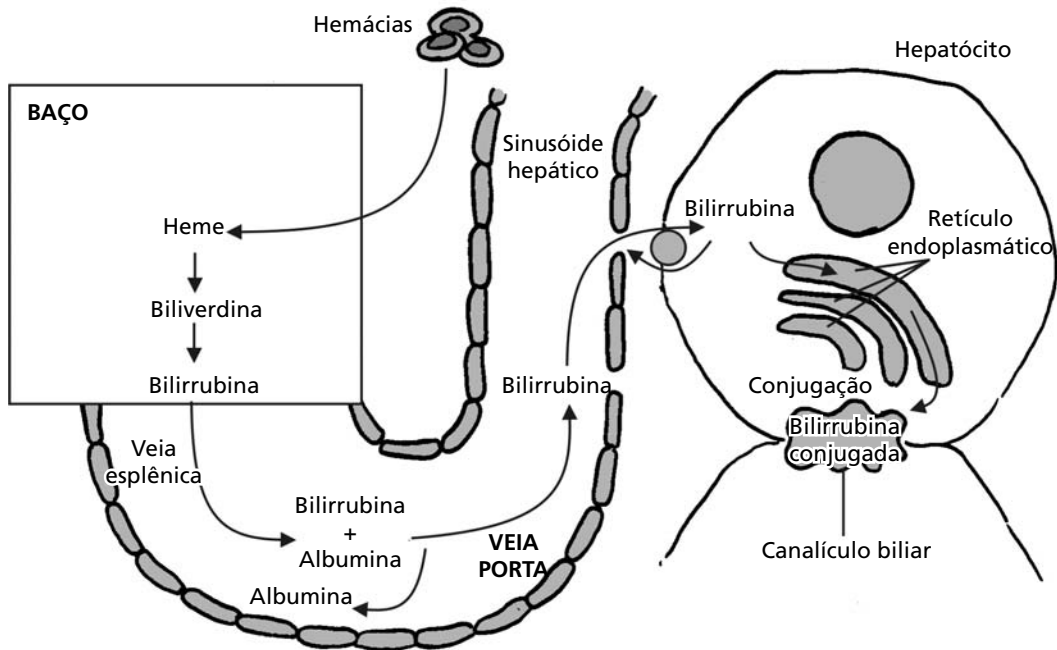


Figura 17.17: Neste esquema, podemos acompanhar a produção da bilirrubina no baço, sua entrada no sangue, sua ligação com a albumina, a captação pelo hepatócito, o processo de conjugação e, finalmente, a sua excreção para os canaliculos biliares, a partir do qual vai agir na digestão.

Após a destruição das hemácias, a hemoglobina é separada em seus componentes básicos: o heme, a globina (proteína) e o ferro. A globina e o ferro são levados, pela veia porta, ao fígado, para que os hepatócitos possam armazená-los e produzir novas moléculas de hemoglobina. Mas o destino do heme, em particular, merece a nossa especial atenção.

No interior do baço, a estrutura heme, em forma de anel, é aberta e forma-se, assim, uma outra substância conhecida como biliverdina, que, em seguida, é reduzida (recebimento de elétrons) para formar a bilirrubina. Esta reação é catalisada pela ação da enzima biliverdina-reductase. A bilirrubina, então, sai do baço e entra no sangue da veia esplênica e, em seguida, da veia porta, encaminhando-se para o interior do fígado. Mas como a bilirrubina é uma substância insolúvel em água (sangue), ela deve ser ligada a uma proteína do plasma (albumina), para ser transportada no meio líquido. Contudo, esta ligação é reversível e parte da bilirrubina mantém-se livre. Mas, qual o destino da bilirrubina?

A **Figura 17.18** mostra a estrutura do heme, da biliverdina e da bilirrubina:

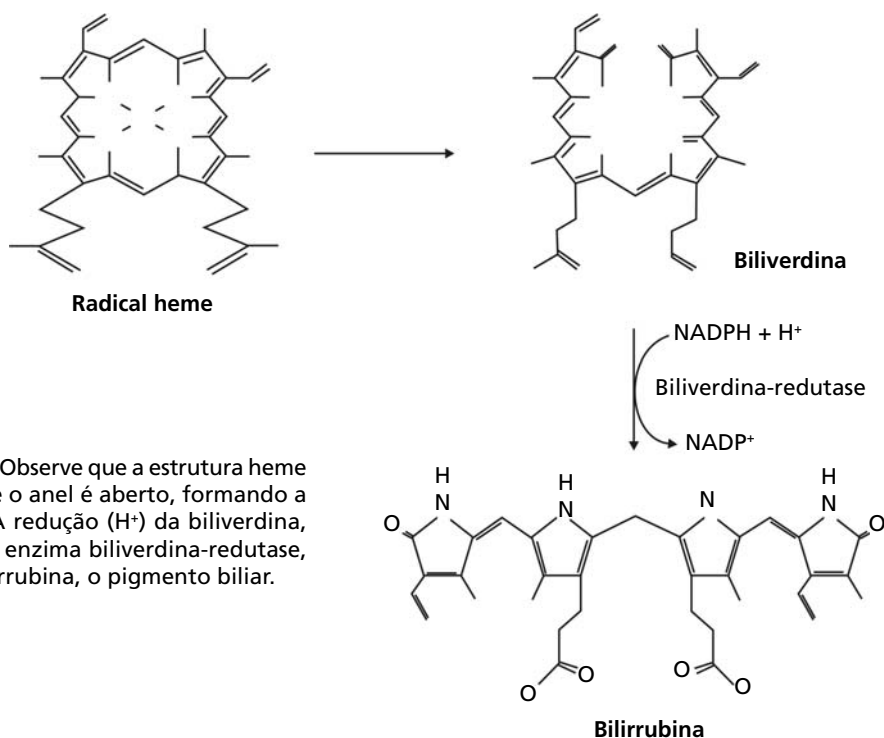


Figura 17.18: Observe que a estrutura heme é quebrada e o anel é aberto, formando a biliverdina. A redução (H^+) da biliverdina, pela ação da enzima biliverdina-reductase, produz a bilirrubina, o pigmento biliar.

Ao entrar no fígado pela veia porta, a porção ligada à proteína é captada pelos hepatócitos que, em seguida, separam a bilirrubina da albumina. Para evitar que ocorra uma perda da solubilidade do pigmento, os hepatócitos ligam a bilirrubina com o ácido glicurônico, reação conhecida como conjugação, e catalisada pela enzima glicuronil-transferase no interior do retículo endoplasmático. Esta forma conjugada é, então, lançada nas vias biliares, encaminhando-se, ao final, para o duodeno e compondo a bile.

Você já pode entender que a bilirrubina está presente no sangue e na luz do tubo intestinal. Assim, examinando o sangue, vemos que a bilirrubina circula sob três formas: livre (associada reversivelmente à albumina), conjugada e ligada irreversivelmente à albumina (bilirrubina delta).



Embora seja conhecida como bilirrubina “livre”, esta fração mantém-se ligada à albumina em sua passagem pelo sangue. Assim, o termo “livre” não está relacionado à ligação protéica, mas significa que a bilirrubina não se encontra ligada ao ácido glicurônico.

Caso você tenha alguma oportunidade de dar uma olhada no exame de sangue de algum parente ou mesmo de um vizinho, lá estará a bilirrubina. Mas, de modo geral, os resultados referem-se à bilirrubina direta (BD), indireta (BI) e total (BT). Entretanto, o que isso significa? Estes termos são relacionados às reações laboratoriais de detecção da substância. As bilirrubinas direta e indireta representam as formas conjugada e livre, respectivamente. Claro, você já entendeu que a bilirrubina total é a soma das duas formas. Os valores normais de bilirrubina no sangue são: BT = 0,2 a 1,0 mg/dL; BD = 0,1 a 0,4 mg/dL; BI = 0,1 a 0,6 mg/dL.

O aumento da concentração da bilirrubina (conjugada, não-conjugada e total) no sangue, provocado por inúmeras causas (como as hepatites), leva ao acúmulo deste pigmento biliar na pele e na conjuntiva dos olhos (parte branca). O indivíduo acometido passa a apresentar uma forte coloração amarelada nestas regiões, uma condição conhecida com icterícia (*icterus*, do latim, e *ikteros*, do grego, que significam "amarelo").

Os métodos usuais de dosagem de bilirrubina incluem a fração delta (ligada à albumina) à bilirrubina direta. Atualmente, o uso de técnicas mais modernas é capaz de isolar a bilirrubina delta.

ATIVIDADE



6. Como você já percebeu, existem quatro fases básicas no circuito da bilirrubina (desde a sua produção até a excreção na bile): produção, captação, conjugação e excreção, sendo que as três últimas se referem ao hepatócito. Pois bem, como você definiria cada uma destas fases? Caso a fase da captação estivesse prejudicada, qual a fração da bilirrubina aumentada no sangue? E se o problema fosse uma impossibilidade na conjugação? E na excreção? Haveria icterícia em todos os casos?

RESPOSTA COMENTADA

A produção da bilirrubina está relacionada à destruição das hemácias, à quebra da hemoglobina, à liberação do radical heme e termina com a entrada da bilirrubina (ligada à albumina) nos sinusóides. A fase de captação é definida como a entrada da bilirrubina no hepatócito e o desligamento da albumina. A conjugação é uma fase relacionada à ligação da bilirrubina com o ácido glicurônico, reação catalisada pela enzima glicuronil-transferase. Finalmente, após a conjugação, a bilirrubina é excretada nos canalículos biliares por um processo ativo.

No caso de haver algum problema na captação ou na conjugação, a bilirrubina não-conjugada (bilirrubina indireta = BI) estaria aumentada no sangue. Caso a conjugação ocorra e o problema esteja localizado na excreção, haveria um aumento da fração conjugada (bilirrubina direta = BD) no sangue. Claro, o aumento da concentração de qualquer das frações (conjugada ou não-conjugada) levaria a um quadro de icterícia. Observe que a bilirrubina total ($BD + BI$) estaria aumentada em todos os casos.



É relativamente comum os recém-nascidos desenvolverem um aumento na concentração de bilirrubina no sangue, durante as primeiras semanas de vida pós-natal (icterícia do recém-nascido). Esta hiperbilirrubinemia é conhecida como fisiológica e é mais intensa em crianças prematuras, podendo ser atribuída a vários mecanismos, como uma maior carga de bilirrubina oferecida à célula hepática, uma vez que a destruição das hemácias é mais intensa do que nos adultos, e o hepatócito ainda está em fase imatura. Contudo, este quadro regride em poucos dias. A bilirrubina não-conjugada (tóxica), uma vez aumentada, é capaz de atingir o cérebro e produzir grave quadro neurológico.

A bilirrubina é um pigmento sensível à ação dos raios ultravioleta. Sob esta ação, o pigmento é degradado, sendo eliminado do organismo. Particularmente as crianças recém-nascidas podem se beneficiar deste processo de degradação da bilirrubina pelo uso ultravioleta, em casos de aumento da bilirrubina no sangue (icterícia neonatal). Ainda no berçário, são submetidas a terapia com lâmpadas especiais, que emitem raios ultravioleta, para reduzir a concentração de bilirrubina no sangue. Este método é denominado "fototerapia".

O COLESTEROL: ENTRE O BEM E O MAL. MAS, AINDA ASSIM, NÃO SAIA DE CASA SEM ELE


O colesterol é um importante componente da bile. Por que motivo ele é tão temido e as pessoas precisam controlar a sua taxa no sangue?

Imagina-se que o colesterol seja um lipídio, mas não é verdade. No seu curso de Química Orgânica você aprendeu que a terminação “OL” está relacionada à função álcool. O colesterol é um álcool que pode ser esterificado. A esterificação é uma reação química resultante da combinação de um álcool com um ácido. Neste caso, o colesterol é esterificado ao se combinar com um ácido graxo.

Em sua forma pura, é chamado colesterol livre, e na forma esterificada é o ester do colesterol. Embora não seja um lipídio, o colesterol comporta-se dessa forma, sendo uma substância oleosa e insolúvel em água (e difícil de remover se formar um depósito). Cerca de 80% do colesterol provém da síntese hepática e apenas 20% originam-se da dieta.

Você certamente já ouviu falar do bom e do mau colesterol. Pois bem, vamos entender o que isto significa. Sendo insolúvel em água, o colesterol deve ser transportado, no sangue, associado a dois tipos de proteína conhecidos como lipoproteínas. O conjunto lipoproteína-colesterol é denominado quilomícron. As lipoproteínas envolvidas na solubilização do colesterol são as de baixa densidade (LDL = *low-density lipoproteins*) e de alta densidade (HDL = *high-density lipoproteins*). Assim, LDL e HDL são proteínas transportadoras e não lipídios. Em cada uma destas proteínas carreadoras, existe um receptor ao qual o colesterol se liga e, assim, ele se torna hidrossolúvel. O Quadro 17.2 mostra uma comparação entre LDL e HDL, associados ao colesterol:

Quadro 17.2: Diferenças entre LDL-colesterol e HDL-colesterol

	<p>LDL + colesterol. Esta fração corresponde ao “mau colesterol”, pois conduz à formação de placas gordurosas no interior das artérias, condição conhecida como arteriosclerose (do grego sclerosis, endurecimento). Está associada com a ingestão de alimentos gordurosos (gorduras saturadas) e com dietas hipercalóricas. Assim, os níveis sanguíneos de LDL devem ser mantidos baixos. Indivíduos com altas concentrações de LDL no sangue estão mais propensos à hipertensão arterial, ao infarto do miocárdio e ao acidente vascular-cerebral (“derrame”).</p>
---	--



HDL + colesterol. Esta fração corresponde ao “bom colesterol”, compondo um tipo de associação que ajuda a remover o colesterol das paredes das artérias, impedindo a formação de placas. O aumento dos níveis de HDL no sangue protege, assim, o sistema cardiovascular.

Além de provocar as doenças cardiovasculares que referimos, o colesterol ainda pode se precipitar na bile e formar cálculos que, em muitos casos, provocam obstrução das vias biliares.

Mas quais os benefícios do colesterol em nosso organismo? O colesterol está presente na estrutura das membranas celulares e auxilia no controle da sua permeabilidade. Participa, ainda, da síntese da vitamina D e de hormônios esteróides (córtex da glândula supra-renal e hormônios sexuais) e age na produção dos ácidos biliares. Os ácidos biliares fazem parte da bile (bem como o próprio colesterol) e, desta forma, agem na digestão e na absorção dos lipídios. A relação entre o colesterol e os ácidos biliares, na bile, pode ser observada no diagrama da **Figura 17.19**:

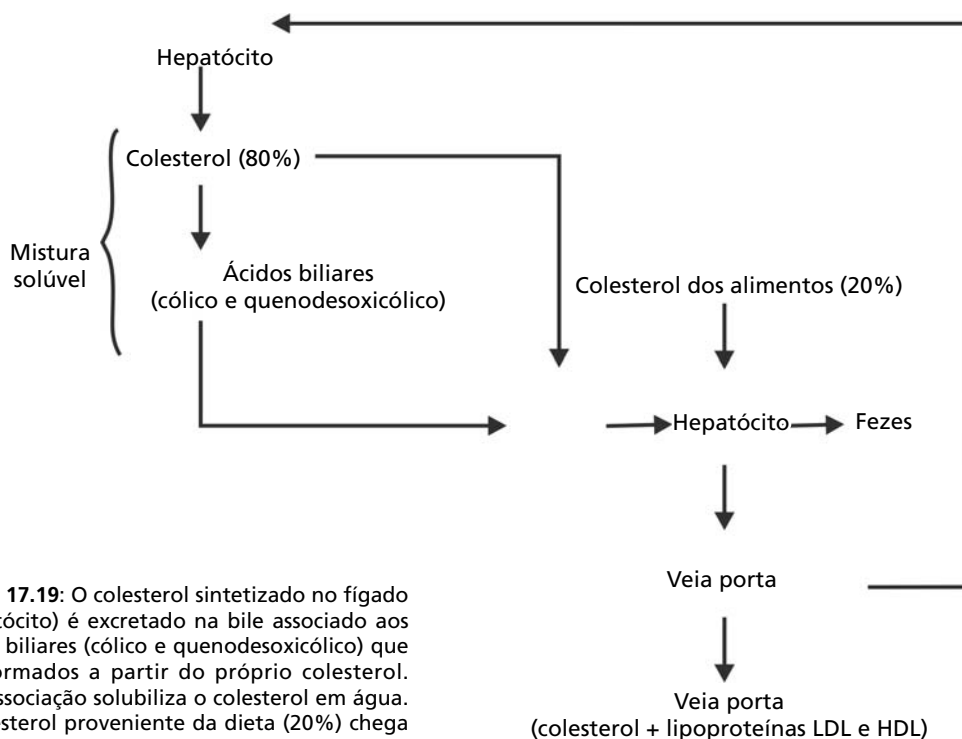


Figura 17.19: O colesterol sintetizado no fígado (hepatócito) é excretado na bile associado aos ácidos biliares (cólico e quenodesoxicólico) que são formados a partir do próprio colesterol. Esta associação solubiliza o colesterol em água. O colesterol proveniente da dieta (20%) chega diretamente ao intestino.

Os valores desejáveis das duas apresentações do colesterol são mostrados no **Quadro 17.3**:

Quadro 17.3: Valores normais do colesterol e das frações ligadas às lipoproteínas (adultos, em mg/mL)

	Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
LDL + colesterol	Abaixo de 100	130-159	Acima de 160
HDL + colesterol	Acima de 35		
Colesterol total	Abaixo de 200	200-239	Acima de 240

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Como o colesterol é eliminado do organismo? Após a sua síntese hepática ou a ingestão através dos alimentos, o colesterol começa a fazer parte de hormônios, vitamina D, membranas celulares e converte-se em ácidos biliares que são eliminados nas fezes. Assim, apenas uma determinada parte permanece circulando no sangue, na forma de colesterol, mas, como vimos, ligado às lipoproteínas.

A LDL e a HDL (*low and high-density lipoproteins*) são produzidas no sangue, a partir de um grupo de Apolipoproteínas B (ApoB), cuja origem é hepática.

ATIVIDADE



7. Você já sabe, então, como o colesterol chega ao nosso organismo e circula no sangue, de que substâncias ele faz parte e como “desaparece”. Logo, o colesterol está integrado às nossas funções metabólicas. Explique como é possível que uma pessoa, mesmo mantendo vida saudável, com reduzida quantidade de gordura, apresente um aumento do colesterol em seu sangue (hipercolesterolemia).

RESPOSTA COMENTADA

Como você estudou no texto, o colesterol da nossa dieta corresponde a 20% de todo o colesterol do nosso organismo. O aumento do colesterol pode se dever a fatores primários, como a alimentação rica em gordura, sedentarismo, uso excessivo de álcool e estresse. Contudo, 80% do colesterol provém de síntese hepática (metabolismo). Assim, o diabetes melito, o hipotireodismo e as doenças hepáticas e renais podem estar envolvidos com o aumento do colesterol (hipercolesterolemia secundária). Devemos lembrar, ainda, a possibilidade da ocorrência de doenças genéticas (história familiar), alterando a atividade das enzimas do fígado e promovendo um aumento na produção do colesterol ou, mesmo, na síntese das lipoproteínas carreadoras. Em qualquer dos casos, a dieta saudável traz benefícios aos pacientes.

A BILE AMARGA E O HUMOR COLÉRICO DE HIPÓCRATES E DE GALENO: A BILE NO DUODENO

Até aqui acompanhamos como os hepatócitos captam a bilirrubina do sangue, sintetizam o colesterol e os ácidos biliares e excretam estas substâncias (bile) nos ductos biliares. Vamos acompanhar essa viagem do fígado ao intestino examinando as **Figuras 17.20 e 17.21**:

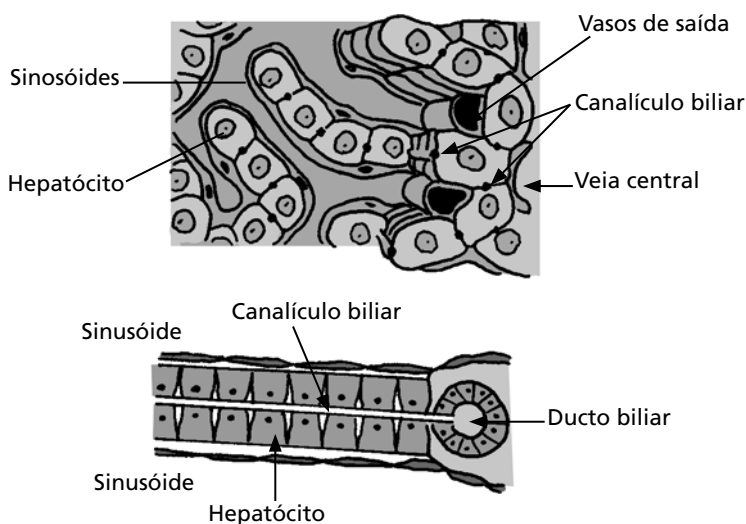


Figura 17.20: Observe que os cordões de hepatócitos, no interior dos lóbulos do fígado, mantêm estreitas relações de proximidade com os canalículos biliares e como os sinusóides (sangue).

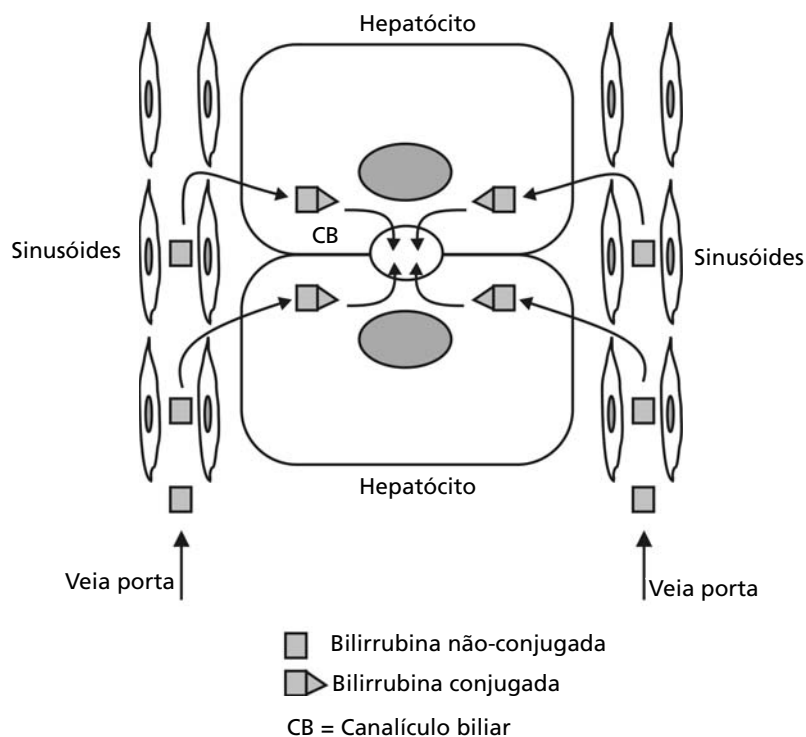


Figura 17.21: Os canalículos biliares não têm paredes próprias, sendo formados pela união das próprias membranas celulares dos hepatócitos vizinhos. Veja como os as células hepáticas operam com dois ambientes: o sangue e a bile, trocando substâncias com ambos, como ocorre em relação à bilirrubina.

O sistema biliar é constituído por uma rede de canais, de variados calibres, que têm origem no interior do fígado, graças ao alinhamento dos cordões de hepatócitos. As paredes dos hepatócitos se aproximam e formam, entre elas, uma série de espaços que constituem os canalículos biliares. Os produtos da bile são excretados (transporte ativo) diretamente para estes espaços e são conduzidos, por uma rede de ductos, até a sua liberação final na luz do duodeno. Os ductos biliares, assim constituídos, são encontrados nos espaços-porta, juntamente com os ramos da artéria e da veia porta. Estas três estruturas seguem juntas durante todo o trajeto intra-hepático.

Caso a excreção da bilirrubina conjugada para o interior dos canalículos biliares (transporte ativo) seja impedida, este pigmento será desviado para os sinusóides e a sua quantidade (concentração) vai aumentar no sangue.

Observe as estruturas que compõem o sistema biliar nas Figuras 17.22 e 17.23:

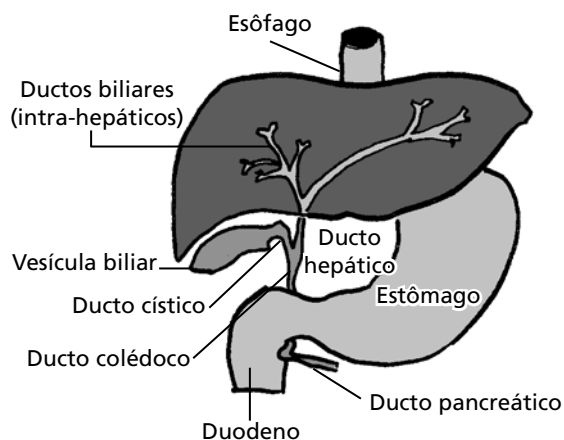


Figura 17.22: Esquema mostrando as vias biliares intra-hepáticas e extra-hepáticas.

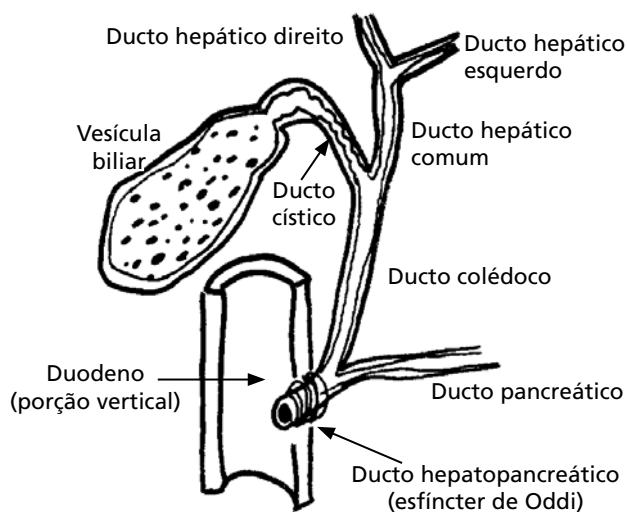


Figura 17.23: Neste esquema podemos observar o trajeto extra-hepático da bile. Antes de penetrar na parede duodenal, o ducto colédoco une-se ao ducto pancreático e, em seguida, reunidos, abrem-se no duodeno. Um esfíncter (de Oddi) regula esta passagem.

Os ductos biliares vão se reunindo em ductos cada vez mais calibrosos e, finalmente, dois grandes ductos saem do fígado conduzindo a bile: os ductos hepáticos direito e esquerdo (um de cada lobo). Estes ductos se reúnem em um ducto hepático comum que leva a bile até o ducto colédoco que, ao final, desemboca no duodeno. O ducto colédoco e o ducto pancreático se unem no interior da cabeça do pâncreas formando um ducto comum, conhecido como ducto hepatopancreático.

A bile não entra no duodeno vindo diretamente do fígado. Na desembocadura do ducto colédoco no duodeno, existe um esfíncter denominado esfíncter hepatopancreático (**ESFÍNCTER DE ODDI**), que, no intervalo entre as refeições encontra-se fechado. A bile, então, ao chegar a esta zona, não consegue atingir a luz intestinal e retorna pelo ducto colédoco (de onde veio), desviando-se em seu caminho de volta para uma via alternativa: o ducto cístico. Mas aonde vai dar este novo ducto? Exatamente em um grande reservatório de bile chamado vesícula biliar. Deste modo, no período interdigestivo, a bile fica armazenada em seu interior. Durante essa hospedagem na vesícula, a bile é submetida a uma absorção de água e de eletrólitos, tornando-se mais espessa e mais escura (verde-escuro). Estima-se que a bile seja concentrada cerca de 400% na vesícula biliar.

ESFÍNCTER DE ODDI

O esfíncter hepatopancreático é conhecido como esfíncter de Oddi em homenagem a Ruggero Oddi (1864-1913), anatomista italiano que descobriu a referida estrutura.

Contudo, quando o alimento chega ao duodeno ocorre um estímulo na mucosa duodenal que provoca a contração da musculatura lisa da vesícula biliar e um relaxamento do esfíncter de Oddi e, finalmente, um fluxo de bile chegará ao duodeno. Como se dá esse estímulo para o esvaziamento da vesícula biliar?



Na verdade, uma boa quantidade de bile flui lentamente para o duodeno, no intervalo das refeições, mas a maior parte do volume de bile se dirige à vesícula biliar.

O livre fluxo da bile até o duodeno pode ser bloqueado por algum tipo de obstrução. Tais obstruções, uma vez prolongadas, levam a um quadro de icterícia conhecido genericamente como icterícia obstrutiva (ou colestática).

Durante o jejum, o fluxo de bile é bem lento, e ela é desviada para a vesícula biliar a fim de ser armazenada e concentrada. Quando o quimo entra no duodeno, o HCl, as gorduras e as proteínas (parcialmente digeridas) estimulam a secreção da colecistoquinina e da secretina. A colecistoquinina (CCK) é liberada em resposta ao conteúdo lipídico do quimo e estimula a contração da vesícula biliar e o relaxamento do esfíncter de Oddi (esfíncter hepatopancreático). Assim, a bile é ejetada no duodeno. A secretina, em particular, é liberada em resposta ao ácido clorídrico no duodeno. Sob a ação do ácido, ela estimula as células dos ductos biliares a secretarem bicarbonato e água que expandem o volume da bile e aumentam o fluxo de secreções no intestino.

O título deste tópico: "...o humor colérico de Hipócrates e de Galeno..." foi uma referência a Claudio Galeno (131-210 d.C.), anatomista e médico grego que revitalizou as teorias de Hipócrates (460-377 a.C.), segundo as quais o temperamento das pessoas era governado por quatro humores; neste contexto, a cólera (raiva) estava associada a um dos humores, que é a bile (*khole* = bile). "Assim, o prefixo "cole" está ligado à bile, e daí vêm os termos colédoco" (que conduz a bile) e "colecistite" (inflamação da vesícula biliar). Por esta razão é que "humor" é um termo relacionado aos líquidos corporais (sangue, linfa, bile) e ao temperamento das pessoas.

**ATIVIDADE**

8. Um grande número de pessoas, devido principalmente a inflamações ou à presença de cálculos biliares, tem a sua vesícula biliar removida por meio de uma cirurgia denominada colecistectomia (*cole* = bile; *cisto* = vesícula; *ctomos* = retirada). Após ser submetido a este tipo de cirurgia, como você acha que a bile chegará ao duodeno, na ausência da vesícula biliar? Haverá a digestão normal dos lipídios? Os pacientes deverão entrar em algum tipo de dieta? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

Você deve se lembrar do texto, no qual referimos que, mesmo no período interdigestivo, existe um fluxo contínuo e lento de bile no duodeno e uma quantidade apreciável de bile estava sendo armazenada (e modificada) na vesícula biliar para uma futura ejeção, quando o alimento chegasse ao duodeno. Pois bem, a vesícula foi embora, e o que ficou? Claro, aquele fluxo contínuo e lento de bile vindo diretamente do fígado chega ao duodeno, e é essa bile que executará as novas tarefas. Contudo, como o volume de bile é pequeno e contínuo, é necessário que não exista uma grande quantidade de gordura no duodeno, pois, nestes casos, não há como ejetar uma carga extra de bile. Assim, dietas com reduzido teor de gorduras são essenciais para que a função se normalize.

RECICLANDO A BILE E DANDO UM COLORIDO

Qual o destino da bilirrubina e dos ácidos biliares, após a sua participação na digestão dos lipídios? Na **Figura 17.24**, você poderá acompanhar o destino da bilirrubina após a sua entrada no intestino delgado:

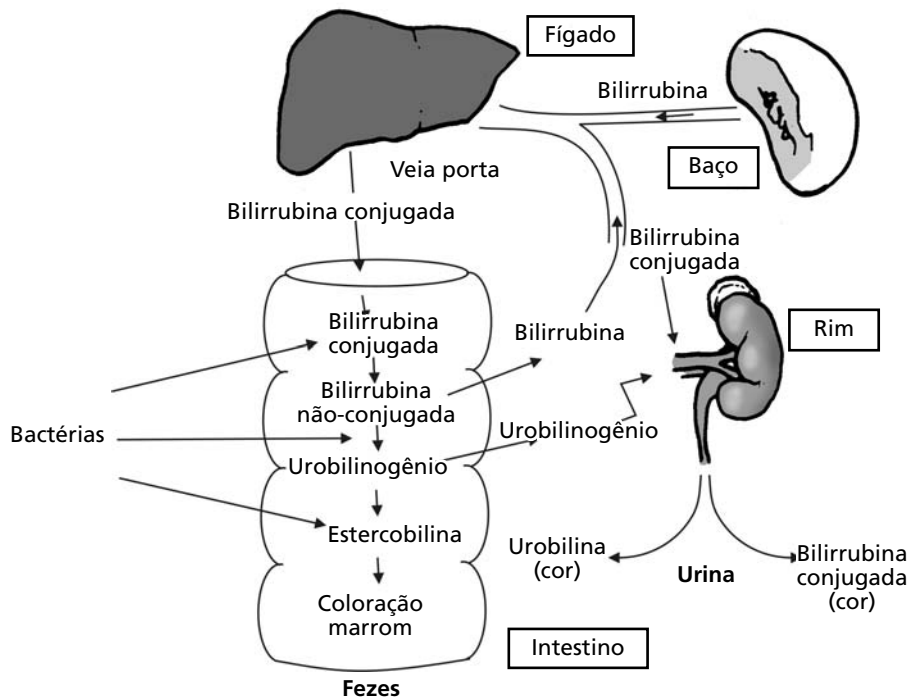


Figura 17.24: Diagrama mostrando o destino da bilirrubina após a entrada na luz intestinal. O pigmento que permanece no intestino (estercobilina) confere coloração às fezes. Em contrapartida, uma parte da bilirrubina retorna ao sangue, para um reaproveitamento pelos hepatócitos. Parte do urobilinogênio é absorvida para o sangue e, após a conversão em urobilina, participa da coloração da urina. A bilirrubina conjugada também é eliminada na urina, em pequenas quantidades. Quando a sua eliminação urinária aumenta, ela pode escurecer a urina.

A bilirrubina conjugada é excretada nas vias biliares e, assim, passa a fazer parte da bile. Contudo, existe uma certa toxicidade na forma conjugada e, assim, sob ação das bactérias intestinais, ocorre a “desconjugação”. A bilirrubina desconjugada segue dois caminhos: no primeiro, a bilirrubina é convertida (pelas bactérias) em uma substância incolor: o urobilinogênio. O urobilinogênio sofre dois processos: o primeiro, no intestino grosso (graças à ação da flora bacteriana), é convertido em estercobilina, que dá coloração marrom às fezes; o segundo processo é a absorção do urobilinogênio para o sangue, sendo convertido, no sistema urinário, em urobilina. Esta substância confere coloração amarelada à urina. A ausência destes pigmentos na luz intestinal e na urina deixará as fezes e a urina com coloração mais clara. As fezes descoradas, pela ausência deste pigmento, apresentam-se brancas, semelhantes à argila ou à massa de vidraceiro, e esta condição é conhecida como hipocolia fecal.

A bilirrubina não-conjugada no sangue, devido à sua ligação com a albumina, não pode ser filtrada nos rins e, por isso, não sai na urina. Em contrapartida, a fração conjugada (livre de proteínas) é eliminada livremente na urina, mas em pequenas quantidades. No caso de ocorrer uma grande produção de bilirrubina conjugada, a quantidade excretada pelos rins aumenta e a urina torna-se escura (colúria), assemelhando-se à cor da coca-cola.

Assim, a bilirrubina e os ácidos biliares são reabsorvidos pela mucosa intestinal e retornam ao sangue. As substâncias são reaproveitadas pelos hepatócitos na formação de bile e excretadas na urina. Esta reciclagem é promovida na denominada circulação entero-hepática, que envolve um circuito sanguíneo entre o intestino e o fígado.

Assim, considerando, exclusivamente, o metabolismo da bilirrubina, a coloração das fezes dependerá da quantidade de estercobilina presente na luz intestinal, enquanto a coloração da urina estará condicionada às quantidades de urobilina ou de bilirrubina conjugada presente.

Cabe salientar que existem outras condições (incluindo a ação de medicamentos) que podem alterar a cor da urina e das fezes.



O termo esterco vem do latim (*sterco*) e significa excremento.

Por esta razão é que, diante de pacientes com problemas no metabolismo biliar, os médicos insistem em perguntar a respeito da cor das fezes e da urina, para saber se determinado pigmento chegou ao seu destino.

ATIVIDADE



9. Nas obstruções prolongadas das vias biliares (como a que você analisou na Atividade 7), os pacientes apresentam, caracteristicamente, um quadro de hipocolia fecal (fezes brancas) e colúria (urina bem escura). Como você explicaria a ausência da coloração normal das fezes e o escurecimento da urina, considerando as vias do metabolismo da bilirrubina?

RESPOSTA COMENTADA

Devido à obstrução, a bile produzida não chega ao duodeno. Logo, não há possibilidade da presença de pigmentos biliares no intestino. Assim, as fezes não terão a coloração característica, ficando com uma cor branca (acolia fecal). No mesmo raciocínio, não haverá a presença de urobilinogênio no ambiente intestinal e, portanto, não haveria urobilina para dar a coloração da urina. Então, como se explica a colúria? Se você se reportar à **Figura 17.24**, poderá perceber que a bilirrubina conjugada, sendo hidrossolúvel, poderá ser filtrada nos rins e sair na urina e, claro, como se trata de uma obstrução da via biliar, esta fração de bilirrubina estará aumentada, ocorrendo uma elevação deste pigmento na urina. Resumindo: a colúria se deve ao aumento da excreção da bilirrubina conjugada na urina.

ABRAM ALAS: LÁ VÊM AS ENZIMAS PANCREÁTICAS

Na **Figuras 17.25, 17.26.a e 17.26.b**, você poderá ver a forma do pâncreas, que é uma glândula alongada e disposta transversalmente, situada na parede posterior da cavidade abdominal e contornando a coluna vertebral.

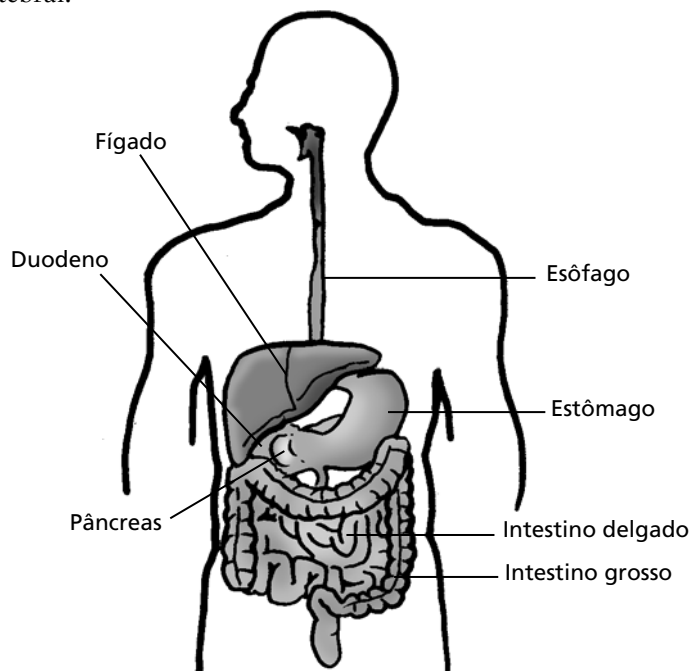


Figura 17.25: Como se pode ver, o pâncreas é um órgão que se dispõe transversalmente na cavidade abdominal e situa-se posteriormente (atrás do estômago). Sua posição pode ser projetada entre o umbigo e o processo xifóide do osso esterno.

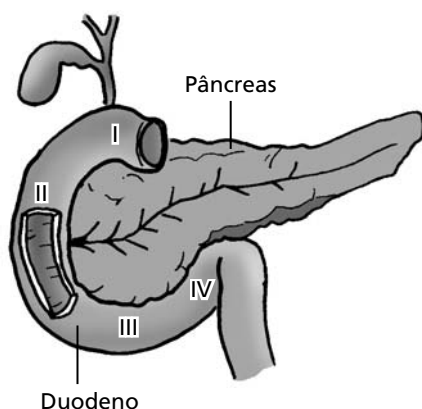


Figura 17.26.a: A figura mostra a relação da cabeça do pâncreas com o duodeno e, ainda, podemos observar que a via biliar penetra na cabeça do pâncreas antes de se juntar ao ducto pancreático. Compare com as Figuras 17.10 e 17.23.

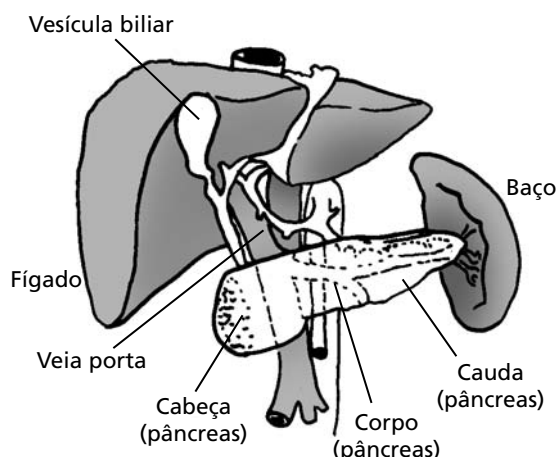


Figura 17.26.b: Observe as três porções do pâncreas e a relação da cauda com o baço.

O pâncreas é dividido em três porções: a cabeça, o corpo e a cauda. A cabeça, situada à direita da linha média, é uma porção que se amolda ao arco duodenal. O corpo fica localizado atrás do estômago, e a cauda mantém uma certa relação de proximidade com o baço. Em seu interior, encontramos um ducto excretor conhecido como ducto pancreático principal (**DUCTO DE WIRSUNG**). O ducto pancreático une-se ao ducto colédoco, no interior da cabeça do pâncreas, constituindo o ducto hepatopancreático.



O pâncreas possui, ainda, um pequeno ducto acessório conhecido como ducto de Santorini, em homenagem ao seu descobridor, Giovanni Domenico Santorini, anatomista veneziano (1681-1737). Contudo, em condições normais, este ducto não é funcional.

DUCTO DE WIRSUNG

O ducto pancreático principal é tradicionalmente conhecido como ducto de Wirsung, em homenagem a Johann Georg Wirsung (1598-1649), anatomista alemão que descobriu o ducto, a partir da dissecação do cadáver de um criminoso condenado à morte, em Pádua, onde exerceu suas atividades.

Na verdade, o pâncreas é uma glândula mista, ou seja, produz secreções internas (hormônios) e externas (enzimas digestivas). Mais adiante no curso você estudará a função hormonal do pâncreas, caracterizada pela presença das ilhotas de Langerhans, liberando hormônios como a insulina e o glucagon. Por ora, vamos nos concentrar na produção do suco pancreático.

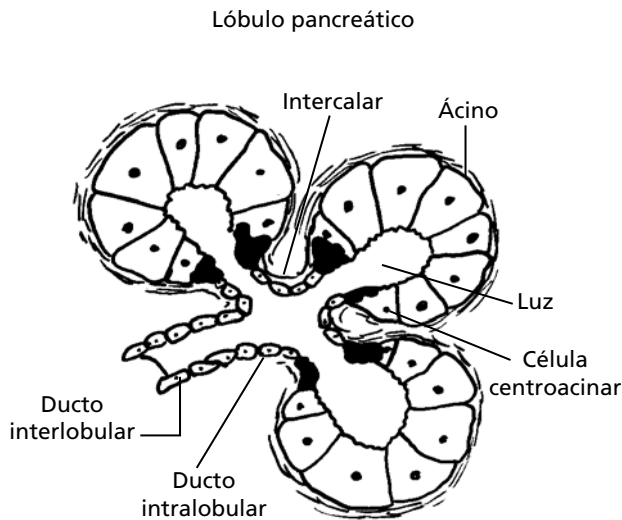


Figura 17.27: Observe que o pâncreas exócrino é organizado por lóbulos, nos quais encontramos um grupo de unidades secretoras, chamadas ácidos. Os ácidos drenam o suco pancreático para um ducto comum denominado ducto interlobular.

Como se organizam as unidades secretoras do pâncreas exócrino? Vamos examinar as Figuras 17.27 e 17.28:

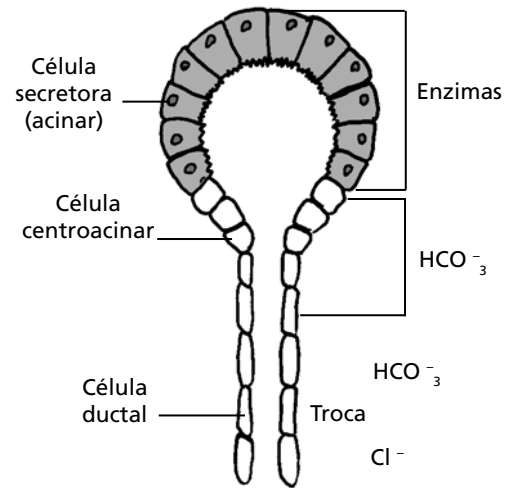


Figura 17.28: Neste esquema, podemos observar que os ácidos são constituídos por células secretoras de enzimas (acinares). As células centroacinares e ductais secretam sucos alcalinos (HCO_3^-).

A unidade funcional do pâncreas exócrino é o ácido, que consiste de uma porção terminal acinar (glandular) e um ducto, denominado intercalar. Mas o que são os ácidos? Eles correspondem a uma estrutura composta por um cordão de células com formato piramidal que se dispõem em círculo. Estas células secretam o suco pancreático.

Os ductos intercalares drenam seu conteúdo em ductos mais calibrosos: os ductos intralobulares, que, por sua vez, conduzem a secreção para ductos extralobulares e, mais adiante, em ductos cada vez mais calibrosos, até que alcancem um ducto coletor final conhecido como ducto pancreático principal. Os ductos intercalares originam-se do ácido, e as células ductais no interior dos ácidos são conhecidas como células centroacinares.

O suco pancreático que drena na luz do duodeno é composto por uma mistura de dois tipos de secreção: uma mais viscosa, rica em enzimas, e outra mais aquosa, constituída por um fluido alcalino. As células acinares produzem o componente enzimático, enquanto as células ductais (centroacinares, intralobulares e interlobulares) são responsáveis pela secreção alcalina.

O pâncreas foi descoberto por Herófilo (C. 300 a.C.), anatomista e cirurgião grego, mas apenas algumas centenas de anos mais tarde, Ruphus, de Éfesus, criou o nome "pâncreas" para a estrutura. A palavra "pâncreas" deriva do grego *pankreas* (*pan* = todo, toda; *krea* = carne) e significa "todas as carnes" devido ao uso tradicional tanto do pâncreas quanto do timo de animais jovens no preparo de iguarias.



ATIVIDADE

10. Como você viu no texto, existem dois tipos de secreção pancreática: alcalina e enzimática. Quais os principais estímulos para cada um dos tipos de secreção? Que células pancreáticas secretam HCO_3^- e enzimas? Quais as ações neuronais e hormonais que produzem cada um dos tipos de secreção?

RESPOSTA COMENTADA

A secreção alcalina é produzida pelas células centroacinares e ductais e aumenta por uma ação neural dos neurônios extrínsecos (nervos vagos) e intrínsecos (plexos mioentéricos), a partir da ação da acetilcolina. Além do mais, a secretina é responsável pela estimulação hormonal da secreção alcalina. A redução do pH (ácidos) do duodeno é o estímulo mais importante para a produção de secretina. Nas fases cefálica ou gástrica da digestão, os neurônios são capazes de prover uma secreção de HCO_3^- pelas células centroacinares e ductais. Em relação à secreção enzimática, o sistema nervoso tem uma atividade estimulante neste tipo de secreção pancreática. A ação hormonal é realizada pela colecistoquinina (CCK) e pela somatostatina. A secreção enzimática é liberada em resposta à presença de lipídios e de peptídeos no duodeno. Estas substâncias provocam a liberação de CCK no sangue, a partir das células enteroendócrinas das paredes do duodeno.

A **Figura 17.29** mostra uma célula acinar, produtora de zimogênios que, após ativação, serão convertidos em enzimas ativas.

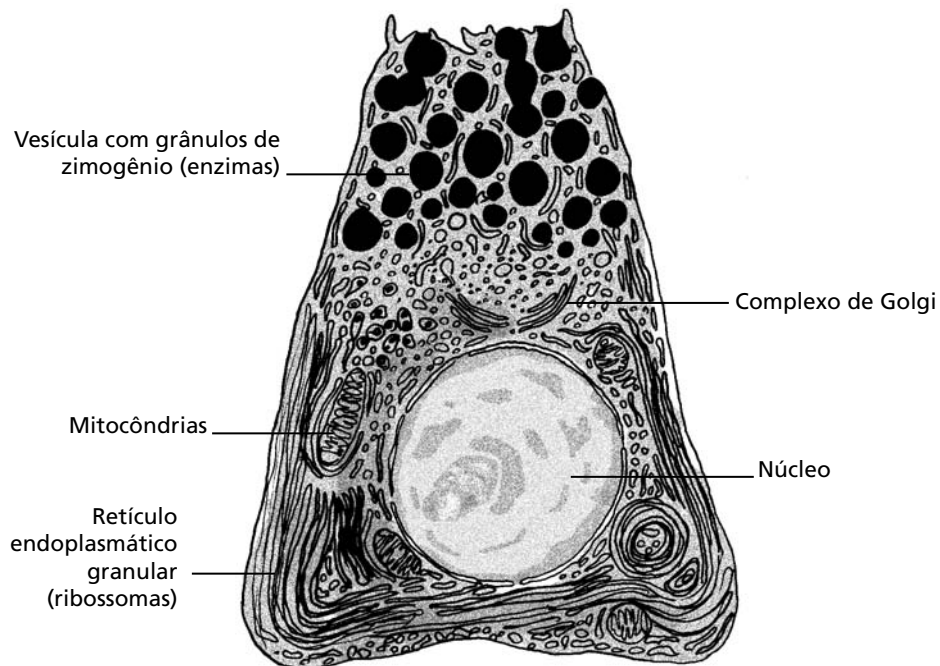


Figura 17.29: Na figura podemos observar a ultraestrutura de uma célula acinar. Observe a riqueza de estruturas responsáveis pela produção de proteínas que serão secretadas na borda apical da célula, como zimogênios (pré-enzimas).

ABRAM ALAS, O SUCO PANCREÁTICO NO DUODENO?

O suco pancreático, chegando ao duodeno, é misturado com o quimo, proveniente do estômago, pela ação da musculatura lisa duodenal. As secreções alcalinas, provenientes do pâncreas, da bile e de secreções da própria parede intestinal, neutralizam o HCl que chega com o quimo.

Este tamponamento do ácido é importante por três razões básicas: as enzimas pancreáticas exigem um pH neutro ou alcalino para a sua ativação; a absorção de gorduras no intestino depende da formação de micelas, processo que exige um ambiente alcalino; proteção da mucosa duodenal contra o excesso de ácido.

Como ocorre com a pepsina, que você estudou na Aula 16, várias enzimas pancreáticas são secretadas na forma de zimogênio e, assim, necessitam de uma ativação, após a sua secreção. No caso do pâncreas, estão incluídas as proteases (enzimas que agem na digestão das proteínas)

e a fosfolipase A (digestão dos lipídios). As amilases e as demais lipases são secretadas na forma ativa e não necessitam de ativação.

Veremos na próxima aula as formas pelas quais as enzimas pancreáticas agem sobre o quimo e quais os produtos finais que serão absorvidos.

COMO SE DÁ O CONTROLE DA SECREÇÃO DO SUCO PANCREÁTICO?

De forma análoga à que você estudou a respeito da secreção gástrica, a secreção pancreática é dividida em três fases: cefálica, gástrica e intestinal.

Na fase cefálica, o contato do alimento com os órgãos sensoriais ou a simples lembrança da sua existência, bem como o trajeto desde a boca até o esôfago, produz um estímulo que chega ao pâncreas, pela via vagal (acetilcolina). Nesta fase, a secreção é rica em enzimas, contendo poucos fluidos alcalinos.

Na fase gástrica, a presença de alimento no estômago estimula a secreção pancreática, pela via hormonal. A ativação de quimiorreceptores (pelos peptídeos) e de mecanorreceptores (pela distensão) nas paredes do estômago provoca a secreção de gastrina, a partir das células G. A estimulação vagal também está envolvida nesta fase. Produz-se uma secreção com ambos os componentes: enzimático e alcalino.

A fase intestinal é a mais importante no controle da secreção pancreática. É, portanto, a responsável por cerca de 80% da secreção pancreática. O alimento presente no duodeno estimula os dois tipos de secreção. O componente alcalino é secretado em resposta, principalmente, ao ácido clorídrico no conteúdo duodenal.

Nos esquemas das **Figuras 17.30 e 17.31**, você poderá acompanhar os mecanismos hormonal e neural que agem no controle da secreção pancreática:

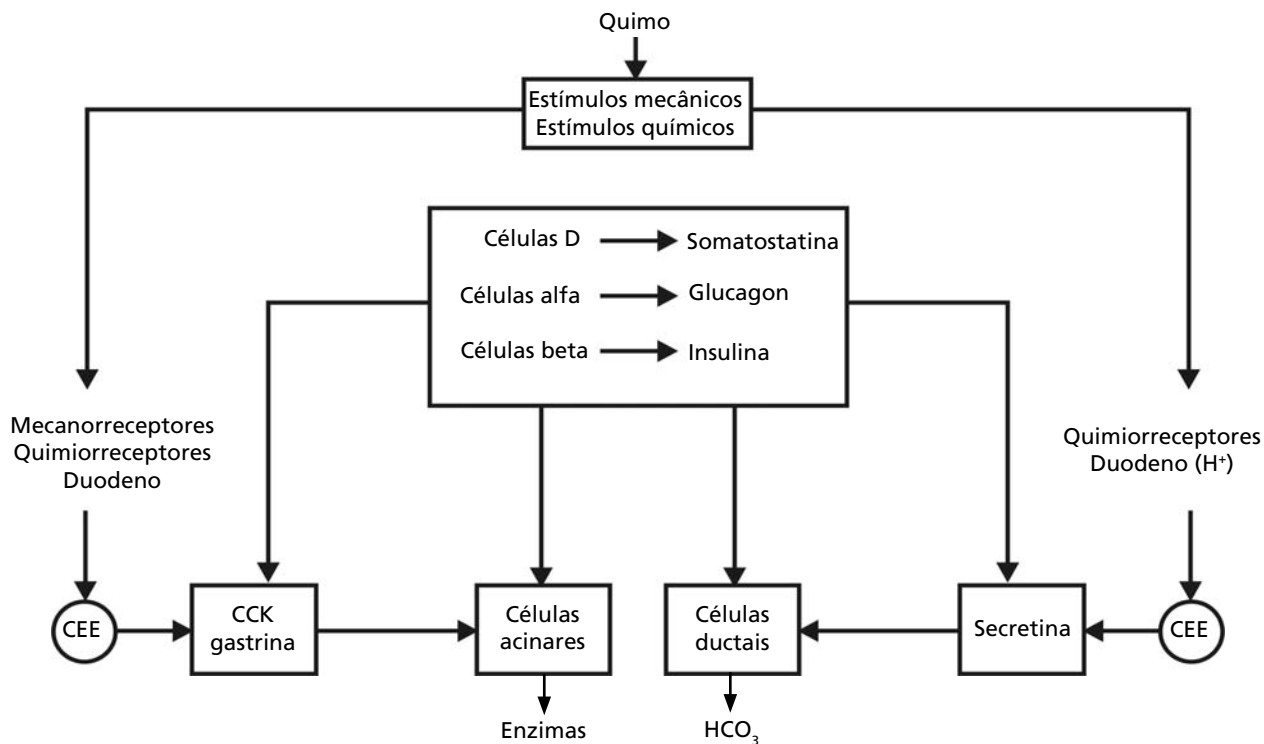


Figura 17.30: Diagrama mostrando a regulação hormonal do suco pancreático (alcalino e enzimático).
CEE – célula enteroendócrina.

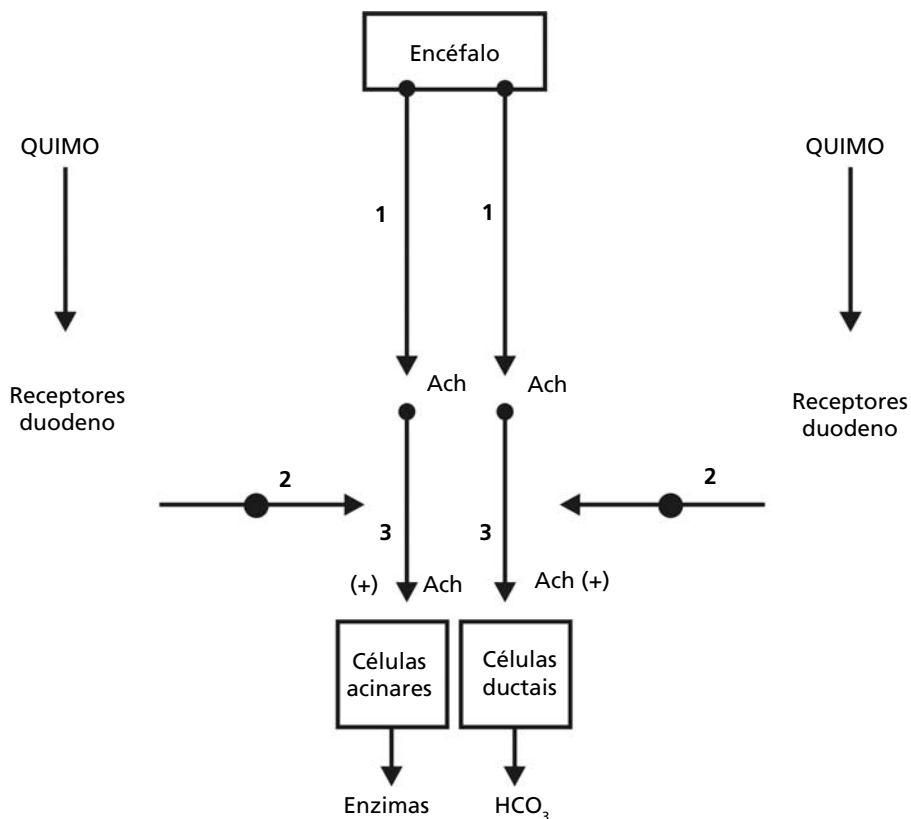


Figura 17.31: Diagrama mostrando a regulação neural do suco pancreático (alcalino e enzimático).

O controle da secreção é feito pela ação dos hormônios gastrointestinais secretina, colecistoquinina (CCK) e somatostatina. A secretina estimula a secreção do componente alcalino, e a CCK age na estimulação enzimática. Estes hormônios são produzidos pelas células enteroendócrinas na mucosa duodenal, em resposta aos constituintes alimentares do quimo no interior do duodeno. A secreção dos dois componentes do suco pancreático é controlada por mecanismos distintos. Assim, a composição do suco que entra no duodeno pode variar de 1 a 10% de proteínas (enzimas). A CCK, a gastrina e a acetilcolina aumentam a síntese e a secreção de enzimas pancreáticas.

A somatostatina que é produzida pelas células D nas ilhotas de Langerhans é um poderoso inibidor da secreção pancreática. O mesmo efeito é observado pela ação da insulina e do glucagon. Além do mais, a somatostatina inibe a liberação de hormônios gastrointestinais, incluindo a CCK, a secretina e a gastrina.

O ácido proveniente do estômago estimula quimiorreceptores na mucosa duodenal e ativa a liberação de secretina das células enteroendócrinas que estimula as células ductais na produção de fluidos alcalinos, promovendo, assim, a neutralização do pH. A secreção enzimática é liberada em resposta à presença de lipídios e de peptídeos no duodeno. Estas substâncias provocam a liberação de CCK no sangue, a partir das células enteroendócrinas das paredes do duodeno.

Em contrapartida, o controle neural da secreção pancreática ocorre por meio das fibras colinérgicas do nervo vago, que aumentam a taxa de secreção enzimática e alcalina. A estimulação neural pode ocorrer por meio de sinais que provêm do encéfalo e chega até as células secretoras do pâncreas. Esta é a via acionada na fase cefálica da digestão pancreática. Contudo, estímulos gerados no interior do tubo digestivo (estômago e duodeno) promovem reflexos locais, levando ao mesmo efeito secretor (fases gástrica e duodenal). Observe que, em todos os casos, há uma interação da inervação extrínseca (nervos vagos) com os plexos nervosos intramurais. A ação da acetilcolina, nestes mecanismos, é essencial.



As fibras simpáticas mostram, de maneira geral, um efeito inibidor da secreção pancreática, agindo especialmente na redução do fluxo sanguíneo da glândula.



ATIVIDADE

11. Considerando o que você estudou a respeito do controle da secreção pancreática, defina qual o principal estímulo para a secreção da secretina e que componente da secreção pancreática este hormônio estimula? E em relação à CCK? Qual seria o efeito da atropina (bloqueador da ação da acetilcolina) na secreção pancreática?

RESPOSTA COMENTADA

A secretina é produzida por células enteroendócrinas (as células S) do intestino delgado (duodeno) e age na estimulação das células centroacinares e ductais, em relação à produção de uma secreção alcalina, rica em água e bicarbonato (HCO_3^-). O estímulo para isso seria a presença de ácido (HCl) no duodeno, proveniente do quimo. Os ácidos estimulam quimiorreceptores locais ativando a produção de secretina. E a CCK? O estímulo para a produção da CCK é a distensão duodenal e a presença de componentes do quimo, como proteínas e lipídios. A atropina, bloqueando a ação da acetilcolina, reduz a ação neuronal sobre os dois tipos de secreção (alcalina e enzimática). Contudo, a secreção pancreática ainda poderá ser ativada pelos fatores hormonais referidos.

CONCLUSÃO

Como você viu, o quimo, proveniente do estômago, encontra-se com as secreções biliar e pancreática no duodeno. A bilirrubina, importante constituinte da bile, é formada no baço pela destruição das hemácias e segue uma rota no sangue e no trato biliar e, ao final, exerce um papel essencial na digestão. Na luz duodenal, a bile e as enzimas provenientes do pâncreas começam a agir na digestão de carboidratos, lipídios e proteínas. Além do mais, a secreção alcalina do pâncreas neutraliza a acidez proveniente do estômago. Assim, no duodeno e principalmente ao longo do restante do intestino delgado, os nutrientes vão sendo digeridos e absorvidos pela mucosa. Por fim, vimos que a motilidade duodenal e a secreção do suco pancreático são controladas pela ação de neurônios e de hormônios gastrointestinais.

ATIVIDADES FINAIS

1. Explique como se comporta a musculatura do duodeno em duas situações: no período interdigestivo e quando o alimento chega em sua cavidade. E ainda mais: Quais os estímulos para a atividade motora observada em cada uma das situações e como se dá a participação do sistema nervoso e dos hormônios intestinais nestes processos?

2. Você, a partir de agora, sairá do baço, surfando em uma molécula de bilirrubina e, assim, deslizará por variados condutos até que a bilirrubina entre no duodeno. Defina, na ordem correta, em que vasos você navegará até o fígado e, em seguida, ainda na ordem correta, através de que vias você surfaria até entrar no duodeno. Nestas manobras radicais, caso a bilirrubina seja ligada ou desligada de alguma substância, você deverá anotar em seu diário de bordo. Vamos lá!

3. O fenobarbital, um barbitúrico (sedativo que age no sistema nervoso central) empregado no tratamento da epilepsia, é capaz de aumentar a atividade da enzima glicuronil-transferase. Por este motivo, ele é usado em determinados casos de icterícia. Para que tipo de problema, na função hepática, esta substância seria indicada? Que frações da bilirrubina seriam reduzidas e aumentadas pelo uso do medicamento?

4. Como você sabe, a ingestão por via oral de antibióticos em variados casos de infecções pode eliminar grande parte da população bacteriana do nosso intestino (flora bacteriana), caso o uso do medicamento seja prolongado. O que você acha que poderá ocorrer com o metabolismo da bilirrubina após a bile ter chegado ao intestino, com a maior parte das bactérias ausente devido à ação antibiótica? Haverá alguma modificação na cor das fezes e da urina?

5. Um homem de 51 anos apresentou os seguintes resultados no exame de sangue: LDL = 182 mg/dL; HDL = 48 mg/dL. O médico prontamente prescreveu uma série de remédios, uma dieta e recomendações especiais em relação aos hábitos de vida do paciente. Explique o significado de LDL e HDL e, com base no resultado do exame, por que o médico tomou tantas atitudes?

6. Considerando que a bile é desprovida de enzimas digestivas, por que, mesmo assim, ela é tão importante na digestão?

RESPOSTAS

1. No período interdigestivo, o duodeno é percorrido por uma onda de contração que se repete a cada noventa minutos e que você conheceu com o nome de Complexo Motor Migratório (CMM). Esta contração é produzida pela motilina, peptídeo produzido pelas células enteroendócrinas do duodeno. Os estudos têm demonstrado que o pH alcalino do duodeno estimularia a liberação da motilina. Quando o alimento (quimo) chega ao duodeno, ocorre a abolição do CMM e surge uma atividade motora mais intensa, que age triturando, misturando e, no final, impulsionando o conteúdo na direção do jejuno. Esta atividade motora é estimulada quando o alimento chega ao duodeno. Parte deste comando motor deriva do sistema nervoso autônomo (parassimpático), tanto na inervação extrínseca (nervos vagos), quanto no plexo mioentérico (ação colinérgica). Além disso, existe o controle hormonal, graças à ação excitadora da gastrina e da colecistoquinina ou à ação inibidora da secretina, do GIP e da somatostatina.

2. Zum... você saiu do baço e entrou na veia esplênica. Neste momento, grande parte da bilirrubina será ligada à albumina. Assim, a bilirrubina ligada à proteína seguirá até a veia porta e entrará no fígado, seguindo as ramificações intra-hepáticas da veia porta. Afinal, você chegou aos sinusóides. Seus movimentos levarão você ao interior do hepatócito. Ao entrar na célula, a bilirrubina será desligada da albumina e entrará no retículo endoplasmático granular. Claro, agora, o hepatócito fará a conjugação e a sua molécula de bilirrubina será conjugada ao ácido glicurônico. E com esta ligação completada, a bilirrubina conjugada (com você em cima), será excretada nos canálculos biliares, nos

pequenos e grandes ductos biliares, até chegar aos ductos hepáticos. Sua prancha de surfe seguirá pelo ducto colédoco e o esfíncter de Oddi e deixará que você, finalmente, chegue ao duodeno (aplausos!).

3. Com a estimulação medicamentosa da enzima, é evidente que haverá um aumento no poder de conjugação da bilirrubina e, por este motivo, esta droga é indicada nos casos em que houver deficiência da conjugação hepática (considerando que os hepatócitos estejam funcionando). Assim, haverá aumento da fração conjugada (bilirrubina direta) e redução da fração não-conjugada (bilirrubina indireta).

4. Com a morte de grande parte das bactérias intestinais, pela ação do antibiótico, é claro que haverá grande deficiência da “desconjugação” da bilirrubina no intestino, bem como a produção de urobilinogênio. Assim, haverá uma redução da formação dos pigmentos que fornecerão as colorações das fezes (hipocolia) e da urina (urina mais clara). Além do mais, a bilirrubina, mantendo-se na forma conjugada, não será capaz de ser absorvida pelo tubo intestinal, reduzindo o seu reaproveitamento. Você deve ter entendido que uma parte da população bacteriana que resistiu à ação do antibiótico ainda poderá manter um mínimo de atividade. Resumindo, as bactérias intestinais são nossas parceiras.

5. A LDL e a DHL são duas lipoproteínas que mantêm o colesterol solúvel em água e, desta forma, circulando no nosso sangue. Contudo, a fração do colesterol ligada à LDL é capaz (se estiver em um nível elevado) de formar um depósito na parede das artérias, levando à sua obstrução. No caso relatado, este risco está presente, pois é fácil perceber que houve um aumento do LDL (normal até 160mg/dL) e o HDL (normal = acima de 35mg/dL), manteve-se na faixa normal. Assim, o médico prescreveu medicamentos para reduzir o LDL-colesterol, reduzir a ingestão de alimentos gordurosos, bem como a ingestão de calorias. Além do mais, há uma necessidade de reduzir (eliminar) o uso de álcool, do fumo, do estresse e aumentar a atividade física.

6. Embora a bile, de fato, não tenha enzimas digestivas, é essencial na digestão, por duas razões: em primeiro lugar, ela mantém os lipídios solúveis em água, expondo-os, assim, à ação das lipases pancreáticas no meio intestinal. Em segundo lugar, devido à sua ação detergente, ela emulsifica os lipídios, reduzindo o tamanho das partículas (micelas) e aumentando a sua área para uma efetiva ação enzimática.

RESUMO

O duodeno recebe o quimo do estômago, com elevado poder osmolar e ácido. Assim, ele neutraliza tais efeitos, por meio das secreções de líquidos alcalinos. A bile e o suco pancreático que são lançados no duodeno atuam sobre o substrato alimentar, digerindo glicídios, lipídios e proteínas. A bile, constituída basicamente de bilirrubina, ácidos biliares, colesterol, água e eletrólitos, é ejetada no duodeno, após sofrer uma concentração na vesícula biliar e, além de facilitar a ação das lipases pancreáticas, é responsável pela coloração das fezes e da urina. A bilirrubina passa pelas etapas de produção, captação, conjugação e excreção, por meio das quais é lançada no duodeno. O colesterol, com suas inúmeras funções no organismo, é carreado, no sangue, por lipoproteínas, e parte dele é capaz de ser depositado nas paredes das artérias, provocando obstruções. O pâncreas lança no duodeno dois tipos de secreção: alcalina (mais fluida) e enzimática (mais viscosa) e, desta forma, as enzimas secretadas pelos ácinos do pâncreas são ativadas e agem na digestão dos nutrientes. O fígado é suprido por uma rica rede vascular de entrada e de saída, além de originar as vias biliares. Todos os processos metabólicos do fígado ocorrem no interior dos hepatócitos, que, além de promover uma série de transformações na bilirrubina, ainda é capaz de armazenar os produtos da digestão.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, veremos a ação das enzimas do pâncreas sobre o quimo e a absorção de substâncias no intestino delgado e grosso. Veremos, ainda, de que forma as bactérias que habitam o nosso intestino ajudam na produção de substâncias para o nosso organismo. Até lá!



MOMENTO PIPOCA

Videos

Aparelho digestivo: a fábrica da energia. Super Interessante Coleções. Discovery Channel (25 minutos). Editora Abril.

Videofluoroscopia. NUTES – Núcleo de Tecnologia Educacional para a Saúde, UFRJ. Produção Departamento de Anatomia, 1993.

SITES RECOMENDADOS

http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/digestao/fisiologia_digestiva/fisiolog_digestivo.html

<http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/digestao/figado/figado.html>

http://www.msd-brazil.com/msd43/m_manual/mm_sec10_116.htm

<http://geocities.yahoo.com.br/fisiologiapontocom/hepatica.htm>

http://www.msd-brazil.com/msd43/m_manual/mm_sec9_99.htm

<http://www.afh.bio.br/digest/digest2.asp>

<http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/abr2003/colesterol.html>

http://geocities.yahoo.com.br/hepatite_c/figado.htm

<http://www.gastronet.com.br/fisiolog.htm>

<http://www.afh.bio.br/digest/digest1.asp>

AULA 18

O que ocorre ao longo de sete metros de intestinos

Metas da aula

Descrever a organização morfofuncional dos intestinos delgado e grosso e sua participação nos processos de digestão e de absorção.
Caracterizar os mecanismos neuro-hormonais que controlam a motricidade intestinal.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- caracterizar a disposição e a organização estrutural dos intestinos delgado e grosso e as diferenças entre eles;
- definir a distribuição dos vasos e nervos intestinais, bem como a influência dos fatores neuro-hormonais da motilidade intestinal;
- estabelecer os padrões de motilidade dos intestinos delgado e grosso, bem como do esfíncter ileocecal;
- definir como se processa a digestão de carboidratos, proteínas e lipídios no interior do intestino;
- caracterizar os processos de absorção de água, eletrólitos e nutrientes (glicídios, aminoácidos e peptídeos), através do epitélio intestinal;
- descrever a participação da flora bacteriana do intestino na digestão e no processo de formação de gases.

Pré-requisitos

Para um bom domínio deste assunto, você deverá rever os conteúdos das Aulas 14, 15, 16 e 17 de Corpo Humano II, especialmente em relação à bile, ao suco pancreático e aos mecanismos de controle neural e hormonal da contração muscular lisa e das secreções.

INTRODUÇÃO

Na Aula 13, você estudou o ambiente duodenal. Ou seja, como a bile, produzida no baço e processada no fígado, age no duodeno, e de que forma as secreções do pâncreas exócrino interagem com a bile. Você deve lembrar que, embora exista muita atividade secretora no duodeno, o tempo disponível, para uma ação digestiva e absorviva eficaz, é muito curto, devido ao pequeno comprimento (20cm) do segmento duodenal.

Contudo, a partir do jejuno e íleo – e se estendendo por todo o intestino grosso – contamos com cerca de sete metros de tubo intestinal, através dos quais ocorre a digestão e a absorção dos nutrientes. Os produtos absorvidos serão enviados ao fígado, através do sistema porta e dos vasos linfáticos.

As enzimas pancreáticas, secretadas junto com a bile no duodeno, continuam agindo sobre as proteínas, os glicídios e os lipídios durante o trânsito do alimento pelo jejuno e pelo íleo. O processo digestivo vai ser completado no intestino grosso, em função da ação das enzimas presentes nas bactérias da flora intestinal. É disso que vamos tratar aqui nesta aula com você.

BATIZANDO OS SEGMENTOS

Vamos dar uma olhada na **Figura 18.1** para conhecer a disposição e a subdivisão dos intestinos delgado e grosso.

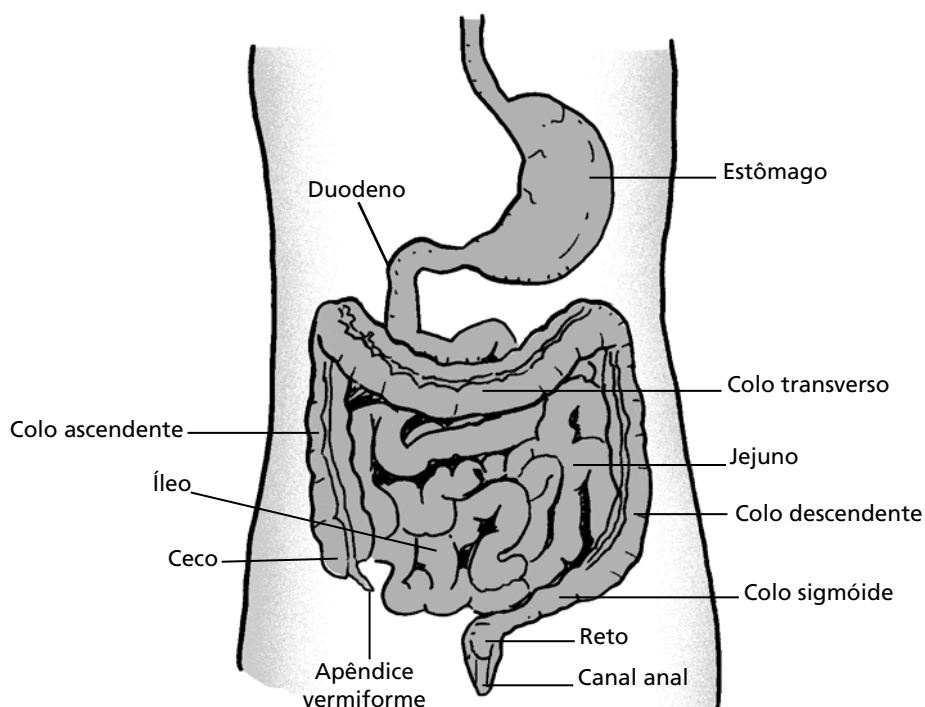


Figura 18.1: Disposição das alças de intestino delgado e grosso, com os segmentos assinalados nas setas.

Você já conhece a divisão do intestino delgado em duodeno, jejuno e íleo. Mas como o intestino grosso é subdividido? Inicialmente, o íleo lança o seu conteúdo na primeira estação do intestino grosso: o ceco (situado no quadrante inferior direito do abdome). A forma do ceco se assemelha à de uma bolsa coletora. Em seguida, este conteúdo cecal sobe por uma alça de intestino grosso situada à direita (colo ascendente). Imediatamente abaixo do fígado, esta alça sofre uma angulação e se prolonga como colo transverso. Este colo transverso cruza da direita para a esquerda e, em seguida, sofre uma segunda angulação (mais aguda) nas proximidades do baço, e uma alça segue para baixo pelo lado esquerdo (colo descendente). Aproximadamente no nível do umbigo, o colo descendente se prolonga com uma alça em formato de S invertido: o colo sigmóide (*óide* = semelhante a).

Finalmente, no nível da terceira vértebra sacral (S3), o colo sigmóide se prolonga no reto e, no final, segue um pequeno canal (canal anal), que se abre no exterior, através de um orifício (ânus).



O intestino grosso é comumente chamado de colo, um termo cuja origem você já aprendeu na Aula 14.

Em anatomia, é comum o uso dos termos colo direito e colo esquerdo. O colo direito é constituído pela reunião do ceco e do colo ascendente. Em contrapartida, o colo esquerdo consiste na reunião dos colos descendente e sigmóide.

Você já ouviu falar no apêndice e na apendicite. Certamente alguém próximo a você já deve ter sido operado disso. O apêndice (vermiforme), como se pode ver na **Figura 18.1**, é um pequeno tubo com 10cm de comprimento (em valores médios), associado ao ceco (apêndice cecal) e que tem esse nome pela semelhança com um verme. Mas para que serve o apêndice vermiforme? O que mais chama a atenção, em sua estrutura, é a presença de uma grande quantidade de linfócitos. Por isso, ele age como se fosse uma verdadeira “amígdala de proteção” na entrada do intestino grosso. Contudo, existem outras estruturas linfóides, no tubo intestinal e, por esta razão, o apêndice é uma estrutura importante, mas não é vital.

MESOS, OMENTOS, LIGAMENTOS: OS AVENTAIS QUE COBREM AS VÍSCERAS

Os segmentos (alças) do intestino delgado e do grosso, como também ocorre com outros órgãos abdominais, se dispõem na cavidade, envoltos pelo peritônio visceral, que você já conhece da Aula 14. Examine a **Figura 18.2** para entender como o peritônio se desdobra para envolver as vísceras.

MESO

A palavra vem do grego: mesos = meio, uma vez que a membrana é fixada no ponto médio da alça intestinal.

OMENTO

O termo vem do latim e significa avental, pois esta membrana recobre parte do intestino, como se fosse um avental. Nos livros mais antigos de Anatomia, o omento é conhecido como *epiplon* e este termo tem origem grega e significa velejar, flutuar, devido aos movimentos que permite às alças intestinais.

ENTERO

Este radical refere-se ao intestino delgado e daí se originam os termos: enterite (inflamação), disenteria (distúrbio intestinal).

COLO

Radical relativo ao intestino grosso e daí derivam os termos: colite (inflamação no intestino grosso) e colostomia (uma abertura artificial no intestino grosso).

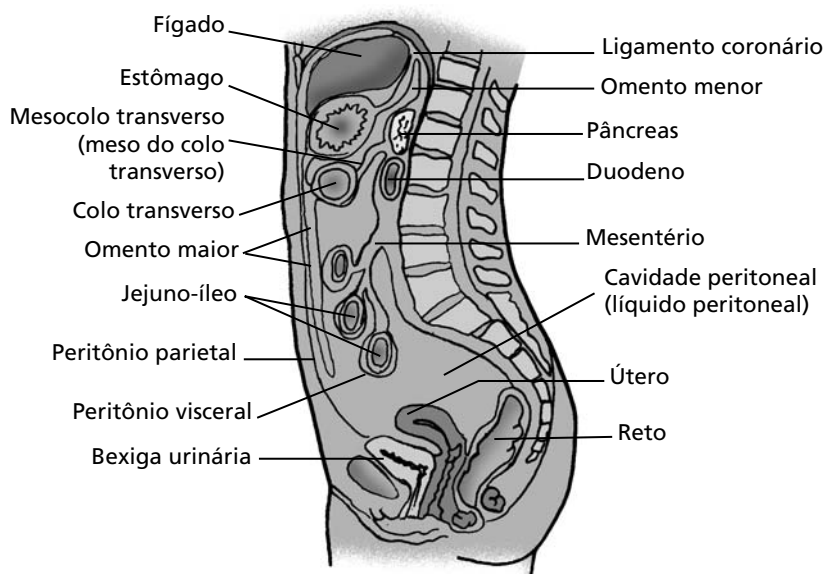


Figura 18.2: Esquema de um corte sagital (linha média do abdome) no qual se podem ver os principais desdobramentos do peritônio visceral, envolvendo as vísceras abdominais. Os espaços entre os órgãos estão aumentados para facilitar a visualização das estruturas.

Existem três tipos de desdobramentos peritoneais que se relacionam com o sistema digestivo, na cavidade abdominal: os omentos, os mesos e os ligamentos. Mas o que significam?

Trata-se de desdobramentos do peritônio visceral que recobrem e envolvem grande parte dos órgãos abdominais, conectando uma víscera oca à parede da cavidade (**MESO**), ou vísceras entre si (**OMENTO**), ou, ainda, uma víscera maciça à parede da cavidade (ligamento).

Já sei, você achou um pouco confuso. Pois bem, vamos dar alguns exemplos. Examinando a cavidade abdominal, encontramos o mesentério (meso = fixação; **ENTERO** = delgado) e o mesocolo (meso = fixação; **COLO** = intestino grosso). Assim, o meso fixa uma víscera oca à parede da cavidade. Observamos também no abdome os omentos menor (que liga o fígado ao estômago) e maior (que fixa o estômago ao intestino grosso) que unem duas vísceras, independentemente de serem ocas (intestino) ou

maciças (fígado). Ainda encontramos o ligamento coronário do fígado que une uma víscera maciça (fígado) à parede do abdome (diafragma). Acho que agora as coisas ficaram mais claras para você.

Estas pregas peritoneais podem ser longas, como o mesentério ou o omento maior, ou curtas, como o ligamento triangular e, assim, permitem movimentos mais ou menos amplos às vísceras com as quais estão relacionados.

MAS SERÁ QUE SOMOS CAPAZES DE DIFERENCIAR O JEJUNO DO ÍLEO? OU, AINDA, DISTINGUIR UM SEGMENTO DELGADO DO GROSSO?

As alças de jejuno, de uma forma geral, localizam-se no quadrante superior esquerdo do abdome e as do íleo, no quadrante inferior direito, como se pôde ser visto na **Figura 18.1**. Este arranjo se dá pelo fato de que o duodeno termina no alto e à esquerda (origem do jejuno) e o íleo continua com o intestino grosso, à direita e embaixo. Em segundo lugar, as alças jejunais são mais vascularizadas do que as ileais. Em contrapartida, existe uma maior quantidade de linfonodos nas proximidades do íleo do que no jejuno. Estas diferenças você poderá confirmar mais adiante na aula, quando tratarmos da vascularização intestinal.

Existem, ainda, diferenças na organização interna que veremos mais adiante, ainda nesta aula.

Mas onde acaba o jejuno e começa o íleo? O padrão anatômico jejunal, ao se aproximar do íleo, vai se modificando lenta e progressivamente, de tal ordem que é impossível definirmos o limite exato entre eles. É por esta razão que os autores tendem a considerá-los em conjunto como jejuno-íleo.

Mas e as diferenças entre delgado e grosso? Ao diferenciarmos os intestinos delgado e grosso, poderíamos considerar, em um primeiro momento, que o delgado é delgado e o intestino grosso é grosso, ora bolas! E este assunto terminaria aqui. Mas, se você já conhece o nosso estilo, aprendeu a desconfiar do óbvio. O calibre dos segmentos intestinais depende do estado em que se encontram: distendidos ou contraídos. Seria, portanto, mais prudente que encontrássemos outras diferenças.

O intestino grosso, com cerca de 1,5m de comprimento, possui menor quantidade de vasos sanguíneos do que o delgado, mas maior quantidade de linfonodos. Contudo, as características que melhor permitem diferenciar o intestino grosso (desde o ceco até o sigmóide) é a presença das **TÊNIAS** e das saculações (**HAUSTROS**).

TÊNIA

Do grego, *taenia* = fita, tira. Corresponde a condensações da musculatura longitudinal externa do intestino grosso e que assume o formato de uma longa fita. O termo tênia é, ainda, empregado para designar um grupo de helmintos (vermes), dotado de um corpo achatado, que, comumente, parasita o homem.

HAUSTROS

Também conhecidos como haustrações, a palavra vem do grego: *haustros* e significa sáculos (pequenos sacos).

Examine a **Figura 18.3**, para identificar estas estruturas na superfície externa do colo.

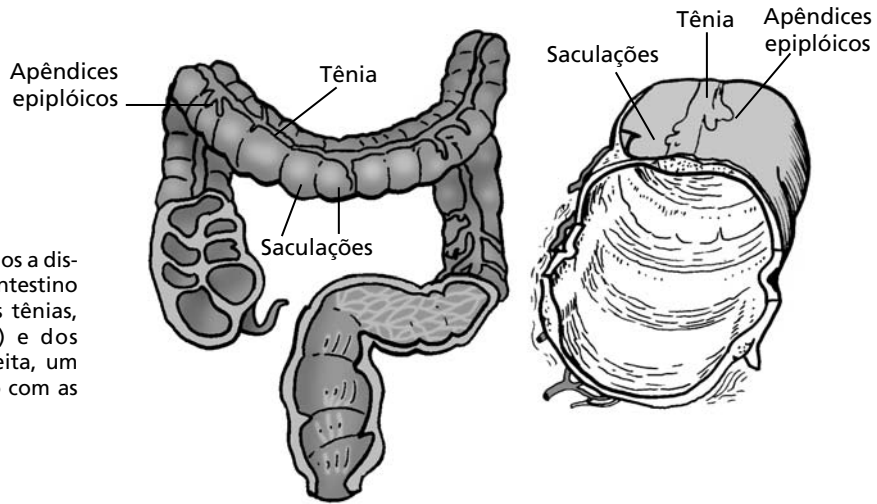


Figura 18.3: À esquerda, vemos a disposição das alças do colo (intestino grosso) com a presença das tênias, das saculações (haustros) e dos apêndices epilóicos. À direita, um segmento do colo ampliado com as estruturas mais bem visíveis.

Existem, no colo, três tênias que são formadas por condensações da sua musculatura longitudinal, e que se dispõem como fitas, ao longo do seu trajeto. Da mesma forma, em quase toda a extensão do colo (excetuando o reto) existe a presença de bolsas conhecidas como saculações ou haustros, que são formadas devido à retração externa que as tênias impõem ao colo. Além disso, na superfície externa do intestino grosso, encontramos depósitos de gordura, acumulados em pequenas bolsas peritoneais, denominados apêndices epilóicos e que se estendem desde o ceco até o colo sigmóide.

ATIVIDADE



1. Imagine uma pequena abertura na cavidade abdominal de um cadáver humano, no laboratório de anatomia (anatômico), através da qual o professor introduz a mão (protegida por uma luva cirúrgica) e, após algum tempo, puxa um pequeno segmento de intestino delgado (sem examinar o que retirou) e diz para os alunos: “este é o íleo”. Em seguida, ele repõe o segmento na cavidade e retira um outro segmento e, após examinar o segmento, afirma categoricamente: “este é o intestino grosso”. Como ele pôde ter tanta certeza de que, no primeiro experimento, se tratava do íleo, mesmo sem examinar a alça exposta? Mas o que ele viu no segundo experimento que permitiu a garantia do diagnóstico de “intestino grosso”?

RESPOSTA COMENTADA

Pois saiba que esse professor é muito esperto. Claro, para estar seguro de que a alça retirada era o íleo, ele certamente localizou o ceco e, em seguida, pegou um segmento de intestino delgado próximo ao ceco. É evidente que a alça era o íleo. E como ele fez na segunda experiência? Ele apalpou um segmento de intestino grosso usando, como referência, as saculações ou as tênias, ou, ainda, os apêndices epiplóicos e, assim, retirou este segmento da cavidade e, categoricamente, afirmou: “Eis o intestino grosso”. Seguramente, ele deve ter exposto o colo transversal ou o sigmóide, pois, tendo um meso longo, eles podem ser deslocados com mais facilidade. Mas não conte para ninguém, pois um dia, quem sabe, você poderá ser um professor de Anatomia e usar o segredo em suas apresentações.

UMA VISITA AO INTERIOR DO TUBO

Se você pudesse engatinhar por dentro do tubo intestinal, esgueirando-se entre as “árvores” de vilos, veria que a mucosa do intestino delgado é toda pregueada (pregas circulares). Mas isso você já conhece da Aula 17, quando estudou o duodeno. Observe, agora, a **Figura 18.4**, na qual você poderá comparar a arquitetura interna de delgado com a do colo.

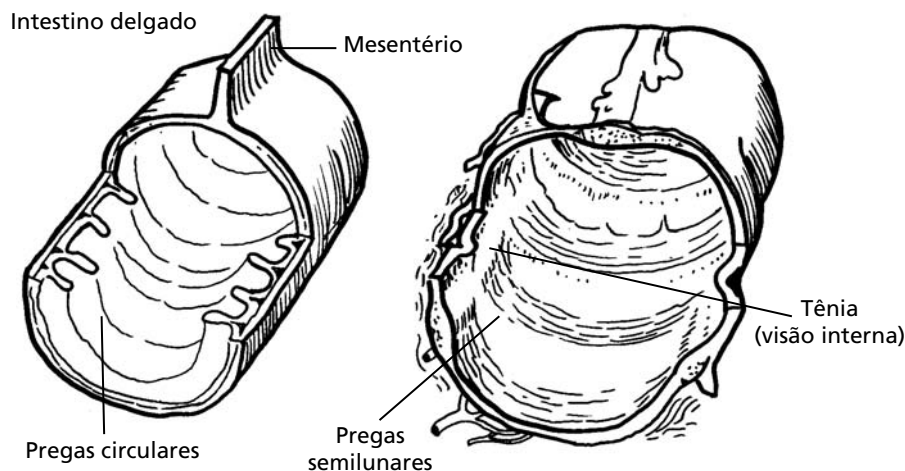


Figura 18.4: Imagem de uma secção de um segmento do intestino delgado (à esquerda) na qual podemos observar a organização das pregas circulares da mucosa. À direita, uma secção do colo, na qual ficam evidentes as pregas semilunares, interrompidas pela presença das tênias.

O padrão duodenal vai se estendendo pelo jejuno. Contudo, à medida que nos aproximamos do íleo, o número de pregas vai sendo reduzido progressivamente e esta é uma das outras diferenças entre os dois segmentos delgados. E o que encontramos no intestino grosso? As substâncias entram no intestino grosso a partir do íleo, atravessando um sistema de controle conhecido com válvula ileocecal (**Figura 18.5**), cuja dinâmica veremos, mais adiante, nesta aula.

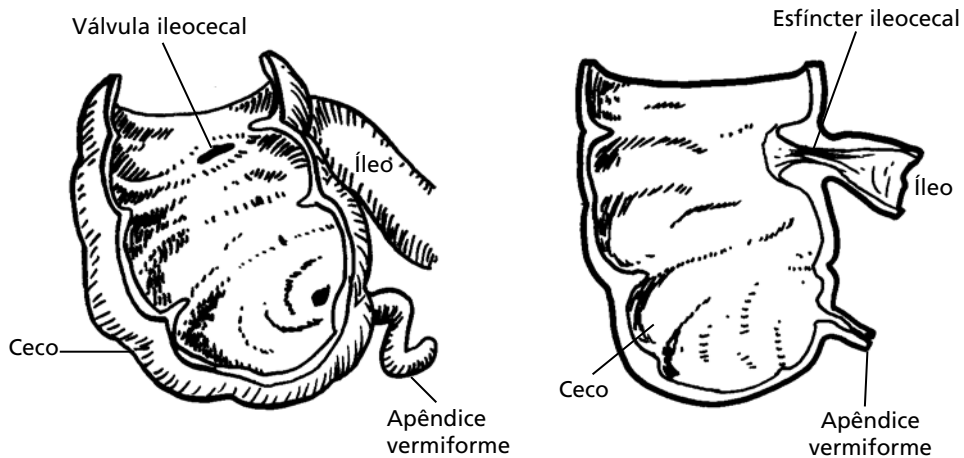


Figura 18.5: À esquerda vemos uma imagem de uma seção frontal do ceco com a localização da transição ileocecal, com a válvula (embora o controle desta zona seja ativo pela existência de um esfíncter). À direita, pode-se observar em um corte mais ampliado a localização do esfíncter ileocecal e a luz do apêndice vermiforme.

Ao atravessar a transição ileocecal, entramos em contato com o intestino grosso. A sua arquitetura interna pode ser examinada voltando à **Figura 18.5**. Vemos que as pregas tornam-se mais espessas e menos numerosas e, além disso, que elas são interrompidas nas regiões correspondentes às tênias e, por este motivo, deixam de apresentar a forma circular, assumindo um formato em crescente (meia-lua). Por esta razão, as pregas do intestino grosso são conhecidas como semilunares (em forma de meia-lua).

Vamos, por fim, conhecer a estrutura interna do reto e do canal anal (**Figura 18.6**).

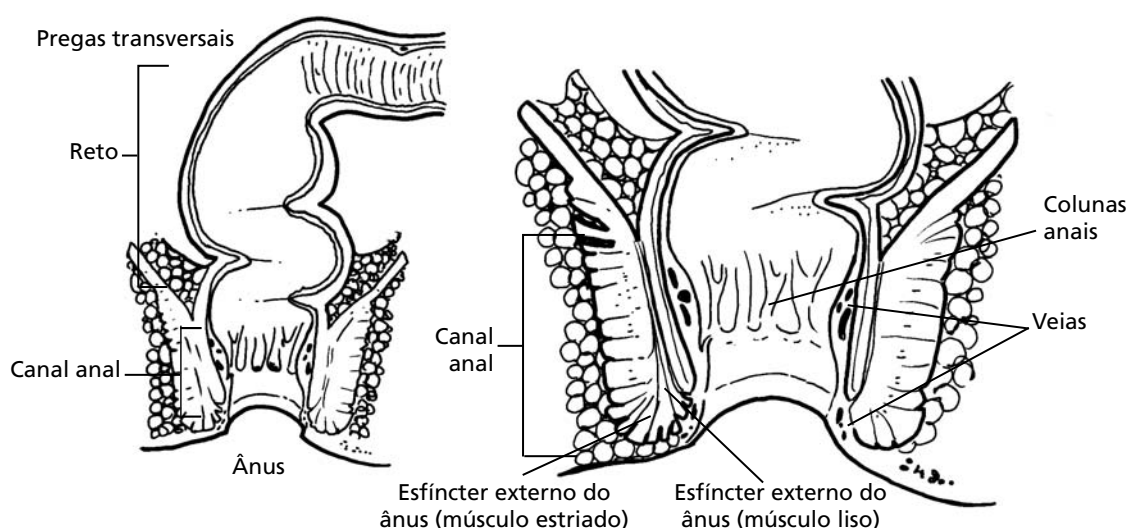


Figura 18.6: À esquerda, podemos observar um desenho de um corte frontal do reto e do canal anal, com as pregas transversais do reto. Na imagem da direita, fez-se uma ampliação, para uma melhor visualização das colunas anais. Observe, ainda, a presença de dois esfíncteres: interno (m. liso) e externo (m. estriado). As veias do canal anal (veias anais) eram conhecidas como veias hemorroidárias, pois a sua dilatação (varizes) provoca as chamadas hemorróidas.

No interior do reto, existem três pregas semilunares, dispostas transversalmente, em relação ao longo eixo (vertical) do tubo, que são chamadas pregas transversais (do reto). No canal anal (um tubo com, aproximadamente, 2,5 a 4cm de comprimento), encontramos um conjunto de pregas longitudinais conhecidas como colunas anais.

VAMOS ABRIR A PAREDE PARA AGUÇAR O NOSSO OLHAR

Bem, já conhecemos as características anatômicas do intestino. Agora, precisamos entender um pouco mais sobre a sua estrutura microscópica do jejuno e do íleo, cuja arquitetura básica você já conhece na Aula 13, uma vez que se assemelha ao padrão duodenal. Existe apenas uma diferença que é a ausência das glândulas submucosas de Brünner no segmento jejuno-ileal, pois estas glândulas se limitam ao duodeno.

Na **Figura 18.7**, podemos comparar os aspectos microestruturais das paredes do jejuno e do íleo.

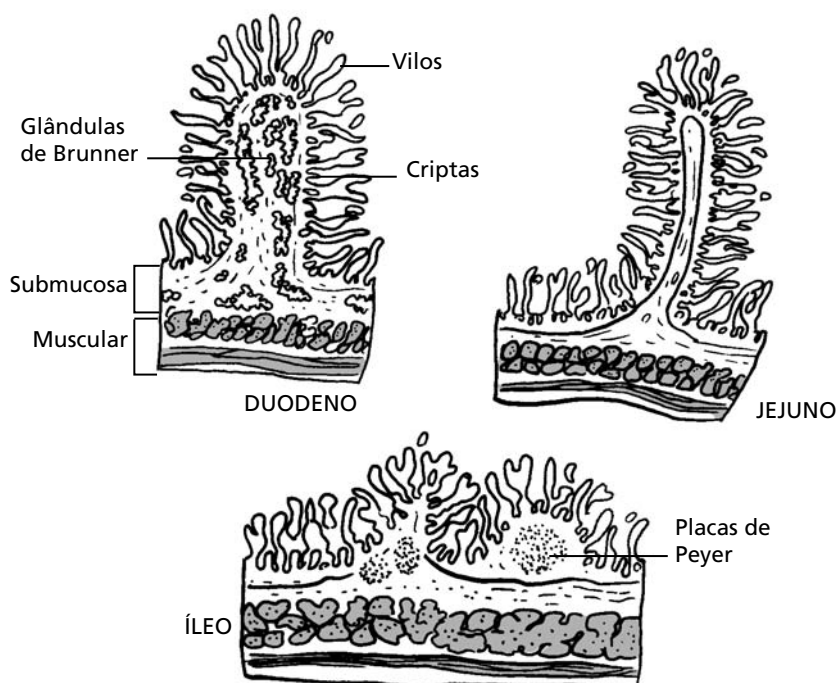
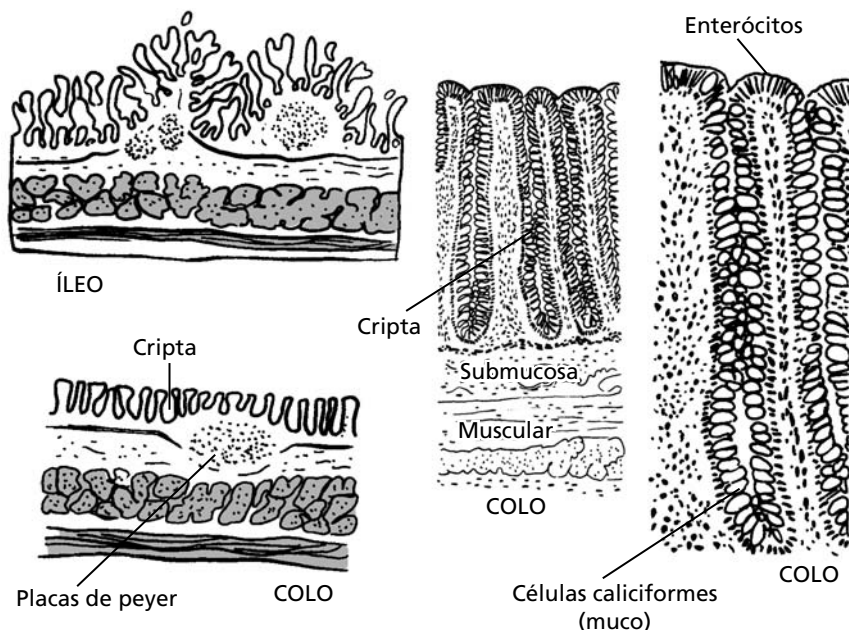


Figura 18.7: Imagens de seções longitudinais do duodeno, do jejuno e do íleo que permitem comparar os vilos (vilosidades) e as criptas de Lieberkühn. Observe uma redução progressiva das vilosidades em direção ao íleo e a presença da parede ileal, das placas de Peyer.

Assim, a mucosa jejuno-ileal possui uma grande quantidade de vilos e de microvilos, aumentando, assim, a área de absorção. Contudo, no íleo, os vilos são mais curtos do que no jejuno. Além disso, vai ocorrendo um aumento do número de células caliciformes (muco), à medida que nos afastamos do jejuno. Os linfócitos, no nível do íleo, aglomeram-se formando placas que se projetam na superfície mucosa (placas de Peyer).

Mas como será a microestrutura do intestino grosso? E de que forma ela se diferencia do delgado? Examine a **Figura 18.8**, na qual você poderá comparar os dois tipos de organização microestrutural.

Figura 18.8: Imagens de seções longitudinais do íleo e do colo, nas quais podemos ver a ausência de vilos no intestino grosso. As imagens mostram, ainda, o predomínio de células caliciformes no epitélio do colo, com um número bem reduzido de enterócitos (células absorptivas). As criptas de Lieberkühn, no intestino grosso, são profundas e se abrem em uma superfície epitelial achatada.



Existe alguma semelhança entre a estrutura microscópica do grosso com a do delgado. Contudo, uma diferença importante é que a mucosa do intestino grosso é desprovida de vilos, embora possua numerosas criptas que se estendem bem mais profundamente do que no delgado, e que se abrem em uma superfície luminal achatada. O epitélio do colo é composto, basicamente, por dois tipos de células: os enterócitos (células absorptivas) e as células caliciformes (muco). Estas células mucoprodutoras predominam no epitélio colônico. A existência de um grande número de células-tronco, situadas no meio ou no fundo das criptas, permite uma renovação contínua deste epitélio. No epitélio do colo, existe um número maior de células caliciformes (muco) que no delgado.

Não existem células de Paneth no intestino grosso e as células enteroendócrinas são raras. As células de Paneth já são conhecidas da Aula 17 e as células enteroendócrinas já foram apresentadas a você na Aula 16. A lâmina própria (cório) é particularmente rica em tecido linfóide, e numerosas placas de Peyer projetam-se na superfície da mucosa, interrompendo o espaçamento regular entre as criptas.

ATIVIDADE



2. Examinando a estrutura interna e os detalhes microscópios dos intestinos delgado e grosso, você observou algumas diferenças importantes no pregueado da mucosa, na organização das vilosidades e na própria distribuição das células na mucosa. Assim, considerando jejuno, íleo e colo, quais as diferenças no pregueado da mucosa, no comprimento das vilosidades, no número de enterócitos e de células caliciformes? Como você acha que cada uma destas diferenças poderia estar relacionada com a função digestiva?

RESPOSTA COMENTADA

A mucosa do delgado apresenta numerosas pregas circulares, enquanto no colo as pregas são em menor número, mais espessas e com um formato semilunar. O jejuno mostra um pregueado mais intenso do que o íleo. Da mesma forma, embora jejuno e íleo tenham vilosidades, elas são mais desenvolvidas no jejuno. No caso

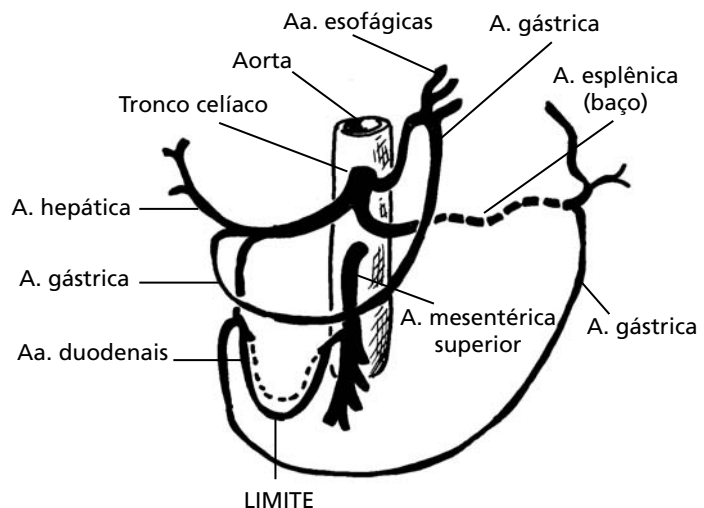
do colo, não existem vilosidades, mas apenas criptas de Lieberkühn. O número de enterócitos é elevado no jejuno e vai sendo reduzido em direção ao íleo e, no colo, existe uma quantidade relativamente pequena deste tipo de célula. A situação oposta pode ser vista com as células caliciformes (muco), que são muito mais numerosas no íleo do que no jejuno e atinge o seu número máximo no intestino grosso. Mas o que tudo isso significa? Claro que você já sabe, a capacidade de absorção vai diminuindo do jejuno para o íleo e, no colo, a reduzida área de absorção mostra que este segmento possui um baixo poder absorptivo, comparado com o delgado. A população de células caliciformes aumenta nos segmentos nos quais existe maior grau de atrito mecânico, que é o que ocorre com o intestino grosso, onde o conteúdo é mais consistente e produz maior desgaste na superfície epitelial.

ENTRE VASOS E NERVOS: O SUPRIMENTO INTESTINAL

O segmento intestinal é suprido por um grande número de artérias, de veias e de tecido linfático, e você já deve ter percebido que esta rica vascularização é essencial para dar suporte aos processos digestivos e absorptivos. Além disso, existe uma grande rede de neurônios que se distribuem amplamente em todo o trajeto intestinal. Esta densa rede neuronal, como você já entendeu de outras aulas, é essencial no controle das funções motora e secretora pelo sistema nervoso.

Vamos entender, inicialmente, como se dá a distribuição da rede arterial. Observe as Figuras 18.9.a, 18.9.b e 18.9.c.

Figura 18.9.a: Distribuição dos ramos arteriais do tronco celiaco que supre as estruturas digestivas derivadas do intestino anterior. Observe a zona limite entre as áreas de suprimento do tronco celiaco e da artéria mesentérica superior (intestino médio).



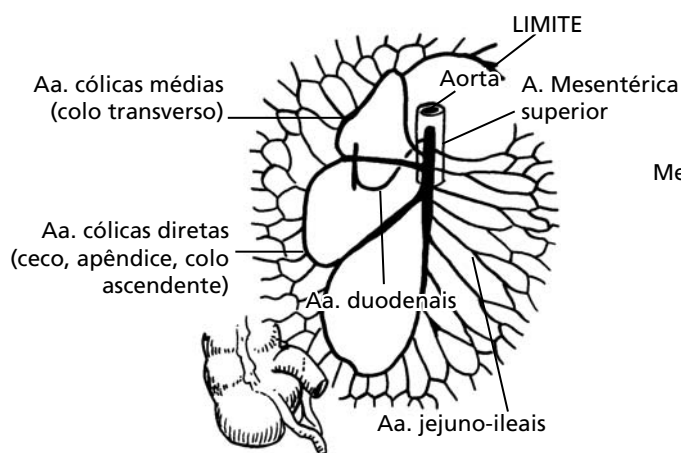


Figura 18.9.b: Distribuição dos ramos arteriais da artéria mesentérica superior que supre as estruturas digestivas derivadas do intestino médio. Observe a zona limite entre as áreas de suprimento desta artéria e da artéria mesentérica inferior (intestino posterior).

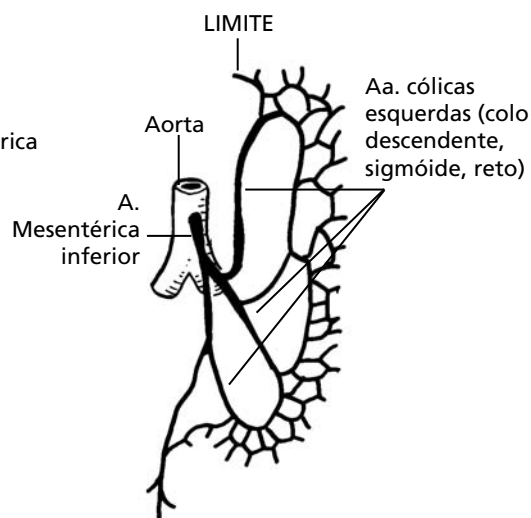


Figura 18.9.c: Distribuição dos ramos arteriais da artéria mesentérica inferior que supre as estruturas digestivas derivadas do intestino posterior. Esta artéria irriga o tubo digestivo até a porção superior do reto.

Todas as artérias que suprem o intestino provêm da aorta, por meio de três ramos arteriais: o tronco celíaco, a mesentérica superior e a mesentérica inferior. Cada um destes ramos supre as porções do tubo digestivo derivadas dos intestinos primitivos: anterior, médio e posterior (embrionários).

O tronco celíaco irriga a porção do tubo digestivo originada do intestino anterior (esôfago abdominal, estômago e as porções I e II do duodeno). A artéria mesentérica superior nutre as partes derivadas do intestino médio (porções II, III, IV do duodeno, jejuno, íleo e parte do intestino grosso). Finalmente, a artéria mesentérica inferior supre a porção derivada do intestino posterior (restante do intestino grosso até a porção superior do reto). É interessante observar que, embora exista esta disposição segmentar das artérias, seus ramos se unem (anastomoses) nas zonas limites. Assim, o sangue proveniente do tronco celíaco, por exemplo, pode ser oferecido a um pequeno segmento localizado na área de distribuição da artéria mesentérica superior e vice-versa.

Em relação à rede venosa do tubo intestinal (excetuando a porção inferior do reto e o canal anal), sabemos que o sangue venoso da maior parte do sistema digestivo, situado na cavidade abdominal, drena para o sistema porta do fígado que você já estudou nas Aulas 10, 11 e 12. A linfa proveniente do intestino é drenada por ductos linfáticos que penetram no fígado.

Em relação à inervação, acompanhe a **Figura 18.10**, na qual mostramos um diagrama com a distribuição dos neurônios parassimpáticos (colinérgicos).

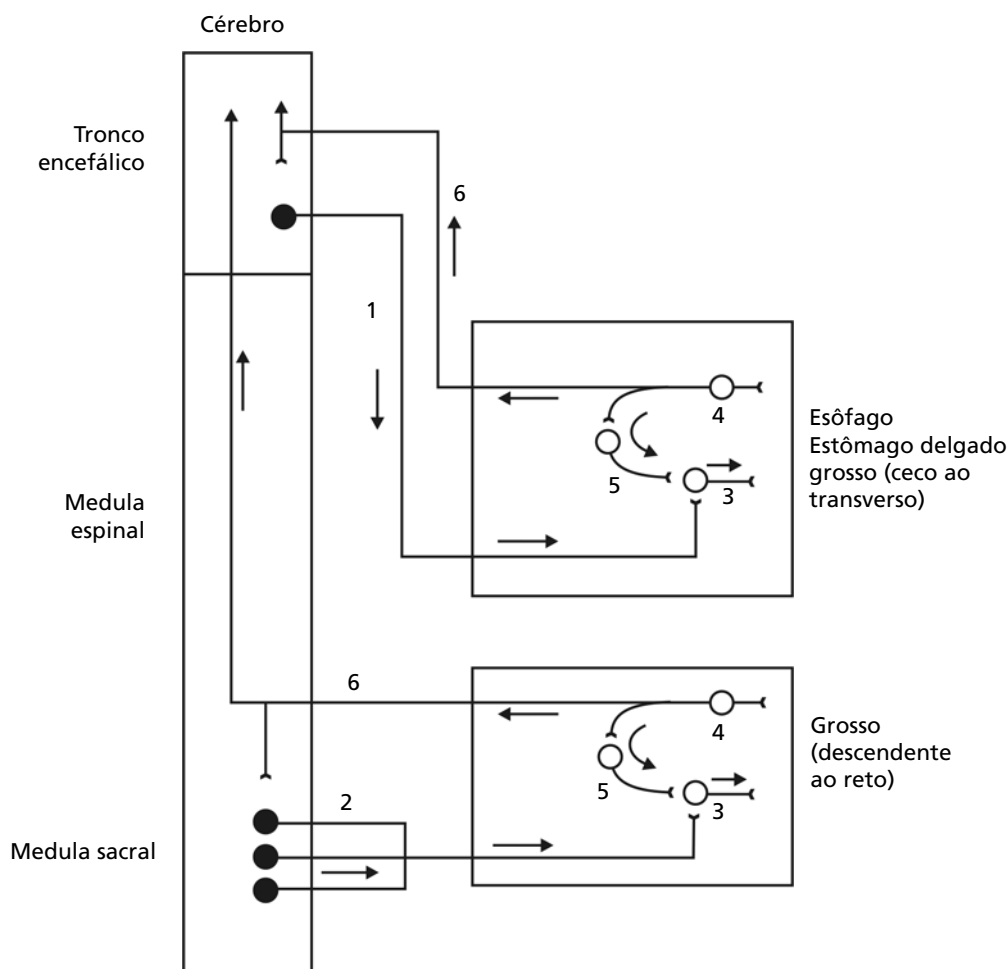


Figura 18.10: Esquema mostrando a disposição da inervação do intestino. Legenda: 1 = nervos vagos (inervação parassimpática); 2 = nervos esplâncnicos pélvicos (inervação parassimpática); 3 = neurônio eferente do plexo intramural; 4 = neurônio aferente do plexo intramural; 5 = neurônio de associação; 6 = neurônios aferentes. Observe como parte do intestino é innervada pelos nervos vagos (parassimpático craniano) e parte pelos nervos esplâncnicos pélvicos (parassimpático sacral).

Como você pode observar, a inervação parassimpática origina-se de duas fontes: a primeira segue pelos nervos vagos (X par de nervos cranianos). Estes neurônios suprem o intestino até o colo transverso (transição entre os intestinos primitivos médio e posterior). Daí em diante (até o reto), a inervação parassimpática origina-se da medula sacral (nervos esplâncnicos pélvicos).

**ATIVIDADE**

3. Suponha que uma lesão ou uma doença tenha acometido a medula sacral e destruído os nervos esplâncnicos pélvicos. Que partes do tubo digestivo perderiam o controle do sistema nervoso? Por que razão as demais partes manteriam suas atividades?

RESPOSTA COMENTADA

Qualquer lesão na medula sacral destruirá os neurônios parassimpáticos que inervam o colo descendente, o sigmóide e o reto, comprometendo, assim, as funções motoras destes segmentos. O intestino delgado e parte do grosso (colo direito e transversal) ficarão isentos de disfunções porque sua inervação é oriunda dos nervos vagos (parassimpático cranial).

**EMPURRANDO O QUIMO LADEIRA ABAIXO:
A MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO**

Existem dois padrões distintos de motilidade: o primeiro pode ser observado nos períodos interdigestivos e caracteriza-se pela existência de dois eventos: as ondas lentas, geradas no marca-passo do estômago (*vide* Aula 16) e o Complexo Motor Migratório (CMM), que você já estudou na Aula 17 e que se repete a cada 90 minutos.

O segundo tipo de padrão motor manifesta-se com a chegada do alimento ao estômago. Nestas condições, dois tipos de atividade motora podem ser registrados: as contrações de segmentação (que trituram e misturam o conteúdo) e o peristaltismo (que provoca a progressão distal deste conteúdo).

Os alimentos são misturados com os sais biliares e as enzimas digestivas, provenientes do pâncreas. As moléculas são dispersas pelos movimentos, colocando-as em contato permanente com a superfície do epitélio, facilitando, assim, a absorção. O conteúdo é movido para os segmentos mais distais, permitindo a chegada de nova carga de substrato e eliminando os resíduos. Ainda mais, os movimentos auxiliam na trituração do conteúdo, aumentando a área das partículas e, assim, facilitando a ação das enzimas.

A motilidade intestinal, como você pôde observar na Aula 17, é controlada por sinais excitatórios e inibitórios, originados pelo sistema nervoso entérico (que modulam os sinais vindos do sistema nervoso central) e por hormônios gastrintestinais. Observe um resumo deste controle motor no diagrama da **Figura 18.11**.

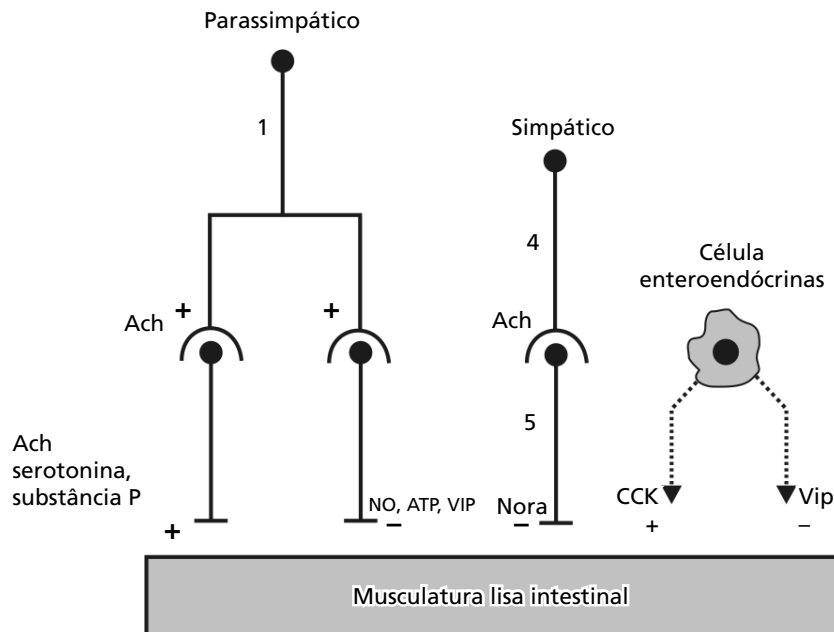


Figura 18.11: Esquema mostrando o controle neural (simpático e parassimpático) e hormonal (células enteroendócrinas) da musculatura intestinal. Como se pode ver, a musculatura lisa do intestino está sob controle de fatores excitadores (+) e inibidores (-).

Em relação ao controle hormonal, a CCK mostra um efeito de acelerar o trânsito intestinal, incluindo a atividade motora do colo, enquanto o VIP retarda. O efeito do VIP faz-se de duas formas: diretamente na musculatura lisa e por meio dos plexos intramurais.

O sistema nervoso entérico exerce um controle local em relação à mistura e à atividade peristáltica, propulsora, do intestino delgado. Quando o conteúdo alimentar está presente na luz do tubo, ocorre a estimulação (mecânica ou química) de receptores e de neurônios aferentes, cujos sinais se propagam em direção ao sistema nervoso central ou para os próprios neurônios entéricos (reflexos locais).

Estudos têm demonstrado que a musculatura intestinal é suprida por vias neuronais excitatórias e inibitórias. A acetilcolina é, sem dúvida, o principal transmissor excitatório da musculatura lisa intestinal. Contudo, um bloqueio farmacológico da transmissão colinérgica não abole, completamente, a atividade motora intestinal. Um transmissor que foi sugerido para a transmissão excitatória não colinérgica foi a **SUBSTÂNCIA P**.

Os sinais inibitórios dos neurônios intrínsecos derivam de variados transmissores, como o óxido nítrico (NO), o ATP, o VIP (*vasoactive intestinal peptide*), mas os dados fazem acreditar que o NO seja o transmissor inibidor mais importante.

SUBSTÂNCIA P

É um neuropeptídeo de cadeia curta, envolvido nas reações inflamatórias, que age como um neurotransmissor e é liberado em várias regiões do sistema nervoso central e em algumas terminações nervosas aferentes periféricas.

ATIVIDADE

4. Em 2005, Shu-Guang e colaboradores publicaram um artigo na revista *World Journal of Gastroenterology*, relativo a um estudo com 36 camundongos submetidos a um estresse psíquico ao aproximá-los de gatos (em gaiolas isoladas). Dosaram a concentração plasmática e intestinal da CCK e do VIP e monitorizaram a motilidade do intestino delgado. Os resultados mostraram uma inibição da motilidade intestinal no grupo estressado, comparado com o controle. Os dados revelaram que os níveis de CCK intestinal foram significativamente menores no grupo estressado que no grupo controle. E estes achados foram acompanhados por uma inibição do trânsito do intestino delgado, nos animais estressados. Não houve, contudo, diferença nas concentrações de CCK plasmática entre os dois grupos. O VIP mostrou maiores concentrações intestinais no grupo estressado, mas nenhuma diferença significativa foi identificada nos níveis plasmáticos do VIP entre os dois grupos. Como relacionar a atividade motora com os hormônios? Como você relacionaria os efeitos hormonais com o estresse?

RESPOSTA COMENTADA

Os camundongos estressados mostraram uma redução da atividade motora intestinal. Como você estudou no texto, a CCK é um hormônio estimulante da musculatura e o VIP é um hormônio inibidor. E os autores detectaram uma redução local de CCK e um aumento do VIP. Como não houve diferença dos hormônios no plasma, ficou claro que os efeitos foram locais.

Mas como relacionar o estresse com os efeitos intestinais? O estresse foi aplicado no cérebro dos camundongos e chegou ao intestino via nervos vagos que, agindo nos plexos intramurais, provocou os efeitos de estimulação do VIP e inibição da liberação da CCK.

COMO SE DÁ A PASSAGEM DO ÍLEO PARA O COLO?

Chegamos afinal à junção entre delgado e grosso. Nesta transição, encontramos mais um sistema de controle: o esfíncter ileocecal (EIC). Trata-se de um componente especial da musculatura lisa intestinal, cujo funcionamento é mediado por reflexos locais, especialmente provocados pela distensão das paredes do íleo ou do colo. Estende-se cerca de 4cm na direção do íleo e produz pressões internas da ordem de 20mmHg. A distensão do íleo provoca uma abertura do esfíncter ileocecal, enquanto a distensão do ceco ou do colo ascendente estimula a contração esfintérica.

Os dados atuais levam-nos a acreditar que os nervos vagos (parassimpático) e a acetilcolina não influenciam a contração do EIC. Assim, é provável que existam outras vias e outros neurotransmissores relacionados com o controle deste esfíncter. Dentre os estímulos admitidos na contração reflexa do EIC estão a substância P e as catecolaminas adrenérgicas, liberadas pelo sistema nervoso simpático.

Este mecanismo de controle do EIC é importante na regulação do trânsito intestinal e previne o refluxo do conteúdo do colo para o intestino delgado. A disfunção deste esfíncter ou a sua remoção por uma cirurgia poderá provocar grandes distúrbios na função digestiva, especialmente a ocorrência de diarreias e de quadros inflamatórios intestinais, pela entrada de bactérias do colo no íleo.

**ATIVIDADE**

5. Rothstein e colaboradores estudaram a ocorrência de contrações reflexas do esfíncter ileocecal (EIC) em gatos anestesiados, provocada pela distensão de um balão de borracha no ceco (*American Journal of Physiology*, em 1990). A contração reflexa do EIC foi inibida pela fentolamina (uma droga que bloqueia a ação do sistema simpático) e pelo uso de uma droga inibidora da substância P, mas não se alterou pela secção dos nervos vagos ou pela ação da atropina (antagonista da acetilcolina). Assim, como você explicaria a relação entre a insuflação do balão no ceco, a contração do EIC e a variação da pressão local? E se o balão fosse colocado no segmento final do íleo, como deveria ser esta relação? Como você explicaria a falta de resposta contrátil do EIC após a secção dos nervos vagos ou a injeção de atropina? Como explicar o efeito do antagonista de substância P e da fentolamina?

RESPOSTA COMENTADA

Como você aprendeu, a distensão do ceco ou do colo ascendente provoca uma contração do EIC e o fechamento da junção. Se a distensão ocorresse no íleo, seguramente haveria um relaxamento esfintérico e uma abertura da passagem. A estimulação colinérgica dos nervos vagos não influencia a contração do EIC (como você já sabe do texto) e isto foi confirmado pela ausência de resposta contrátil a um inibidor da acetilcolina (atropina). Contudo, as inibições das ações dos neurônios simpáticos (pela fentolamina) e da substância P, mostram a importância das catecolaminas simpáticas e da substância P, na contração do EIC. Ambos os transmissores são liberados por neurônios dos plexos intramurais.

MOTILIDADE DO INTESTINO GROSSO

O conteúdo entrou no ceco, e agora, como a musculatura do intestino grosso vai se comportar?

Observamos quatro tipos de atividade motora no intestino grosso:

1. As contrações de segmentação que misturam o conteúdo, presentes, especialmente, nas porções onde ocorre algum tipo de absorção.

2. As contrações antiperistálticas que se propagam em direção ao íleo e que serve para retardar a progressão do conteúdo luminal ao longo do colo, criando um mecanismo adicional de absorção de água e de eletrólitos.

3. A atividade peristáltica que faz o conteúdo progredir.

4. As contrações em massa, um tipo de motilidade típica do colo, também conhecidas como contrações migratórias gigantes que eliminam o conteúdo por meio das fezes (defecação).

Os movimentos de mistura você já conhece. Vamos, pois, nos concentrar nos movimentos em massa. Nos períodos interdigestivos, o colo fica em repouso. Mas você deve ter experimentado aquela vontade de ir ao banheiro logo após o café da manhã. Vamos lá, confesse! Será que aquele pão com manteiga que você acabou de engolir, enriquecido com um pedaço de queijo prato já chegou ao reto? Claro que não. Ele ainda nem saiu do seu estômago. O que você está experimentando é o chamado reflexo gastrocólico. O que é isto?

Após a chegada do alimento ao estômago, a motilidade do colo aumenta, devido à presença de sinais que se propagam através do sistema nervoso entérico, constituindo o reflexo gastrocólico (ou duodenocólico). Assim, o conteúdo do sigmóide chega ao reto, estimulando, como veremos, mais adiante, o reflexo da defecação.

Várias vezes por dia, os movimentos em massa conduzem fezes ao reto que, normalmente, está vazio. Examine o esquema da **Figura 18.12** para que você possa entender com mais clareza como se dá o esvaziamento do reto na defecação, por meio de uma contração em massa.

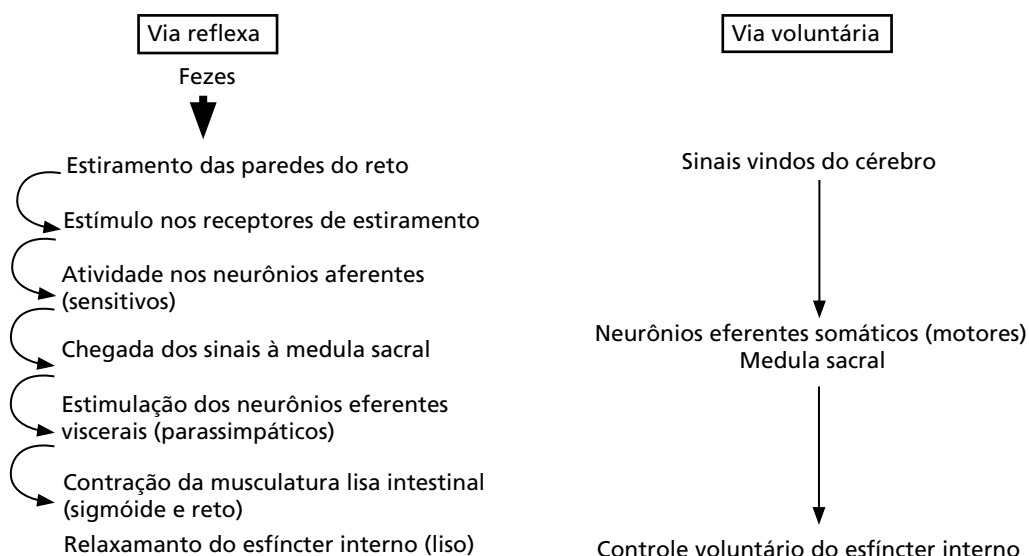


Figura 18.12: Observe, neste diagrama como a contração em massa da musculatura do intestino grosso (defecação). Os sinais são originados do próprio intestino (via reflexa), mas a defecação pode ser controlada por uma via voluntária, graças à atividade do esfíncter externo do ânus.

O conteúdo do colo distal (sigmóide e reto) pode ser armazenado por um tempo variável até que a defecação ocorra. Este processo pode demorar até 24 horas após a ingestão do alimento. A distensão do reto, devido à chegada das fezes, estimula um outro reflexo: o reflexo da defecação. Este reflexo é produzido por uma via integrada no segmento da medula sacral, via nervos esplâncnicos pélvicos (parassimpático sacral).

Sinais, então, trafegam pelos neurônios aferentes levando à medula sacral as informações sobre a distensão do reto (estímulo mecânico). Após uma integração medular, os sinais retornam por neurônios eferentes, provocando contração do reto (em massa) e relaxamento do esfíncter interno (músculo liso). Contudo, a defecação não é um processo inteiramente reflexo e, assim, pode ser impedida, pelo fechamento voluntário (contração) do esfíncter retal externo (músculo estriado esquelético). Acho que você entendeu onde eu quero chegar ou eu preciso colocar você, mais uma vez, dentro de um ônibus lotado com o estímulo de defecação presente, para provar a você a atuação da via voluntária sobre o esfíncter externo? Claro, eu também acho que não!

Para aumentar a eficiência da expulsão das fezes (especialmente na presença de fezes endurecidas), usamos a contração (voluntária) dos músculos da parede do abdome e do diafragma, dentre outros.

Mas se temos uma série de vias nervosas originadas no nosso cérebro e que são capazes de nos permitir um controle da defecação, por que as crianças no primeiro ano de vida não conseguem realizar este controle? A explicação é simples: as vias nervosas superiores, embora já estejam presentes nas crianças, ainda não adquiriram o grau de mielinização necessário para que se torne um circuito funcional, o que só irá ocorrer um pouco mais tarde.

Por que razão algumas pessoas apresentam diarreia quando estão sob forte estresse psíquico, como a realização de provas, concursos ou quando vão ser entrevistadas para uma vaga de emprego? Isto ocorre pela influência que o cérebro exerce sobre a atividade motora do intestino grosso, envolvendo a estimulação de neurônios parassimpáticos sacrais e aumentando a motilidade do colo esquerdo.

Bem, vimos com você que uma das funções motoras do intestino é aumentar a atividade das enzimas sobre o substrato nutricional. Mas como ocorre, afinal de contas, a digestão de carboidratos, de proteínas e de lipídios. Vamos entender estes processos.



ATIVIDADE

6. O'Kelly e colaboradores publicaram no *Journal of Pediatric Surgery* (1994) o resultado de um experimento no qual detectaram a ausência completa da enzima óxido nítrico sintase (responsável pela produção de NO) em neurônios dos plexos intramurais do colo sigmóide e do reto de crianças portadoras da Doença de Hirschsprung. Trata-se de uma rara doença congênita que se caracteriza pela ausência de vários neurônios neste segmento colônico, impedindo a progressão do conteúdo fecal. Como você associaria a falta desta enzima com a perda da capacidade peristáltica (eliminação das fezes) no segmento distal do intestino grosso?

RESPOSTA COMENTADA

A doença de Hirschsprung acomete uma em cada 5 ou 8 mil crianças nascidas com vida e, incide, predominantemente em meninos. A falta da enzima óxido nítrico sintase mostra, claramente, uma deficiência na produção de NO, devido à ausência da formação dos neurônios produtores deste transmissor. Como o NO é um transmissor inibitório, deve ficar bem claro para você que os segmentos acometidos (colo sigmóide e reto) não conseguem relaxar a sua musculatura e, assim, o conteúdo (fecal) não pode progredir, uma vez que se perde a possibilidade de uma alternância de contração e de relaxamento para que o movimento peristáltico ocorra.

A DIGESTÃO DOS CARBOIDRATOS

Existem dois tipos principais de açúcar: os monossacarídeos e os dissacarídeos. Os monossacarídeos são açúcares simples compostos por um único tipo de sacarídeo: a glicose, a frutose e a galactose. Os dissacarídeos são combinações de dois monossacarídeos e incluem a sucrose, a lactose e a maltose. Os dissacarídeos são processados pelas enzimas digestivas no intestino e absorvidos como monossacarídeos. Veja no diagrama da **Figura 18.13**, como se dá a digestão dos carboidratos, por meio da ação das enzimas pancreáticas.

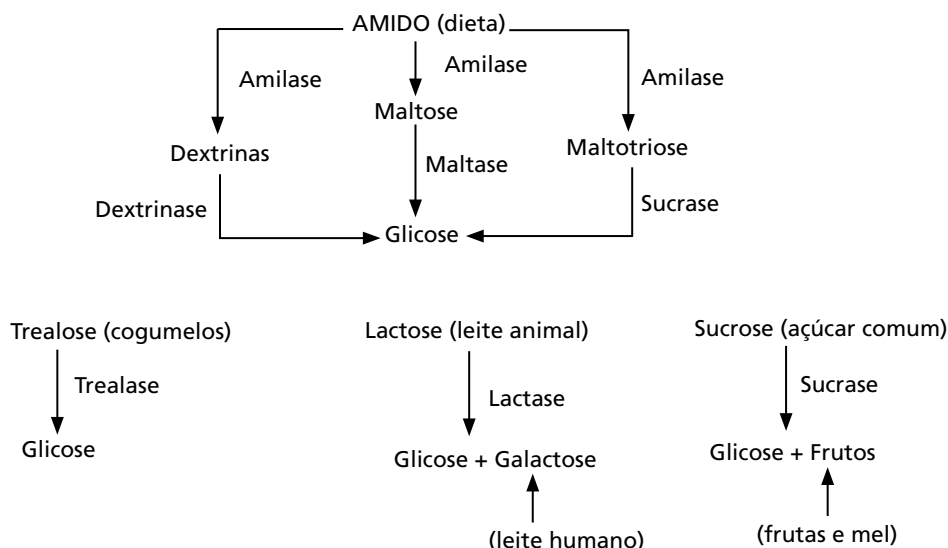


Figura 18.13: Diagrama com as principais fontes de carboidratos da alimentação, as enzimas responsáveis pela digestão e os produtos finais da ação enzimática. Lembre-se de que a amilase é uma enzima solúvel e presente na saliva e no suco pancreático, enquanto as demais são enzimas de superfície, associadas às membranas celulares dos enterócitos.

A principal fonte de carboidrato da dieta é o amido, presente nos vegetais. A amilase (salivar e pancreática) é a enzima responsável pela digestão do amido, produzindo a maltose (um dissacarídeo formado por duas moléculas de glicose) e a maltotriose (um trissacarídeo), além de pequenas quantidades de dextrinas. Embora a amilase salivar atue neste processo, a principal digestão de carboidratos ocorre pela ação da amilase pancreática.

A celulose (um polissacarídeo), e substâncias análogas, não são digeridas no tubo digestivo humano e, assim, a elas passam através do intestino como fibras não digeridas e são eliminadas nas fezes. Contudo, vale salientar que a ingestão de celulose (verduras, por exemplo), é importante pelo estímulo que suas fibras provocam na mucosa do tubo intestinal, facilitando os movimentos de mistura e de propulsão (peristálticos).

Além do amido, ingerimos glicídios provenientes do leite (lactose), açúcar comum (sucrose) e, com menor importância, a trealose (alguns cogumelos). As enzimas específicas convertem estes carboidratos em glicose, galactose e frutose. O leite humano é rico em galactose (cerca de 7% do leite humano é composto por lactose) e as frutas em frutose. Assim, a digestão produz os monossacarídeos que serão, finalmente, absorvidos no intestino.



ATIVIDADE

7. Em um estudo epidemiológico publicado na revista *Archives of Disease in Childhood*, em 1983, Savilahti e colaboradores registraram vinte tipos de desordens genéticas associadas à deficiência da enzima lactase. As crianças apresentavam diarreia, desidratação, queda do peso corporal e, nos casos mais prolongados, uma redução nas taxas de crescimento. O exame de fezes revelou um aumento da excreção de lactose. Creio que você já localizou o problema e daí, gostaria que você esclarecesse as seguintes questões: este problema estaria relacionado ao consumo de que tipo de alimento? A ingestão de leite materno traria algum problema? Que tipo de leite seria recomendado para estes casos?

RESPOSTA COMENTADA

A lactase é uma enzima que, como você pode ver na **Figura 18.13**, catalisa a digestão da lactose, um dissacarídeo existente no leite de mamíferos (vaca, por exemplo). Como a criança lactente se alimenta deste tipo de leite, a lactose não será digerida e, conseqüentemente, não haverá absorção. Assim a lactose não digerida na luz do tubo intestinal atrai uma grande quantidade de água, devido ao seu elevado poder osmolar, ocasionando, não apenas a perda do nutriente, mas de água e eletrólitos. Assim, as crianças ficam desidratadas (diarréia) e desnutridas, comprometendo o peso e a altura. O leite materno possui, como você estudou, 7% de lactose e, assim, o problema também estaria presente, em menor grau. Existem leites no mercado com 0% de lactose que seriam indicados para casos em que existam estes tipos de deficiência enzimática. Quando for ao supermercado ou à farmácia procure um destes leites e examine com mais cuidado esta questão.

O PÂNCREAS NA DIGESTÃO DAS PROTEÍNAS

Como você estudou na Aula 16 do Corpo Humano II, o estômago é responsável pela digestão de 30% das proteínas, em função da ação da pepsina. Contudo, a maior parte do conteúdo protéico da dieta entra no duodeno com o quimo.

A digestão das proteínas é completada no duodeno pela ação das proteases pancreáticas. As enzimas são secretadas na forma inativa e ativadas na luz intestinal (**Quadro 18.1**).

Quadro 18.1: Resumo das enzimas pancreáticas proteolíticas e suas ativações

Produtos da ativação das enzimas (proteases) pancreáticas		
Zimogênios	Ativadores	Enzimas ativadas
Tripsinogênio	Enteroquinase, Tripsina	Tripsina
Quimotripsinogênio	Tripsina	Tripsinogênio
Procarboxipeptidase	Tripsina	Carboxipeptidase
Proelastase	Tripsina	Elastase

Os zimogênios (pré-enzimas) secretados pelas células acinares sofrem ativação no duodeno e no jejuno. O tripsinogênio é convertido em tripsina, em uma reação catalisada por uma enzima chamada enteroquinase, presente na borda apical (microvilos) do intestino delgado. Uma vez que uma pequena quantidade de tripsina tenha sido ativada, ela pode catalisar a ativação de maior quantidade de tripsinogênio em tripsina. A tripsina é uma poderosa enzima proteolítica que, além de agir na digestão protéica, ainda pode converter quimotripsinogênio, procarboxipeptidase e a proelastase em suas formas ativas (reação catalítica em cascata). Na **Figura 18.14**, temos um resumo da digestão das proteínas.

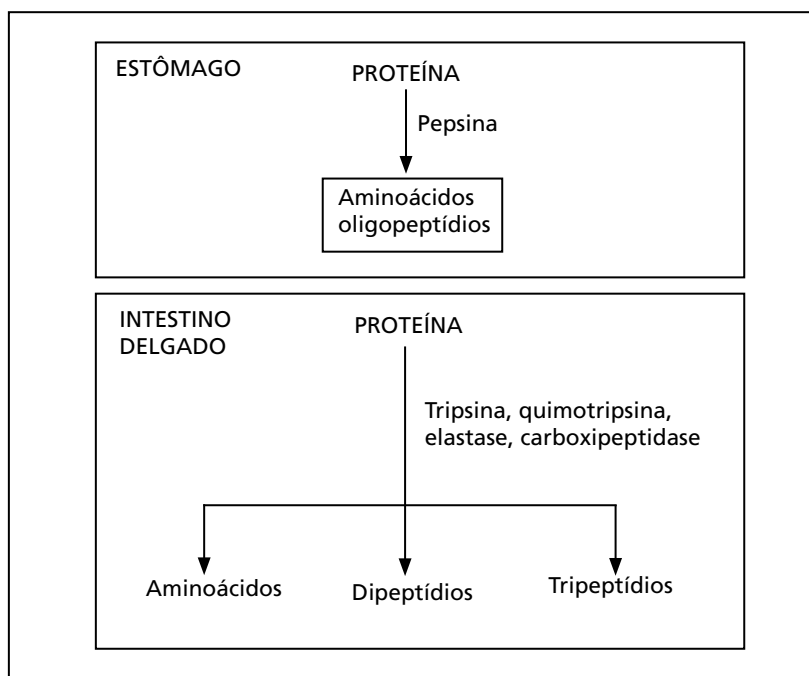


Figura 18.14: Diagrama mostrando a ação das enzimas proteolíticas (proteases), presentes nos suco gástrico e pancreático, agindo sobre as proteínas da dieta. Observe a formação de aminoácidos, di- e tripeptídeos que serão absortivos. Os oligopeptídeos (mais de quatro resíduos de aminoácidos) sofrer ação das proteases de superfície (enterócitos).

A digestão das proteínas no duodeno, pela ação das enzimas proteolíticas pancreáticas, produz aminoácidos e dipeptídeos. Cada uma das enzimas age em um determinado sítio da cadeia peptídica.

A tripsina age na clivagem das ligações peptídicas que envolvem resíduos de lisina e arginina. A quimotripsina atua nas ligações da fenilalanina, triptofano, metionina, asparagina e histidina. A elastase

cliva as cadeias longas em pequenos polipeptídeos e tripeptídeos. A carboxipeptidase atua nas terminações carboxilas dos pequenos peptídeos. O epitélio intestinal é capaz de absorver di- e tripeptídeos mas, especialmente, aminoácidos.



ATIVIDADE

8. Sabendo-se que existem inúmeras proteínas na própria estrutura do pâncreas, o que você esperaria que ocorresse, caso as enzimas proteolíticas fossem ativadas no interior dos ácinos (e não no duodeno), devido à presença de alguma infecção ou à obstrução no ducto pancreático principal?

RESPOSTA COMENTADA

Para nossa sorte, as enzimas proteolíticas do pâncreas só são ativadas no interior do duodeno. No caso de ocorrer algum tipo de ativação destas enzimas no interior do pâncreas (ácinos), haveria uma digestão do próprio tecido pancreático, um processo conhecido como autólise, com destruição do pâncreas. Ocorreria, deste modo, uma grave pancreatite aguda e os pacientes poderiam morrer.

A DIGESTÃO DOS LIPÍDIOS

Os lipídios da dieta são compostos por **GORDURAS SATURADAS E INSATURADAS**. Durante a digestão, as gorduras são clivadas, produzindo ácidos graxos e glicerídeos ligados a um, dois ou três resíduos de ácidos graxos (mono, di- ou triglicerídeos). Acompanhe, na **Figura 18.15**, os produtos da digestão dos lipídios, graças à ação das enzimas pancreáticas.

GORDURAS SATURADAS E INSATURADAS

As gorduras saturadas são as que, à temperatura ambiente, apresentam-se no estado sólido, como a gordura de origem animal (banha ou manteiga). Já as gorduras insaturadas são líquidas à temperatura ambiente e derivam de óleos vegetais e de peixes. O óleo de girassol, por exemplo, tem 1g de gordura saturada e 13g de gordura insaturada.

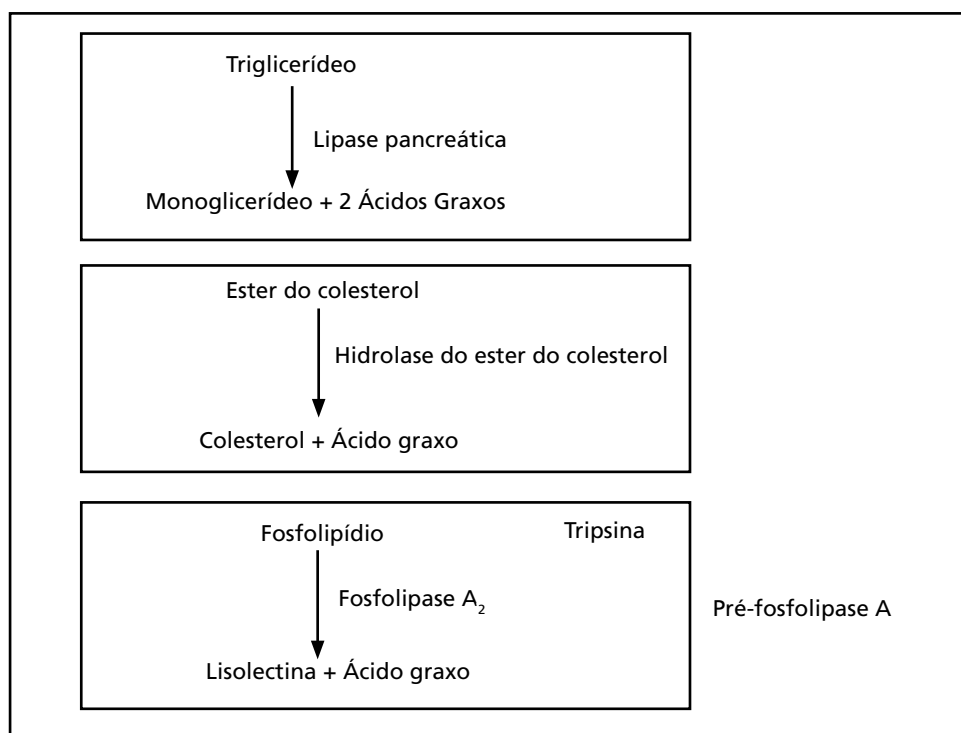


Figura 18.15: No diagrama podem-se ver as principais fontes de lipídios da nossa alimentação, as enzimas que catalisam a digestão de cada um dos componentes e os produtos finais que serão absorvidos pelos enterócitos. Observe que apenas a lipase pancreática necessita de ativação, após a sua secreção.

Os lipídios da dieta incluem os triglicerídeos, o colesterol e os fosfolipídios. Um fator que dificulta a digestão lipídica é a sua insolubilidade em água. Como a luz intestinal é rica em água, os lipídios devem ser solubilizados antes de serem processados. Neste contexto, entra em ação a bile, como você já estudou na Aula 17. Não esqueça o papel emulsificante da secreção biliar, por meio do qual, as grandes partículas gordurosas são reduzidas a pequenas micelas, aumentando, assim, as suas superfícies para a uma melhor atuação das enzimas.

A digestão de lipídios é realizada pela ação de três enzimas pancreáticas: a lipase, a hidrolase do éster do colesterol e a fosfolipase A₂. Apenas a fosfolipase exige uma ativação após a secreção dos ácidos pancreáticos, e esta ativação é promovida pela tripsina. Assim, são produzidos o colesterol, a lisolectina e os ácidos graxos que, em seguida, serão absorvidos no trajeto do tubo intestinal.



O pâncreas produz ainda a ribonuclease (RNAase) e a desoxirribonuclease (DNAase) que agem na digestão do RNA e do DNA, respectivamente. O RNA e o DNA são constituídos por nucleotídeos que incorporam, em sua constituição, um grupo de bases nitrogenadas, conhecidas como purinas e pirimidinas. Embora o nosso organismo seja capaz de sintetizar os nucleotídeos, boa parte destas bases provém da ação das enzimas RNAase e DNAase sobre os alimentos. As fontes alimentares ricas nestas substâncias são: as vísceras (fígado, coração, cérebro, rins), alguns peixes e frutos do mar e determinados legumes secos e ervilhas.



ATIVIDADE

9. Estudos experimentais e as próprias observações médicas têm revelado que a ausência de bile no duodeno (por uma obstrução das vias biliares) reduz a eficiência da lipase pancreática. Contudo, a lipase é secretada em sua forma ativa e o pH alcalino (ótimo) em que age é fornecido pelo bicarbonato secretado pelo próprio pâncreas, não havendo, portanto, a influência da bile nestes processos. Assim, por que motivo a bile é essencial na atividade desta enzima?

RESPOSTA COMENTADA

A bile é essencial por dois mecanismos que você já conhece da Aula 17 e que voltou a ver nesta aula. Em primeiro lugar, os ácidos biliares tornam os lipídios da dieta solúveis em água e isto possibilita a sua manutenção no ambiente intestinal para sofrer a ação das enzimas pancreáticas. Em segundo lugar, eles emulsificam as grandes partículas de gordura, reduzindo-as em pequenas micelas e, assim, ocorre um aumento da superfície das moléculas lipídicas que podem sofrer uma ação mais eficiente das enzimas.

Assim, você estudou a digestão dos principais nutrientes ao longo do intestino delgado. Os produtos finais da digestão, portanto, estão prontos para serem absorvidos pelo epitélio intestinal. Como se dá esta absorção, é o que vamos estudar no próximo tópico.

O TRANSPORTE DE SUBSTÂNCIAS ATRAVÉS DO EPITÉLIO INTESTINAL

As substâncias podem ser transportadas (secretadas ou absorvidas) por duas vias: a primeira, por meio da membrana das células de revestimento (via transcelular) e a segunda, através das junções intercelulares (junções oclusivas) no epitélio (via paracelular). Veja a **Figura 18.16** para que você possa entender melhor este processo.

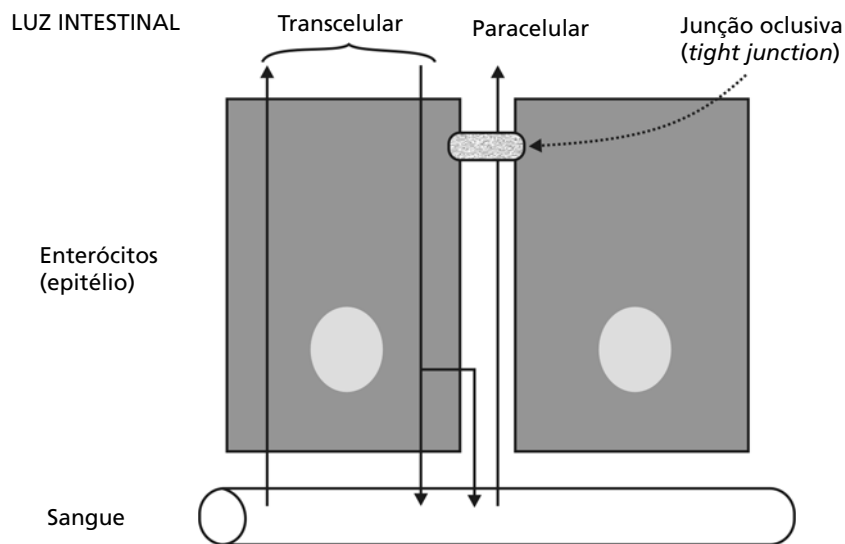


Figura 18.16: O esquema mostra as vias transcelular e paracelular, empregadas no transporte de substâncias, tanto na secreção, quanto na absorção. É importante entender que as junções oclusivas só são permeáveis à água e aos eletrólitos, não permitindo a passagem de moléculas maiores.

Algumas moléculas, como a água, são transportadas por ambas as vias. Em contrapartida, as junções oclusivas são impermeáveis às grandes moléculas orgânicas (aminoácidos e glicose) que, assim, devem ser transportadas pela via transcelular. Apenas os enterócitos possuem membranas celulares equipadas com moléculas transportadoras, que atuam na passagem de substâncias por esta via.

É essencial que você perceba que o epitélio digestivo não é uma superfície homogênea, ao longo de toda a sua extensão. Em cada segmento, os enterócitos mostram características regionais, expressando variados tipos de moléculas transportadoras. Desta forma, a secreção e absorção de substâncias variam com o segmento estudado.

Ao longo do intestino, existe um gradiente osmótico crescente de proximal para distal. Assim, os poros que dão passagem aos eletrólitos (e à água) vão diminuindo à medida que nos aproximamos dos segmentos mais distantes. O duodeno tem maior possibilidade de transferir eletrólitos e água do que o íleo. Contudo, a despeito destes graus de facilidade, os segmentos mais distais têm maior capacidade de absorver água do que os proximais, uma vez que uma série de mecanismos age nas junções oclusivas, alterando a capacidade de absorção de água nesses níveis.

SECREÇÃO NO INTESTINO DELGADO

Cerca de 1 a 2L de água são secretados na luz do intestino delgado durante o processo digestivo. Parte desse volume resulta do deslocamento da água, através do epitélio intestinal, seguindo um gradiente osmótico criado através da membrana plasmática das células de revestimento intestinal (enterócitos).

Em seguida, esta água é quase toda reabsorvida, restando um pequeno volume que é eliminado nas fezes. Um adulto perde, em valores médios, cerca de 200mL de água nas fezes em 24 horas.

A despeito de estar sendo secretada ou absorvida, a água segue o gradiente osmótico, criado através da mucosa. Este gradiente é estabelecido por dois mecanismos básicos: em primeiro lugar, o gradiente está relacionado à entrada e à manutenção dos elementos da dieta.

O quimo não é um conteúdo com elevada osmolaridade, mas à medida que as macromoléculas vão sendo digeridas, os produtos desta digestão aumentam a osmolaridade, de forma acentuada, o número de partículas na solução vai aumentando.

O amido, por exemplo, é uma molécula que aumenta discretamente a osmolaridade luminal, atraindo um pequeno volume de água para a luz intestinal. Contudo, os milhares de moléculas de maltose, produzidas, a partir da sua digestão aumentam acentuadamente o poder osmótico local, atraindo grande quantidade de água. Seguindo este raciocínio, é fácil perceber que a absorção das pequenas moléculas, ao longo do intestino delgado (pois diminui o número de partículas na luz intestinal), reduz a hiperosmolaridade luminal e força a água a retornar ao sangue.

Um segundo mecanismo é a secreção de eletrólitos, como o cloreto de sódio (NaCl), e a água, a partir das células epiteliais das criptas de Lieberkühn, como veremos mais adiante.

Bem, sabemos como ocorrem os mecanismos de secreção na luz intestinal, mas vamos entender, agora, como os produtos da digestão são, enfim, absorvidos.

A bactéria que provoca a cólera produz uma toxina que mantém abertos os canais iônicos forçando a secreção contínua de eletrólitos e de água nas criptas. O resultado é o aparecimento de grandes perdas de água (diarréia) e de eletrólitos.

ABSORÇÃO NO INTESTINO DELGADO

Praticamente todos os nutrientes, provenientes da dieta, são absorvidos pela mucosa do intestino delgado. Assim, além da água e dos eletrólitos, o intestino delgado absorve os produtos da digestão de proteínas, de carboidratos e de lipídios. A maior parte das substâncias são absorvidas ao longo da extensão do intestino delgado. Uma exceção a este comportamento é a absorção da vitamina B12 e dos ácidos biliares, que se dá no final do íleo, por mecanismos distintos.

ABSORÇÃO DE ÁGUA E DE ELETRÓLITOS

O intestino delgado deve absorver grande quantidade de água. Uma pessoa normal ingere cerca de 1 a 2L de água por dia, sob a forma direta ou por meio dos alimentos. Ao final de um dia, cerca de 6 a 7L de água são secretados no tubo digestivo, com as secreções em cada um dos seus níveis. Quando este volume atinge o intestino grosso, aproximadamente 80% da água já foi recuperada pela mucosa do delgado.

O movimento de água ocorre por meio do mecanismo da osmose e faz-se através das junções oclusivas. O transporte da água é dependente do transporte de solutos, e em especial, do sódio. O sódio é absorvido para o interior das células epiteliais por vários mecanismos, mas o principal é o co-transporte com a glicose e os aminoácidos. Isso significa que a absorção eficiente de sódio depende da absorção destas substâncias. O sódio absorvido é rapidamente exportado das células por meio da bomba de sódio.

Observe, na **Figura 18.17**, como se dá o co-transporte de Na^+ e de glicose, associado, em seguida, ao deslocamento da água.

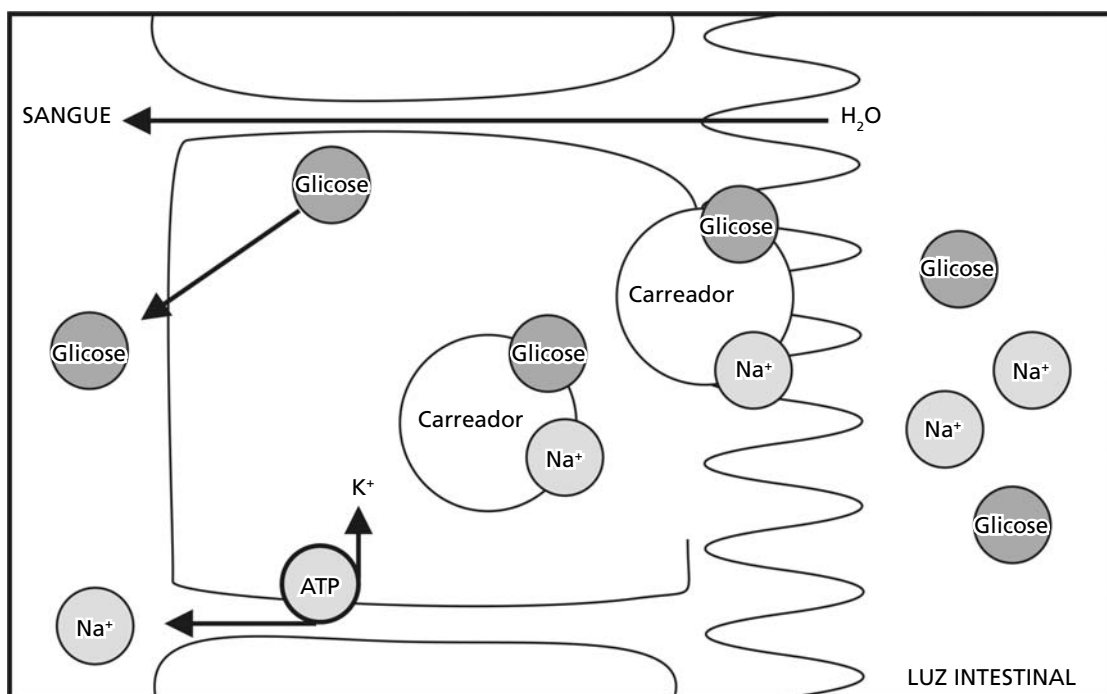


Figura 18.17: No esquema foi representada a absorção da glicose. Observe como o transporte da glicose é acoplado ao do sódio, por meio de uma proteína de membrana (carreador). Após a entrada no enterócito, a glicose e o sódio se separam do carreador e seguem suas próprias rotas de absorção para o sangue. A água é atraída (osmose) pela migração do sódio.

No esquema, pode-se perceber que a glicose e o sódio são absorvidos na borda vilosa do enterócito, por meio de uma proteína carreadora (transportadora). Em seguida, a glicose é liberada e difundida, por transporte passivo, para o sangue, enquanto o sódio é bombeado para o espaço intercelular, em troca do potássio. Finalmente, o sódio difunde-se passivamente para o sangue, criando um gradiente osmótico, que a água segue, pela via paracelular.

Podemos perceber que apenas a difusão do sódio e da água (osmose) para os espaços intercelulares segue um gradiente osmótico (transporte passivo). Contudo, o movimento (em conjunto) da água da luz intestinal para o sangue, é realizado contra o gradiente osmótico. Vamos examinar esse processo em etapas: a água difunde-se sempre acompanhando o sódio (osmose). Contudo, a passagem do sódio da luz intestinal para o interior do enterócito (via transcelular) é um transporte acoplado a uma molécula. É, portanto, um processo ativo que pode agir independente das concentrações de sódio entre a luz intestinal e o interior

dos enterócitos. O que isso significa? Claro, você já deve ter percebido que o intestino pode reabsorver água para o sangue, mesmo que tenha que seguir contra o gradiente osmótico.



ATIVIDADE

10. À medida que o conteúdo progride no intestino delgado, vai ocorrendo a absorção de nutrientes, de eletrólitos e de água. Assim, no íleo e, especialmente no colo, a quantidade de água presente na luz intestinal vai sendo reduzida e o meio vai ficando concentrado. Como você sabe, a osmose é um processo passivo por meio do qual a água se transfere, através de uma membrana, do meio menos concentrado para o meio mais concentrado. Assim, como o colo conseguirá absorver 20% da água secretada no tubo digestivo, considerando que a osmolaridade luminal é maior do que a do sangue (o que impediria a osmose)?

RESPOSTA COMENTADA

Como você viu, o problema é que o íleo (e o próprio intestino grosso) terá que absorver uma quantidade apreciável de água, mas enfrentando um problema, ou seja, o transporte de água para o interior do corpo (enterócito e sangue) precisa ser realizado contrariando o gradiente osmótico. Claro que você, brilhantemente, já percebeu que o transporte do sódio é realizado por um processo ativo, dependente de energia (ATP). Assim, o sódio poderá ser absorvido, mesmo contra o gradiente de concentrações e a água seguirá o fluxo de sódio, da luz intestinal para o sangue.

A ABSORÇÃO DE GLICÍDIOS

Açúcares simples (monossacarídeos) são os carboidratos predominantemente absorvidos no intestino e a principal fonte de energia do organismo. Os monossacarídeos, contudo, são raros na nossa dieta e devem ser obtidos a partir da digestão de carboidratos mais complexos. Os carboidratos da dieta, como você já sabe, correspondem ao amido e aos dissacarídeos: lactose e sucrose. Nenhuma destas substâncias pode ser

absorvida pela mucosa intestinal e, por isto, elas devem ser convertidas em monossacarídeos. Após a ação das amilases salivar e pancreática, são produzidos, ainda, dissacarídeos que são, em uma última fase, digeridos pela ação de enzimas que estão fixadas na superfície luminal da membrana plasmática dos enterócitos e que constituem as chamadas dissacaridases (hidrolases) de superfície (nos microvilos). As principais hidrolases de superfície são: a maltase, a lactase e a sucrase. A glicose produzida pela digestão do amido ou da lactose é absorvida no intestino delgado, acoplada ao co-transporte do sódio, como você viu na **Figura 18.17**.



Observe que, ao lado da existência das enzimas proteolíticas solúveis (presentes nas secreções gástrica e pancreática), encontramos também enzimas fixadas às membranas celulares (enzimas de superfície).

A lactose e a sucrose da dieta sofrem a ação direta das hidrolases de superfície, mas o amido deve ser previamente digerido pelas amilases, produzindo a maltose.

A glicose e a galactose são absorvidas pelos enterócitos em co-transporte com o sódio, usando a mesma substância carreadora. A frutose, contudo, entra na célula, através de difusão facilitada, por meio de um outro transportador.



ATIVIDADE

11. Existem substâncias empregadas no tratamento de pacientes diabéticos como a acarbose, cuja função é inibir as enzimas de superfície, situadas na superfície luminal (microvilos) dos enterócitos. Assim, considerando o que você estudou a respeito da absorção de glicídios, quais as enzimas de superfícies cujas atividades seriam inibidas pela ação deste tipo de medicamento? Qual a consequência desta inibição para o processo de absorção intestinal de glicídios? Como as amilases não são inibidas por este medicamento, elas não poderiam continuar o processo fisiológico ou as enzimas inibidas são essenciais?

RESPOSTA COMENTADA

Como você sabe, a digestão dos carboidratos é completada pelas enzimas de superfície dos enterócitos, como a maltase, a lactase e a sucrase. Como estas enzimas perdem a sua atividade pela ação do medicamento, é claro que os glicídios não serão digeridos até o nível de monossacarídeos, como seria adequado para uma absorção intestinal. Assim, nos pacientes diabéticos, não haveria a absorção de açúcares, mesmo que eles os ingerissem na alimentação. As amilases não são capazes, isoladamente, de dar conta deste processo, uma vez que digerem o amido até o nível de dissacarídeos e não existe mecanismo de transporte disponível nos enterócitos para estes produtos.

ABSORÇÃO DE AMINOÁCIDOS E DE PEPTÍDEOS

As proteínas da dieta, com raras exceções, não são absorvidas diretamente. Elas devem ser convertidas em aminoácidos ou di- e tripeptídeos. Acompanhe esse processo por meio de **Figura 18.18**.

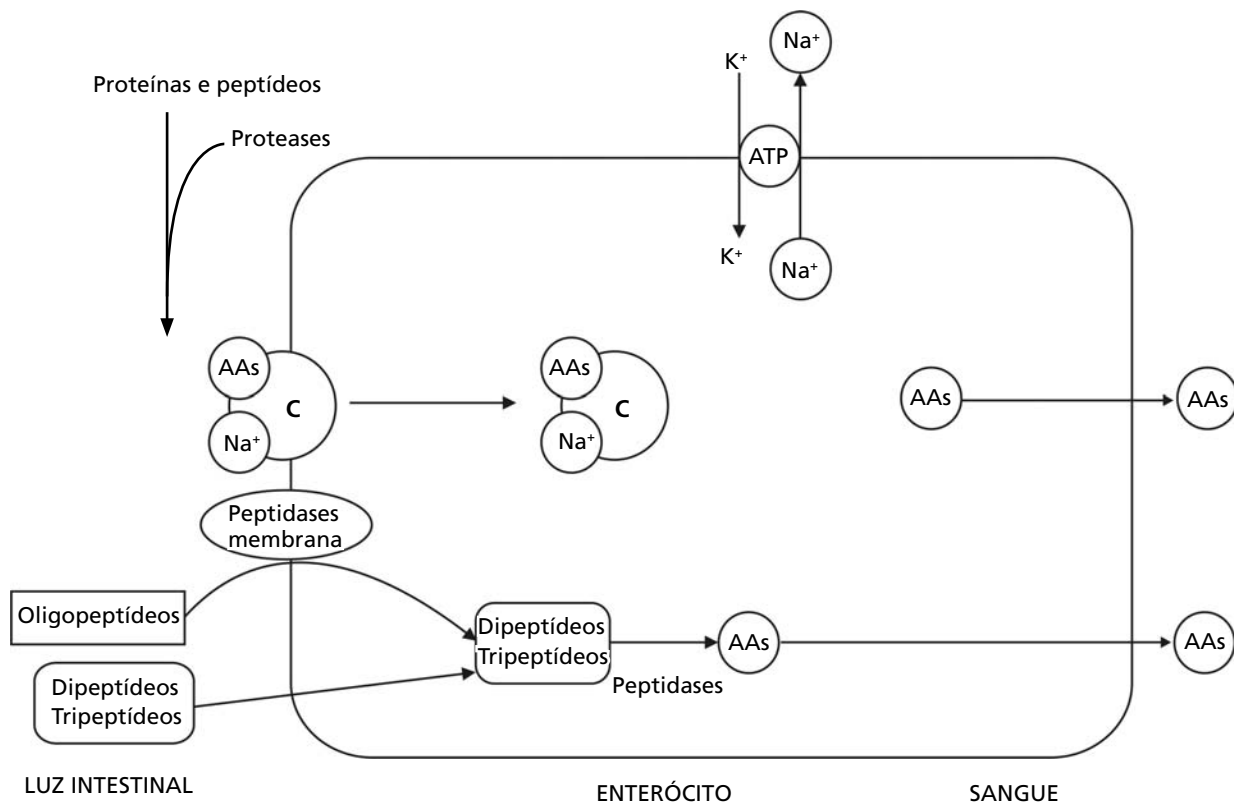


Figura 18.18: Vemos a absorção de aminoácidos e de di- e tripeptídeos, produzidos pela digestão das proteínas. Os peptídeos maiores sofrem a ação de enzimas de superfície (peptídeses) antes de serem absorvidos. Os di- e tripeptídeos, no interior dos enterócitos, são submetidos à digestão final (endopeptídeses) produzindo aminoácidos. O transporte de aminoácidos, como ocorre com a glicose, é acoplado ao do sódio (seguido pela água). Mas o mesmo não se dá na absorção de peptídeos.

As proteases gástrica e pancreática agem na digestão protéica, produzindo pequenos peptídeos (oligopeptídeos). Os microvilos dos enterócitos são equipados com enzimas de superfície (peptidases) que catalisam a hidrólise dos oligopeptídeos.

O mecanismo por meio do qual os aminoácidos são absorvidos é semelhante ao que você estudou a respeito dos monossacarídeos. A membrana vilosa dos enterócitos dispõe, pelo menos, de quatro co-transportadores de aminoácidos e de sódio.

A absorção dos aminoácidos, da mesma forma que ocorre com os monossacarídeos, é dependente do gradiente eletroquímico do sódio através do epitélio intestinal. Assim, a absorção de aminoácidos, como a de monossacarídeos, contribui para gerar um gradiente osmótico que direciona a absorção de água. As porções lateral e basal dos enterócitos contêm carreadores adicionais que exportam os aminoácidos para o sangue, de uma forma independente do gradiente do sódio.

Devido ao tamanho das moléculas, os peptídeos não são absorvidos pelo epitélio intestinal. Apenas os pequenos peptídeos (até três aminoácidos) sofrem absorção. Contudo, o transporte destes peptídeos não é acoplado às substâncias co-transportadoras de sódio.

Uma vez absorvidos, os di- e tripeptídeos são convertidos a aminoácidos, no interior dos enterócitos (ação de peptidases intracelulares) e, assim, são exportados para o sangue. Contudo, um número pequeno destes pequenos peptídeos é capaz de entrar diretamente no sangue.

ABSORÇÃO DE PROTEÍNAS INTACTAS

Vimos no tópico anterior que o epitélio gastrintestinal não absorve diretamente as proteínas da dieta. Elas têm que ser digeridas até o estágio de aminoácidos, di- ou tripeptídeos. Contudo, há situações especiais nas quais a absorção de proteínas intactas pode ocorrer.

Para que isto fosse possível, as proteínas deveriam ser capazes de “escapar” da ação das enzimas proteolíticas, solúveis ou ligadas às membranas. Além disso, os enterócitos não possuem moléculas que transportem proteínas através das membranas plasmáticas até o sangue (via transcelular) e, por outro lado, as junções oclusivas não permitem a passagem de grandes moléculas (via paracelular). A absorção de proteínas ocorre por meio de pinocitose, isto é, por meio de um processo de invaginação da membrana luminal dos enterócitos.

IMUNIDADE PASSIVA

Trata-se da criação de um determinado grau de imunidade às pessoas, graças à administração de anticorpos (imunoglobulinas). Em contrapartida, na imunidade ativa, são administrados microorganismos ou antígenos para que o organismo crie seus próprios anticorpos.

COLOSTRO

É o primeiro leite que as glândulas mamárias produzem nos primeiros dias da amamentação. Possui um pequeno volume, um teor mais baixo de gorduras e elevado de carboidratos, de proteínas e de anticorpos. É um leite de fácil digestão. Além de ter um elevado valor nutricional, veicula anticorpos (imunoglobulinas) e células de defesa (leucócitos).

Contudo, existe uma exceção a esta regra geral, no período de poucos dias após o nascimento. Nesta curta fase, os recém-nascidos têm a capacidade de absorver proteínas intactas. Esta capacidade, que é rapidamente perdida, é de grande importância, pois permite que a criança adquira um certo grau de **IMUNIDADE PASSIVA**, ao absorver as proteínas (imunoglobulinas ou anticorpos) do **COLOSTRO**.

Assim, a ingestão do colostro, pelo recém-nascido, além de ser uma fonte nutritiva, comporta-se como uma verdadeira “vacinação” pela transferência passiva de anticorpos. A ação destes anticorpos é rápida, mas temporária (como ocorre nas imunizações passivas), uma vez que as imunoglobulinas são rapidamente degradadas no organismo. As imunoglobulinas não são destruídas pelas enzimas proteolíticas gastrintestinais, por dois motivos: em primeiro lugar, pela baixa atividade da pepsina no recém-nascido e, em segundo lugar, pelo fato de serem ligadas a substâncias de proteção (antitripsina) que evitam a ação enzimática.



Além desta possibilidade da passagem de imunoglobulinas pelo epitélio intestinal (IgA), os recém-nascidos humanos recebem uma certa quantidade de anticorpos maternos, através da placenta (IgG).

Assim, a amamentação no início da vida é um processo extremamente importante para a defesa imune, uma vez que, nesta fase da vida, a criança ainda não dispõe de uma proteção efetiva contra as infecções.

A ABSORÇÃO DE LIPÍDIOS

A base dos lipídios na dieta é o triglicerídeo, composto por uma molécula de glicerol, na qual cada carbono é ligado a um ácido graxo. Acompanhe a **Figura 18.19**, que resume este processo.

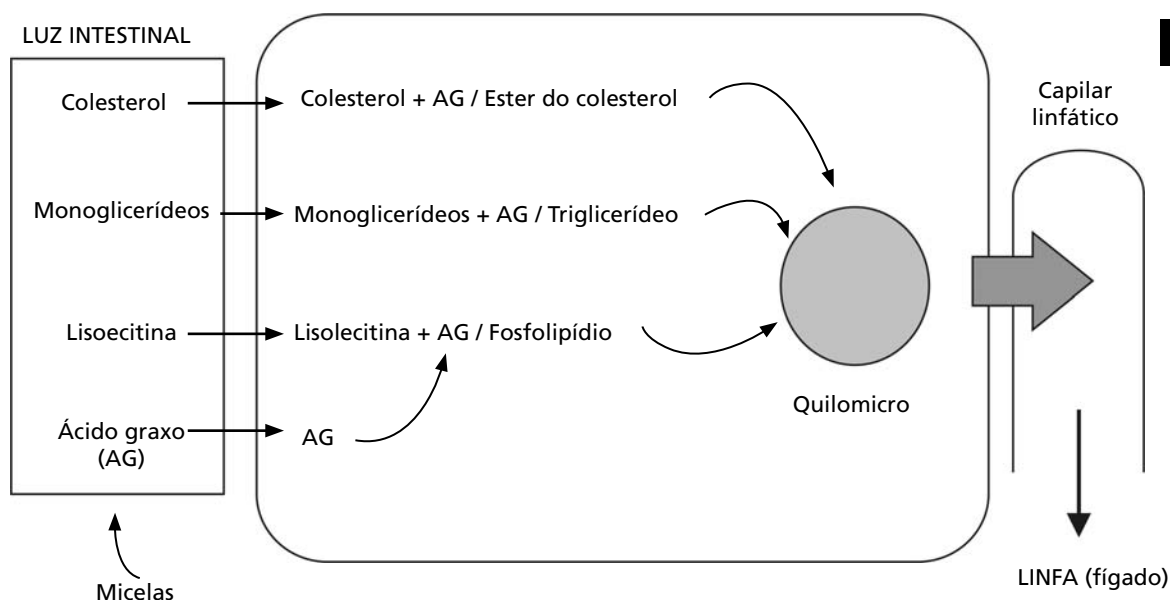


Figura 18.19: Neste diagrama, podemos ver a absorção das gorduras (lipídios). Observe que, após a absorção, cada um dos lipídios é acoplado a um ácido graxo e, em seguida, se reúnem em glóbulos (quilomicrons), no interior do aparelho de Golgi. Em seguida, os quilomicrons são “empacotados” em vesículas e liberados no sistema linfático.

A maior parte dos alimentos contém, ainda, fosfolipídios, colesterol e alguns outros lipídios mais raros e as vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K). A absorção destas vitaminas ocorre no íleo, juntamente com os ácidos biliares e a vitamina B12 (não se esqueça do fator intrínseco que você estudou na Aula 16).

A absorção dos triglicerídeos ocorre por dois mecanismos: em primeiro lugar, grandes aglomerados de lipídios da dieta, insolúveis em meio aquoso, devem ser fisicamente reduzidos e mantidos em suspensão. Este processo você já conhece e se chama emulsificação. Em seguida, os triglicerídeos devem ser digeridos até a fase de monoglicerídeos e ácidos graxos que, então, podem ser absorvidos pelos enterócitos.

Os elementos-chave para estas transformações são: os ácidos biliares e a lipase pancreática, ambos misturados ao quimo e com atuação na luz do intestino delgado.

Mas como os lipídios são absorvidos? Você sabe que as substâncias digeridas são absorvidas para o sangue e vão, através do sistema porta, para o fígado. Contudo, com os lipídios a absorção ocorre no sistema linfático.

A digestão dos lipídios produz os monoglicerídeos, o colesterol livre, a lisolecitina e os ácidos graxos livres. Uma vez no interior do enterócito, os ácidos graxos são reincorporados a cada uma das substâncias absorvidas.

Em seguida, o conjunto destes lipídios formam os quilomicrons que são exportados do aparelho de Golgi, por meio de pequenas vesículas, em direção à superfície basal e lateral dos enterócitos, onde, finalmente, serão abertas, liberando o conteúdo no espaço extracelular.

O transporte de quilomicrons na circulação difere do que você observou com os monoglicerídeos e os aminoácidos. A absorção dos quilomicrons é realizada para o interior de capilares linfáticos (no interior das vilosidades) e não sanguíneos.



ATIVIDADE

12. Existe uma substância conhecida como Orlistat (Xenical™) que inibe a lipase pancreática, reduzindo a sua atividade. Esta substância é empregada em tratamento de obesidade. Dentre as consequências do uso do Orlistat estão a diarreia e algumas avitaminoses. Baseado no seu conhecimento sobre a lipase pancreática, a digestão de lipídios e, agora, sobre o transporte de substâncias, como você explicaria o efeito emagrecedor do Orlistat? Por que ocorre diarreia durante o uso desta droga? Como poderia ser evitada a diarreia, durante o emprego do medicamento? Que tipos de avitaminose estamos nos referindo neste caso? Como você relaciona a ação do Orlistat com as avitaminoses?

RESPOSTA COMENTADA

O Orlistat é uma substância que inibe a lipase pancreática em sua ação de digerir os triglicerídeos que, como você estudou, constitui a base dos lipídios da nossa dieta. Assim, haverá uma redução da formação de monoglicerídeos e de ácidos graxos. Os triglicerídeos não digeridos permanecerão na luz intestinal, provocando uma importante redução do teor de gorduras no sangue. O emagrecimento seria, então, uma consequência natural deste processo, uma vez que o metabolismo dos lipídios produz calorias. A presença de triglicerídeos no interior do intestino (sem

absorção) manterá uma razoável quantidade de água na luz intestinal provocando diarreia. Em contrapartida, com a redução da absorção de lipídios haverá, simultaneamente, uma redução da absorção das vitaminas lipossolúveis, como A, D, E e K, provocando, ao longo do tempo, quadros de avitaminose.

O QUE OCORRE NO 1,5M DE INTESTINO GROSSO?

O intestino grosso recebe o conteúdo do íleo e modifica este material. O colo direito (ceco, colo ascendente) desempenha um importante papel na absorção de água e de eletrólitos e na fermentação de substâncias (especialmente carboidratos) não digeridas nos segmentos mais proximais. Em contrapartida, o colo esquerdo (sigmóide e reto) está diretamente envolvido no armazenamento e na expulsão das fezes.

As alças do colo, como você estudou, são dotadas de um epitélio absorptivo (embora com um poder bem menor do que visto no delgado), mas não possui enzimas digestivas. Contudo, a natureza é astuciosa e dotou o ambiente colônico de bactérias. E claro, as bactérias possuem enzimas! Assim, ainda é possível digerir parte do conteúdo luminal e produzir algo mais. Vamos lá!

Dentre as funções do intestino grosso podemos destacar:

1. reabsorção de água e de eletrólitos a partir do conteúdo ileal;
2. formação e armazenamento das fezes;
3. fermentação bacteriana.

No intestino grosso ocorre a absorção de água, sódio e cloreto e a secreção de bicarbonato e de muco. Como você já sabe, em condições fisiológicas, aproximadamente 1,5L de fluídos entram no intestino grosso a cada dia e apenas 100 a 200mL são excretados nas fezes. A capacidade de absorção máxima do colo é de aproximadamente 4,5L por dia, de tal forma, que a diarreia (eliminação de fezes líquidas) não ocorrerá, a não ser que o fluxo de líquido pela junção ileocecal exceda a capacidade absorptiva do colo ou, então, a própria mucosa colônica esteja secretando esse volume excedente.

ALDOSTERONA

Um hormônio de natureza esteróide (mineralocorticóide), produzido pelas células do córtex da glândula supra-renal e que, agindo nos rins ou no intestino grosso, promove um aumento da absorção do sódio e da água.

A absorção da água ocorre, no intestino delgado, a partir de um gradiente osmótico. O epitélio do intestino grosso é mais eficiente em absorver água do que o epitélio do delgado, e a absorção de sódio, naquele segmento, pode ser aumentada pela ação da **ALDOSTERONA**.

Ao absorver o NaCl, há uma troca iônica do cloreto pelo bicarbonato (que é secretado), mantendo o potencial elétrico da membrana. A secreção de bicarbonato auxilia na neutralização dos ácidos produzidos pela fermentação das bactérias intestinais.

A grande quantidade de células caliciformes permite a secreção abundante de muco pelo epitélio colônico, em resposta a estímulos mecânicos do conteúdo luminal, envolvendo sinais provenientes da inervação parassimpática sacral.

O muco é uma substância que protege a superfície da mucosa contra os atritos do conteúdo. As fezes normais são compostas de 75% de água e 25% de substâncias sólidas, havendo, ainda, a presença de bactérias, substâncias não digeridas e restos de células que vão se descamando. Além do fato de que o muco protege a mucosa do colo por 24 horas, as células-tronco são capazes de manter a integridade do epitélio que descama.

Como grande parte da atividade metabólica na luz do intestino grosso depende da ação da flora bacteriana, vamos conhecer um pouco sobre ela.

BACTÉRIAS INTESTINAIS: AMIGAS DE FÉ, IRMÃS, CAMARADAS

As bactérias que habitam o nosso intestino aproveitam as substâncias que trafegam na cavidade para se alimentar. Contudo, o nosso intestino não é apenas um hotel cinco estrelas para bactérias de fino trato, mas elas nos prestam relevantes serviços. Como as bactérias apareceram por lá?

O tubo digestivo é estéril ao nascimento (ausência de micro-organismos), mas a colonização bacteriana começa no intestino delgado e progride, distalmente, em um período de poucos dias, à medida que a criança ingere os alimentos e a água. Na maior parte das vezes, uma flora bacteriana “madura” se desenvolve até os dois anos de idade.

A partir da idade adulta, o tubo digestivo contém uma grande quantidade e diversidade de microorganismos, compondo um complexo ecossistema. A flora bacteriana é trazida pela ingestão de alimentos e de água. Estima-se que cada indivíduo apresente cerca de 100 bilhões de bactérias de 500 espécies distintas em seu organismo, e que 95% desta população de bactérias está localizada no tubo digestivo, sobretudo no colo.

A flora do intestino grosso nos humanos corresponde a um “órgão” de intensa atividade metabólica, devido à ação de enzimas bacterianas agindo sobre variados substratos, presentes na luz intestinal. A composição exata deste sistema depende da idade, do estado de saúde e do tipo de alimentação de cada indivíduo. Esta flora é relativamente estável, exceto em algumas condições, como ocorre com o uso de antibióticos.

O número e os tipos de bactérias do tubo digestivo depende de cada região examinada. Em indivíduos saudáveis, o estômago e o intestino delgado, mais proximal, contém um número pequeno de microorganismos, especialmente devido à ação bactericida do suco ácido do estômago. Estão presentes as **BACTÉRIAS AERÓBICAS** e **ANAERÓBICAS** facultativas.

Em contrapartida, por todo o intestino grosso, existem numerosas colônias bacterianas: uma flora predominantemente anaeróbica. O íleo, sendo um segmento intermediário, apresenta os dois tipos de bactéria.

BACTÉRIAS AERÓBICAS E ANAERÓBICAS

Vivem apenas em ambientes rico e pobre de oxigênio, respectivamente.

O título deste tópico (“amigas de fé, irmãs, camaradas”) foi adaptado de “Amigo”, um grande sucesso musical do cantor e compositor Roberto Carlos (1941-).

No **Quadro 18.2**, podemos observar a quantidade de bactérias no tubo digestivo humano (em ordem de grandeza) e os respectivos valores de acidez local.

Quadro 18.2: Estimativa do número de bactérias em vários segmentos do tubo digestivo

	Estômago	Jejuno	Íleo	Colo
Bactérias/g	0 - 10 ³	0 - 10 ⁴	10 ⁵ - 10 ⁸	10 ¹⁰ - 10 ¹²

Adaptado de: http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/basics/gi_bugs.html.

As populações bacterianas exercem uma grande atividade em nosso organismo. Dentre estas ações podemos destacar:

1. fermentação (ação enzimática) de resíduos da dieta;
2. produção de energia por meio dos ácidos graxos de cadeia curta;
3. proteção contra a colonização e invasão de microorganismos estranhos e nocivos e
4. desenvolvimento e estimulação da defesa imune.

Você já estudou na Aula 17 que as bactérias metabolizam a bilirrubina, permitindo o seu reaproveitamento e a formação de pigmentos. As bactérias intestinais podem, ainda, sintetizar várias vitaminas do complexo B e a vitamina K que são absorvidas no ceco e no colo ascendente e favorecem a recuperação e a absorção de íons como o cálcio, o ferro e o magnésio.

Embora a maior parte das bactérias que colonizam o intestino grosso humano não sejam nocivas ao homem, uma pequena parte pode ser virulenta e estar envolvida com a produção de toxinas que podem trazer prejuízos à saúde. Contudo, as bactérias vivem em ambiente de equilíbrio, na luz intestinal. Em alguns casos, a morte bacteriana, devido ao uso de antissépticos intestinais ou de antibióticos, pode transtornar o equilíbrio deste sistema e desenvolver um estado de doença infecciosa.

Por esta razão, a ciência desenvolveu o conceito de probiose e, por isso, o uso de probióticos (que favorecem a vida) foi incorporado, em oposição ao antibiótico (que retira a vida). Os probióticos são microorganismos, como as bactérias ou vírus, que, uma vez administrados ao homem, restabelecem o equilíbrio da flora bacteriana intestinal e cura uma série de doenças ou de debilidades provocadas pelo uso de antibióticos. Um exemplo comum da ação de probióticos é o consumo de iogurte durante a terapia com antibióticos. Este preparado nutritivo é composto por um grupo de bactérias que produzem lactase, uma enzima que você conhece e que catalisa a hidrólise da lactose, o açúcar encontrado no leite.

Os probióticos podem alertar o sistema imune e favorecer a eliminação de microorganismos nocivos, induzindo a formação de imunoglobulinas do tipo A (anticorpos, IgA). Outra importante função da flora bacteriana é o consumo de colesterol. Existem, ainda, alguns estudos que tentam relacionar a atividade das bactérias intestinais com a inibição do desenvolvimento de tumores malignos do intestino grosso.

NÓS E NOSSAS BACTÉRIAS: A FERMENTAÇÃO BACTERIANA

A fermentação é um tipo de decomposição enzimática e utilização dos restos alimentares (especialmente carboidratos), graças à ação de bactérias. Ocorre no intestino grosso e, nos humanos, produz uma quantidade muito pequena de calorías. Embora o intestino grosso não produza enzimas, ele conta com uma grande população de bactérias (flora bacteriana intestinal) que dispõe de sistemas enzimáticos, agindo sobre variados substratos.

Dois processos digestivos ocorrem mediados pelas bactérias:

1. digestão de carboidratos não digeridos no intestino delgado;
2. síntese de vitamina K e de parte de vitaminas do complexo B.

Sabe-se que a fermentação de carboidratos origina ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) que possuem **EFEITOS TRÓFICOS** sobre o epitélio intestinal. Este processo fermentativo ocorre no ceco e no colo ascendente.

Ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, por exemplo, favorece a diferenciação celular e é rapidamente consumido na parede intestinal, constitui-se a principal fonte de energia para o epitélio do colo. Outros AGCCs, como o acetato e o propionato, são produzidos e, em seguida, absorvidos para a circulação portal. Estes sais agem na regulação do metabolismo hepático da glicose, podendo reduzir a glicemia pós-prandial e, assim, diminuir a resposta insulínica. Trabalhos têm valorizado a influência destes AGCCs na proteção do intestino grosso contra tumores malignos.

A respeito da produção de vitaminas, pela flora bacteriana, vamos nos concentrar em dois exemplos: as vitaminas K e B12.

A vitamina K provém de duas fontes: dos alimentos e da produção bacteriana no intestino grosso. Como você já estudou na Aula 13, a absorção da vitamina K dos alimentos depende da digestão e absorção dos lipídios, uma vez que se trata de uma vitamina lipossolúvel. Mas onde a vitamina K é absorvida? A absorção de vitamina K faz-se, especialmente, no jejuno e no íleo, mas uma parte (produzida pela flora bacteriana) é absorvida no ceco e no colo ascendente. É especialmente importante na coagulação do sangue e atua como um fator essencial na incorporação do cálcio nos ossos.

EFEITO TRÓFICO

É um tipo de efeito por meio do qual as substâncias podem manter ou alterar a estrutura de uma célula, de um tecido ou de um órgão.

Com a vitamina B12, a questão é diferente. A vitamina B12, da mesma forma que vimos com a vitamina K, origina-se da dieta e da produção bacteriana. A absorção da vitamina B12 ocorre no íleo e depende da produção do fator intrínseco pelas células parietais do estômago (vide Aula 12 de Corpo Humano II). É importante na produção das hemácias. Contudo, os estudos em humanos têm mostrado que a vitamina B12, sintetizada pela flora bacteriana, não é aproveitada pelo organismo, uma vez que a produção ocorre no colo, ou seja, em um segmento adiante da área de absorção (íleo). Assim, há uma determinada perda de vitamina B12 nas fezes.



ATIVIDADE

13. Suponha que uma pessoa seja submetida a um tratamento com antibióticos, por via oral, por 30 dias, para curar por exemplo uma infecção urinária. Como você estudou no texto, os antibióticos, além de matar as bactérias nocivas (patogênicas) nos rins, são também responsáveis pela morte de grande parte da flora bacteriana do intestino. Assim, faça uma pequena lista a respeito dos problemas que poderão ser causados pelo uso desses antibióticos, considerando as funções da flora bacteriana.

RESPOSTA COMENTADA

A morte de parte da nossa flora bacteriana produzirá uma série de problemas no nosso organismo. Uma redução na fermentação (ação enzimática) de resíduos da dieta, reduzindo a produção de AGCCs, com comprometimento da produção de energia, especialmente para as próprias células intestinais; diminuição da defesa contra a colonização e invasão de microorganismos estranhos e nocivos. Alteração do metabolismo da bilirrubina, como foi visto na Aula 13 (redução na desconjugação da bilirrubina, prejudicando a sua reutilização). As avitaminoses K e as do complexo B, poderão surgir como consequência da destruição de parte da flora, excetuando a vitamina B12 que, embora seja produzida, não é absorvida pelo organismo humano. Lembre-se de que nem todas as bactérias da flora intestinal serão mortas e, assim, as que sobreviverem, começarão a proliferar, desequilibrando o ecossistema local e ameaçando o organismo.

NO INTERIOR DE UM GASODUTO: OS GASES QUE PRODUZIMOS E EXPELIMOS

Os gases presentes em nosso tubo digestivo originam-se de três fontes: o ar deglutido com os alimentos (parte é eliminada pela eructação), os gases produzidos no próprio tubo digestivo (fermentação bacteriana) e os gases que se difundem do epitélio (pequena quantidade).

A produção intraluminal de gases resulta de dois processos. Em primeiro lugar, no intestino proximal, ocorre a difusão de gases através do epitélio. A interação do hidrogênio com o bicarbonato (secreções gástrica e pancreática) leva à produção de CO_2 . A quantidade, assim produzida, contudo, é muito pequena, uma vez que a dissociação do ácido carbônico é demasiado lenta pela ausência da enzima anidrase carbônica, responsável pela reação. Além do mais, a maior parte do CO_2 é absorvida para o sangue.

O outro processo produtor de gases intestinais (mais eficiente) é a fermentação bacteriana que, além dos AGCCs, produz substâncias gasosas, como o nitrogênio, o metano, o hidrogênio e o CO_2 . O nitrogênio é o gás que predomina na mistura. Assim, a fermentação intestinal é a maior fonte de produção de gás intestinal. Os gases assim liberados podem ser absorvidos pela mucosa do intestino grosso, por difusão, como ocorre com o CO_2 e com o nitrogênio ou, eliminados pelo ânus, como flatos.

Vamos discutir os flatos, pois eu aposto que, neste momento, você está tentando conter, com muito custo, uma boa risada. Cinco tipos de gases compõem os flatos: nitrogênio, oxigênio, dióxido de carbono, hidrogênio e metano. O gás nitrogênio predomina nesta mistura. Mas, estranhamente, nenhum destes gases tem odor. Mas por que os flatos têm um cheiro desagradável? O odor dos flatos (e das fezes) deve-se à presença de substâncias derivadas do metabolismo bacteriano, como o escatol, os mercaptanos e o sulfeto de hidrogênio.

O volume de gás produzido varia amplamente entre os indivíduos, mas sua eliminação pelo ânus oscila de 200 a 2000mL por dia. A ingestão de determinados tipos de alimento, como o feijão, aumenta a produção destes gases. O acúmulo de gases, no interior do intestino grosso, leva a uma grande distensão das alças intestinais e o indivíduo sente fortes dores abdominais e um grande desconforto. É por este motivo que a eliminação de gases pelo ânus, na forma de flatos, alivia o quadro. Mas cuidado:

é importante que você saiba que o hidrogênio e o metano são gases inflamáveis, portanto, não faça experimentos com eles, especialmente próximo de velas acesas ou em cima do fogão.

CONCLUSÃO

Você estudou, nesta aula, que ao longo dos sete metros de intestino, os carboidratos, as proteínas e os lipídios vão sofrendo a ação das enzimas solúveis e de superfície, e os produtos desta digestão são absorvidos pela mucosa, por meio de diferentes mecanismos. Ainda, pôde-se observar o papel da mucosa intestinal na absorção de eletrólitos e de água. Finalmente, você estudou a grande contribuição das bactérias, que compõem a flora intestinal, sobre o conteúdo luminal, produzindo substâncias de grande importância para o nosso organismo, como os ácidos graxos e as vitaminas.

ATIVIDADES FINAIS

1. O intestino produz cerca de 7L de água nas 24 horas, e 80% deste volume é reabsorvido no intestino delgado. Contudo, algumas substâncias, agindo na motilidade intestinal, podem alterar este processo de absorção de água e de eletrólitos (e a absorção de nutrientes). O germe de trigo, o *psyllium* (fibra extraída de um vegetal característico da Ásia) e a acetilcolina (Ach) aceleram o trânsito intestinal e provocam diarreia (drogas laxativas), enquanto a atropina (bloqueador da ação da Ach) pode ser empregada como antidiarréico (provoca “prisão de ventre” = constipação). Assim, como você associaria, fisiologicamente, a motilidade intestinal com a digestão e a absorção?

2. Você ingeriu um sanduíche de picanha fatiada com uma camada generosa de maionese e três folhas de alface (para disfarçar). Neste succulento lanche, você recebeu vários nutrientes, como o amido (pão), o colesterol, as proteínas (carne) e a celulose (da alface). Acompanhe estes nutrientes desde a sua digestão (nomeando as enzimas) até a absorção intestinal.

3. Os pediatras dizem às mães das crianças que o leite materno é a primeira e a principal “vacina natural” que os seus filhos recebem, logo após o nascimento. Como você relaciona este leite com a imunidade, considerando o processo absorptivo? Eles empregam o termo “após o nascimento”, isto quer dizer que existe uma outra “vacinação natural” antes do nascimento? Explique.

4. Pessoas submetidas à retirada cirúrgica de alguns metros do íleo passam a apresentar uma série de problemas, relacionados à absorção, e que levam à diarreia, à desidratação e à desnutrição. Contudo, os pesquisadores têm observado que, nos segmentos que ainda restam (jejuno e parte do íleo), a ocorrência de alterações adaptativas na mucosa recuperam, em grande parte, o poder absorptivo intestinal. Este processo é conhecido como “adaptação funcional” e se manifesta por um aumento do diâmetro intestinal, um aumento no comprimento e na largura dos vilos e uma redução da motilidade intestinal. Nestes quadros, verificou-se que a permanência do esfíncter ileocecal é essencial para que o intestino delgado possa recuperar parte da sua atividade absorptiva. Assim, gostaria que você esclarecesse qual a relação entre a remoção de parte do íleo e a absorção de nutrientes? Que substâncias são absorvidas no íleo e que problemas trariam? Como estas adaptações funcionais recuperam o poder absorptivo? Qual o papel do esfíncter ileocecal no poder absorptivo intestinal que o torna tão importante?

5. Para cumprir esta atividade, consulte a **Figura 18.10**. Você está dirigindo por uma estrada de neurônios tentando encontrar alguns caminhos. Assim, seguindo a numeração das legendas, explique: 1. qual a rota para que um estímulo mecânico (distensão pelas fezes) na mucosa do reto (fezes) possa provocar uma contração muscular na musculatura retal? 2. qual a rota que nos permite reconhecer (consciência) a presença de fezes no reto?

RESPOSTAS COMENTADAS

1. A aceleração do trânsito intestinal, devido à ação de substâncias que aumentam as contrações da musculatura lisa (germe de trigo, psyllium e Ach), reduz o tempo de permanência dos nutrientes na luz intestinal. E o que acontece? Perfeito, não haverá um tempo hábil para que as substâncias sejam completamente digeridas e absorvidas. Assim, o aumento de substâncias parcialmente digeridas na luz intestinal forçará a permanência do sódio e da água em seu interior, acarretando a diarreia. Em contrapartida, o emprego da atropina reduz a motilidade intestinal, ao inibir a ação da Ach e, deste modo, mantém o conteúdo intestinal mais tempo em contato com as enzimas e a mucosa, para uma absorção mais completa. Este aumento de exposição do conteúdo ao epitélio, possibilita maior reabsorção de água, reduzindo a perda fecal e, assim, as fezes ficarão mais ressecadas, levando ao quadro de constipação.

2. O amido é digerido pelas amilases salivar e pancreática até a fase de dissacarídeos. Estes dissacarídeos (dextrina, maltose e maltotriose) serão convertidos pelas enzimas de membrana (dextrinase, maltase e sucrase, respectivamente), produzindo a glicose que será absorvida por meio de um processo de co-transporte com o sódio, acompanhado pela difusão (osmose) da água. O colesterol (na forma de ester) será mantido em solução aquosa pela ação dos ácidos biliares intestinais e sofrerá a ação da hidrolase do ester do colesterol, produzindo o colesterol não esterificado e os ácidos graxos que serão absorvidos nos enterócitos. As proteínas serão digeridas pela pepsina, no estômago, e, em seguida, sofrerão a ação da tripsina, da quimotripsina, da elastase e da carboxipeptidase (pancreáticas). Assim, serão produzidos aminoácidos e pequenos (oligo) peptídeos. Os oligopeptídeos serão, ainda, digeridos por enzimas de superfície (peptidases) que produzirão di- ou tripeptídeos que poderão ser absorvidos. Resta-nos a alface com a sua celulose que, infelizmente, não conseguimos digerir pela falta, em nosso organismo, da celulase. Mas a alface produz um grupo de fibras que auxilia na motilidade intestinal e, por isto, deve ser consumida, em associação com outros alimentos.

3. Ao nascer, a criança é amamentada e ingere um leite “inicial” conhecido como colostro que, dentre outras substâncias essenciais, oferece ao lactente um grupo de proteínas conhecidas como imunoglobulinas (anticorpos). Estas imunoglobulinas escapam da ação digestiva das enzimas proteolíticas e são absorvidas em estado natural para o sangue, agindo assim como uma verdadeira vacinação natural. Contudo, quando ainda no interior do útero, a criança (feto) recebe outras imunoglobulinas pela placenta.

4. Em primeiro lugar, você já sabe que um dos fatores que auxiliam na absorção é o longo comprimento do tubo intestinal. Assim, a remoção de longos segmentos de intestino delgado reduz a área disponível e ocorrerá um quadro de má-absorção. O íleo é especialmente importante na absorção de água, de lipídios e das vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K),

além da vitamina B12 e dos ácidos biliares. Participa, ainda, da absorção dos demais nutrientes, juntamente com o jejuno. Assim, haveria um quadro de perda de água, com diarreia e desidratação, perda de lipídios (fezes gordurosas), avitaminoses e falta do reaproveitamento dos ácidos biliares. As adaptações funcionais referidas permitem um aumento da área de absorção da mucosa no segmento restante. O esfíncter ileocecal é essencial, uma vez que pode retardar o esvaziamento do conteúdo ileal para o colo e manter os nutrientes em contato com a mucosa ileal por um tempo mais prolongado, facilitando a absorção.

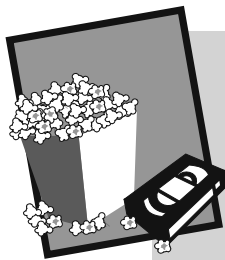
*5. a. 5.1. A rota é $4 \rightarrow 5 \rightarrow 3$, no bloco de baixo (correspondente ao reto). Observe que se trata de um circuito reflexo local (plexos intramurais);
b. 5.2. A rota será $4 \rightarrow 6$; isto é, sinais que saem por neurônios aferentes do plexo mioentérico e ascendem pela medula até chegar ao encéfalo.*

RESUMO

A morfologia do intestino é estratégica ao criar condições de absorção de nutrientes. O epitélio, dotado de pregas, vilos e microvilos, oferece uma grande área de absorção. A musculatura lisa produzindo os movimentos intestinais, de propulsão (peristaltismo) e de mistura, é regulada por neurônios extrínsecos e intrínsecos e por hormônios, facilitando, assim, a digestão e a progressão distal de nutrientes, de gases e de fezes. A ação das enzimas pancreáticas e de superfície faz-se sobre os carboidratos, as proteínas e os lipídios, produzem partículas menores que podem ser absorvidas por variados mecanismos, incluindo o transporte de sódio e de água. A absorção de cada um dos nutrientes envolve distintos mecanismos de membrana e, os produtos absorvidos serão encaminhados ao sangue do sistema porta do fígado e, no caso das gorduras, aos vasos linfáticos. No intestino grosso, existe uma rica flora bacteriana que, agindo sobre o substrato nutricional, produz ácidos graxos e vitaminas, essenciais ao organismo humano.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, você será apresentado ao sistema reprodutor e estudará a organização dos órgãos reprodutores masculino e feminino. Vamos saber como as funções reprodutoras são influenciadas por neurônios e por hormônios, na regulação de importantes ciclos biológicos, no coito e nas etapas da gravidez. Então aguardem, que nos encontraremos lá!



MOMENTO PIPOCA

Aparelho Digestivo: A Fábrica da Energia. Super Interessante Coleções. Discovery Channel (25 minutos). Editora Abril.

Videofluoroscopia. NUTES – Núcleo de Tecnologia Educacional para a Saúde, UFRJ. Produção Departamento de Anatomia, 1993.

SITES RECOMENDADOS

<http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/digestao/intestino/intestino.html>

http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/digestao/fisiologia_digestiva/fisiolog_digestivo.html

http://members.tripod.com/themedpage/an_in-intestino.htm

<http://www.afh.bio.br/digest/digest1.asp>

<http://www.doutorbusca.com.br/artigos/showquestion.asp?faq=15&fldAuto=49>

http://www.msd-brazil.com/content/patients/manual_Merck/mm_sec1_1.html

<http://www.gastronet.com.br/fisiolog.htm>

<http://www.pgr.mpf.gov.br/pgr/saude/gastro/fisiologia.htm>

http://www.webciencia.com/11_22digestao.htm

<http://www.cynara.com.br/fisiologia.htm>

http://arbl.cvmb.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/basics/gi_bugs.html

AULA 19

O que são hormônios? Para que servem?

Meta da aula

Apresentar o sistema endócrino e descrever sua função no organismo humano.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- definir homeostase;
- conceituar sinalizadores intercelulares e intracelulares;
- comparar hormônios com neurotransmissores e citocinas, destacando as suas semelhanças e diferenças;
- identificar e listar as glândulas endócrinas clássicas e os tecidos/células com função endócrina;
- identificar as principais áreas de atuação dos hormônios;
- descrever, esquematicamente, os principais mecanismos pelos quais os hormônios podem transmitir suas mensagens.

Pré-requisitos

Reveja com cuidado as Aulas 13 e 14 de Biologia Celular I: Receptores de membrana e princípios de sinalização celular I e II, e a Aula 21 de Corpo Humano I: Lutar ou fugir?

INTRODUÇÃO

Em 1902, Bayliss e Starling verificaram que, em resposta à introdução de substâncias ácidas, a mucosa do duodeno e do jejuno liberava um mensageiro químico. Este mensageiro químico – que chamaram secretina – estimulava a secreção do pâncreas, ao qual chegava por via sangüínea, já que a preparação que usaram estava desnervada.



Você obtém mais informações sobre a descoberta destes pesquisadores nos seguintes *sítes* da Internet:

<http://www.titosh.com/SiteDirectory/Be%20with%20Colo/%233/3DidUKnow.html>

<http://www.jcge.com/pt/re/jcIngastro/abstract.00004836-200103000-00001.htm;jsessionid=Cvi6tO7Q32CsSNOThd0Ty9a0S25WSpWVAnY4BeQgMOMhV0pgRAgQ!2112422791!-949856031!9001!-1>

Suas biografias resumidas podem ser encontradas em:

http://www.physoc.org/publications/pn/archive/article.asp?ARTICLE_ID=98

<http://www.cartage.org.lb/en/themes/Biographies/MainBiographies/B/Bayliss/1.html>

A importância de Starling para o que hoje chamamos de endocrinologia, assim como para outros campos da fisiologia (cardíaca e gastrointestinal), foi recentemente revista por John Henderson:

<http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/content/full/184/1/5> e, anteriormente, por Tussi e Décourt: <http://publicacoes.cardiol.br/caminhos/012/default.asp>

Em 1904, Bayliss e Starling usaram, pela primeira vez, a palavra “hormônio” e assim a definiram:

Hormônio é qualquer substância normalmente produzida em células de alguma parte do corpo e que é carregada pela corrente sangüínea para partes distantes, as quais afeta para beneficiar o organismo como um todo.

No decorrer desta aula, você vai ser apresentado ao sistema endócrino e aos hormônios “clássicos”. Você verá que a diferença entre hormônios e outros sinalizadores intercelulares é mais conceitual do que real, e que todos eles são importantes para manter a homeostase (constância do meio interno). Você também verá quais os hormônios importantes para a diferenciação, a maturação e o crescimento do organismo.

OS HORMÔNIOS NÃO SÃO OS ÚNICOS SINALIZADORES INTERCELULARES

A definição de Bayliss e Starling ainda é válida, mas tem sido periodicamente atualizada e qualificada. Assim, hoje é aceita a seguinte definição:

Hormônio é uma substância:

- secretada diretamente para o sangue, por células especializadas (que podem ou não estar organizadas em órgãos), em resposta a estímulos específicos (neurais ou humorais) e em quantidades que geralmente variam de acordo com a intensidade do estímulo;
- que é carregada pelo sangue até interagir com suas células-alvo (ou ser metabolizada ou excretada);
- que age (nas células-alvo) regulando processos preexistentes (sem participar delas diretamente), coordenando o funcionamento harmônico do organismo e mediando sua adaptação a condições adversas do meio interno ou do meio ambiente.

Este funcionamento harmônico do organismo depende de a constância do meio interno ou homeostase ser mantida.

Os hormônios podem ser proteínas (glicosiladas ou não), peptídeos, derivados de aminoácidos (catecolaminas e iodotironinas) ou esteróides (derivados do colesterol).

ATIVIDADE



1. Você viu a definição de hormônio. Agora responda: podemos considerar a glicose liberada pelo fígado, em função da glicogenólise ou da gliconeogênese, um hormônio? Por quê?

RESPOSTA COMENTADA

Não, a glicose não pode ser considerada hormônio, basicamente porque o seu efeito nas células-alvo depende de sua metabolização (oxidação a piruvato ou armazenamento como glicogênio), cuja primeira etapa é a fosforilação e formação de glicose-6-fosfato. Já os hormônios funcionam como biocatalisadores, ou seja, substâncias que aceleram uma reação biológica, mas sem participarem diretamente dela, seja como um substrato, seja como um produto. Há, também, uma grande diferença entre a concentração sanguínea de glicose (70 a 110 mg/dl, em jejum) e a dos hormônios (aproximadamente 10^{-9} M).

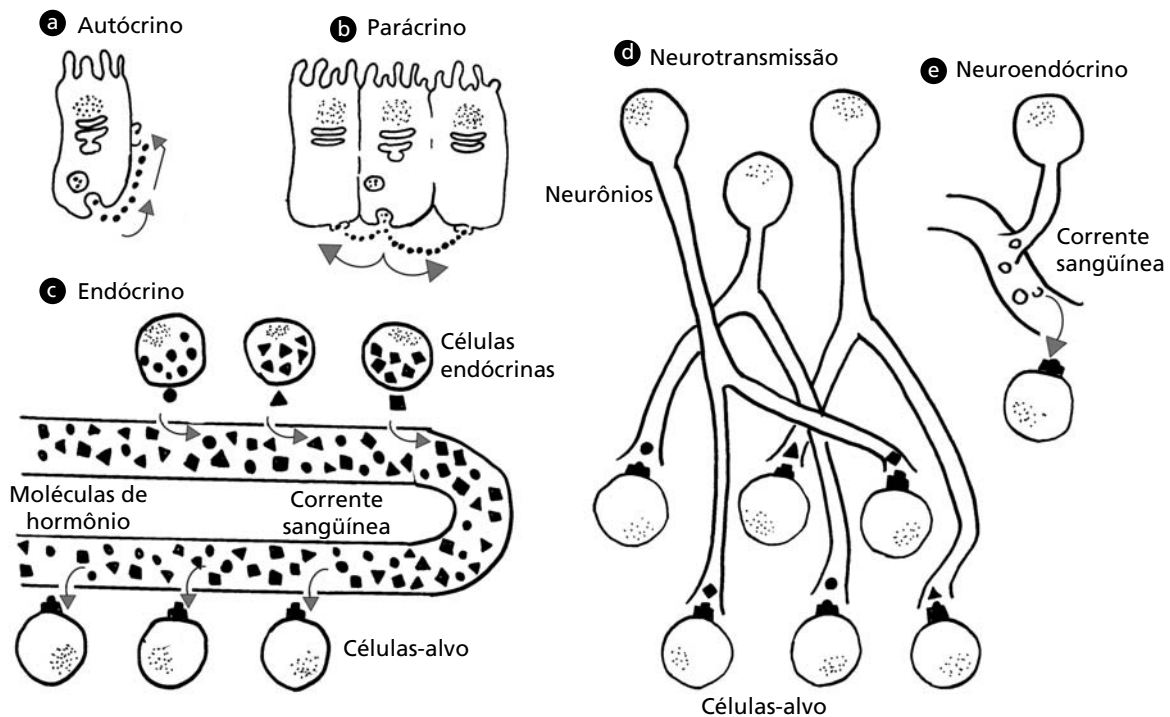


Figura 19.1: Tipos de sinalizadores intercelulares.

A mesma substância liberada para o sangue e que vai produzir efeitos a distância (Figuras 19.1.c e 19.1.e: efeito endócrino) poderá ter efeito local, interagindo com células próximas às que o secretam (Figura 19.1.b: efeito parácrino) ou, mesmo, com as próprias células produtoras (Figura 19.1.a: efeito autócrino). Hormônios também podem ser produzidos por neurônios especializados (peptidérgicos) e serem liberados para o sangue (Figura 19.1.c). Além disso, diversos hormônios (principalmente os que são produzidos no trato gastrointestinal) são também produzidos no sistema nervoso central, onde podem agir como neurotransmissores ou neuromoduladores. (Figura 19.1.d)

E as citocinas? A única diferença real entre hormônios e citocinas refere-se à sua origem. Os sinalizadores intercelulares originados de linfócitos, mastócitos e outras células do sistema imune são denominadas citocinas (de cito = célula). Os hormônios clássicos têm origem em órgãos ou tecidos histologicamente bem definidos, como hipófise, tireóide e outros. Esses tecidos ou órgãos foram classificados como tecidos ou órgãos endócrinos bem antes de se começar a identificar os sinalizadores do sistema imune.

HOMEOSTASE

As células que formam nosso organismo só funcionam em faixas estreitas de concentrações de íons e nutrientes, de temperatura, osmolaridade, pH etc. A manutenção dessas condições ótimas, desse equilíbrio do meio interno (homeostase), é chamada homeostasia.

Quase todos os sistemas do nosso organismo estão envolvidos – de uma forma ou de outra – na homeostasia. Só para citar alguns exemplos: os rins e os pulmões são indispensáveis para a manutenção do equilíbrio ácido-base, além de eliminarem produtos do catabolismo celular; tanto o hipotálamo quanto o sistema nervoso autônomo, a musculatura esquelética e os vasos sanguíneos periféricos estão envolvidos na manutenção da temperatura; o coração e vasos sanguíneos mantêm o sangue circulando por todos os tecidos, possibilitando trocas celulares de nutrientes e oxigênio por elementos a serem eliminados, e assim por diante.

Você pôde avaliar a importância, para a homeostasia, de cada um dos sistemas do organismo quando os estudou, no decorrer dos demais módulos de Corpo Humano II.



Homeostase e homeostasia foram termos usados, pela primeira vez, por Walter Cannon em 1933. Foi este notável fisiologista norte-americano quem esclareceu a função do sistema nervoso autônomo na resposta a estímulos externos, base do conceito de “luta ou fuga”.

A definição original de Cannon foi: “Um sistema homeostático é um sistema aberto que mantém estrutura e funções estáveis por meio de vários sub-sistemas em equilíbrio dinâmico, controlados por mecanismos reguladores interdependentes.” Traduzindo: um sistema é homeostático quando seus vários componentes são mantidos em equilíbrio, do ponto de vista estrutural e funcional. O equilíbrio destes componentes é mantido por sistemas reguladores que interagem entre si.



ATIVIDADE

2. A homeostase de temperatura e de íons é de importância capital para a sobrevivência. Sabendo disso, responda por que uma alteração de cálcio no meio extracelular ou uma baixa importante da temperatura corporal podem prejudicar as funções celulares.

RESPOSTA COMENTADA

A concentração de cálcio iônico $[Ca^{2+}]$ no meio extracelular precisa ser mantida em limites bastante estreitos, pois é um dos elementos importantes para manter a estabilidade da membrana plasmática e, assim, a diferença de potencial transmembrana. Um aumento de $[Ca^{2+}]$ extracelular aumenta a diferença de potencial transmembrana e, assim, torna mais difícil a propagação do impulso nervoso. Já níveis diminuídos de $[Ca^{2+}]$ extracelular facilitarão a despolarização, mesmo por estímulos que normalmente não a causariam (estímulos subliminares).

Como você sabe, a atividade enzimática ocorre com máxima eficiência a uma determinada temperatura. Quando a enzima está a temperaturas acima ou abaixo desta temperatura ótima, sua atividade diminui. As enzimas de nossas células têm uma temperatura de atividade ótima em torno de $36,5 - 37^{\circ}C$. Assim, uma baixa importante da temperatura diminuirá toda a atividade enzimática e, conseqüentemente, a atividade celular.

Se você tiver dificuldade em responder a essa atividade, reveja algumas informações a respeito de atividade enzimática e de membranas nas Aulas 20 e 21 de Bioquímica I: Enzimas I e Enzimas II, e Aula 29 de Bioquímica I: Lipídeos: a organização dos fosfolipídeos nas membranas biológicas.

A manutenção da constância do meio interno não é função apenas dos hormônios, mas também de outros tipos de sinalizadores intercelulares.

A manutenção da homeostase depende dos sinalizadores intercelulares originados pelos três sistemas integrativos do organismo: hormônios (sistema endócrino), neurotransmissores (sistema nervoso) e citocinas (sistema imune). Embora, didaticamente, consideremos cada um desses sistemas em separado, a diferença entre seus sinalizadores não é tão definida, o que gerou a **Figura 19.2** para ilustrar essa integração. Assim, sabemos que determinados hormônios (colecistocinina, somatostatina, outros) também são produzidos no sistema nervoso central, onde podem funcionar como neurotransmissores ou neuromoduladores. Por outro lado, o neurotransmissor noradrenalina é também produzido e liberado para o sangue pela medula suprarrenal.

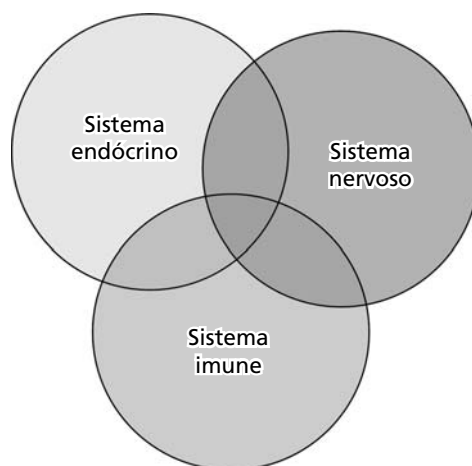


Figura 19.2: Sistemas integrativos responsáveis pela homeostase.

Determinadas citocinas podem agir no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal estimulando a secreção de cortisol, enquanto o cortisol modula negativamente a liberação dessas citocinas. Hormônios como a prolactina ou a corticotrofina podem ser produzidos e liberados por elementos do sistema imune e podem modular a função imune. Entretanto, nesta aula, vamos nos ater ao estudo dos sinalizadores do sistema endócrino, tal como é classicamente aceito.

O SISTEMA ENDÓCRINO É COMPOSTO DE GLÂNDULAS E TECIDOS ESPECIALIZADOS

Considera-se como sistema endócrino o conjunto dos órgãos, tecidos e células que produzem e secretam hormônios. Na **Figura 19.3** você pode ver, esquematicamente, os componentes do sistema endócrino.

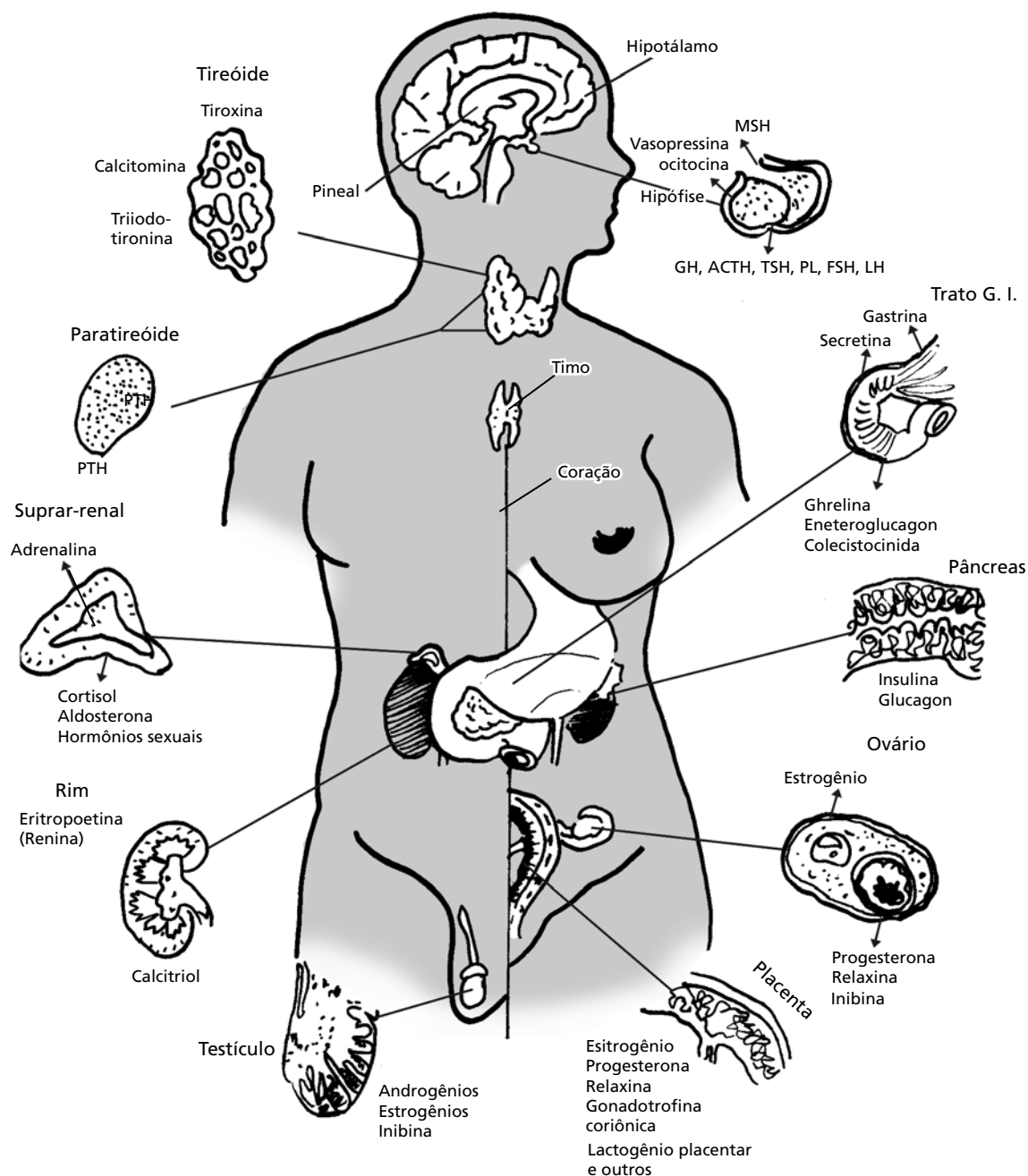


Figura 19.3: O sistema endócrino clássico.

**ATIVIDADE**

3. Você sabe, desde que estudou o sistema nervoso autônomo, que a noradrenalina circulante pode ter sido liberada pelas células da medula suprarrenal ou escapado da recaptação/metabolização em sinapses pós-ganglionares adrenérgicas.

Agora responda: esta noradrenalina circulante é um hormônio ou é um neurotransmissor?

RESPOSTA COMENTADA

Esta pergunta não tem uma resposta certa ou errada. Você pode considerar a noradrenalina que escapou da terminação nervosa para a circulação como um hormônio (tal como a adrenalina), porque ela vai chegar a células-alvo, diferentes das células pós-sinápticas, que chegam por via sangüínea. Por outro lado, você pode argumentar que, se a noradrenalina foi liberada pela terminação nervosa, ela é um neurotransmissor. Como você vê, é uma questão semântica. A noradrenalina circulante produzirá os mesmos efeitos, quer nós a chamemos de hormônio, quer a chamemos de neurotransmissor!

PROCESSOS DEPENDENTES DE HORMÔNIOS OU INFLUENCIADOS POR ELES

Já vimos que os hormônios são fatores importantes na homeostasia, modulando processos que não só mantêm a constância do meio interno, mas também possibilitam a adaptação do organismo a condições adversas, sejam estas originadas do meio ambiente ou do próprio meio interno. Assim, apenas com fins didáticos, listamos, a seguir, os principais hormônios que influenciam:

- O metabolismo energético e o metabolismo dos nutrientes: insulina, glucagon, adrenalina, cortisol, hormônio de crescimento, hormônios tireóideos e outros;
- O metabolismo hidrossalino (água e sal): hormônio antidiurético; aldosterona, hormônio natriurético atrial, angiotensina II, cortisol e outros;
- O metabolismo de cálcio e fósforo: paratormônio, calcitriol (1,25 dihidróxi-vitamina D), calcitonina e outros.

Mas estes não são os únicos processos influenciados por hormônios. A diferenciação e a maturação intra e extra-uterinas são, também, fortemente influenciadas por hormônios:

- a testosterona e o hormônio antimülleriano são essenciais à diferenciação da genitália masculina, interna e externa;
- os hormônios tireóideos são fatores importantes para o desenvolvimento e maturação do sistema nervoso central, que se iniciam durante a vida intra-uterina e vão se completar durante a primeira infância;
- a maturação dos pulmões, do fígado e do sistema gastrointestinal, essenciais para a adaptação do feto à vida extra-uterina, é influenciada, durante a fase final da gestação, pelo cortisol, coadjuvado pelos hormônios tireóideos;
- a maturação do esqueleto e o crescimento somático são influenciados por hormônios tireóideos, hormônio do crescimento, hormônios sexuais e insulina, entre outros;
- a capacitação reprodutora, que pode ser considerada a fase final da maturação do ser humano, depende de hormônios hipotalâmicos (liberadores de gonadotrofinas), gonadotrofinas, hormônios gonadais e hormônios da placenta, entre outros.



ATIVIDADE

4. Considerando o que você viu até agora, os hormônios podem ser considerados desnecessários em alguma fase da vida?

RESPOSTA COMENTADA

Não. Como você viu anteriormente, durante a vida intra-uterina vários hormônios são fundamentais para as diferentes etapas de diferenciação e maturação. Já a insulina e alguns hormônios da placenta (somatomamotrofina coriônica, hormônio de crescimento placentar) são importantes para o crescimento do feto. No outro extremo da vida, durante o envelhecimento, há diminuição na secreção de vários hormônios (hormônios gonadais, hormônio do crescimento) mas seus efeitos, embora diminuídos, continuam sendo importantes. Já hormônios como a insulina e o cortisol, entre outros, são essenciais durante toda a vida. Você, com certeza, já sabe que o diabetes mellitus (resultado da falta de produção ou do efeito da insulina) pode ter conseqüências muito graves (inclusive morte!) quando não tratado adequadamente.

COMO OS HORMÔNIOS PRODUZEM SEUS EFEITOS?

A esta altura, você deve estar se perguntando como a “mensagem” que o hormônio leva é reconhecida pelas células-alvo e qual(is) a(s) consequência(s) deste reconhecimento.

Em primeiro lugar, o reconhecimento: a célula-alvo precisa ter um sítio que reconheça especificamente o hormônio e que, uma vez ligado ao hormônio, produza algum efeito: o receptor. Isto significa que o receptor tem mais afinidade com o seu hormônio do que com as inúmeras outras substâncias existentes no meio extracelular. Os receptores hormonais são proteínas encontradas na membrana plasmática (hormônios protéicos e peptídicos, catecolaminas) ou no meio intracelular (hormônios esteróides e tireóideos).

Uma vez ligados ao hormônio, os receptores de membrana transduzem a mensagem para o meio intracelular, geralmente originando outro sinal: o segundo mensageiro (Ca^{2+} , AMPc). Este mensageiro intracelular, ou segundo mensageiro, pode ativar proteína-cinases que podem modificar a atividade de outras enzimas, fosforilando-as. A cascata de ativação/inativação, assim desencadeada, terá como consequência a modificação de determinadas funções celulares.

Os receptores intracelulares podem encontrar-se no citoplasma ou no núcleo, ligados a locais específicos do DNA. Os receptores citoplasmáticos, uma vez ligados ao seu agonista, migram para o núcleo e ligam-se a sítios definidos do DNA. A ligação do complexo hormônio-receptor ao DNA modificará a transcrição do DNA e, conseqüentemente, o padrão de mRNA transcrito e de proteínas sintetizadas.

Os efeitos hormonais podem manifestar-se após tempos que variam entre poucos minutos, horas ou dias. Na **Figura 19.4**, você encontra um esquema de vários mecanismos pelos quais os efeitos dos hormônios na célula-alvo podem ser modulados.

Agonista

Substância que, ao ligar-se a um receptor, ativa processos celulares.

Antagonista

Substância que produz um efeito oposto ao da agonista, ligando-se ao mesmo ou a outro receptor.

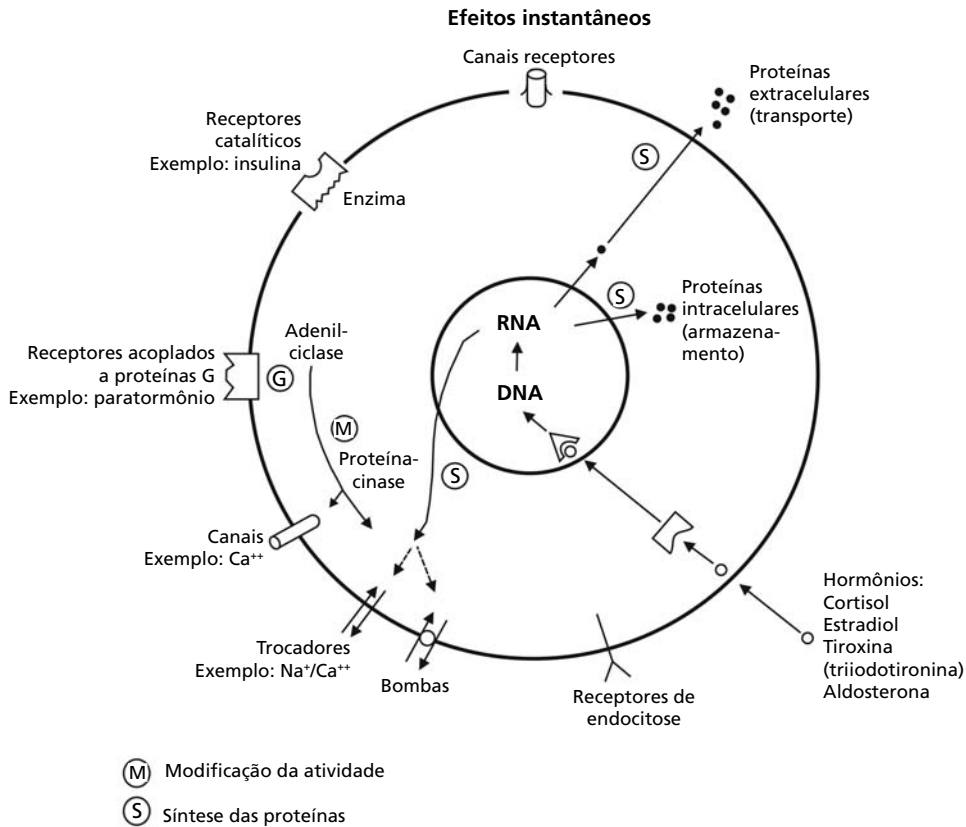


Figura 19.4: Regulação de funções celulares por hormônios (e outros sinalizadores intercelulares).

Os efeitos mais rápidos (efeitos instantâneos) são produzidos pela interação entre hormônios e receptores na membrana plasmática. Receptores acoplados a canais iônicos são responsáveis por respostas extremamente rápidas aos seus agonistas que são, mais freqüentemente, neurotransmissores e, apenas excepcionalmente, hormônios.

Receptores com subunidades catalíticas, geralmente tirosina-cinases (que catalisam a fosforilação de determinadas proteínas em radicais tirosina), são ativados quando se ligam ao hormônio e podem produzir efeitos rápidos, como o aumento da captação de glicose por miócitos e adipócitos, ou efeitos bem mais lentos, como o aumento da proliferação celular pelo IGF-I (fator insulina-símile I).

Um grande número de hormônios (peptídios, proteínas e catecolaminas) tem receptores acoplados a proteínas G. A ligação entre o receptor e seu hormônio ativa estas proteínas G que, por sua vez, estimulam

enzimas responsáveis pela formação de segundos mensageiros, como AMPc (adenosina monofosfato cíclico) ou IP3 (inositol 1,4,5-trifosfato). Estes segundos mensageiros modulam a atividade de proteína-cinases específicas que fosforilam proteínas em radicais serina ou treonina.

As cascatas de atividade enzimática assim desencadeadas podem modificar a permeabilidade da membrana plasmática, modular a atividade de proteínas de membrana ou citoplasmáticas (efeitos rápidos) ou, mesmo, modificar a atividade de transcrição e/ou tradução (efeitos tardios).

Existem, também, proteínas de membrana com afinidade específica para determinados hormônios, mas que não produzem efeitos intracelulares. Estas proteínas funcionam como “carreadores” destes hormônios para o meio intracelular, onde serão metabolizados ou degradados em lisossomas; são (inadequadamente) chamadas de receptores de endocitose.

Os hormônios esteróides e tireóideos são, em função do seu mecanismo de ação, aqueles cujo efeito é mais lento e, também, o que se mantém por mais tempo. Isto porque estes hormônios, ao se ligarem a seus receptores, ativam a interação dos mesmos com sítios definidos do DNA e modulam a transcrição gênica e, conseqüentemente, a síntese das várias proteínas codificadas por estes genes.

Os efeitos desencadeados pela interação entre hormônio e receptor vão depender da diferenciação das células-alvo, assim como do tipo de receptor que as mesmas expressam. Assim sendo, um mesmo hormônio pode produzir efeitos diversos em tecidos distintos, e hormônios diferentes podem produzir efeitos similares em um tecido determinado. Além disso, diferentes hormônios podem ter **EFEITOS ADITIVOS, SINÉRGICOS, POTENCIALIZADORES** ou **ANTAGONISTAS** em uma célula ou um tecido.

Para finalizar esta aula, analise o esquema da **Figura 19.5** e complete as informações sobre fatores que podem modular os efeitos de hormônios.

EFEITO ADITIVO

A substância A tem um efeito x e a substância B um efeito y; quando as duas atuam em conjunto, o efeito será igual a $x + y$.

EFEITO SINÉRGICO

A substância A tem um efeito x e a substância B um efeito y; quando as duas atuam em conjunto, o efeito será maior que $x + y$.

EFEITO POTENCIALIZADOR

A substância A tem efeito x e a substância B não produz efeito; quando as duas atuam em conjunto, o efeito será maior que x.

EFEITO ANTAGONISTA

A substância A tem efeito x ; quando a substância B (que pode não ter efeito isoladamente) atua conjuntamente a ela, o efeito produzido por A será diminuído.

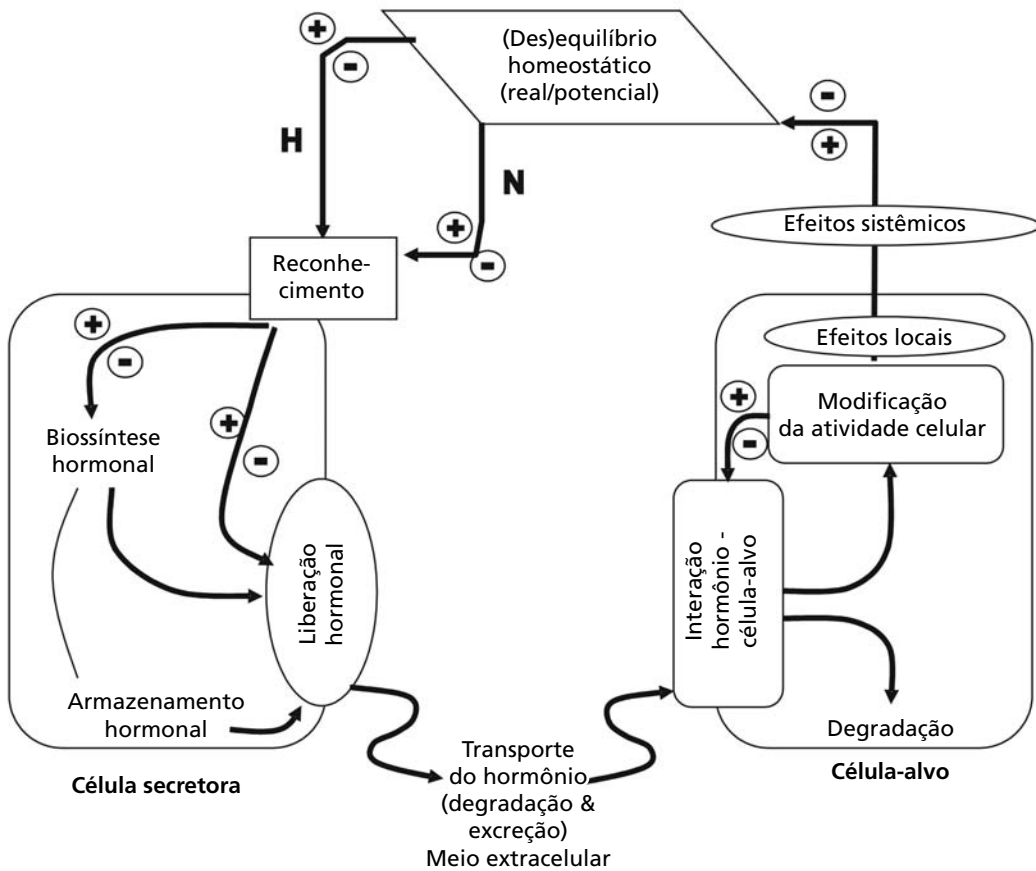


Figura 19.5: Modulação dos efeitos de hormônios.

Presumiremos que houve um desequilíbrio da homeostase (ou uma situação que poderia desencadeá-lo). A informação sobre este desequilíbrio (real ou potencial) pode chegar a uma célula endócrina por via humoral (H) ou via nervosa (N) e ter um efeito estimulador (+) ou inibidor (-). É claro que a célula deverá ter um sistema que lhe permita reconhecer essa informação.

O sinal gerado pelo reconhecimento terá um efeito final de estímulo ou inibição da liberação hormonal para a circulação, mas os mecanismos que levam a esse efeito podem ter algumas diferenças entre si, dependendo do tipo de célula endócrina. O mecanismo mais rápido é aquele que mobiliza reservas citoplasmáticas, armazenadas em grânulos. Estes grânulos migram para a membrana plasmática, com a qual se fundem, e liberam seu conteúdo para o meio extracelular (exocitose).

Este mecanismo de liberação do hormônio depende de ter havido síntese do hormônio previamente. Assim, são secretados os hormônios protéicos, peptídicos e catecolaminas. A síntese desta categoria de hormônios também é regulada, mas depende de estímulos mais prolongados e, por vezes, da quantidade de hormônio já armazenada.

Como você verá mais tarde (Aula 21), os hormônios tireóideos têm um processo de secreção bastante peculiar; o armazenamento do pró-hormônio é feito na luz do folículo, que é formado pelas células tireóideas. Este pró-hormônio precisa ser endocitado pelas mesmas células e degradado por lisossomas; só então o hormônio tireóideo poderá passar ao meio extracelular por difusão direta ou facilitada. Os hormônios esteróides não são armazenados no citoplasma, e são liberados, por difusão, à medida que são sintetizados.

No meio extracelular, os hormônios podem, ou não, estar ligados a proteínas plasmáticas. A interação entre hormônios e proteínas plasmáticas, capazes de ligá-los, obedece à lei de ação das massas: $H + P \rightleftharpoons HP$, ou seja, a concentração de hormônio sob forma livre depende da concentração da proteína ligadora e da sua afinidade pelo hormônio.

Assim, se a concentração da proteína e sua afinidade forem constantes, a diminuição da fração livre (H) facilita a dissociação do hormônio ligado (HP), disponibilizando mais hormônio livre: H. Se aumentar a concentração deste, a reação se desloca no sentido inverso. Esta é uma das maneiras pela qual o organismo mantém mais constante a quantidade de hormônio ativo, já que somente a forma livre tem capacidade de se ligar aos receptores. A forma livre é, também, a que pode sofrer metabolização (geralmente inativadora) ou que pode ser excretada.

A interação entre o hormônio (lembre-se de que estamos falando do hormônio livre) e sua célula-alvo é modulada em função da quantidade e/ou afinidade dos seus receptores. Um aumento uniforme da quantidade de hormônio que interage com a célula, via receptores de membrana, pode desencadear a dessensibilização da célula, por diminuir a afinidade e/ou quantidade dos receptores desse hormônio. Vários hormônios protéicos podem, ainda, ser endocitados quando ligados a seus receptores e degradados no citoplasma das suas células-alvo.

Você já viu, na **Figura 19.4**, quais os tipos de efeitos iniciais que podem ser produzidos na célula-alvo pela interação entre receptores e seus

hormônios. Qualquer que seja o mecanismo desencadeado, o resultado será alguma modificação na atividade da célula-alvo; esta modificação produzirá efeitos locais (na célula/tecido/órgão alvos) e poderá resultar em efeitos extracelulares.

Veja que, no esquema da **Figura 19.5**, o processo foi desencadeado por um desequilíbrio (real ou potencial) do meio interno. Os efeitos sistêmicos que foram desencadeados pela cascata de sinalizações esquematizada nesta figura vão, então, corrigir essa alteração real ou dar condições ao organismo de se ajustar a uma alteração que esteja sendo prevista.

Concluindo: hormônios são sinalizadores intercelulares, carreados pelo sangue até suas células-alvo. A interação entre os hormônios e seus receptores vai produzir uma resposta que depende, basicamente, da diferenciação da célula-alvo. Assim, um hormônio pode produzir efeitos diferentes em células/tecidos diferentes e vários hormônios podem produzir os mesmos efeitos em determinado tecido. Muitos hormônios podem ter mais de um tipo de receptor, cada um dos quais pode – ou não – ter seu próprio mecanismo de sinalização intracelular. Os hormônios, como outros sinalizadores intercelulares, produzem efeitos essenciais para a manutenção da homeostase do organismo, assim como para sua maturação e crescimento.

RESUMO

Hormônios são sinalizadores intercelulares, secretados por tecidos especializados, que podem estar organizados em glândulas; são levados às suas células-alvo pelo sangue circulante.

Os sinalizadores intercelulares dos sistemas endócrino, nervoso e imune agem em conjunto e são responsáveis pela manutenção da constância do meio interno (homeostase), da qual depende o bom funcionamento do nosso organismo.

Os efeitos dos hormônios não se restringem aos metabolismos energético, hidrossalino e de nutrientes, mas são importantes, também, em praticamente todas as fases da vida, desde a maturação e o crescimento intra-uterino, passando pelo crescimento e maturação extra-uterinos, até a puberdade e a reprodução.

Os receptores hormonais são encontrados na membrana plasmática e no meio intracelular. Os receptores de membrana podem usar segundos mensageiros para traduzir sua mensagem para o meio intracelular, onde desencadeiam processos de fosforilação/defosforilação em proteínas-chave da atividade celular. Os receptores intracelulares funcionam como moduladores da transcrição de DNA, modificando a expressão de proteínas específicas. Seja qual for o tipo de receptor, os hormônios produzem modificações na atividade de suas células-alvo, originando os efeitos hormonais que podemos perceber.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

A partir da próxima aula, você vai começar a estudar as várias glândulas endócrinas. Ela tratará da hipófise e, nessa aula, você começará a ver que o sistema endócrino não é constituído apenas por glândulas bem individualizadas, do ponto de vista morfológico e funcional.

Que tipo de órgão é a hipófise?

Meta da aula

Caracterizar a hipófise, seus mecanismos de regulação e seus hormônios.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- identificar a neuro-hipófise, a adeno-hipófise e o sistema porta hipotálamo-hipofisário em esquemas ou representações morfológicas;
- caracterizar as diferenças entre o controle da secreção dos hormônios liberados pela neuro-hipófise e pela adeno-hipófise;
- identificar os hormônios liberados pela neuro-hipófise e sua natureza química;
- descrever os efeitos do hormônio antidiurético no rim e em vasos sanguíneos;
- descrever os principais efeitos da oxitocina;
- identificar a natureza química dos hormônios hipofisiotrópicos e das trofinas hipofisárias;
- identificar os hormônios hipofisiotrópicos e caracterizar os seus efeitos em relação às suas trofinas específicas;
- relacionar os hormônios adeno-hipofisários com seus tecidos-alvo e principais hormônios contra-reguladores.

Pré-requisitos

Reveja a aula Organização geral do sistema nervoso (Corpo Humano I, Aula 6), para lembrar localização e relações do hipotálamo.

INTRODUÇÃO

Na aula anterior, foram-lhe apresentados o sistema endócrino e uma série de hormônios. É, são muitos nomes de uma vez só! Mas não se preocupe; no decorrer desta aula e das seguintes, eles se tornarão bons conhecidos seus. Nesta aula, vamos conhecer melhor a hipófise, do ponto de vista morfológico e funcional. Posteriormente, voltaremos a rever vários dos seus hormônios no contexto de suas interações com outros hormônios e tecidos endócrinos.

A HIPÓFISE É FORMADA PELA NEURO-HIPÓFISE E PELA ADENO-HIPÓFISE

Para começo de conversa: Que história é essa de neuro-hipófise e adeno-hipófise? A hipófise não é uma só? Um órgão morfológicamente bem definido e aninhado em uma cavidade do osso esfenoide (a sela turca), na base do crânio?

É, mas a coisa não é tão simples assim!

Macroscopicamente, a hipófise é um órgão bem definido que está ligado ao cérebro pela haste hipofisária (**Figura 20.1**). Mas, mesmo a olho nu, já podemos perceber que este órgão parece ser formado por dois tipos de tecidos, um mais claro e outro mais escuro, mais avermelhado. Ao microscópio óptico, esta diferença se torna bem evidente: a parte

clara, mais posterior, a neuro-hipófise, é formada por fibras nervosas e células de sustentação; a parte escura, mais anterior, constitui a adeno-hipófise e contém tecido glandular típico, muito vascularizado. Por isto, é mais avermelhada a olho nu.

Esses tecidos, além de serem histológica e funcionalmente bem diferentes, têm também origens embriológicas diferentes. A neuro-hipófise se origina do mesmo folheto embrionário que forma o sistema nervoso: o neuro-ectoderma. A adeno-hipófise vem de ectoderma cutâneo, o mesmo que forma a epiderme, o epitélio da pele.

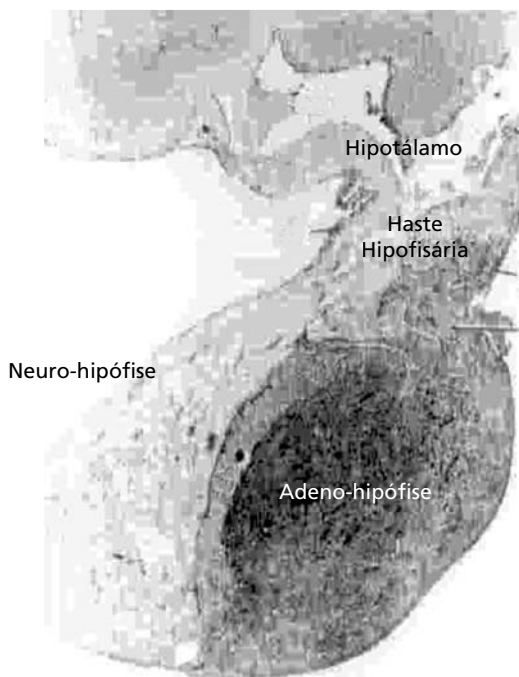
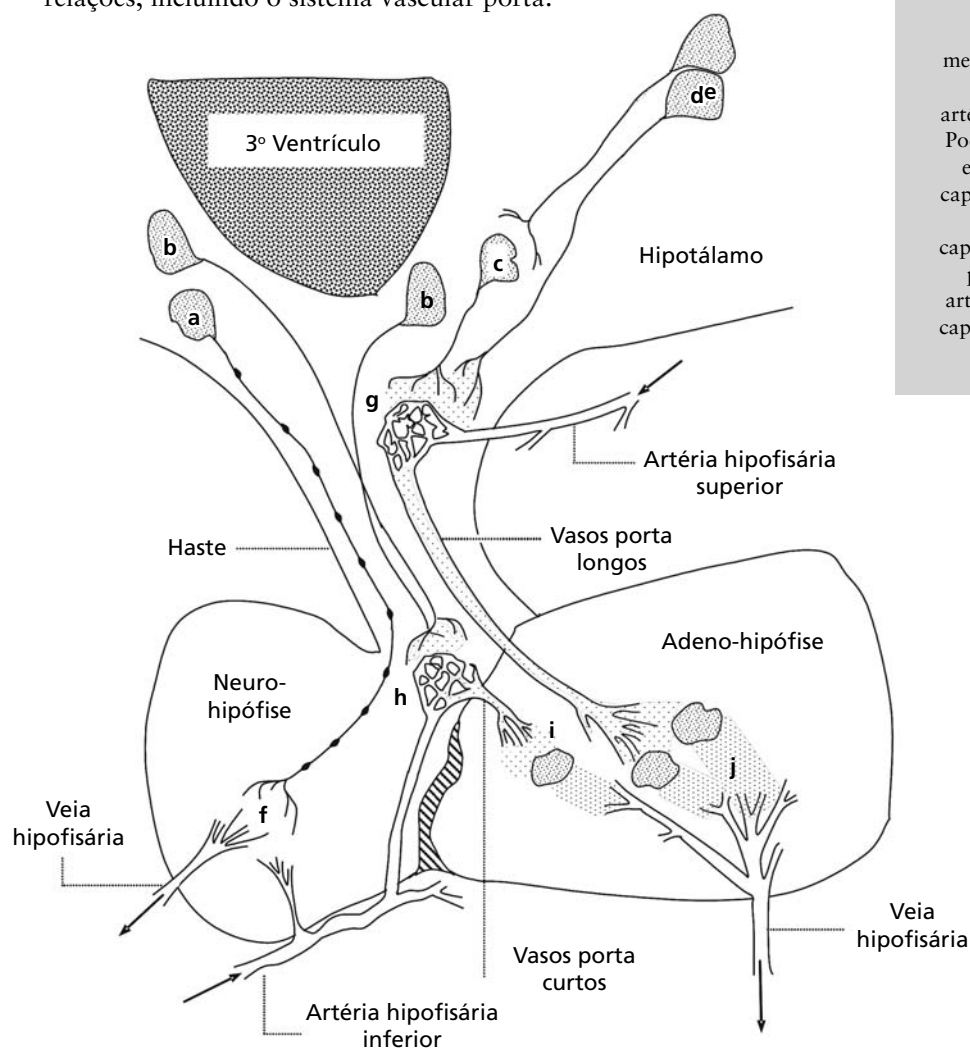


Figura 20.1: Microfotografia da hipófise: observe que a adeno-hipófise (região mais escura) e a neuro-hipófise (região mais clara) estão associadas e têm continuidade com o hipotálamo pela haste hipofisária.

Pode parecer estranho que dois tecidos com características tão diferentes estejam juntos, colados um ao outro, revestidos por uma cápsula única de tecido conjuntivo e suspensos pela haste hipofisária na cavidade óssea. Mas não, isto tudo tem um significado funcional muito importante. Como veremos mais adiante, toda a secreção dos hormônios adeno-hipofisários é controlada pelo hipotálamo. O fato de a adeno-hipófise estar colada à neuro-hipófise, e de ambas estarem em contato com o hipotálamo, faz com que este controle seja facilmente exercido. Você irá compreender melhor este processo quando visualizar o tipo particular de vascularização sangüínea que existe nesta glândula: o **SISTEMA PORTA** hipotálamo-hipofisário.

A **Figura 20.2** esquematiza o eixo hipotálamo-hipófise e suas relações, incluindo o sistema vascular porta.



SISTEMA PORTA

É um tipo de vascularização em que se forma uma rede de capilares interposta no mesmo tipo de vaso sangüíneo, uma artéria ou uma veia. Podemos ter, então, em vez de artéria-capilar-veia, artéria-capilar-artéria-capilar-veia (sistema porta arterial) ou artéria-capilar-veia-capilar-veia (sistema porta venoso).

Figura 20.2: Esquema do sistema hipotálamo-hipófise.

No caso da hipófise, o sistema porta é do tipo venoso: uma artéria hipofisária superior chega ao hipotálamo na região da eminência média e se capilariza (**Figura 20.2.g**); estes capilares vão formar veias portas que se dirigem à adeno-hipófise, onde formam nova rede de capilares (**Figura 20.2.i**), que darão origem à veia hipofisária. Na neuro-hipófise, a vascularização é a comum: uma artéria hipofisária inferior chega aí e se capilariza (**Figura 20.2.f**); estes capilares formam, em seguida, veias que se juntam e dão origem à veia hipofisária.

Aliás, os capilares da hipófise são todos do tipo fenestrados ou sinusóides. Como o próprio nome diz, estes capilares têm poros ou fenestras no endotélio, o que permite que as trocas entre os tecidos e o sangue sejam bastante eficazes.

Atualmente, sabemos que a hipófise funciona em estreita relação com o hipotálamo, tanto que é quase impossível estudá-los isoladamente, e cada vez mais referimo-nos ao eixo hipotálamo-hipófise.

Neurônios peptidérgicos hipotalâmicos (**Figura 20.2.a**) produzem hormônios que, migram pelos axônios e são armazenados em grânulos nos terminais destes axônios na neuro-hipófise. Estes hormônios são liberados na neuro-hipófise e passam para os capilares (**Figura 20.2.f**), dos quais são levados para a circulação geral.

Outros hormônios são sintetizados por neurônios de diversos núcleos hipotalâmicos cujos axônios vão até a eminência média do terceiro ventrículo (**Figura 20.2.c** e **20.2.d**), onde são liberados em uma rede de capilares (**Figura 20.2.g**) que, após se reunirem, vão formar os vasos longos do sistema porta hipotálamo-hipófise. Os vasos porta curtos têm sua primeira capilarização situada mais caudalmente na haste hipofisária (**Figura 20.2.h**), e também recebem axônios de origem hipotalâmica, principalmente de núcleos supra-óptico e paraventricular (**Figura 20.2.b**). A segunda capilarização dos vasos porta (curtos e longos, **Figura 20.2.i**) ocorre na adeno-hipófise e é responsável por 70-80% da sua irrigação. Assim, o sangue que irriga as células adeno-hipofisárias é rico em hormônios **HIPOFISIOTRÓPICOS** que vão estimular (ou inibir) a secreção dessas células. Os hormônios hipofisários secretados em resposta a esses estímulos serão, como na neuro-hipófise, coletados por capilares (**Figura 20.2.j**) que darão origem às veias eferentes, que irão para a circulação geral.

HIPOFISIOTRÓPICOS

Que têm tropismo pela hipófise; hormônios que interagem com células adeno-hipofisárias e estimulam ou inibem (mais raramente) a sua secreção. Vários destes hormônios são também produzidos em outros locais, como cérebro, células do sistema gastrointestinal, placenta etc.

Como esquematizado na **Figura 20.2.e**, os neurônios peptidérgicos, responsáveis pela produção dos hormônios hipotalâmicos, podem ter sua atividade modificada por outros neurônios, peptidérgicos ou não, que, por sua vez, podem transferir mensagens de centros superiores do sistema nervoso central aos núcleos hipotalâmicos.



Você pode visualizar a localização do hipotálamo na representação esquemática encontrada em <http://www.indiana.edu/~p1013447/dictionary/hypothal.htm>

A NEURO-HIPÓFISE NÃO É UMA GLÂNDULA ENDÓCRINA!

Em realidade, a neuro-hipófise nada mais é do que um prolongamento de tecido nervoso para dentro da cavidade óssea e, como tal, também é formada por neurônios e células gliais de sustentação.

Como você já viu anteriormente, os corpos celulares dos neurônios não ficam abrigados na própria neuro-hipófise, mas um pouco mais acima, no hipotálamo, formando dois conjuntos de neurônios hipotalâmicos, os núcleos supra-óptico e paraventricular (**Figura 20.2.a**). Os axônios ou fibras nervosas provenientes destes neurônios são desprovidos de mielina, formam o feixe hipotálamo-hipofisário que passa pela haste hipofisária, penetram na sela turca e irão constituir o que denominamos de neuro-hipófise. Associadas às fibras nervosas, encontramos os pituicitos, representantes de células da glia, semelhantes aos astrócitos. Os pituicitos têm vários prolongamentos citoplasmáticos que envolvem e sustentam as fibras nervosas.

Os hormônios liberados pelos axônios que terminam na neuro-hipófise são produzidos no corpo de neurônios dos núcleos hipotalâmicos (**Figura 20.2.a**) e acondicionados em grânulos que migram ao longo do axônio até sua porção terminal, onde são acumulados. Um estímulo nervoso e a subsequente despolarização desse terminal possibilitam a exocitose do conteúdo dos grânulos, que passará à circulação por meio de capilares fenestrados que se reúnem para formar veias eferentes.

Assim, a neuro-hipófise nada mais é que um repositório e sítio de liberação de dois hormônios produzidos em núcleos hipotalâmicos: o hormônio antidiurético ou vasopressina (ADH ou VP) e a oxitocina

(OT). Parte dos neurônios dos núcleos supra-óptico e paraventricular produzem, além de hormônio antidiurético e vasopressina, outros neuropeptídeos (por exemplo: hormônio liberador de corticotrofina, CRH) ou neurotransmissores. Os axônios desses neurônios são mais curtos do que os que se dirigem à neuro-hipófise e terminam na eminência média, na vizinhança dos vasos porta curtos hipofisários (Figura 20.2.b).



Você verá, posteriormente (Aula 18), que a co-localização dos hormônios liberador de corticotrofina e antidiurético em neurônios cujos terminais vão à eminência média deve ser importante para a resposta adequada dos corticotrofos em situações de estresse.

Os hormônios liberados na neuro-hipófise não são proteínas ou glicoproteínas, como os da adeno-hipófise, mas pequenos peptídeos com nove aminoácidos que diferem entre si por apenas dois aminoácidos.

Possivelmente por isso, existe possibilidade de ligação cruzada, ou seja, os receptores de ADH podem ligar OT, se bem que com afinidade bem menor que ADH, e vice-versa. Em consequência, a OT pode ter um fraco efeito antidiurético. Tanto ADH quanto OT são rapidamente degradados na circulação e nenhum dos dois têm proteínas ligadoras plasmáticas.

Hormônio antidiurético (ADH) ou vasopressina (VP)

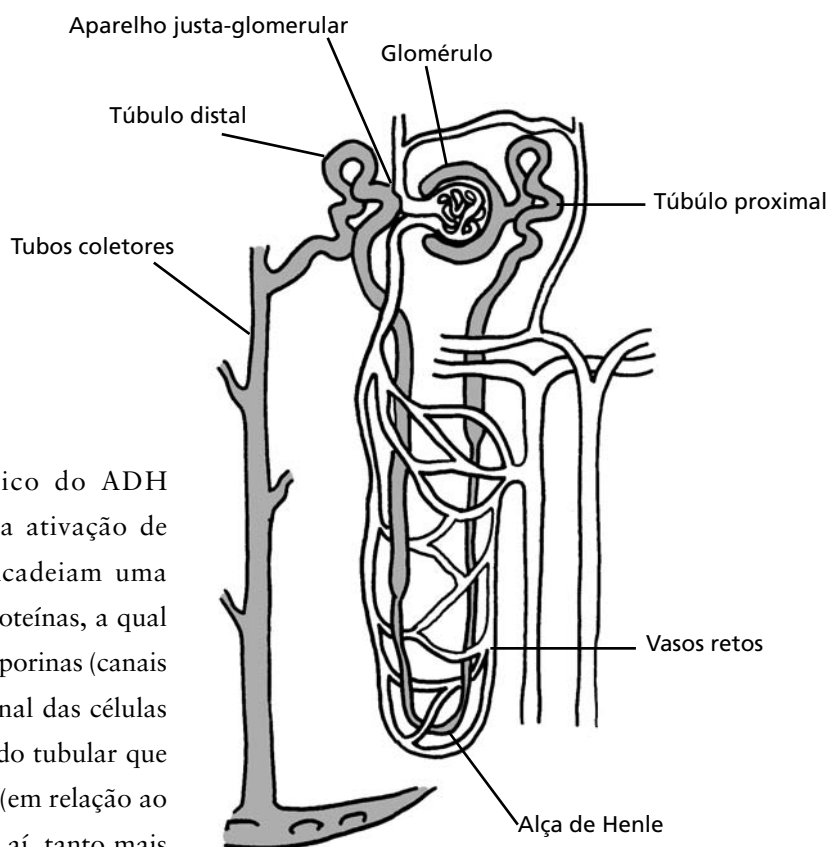
O principal efeito do ADH, como seu nome diz, é estimular a antidiurese, ou seja, reduzir o volume de urina. Além disso, tem efeito vasoconstritor, embora este efeito só se torne perceptível em situações de liberação aumentada, daí ser chamado também de vasopressina. O efeito vasopressor é mediado por um tipo de receptor (V_1) diferente do que medeia a antidiurese (V_2). Existe ainda um terceiro tipo de receptor (V_3), na adeno-hipófise, através do qual o ADH potencializa a liberação da adrenocorticotrofina (ACTH) estimulada pelo hormônio liberador de ACTH (CRH).

O néfron é o principal alvo do hormônio antidiurético

Quando você estudou o sistema urinário, você viu com mais detalhes os mecanismos renais de formação da urina e outros aspectos importantes da fisiologia renal. Por ora, relembremos apenas alguns conceitos gerais. A unidade funcional do rim é o néfron, cuja representação esquemática você pode ver na **Figura 20.3**. O néfron é formado por um glomérulo renal pelo qual o sangue é filtrado, conectado a uma parte tubular na qual ocorre o processamento do fluido filtrado, que resultará na urina. O filtrado glomerular tem praticamente a mesma composição que o plasma, mas sem suas proteínas. No túbulo proximal do néfron, grande parte do filtrado glomerular é reabsorvido, o que é de fundamental importância

para conservar substâncias importantes ao organismo, como a glicose. No restante do néfron, há reabsorção ou secreção seletiva de solutos e a permeabilidade à água é variável. A parte final do néfron, o túbulo coletor, pode ou não ser permeável à água, dependendo da presença ou não de ADH. Em presença de ADH, há reabsorção de água livre de solutos à medida que essa porção do néfron se aprofunda na medula renal e fica exposta a um gradiente osmótico crescente.

No site http://geocities.yahoo.com.br/fisiologia_renal/Paginas/nefron.html você pode ter uma idéia gráfica mais detalhada do néfron.



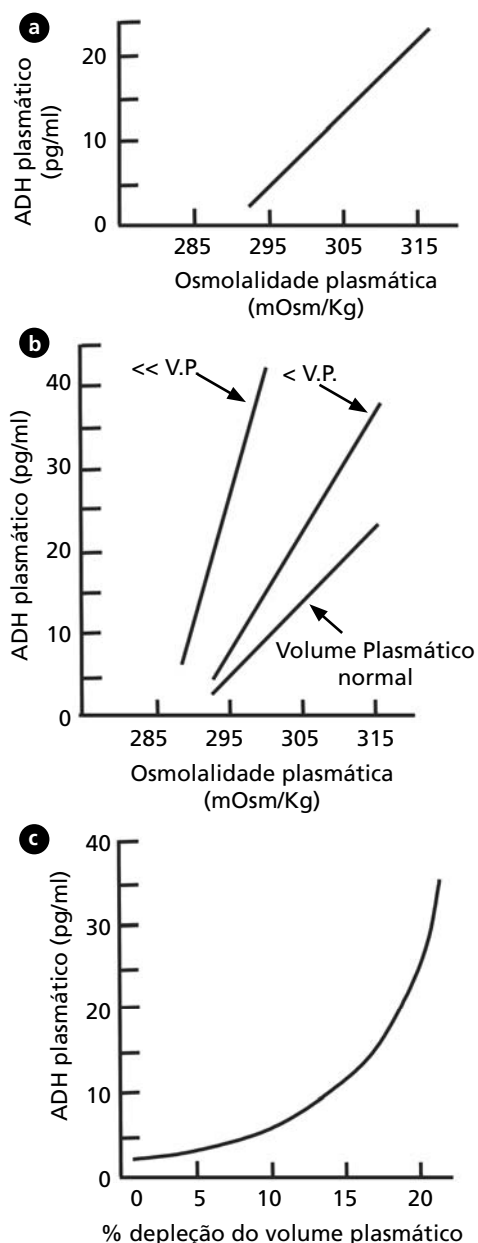
O efeito antidiurético do ADH depende do AMPc e de sua ativação de proteína-cinases que desencadeiam uma cascata de fosforilação de proteínas, a qual termina pela inserção de aquaporinas (canais de água) na membrana luminal das células dos túbulos coletores. O fluido tubular que chega iso- ou hipo-osmótico (em relação ao plasma) a estes túbulos será, aí, tanto mais concentrado quanto mais canais de água estiverem nas membranas apicais das células tubulares e quanto maior for o gradiente osmótico entre a luz tubular e o meio intersticial renal. Assim, quando aumenta o ADH, a urina eliminada é mais concentrada (hiperosmótica em relação ao plasma) e há “poupança” de água pelo organismo. Quando falta ADH, por algum tipo de distúrbio hipotalâmico, são eliminadas grandes quantidades de urina muito diluída (aproximadamente iso-osmótica com o plasma), o que torna necessário a ingestão de muito mais água que o usual para manter o volume circulante.

Figura 20.3: Esquema do néfron. O néfron é constituído pelo glomérulo, situado no córtex renal, e por uma porção tubular que forma um U, cuja parte central mergulha na medula renal. A parte final deste U continua com ductos coletores que terminam nos cálices renais. Você viu tudo isto bem melhor quando estudou sistema urinário.

Você sabia?

Nem todo diabetes é devido à falta do efeito da insulina. Aliás, consta que diabetes vem do latim, significando sifão ou correr através de, porque os indivíduos diabéticos urinam muito e bebem muita água. No *diabetes mellitus* (sacarino ou doce), o aumento da diurese é devido ao excesso de glicose sangüínea que não consegue ser reabsorvida na porção proximal do néfron e, assim, aumenta a osmolaridade do fluido tubular e diminui a quantidade de água livre que pode ser reabsorvida nos túbulos coletores. Já no *diabetes insipidus* (sem gosto), o aumento da diurese reflete a falta de ação do ADH nos túbulos coletores e a sua conseqüente incapacidade de aumentar a permeabilidade à água livre que, portanto, não pode ser reabsorvida eficientemente nesta parte final do néfron.

No *diabetes insipidus* não tratado, desde que haja livre acesso à água, não ocorre o grande desgaste do organismo que há no *diabetes mellitus* não tratado, quando falta o efeito da insulina. Você verá mais a respeito dos efeitos da insulina na aula em que enfocarmos metabolismo energético e de nutrientes.



A liberação de ADH é principalmente regulada pela **OSMOLARIDADE** plasmática que é detectada por células especializadas, denominadas osmorreceptores, localizadas em regiões bem vascularizadas do sistema nervoso central. O aumento da osmolaridade plasmática leva à perda da água intracelular destas células que estimulam a liberação de ADH pelos neurônios dos núcleos supra-óptico e paraventricular. Variações da osmolaridade tão pequenas quanto 1% já são suficientes para fazer variar a secreção de ADH.

O volume de sangue circulante é outro fator modulador da liberação de ADH. Um aumento significativo do ADH circulante ocorre quando o volume circulante diminui cerca de 8-10%, como pode ocorrer numa hemorragia, enquanto manipulações que resultam em aumento do volume circulante inibem a liberação de ADH. As variações de volume circulante são percebidas por barorreceptores localizados no átrio esquerdo (de baixa pressão) e na aorta e carótida (alta pressão), os quais, via aferências medulares dos 9º e 10º nervos cranianos, funcionam como inibidores da liberação de ADH. Em resposta a uma diminuição da pressão percebida por esses barorreceptores, há aumento da liberação de ADH e aumento do ADH circulante.

OSMOLARIDADE de uma solução é proporcional ao número de íons e moléculas existentes nesta solução. Assim, no plasma sangüíneo, a osmolaridade será definida pelo número de moléculas de proteínas, glicose, aminoácidos etc. mais o número de íons como Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , fosfato etc. por litro de água. Se este número de íons e moléculas for expresso em quilograma de água, falamos em osmolalidade.

Figura 20.4: Modulação da liberação de hormônio antidiurético por variações de osmolaridade e volume circulante.

Em condições fisiológicas, a concentração plasmática de ADH varia, primariamente, em função da osmolaridade plasmática, como você pode ver na **Figura 20.4.a**. Entretanto, a intensidade dessa variação pode ser modulada, para mais ou para menos, em função de uma diminuição ou de um aumento, respectivamente, do volume circulante (**Figura 20.4.b**), percebido pelos barorreceptores centrais. Em condições de grande diminuição do volume circulante (por hemorragia ou desidratação, por exemplo), que se reflete em queda importante da pressão arterial (sistólica e diastólica), a liberação de ADH aumenta, mesmo se não houver variação da osmolaridade plasmática (**Figura 20.4.c**).

Uma diminuição de volume circulante também é percebida pelo aparelho justaglomerular renal e estimula liberação de renina. Este aumento de renina resulta em aumento da concentração sangüínea de angiotensina II (AII), que tem efeitos renais (aumento da reabsorção de sódio), vasculares (vasoconstrição) e aumenta a sensibilidade dos osmorreceptores hipotalâmicos, levando a aumento da liberação de ADH. Por outro lado, um aumento do volume circulante leva à liberação do hormônio natriurético atrial, principalmente pelos cardiócitos da aurícula direita, e este hormônio aumenta a filtração glomerular, a diurese e a natriurese (excreção urinária de sódio).



ATIVIDADE

1. O que você espera encontrar em um animal que tenha um defeito na proteína Gs acoplada ao receptor V2 de ADH?

RESPOSTA COMENTADA

Este animal urinará mais e beberá muito mais água que o normal. A grande quantidade de urina eliminada será menos concentrada que nos animais íntegros, pois só haverá aumento da perda de água livre de solutos. Esta perda pode ser compensada se o animal tiver livre acesso à água para beber, porque o efeito renal do ADH se concentra nos tubos coletores, aos quais o filtrado chega depois de ter passado por quase todo néfron onde já foram reabsorvidos íons, glicose e outras substâncias que não devem ser eliminadas.

Você deve se lembrar de que a ativação da proteína Gs, pela ligação do receptor V2 ao ADH, produz o aumento do AMPc e fosforilação de proteínas, o que resulta na inserção de canais de água (aquaporinas) na membrana luminal da célula tubular.

OXITOCINA

A oxitocina não é encontrada em todos os animais vertebrados, mas existe em todos os mamíferos. Em animais cordados inferiores existe um hormônio – a vasotocina – que tem efeitos semelhantes aos da oxitocina e do hormônio antidiurético. Os efeitos da vasotocina, nesses animais inferiores, são diferentes dos que ela pode produzir em mamíferos.

A oxitocina estimula a ejeção do leite, induzindo a contração das células mioepiteliais que envolvem os alvéolos e dutos mamários. Além disso, durante o parto, estimula as contrações ritmadas do miométrio uterino, ajudando a expulsão do feto e da placenta. Após o parto, a presença da oxitocina é importante para manter a contração uterina e diminuir o sangramento decorrente do descolamento da placenta. As concentrações plasmáticas de oxitocina são geralmente muito baixas, quase indetectáveis, mas podem atingir níveis facilmente detectáveis durante ovulação, parto e lactação.

Os principais estímulos para a secreção de OT chegam aos neurônios hipotalâmicos, responsáveis pela sua produção, por via nervosa, e estão relacionados à área genital, seja durante o coito, seja durante o parto. O toque dos mamilos é também um estímulo potente para a liberação de OT. Situações de estresse psicogênico (medo, por exemplo) podem aumentar a liberação de OT, mas estresses maiores como dor intensa, aumento importante de temperatura e ruídos intensos podem inibi-la, tanto em homens como em mulheres. Você verá mais a respeito da OT quando estudar reprodução.



Você sabia?

A oxitocina pode funcionar, também, como neurotransmissor ou neuromodulador no sistema nervoso central, regulando funções ligadas à alimentação ou à reprodução. Além disso, parece que a oxitocina liberada durante o coito pode estimular o transporte de espermatozóides, não só nos túbulos seminíferos mas, também, facilitar sua migração pelo útero e trompas.

HIPÓFISE: A GLÂNDULA-MAESTRO?

A adeno-hipófise constitui a maior porção da hipófise e se organiza tipicamente como um verdadeiro tecido endócrino: possui grande variedade de células secretoras em íntima associação com uma ampla rede de capilares sinusóides. É claro que esta associação se faz de maneira que os hormônios liberados pelas células podem facilmente cair na corrente sangüínea e, assim, ser distribuídos rapidamente aos seus alvos.

Vários hormônios são secretados pela adeno-hipófise, o que significa que nela devemos encontrar vários tipos celulares. E é verdade! Aliás, no exame a fresco, a cor mais escura que se observa nesta porção da hipófise é exatamente devida ao grande número de células secretoras e de capilares reunidos (observe na **Figura 20.1**). E isto se reflete também na sua organização histológica: a microscopia óptica revela maior densidade de células na adeno-hipófise que na neuro-hipófise.

As células adeno-hipofisárias têm localização e morfologia bastante variadas. Todos os hormônios produzidos na adeno-hipófise são de natureza protéica, o que nos indica que todas as células secretoras devem conter organelas citoplasmáticas semelhantes. Entretanto, existe grande variabilidade na quantidade, disposição e morfologia destas estruturas nos diferentes tipos de células adeno-hipofisárias. Nas colorações de rotina, elas se apresentam como grupos de células acidófilas, basófilas e cromófbas, como você pode ver na **Figura 20.5**.

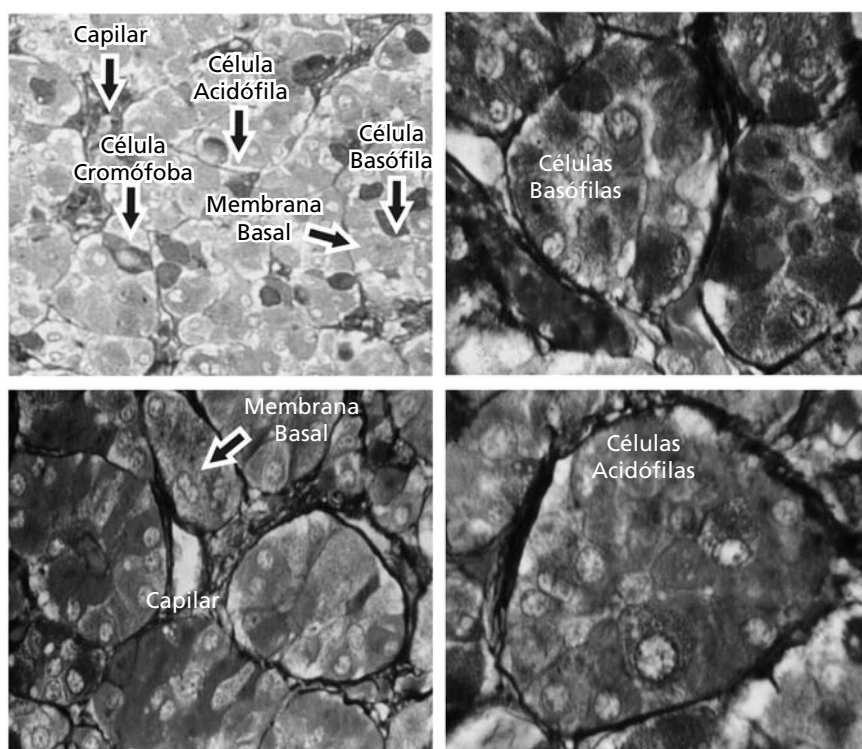


Figura 20.5: Microfotografias da adeno-hipófise. Observe que o tecido é constituído por células acidófilas, basófilas e cromófbas, organizadas em agregados ou cordões de células envolvidos por uma membrana basal e pelos capilares sinusóides.



Célula acidófila é aquela que se cora predominantemente com um corante ácido, por exemplo, a eosina (rosa ou vermelho); a basófila se cora com corante básico, por exemplo, a hematoxilina (roxo ou azul escuro). A associação entre estes dois corantes é a coloração mais comum utilizada em histologia, conhecida pela sigla HE. Como o citoplasma contém estruturas mais básicas, atrai o corante ácido e se cora pela eosina; já o núcleo, como é mais ácido, atrai o corante básico e se cora pela hematoxilina. Células que se coram desta maneira são chamadas cromófilas; as que não atraem corantes ácidos nem básicos são denominadas cromóforas.

As próprias características moleculares dos diversos hormônios, armazenados em diferentes grânulos de secreção, contribuem para a caracterização das células.

Assim, temos células acidófilas, secretoras de hormônio do crescimento e de prolactina, e células basófilas, secretoras dos hormônios tireotrófico, gonadotróficos e corticotróficos. As células cromóforas podem ser células-fonte que ainda não começaram a produzir hormônios e, portanto, não possuem organelas bem desenvolvidas, nem hormônios armazenados.

As células secretoras adeno-hipofisárias têm uma organização histológica na forma de cordões celulares (**Figura 20.5**).

Lembre-se de que estamos falando de um tipo de epitélio glandular, o epitélio glandular endócrino, cujas células epiteliais estão apoiadas numa membrana basal e têm íntima relação com os capilares sanguíneos. Estes cordões celulares se distribuem então junto com os capilares sinusóides, formando arranjos paralelos ou em forma de rede. Esta organização é fundamental para o bom funcionamento glandular, pois permite que os vasos porta, que trazem os hormônios hipotalâmicos, possam descarregá-los nestes capilares sinusóides e, assim, influenciar a secreção das trofinas hipofisárias.

ATIVIDADE



2. Como você pode confirmar na **Figura 20.5**, a adeno-hipófise é formada por uma grande variedade de tipos celulares (células acidófilas, basófilas e cromóforas) que secretam diferentes hormônios. Considerando que a quantidade e a distribuição destas células na glândula são representativas do seu estado funcional, qual pode ser a explicação para a presença de um grande número de células acidófilas num corte histológico deste tecido?

RESPOSTA COMENTADA

Este achado pode significar que as células acidófilas estão sendo bastante estimuladas. Como o hormônio do crescimento e a prolactina são secretados por células acidófilas, podemos supor que estes hormônios estejam sendo secretados em grande quantidade. Por exemplo: durante a gravidez, há aumento do número de lactotrofos (por efeito dos estrogênios da placenta) e a secreção de prolactina (hormônio que estimula a produção de leite) vai aumentando gradativamente. A glândula se torna quase que completamente acidófila, devido ao acúmulo deste tipo celular. As observações histológicas são importantes, pois permitem caracterizar o estado funcional da glândula, ou de uma parte dela, em caso de tumores hipofisários.

Até quase meado do século passado, aceitávamos que a hipófise, mais especificamente a adeno-hipófise, era responsável pela regulação de quase todo o sistema endócrino, excetuando-se paratireóides e ilhotas pancreáticas; daí o nome de glândula-maestro ou glândula-mestre, que freqüentemente lhe era dado. De fato, o principal efeito dos hormônios secretados por suas células é a manutenção do tamanho, função e secreção de outras glândulas, que costumam ser chamadas glândulas-alvo. Na **Tabela 20.1**, você encontra os hormônios adeno-hipofisários relacionados às suas células produtoras, as glândulas-alvo e os hormônios produzidos por estas.

Tabela 20.1: Trofinas hipofisárias e suas glândulas-alvo

ADENO-HIPÓFISE		ALVO	
Tipo de célula	Trofina	Glândula	Hormônios estimulados
Tireotrofo	Hormônio tireotrófico, hormônio estimulante da tireóide (TSH)	Tireóide	Tiroxina, triiodotironina
Gonadotrofo(s)	Hormônio folículo-estimulante (FSH). Hormônio luteinizante (LH)	Ovário Testículo	Estradiol, progesterona, inibina testosterona, activina
Corticotrofo	Hormônio adrenocorticotrófico (hormônio estimulador do córtex supra-renal, ACTH)	Córtex supra-renal	Cortisol, corticosterona androgênios fracos
Somatotrofo	Hormônio do crescimento (somatotrofina, GH)	"Soma" ¹ , fígado	Fator insulina-símile 1 (VGF-1) Outros fatores de crescimento?
Lactotrofo	Prolactina (PL)	Mama, Outros ²	Citocinas?

¹ – Soma = corpo, refere-se a todo o organismo, o GH não parece ter um alvo preferencial.

² – A PL também não tem apenas um alvo. Além de agir na mama, ela parece ter diversos efeitos estimulantes no sistema imune (proliferação de linfócitos, aumento de produção de anticorpos, entre outros).

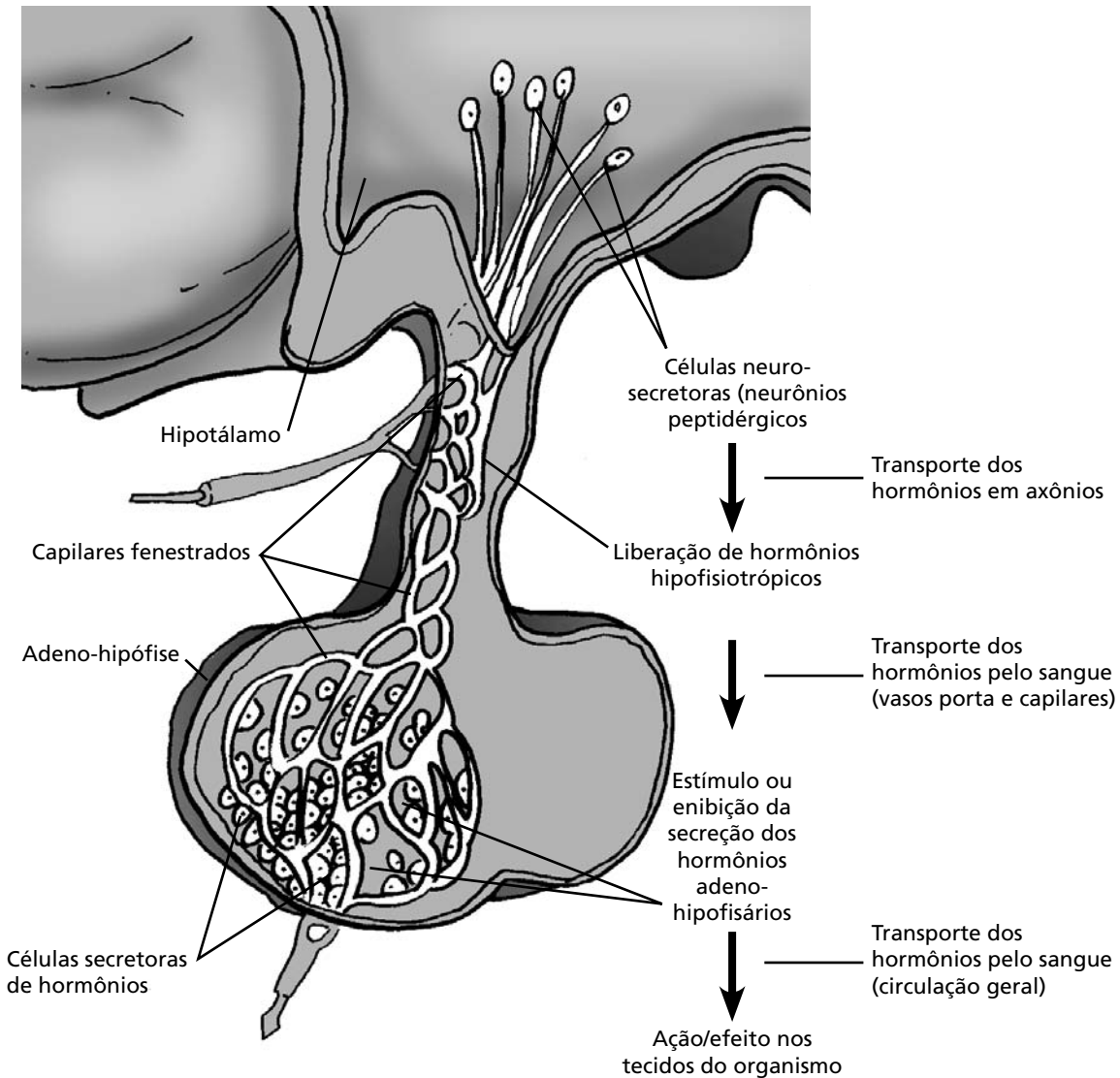


Figura 20.6: Sistema porta hipotálamo-hipófise.

Já antes do século XX, sabia-se que havia alguma interação entre a adeno-hipófise e o sistema nervoso central, seja mediada pelos axônios que descem de núcleos hipotalâmicos para terminar perto de capilares na neuro-hipófise, seja pela vascularização tipo porta que irriga a adeno-hipófise depois de recolher o sangue da região da eminência média no hipotálamo (Figura 20.6).

O anatomista inglês Geoffrey Harris sugeriu, na década de 1930, que a hipófise seria regulada por secreções hipotalâmicas liberadas para o sangue nos pequenos vasos que irão formar o sistema porta que liga o hipotálamo à adeno-hipófise. Harris propôs que haveria um fator estimulador próprio para cada hormônio adeno-hipofisário. Esta hipótese

também explicava por que o corte da haste hipofisária – que une a hipófise ao hipotálamo – resulta em perda da função de várias glândulas endócrinas, o que já era conhecido há mais tempo. No entanto, foi apenas nas décadas de 1950-1970 que os trabalhos dos grupos de Roger Guillemin e de Andrew V. Schally, trabalhando em competição, comprovaram a hipótese de Harris, isolando, caracterizando e, depois, sintetizando o hormônio liberador de TSH (TRH: *thyrotrophin releasing hormone*) e o hormônio liberador de LH (LHRH: *luteinising hormone releasing hormone*). Este último foi depois denominado GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*, hormônio liberador de gonadotrofinas), quando se verificou que estimulava tanto a liberação de LH quanto a de FSH. Os demais hormônios hipotalâmicos hipofisiotrópicos foram isolados, caracterizados e sintetizados no decorrer dos anos seguintes.



Um pouco da história recente

Em função da identificação dos hormônios hipofisiotróficos, Guillemin e Schally, ambos pesquisando nos Estados Unidos da América, foram agraciados, em 1977, com o Prêmio Nobel de Fisiologia/Medicina. Este prêmio foi dividido com outra pesquisadora norte-americana – Rosalyn Yalow – a qual, juntamente com Solomon A. Berson, estabeleceu as bases e desenvolveu as técnicas do radioimunoensaio para hormônios peptídicos até hoje usadas, inclusive para a quantificação de hormônios não-peptídicos e outras substâncias. As conferências do prêmio Nobel e as biografias destes três cientistas, cujos trabalhos marcaram o desenvolvimento da fisiologia e da endocrinologia no século XX, podem ser encontradas em <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1977/>.

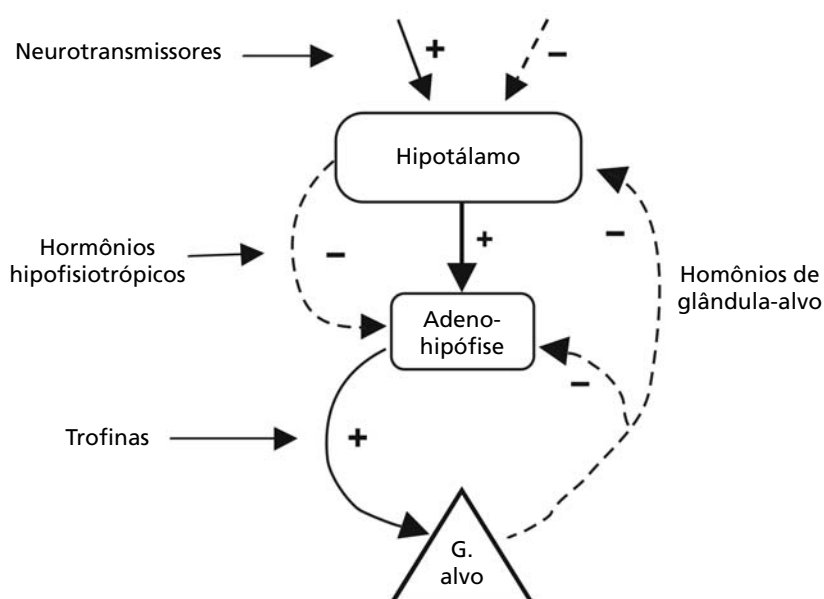


Figura 20.7: Sistema de retroalimentação negativa (*feedback*) entre hipotálamo, hipófise e glândula-alvo.

A demonstração do controle da secreção (e síntese) dos hormônios adeno-hipofisários por hormônios originados de neurônios peptidérgicos de vários núcleos do hipotálamo enterrou, definitivamente, o conceito de que a adeno-hipófise seria a glândula-maestro.

Mas, será que o comando geral do sistema endócrino é feito pelo hipotálamo?

Em verdade não; a regulação do eixo formado por hipotálamo, hipófise e glândula-alvo é bem mais complexo. Esquemáticamente: o controle básico é feito por um sistema fechado e auto-regulado negativamente, como representado na **Figura 20.7**.

Neste esquema, você pode identificar os hormônios hipofisotrópicos que podem estimular (+) ou inibir (–) a secreção das trofinas adeno-hipofisárias. Estas agem nas glândulas-alvo que, em resposta ao estímulo, liberam seus hormônios. Os hormônios das glândulas-alvo, por sua vez, diminuem a secreção das trofinas diretamente na adeno-hipófise, inibindo a atividade de suas células secretoras ou, indiretamente, inibindo a liberação dos hormônios hipofisotrópicos estimuladores e/ou aumentando a liberação dos hormônios hipofisotrópicos inibidores.

Você acha que este mecanismo de retroalimentação negativa é complicado? Então, vamos usar dois exemplos do dia-a-dia para “descomplicar”.

Imagine uma balança, dessas comuns de feira, com dois pratos. O feirante vai pesar meio quilo de uvas. Em um lado da balança, ele coloca um peso (que esperamos seja realmente de 500g). O fiel da balança (aquela cabeça de lança que fica no meio dos dois pratos) se desloca para o lado do prato com o peso. Agora, o feirante vai colocando cachos e cachinhos de uva no prato do outro lado. O fiel vai se deslocando de volta para o ponto de equilíbrio. Mais um cachinho... Epa! o fiel foi para o lado das uvas. Agora, de duas uma: ou você aceita mais do que havia pedido e o feirante vai colocar pesos menores ao lado do de 500g até que a balança volte ao equilíbrio, para que ele saiba quantos gramas deve cobrar, ou você insiste no peso exato que havia pedido e o feirante vai tirar uvas em quantidade suficiente para reequilibrar a balança. De um modo ou outro, os dois pratos da balança deverão estar na mesma altura, para que seja mantido o equilíbrio.

O nosso organismo tenta manter a homeostase (equilíbrio do meio interno) mais ou menos como o feirante. Se um dos pratos tem peso maior que o outro, ele pode reequilibrar o sistema, tirando algo

deste prato ou aumentando o conteúdo do outro. Se o fiel da balança for a concentração circulante ideal de um hormônio, contra a qual a concentração real é aferida, uma variação para mais ou para menos dessa concentração vai desencadear mecanismos que bloqueiam ou estimulam a liberação desse hormônio, respectivamente. Se o hormônio em questão é o da glândula-alvo, seu aumento vai levar à diminuição da secreção da respectiva trofina (o que resulta em menor estímulo à secreção dessa glândula-alvo) e, se houver diminuição do hormônio da glândula-alvo, ocorre aumento da secreção da trofina e, em consequência, aumento da secreção da glândula-alvo. A balança se reequilibrou!

Outro exemplo relativamente simples existe em praticamente todas as casas: a geladeira! Você não sabe direito como ela funciona? Não há problema, pois eu também não; mas sei que existe um sistema de resfriamento que é ligado quando um sensor (o termostato) detecta temperatura acima do limite que foi estabelecido. Em função da atividade desse sistema de resfriamento, a temperatura no interior da geladeira vai diminuindo e, quando atinge o limite inferior estabelecido, o sistema de resfriamento pára.



ATIVIDADE

3. Tente agora relacionar o sistema de retroalimentação da geladeira com o existente entre a adeno-hipófise e a tireóide. Discuta o assunto com seus colegas e façam um esquema comparando os dois sistemas, sugerindo o que poderia estar funcionando como termostato no sistema biológico.

RESPOSTA COMENTADA

Como você deve ter desconfiado, esta atividade não é daquelas que têm apenas uma resposta certa. Uma das possibilidades é considerar as células tireotróficas da adeno-hipófise como equivalentes ao termostato. A regulação deste termostato, para mais ou para menos, pode ser feita pela quantidade de TRH que chega à adeno-hipófise, vinda dos neurônios peptidérgicos do hipotálamo. Os hormônios liberados pela tireóide (equivalente ao sistema de resfriamento), em resposta ao estímulo pela tireotrofina, podem ser considerados o efector negativo – a temperatura, cuja alteração

indicará ao termostato (células tireotróficas) a necessidade de mais ou menos atividade do sistema. Outras interpretações podem ser dadas. Não esqueça que seus colegas e seu monitor podem ajudá-lo, se você ainda tem dificuldade com esta atividade.

Os neurônios hipotalâmicos responsáveis pela produção/liberação dos hormônios hipofisiotrópicos podem ser também influenciados por centros cerebrais superiores, inclusive pelo córtex cerebral, cujas mensagens são transmitidas por meio de diversos neurotransmissores que podem estimular ou inibir os neurônios peptidérgicos e que são os responsáveis pela ciclicidade na liberação das trofinas.

Ao contrário do que você possa pensar, as trofinas não são liberadas continuamente, e sim em pulsos (condicionados pela liberação, também em pulsos, dos hormônios hipofisiotrópicos). Estes pulsos podem ser maiores e/ou mais freqüentes em determinados períodos do ano, do mês ou do dia do que em outros, fazendo com que os hormônios por elas estimulados variem sua concentração plasmática ao longo do ano, mês ou dia. Exemplos dessas variações, conhecidas como ciclos biológicos, são os ciclos reprodutores da maioria dos grandes mamíferos (uma ou duas vezes por ano), o ciclo menstrual da mulher (que dura aproximadamente 28-30 dias) e as modificações nas concentrações de cortisol e cortisona ao longo do dia.

Ao longo de outras aulas, iremos ver o conjunto dos mecanismos de retroalimentação que regulam o funcionamento das várias glândulas endócrinas; por agora, apenas listaremos seus efetores mais específicos na Tabela 20.2, a seguir.

Tabela 20.2: Efeitores dos mecanismos de retroalimentação no sistema endócrino

H. hipofisiotrópicos Estimulador/Inibidor		Trofina	Alvos	Produtos das células-alvo inibidores das trofinas
TRH	SS, dopamina	TSH	Tireóide	T3 (T4)
GnRH	–	FSH LH	Ovário	Estrogênio, progesterona, inibina
GnRH	–	FSH LH	Testículo	Testosterona, inibina
CRH, ADH	–	ACTH	Córtex supra-renal	Cortisol, corticosterona
GHRH	SS	GH	Fígado, outros	IGF-1
?	Dopamina *	PL	Mama, Sistema imune	Citocinas (?)

– inexistente; ? existe, mas ainda não foi caracterizado.

* a influência do hipotálamo sobre a secreção de PL é majoritariamente inibitória.

Abreviaturas:

TRH: hormônio liberador de tireotrofina

SS: somatostatina

TSH: tireotrofina ou hormônio estimulador da tireóide

T3: 3,3',5'-triiodotironina

T4: tiroxina

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas

FSH: hormônio folículo-estimulante

LH: hormônio luteinizante

GHRH: hormônio liberador de GH

GH: hormônio do crescimento ou somatotrofina

IGF-I: fator insulina-símile I

PL: prolactina.

CONCLUSÃO

Nesta aula, você teve o primeiro contato com os hormônios sintetizados no hipotálamo e liberados pela neuro-hipófise para a circulação. Embora quimicamente bastante semelhantes, o hormônio antidiurético e a ocitocina têm efeitos bem diferentes. O primeiro é um dos responsáveis pela conservação de água no organismo; o segundo tem efeitos mais ligados ao sistema reprodutor: parto e amamentação.

Outros hormônios hipotalâmicos são importantes para manter a secreção e síntese dos hormônios da adeno-hipófise. Os hormônios adeno-hipofisários funcionam, na sua maioria, como estimuladores da função e do trofismo de glândulas-alvo específicas. Por sua vez, os hormônios secretados por essas glândulas-alvo inibem a liberação de suas trofinas específicas, diretamente na adeno-hipófise ou, indiretamente, inibindo os hormônios hipofisiotrópicos hipotalâmicos.

ATIVIDADE FINAL

HEMOSTÁTICO

Que faz parar o sangue; diz-se de agentes que fazem parar o sangramento. (Afinal, não queremos que o nosso bichinho tenha uma hemorragia depois da intervenção cirúrgica.)

Reveja a **Figura 20.2**; agora imagine que, em um animal de experiência, a haste hipofisária seja cortada e as duas partes separadas por uma lâmina bem delgada, que funcione como agente **HEMOSTÁTICO**. Que modificações você esperaria encontrar (no sistema endócrino, e outras) algumas semanas após a intervenção?

Considere que a intervenção cirúrgica não teve complicações e o animal tem acesso a tudo de que necessita.

RESPOSTA COMENTADA

Quando cortamos a haste hipofisária e impedimos que novos vasos se formem na área deste corte, impedimos que o sangue que vem pelos vasos porta longos chegue à hipófise; logo, os hormônios hipofisiotrópicos liberados na primeira capilarização desses vasos (**Figura 20.2.g**) não chegam às células adeno-hipofisárias. Os neuropeptídeos normalmente liberados na neuro-hipófise ou na primeira capilarização dos vasos porta curtos também não chegarão ao seu destino, já que os axônios dos neurônios que os produzem foram cortados (**Figura 20.2.a e b**). Assim, temos a deficiência de todos os hormônios hipofisiotrópicos necessários para manter a síntese e secreção das células adeno-hipofisárias. Faltam todos os hormônios adeno-hipofisários, com exceção da prolactina, cujo controle hipotalâmico é preponderantemente inibitório. Com diminuição das trofinas hipofisárias, não há estímulo das glândulas-alvo, logo, elas diminuem de tamanho e deixam de produzir seus hormônios. Os hormônios da neuro-hipófise também não são mais liberados pela neuro-hipófise. A falta do ADH, como você já viu anteriormente, impede a reabsorção eficiente de água livre na parte terminal do néfron; ou seja, o animal está com diabetes insipidus.

Ah, sim! Quase esquecemos. Se cortamos os vasos porta longos, como se dá a oxigenação e nutrição da hipófise? Ela não entra em necrose, por falta de irrigação? Não. Uma parte da irrigação da adeno-hipófise e toda a irrigação da neuro-hipófise são feitas pela artéria hipofisária inferior. Embora a quantidade de sangue que chega à adeno-hipófise por esta via seja cerca de um quinto do normal, esta quantidade parece ser suficiente para as necessidades das células adeno-hipofisárias (na grande maioria, inativas).

RESUMO

A hipófise é composta por dois tipos de tecidos.

A neuro-hipófise é formada pelos terminais axonais de neurônios peptidérgicos, localizados nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo. A despolarização destes neurônios libera, para a circulação, o hormônio antidiurético (ou vasopressina) e a oxitocina. O principal efeito do hormônio antidiurético é tornar os tubos coletores renais permeáveis à água, permitindo sua difusão para o meio extracelular hiperosmótico e diminuindo o volume da urina. A liberação do hormônio antidiurético é estimulada por aumento da osmolaridade plasmática e diminuição do volume circulante ou da pressão arterial. A oxitocina estimula a contração da musculatura uterina, auxiliando a expulsão do feto e da placenta durante o trabalho de parto; estimula, também, a contração das células mioepiteliais que envolvem os alvéolos mamários, permitindo a ejeção do leite durante a amamentação.

A adeno-hipófise é constituída por diferentes tipos de células glandulares (acidófilas, basófilas e cromóforas), responsáveis pela produção de trofinas – hormônios que estimulam a atividade de outras glândulas endócrinas: as glândulas-alvo. As células adeno-hipofisárias estão sujeitas a um duplo controle: são estimuladas por neuro-hormônios hipotalâmicos (hormônios hipofisiotrópicos) e inibidas pelos hormônios de suas glândulas-alvo. O hormônio de crescimento e a prolactina não têm glândulas-alvo específicas, e seus efeitos são mais generalizados. A prolactina é o único hormônio adeno-hipofisário cujo controle hipotalâmico é predominantemente negativo.

SITES RECOMENDADOS

O NÉFRON. <http://geocities.yahoo.com.br/fisiologia_renal/Paginas/nefron.html>. Acesso em: 23 maio 2005.

THE HYPOTHALAMUS. Disponível em: <<http://www.indiana.edu/~p1013447/dictionary/hypothal.htm>> Acesso em: 23 maio 2005.

THE NOBEL Prize in Physiology or Medicine 1977. Disponível em: <<http://nobelprize.org/medicine/laureates/1977/>>. Acesso em: 23 maio 2005.

Corpo Humano II

Referências

Aula 11

BRENNER, B. M.; RECTOR, F.C. *The kidney*. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. 1262 p.

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Fisiologia médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 973p.

MELO AIRES, Margarida. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 933p.

Aula 12

BRENNER, Berry M.; RECTOR, Floyd C. *The kidney*. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. 1262p.

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. *Fisiologia médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 973p.

MELO AIRES, Margarida de. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 933p.

Aula 13

BRENNER B.M.; RECTOR, F.C. *The kidney*. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. 1262p.

COSTANZO, L. S. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

COMROE JUNIOR, J. H. *Fisiologia da respiração*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.

DAVENPORT, H. *The ABC of Acid Base Chemistry*. 5th ed. Chicago: University of Chicago Press, 1969.

FISHMAN, A. P.; FISHER, A. B (Eds). The Respiratory System: circulation and non respiratory functions. In: HANDBOOK of Physiology, Washington, DC, American Physiological Society, v. 1, p. 47-91, 1985.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Fisiologia médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 973.

MELO AIRES, M. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 933p.

WEST, J. B. *Respiratory Physiology: the essentials*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995.

Aula 14

CHEVREL, J. P. *Anatomia geral*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 208p.

JACOB, Stanley; FRANCONI, Clarice; LOSSOW, Walter. *Anatomia e fisiologia humana*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. 569p.

MORAES, Vinícius. *Para viver um grande amor*. Rio de Janeiro: J. Olympio, 1984. 84p.

SPENCE, Alexander P. *Anatomia humana básica*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991. 713p.

Aula 15

AIRES, Margarida de Mello (Org.). *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 934 p.

APARELHO digestivo: a fábrica da energia. São Paulo: Abril Vídeo, 1995. 1 videocassete (25 min.), VHS, color. (Super Interessante Coleções. Discovery Channel)

BERNE, Robert et al. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 1082 p.

CHEVREL, J. P. *Anatomia geral*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 208 p.

JACOB, Stanley; FRANCONI, Clarice; LOSSOW, Walter. *Anatomia e fisiologia humana*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. 569p.

NÚCLEO de Tecnologia Educacional para a Saúde. *Videofluoroscopia*. Rio de Janeiro: UFRJ/Produção Departamento de Anatomia, 1993.

SPENCE, Alexander P. *Anatomia humana básica*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991. 713 p.

Aula 16

AIRES, Margarida de Mello (Org.). *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 934 p.

APARELHO digestivo: a fábrica da energia. São Paulo: Abril Vídeo, 1995. 1 videocassete (25 min.), VHS, color. (Super Interessante Coleções. Discovery Channel)

BERNE, Robert et al. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 1082 p.

CHEVREL, J. P. *Anatomia geral*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, 208pp.

DE PONTI, F.; AZPIROZ, F.; MALAGELADA, J. R. Relaxatory responses of canine proximal stomach to esophageal and duodenal distension: importance of vagal pathways. *Digestive diseases and Sciences*, v. 34, n. 6, p. 873-881, jun. 1989.

GRANSTROM, L.; BACKMAN, L. Stomach distension in extremely obese and in normal subjects. *Acta Chir Scand.*, v. 151, n. 4, p. 367-370, 1985.

JACOB, Stanley; FRANCONI, Clarice; LOSSOW, Walter. *Anatomia e fisiologia humana*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. 569 p.

JOHNSON, L. R. *Gastrointestinal Physiology*. 3rd ed. St. Louis: The CV Mosby, 1985.

NÚCLEO de Tecnologia Educacional para a Saúde. *Videofluoroscopia*. Rio de Janeiro: UFRJ/Produção Departamento de Anatomia, 1993.

SPENCE, Alexander P. *Anatomia humana básica*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991. 713 p.

TAKASUGI, S. Neural and humoral factors influence gastric receptive relaxation in dogs. *Jpn J Surg.*, v. 12, n. 3, p. 208-213, 1982.

Aula 17

AIRES, Margarida de Mello (Org.). *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 934p.

BERNE, Robert, MATTHEU, Levy, KOEPPEN, Bruce, STANTON, Bruce. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 5a. Edição, 2004, 1082pp.

CHEVREL, J. P. *Anatomia geral*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 208p.

JACOB, Stanley, FRANCONI, Clarice, LOSSOW, Walter. *Anatomia e fisiologia humana*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. 569p.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. *Histologia básica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 488p.

KIERSZENBAUM, Abraham L. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 653p.

SPENCE, Alexander P. *Anatomia humana básica*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991. 713p.

Aula 18

AIRES, Margarida de Mello (Org.). *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 934p.

BERNE, Robert; MATTHEU, Levy; KOEPPEN, Bruce, STANTON, Bruce. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 1082p.

CHEVREL, J. P. *Anatomia geral*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 208p.

JACOB, Stanley; FRANCONI, Clarice; LOSSOW, Walter. *Anatomia e fisiologia humana*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. 569p.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. *Histologia básica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 488p.

KIERSZENBAUM, Abraham L. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 653p.

SPENCE, Alexander P. *Anatomia humana básica*. São Paulo: Manole, 2ª. Edição, 1991, 713pp.

Aula 19

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 359 - 371.

BERNE, Robert M. et al. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 765 - 790.

OJEDA, Sérgio R.; GRIFFIN James E. Organization of the endocrine system. In: _____. *Textbook of endocrine physiology*. 5th edition. New York: Oxford University Press, 2004. p. 1 - 16.

MENDELSON, Carole R. Mechanisms of hormone action. In: OJEDA, Sérgio R.; GRIFFIN, James E. (Eds.). *Textbook of endocrine physiology*. 5th edition. New York: Oxford University Press, 2004. p. 49 - 88.

Aula 20

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 371-382.

BERNE, Robert M.; LEVY, Matthew N. et al. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 871-913.

OIEDA, Sérgio R. The anterior pituitary and hypothalamus. In: _____. GRIFFIN, James E. *Textbook of Endocrine Physiology*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2004. p. 120-146.

SAMSON, Willis K. The posterior pituitary and water metabolism. In: _____. GRIFFIN, James E. *Textbook of endocrine physiology*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2004. p. 147-166.

ISBN 978-85-7648-371-7



9 788576 483717



UENF
Universidade Estadual
do Norte Fluminense



Universidade Federal Fluminense



**GOVERNO DO
Rio de Janeiro**

SECRETARIA DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Ministério
da Educação

