

Regulação Reostática

Termorregulação, Febre, Anapirexia

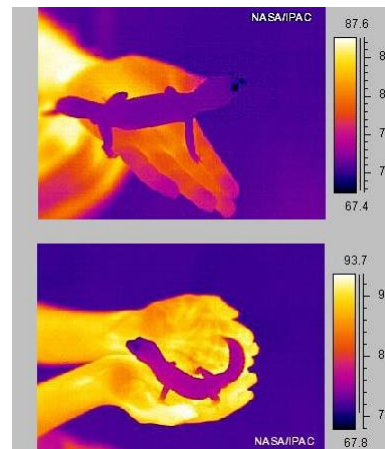
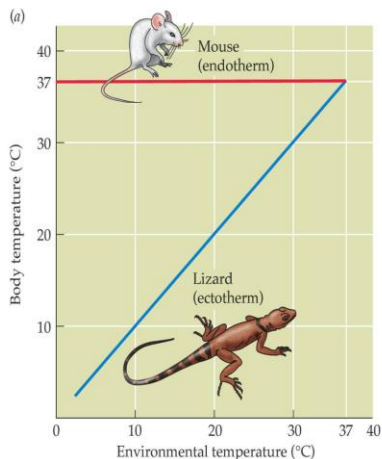


BIF 304 - Fisiologia, Animais e Ambientes

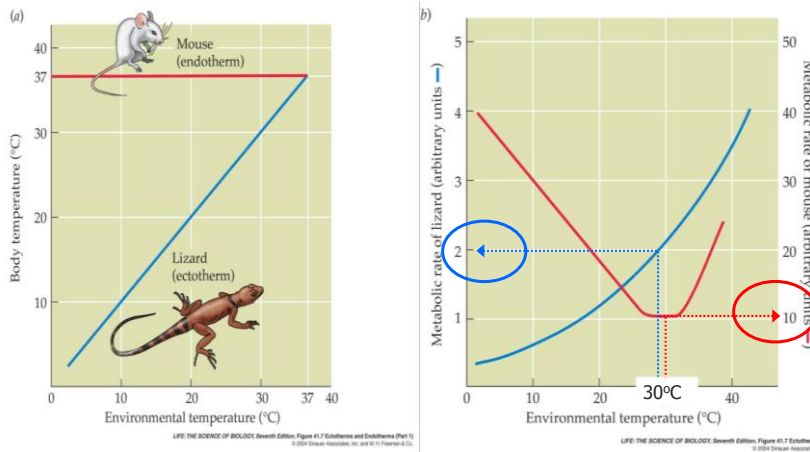
Silvia Cristina Ribeiro de Souza
Laboratório de Metabolismo e Energética

Variável: temperatura corpórea

padrões de regulação estabelecidos por seleção natural



ectotermia x endotermia



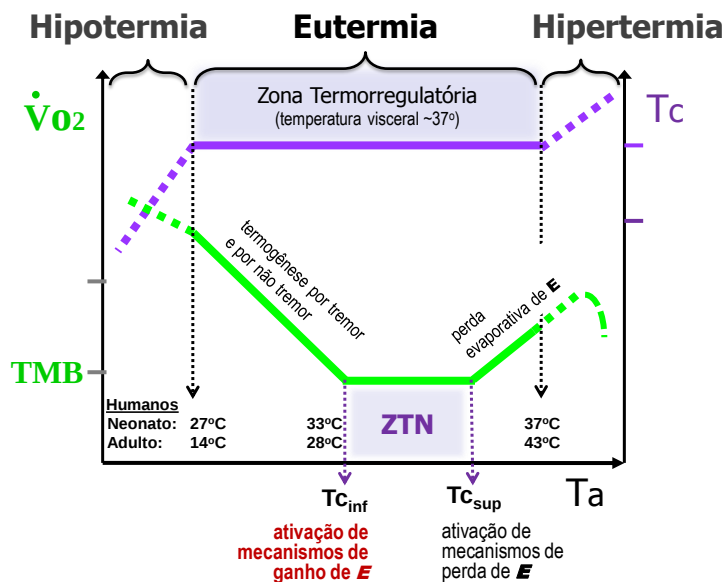
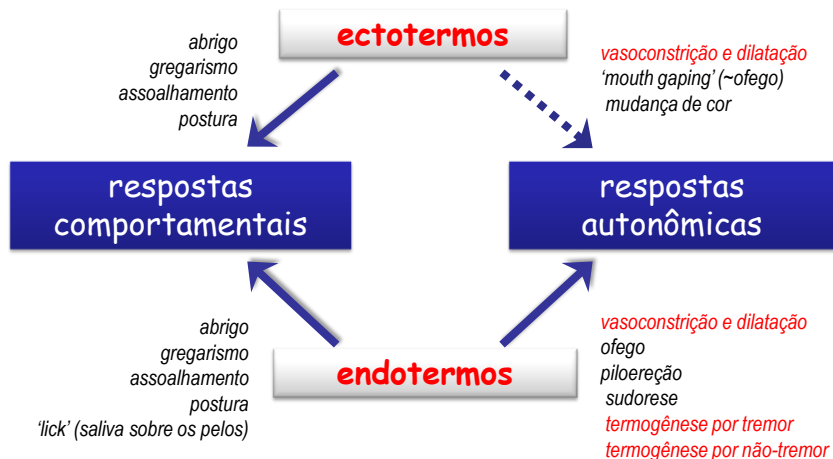
Embora os padrões acima não expressem toda a diversidade observada na natureza, em geral o custo energético de manutenção em **endotermos** é mais elevado do que em **ectotermos**, devido a **diferenças geneticamente determinadas**

Origem 'fisiológica' da **endotermia** ?

- Membranas ricas em AG insaturados e com menor teor de AG saturados
 - Permeabilidade iônica das membranas ~4x maior, maior vazamento de prótons na membrana mitocondrial
- ↓
- Atividade da Na⁺K⁺ ATPase (e de outras proteínas) é ~3x maior
 - **A uma mesma Tc, a taxa metabólica basal de endotermos é ~7x maior do que de ectotermos de mesma massa corpórea**

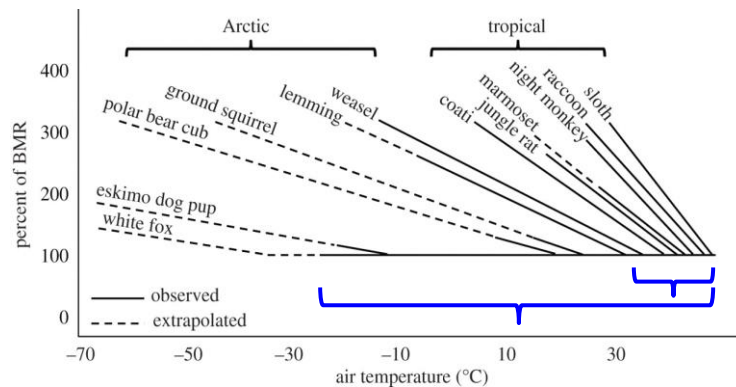
mais **E** é dissipada !

Regulação Homeostática da Tc



Relações entre a temperatura corpórea e a taxa metabólica de repouso ($\dot{V}O_2$) em mamíferos, em função da temperatura do ar.

A temperatura crítica e o limite inferior da ZTN variam entre as espécies e foram estabelecidos por seleção natural

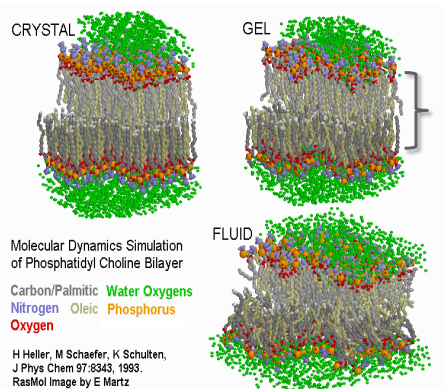


Em mamíferos do ártico o limite inferior da ZTN é relativamente baixo. Assumindo que o limite superior independe da latitude, a **ZTN para esses animais é muito mais ampla do que para mamíferos tropicais**

Huey R B, 2012

O que define a 'temperatura crítica' ?

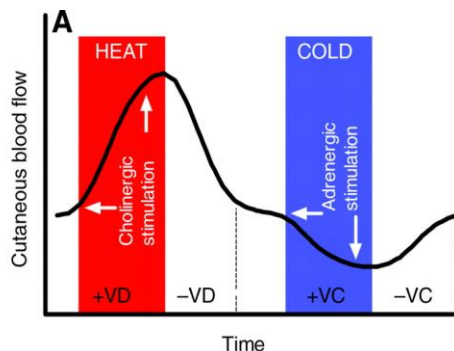
Fosfolipídios, ácidos graxos e mudanças de estado das membranas



- A T° crítica corresponde à T° de transição de estado das membranas, portanto, depende da composição de ácidos graxos dos fosfolípeos, selecionada ao longo da história evolutiva de cada espécie
- Quando T° corpórea $\sim T^{\circ}$ crítica da espécie ocorrem mudanças de estado das membranas que alteram as propriedades e a atividade de proteínas

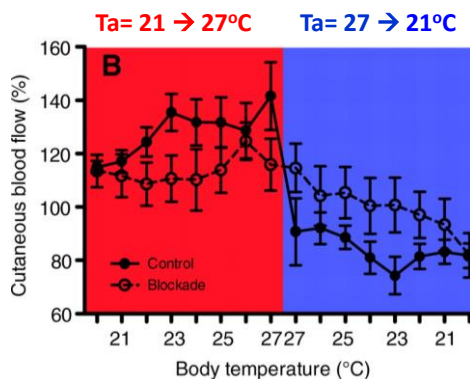
Abaixo da T° crítica, a termogênese é ativada, prevenindo perda de gradientes iônicos e disfunção metabólica

Resposta vasomotora ao calor e ao frio: resposta de curto prazo



(A) Em humanos: estimulação colinérgica e adrenérgica promovem ajuste homeostático da T_c por meio de **vasodilatação** e **vasoconstrição**, respectivamente

- Alterações no fluxo sanguíneo constituem o principal mecanismo de termorregulação em mamíferos
- Diferenças regionais de fluxo sanguíneo, dadas por **ajustes vasomotores**, ocorrem independentemente de ajustes de f_c . As múltiplas demandas limitam a amplitude de variação do débito cardíaco, comprometendo sua eficácia na termorregulação.



(B) - No crocodilo, o papel de ajustes vasomotores foi estudado por meio de bloqueio das vias de estimulação colinérgica e adrenérgica em animais:
- **expostos ao calor (21 → 27°C)**
- **expostos ao frio (27 → 21°C)**

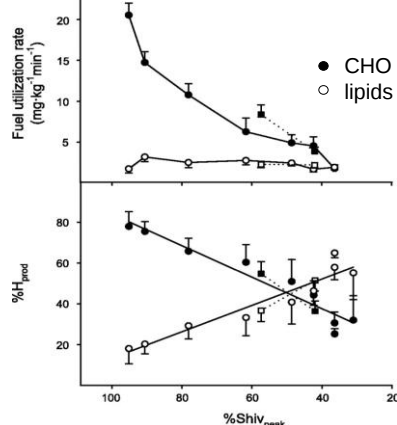


Sensores cutâneos que detectam '**frio**' promovem uma queda abrupta do fluxo cutâneo, muito antes de T_c (27°C) entrar em equilíbrio com T_a (21°C)



Termogênese por tremor muscular

Resposta de curto-prazo



Comparison in the absolute oxidation rates (top) and in the relative contributions of carbohydrates (CHO, closed symbols; bottom) and lipids (open symbols) to **total heat production** (%H_{prod}) measured in men shivering to recover from moderate hypothermia. Values are means ± SE.

A estimulação neural simpática pela exposição ao frio ativa actomiosina ATPases na musculatura esquelética, sem levar à contração muscular coordenada típica da locomoção.

- baixa intensidade: lipídios provêm a maior parte de H
- alta intensidade: carboidratos tornam-se o principal substrato
- proteínas contribuem com ~10% de H

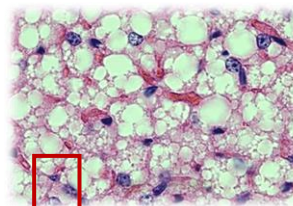
Grande gasto de energia e restrição à locomoção

Jean-Michel Weber J Exp Biol 2011



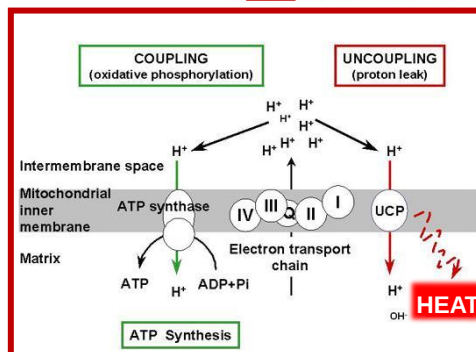
Termogênese por 'não-tremor'

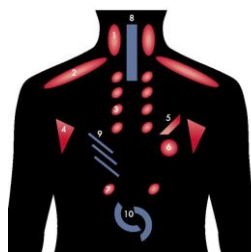
Ocorre em animais que possuem **tecido adiposo marrom (BAT)**



O BAT possui alta densidade de mitocôndrias e de UCP-1 (termogenina), uma proteína que desacopla o gradiente de prótons da síntese de ATP, liberando grande quantidade de **E** térmica.

A descoberta da termogenina ocorreu em estudos sobre a reativação do metabolismo e elevação da temperatura corpórea no despertar da hibernação em mamíferos. Posteriormente foi também encontrada em mamíferos e aves jovens.





1. Cervical
2. Supraclavicular
3. Paravertebral
4. Axillary
5. Mediastinal
6. Pericardial
7. Perirenal/adrenal
8. Tracheo-oesophageal
9. Intercostal
10. Mesenteric

O maior depósito de BAT em roedores está localizado na região interescapular. No homem está localizado no pescoço, tórax e abdomen, ao redor de vísceras como coração, pulmões, rins, adrenais e intestinos, e ao longo dos grandes vasos sanguíneos como carótidas, aorta, vasos pulmonares e da circulação mesentérica.

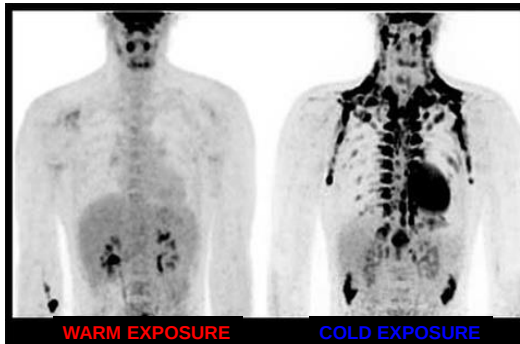
Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans.

J. Nedergaard et al. *Am.J.Physiol.* (2007)

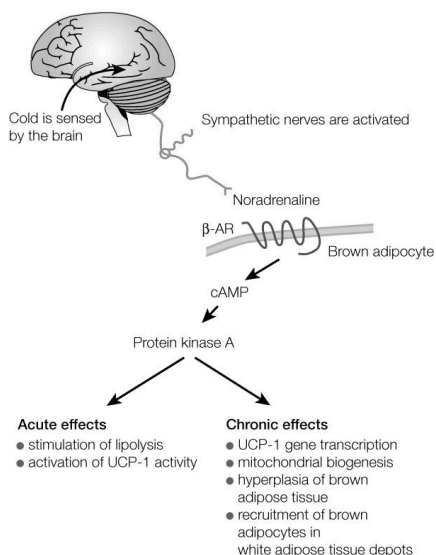
BAT distribution revealed by PET scan (positron emission tomography)

Lee P et al. *Endocrine Reviews* (2013)

A resposta ao frio é conservada!!



Termogênese por 'não-tremor': resposta de curto e de longo prazo



Resposta homeostática aguda

A exposição ao frio ativa sensores periféricos e centrais e resulta na estimulação do adipócito marrom pelo SN simpático via noradrenalina e receptores β -3-adrenérgicos, promovendo lipólise. AG liberados são oxidados e, devido à grande quantidade de UCP-1 do tecido, grandes quantidades de energia (calor) são dissipadas

Resposta crônica e aclimatização ao frio

Ocorre compensação metabólica, potencializando a resposta ao frio e viabilizando a permanência do animal no ambiente

Homeoviscosidade

tolerância ao frio em ectotermos



- Reostase reativa**

nos meses de inverno, a queda de Tc ativa enzimas (desaturases) que promovem uma **mudança no grau de insaturação dos AG dos fosfolípidos de membranas e diminuição da T° de transição de estado**

- Homeoviscosidade**

o ajuste resulta em **manutenção da viscosidade ou fluidez da membrana**

↓ Tc

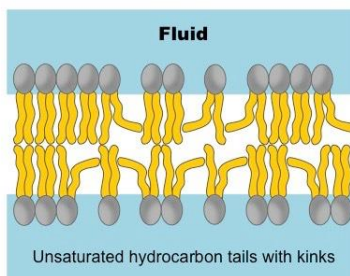
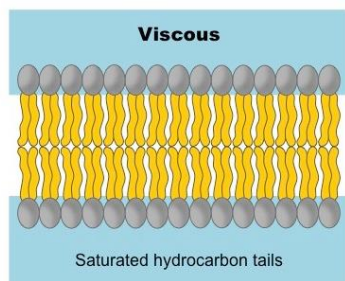


% AG insaturados (MUFA, PUFA)

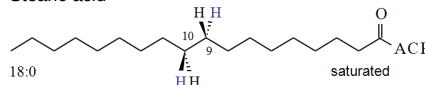
	4°C	25°C	38°C
SFA	28.3	41.9	50.6
MUFA	23.8	20.2	18.3
PUFA	46.6	36.3	29.2

Fosfolípidos dos hepatócitos no lagarto *Phrynocephalus przewalskii*

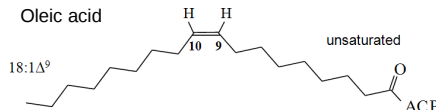
J-M Shen *et al.* (2005)



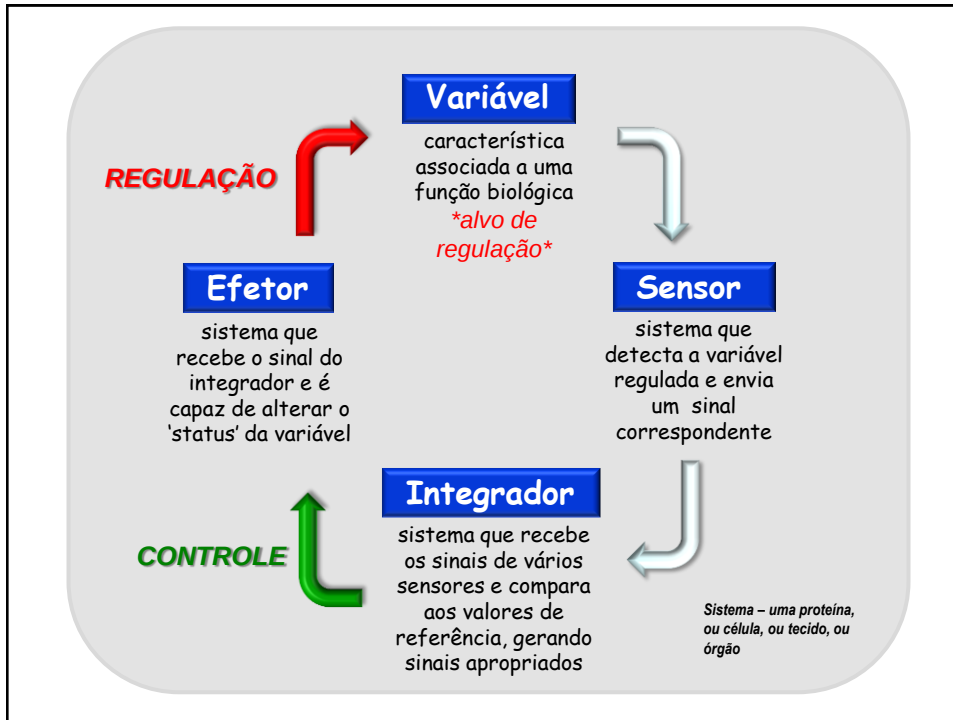
Stearic acid



Oleic acid

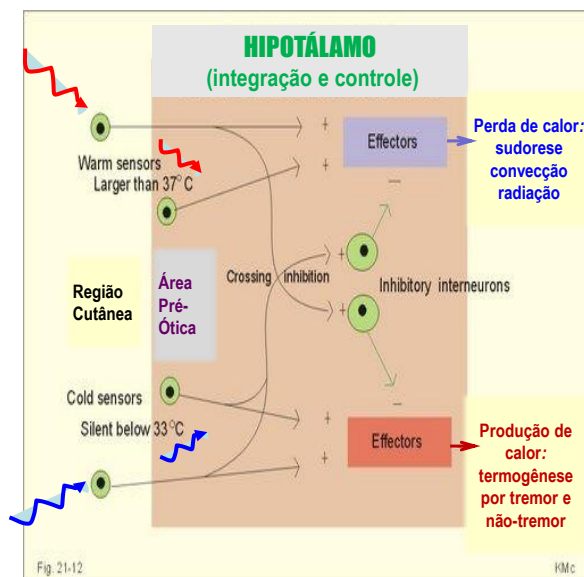


Desaturases solúveis ou integrais de membrana são proteínas conservadas, que introduzem duplas ligações em uma posição específica dos AG de cadeia longa. A desaturase delta-9 cataliza a síntese de ácido oleico (MUFA), principal AG dos triglicerídeos armazenados no tecido adiposo de mamíferos. As desaturases delta-6 e delta-5 são necessárias para a síntese de PUFA.



Controle neural da termorregulação

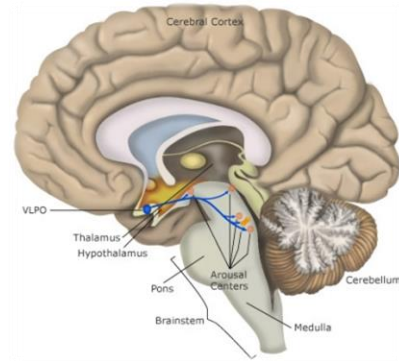
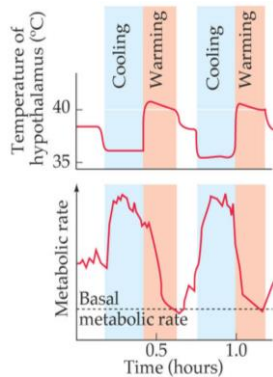
- Receptor ou sensor: neurônios periféricos e centrais
- **Integração e Controle:** áreas hipotalâmicas
- Efetores: vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas, músculos, metabolismo celular alteram a T^o
- Sistemas complementares: por ex. tireóide e seus hormônios



Integração da resposta homeostática à temperatura

Modelo clássico:

O hipotálamo é o centro de controle da termorregulação. A redução da T° hipotalâmica causa um aumento proporcional da taxa metabólica e da produção de calor em endotermos



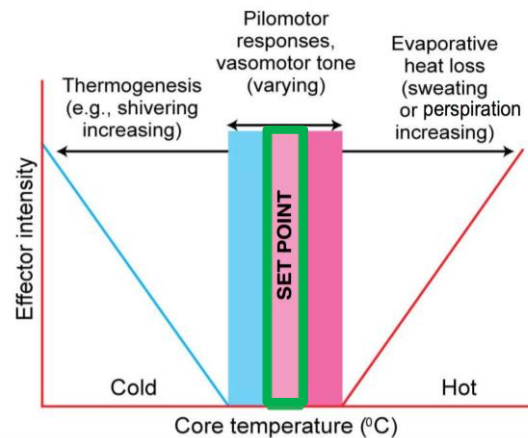
Porém...

não há um integrador único e o controle é difuso

O controle dos efetadores é exercido por **grupos de neurônios situados no hipotálamo, ponte, medula, medula espinhal**, que funcionam de modo independente e podem defender T_c drasticamente diferentes. As vias eferentes para o tônus vasomotor da pele e para a termogênese por não-tremor são similares, mas não idênticas, e ambas diferem muito da via que controla a termogênese por tremor.

(Romanovsky, 2007)

Set Point: um valor único, pré-fixado?



Efetores da termorregulação em animais endotermos

Reostase: mudança do 'set point'

5 estados térmicos:

1. **Eutermia:** Tc típica da espécie (set point) é mantida
2. **Hipertermia:** ↑ Tc -> falência da resposta termorregulatória
3. **Hipotermia:** ↓ Tc -> falência da resposta termorregulatória
4. **Febre:** ↑ produção e dissipação de E -> ↑ Tc
5. **Anapirexia:** ↓ produção e dissipação de E -> ↓ Tc

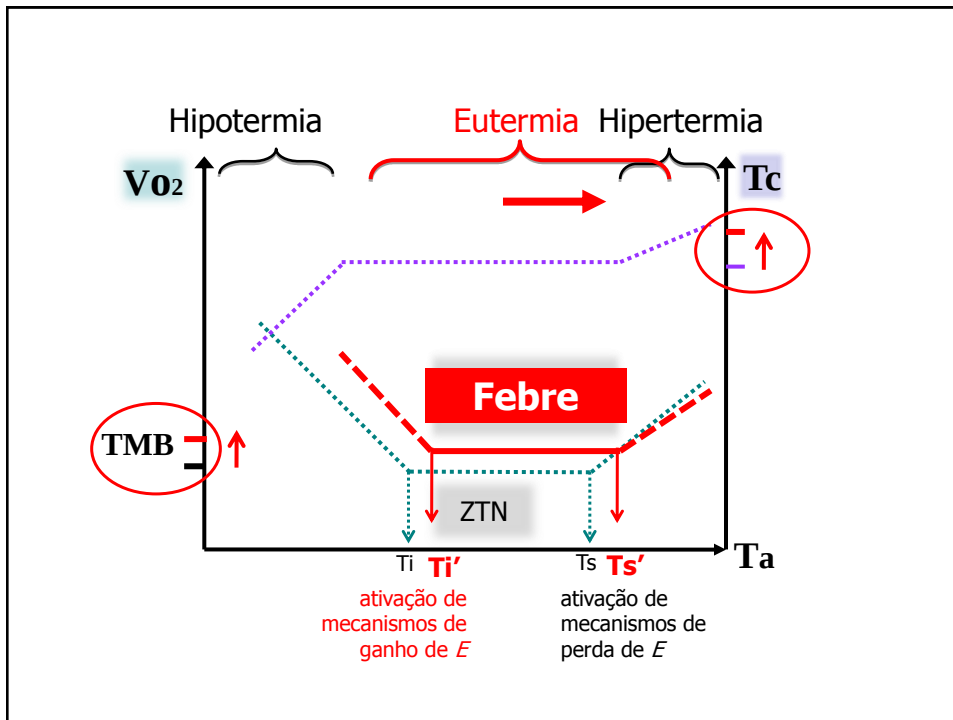
Na febre e anapirexia a Tc é regulada em um novo patamar, por meio de ajustes do controle e dos efetores envolvidos na produção e dissipação de **E**

'Set-point'

Mecanismos como a febre e a anapirexia desafiam a noção de que o controle neuro-fisiológico da termorregulação atua na defesa de um valor pré-fixado ('set-point').

“A temperatura corpórea dos animais é o resultado do equilíbrio dinâmico entre mecanismos ativos e passivos de regulação, face às pressões de aquecimento e resfriamento no ambiente e ao ótimo metabólico de cada espécie.”

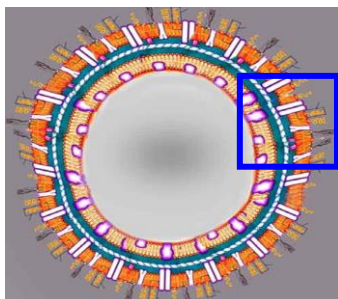
(Romanovsky, 2014)



Febre

Pirogênicos -> infecção

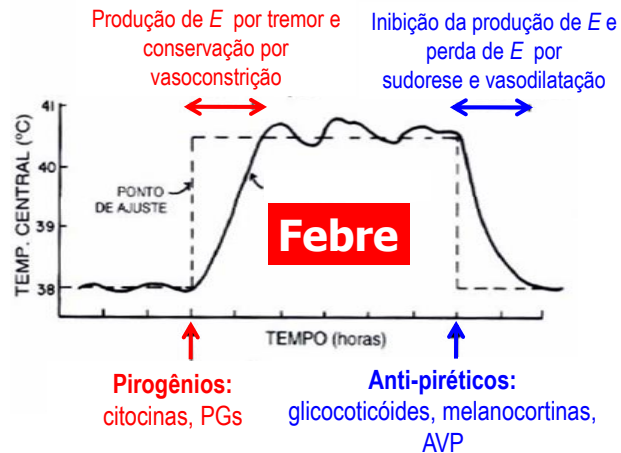
Ex. LPS da membrana de micro-organismos gram-negativos



LPS
(pirogênio exógeno)

Células fagocitárias do sistema imunológico produzem citocinas (**pirogênio endógeno**) que, liberadas na corrente sanguínea, estimulam a síntese de PGs, que agem como mediadores químicos (hormonais) em núcleos da APO do hipotálamo e alteram a sensibilidade de neurônios termosensíveis. Em consequência há uma alteração no valor de referência e na temperatura crítica que ativa os efetores da regulação homeostática

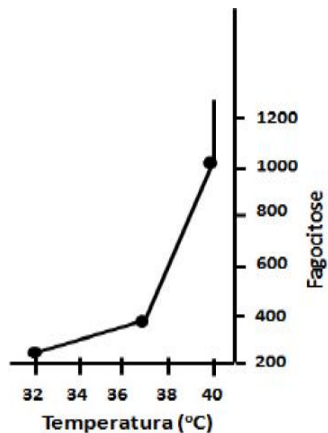
→ **Reostase reativa**



Temperaturas muito elevadas podem causar desidratação, convulsões e lesões no SNC, além de depleção de reservas de substratos energéticos. Com o tempo, **mecanismos compensatórios tendem a restaurar a temperatura típica do animal.**

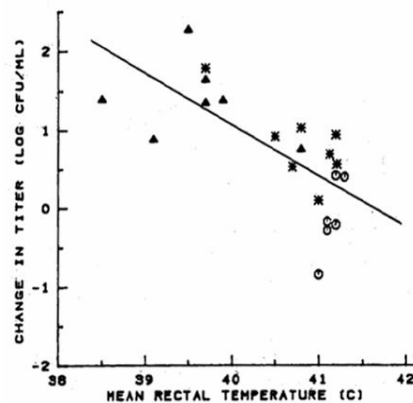
Qual seria o valor adaptativo da febre?

Atividade fagocitária em função da T^o no homem



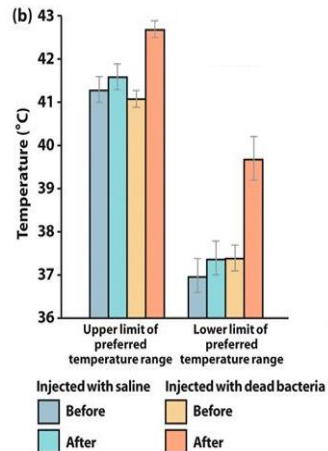
Wenisch *et al.*, 1996

Taxa de crescimento de *Streptococcus pneumoniae* no coelho



Small *et al.*, 1986

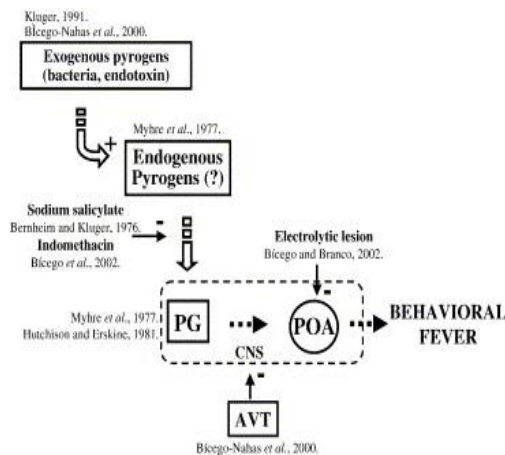
Existe febre em ectotermos?



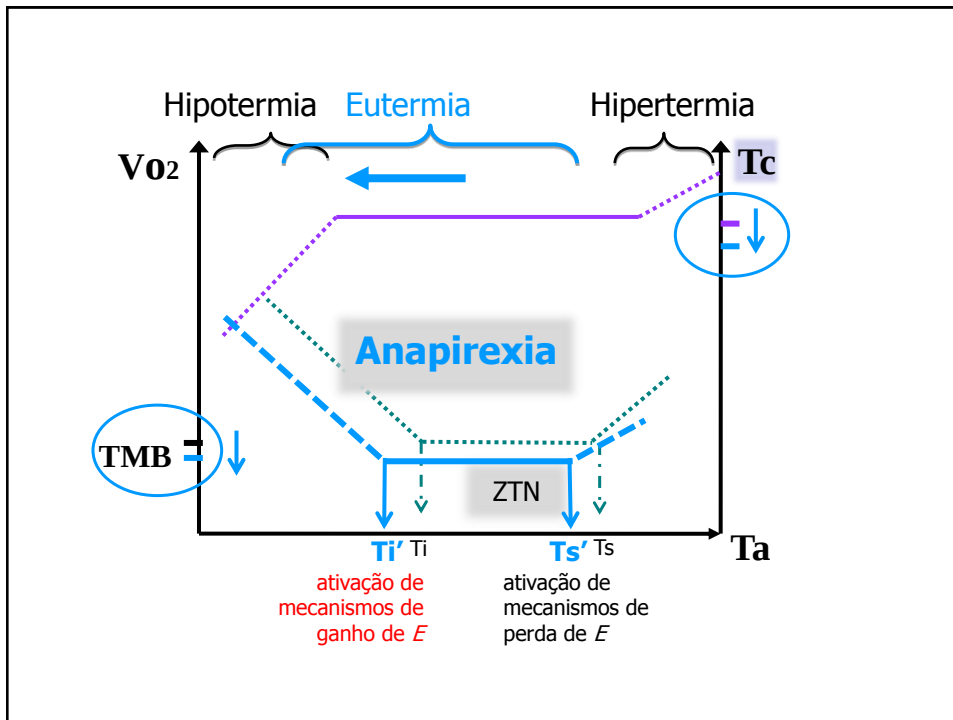
Iguanas do deserto, quando colocadas em um gradiente de temperatura formado por temperaturas acima da T_c letal (50°C) em uma extremidade e temperaturas ambientais na outra extremidade, movem-se de uma extremidade a outra e mantêm $T_c \sim 38^\circ\text{C}$.

- Após a injeção de bactérias houve aumento da T° crítica inferior e superior que orienta o comportamento termorregulatório.
- Nas temperaturas mais altas selecionadas houve aumento da % sobrevivência de animais infectados.

Modelo proposto para o controle central da febre em ectotermos



- O controle central de T° em lagartos e mamíferos é similar. Ambos possuem um hipotálamo sensível à temperatura e lesões na estrutura levam à perda da capacidade termorregulatória.
- A febre comportamental foi observada em muitos vertebrados, de peixes a mamíferos, e também em lagostins.
- O envolvimento de PGs endógenas na resposta febril em sapos e lagartos, elevando a T_c de referência, **sugere que o mecanismo da febre possui uma história filogenética antiga.**

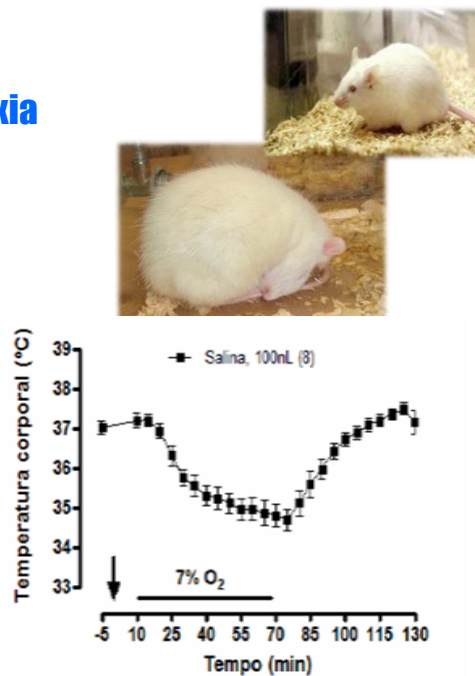


Anapirexia estado induzido por hipóxia

• Hipóxia: escassez de O_2 no ambiente (tocas, poças d'água, altitudes elevadas) naturais, ou insuficiência de O_2 na circulação sanguínea (choque séptico ou endotóxico)

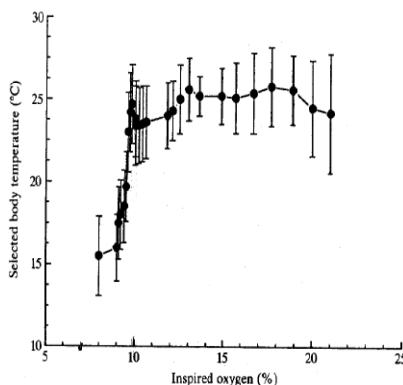
• A hipóxia causa **inibição reversível do metabolismo e queda da T_c** em pequenos mamíferos e primatas, inclusive o homem, mediada por: dopamina, 5HT, adenosina e NO e CO.

• Assim como na febre, ao longo do tempo uma resposta compensatória de ajuste é ativada, a qual promove **aumento da taxa metabólica e elevação da T_c**

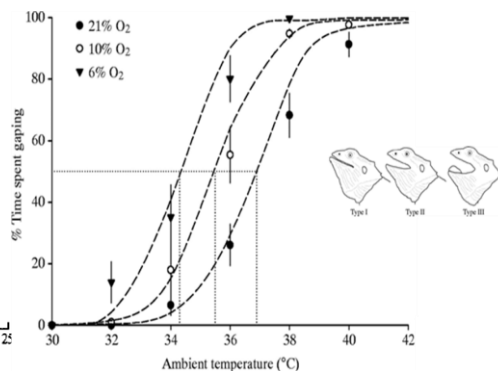


Também ocorre em vertebrados ectotermos !

Temperatura preferencial em
sapos *Bufo marinus* em um gradiente
térmico, em função da fração de O₂ do ar

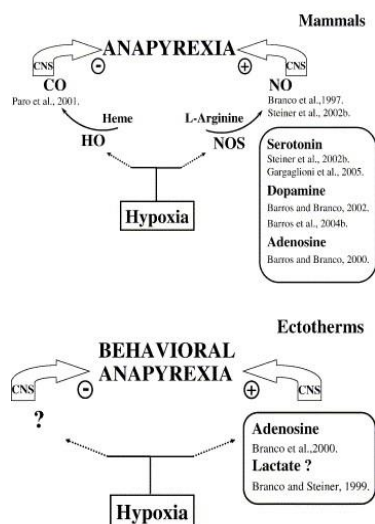


'Mouth gaping' e temperatura preferencial
de atividade em lagartos, em função da
fração de O₂ do ar



A exposição ao ar hipóxico **modifica a resposta termo regulatória comportamental típica** observada em normóxia.

Modelo proposto para o controle central da anapirexia



Mas....

há controvérsias !

- 'Anapirexia' induzida por hipóxia

Postula-se que o controle homeostático envolve a ação de substâncias que alteram o limiar de neurônios termo sensíveis e promovem inibição dos efetadores da termo regulação.

OU

- 'Hipotermia' induzida por hipóxia ?

Porém, evidências sugerem que a menor atividade dos efetadores poderia ser consequência de inibição metabólica por escassez de O₂.