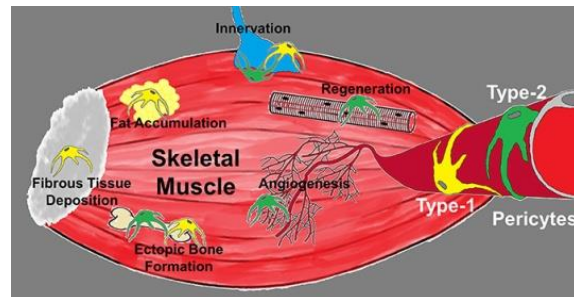
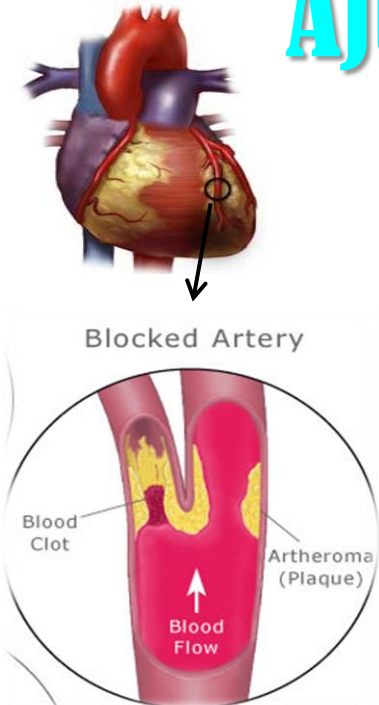




Ajustes e adaptação à hipóxia



Hipóxia



funcional

exercício, **hibernação**, isquemia,
doenças respiratórias



ambiental ou modo de vida

mergulho, tocas e galerias,
altitude elevada



**redução do suprimento
de O₂ para os tecidos**

1. Hipóxia no mergulho

- A simples 'imersão em água' desencadeia **respostas reflexas agudas** (transitórias) em todos os vertebrados, terrestres e aquáticos
- O 'comportamento de mergulho' no ciclo diário de vertebrados aquáticos também envolve **respostas crônicas**, que surgem por plasticidade fenotípica ou por alterações no genótipo da espécie



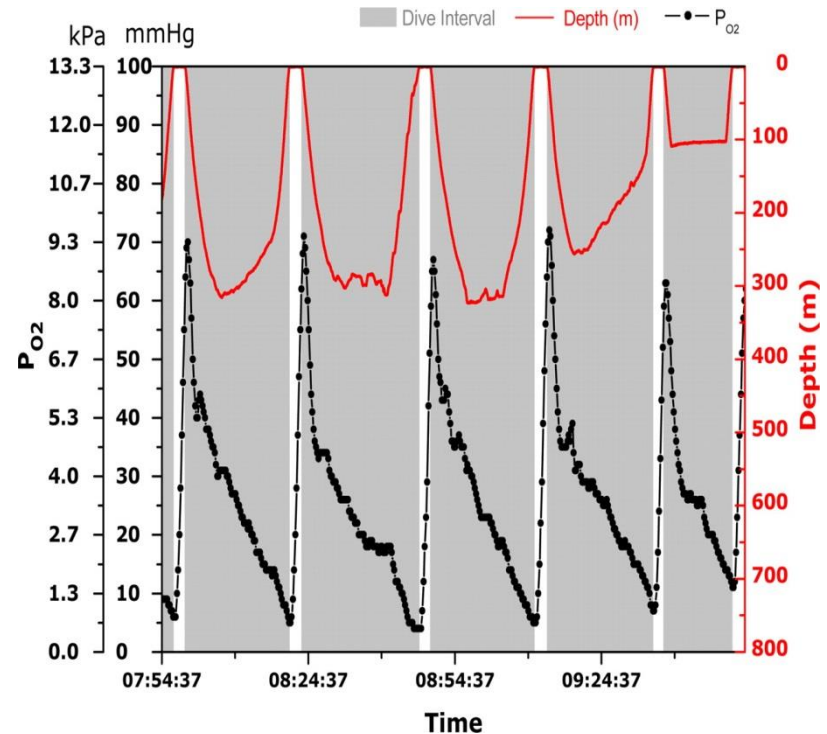
As respostas agudas e crônicas no mergulho permitem a manutenção das funções em condições semelhantes às observadas no animal fora da água ?

Homeostase no mergulho ?



Não !

1. Reflexos homeostáticos cardiovasculares e respiratórios são **inibidos**
2. Reflexos de apnéia e bradicardia são **ativados**



Resposta aguda à imersão nas focas

Em mergulhos de rotina (>10 min), P_{vO_2} diminui até 2–10 e P_{aO_2} até 12–23 mmHg, correspondendo a uma So_2 de 1–26%. Os estoques de O_2 do sangue diminuem 91% (arterial) e 100% (venoso) durante cada episódio de mergulho.

Physiological Changes in Diving Mammals

	Aquatic	Terrestrial
Blood volume	↑	→
Hematocrit/hemoglobin	↑	→
Myoglobin	↑	→
Hypothermia	↑	→
Heart Rate	↓	↓
Vasoconstriction	↑	↑
Apnea	↑	↑

'The mammalian diving response is a remarkable behavior that overrides basic homeostatic reflexes'

Mamíferos aquáticos

- Respostas crônicas aumentam a quantidade de O₂ armazenada

Mamíferos terrestres e aquáticos

- A ativação de reflexos neurais interrompe o controle homeostático e a regulação da *fr*, *fc* e P.A.
- Reflexos de apnéia e bradicardia induzidos por imersão do focinho -> fibras aferentes que inervam áreas paranasais.
- Reflexo de apnéia persiste após secção cerebral na área pontino-medular -> integração em neurônios medulares.
- Neurônios supra-bulbares e corticais exercem influência modulatória sobre o reflexo medular

Escala temporal das respostas à hipóxia no mergulho

*resposta aguda
ou imediata*

*resposta crônica
ou aclimatização*

*resposta genética
ou adaptação*

Respostas reflexas e efeito 'Pasteur'

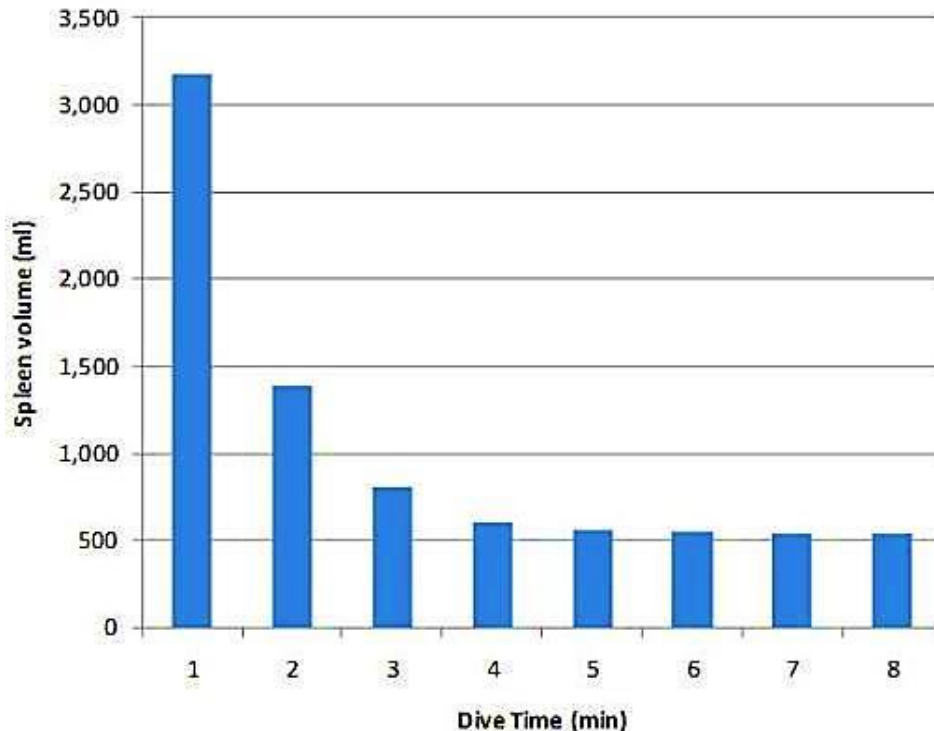
↓ Taxa metabólica, seletiva ou geral

↑ Capacidade de captação, transporte e armazenamento de O₂

Mudanças fenotípicas durante o ciclo de vida

Mudanças genotípicas ao longo de gerações

Estoque de O_2 e tamanho do baço



Northern elephant seal spleen volume during rest (Min 0) and diving (Min 17) was obtained using MR imaging techniques. Splenic volume does not decrease significantly after minute 2. Error bars indicate SD.

Thornton et al, 2001



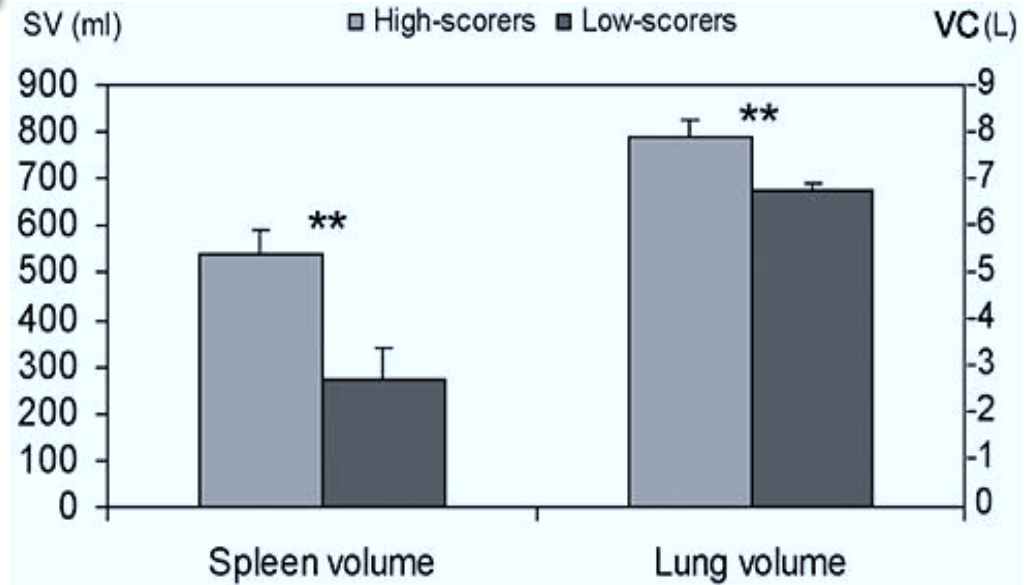
- A massa do baço das focas e leões marinhos corresponde a 4,5% de sua massa corpórea, ~ 3x maior do que em mamíferos terrestres de mesma massa corpórea.
- Nas focas Weddel, o baço proporciona um aumento de 60% do conteúdo de Hb do sangue durante os 10min iniciais de mergulho. Em seres humanos, esse aumento é cerca de 3% apenas.



Adaptação Fisiológica e Genética ao Mergulho em Populações Nômades

Tolerância à hipóxia na espécie humana – os Bajau vivem no sudeste asiático, nas águas de países como Bornéu, Mianmar e Tailândia

- Os Bajau têm baços maiores do que o observado em populações vizinhas, não relacionadas filogeneticamente.
- Foram encontradas evidências de seleção natural sobre variantes genéticas no povo Bajau em relação aos Saluan e aos chineses Han.**
Por ex: no gene BDKRB2 (regula o reflexo de mergulho) e no gene PDE10A (regula o hormônio da tireoide, que controla o tamanho do baço).



Mean (SD) spleen volume (SV) and lung volumes vital capacity (VC) in highest ($n = 3$) and lowest ($n = 3$) scoring divers.

Significance at $P < 0.01$ is indicated by **.

(Ilardo et al., 2018)

2. Hipóxia em altitude

- A exposição aguda ao ar hipóxico desencadeia respostas celulares e sistêmicas nos animais, que se modificam em função da intensidade e duração do estímulo
- Nos animais que habitam ambientes hipóxicos, como em altitude elevada, respostas agudas estão associadas a respostas crônicas que surgem por plasticidade fenotípica ou por mudanças no genótipo da espécie



As respostas agudas e crônicas à hipóxia em altitude permitem a manutenção das funções, em condições semelhantes às observadas no nível do mar?

Gradiente de difusão

↓ PO_2 do ambiente

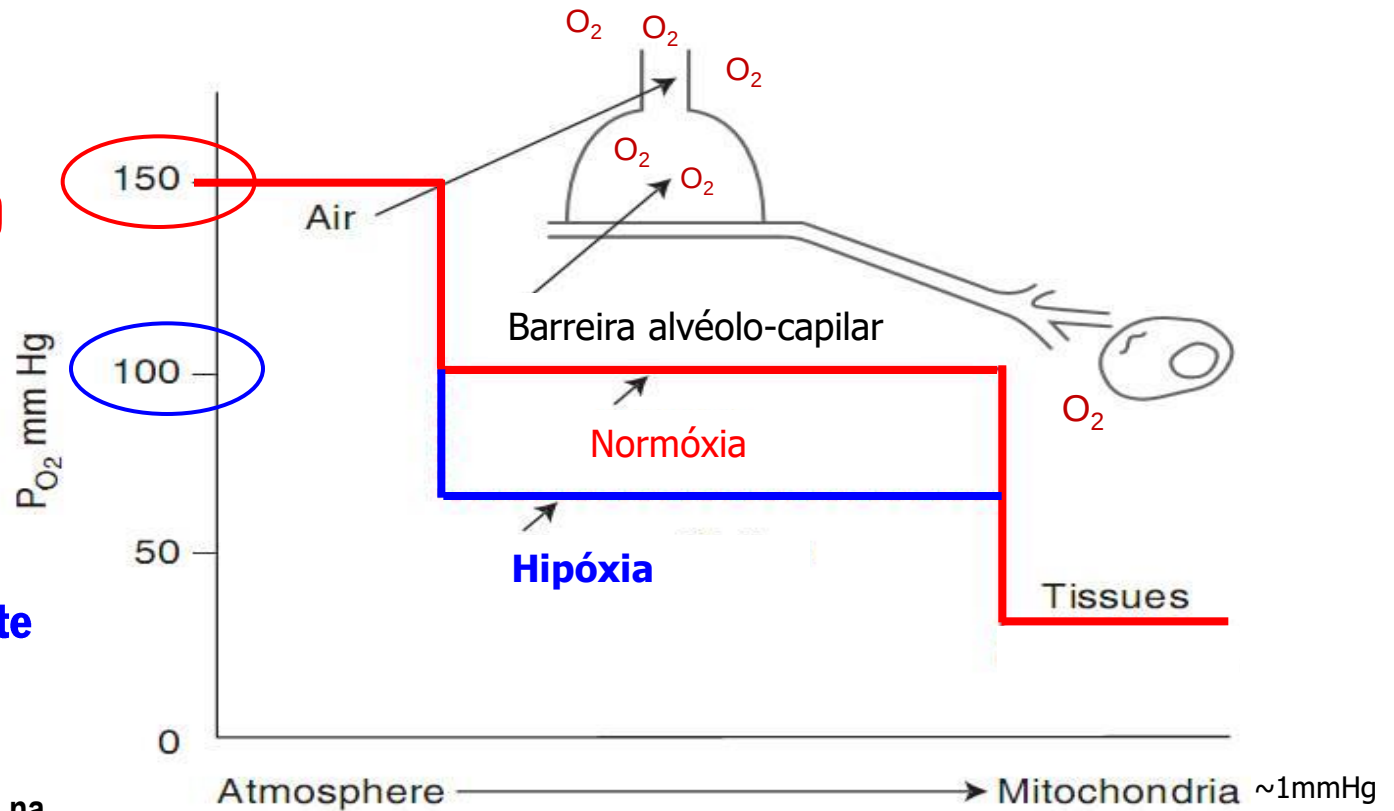
PO_2 alveolar

↓
taxa de difusão de O_2 na
barreira alvéolo-capilar

PO_2 arterial

↓
% saturação Hb- O_2
Ca O_2

↓ **TOTAL DE O_2 PARA
OS TECIDOS**



(mmHg)	Ar Seco	Gas Alveolar	Sangue Venoso	Sangue Arterial
PO_2	159	100	40	95
PCO_2	0,2	40	46	40
PH_2O	0	47	47	47
PN_2	600	573	573	573
Total	760	760	706	755



La Paz, Bolívia – altitude média: 3.660 m

O homem em altitude

- O deslocamento de um indivíduo residente no nível do mar para uma altitude de 3.000m provoca **sintomas imediatos como dores de cabeça e redução do desempenho físico.**
- Cerca de 10 milhões de pessoas residem em altitudes superiores a 3.000m. A mais alta habitação humana está situada nos Andes, a cerca de 5.000m de altitude.
- **Em elevações acima de 6.000 m, a aclimatização se converte em um processo agudo de deterioração** e a permanência do homem, com raras exceções, exige a utilização de estoques artificiais de O₂.

Escala temporal das respostas à hipóxia em altitude

***resposta aguda
ou imediata***

**Deteção imediata
(segundos-dias)** do
estresse, tradução do sinal
nos diversos níveis de
organização e ajustes
apropriados



Turistas, desportistas,
residentes

***resposta crônica
ou aclimatização***

**Ajustes a longo prazo
(semanas, meses, anos)**
através das mesmas vias ou
outras, que coordenam
respostas compensatórias
complexas



Populações Sherpas (Himalaia, 3.700m),
Quechuas (Andes-Chile, 3.700m) e de
Morococha (Andes-Peru, 4.540m)

***resposta genética
ou adaptação***

**Ao longo de muitas
gerações** (escala de tempo
filogenético) o repertório tende a
sofrer alterações...

Resposta aguda

Intensidade variável em função da altitude

- **↑ ventilação:** f_r de repouso e sub-máxima aumentam, levando ao aumento da PO_2 e diminuição da PCO_2 alveolar e arterial (↑ pH arterial ou alcalose)
- **outras:** aumento da f_c de repouso e sub-máxima e da pressão arterial; ativação da glicólise (efeito 'Pasteur') e aumento da produção de lactato

Consequências

- ↑ afinidade Hb- O_2 e captação de O_2 , melhora o transporte de O_2 , porém....
↓ CaO_2 e a capacidade de realizar trabalho
- Alcalose: **↓ ventilação**



Resposta crônica e aclimatização

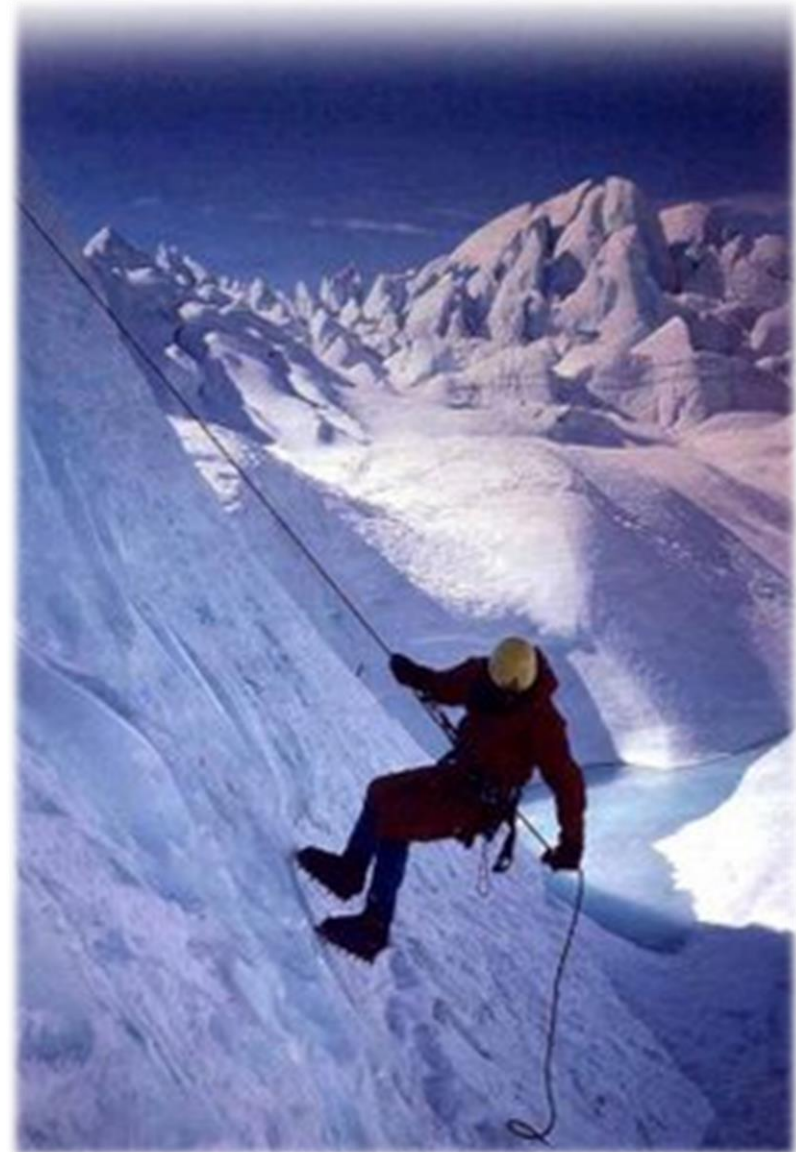
Dias, semanas ...

- ↑ 2,3-DPG do sangue
- ↑ eritropoiese e [Hb] do sangue
- vasodilatação de arteríolas sistêmicas, inclusive SNC
- **vasoconstrição de arteríolas pulmonares (HPV)**

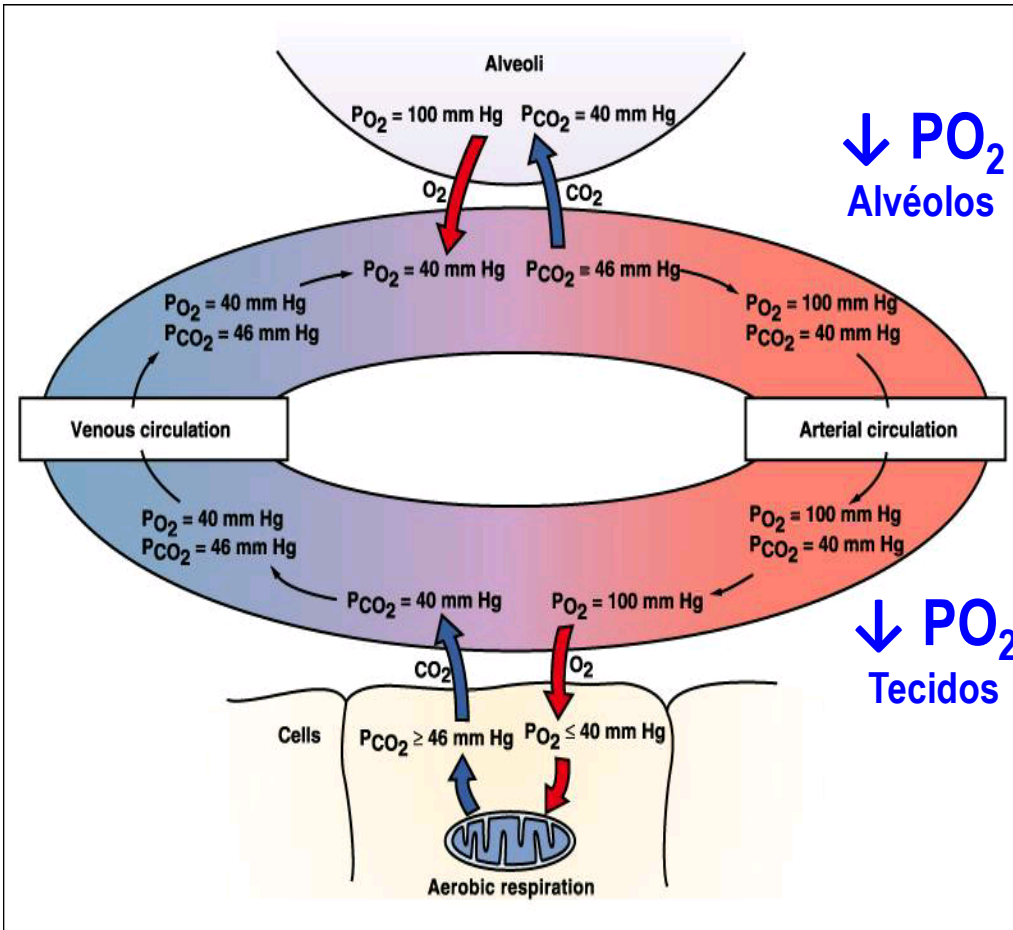
Consequências:

- ↓ afinidade Hb-O₂, facilitando liberação p/ tecidos
- ↑ capacidade de transporte de O₂
- ↑ viscosidade sanguínea e tendência à formação de coágulos
- **↑ resistência vascular e pressão sanguínea pulmonar**, risco de edema pulmonar e insuficiência respiratória
- Risco de edema cerebral

“ Mal da Montanha ”



Ajustes locais de fluxo sanguíneo



Reflexas reflexas à ↓ PO_2
(sensores e mediadores distintos)

**vasoconstrição
HPV**

(arteríolas pulmonares)

vasodilatação

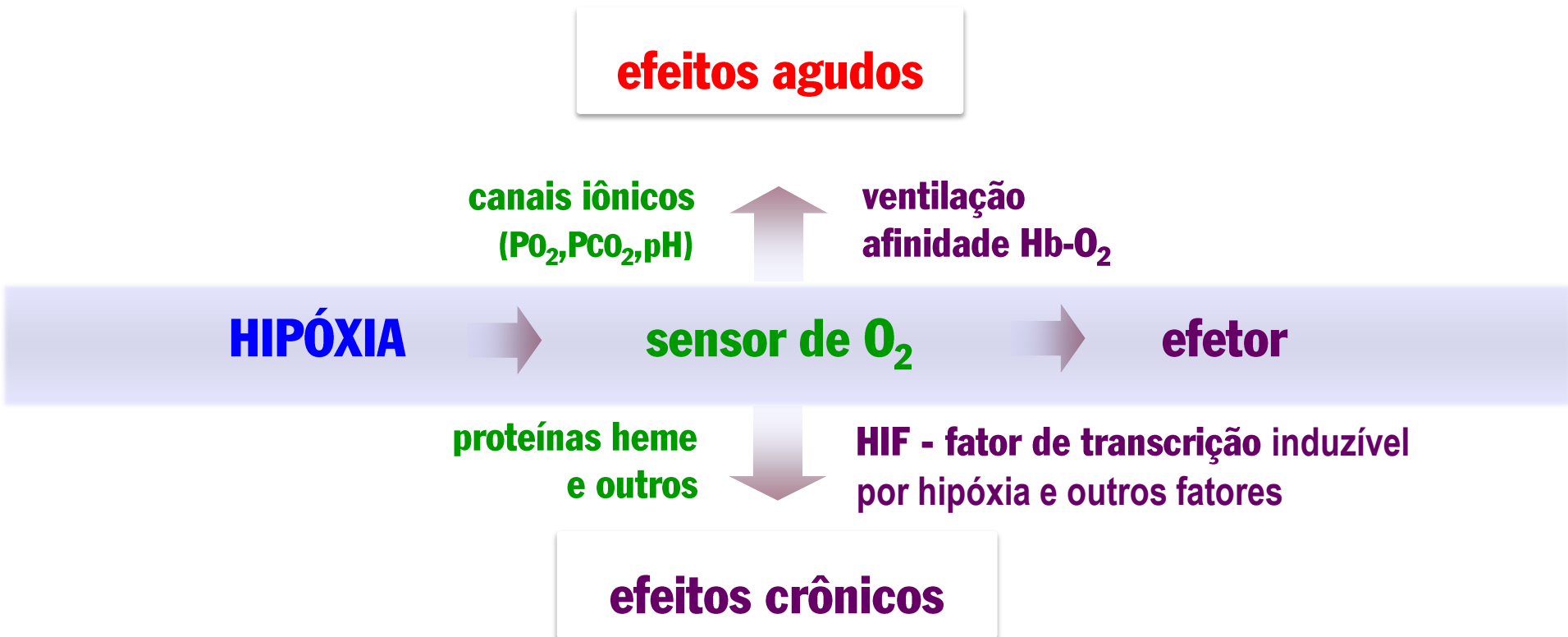
(arteríolas sistêmicas)

No nível do mar, a **HPV** contribui para um melhor pareamento das taxas de ventilação e perfusão

E em altitude elevada ...

A resposta nos pulmões é generalizada e leva à hipertensão e edema pulmonar. A **HPV** aumenta de intensidade com o tempo, causando ↑ da resistência periférica e ↑ compensatório do débito cardíaco.

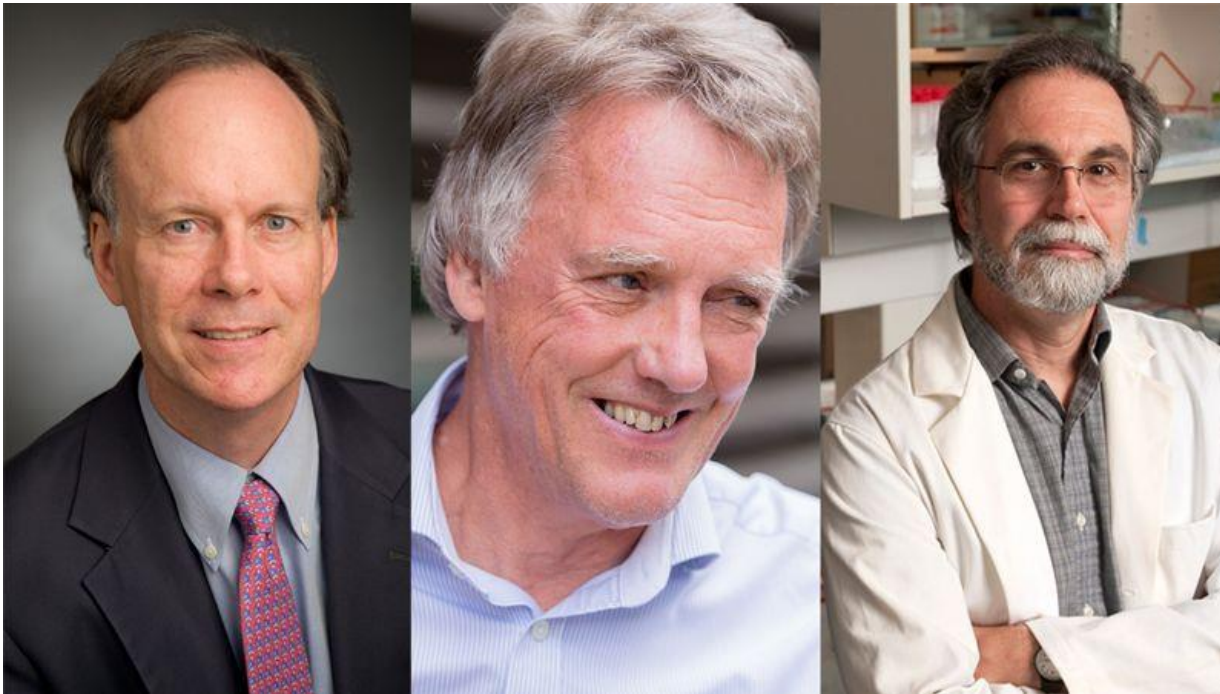
Sistema de sinalização do O_2



As células dos tecidos em geral (vascular, renal, hepático, etc) possuem sensores que detectam a variação da PO_2 no meio extra celular, ativando diferentes respostas regulatórias em função da intensidade e duração do estímulo hipóxico.

HIF - importante efetor dos efeitos crônicos de aclimatização à hipóxia

“Discovery of how cells sense oxygen wins the 2019 medicine Nobel Prize”

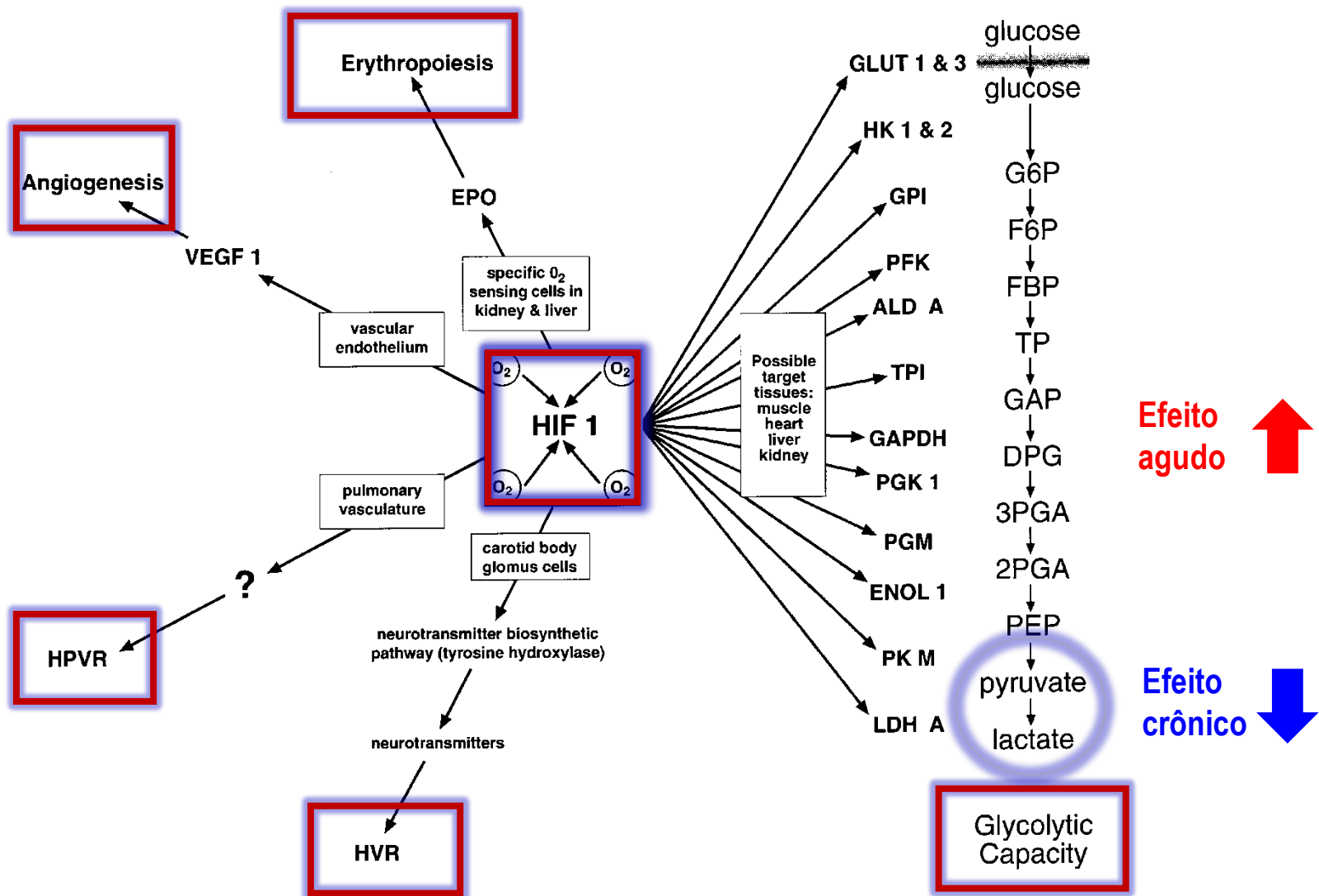


William Kaelin

Peter Ratcliffe

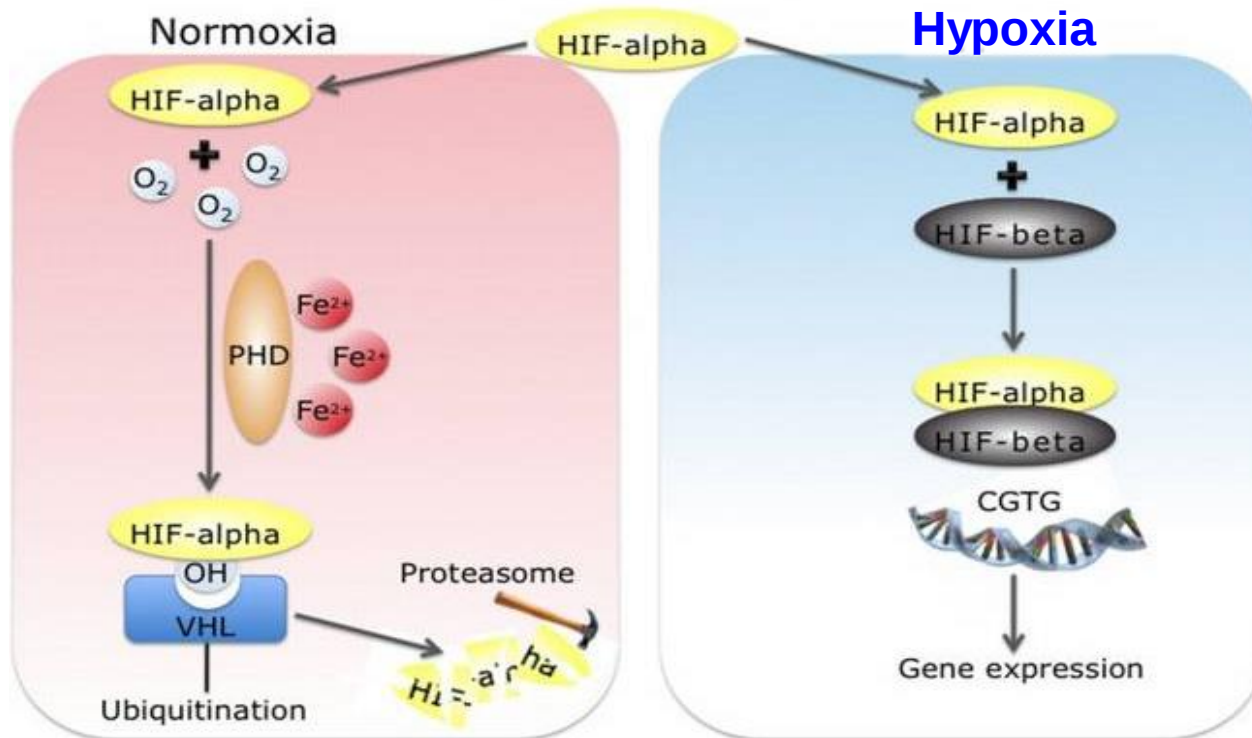
Gregg Semenza

Semenza and his colleagues teased out the details of the incredibly complicated mechanism by which HIF-1 functions to maintain constant oxygen levels. There are more than a dozen steps, and related biochemical components, in the process. **They have found versions of the HIF-1 process in much simpler animals, such as roundworms and flies, helping them trace the evolutionary origins of the adaptation to oxygen**



HIF – fator de transcrição que regula a expressão de diversos genes envolvidos na resposta celular ao estresse hipóxico. Na presença de O_2 , HIF é ubiquitinado e degradado; em hipóxia, **HIF α** e **HIF β** formam um dímero que liga-se ao DNA e regula a expressão de diversos genes.

THE ALTERNATIVE FATES OF HIF- α

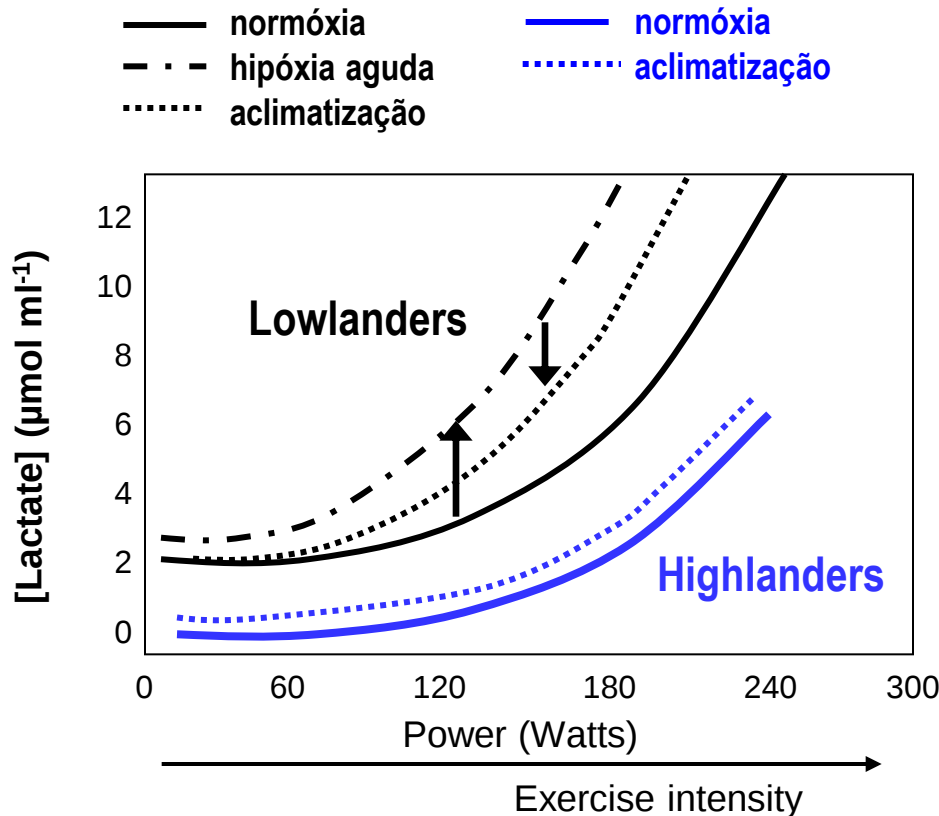


EPAS1 encodes HIF-2 α , which is one of three HIF- α subunit isoforms

Normoxia - In the presence of oxygen (O_2) and iron (Fe^{2+}), HIF- α is hydroxylated by prolyl hydroxylase enzymes (PHD), of which one isoform (PHD2) is coded by the **EGLN1 gene**. HIF hydroxylation increases binding of the Von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor protein, and this targets HIF- α for ubiquitination and mediates its proteosomal degradation.

Hypoxia - In the absence of oxygen, HIF- α accumulates, dimerizes with HIF- β , binds to DNA, and transcriptionally regulates hypoxia-responsive genes.

O “paradoxo do lactato”



Níveis de lactato sanguíneo durante o exercício em duas linhagens da espécie humana, uma **de nativos de baixas altitudes ('lowlanders')** e outra de **nativos da cordilheira do Himalaia e dos Andes ('highlanders')**.

Aclimatização à Hipóxia em Altitude

- Indivíduos de ambos os grupos foram aclimatizados às condições normóxicas e hipóxicas e realizaram exercício anaeróbico de intensidade variável para a medida do conteúdo de lactato sanguíneo. (Hochachka & Somero (2002))
- A [lactato] dos dois grupos difere em normóxia e em hipóxia!!
- Em ambos os grupos, a aclimatização levou à redução da produção de lactato:

inibição da LDH e do metabolismo anaeróbico



O 'segredo' dos Quenianos na S. Silvestre ?

Aumento da eficiência aeróbia

ajustes de médio e longo prazo atenuam os efeitos deletérios sobre a capacidade aeróbia e a mesma potência muscular é gerada com menor taxa de síntese de ATP no exercício aeróbio

Aclimatização

Meses, anos, gerações...

- Uso preferencial de carboidratos no tecido cardíaco: mais ATP/mol de O_2
- Angiogênese e neovascularização -> diminuição das distâncias de difusão de O_2 sangue-célula
- Hipertrofia e remodelagem tecidos
- Produção de vasodilatadores
- Aumento da densidade mitocondrial
- Aumento do conteúdo de mioglobina

Porém...

Doença crônica da montanha

alta mortalidade e morbidade, com maior ocorrência em populações Andinas do que Tibetanas.



Homeostase em altitude ?

- A diminuição aguda da PO_2 nos tecidos é amenizada ao longo do tempo, porém os seus valores permanecem abaixo dos valores no nível do mar.
- A longo prazo, a aclimatização e a adaptação promovem tolerância à hipóxia, porém a reprodução, o desempenho físico e a sobrevivência estão comprometidos.
- **Allostase** : conceito derivado de homeostase que descreve a **manutenção da viabilidade interna face a mudanças**, resultando em um estado fisiológico inerentemente 'frágil'.

“All dwellers at high altitudes are persons of impaired physical and mental powers” Barcroft (1925)

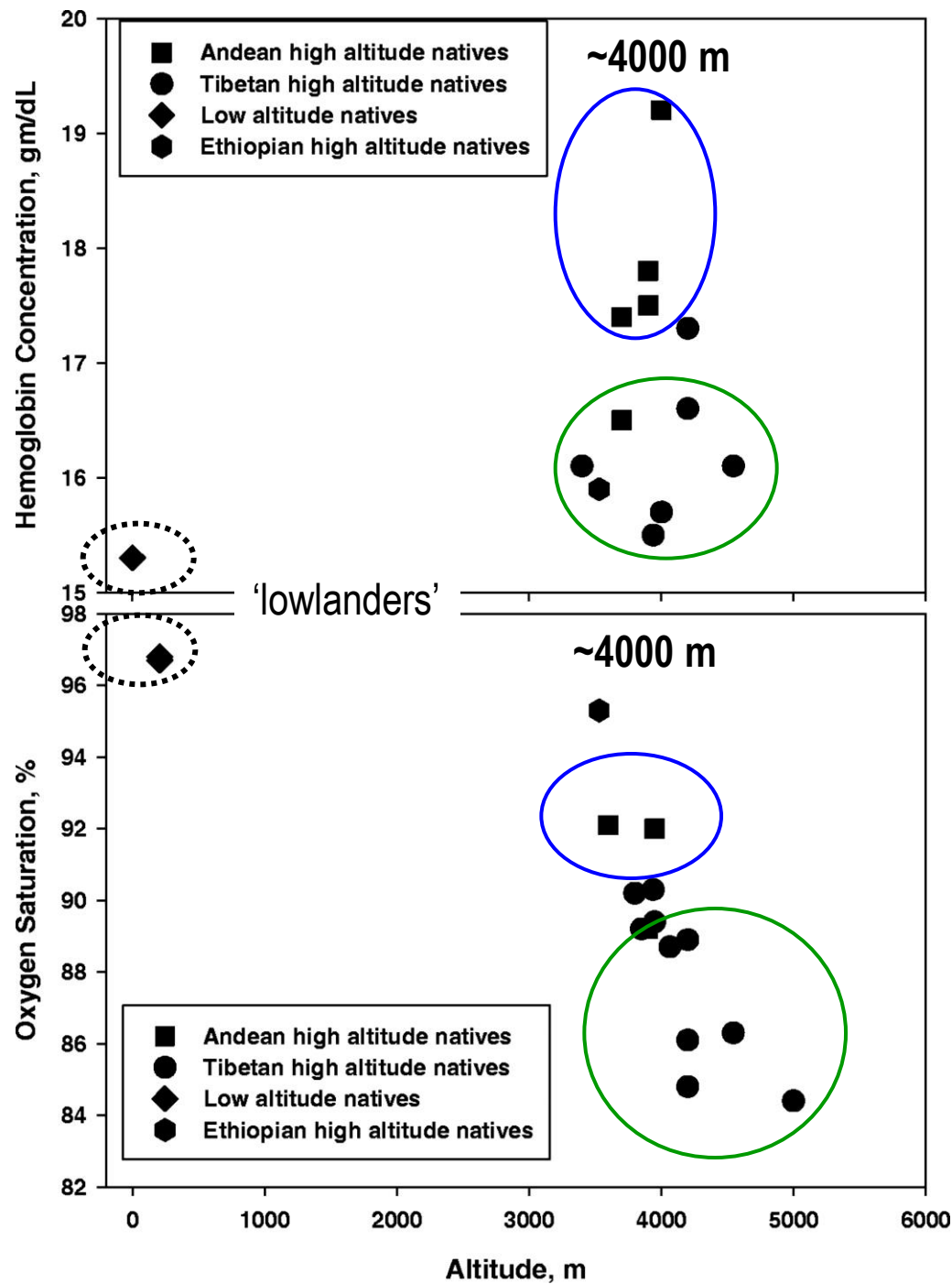
Adaptação ao ambiente de altitude na espécie humana

Evidências sugerem que as populações indígenas dos Andes e do Tibete diferem em sua resposta adaptativa fenotípica à altitude com respeito às seguintes características:

- 1) **Ventilação de repouso**
- 2) **Resposta ventilatória à hipóxia**
- 3) **Vasoconstrição pulmonar (HPV)**
- 4) **[Hb] e saturação de O₂**

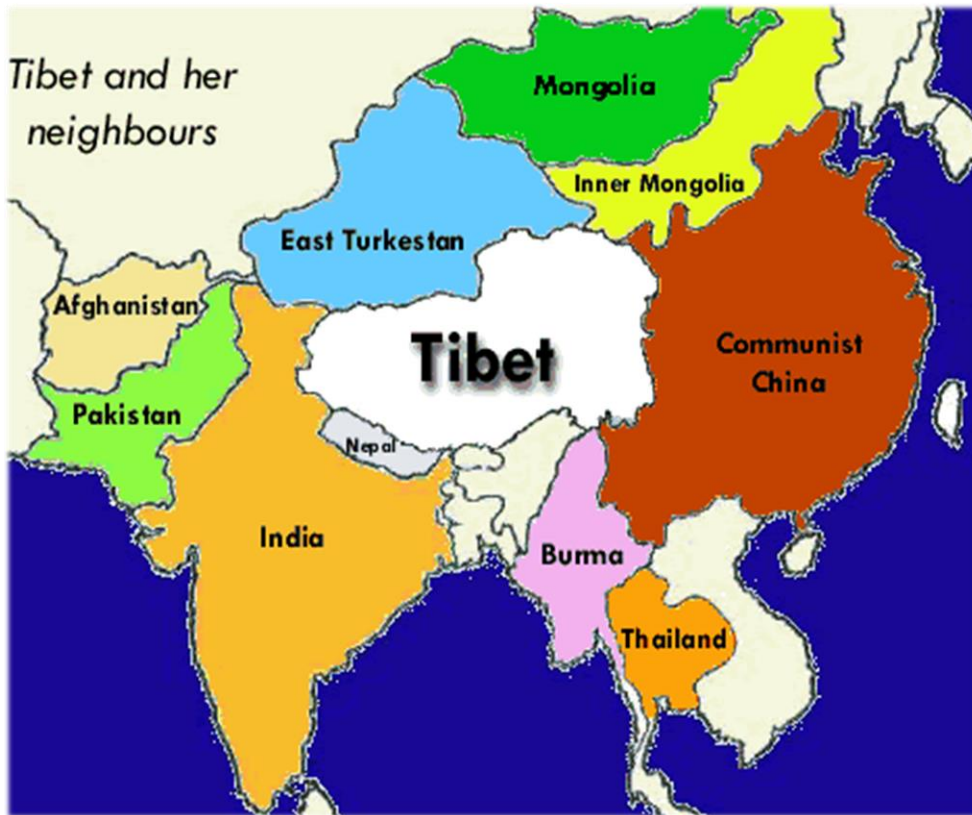
Andinos apresentam ventilação de repouso e resposta ventilatória à hipóxia mais baixas e HPV mais acentuada em comparação a **Tibetanos**.





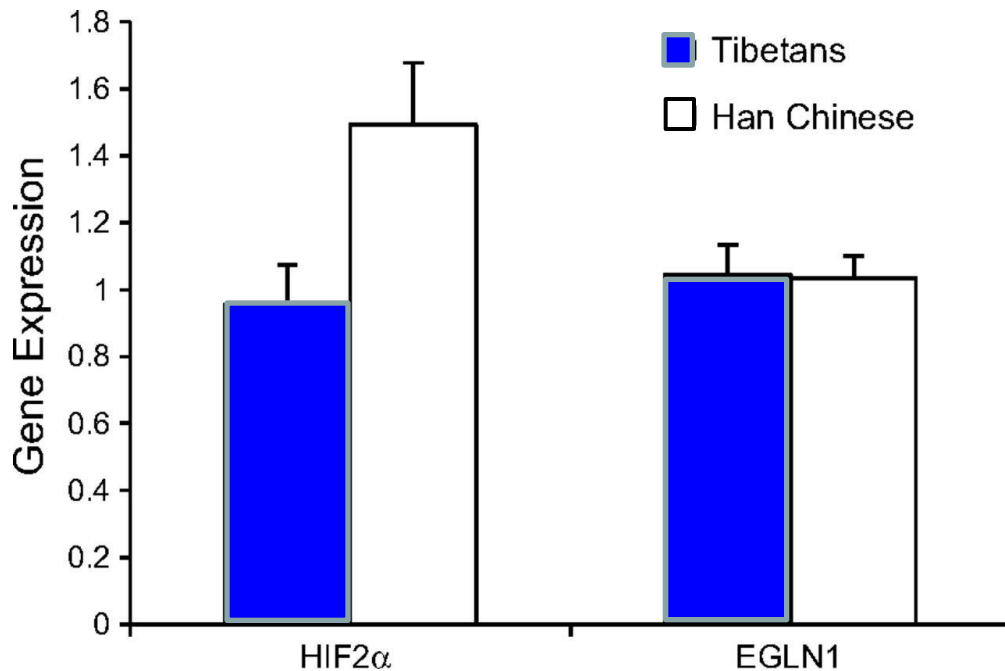
Exercício - Q 1

Beall, C. M. Integr. Comp. Biol. (2006)



Tibetanos X Chineses Han

- Evidências sugerem que Tibetanos e Chineses Han, ambos residindo em localidades situadas no nível do mar, **diferem em sua resposta inata à hipóxia**
- As diferenças observadas devem-se a **diferenças em diversos genes regulados por HIF**, principal efetor da resposta celular ao estresse hipóxico.



Expression of **HIF2α mRNA** and **EGLN1 mRNA** (relative to a standard calibrator sample) from seven Tibetan (filled bars) and seven Han Chinese (open bars) volunteers. Values are means; error bars are SEM.

Exercício - Q 2

- **EPAS1** - a gene that encodes HIF-2α.
- **EGLN1** – a gene that provides instructions for making an enzyme called **PHD2** (prolyl hydroxylase domain 2), which primary job is to target HIF-2α to be degraded so it does not build up when O₂ is available.