

Regulação Neuroendócrina da Temperatura Corporal

Luiz Guilherme de Siqueira Branco, Alexandre Alarcon Steiner e Kênia Cardoso Bicego

Importância da regulação da temperatura corporal

Endotermia e ectotermia

Mecanismos autonômicos da regulação da temperatura corporal

O Conceito de *set point* termorregulador

Vias sensoriais envolvidas na termorregulação

A integração dos sinais térmicos: o papel da área pré-óptica

Vias eferentes e mecanismos efetores envolvidos na termorregulação

Termogênese sem tremor

Regulação da termogênese sem tremor pelo hormônio tireoidiano

Termogênese por tremor

Fluxo sanguíneo cutâneo

Perda evaporativa de calor

Variação circadiana da temperatura corporal: papel dos núcleos supraquiasmáticos (NSQ) e da melatonina

Os cinco estados térmicos

Hipertermia

Hipotermia

Febre

Um modelo neuroquímico para a febre

Papel do hormônio liberador de corticotropina (CRH) na febre

Antipiréticos endógenos

Arginina vasopressina (AVP)

Glicocorticóides

Melanocortinas

Anapirexia

Um modelo neuroquímico para a anapirexia

IMPORTÂNCIA DA REGULAÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL

A temperatura corporal interna é um dos sinais vitais, juntamente com as frequências cardíaca e respiratória, monitorado continuamente em pacientes hospitalizados. Tal ênfase dada à temperatura corporal é fundamentada pela sua forte influência sobre as funções fisiológicas e pelo fato de que suas alterações são importantes sintomas de estados patológicos. Além disso, pode-se dizer que a sociedade moderna, da maneira como nós a conhecemos, não existiria se o homem, o qual é um ser tropical, não tivesse aprendido a evitar variações na temperatura corporal

em situações climáticas adversas, através do uso de vestimentas e construção de casas e abrigos.

Observando-se o efeito da temperatura sobre diversas funções fisiológicas e bioquímicas básicas, a importância da termorregulação fica evidente. Sabe-se que a temperatura é um fator importantíssimo na determinação da energia cinética das moléculas em geral, influenciando, assim, de acordo com a lei de van't Hoff-Arrhenius, todas as reações químicas conhecidas, inclusive aquelas que ocorrem em meio biológico. Uma vez que os fenômenos fisiológicos e bioquímicos básicos, tais como reações enzimáticas, contratilidade muscular, interação hormônio-receptor, atividade neuronal e função imunológica dependem de reações químicas e interações moleculares, não é surpreendente que a temperatura influencie de maneira tão significativa esses processos.

ENDOTERMIA E ECTOTERMIA

Em 1837, John Hunter propôs que os animais, antes classificados como “animais de sangue quente” e “animais de sangue frio”, fossem divididos em dois grupos: aqueles que “mantêm a temperatura corporal constante” e aqueles com “temperatura corporal variável”, tendo sido denominados por Bergmann, em 1847, de animais *homeotérmicos* (do grego, *homos*, semelhante) e animais *poiquilotérmicos* (do grego, *poikilos*, inconstante), respectivamente. Os homeotérmicos seriam os mamíferos e as aves, que mantêm sua temperatura corporal aproximadamente constante (variações diárias de até 2°C), a despeito da temperatura ambiente, e os poiquilotérmicos seriam os outros animais, que variam sua temperatura corporal de acordo com a temperatura ambiente. No entanto, essas terminologias foram mudando com o passar do tempo, porque nenhuma delas refletia com exatidão toda a complexidade de recursos que os animais utilizam para sua termorregulação. Por exemplo, alguns mamíferos, como os esquilos, hibernam durante o inverno, reduzindo a temperatura corporal de 37°C para até 3–5°C. Por outro lado, peixes que habitam águas profundas, um ambiente em que as condições térmicas são praticamente constantes, não variam sua temperatura corporal durante toda a vida. Além disso, peixes, anfíbios e répteis termorregulam através do comportamento, apresentando faixas bastante estreitas de temperaturas de preferência.

Atualmente, as definições mais aceitas e usadas, apesar de também terem algumas limitações, são *endotermia* e *ectotermia*,

introduzidas por Cowles, em 1962, que levam em consideração as fontes de calor das quais os animais se utilizam para sua termorregulação. *Endotermia* (do grego, *éndon*, posição interior) refere-se à regulação da temperatura corporal baseada primariamente na produção metabólica de calor, ao passo que na *ectotermia* (do grego, *ektós*, exterior) as fontes de calor para a termorregulação estão fora do organismo, no ambiente.

Os animais endotérmicos, mamíferos e aves, possuem alta taxa metabólica e, portanto, alta capacidade de gerar calor, regulando sua temperatura corporal por mecanismos autonômicos e comportamentais e mantendo-a dentro de limites estreitos, independentemente das variações térmicas do ambiente. O mecanismo comportamental é o mais antigo desenvolvido para a termorregulação, podendo ser encontrado em todos os vertebrados e, até, nos invertebrados. Tanto endotérmicos quanto ectotérmicos, quando colocados em um ambiente com várias opções de temperatura, apresentam uma faixa de temperaturas ambientes de preferência, que é característica da espécie. No caso dos ectotérmicos, que dependem de fontes externas de calor, o comportamento é o mecanismo termorregulador primário de que dispõem e a temperatura ambiente de preferência praticamente coincide com a temperatura corporal de preferência.

O mecanismo termorregulador comportamental é o mais eficiente que o indivíduo possui e pode ser sustentado por mais tempo que as respostas autonômicas complementares. Também é o mais econômico, uma vez que envolve a troca passiva de calor do organismo com o ambiente por ele selecionado. Isso implica na dependência das sensações de frio e calor, pois está relacionado com a procura por um ambiente quente ou frio ou com a adoção de posturas corporais (encolhidas ou estiradas) que evitam ou facilitam essa troca de calor. Na clínica, é de grande importância a observação do desconforto térmico do paciente, sendo este um sintoma bastante útil para o diagnóstico correto e, conseqüentemente, para a utilização da terapia mais apropriada.

MECANISMOS AUTONÔMICOS DA REGULAÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL

Como mencionado anteriormente, os animais endotérmicos apresentam, além das estratégias comportamentais, mecanismos termorreguladores autonômicos, regulados de maneira involuntária. Esses mecanismos permitem que o organismo evite variações da temperatura corporal numa ampla faixa de condições ambientais. Dentre os mecanismos termorreguladores autonômicos, têm-se os de ganho (produção e conservação) e os de perda de calor. Além da produção de calor pelo metabolismo basal, a termogênese pode ocorrer pelo tremor da musculatura estriada e pela produção metabólica principalmente no tecido adiposo marrom, quando existente. A conservação de calor dá-se principalmente por vasoconstrição periférica e piloereção. Já os mecanismos de perda de calor envolvem vasodilatação periférica, ofegação e sudorese. Um ser humano adulto, num ambiente frio, utiliza vasoconstrição cutânea e piloereção, para conservar calor, e termogênese metabólica e por tremor, para produzir calor. Por outro lado, num ambiente quente, a vasodilatação cutânea e a sudorese serão os principais meios de perder calor. Todos esses mecanismos são controlados pelo sistema nervoso autonômico,

e o balanço entre ganho e perda de calor determina, então, a temperatura corporal do animal.

O Conceito de Set Point Termorregulatório

O conceito de *set point* origina-se da engenharia, onde é definido como uma referência hipotética que é comparada à variável regulada. Aplicando-se esse conceito para a termorregulação, a comparação da temperatura corporal com o *set point* termorregulador (que pode ser um valor ou uma faixa de valores) gera uma mensagem de erro. Caso esse erro seja igual a zero, ou seja, caso a temperatura corporal seja igual ao *set point*, não há manifestação de mecanismos compensatórios. Porém, se o erro existir, mecanismos termorreguladores serão ativados para corrigi-lo e levar a temperatura corporal ao valor do *set point* novamente. Em outras palavras, se a temperatura corporal estiver abaixo do *set point* termorreguladores, ela será regulada através da ativação de mecanismos de ganho de calor e da inibição dos mecanismos de perda de calor. O oposto acontece para elevações na temperatura corporal acima do *set point* termorregulador (Fig. 8.1).

Por razões de simplificação didática, o modelo já descrito será adotado neste capítulo. Entretanto, é importante que o leitor tenha em mente que algumas limitações estão sendo consideradas à medida que são adquiridos novos conhecimentos sobre as funções termorreguladoras. Atualmente, sabe-se que existe uma coordenação entre as respostas de perda ou de ganho de calor; entretanto, cada uma delas parece ser controlada por um grupo independente de neurônios pré-ópticos. Além disso, cada mecanismo efetor termorregulador, autonômico ou comportamental, apresenta uma temperatura limiar de ativação específica, indicando que não existe um único *set point* para todos (ver Vias Eferentes e Mecanismos Efetores Envolvidos na Termorregulação).

Vias Sensoriais Envolvidas na Termorregulação

A regulação da temperatura corporal é dependente da habilidade do sistema nervoso de receber e integrar a informação térmica, gerando uma resposta termorreguladora apropriada. A temperatura ambiente é detectada por sensores localizados na pele, denominados termorreceptores periféricos, que são fibras aferentes do tipo C, ou seja, terminações nervosas livres de diâmetro pequeno, não mielinizadas e capazes de produzir potenciais de ação. Existem dois tipos básicos de termorreceptores periféricos: os sensíveis ao frio e os sensíveis ao calor. Os primeiros aumentam sua frequência de disparos com a redução da temperatura, e os outros elevam sua

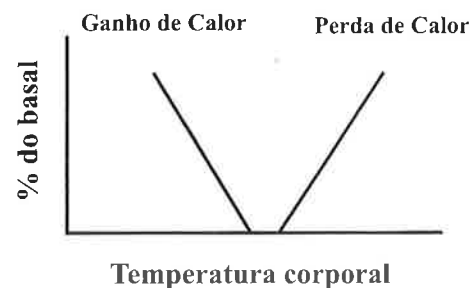


Fig. 8.1 Balanço entre mecanismos de ganho e perda de calor na determinação da temperatura corporal segundo o modelo do *set point* termorregulador.

atividade com o aumento da temperatura. Uma vez que a grande parte dos termorreceptores sensíveis ao frio e ao calor apresenta-se ativa em temperaturas ao redor de 33°C, a temperatura da pele em situações de termoneutralidade em grande parte dos mamíferos, fica evidente que ambos os tipos de termorreceptores periféricos são capazes de levar informações térmicas da periferia para o sistema nervoso central em condições fisiológicas. Os sinais oriundos dos receptores periféricos adentram o sistema nervoso central através da raiz dorsal da medula espinhal e enviam suas informações para os níveis superiores de integração térmica pelos tratos espinotalâmico e espino-hipotalâmico. Algumas dessas aferências projetam-se para o tálamo ventrobasal, de onde a informação discriminativa da temperatura cutânea atinge o córtex somatossensorial. Entretanto, essa informação discriminativa não tem validade para a regulação da temperatura corporal, para a qual são necessárias informações sobre a temperatura média de grandes áreas da pele. Nesse caso, projeções de termorreceptores periféricos de diversas áreas da pele convergem na formação reticular do tronco encefálico, de onde se projetam para a área pré-óptica do hipotálamo anterior (APO) por duas vias neuroniais principais: o feixe prosencefálico medial e o estriado periventricular.

Além dos termorreceptores periféricos, existem também os centrais, os quais detectam variações da temperatura interna do organismo. Os termorreceptores centrais são populações de neurônios localizados em diversos níveis do sistema nervoso central, incluindo a medula espinhal, a formação reticular e a própria APO. Um estudo recente demonstrou que a maioria dos termorreceptores da medula espinhal, diferentemente dos periféricos, são neurônios sensíveis ao calor (50–70% dos neurônios registrados), enquanto somente 2% deles apresentam sensibilidade ao frio. Deve-se ressaltar que os termorreceptores da medula espinhal também se projetam para a APO, levando informações sobre a temperatura corporal do animal.

A Integração dos Sinais Térmicos: o Papel da Área Pré-óptica

Desde o final do século XIX, diversos estudos, utilizando lesões e estimulações como instrumentos experimentais, demonstraram que não existe uma única região do sistema nervoso central responsável pela termorregulação. Na verdade, parece haver uma hierarquia de estruturas envolvidas nessa função, estendendo-se desde a APO até o tronco encefálico e a medula espinhal. Dessa forma, observa-se que pacientes tetraplégicos que sofreram transecção ao nível cervical da medula espinhal são capazes de manter sua temperatura corporal ao redor dos 37°C, apesar de apresentarem uma instabilidade termorreguladora quando submetidos a variações bruscas da temperatura ambiente. De forma similar, ratos cuja APO foi desconectada do restante do diencéfalo e do tronco encefálico são capazes de manter uma temperatura corporal relativamente constante dentro de uma ampla faixa de temperaturas ambientes (entre 15 e 35°C). Porém, quando o sistema nervoso central se encontra intacto, o papel termorregulador de estruturas mais rostrais, como a APO, sobressai-se em relação a estruturas mais caudais, como o tronco encefálico e a medula espinhal. Assim, a temperatura corporal parece ser regulada mais precisamente quando a APO está conectada ao diencéfalo, em particular quando há variações da temperatura ambiente. Além

disso, em situações em que a APO e o hipotálamo anterior encontram-se lesados, a febre em resposta a pirogênicos, com raras exceções, é atenuada ou abolida.

As evidências mais fortes da importância da APO na regulação da temperatura corporal provêm de estudos envolvendo estimulação térmica dessa região. Em estudos clássicos, realizados na década de 30, observou-se que o aquecimento hipotalâmico produz ofegação em gatos anestesiados e abole a termogênese e produz vasodilatação periférica em cães. Todos esses mecanismos levam a uma redução na temperatura corporal. Na década de 60, diversos estudos confirmaram, em gatos e cães, que o resfriamento da APO ativa mecanismos de ganho de calor e inibe mecanismos de perda de calor, enquanto o aquecimento dessa região induz o oposto. Também foi demonstrado que essas manipulações térmicas na APO são capazes de induzir respostas termorregulatórias comportamentais adequadas. Esses dados certamente demonstram que essa região é um importante sítio termossensível do sistema nervoso central, estando situada no topo da hierarquia neuronal para a regulação da temperatura corporal. Além disso, a APO também tem recebido destaque como uma importante estrutura termo-integradora, recebendo informações térmicas de outros sítios termossensíveis do organismo, incluindo os termorreceptores periféricos e os da medula espinhal, desempenhando assim um papel-chave no controle da temperatura corporal.

Baseado nessa evidente importância da APO na termorregulação, em 1963, realizou-se o primeiro registro eletrofisiológico dos neurônios dessa região. A partir dessa data, diversos estudos *in vivo* e *in vitro*, utilizando técnicas mais refinadas, levaram à caracterização dos neurônios da APO quanto à sua termossensibilidade. Até o presente momento, três tipos principais foram identificados: os neurônios sensíveis ao calor, os sensíveis ao frio e os insensíveis a variações da temperatura. Os neurônios sensíveis ao calor são aqueles que aumentam sua frequência de disparos (atividade elétrica) em resposta ao aumento da temperatura, apresentando sensibilidade térmica maior que $0,8 \text{ impulsos s}^{-1} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$. Eles representam cerca de 30% da população neuronal da APO, possuem atividade marcapasso e suas arborizações dendríticas dispõem-se látero-lateralmente. Essa disposição anatômica é condizente com a observação eletrofisiológica de que esses neurônios recebem aferências dos termorreceptores periféricos e da medula espinhal. Lembre-se aqui que as vias neuroniais que trazem a informação térmica para a APO caminham medial e lateralmente ao plano do terceiro ventrículo, isto é, em uma disposição látero-lateral. Os neurônios sensíveis ao frio constituem menos de 5% da população neuronal da APO. De fato, estes parecem não ser inerentemente sensíveis à queda da temperatura, mas sim sinápticamente inibidos pelos neurônios sensíveis ao calor, uma vez que perdem essa termossensibilidade ao frio quando a atividade sináptica é bloqueada. O terceiro e mais numeroso tipo neuronal encontrado na APO (cerca de 60% do total) é aquele insensível à variação da temperatura. Suas arborizações dendríticas dispõem-se dorsoventralmente, um arranjo anatômico que está de acordo com a observação eletrofisiológica de que esses neurônios recebem poucas aferências dos termorreceptores periféricos e da medula espinhal. Baseado nos conhecimentos da década de 60, da existência de neurônios pré-ópticos sensíveis ao calor e insensíveis à variação de temperatura, Hammell propôs, em 1968, um modelo neuronal para a determinação do *set point* termorregulador na APO. Estudos posteriores, investigando as interações sinápticas que ocorrem na APO, assim

como sua relação com as respostas termorreguladoras observadas, confirmaram e aperfeiçoaram o modelo inicialmente proposto. Nesse sentido, acredita-se que, na APO, os neurônios sensíveis ao calor, os quais inibem sinapticamente os sensíveis ao frio, recebem a maioria das informações térmicas aferentes. Esses neurônios (principalmente os sensíveis ao calor) projetam-se para núcleos do sistema nervoso central que controlam a atividade autonômica de órgãos termorreguladores. Em paralelo, neurônios insensíveis à variação da temperatura fazem sinapses excitatórias e inibitórias com os neurônios termossensíveis, servindo como importante referência na determinação do *set point* termorregulador.

Para que determinada resposta termorreguladora seja ativada, é necessário que ocorram certas combinações de temperaturas internas e da superfície. As taxas de contribuição relativa dessas informações variam de acordo com o efetor termorregulador, sendo, por exemplo, de 6:1 (temperatura interna: temperatura da superfície) a 20:1 para respostas de sudorese e de 3:1 a 5:1 para a produção metabólica de calor em seres humanos. Essa contribuição relativa também é dependente do tamanho corporal. Em animais de pequeno porte, como ratos e cobaias, podemos encontrar taxas que variam de 0,4:1 a 1:1, enquanto, nos animais maiores, como coelhos (3:1) e cães (4:1), observa-se uma maior dependência das informações dos sensores internos. Tal fato está estritamente relacionado à alta relação superfície-volume em animais de pequeno porte, o que resulta em uma grande representação periférica dos estímulos termorreguladores. Em animais de grande porte, a relação superfície-volume, assim como a contribuição dos receptores periféricos para a regulação da temperatura corporal, é menor.

Vias Eferentes e Mecanismos Efetores Envolvidos na Termorregulação

Por muito tempo, os estudos sobre a regulação da temperatura corporal tiveram como foco de atenção a análise dos mecanismos de termossensibilidade e o entendimento do sistema aferente da informação térmica. Apenas recentemente começaram a ser estudadas as possíveis vias eferentes da APO. Uma das constatações é que os neurônios sensíveis ao calor parecem ter uma maior influência (além de serem mais abundantes) do que os sensíveis ao frio sobre os mecanismos tanto de perda quanto de ganho de calor, estimulando os primeiros e inibindo os últimos. Além disso, como foi mencionado no item O Conceito de *Set Point* Termorregulador, esses estudos do controle dos efetores termorreguladores também têm levantado importantes questões sobre a validade do modelo do *set point* termorregulador.

TERMOGÊNESE SEM TREMOR

Todos os processos de combustão do corpo resultam em produção de calor. Desse modo, tem-se o que é chamado de termogênese obrigatória, quando o calor liberado é proveniente da taxa metabólica basal durante o repouso em condições ambientais termoneutras. Por outro lado, quando há um aumento na taxa metabólica em resposta a baixas temperaturas ambientes ou ingestão de alimento, a produção de calor resultante é dita adaptativa ou facultativa. A termogênese adaptativa mais estudada, sem a participação do tremor dos músculos esqueléticos, é a que ocorre no tecido adiposo marrom de roedores. Esse tecido está

presente não apenas nos roedores, mas também na maioria dos mamíferos recém-nascidos, incluindo humanos. Ele é distribuído em depósitos interescapulares e perirrenais.

O tecido adiposo marrom, especializado em produzir calor, é altamente vascularizado, e suas células apresentam uma elevada concentração de mitocôndrias (fatos que contribuem para a sua coloração entre o vermelho e o marrom). A termogênese nesse tecido é controlada primariamente pelo sistema nervoso simpático, através da regulação da produção de calor, nos adipócitos, por fibras noradrenérgicas, e do tônus vascular, por fibras contendo nora-drenalina e neuropeptídeo Y. Quando o tecido está ativo, ocorre um grande aumento no seu fluxo sanguíneo, sendo importante para isso a contribuição de vasodilatadores locais, como o óxido nítrico e a adenosina.

Ainda não foi determinada a via eferente exata pela qual a APO controla a atividade simpática no tecido adiposo marrom. Entretanto, sabe-se da participação de vários núcleos hipotalâmicos (destacando-se o hipotálamo ventromedial) e de regiões mesencefálicas. É provável que os neurônios pré-motores que controlam os pré-ganglionares simpáticos estejam no núcleo pálido da rafe, não podendo ser descartada a participação do núcleo principal da oliva inferior.

A produção de calor nas células do tecido adiposo marrom ocorre dentro da mitocôndria, mas é precedida de algumas etapas no citossol. Em primeiro lugar, a ativação simpática do adipócito ocorre principalmente via receptores β_3 -adrenérgicos, que são acoplados à adenilato ciclase. O AMPc produzido ativa a proteína quinase A que, por sua vez, fosforila uma lipase que degrada os triglicerídeos dos depósitos de gordura. Os ácidos graxos liberados servem como substratos para a oxidação mitocondrial. Nas células em geral, a oxidação dos substratos na cadeia respiratória resulta na produção de um gradiente de prótons H^+ através da membrana interna da mitocôndria. A presença de ADP na matriz estimula o retorno dos prótons para essa região através da ATP-sintase, resultando na formação de ATP. No caso do tecido adiposo marrom, porém, existe uma proteína na membrana interna da mitocôndria que transporta H^+ para a matriz, causando dissipação do gradiente e, assim, prevenindo a passagem dos prótons através da ATP-sintase. Como resultado, o metabolismo oxidativo é ativado levando a um aumento da taxa de produção de calor. Essa proteína é chamada de translocadora de prótons, termogenina ou proteína desacopladora de prótons (UCP). Além da UCP1, que é exclusiva no tecido adiposo marrom, outras UCPs foram encontradas em vários tecidos de diferentes espécies, incluindo plantas, com funções ainda não totalmente conhecidas. Estudos recentes demonstrando a expressão de uma UCP nos músculos esqueléticos de aves, as quais não possuem tecido adiposo marrom, indicam que essa musculatura é capaz de produzir calor independentemente do tremor. Vale mencionar, também, que músculo esquelético humano expressa UCP3, cuja função termogênica ainda é controversa.

Regulação da Termogênese sem Tremor pelo Hormônio Tireoidiano

O hormônio tireoidiano exerce um papel fundamental tanto na termogênese obrigatória quanto na adaptativa. No primeiro caso, tem-se o efeito clássico de aceleração do metabolismo basal e, no segundo, o principal alvo é o tecido adiposo marrom. Ratos com hipotireoidismo, apesar de apresentarem termogênese normal

induzida pela dieta, são incapazes de sobreviver em ambientes frios devido à reduzida capacidade de produzir calor sem tremor. Além disso, eles também não conseguem aumentar a termogênese no tecido adiposo marrom em resposta à infusão de noradrenalina.

Os dados supracitados indicam a existência de interações sinérgicas entre o sistema nervoso simpático e os hormônios tireoidianos, determinando os processos termogênicos no tecido adiposo marrom. De fato, essas interações são bastante complexas. Em relação ao T3, sua principal função parece ser estimular a síntese de UCP1. Verificou-se que, dentro de algumas horas de exposição ao frio, a noradrenalina, agindo no adipócito marrom, estimula a 5'-desiodinase tipo II, enzima responsável pela conversão do T4 local em T3, o que causa um aumento de 3 a 4 vezes na concentração desse hormônio. O T3 recém-sintetizado age em receptores nucleares para estimular a transcrição do gene da UCP1. Por outro lado, a ativação dos receptores α_1 e β_3 -adrenérgicos também pode induzir um aumento na transcrição desse gene independentemente, já que ele apresenta elementos responsivos tanto ao receptor de T3 quanto ao AMPc. Além disso, o sistema adrenérgico também sofre regulação direta do hormônio tireoidiano.

A termogênese do tecido adiposo marrom também parece sofrer influência de uma ação integrada entre os eixos tireotrópico e corticotrópico. Durante exposição ao frio, observam-se, em geral, elevações em seqüência das concentrações plasmáticas de TSH e dos hormônios tireoidianos, o que é atribuído principalmente à estimulação do núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN). Paralelamente, ocorre também aumento das concentrações do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e de glicocorticóides, provavelmente devido à maior liberação de hormônio liberador de corticotropina no PVN. Uma das ações periféricas dos glicocorticóides é estimular a síntese de catecolaminas nos gânglios simpáticos.

Foi proposto que, paralelamente ao seu papel neuroendócrino, o TRH poderia agir ainda como um neurotransmissor nos neurônios termossensíveis do sistema nervoso central em respostas rápidas e sustentadas à exposição ao frio. Demonstrou-se um efeito hipertérmico resultante da microinjeção de TRH na APO de ratos, e os neurônios pré-ópticos mostram uma grande sensibilidade a baixas doses desse mediador. Também, a administração intracerebroventricular de anticorpo anti-TRH causa hipotermia em ratos, mas a aplicação iontoforética de TRH na APO inibe a taxa de disparos dos neurônios sensíveis ao frio.

TERMOGÊNESE POR TREMOR

O tremor consiste em movimentos rítmicos involuntários dos músculos esqueléticos, em resposta à exposição ao frio, sem que haja qualquer alteração na posição do corpo. Como não há trabalho mecânico, praticamente toda a energia é liberada na forma de calor. Quase todos os músculos do corpo podem participar dessa resposta, exceto os do ouvido médio, facial, perineal e extra-ocular.

Na via eferente do controle do tremor pela APO são de grande importância a região dorsomedial do hipotálamo posterior e os neurônios da formação reticular mesencefálica dorsolateral ao núcleo rubro. Da formação reticular partem fibras, através do trato retículo-espinhal, que irão estimular os motoneurônios α controladores do movimento dos músculos esqueléticos. A medula espinhal parece conter os mecanismos básicos para que ocorram esses movimentos, pois o seu resfriamento causa tremor

de maneira similar em animais espinhalados ou não. Por outro lado, influências corticais também ocorrem, o que é evidenciado pelo fato de o tremor, mesmo sendo involuntário, poder ser inibido voluntariamente.

O sistema nervoso simpático parece exercer um controle fino do tremor, pois a ativação simpática pode causar aumentos na resistência à fadiga e na capacidade de produção de calor, por influenciar a descarga estática dos receptores de frio e o *input* sensorial dos fusos musculares. Além disso, a noradrenalina pode aumentar a sensibilidade da fibra muscular esquelética à acetilcolina.

FLUXO SANGÜÍNEO CUTÂNEO

O aumento ou a redução do fluxo sangüíneo cutâneo, especialmente nas regiões das mãos, dos pés, dos lábios, das orelhas e do nariz, podem facilitar ou dificultar a perda de calor para o ambiente, respectivamente. Exposição ao frio causa vasoconstrição cutânea, resultante da ação da noradrenalina nos receptores α_1 das arteríolas e das anastomoses arteriovenosas que abastecem o plexo venoso da pele. Por outro lado, durante a exposição ao calor, a vasodilatação nessas regiões ocorre, em grande parte, pela retirada dessa atividade vasoconstritora.

O controle do tônus vascular pela APO foi estudado principalmente em ratos. O aquecimento da APO excita neurônios da formação reticular e da substância cinzenta periaquedutal, regiões envolvidas com a vasodilatação cutânea, e inibe neurônios da área tegmentar ventral, envolvida com a vasoconstrição. Pelo menos nesses roedores, há fortes evidências de que os neurônios pré-motores que controlam a atividade simpática dos vasos da pele estão localizados nos núcleos da rafe.

PERDA EVAPORATIVA DE CALOR

A importância da perda evaporativa de calor torna-se maior à medida que a carga térmica ambiental aumenta, sendo o único meio de perder calor quando a temperatura ambiente se eleva acima da temperatura corporal. Esse resfriamento por evaporação pode ser atingido de diferentes maneiras, dependendo da espécie: sudorese, no ser humano e no boi; ofegação, no cão, no carneiro e no lagarto; salivação e lambida, no rato e no canguru, só para citar alguns exemplos.

As glândulas sudoríparas respondem ao estresse térmico através da estimulação simpática colinérgica (sua secreção é bloqueada pela atropina), embora também possuam receptores α e β -adrenérgicos. O estímulo mais potente para a indução de sudorese é o aumento da temperatura corporal, existindo, entretanto, uma modulação das temperaturas média da pele de todo o corpo e da pele local. No início, um maior número de glândulas são recrutadas e, num segundo momento, a secreção de suor por glândula se eleva, atingindo seu nível máximo.

A maioria dos estudos sobre as vias neuronais envolvidas na perda evaporativa de calor foi realizada em ratos. Quando em ambientes quentes, esses animais conseguem resfriar-se pela evaporação da saliva espalhada sobre o corpo. As vias eferentes da APO controlando a secreção salivar nas glândulas submandibular e sublingual envolvem o hipotálamo lateral e o núcleo salivar da medula oblonga. Essas glândulas são enervadas por fibras simpáticas e parassimpáticas, sendo estas últimas mais importantes para o controle da secreção induzida por estímulo térmico. É interessante notar que o aquecimento do hipotálamo posterior, e não da APO,

induz o comportamento de lambar o corpo, enquanto o aquecimento da APO causa, além do aumento da secreção salivar, um outro comportamento termorregulador, o de adotar uma postura estendida (aumentando a área de perda de calor para o ambiente). Portanto, apesar de a secreção salivar e o comportamento de lambar serem coordenados para que ocorra efetivamente o resfriamento por evaporação, esses eventos são controlados por diferentes vias neuronais.

VARIAÇÃO CIRCADIANA DA TEMPERATURA CORPORAL: PAPEL DOS NÚCLEOS SUPRAQUIASMÁTICOS (NSQ) E DA MELATONINA

A variação diária (circadiana) da temperatura corporal é um fato conhecido há muito tempo. Em 1906, Simpson e Galbraith demonstraram que macacos *Rhesus* apresentam ciclos circadianos de temperatura corporal caracterizados por elevações no período diurno e quedas durante a noite. Em seres humanos, sob condições naturais de iluminação e interação social, com despertar às 7h da manhã e adormecer às 11h da noite, a temperatura corporal também é menor no período noturno (em torno de 36,5°C). Esse valor eleva-se cerca de 3 horas após o despertar, atingindo um pico de 37,5°C por volta das 8h da noite, quando começa a cair até voltar aos 36,5°C. Esse é um padrão geral e pode apresentar variações dependendo do indivíduo e da população considerada.

É interessante notar que os ciclos de temperatura corporal seguem o mesmo padrão dos ciclos de atividade e repouso: os maiores valores de temperatura coincidem com o período de atividade. Isso quer dizer que animais de hábitos diurnos, como o macaco e o ser humano, têm seus picos de temperatura corporal durante o dia, e animais noturnos, como o rato e o *hamster*, à noite. Esse ritmo circadiano está associado a oscilações acentuadas no metabolismo, na condutância térmica e na perda de calor, refletindo a modulação dos efetores termorreguladores autonômicos. A termorregulação comportamental também é afetada pelo ciclo claro/escuro. Entretanto, a temperatura ambiente de preferência segue um ritmo oposto, sendo menor nos períodos de atividade, o que talvez esteja relacionado à prevenção de elevações excessivas na temperatura corporal.

Nos mamíferos, acredita-se que os núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo (NSQ) sejam o sítio anatômico do principal oscilador circadiano das diversas funções do organismo. Um estudo bastante interessante foi realizado em *hamsters*, demonstrando a perda da periodicidade circadiana da atividade motora após lesão eletrolítica dos NSQ. Nesse mesmo estudo, tecido de NSQ de *hamsters* mutantes, com ciclo circadiano de 20 horas, foi transplantado para o encéfalo dos animais lesados, os quais passaram a apresentar a ritmicidade do doador (20 horas) em vez da original, de 24 horas. É importante destacar que esse ritmo circadiano tem origem endógena, já que é observado mesmo em condições de luminosidade constante, embora com um período um pouco maior ou menor do que 24 horas. Na verdade, os ciclos ambientais funcionam como sincronizadores dos ritmos gerados pelo oscilador endógeno.

Sabe-se que os NSQ enviam projeções para várias regiões hipotalâmicas, incluindo a APO e núcleos reguladores da atividade simpática, podendo assim estar envolvidos na regulação das

oscilações circadianas da temperatura corporal. De fato, a maioria dos estudos sobre lesão dos NSQ demonstra que esse ritmo da temperatura é abolido ou atenuado, embora existam alguns dados contraditórios. Verificou-se, em *hamsters* e ratos, que lesão dos NSQ abole o ritmo circadiano, sem alterar o valor médio da temperatura corporal, enquanto lesão da APO, ao contrário, causa aumento da amplitude das oscilações diárias. Esses resultados sugerem que os NSQ, e não a APO, têm função na regulação circadiana da temperatura corporal. Na verdade, a APO parece ter um efeito atenuador desse ritmo.

Como já foi dito aqui, os ciclos ambientais modulam os ritmos endógenos, sendo a variação entre períodos de luz e escuridão um dos principais sincronizadores. Nesse sentido, a melatonina é um importante hormônio regulador de diversas funções – tais como sono, reprodução, humor, inflamação – e que apresenta picos de produção à noite, sendo, por isso, chamada de hormônio da escuridão. Existe, portanto, uma oscilação diária da síntese e da liberação de melatonina pela glândula pineal, sendo elevadas durante a noite e reduzidas durante o dia, tanto em animais de hábitos noturnos quanto diurnos. Assim, o comprimento do fotoperíodo pode ser traduzido em um sinal hormonal, que é a secreção da melatonina, cuja variação ao longo do ano constitui um importante indicador da fase sazonal do ciclo ambiental (de grande relevância para a reprodução em vários animais).

Em peixes, anfíbios e répteis, a glândula pineal apresenta fotorreceptores e funciona também como um oscilador circadiano dos ritmos biológicos. Nos mamíferos, por outro lado, apenas a retina é reconhecida como um órgão fotorreceptor e a glândula pineal é tipicamente endócrina. Nesse caso, devem existir conexões neuronais entre essas duas regiões para que a ausência de luz seja traduzida em secreção de melatonina. De fato, essas conexões já estão bem definidas e a participação dos NSQ é fundamental. A informação luminosa ambiental é captada pelos fotorreceptores da retina e transmitida aos NSQ diretamente, via trato retino-hipotalâmico, ou indiretamente, via trato genículo-hipotalâmico. Os NSQ integram esses sinais e os enviam para outros núcleos do hipotálamo, cujos neurônios projetam-se para a coluna intermédio-lateral da medula espinhal. Aí se originam as conexões pré-ganglionares que chegam aos gânglios cervicais superiores, de onde partem fibras pós-ganglionares noradrenérgicas que regulam a síntese de melatonina na glândula pineal, principalmente via receptores β_1 -adrenérgicos. A exposição de um animal à luz mantém inibida essa via, enquanto a interrupção do estímulo luminoso produz uma imediata ativação neuronal. Vale destacar que existe uma regulação recíproca entre os NSQ e a glândula pineal, isto é, a melatonina produzida também interfere com a atividade do oscilador biológico.

Vários estudos demonstram que a melatonina também influencia o sistema termorregulador, apesar do fato de que a pinealectomia não tem efeito sobre o ritmo circadiano da temperatura corporal de ratos e *hamsters* siberianos. Em humanos, a melatonina exógena administrada via oral inibe o aumento cíclico da temperatura corporal durante o dia. Em ratos, a administração sistêmica desse hormônio provoca alterações importantes no tecido adiposo marrom, tais como aumentos no número de mitocôndrias e na quantidade total de proteínas mitocondriais e de UCP1, implicando um aumento da sua capacidade termogênica. Também em ratos, *hamsters* e cangurus, a exposição a ciclos circadianos de curto fotoperíodo ou implantação subcutânea de melatonina durante a