

## CAPÍTULO

## 22

# Termorregulação

Luiz Guilherme de Siqueira Branco

**Temperatura corporal, 1****Medida da temperatura corporal, 1**

- Cavidade oral, 2
- Temperatura timpânica, 2
- Temperatura axilar, 2
- Temperatura da artéria temporal, 2
- Temperatura retal, 2

**Importância do controle da temperatura corporal, 2****Mecanismos para termorregulação, 2****Set point termorregulatório, 3****Vias sensoriais da termorregulação (aferências), 3****Integração, 3****Efetores termorregulatórios, 4**

- Termogênese sem tremor, 4

## Termogênese por tremor, 4

- Fluxo sanguíneo cutâneo, 5
- Perda evaporativa de calor, 5
- Piloereção, 5

**Termorregulação e ritmo circadiano, 5****Cinco estados térmicos, 6**

- Eutermia, 6
- Hipertermia, 6
- Hipotermia, 6
- Febre, 7
- Antipiréticos endógenos, 7
- Anapirexia, 7

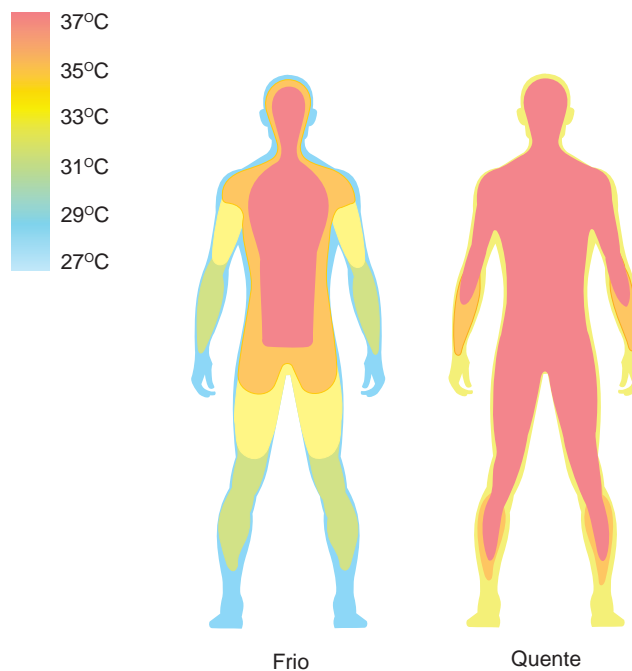
**Conclusão, 7**

## Temperatura corporal

A regulação da temperatura corporal é uma das inúmeras funções inter-relacionadas essenciais para a manutenção da homeostase que são controladas pelo sistema nervoso central (SNC). Assim como a maioria dos mamíferos, controlamos a produção e a perda de calor, de modo que a temperatura corporal interna ( $T_c$ ) permanece relativamente constante, apesar de variações amplas da temperatura ambiente (Figura 22.1). Esta capacidade de sentir e regular a  $T_c$  é uma característica fundamental para a sobrevivência humana, pois desvios de mais ou menos de  $3,5^\circ\text{C}$  na  $T_c$ , a partir da temperatura de repouso de  $37^\circ\text{C}$ , podem representar séria ameaça ao indivíduo. O controle da  $T_c$  depende de estruturas hipotalâmicas que integram impulsos nervosos aferentes de termorreceptores centrais (localizados no próprio SNC) e periféricos, determinando o grau de atividade dos efetores termorregulatórios. O conhecimento sobre esse sistema de controle sedimentou-se a partir de evidências experimentais obtidas ao longo de mais de 200 anos (Quadro 22.1).

## Medida da temperatura corporal

A medida da  $T_c$  pode parecer simples, mas várias questões podem afetar a precisão da leitura, incluindo-se o local de medição e a confiabilidade da técnica. O profissional da saúde deve



**Figura 22.1** Enquanto nas extremidades pode haver variação da temperatura, principalmente em ambientes frios, a temperatura corporal interna ( $T_c$ ) permanece constante (estado de eutermia).

### Quadro 22.1 Histórico.

Com o surgimento dos termômetros de mercúrio, iniciou-se a produção de conhecimento especificamente relacionado ao estudo quantitativo da termorregulação. Por volta de 1798, James Currie usava esses termômetros para traçar o diagnóstico e o prognóstico em seus estudos clínicos, envolvendo a febre e os efeitos da imersão em água fria. Porém, a utilização da termometria na prática clínica tornou-se mais difundida somente 70 anos depois, após a publicação do Manual de Wunderlich. Wunderlich tentou relacionar a natureza de variações da Tc com doenças específicas.

Depois do termômetro, calorímetros passaram a ser utilizados para o estudo da manutenção da Tc durante eutermia e febre (estudos de Du Bois, publicados em 1936), quando as novas evidências experimentais indicavam a existência de um controle central da Tc. James Currie já acreditava que a Tc era regulada ativamente, mas não havia evidências sobre a localização do tecido responsável por esse controle. Somente no final do século 19, Ott relatou que secções do tronco cerebral (envolvendo o corpo estriado) afetavam a termorregulação. Mais tarde (1939), evidências apontaram o hipotálamo como a região hierarquicamente mais importante para o controle da Tc, conforme os estudos de Ranson e Magoun, que lesaram ou aqueceram pequenas porções do SNC, localizando estruturas importantes para a termorregulação. Essa noção permanece até hoje.

Mais recentemente, técnicas envolvendo equipamentos sofisticados aliados a estratégias neurofisiológicas permitiram o aumento exponencial do conhecimento sobre os mecanismos básicos da termorregulação.

entender as vantagens e desvantagens associadas ao método escolhido e explicar o procedimento ao paciente.

Na verdade, medidas da Tc propriamente ditas podem ser obtidas por meio de técnicas invasivas, como a colocação de uma sonda de temperatura no esôfago, na artéria pulmonar ou na bexiga urinária. Obviamente, tal procedimento não é prático nem necessário, sendo utilizado somente em pacientes criticamente doentes. Locais não invasivos, como cavidade oral, conduto auditivo externo, axila, artéria temporal (testa) e reto, são acessíveis e fornecem uma estimativa da Tc aceitável. Mesmo assim, pode haver discrepâncias entre valores de Tc obtidos em diferentes locais. Os profissionais devem, portanto, estar cientes das limitações de cada método, para usá-lo de forma a garantir a segurança do paciente.

## Cavidade oral

A temperatura da cavidade oral é considerada confiável quando o termômetro é colocado posteriormente no bolso sublingual. Nesse local, próximo à artéria sublingual, a temperatura local acompanha, de modo fidedigno, as alterações da Tc. Por outro lado, deve-se evitar a região mais anterior, imediatamente posterior aos incisivos inferiores, uma vez que a temperatura nesse local pode ser substancialmente inferior à Tc.

## Temperatura timpânica

O termômetro timpânico é sensível às emissões de infravermelho da membrana timpânica, captadas por uma sonda posicionada no canal auditivo externo. Esse método é rápido (menos de 1 minuto), minimamente invasivo e de fácil execução. A principal vantagem do método está relacionada à capacidade de medida de flutuações rápidas da Tc. Por outro lado, há limitações do método, como o fato de a cera de ouvido reduzir a precisão das leituras; por isso, recomenda-se que o ouvido seja inspecionado antes da medição.

## Temperatura axilar

A temperatura é medida colocando-se o termômetro na posição central da axila, com o braço aduzido junto à parede torácica.

Apesar da existência de alguns argumentos indicando que a temperatura axilar pode ser afetada pela temperatura ambiente e pela transpiração, a medida da temperatura nesse local é tida como confiável para se estimar a Tc.

## Temperatura da artéria temporal

O termômetro para a artéria temporal (*temporal artery thermometer*) fornece medidas rapidamente, por meio da detecção das emissões de infravermelho que irradiam da pele. Há evidências, porém, que indicam que, durante uma infecção, os valores de temperatura obtidos com esse método podem ser subestimados em relação aos da Tc.

## Temperatura retal

A temperatura retal é tida como um método bastante preciso para a medida da Tc. Por outro lado, sua obtenção é mais demorada e pode ser considerada desfavorável para alguns pacientes.

## Importância do controle da temperatura corporal

Sedimentada a noção da importância da medida da Tc, originalmente realizada por James Currie no final do século 18, monitora-se a Tc juntamente com as frequências cardíaca e respiratória (sinais vitais), em pacientes hospitalizados, até hoje. Para os profissionais da saúde, alterações da Tc representam informações valiosas, podendo indicar o desenvolvimento de infecções (febre moderada) ou quadros de emergência médica (febre muito alta ou hipotermia), por exemplo.

Também é fundamental a manutenção da Tc em relação aos aspectos bioquímicos e fisiológicos. Como a estrutura das proteínas é influenciada pela temperatura, torna-se evidente que a atividade das enzimas, a contratilidade muscular, a interação hormônio-receptor e a atividade neuronal são fortemente influenciadas pela Tc. Nesse cenário, destaca-se ainda a resposta imune, que pode ser favorecida por um aumento finamente regulado da Tc (febre).

## Mecanismos para termorregulação

O comportamento é o meio mais eficiente para o processo de termorregulação do indivíduo, por ser energeticamente mais econômico, envolvendo a troca passiva de calor do organismo com o meio. Para tanto, são necessárias as sensações de frio e calor, que desencadeiam a procura por ambientes quentes ou frios, ou ainda a adoção de posturas que reduzem ou aumentam a troca de calor. Apesar disso, as respostas autonômicas complementares são as mais estudadas. Por meio dos mecanismos termorregulatórios autonômicos, regulados involuntariamente, o organismo ajusta o ganho (produção e conservação) e a perda de calor.

A produção de calor (termogênese) ocorre pelo **metabolismo basal** (quantidade mínima de energia necessária para manter as funções vitais do corpo, como respiração e circulação,

durante o jejum e em repouso, medida como calor produzido em quilocalorias por metro quadrado de superfície corporal por hora); pelo **tremor muscular**; e pelo **tecido adiposo marrom**. A conservação de calor ocorre por **vasoconstrição periférica** e **piloereção**. Por fim, os mecanismos de perda de calor ocorrem por **vasodilatação periférica**, **ofegação** e **sudorese**.

Desse modo, um indivíduo exposto ao frio conserva calor por meio de vasoconstrição cutânea e piloereção, além de produzir calor por meio do tremor e da ativação do tecido adiposo marrom. Em um ambiente quente, tem-se a ativação dos mecanismos de perda de calor: vasodilatação cutânea e sudorese. Regulados pelo sistema nervoso autonômico, esses mecanismos ajustam o balanço entre ganho e perda de calor, determinando a  $T_c$ .

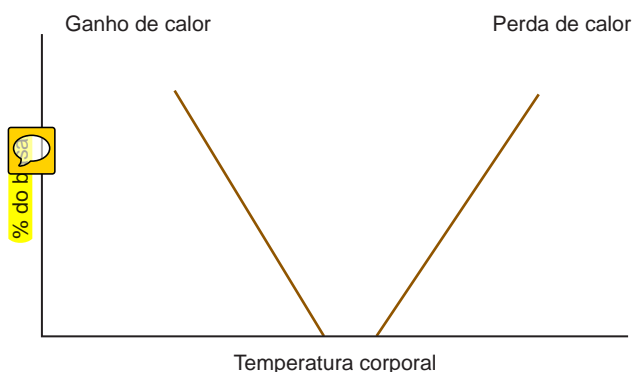
## Set point termorregulatório

Usado originalmente pela engenharia, o *set point* é definido como uma referência que é comparada à variável regulada. Na termorregulação, a  $T_c$  seria comparada ao *set point* termorregulatório, gerando ou não mensagens de erro. Quando da ausência de erro, a  $T_c$  é igual ao *set point*, não havendo ativação de mecanismos compensatórios. Por outro lado, existindo o erro, a ativação de mecanismos termorregulatórios específicos irá corrigi-lo, e a  $T_c$  será levada ao *set point*. Valores de  $T_c$  abaixo do *set point* termorregulatório ativam mecanismos de ganho de calor e inibem mecanismos de perda de calor. O oposto ocorre com valores de  $T_c$  acima do *set point* termorregulatório (Figura 22.2).

## Vias sensoriais da termorregulação (aferências)

Como mencionado anteriormente, a termorregulação depende do sistema nervoso para receber e integrar informações térmicas, elaborando respostas termorregulatórias apropriadas. Influenciada pela temperatura ambiente, a temperatura da pele é detectada por sensores denominados **termorreceptores periféricos**, que são fibras aferentes do tipo C (terminações nervosas livres, não mielinizadas). A frequência de geração de potenciais de ação é alterada pela temperatura.

Os mecanismos moleculares envolvidos na percepção da temperatura cutânea têm sido amplamente estudados, e pesquisas recentes sugerem que a família de canais de receptores



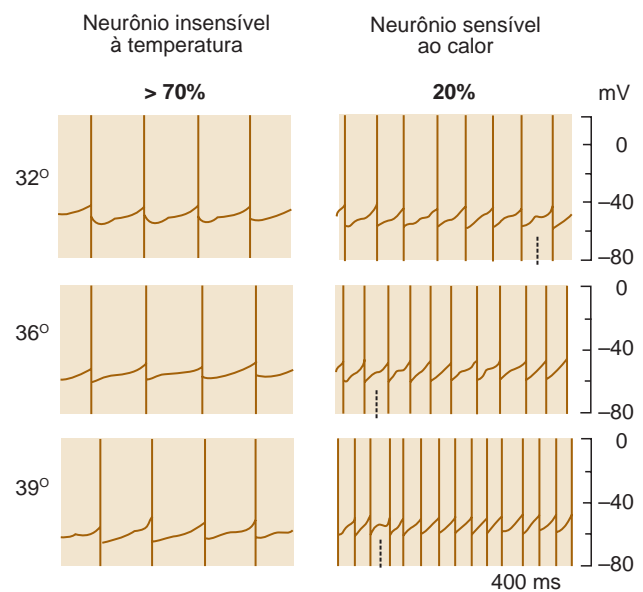
**Figura 22.2** Set point termorregulatório determinando o balanço entre mecanismos de ganho e perda de calor, regulando, assim, a temperatura corporal. (Modificada de Antunes-Rodrigues, 2005.)

transientes de potencial (TRP) medeia e é responsável pela transdução da sensação térmica em uma ampla faixa fisiológica de temperaturas da pele. Os pós-potenciais gerados entram no SNC por meio da raiz dorsal da medula espinal, decussam e seguem pelos tratos espinotalâmico e espino-hipotalâmico (ver Figura 12.12, no Capítulo 12). Parte dessas aferências projetam-se para o tálamo ventrobasal e o córtex somatossensorial, tornando-se possível a discriminação da sensação da temperatura cutânea.

Entretanto, essa capacidade discriminativa não tem efeito para a termorregulação, para a qual são necessárias as projeções dos termorreceptores periféricos que convergem para a formação reticular do tronco encefálico e se projetam para a área pré-óptica (APO) do hipotálamo anterior por meio de duas vias neuronais principais: o feixe prosencefálico medial e o estriado periventricular. Como já mencionado, somam-se aos termorreceptores periféricos os termorreceptores centrais, que detectam variações da  $T_c$  do organismo. Esses termorreceptores são neurônios localizados em diversas regiões do SNC, incluindo a medula espinal, a formação reticular e a própria APO, como ilustrado na Figura 22.3.

## Integração

Desde o final do século 19, evidências experimentais acumuladas a partir de estudos utilizando lesões e estimulações indicam que há várias regiões no SNC responsáveis pela termorregulação, e que há uma hierarquia na função dessas regiões, partindo-se da APO, passando pelo tronco encefálico até a medula espinal. De modo consistente com essa noção, pacientes tetraplégicos (com transecção ao nível cervical da medula espinal) são capazes de manter sua eutermia (ao redor dos 37°C), mas apresentam maior variação da  $T_c$  quando submetidos a mudanças agudas da temperatura ambiente. Por outro lado, com o SNC intacto, regiões mais rostrais (como a APO) têm papel predominante em relação a estruturas mais



**Figura 22.3** Efeito da temperatura sobre a frequência de disparo de um neurônio insensível à temperatura (à esquerda) e um neurônio sensível ao calor (à direita), registrado a partir de fatias contendo a área pré-óptica (APO) de ratos. Mais de 70% dos neurônios dessa região são insensíveis à temperatura, e aproximadamente 20% são sensíveis ao calor. (Modificada de Griffin et al., 1996.)

caudais (como o tronco encefálico e a medula espinal). Como esperado, em casos de lesão da APO, a febre frente aos pirogênicos é atenuada ou até mesmo abolida.

Um passo adicional importante para a compreensão dos mecanismos neurofisiológicos responsáveis pela termorregulação depois dos estudos clássicos realizados na década de 1930 foi dado no início da década de 1960, quando os primeiros registros eletrofisiológicos de neurônios da APO foram obtidos. Caracterizaram-se três tipos de células: **neurônios sensíveis ao calor** que apresentam aumento da frequência de disparos com a elevação da temperatura; **sensíveis ao frio**; e **insensíveis a variações da temperatura**. Os neurônios sensíveis ao calor representam aproximadamente 30% das células da APO, possuem atividade marca-passo e apresentam arborizações dendríticas laterolaterais, o que favorece o recebimento de aferências dos termorreceptores centrais (da medula espinal) e periféricos (cutâneos). Os neurônios sensíveis ao frio, que representam menos de 5% das células da APO, parecem, na verdade, não apresentar sensibilidade inerente à queda da temperatura, mas parecem ser inibidos por potenciais pós-sinápticos inibitórios provenientes dos neurônios sensíveis ao calor. A evidência experimental que dá suporte a essa afirmação é que eles deixam de apresentar variação da sensibilidade ao frio quando a atividade sináptica é bloqueada. O terceiro e mais abundante tipo neuronal da APO (cerca de 60 % do total das células) é insensível à variação da temperatura, e suas arborizações dendríticas projetam-se dorsoventralmente, indicando que esses neurônios recebem poucas aferências dos termorreceptores periféricos e da medula espinal.

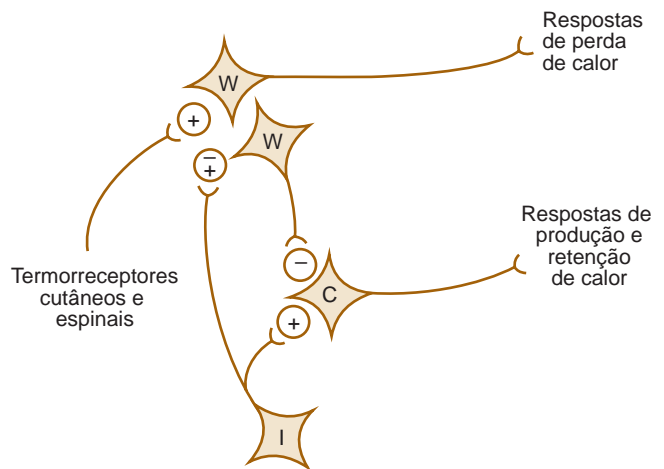
O modelo mais aceito para a determinação do *set point* termorregulatório na APO pressupõe que os neurônios sensíveis ao calor inibem aqueles sensíveis ao frio e que estes recebem as aferências termorregulatórias. Esses neurônios sensíveis ao calor projetam-se para outras regiões do SNC responsáveis pela atividade autonômica sobre os efetores termorregulatórios. Simultaneamente, neurônios insensíveis à variação da temperatura fariam sinapses (excitatórias e inibitórias) com os neurônios termossensíveis, servindo como referência do *set point* termorregulatório. O esquema da Figura 22.4 ilustra esse modelo.

## Efetores termorregulatórios

Os efetores que regulam a quantidade de calor produzido e trocado com o meio serão apresentados a seguir.

### Termogênese sem tremor

Todo processo corporal de combustão produz calor. A chamada **termogênese obrigatória** resulta da taxa metabólica basal, mesmo que em repouso e em condições ambientais termoneutras. Quando há exposição a temperaturas ambientes baixas ou ingestão de alimentos, por exemplo, há um aumento na taxa metabólica, tendo lugar a **termogênese adaptativa** ou **facultativa**. Esta vem sendo bastante estudada por meio de experimentos sobre o tecido adiposo marrom, que é encontrado principalmente no espaço interescapular. Esse tecido é especializado em gerar calor em suas células, que apresentam elevada concentração de mitocôndrias, o que acaba determinando sua coloração. Essas organelas são essenciais na produção de calor, que se dá a partir da ativação simpática, pela ativação de receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos acoplados à adenilato ciclase. O segundo mensageiro, AMPc, ativa a proteína quina-



**Figura 22.4** Em relação à sensibilidade térmica, há três tipos de neurônios na área pré-óptica (APO). Os neurônios sensíveis ao calor (W) apresentam aumento de suas taxas de disparo com a elevação da temperatura local e controlam as respostas de perda de calor. Também inibem sinapticamente neurônios sensíveis ao frio (C), que apresentam aumento de suas taxas de disparo quando da redução da temperatura local. Os neurônios C são responsáveis pela produção e retenção de calor. Neurônios independentes da temperatura (I) não têm a taxa de disparo alterada pela temperatura local e servem como referência à “entrada” sináptica dos neurônios W, que recebem as aferências de termorreceptores centrais (da coluna vertebral) e periféricos. (Modificada de Boulant, 2000.)

se A, que fosforila uma lipase responsável por degradar triglicerídeos dos depósitos de gordura. Uma vez liberados, esses ácidos graxos são utilizados como substratos para a oxidação mitocondrial.

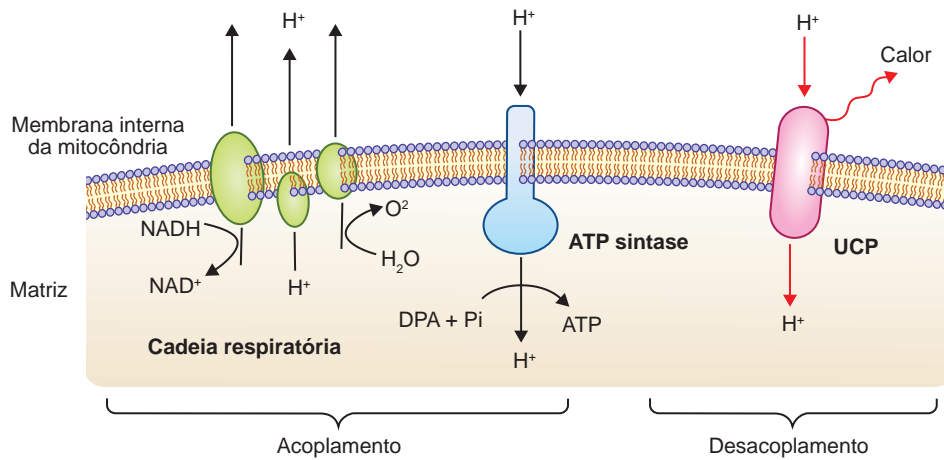
Em células em geral, segundo a hipótese quimiosmótica de Mitchell, a síntese de trifosfato de adenosina (ATP) pela fosforilação oxidativa ocorre a partir da oxidação dos substratos na cadeia respiratória, que resulta na produção de um gradiente de prótons (ions  $H^+$ ) através da membrana interna da mitocôndria. A síntese de ATP decorre do fluxo de prótons através da enzima ATP sintase. Por outro lado, no tecido adiposo marrom, há uma proteína chamada de translocadora de prótons, termogenina ou proteína desacopladora de prótons (UCP) na membrana interna da mitocôndria, que permite o fluxo de prótons para a matriz, causando dissipação do gradiente com conseqüente geração de calor (Figura 22.5).

A termogênese no tecido adiposo marrom é controlada primariamente pelo sistema nervoso simpático, por meio de fibras noradrenérgicas contendo, além da norepinefrina, o neuropeptídeo Y. Além do calor gerado, quando o tecido é ativado, ocorre um aumento da perfusão sanguínea, distribuindo-se, assim, o calor gerado.

### Termogênese por tremor

Frente à exposição ao frio, os músculos esqueléticos apresentam pequenos movimentos rítmicos involuntários, que, gastando energia, geram calor, mas não trabalho. Essencialmente, todos os nossos músculos podem provocar tremor, com exceção dos músculos da orelha média, facial, perineal e extraocular.

O controle do tremor parte do hipotálamo, que possui projeções da sua região dorsomedial até a formação reticular, onde fibras estimulam os motoneurônios  $\alpha$ , que controlam o movimento dos músculos esqueléticos por meio do trato reticuloespinal.



**Figura 22.5** A UCP, também conhecida como termogenina, é uma proteína integral de desacoplamento encontrada na membrana interna da mitocôndria do tecido adiposo marrom. Essa proteína tem um papel importante em recém-nascidos e mesmo em adultos expostos ao frio, sendo capaz de gerar calor. Através da UCP, prótons podem reentrar na matriz mitocondrial a partir do espaço intermembranar, em vez de atravessar pela ATP sintase. O resultado é um aumento efetivo da temperatura, em vez de produção de ATP.

Apesar de a termogênese por tremor ser reconhecida como um mecanismo essencial tanto frente ao frio como durante a febre (principalmente na fase de efervescência), os mecanismos neurais e os circuitos que controlam os tremores são quase inteiramente desconhecidos. Porém, é seguro afirmar que as contrações musculares do tremor resultam da atividade rítmica e intensa daqueles neurônios  $\alpha$  que inervam as fibras musculares esqueléticas.

### Fluxo sanguíneo cutâneo

A elevação ou a redução da perfusão sanguínea de regiões como mãos, pés, lábios, nariz etc. pode aumentar ou diminuir a troca de calor com o ambiente. Em geral, a exposição ao frio causa vasoconstrição cutânea, mediada pela norepinefrina atuando em receptores  $\alpha_1$  das arteríolas e das anastomoses arteriovenosas que abastecem o plexo venoso da pele. Já a exposição ao calor causa vasodilatação.

O controle da perfusão cutânea também é mediado pela APO. Em estudos com ratos, foi demonstrado que o aquecimento da APO causa aumento da atividade de neurônios na formação reticular e na substância cinzenta periaquedutal (regiões envolvidas com a vasodilatação cutânea), além de inibição de neurônios da área tegmentar ventral (região envolvida com a vasoconstrição cutânea).

### Perda evaporativa de calor

Quanto maior a temperatura do ambiente, mais importante será a perda evaporativa de calor. De fato, quando a temperatura ambiente é maior que a temperatura corporal, o único modo de perder calor é por meio da evaporação.

Seres humanos perdem calor pela sudorese. Em outras espécies, porém, há diferentes estratégias: ofegação em cães, carneiros e lagartos; e salivação em ratos, por exemplo.

Nossas glândulas sudoríparas são estimuladas pela ativação do simpático colinérgico, embora também possuam receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos. A secreção de suor pode ser inibida pela atropina.

Ratos expostos a temperatura ambiente elevada resfriam-se pela evaporação de sua saliva espalhada sobre o corpo. A se-

creção salivar é controlada pelo hipotálamo, por meio do sistema nervoso simpático. As glândulas salivares são inervadas por fibras simpáticas e parassimpáticas.

### Piloereção

Piloereção é uma resposta ao frio bastante eficiente na conservação de calor, em animais ricos em pelos ou penas, servindo para aumentar a camada de isolamento do ar em torno do corpo. A piloereção acontece quando pequenos músculos na base de cada pelo, conhecidos como músculos eretores de pelos, contraem, deixando o pelo ereto. O reflexo é iniciado pelo sistema nervoso simpático, responsável pelo controle de vários outros efetores termorregulatórios. Nos humanos, a piloereção frente ao frio é considerada uma característica vestigial da evolução.

### Termorregulação e ritmo circadiano

Em geral, humanos expostos a luz natural e sono regular apresentam valores de T<sub>c</sub> menores durante a madrugada (em torno de 36,5°C) e maiores no início da noite (atingindo um pico de aproximadamente 37,5°C por volta das 20h). É interessante notar que nossa temperatura ambiente de preferência apresenta um padrão oposto às variações da T<sub>c</sub>, sendo menor nos períodos de atividade (prevenindo elevações excessivas da T<sub>c</sub>), enquanto buscamos ambientes mais aquecidos para o repouso.

Esse controle é mediado pelos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo (NSQs), que enviam projeções para várias outras regiões hipotalâmicas, incluindo a APO. Fora os NSQs, a glândula pineal funciona também como um oscilador circadiano dos ritmos biológicos, secretando a melatonina (um hormônio que apresenta seu pico de produção à noite, regulando diversas funções, além do sono). Nossa retina recebe a informação luminosa do ambiente e gera sinais transmitidos aos NSQs, diretamente via trato retino-hipotalâmico, ou indiretamente via trato genículo-hipotalâmico. Existe ainda uma regulação recíproca entre os NSQs e a glândula pineal, sendo que a melatonina produzida também interfere na atividade do oscilador biológico.

## Cinco estados térmicos

A partir do modelo do *set point* termorregulatório, cinco estados térmicos foram descritos: eutermia, hipotermia, hipotermia, febre e anapirexia.

### Eutermia

A eutermia é observada quando os valores do *set point* e da temperatura corporal coincidem. Esse estado pode ser mantido mesmo quando a temperatura ambiente apresenta ampla variação além da zona termoneutra (faixa de temperaturas ambientes em que o organismo não necessita gastar energia além do seu metabolismo basal para manter a temperatura corporal constante – para um humano adulto nu, essa faixa de neutralidade é de 28 a 30°C).

### Hipertermia

A hipertermia ocorre por falha ou exaustão dos mecanismos termorregulatórios de perda de calor, que, em princípio, deveriam evitar que a  $T_c$  se elevasse acima do valor de eutermia. Em geral, nos casos de hipertermia, há uma sobrecarga de calor ambiental ou metabólica. Essa é uma situação potencialmente bastante séria, podendo ser acompanhada de sinais e sintomas como edema dos membros inferiores, tontura, síncope, dor de cabeça, vômito e diarreia. Nos casos mais graves, tem-se o chamado *heat stroke*, que se caracteriza por um colapso dos mecanismos termorregulatórios, com aumento abrupto da  $T_c$  acima dos 39°C. Relacionado ao *heat stroke* destaca-se a importância do fluxo sanguíneo na superfície corporal excessivamente aumentado, que pode comprometer a perfusão de outros tecidos.

O estado de hipertermia descrito difere da **hipertermia maligna**, que é uma doença hereditária autossômica dominante rara, mas que pode ser fatal. O distúrbio envolve grave alteração metabólica do músculo esquelético (envolvendo íons  $Ca^{++}$ ) em indivíduos suscetíveis e expostos a agentes desencadeantes, como anestésicos voláteis ou relaxantes musculares. Portanto, essa doença é importante na atuação profissional dos anestesiólogos.

### Hipotermia

A hipotermia pode ser branda (quando a  $T_c$  gira em torno de 34 a 35°C), moderada (de 30 a 34°C) ou grave (abaixo dos 30°C). De modo semelhante à hipertermia, a hipotermia resulta da falha ou exaustão nos mecanismos termorregulatórios na manutenção da eutermia, em casos de distúrbios metabólicos (hipotireoidismo, hipoglicemia, desnutrição), alterações do SNC (principalmente no hipotálamo), efeito de drogas ilícitas, abuso de bebidas alcoólicas ou exposição ao frio (ar ou água – ver Quadro 22.2).

O indivíduo hipotérmico apresenta depressão das funções mentais (a princípio, apatia, que pode evoluir para letargia e coma, quando a  $T_c$  atinge 28 a 30°C). Durante a hipotermia, há uma redução na velocidade de condução dos impulsos nervosos, que se traduz em coordenação motora reduzida, tropeços, confusão na fala, irracionalidade, amnésia, dilatação da pupila, decréscimo na frequência respiratória e pulso arterial fraco e irregular (sinais e sintomas da hipotermia). Em casos

#### Quadro 22.2 Situação especial | Indivíduo perdido no Alasca, sujeito à hipotermia causada por exposição ao frio.

Este tipo de hipotermia é uma emergência médica caracterizada por uma  $T_c$  abaixo de 35°C. Ocorre quando o corpo perde mais calor do que sua capacidade de produzi-lo, resultando na redução da  $T_c$ . Esta é uma situação perigosa, pois, quando a  $T_c$  cai, há alterações importantes, como a redução da excitabilidade de células nervosas e cardíacas, por exemplo. Se não tratada, a hipotermia pode eventualmente levar a parada cardiorrespiratória e morte. Pessoas com hipotermia também são vulneráveis a certas lesões por congelamento (principalmente nas extremidades), com consequente morte do tecido, resultante da interrupção do fluxo sanguíneo (gangrena).

Em geral, a hipotermia é causada por exposição ao frio (casos de pessoas perdidas em regiões frias são frequentemente divulgados pela mídia) ou imersão do corpo em água fria (casos de naufragos em águas geladas). A perda de calor do corpo ocorre por: (1) calor irradiado, principalmente de superfícies corporais desprotegidas; (2) contato direto com meios frios, como a água ou mesmo o chão, aumentando a transferência de calor do corpo para fora dele (vale lembrar que a água acelera a transferência de calor quando do uso de roupas molhadas, por exemplo); e (3) pelo vento, que remove o calor do corpo por meio da redução da camada de ar quente na superfície da pele.

Em relação aos sintomas, o tremor é provavelmente o primeiro sinal de que a  $T_c$  começa cair. Além dele, os sinais e sintomas de hipotermia branda podem incluir: tontura, fome, náuseas, taquipneia, taquicardia, dificuldade para falar, confusão mental, falta de coordenação motora e fadiga. Por outro lado, durante a hipotermia moderada a grave, à medida que a  $T_c$  cai, os sinais e sintomas podem incluir: falta grave de coordenação, fala arrastada, confusão mental, tomadas de decisões erradas (como retirar as “roupas quentes”), sonolência, falta de preocupação com a situação, perda progressiva da consciência, pulso fraco, e respiração lenta e superficial. Essas características, somadas ao fato de os sintomas da hipotermia geralmente se instalarem gradualmente, podem levar a comportamentos de risco.

Vale a pena ressaltar que a hipotermia nem sempre é o resultado da exposição a temperaturas ambientes extremamente baixas. Pessoas idosas podem desenvolver hipotermia leve após exposição prolongada a temperaturas ambientais consideradas agradáveis a adultos jovens. Isso pode ocorrer em uma casa mal aquecida, ou pelo uso de aparelhos de ar-condicionado. Os sinais e sintomas desse tipo de hipotermia podem não ser tão óbvios. Além dos idosos, recém-nascidos são também mais vulneráveis à hipotermia.

Além desses fatores de risco associados à idade, o consumo de bebidas alcoólicas ou de algumas substâncias pode induzir a hipotermia. Além de inibir o tremor, o álcool pode causar vasodilatação periférica, potencializando a perda de calor pela pele. Além disso, pode afetar o julgamento sobre a necessidade de proteção (busca por abrigo ou uso de “roupas quentes”). Portanto, uma pessoa alcoolizada exposta ao frio é mais suscetível a desenvolver hipotermia. Além do álcool, há fármacos (incluindo-se alguns antidepressivos, antipsicóticos, analgésicos narcóticos e sedativos) que podem alterar a termorregulação.

Para o diagnóstico e o tratamento adequados à hipotermia, deve-se procurar atendimento médico imediato. Essencialmente, o tratamento para hipotermia baseia-se em métodos para aquecer o corpo lentamente, levando a  $T_c$  de volta ao normal. Porém, os cuidados adequados podem diferir daqueles baseados no senso comum. Por exemplo, é necessário ser “gentil” e reduzir os movimentos para aqueles estritamente necessários. Não se deve massagear ou esfregar a pessoa com hipotermia, buscando-se produzir calor, uma vez que movimentos vigorosos podem provocar parada cardíaca. Outro exemplo diz respeito ao uso de fontes externas de calor, como uma compressa morna, que deve ser aplicada sobre o pescoço, a parede torácica ou a virilha, mas não nos braços ou pernas. O calor aplicado nos membros pode agravar o quadro.

extremos, pode haver acúmulo de dióxido de carbono e, conseqüentemente, acidose, causados pela redução da ventilação pulmonar.

É interessante lembrar que a redução da  $T_c$  pode apresentar benefícios em condições de escassez de oxigênio. Na clínica, a hipotermia forçada é utilizada como estratégia terapêutica em procedimentos cirúrgicos ou situações de isquemia encefálica.

## Febre

A febre é o sintoma mais antigo utilizado como indicativo de infecção. Quando um agente invasor atravessa as barreiras naturais do organismo, uma miríade de respostas fisiológicas tem lugar para proteger o hospedeiro, dentre as quais destaca-se a febre. Pressupõe-se que a febre seja uma resposta benéfica desde a civilização grega antiga. Porém, foi somente no início da década de 1970 que seu papel no combate a infecções foi documentado experimentalmente, em lagartos, mamíferos e peixes, que apresentam maior sobrevida frente à infecção quando febris. O fato de a febre representar fator benéfico está associado ao fato de a elevação na  $T_c$  em alguns graus Celsius levar não somente ao aumento da eficiência do sistema imunológico, mas também a condições desfavoráveis para o crescimento da maioria dos microrganismos patogênicos. Contudo, deve-se destacar que esses aspectos benéficos são limitados pela magnitude da resposta febril, e valores de  $T_c$  excessivamente elevados, por períodos prolongados, podem prejudicar o organismo, podendo até mesmo levar à morte. Dentre os malefícios de febres muito elevadas, citamos desidratação, delírio, lesões no encéfalo, convulsões, lesões hepáticas, sobrecarga cardiorrespiratória, balanço nutritivo negativo e possíveis consequências teratogênicas (em particular, microcefalia, se a febre materna for superior a  $2,5^\circ\text{C}$  e persistir por 8 dias durante os estágios iniciais da gestação).

Diferente da hipertermia, a febre é uma elevação regulada da  $T_c$ , que ocorre por meio da ativação de mecanismos de ganho de calor e inibição dos mecanismos de perda de calor, associadas a alterações comportamentais como a escolha por um ambiente mais quente. Entre outros fatores, substâncias denominadas pirógenos exógenos dão origem à febre. O lipopolissacarídeo (LPS), exemplo de pirógeno exógeno, é uma forma purificada do composto obtido da parede celular de bactérias gram-negativas e causa febre quando administrado em animais experimentais e em humanos. Esse efeito é indireto, por meio da produção dos pirógenos endógenos, depois da ativação das células do sistema imunológico, que passam a produzir vários polipeptídeos (citocinas, como a interleucina- $1\beta$  [IL- $1\beta$ ], a IL-6 e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]). Essas citocinas, produzidas na periferia, sinalizam regiões do SNC envolvidas na termorregulação, tendo destaque a APO.

Entretanto, como as citocinas não cruzam a barreira hematoencefálica, foram propostas quatro principais vias de sinalização: (1) por meio dos órgãos circunventriculares, que possuem uma barreira hematoencefálica enfraquecida; (2) por meio de sistemas de transporte específicos e saturáveis nos leitos capilares do encéfalo; (3) interagindo diretamente com células da barreira hematoencefálica, as citocinas estimulariam as células endoteliais no lúmen do capilar a produzirem substâncias pirogênicas e no encéfalo; e (4) por meio de aferências vagais subdiafragmáticas (principalmente no fígado) que fazem sinapse no núcleo do trato solitário, de onde se projeta uma via noradrenérgica para a APO.

As citocinas, importantes mediadores da resposta febril, não são os mediadores finais da febre. Elas causam febre estimulando a síntese de prostaglandinas, principalmente da prostaglandina  $E_2$  ( $\text{PGE}_2$ ). De origem lipídica, a  $\text{PGE}_2$  é uma molécula derivada do metabolismo do ácido araquidônico, formado pela clivagem de fosfolípidos de membrana pela ação da enzima fosfolipase  $A_2$ . O ácido araquidônico é convertido a  $\text{PGG}_2$  e, posteriormente, a  $\text{PGH}_2$  via ciclização e oxidação pelas ciclo-oxigenases (COX), e subsequente peroxidação pelas hidropoxidases. A  $\text{PGH}_2$  formada é, então, transformada em  $\text{PGE}_2$  pela ação da enzima  $\text{PGE}_2$  isomerase. Das enzimas envolvidas na biossíntese da  $\text{PGE}_2$ , a COX tem recebido atenção especial. Anti-inflamatórios não esteroides, tais como ácido acetilsalicílico, indometacina e nimesulida, inibem a atividade da COX e são amplamente utilizados na clínica como agentes antipiréticos.

Dois isoformas da COX são bem conhecidas, COX-1 e COX-2. A primeira é expressa constitutivamente na maioria das células, já a segunda apresenta uma expressão aumentada frente a estímulos imunológicos. A administração sistêmica de inibidores seletivos da COX-2 abole ou atenua a febre.

## Antipiréticos endógenos

Simultaneamente à geração da febre, há mecanismos antipiréticos endógenos, que modulam (limitam) essa resposta. Dentre eles, tem destaque a arginina vasopressina (AVP) e os glicocorticoides.

Além da ação da AVP sobre o balanço hidrossalino e a pressão arterial, esse hormônio possui papel termorregulatório, como uma molécula antipirética. As concentrações plasmáticas e líquóricas da AVP aumentam durante a febre, e acredita-se que a AVP atue na área septal ventral, no SNC, reduzindo a febre.

Os glicocorticoides, produzidos pelo córtex da adrenal, desempenham diversas funções metabólicas. Sua produção é aumentada frente a estímulos estressores, como infecção e inflamação. Durante a febre, corticosterona plasmática elevada resulta na inibição da síntese de citocinas (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2 e interferon- $\gamma$ ), atenuando a resposta febril.

## Anapirexia

Este estado de queda regulada da  $T_c$  parece ser importante em pacientes hipóxicos, enfatizando a relevância clínica do tema. Durante estados patológicos como hemorragia, anemia, parada cardíaca, traumatismo craniano e envenenamento, e durante alguns procedimentos cirúrgicos envolvendo coração e encéfalo, o oxigênio é um fator limitante para a recuperação, e a anapirexia é capaz de reduzir a demanda metabólica dos tecidos quando a oferta de oxigênio é limitada. É importante lembrar que a anapirexia difere da hipotermia (forçada), que é acompanhada pela ativação de mecanismos de ganho de calor e inibição de mecanismos de perda de calor, respostas que podem gerar estresses fisiológico e psicológico.

## Conclusão

Nosso modo de vida na sociedade moderna não existiria se o homem (ser tropical) não tivesse desenvolvido estratégias para evitar variações da  $T_c$  em situações climáticas adversas, por meio do uso de vestimentas e da construção de abrigos.

Mesmo assim, ainda estamos sujeitos a variações importantes das condições externas, que incluem mudanças da temperatura ambiente, da pressão de vapor de água, da velocidade do vento, dentre outras. Apesar disso, nosso organismo é capaz de controlar a produção e a perda de calor, mantendo a Tc essencialmente estável. Para tal, contamos com receptores sensíveis à temperatura localizados na pele e no próprio SNC, que, por meio de vias aferentes, enviam informações até a APO. Esta integra essas informações e determina o grau de atividade dos efetores termorregulatórios, mantendo-se, assim, a homeostase térmica.

Em situações especiais, como durante a febre, nosso organismo é capaz de alterar a Tc de forma finamente regulada. A maioria das pessoas apresenta vários episódios de doença infecciosa aguda a cada ano. Apesar dos diferentes microrganismos que causam essas doenças e dos diferentes tecidos corporais que eles infectam (p. ex., as vias respiratórias superiores, o trato urinário ou o sistema gastrointestinal), ocorre um conjunto semelhante de sintomas, que incluem febre, sensibilidade dolorosa aumentada, perda de apetite e sonolência. Essas alterações autonômicas, endócrinas e comportamentais

são uma resposta adaptativa mediada pelo SNC para ajudar a combater a doença infecciosa.

## Leitura adicional

- Antunes-Rodrigues J. Neuroendocrinologia básica e aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
- Blatteis CM (Ed.). Physiology and pathophysiology of temperature regulation. New Jersey: World Scientific; 1998.
- Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. Clin Infect Dis. 2000; 31(Suppl 5):S157-61.
- Branco LG, Soriano RN, Steiner AA. Gaseous mediators in temperature regulation. Compr Physiol. 2014; 4(4):1301-38.
- Cooper KE. Molecular biology of thermoregulation: some historical perspectives on thermoregulation. J Appl Physiol. 2002; 92(4):1717-24.
- Griffin JD, Kaple ML, Chow AR et al. Cellular mechanisms for neuronal thermosensitivity in the rat hypothalamus. J Physiol. 1996; 492:231-42.
- Hammel HT. Regulation of internal body temperature. Annu Rev Physiol. 1968; 30:641-710.
- Saper CB, Romanovsky AA, Scammell TE. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. Nat Neurosci. 2012; 15(8):1088-95.
- Steiner AA, Branco LG. Hypoxia-induced anapyrexia: implications and putative mediators. Annu Rev Physiol. 2002; 64:263-88.