

# Reostase Reativa

Termorregulação: Febre e Anapirexia

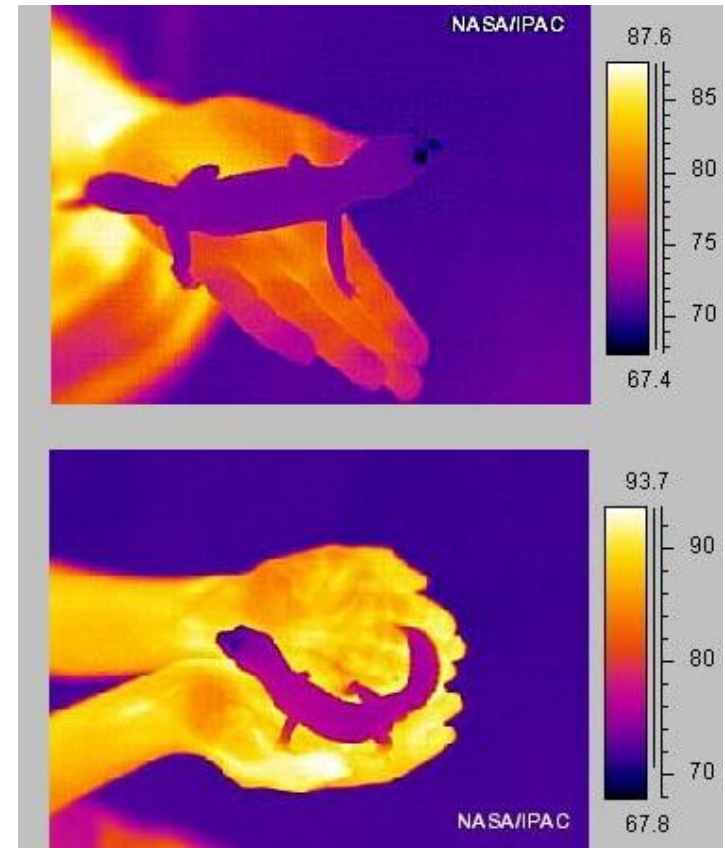
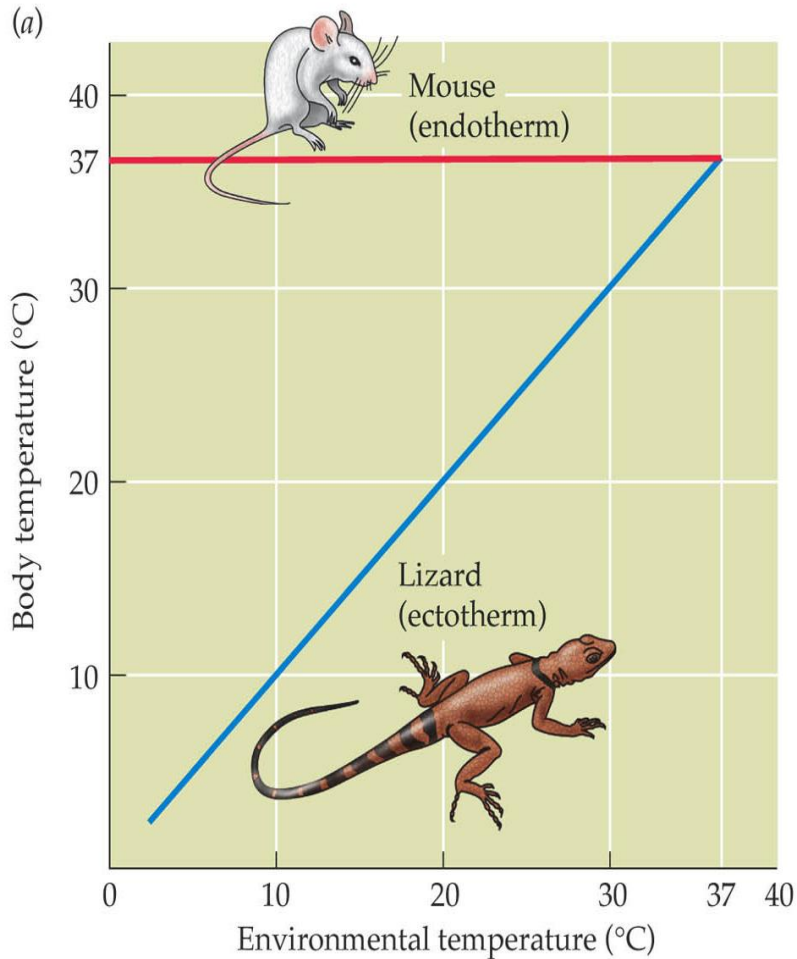


BIF 304 - Fisiologia, Animais e Ambientes

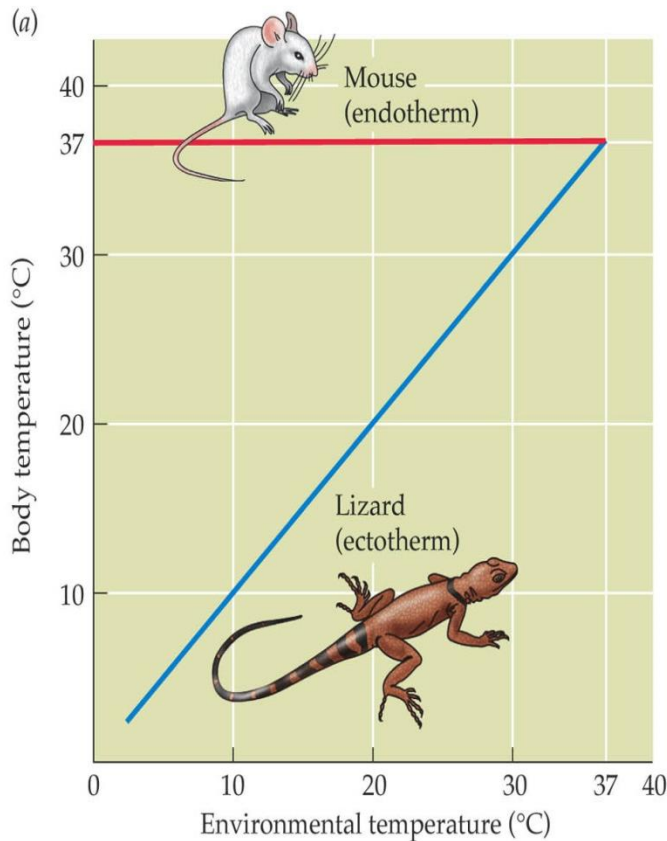
Silvia Cristina Ribeiro de Souza  
Laboratório de Metabolismo e Energética

# Endothermia e Ectothermia

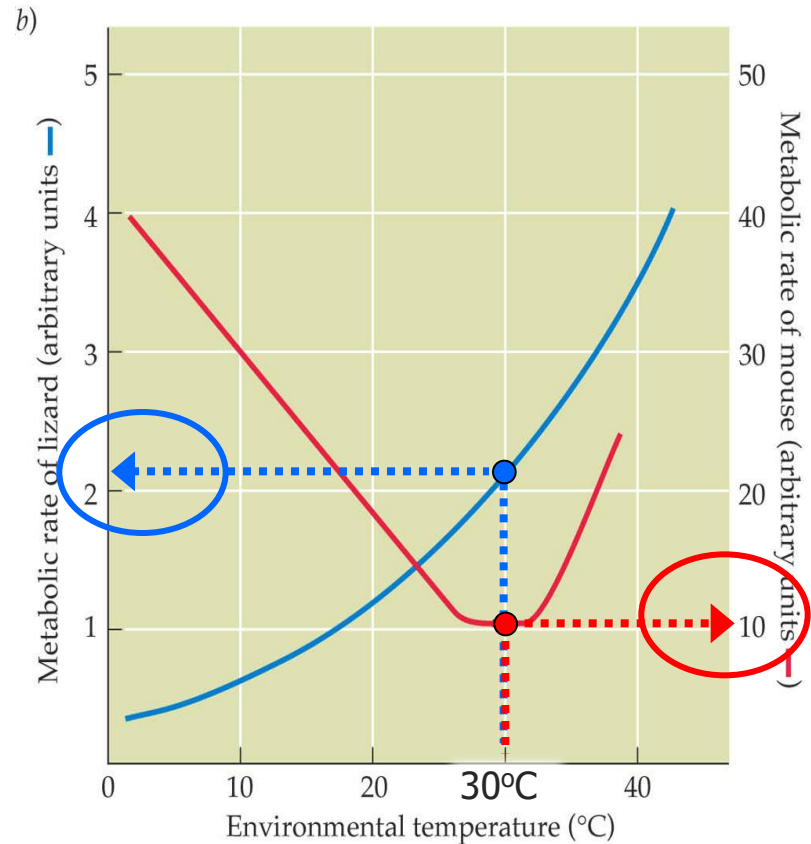
padrões de regulação da temperatura corpórea estabelecidos por seleção natural



# Diferenças geneticamente determinadas



LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 41.7 Ectotherms and Endotherms (Part 1)  
© 2004 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.



LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 41.7 Ectotherms and Endotherms (Part 2)  
© 2004 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

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

# Origem 'fisiológica' da **endotermia** ?

- Membranas mais ricas em ácidos graxos insaturados (MUFA, PUFA)
- Permeabilidade iônica das membranas ~4x maior, maior vazamento de prótons na membrana mitocondrial
- Atividade da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase (e de outras proteínas) é ~3x maior

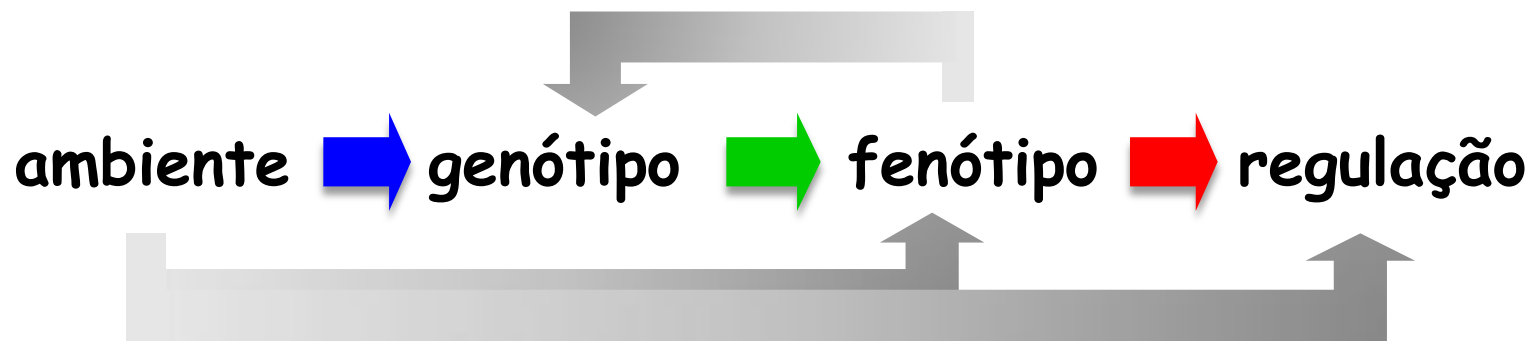


A uma mesma T<sub>c</sub>, a taxa metabólica basal de endotermos é ~7x maior do que a de ectotermos de mesma massa corpórea

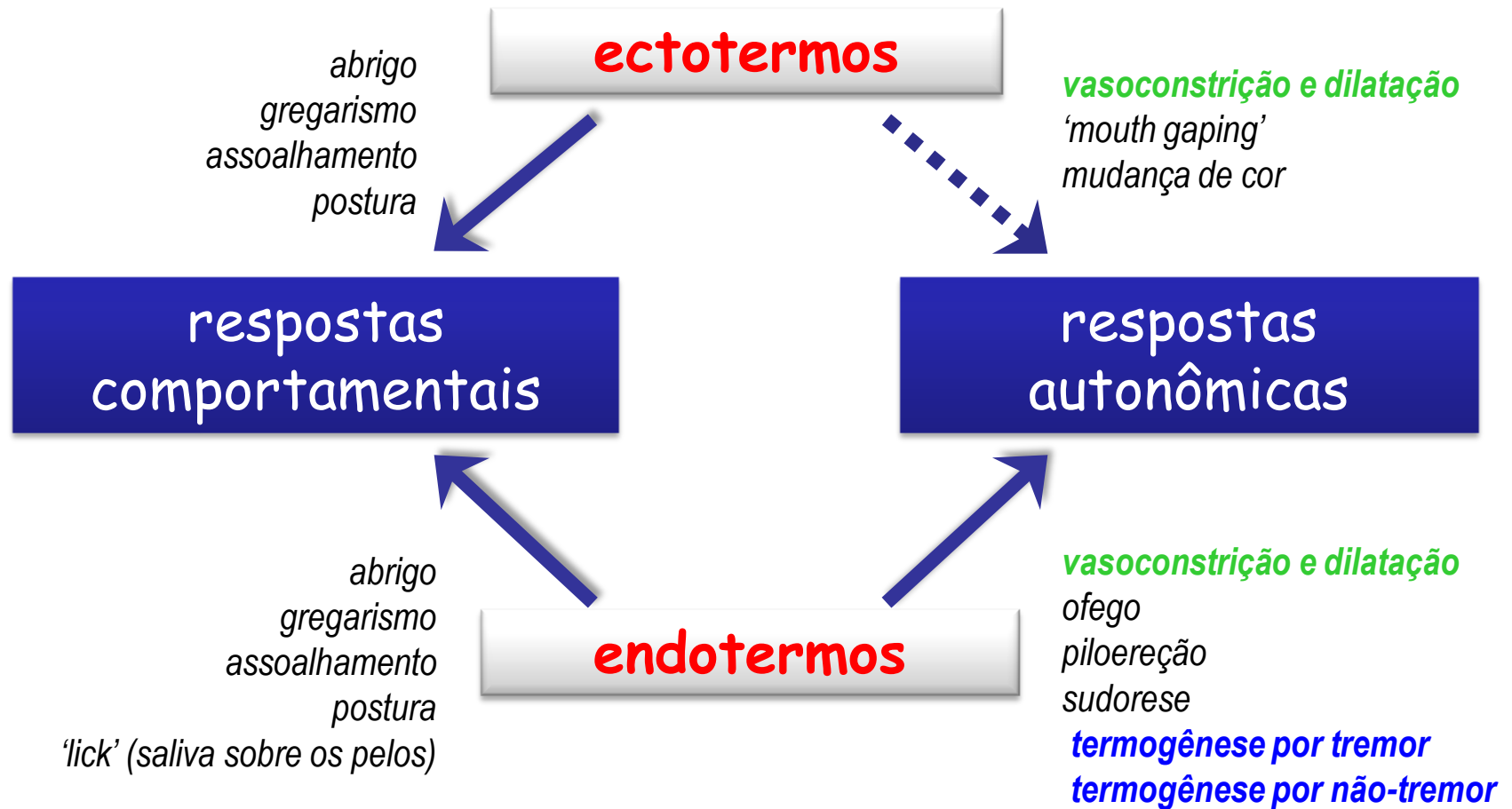
mais ***E térmica*** é dissipada !

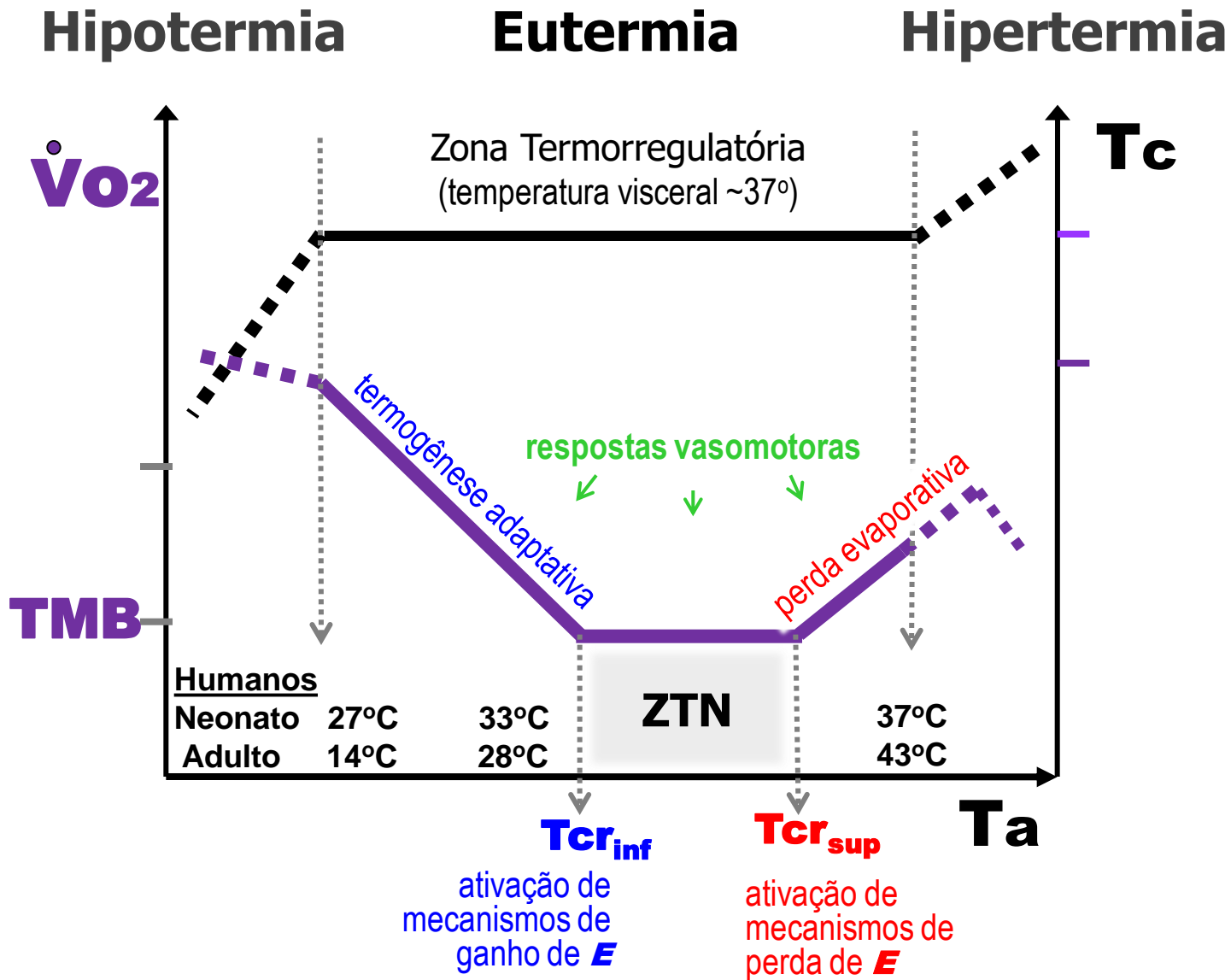
# Como varia $T_c$ em resposta à variação da temperatura ambiental?

A todo instante, a temperatura corpórea de um animal é o resultado de características da espécie, de características do indivíduo e de ajustes regulatórios agudos em resposta à variação da temperatura ambiental



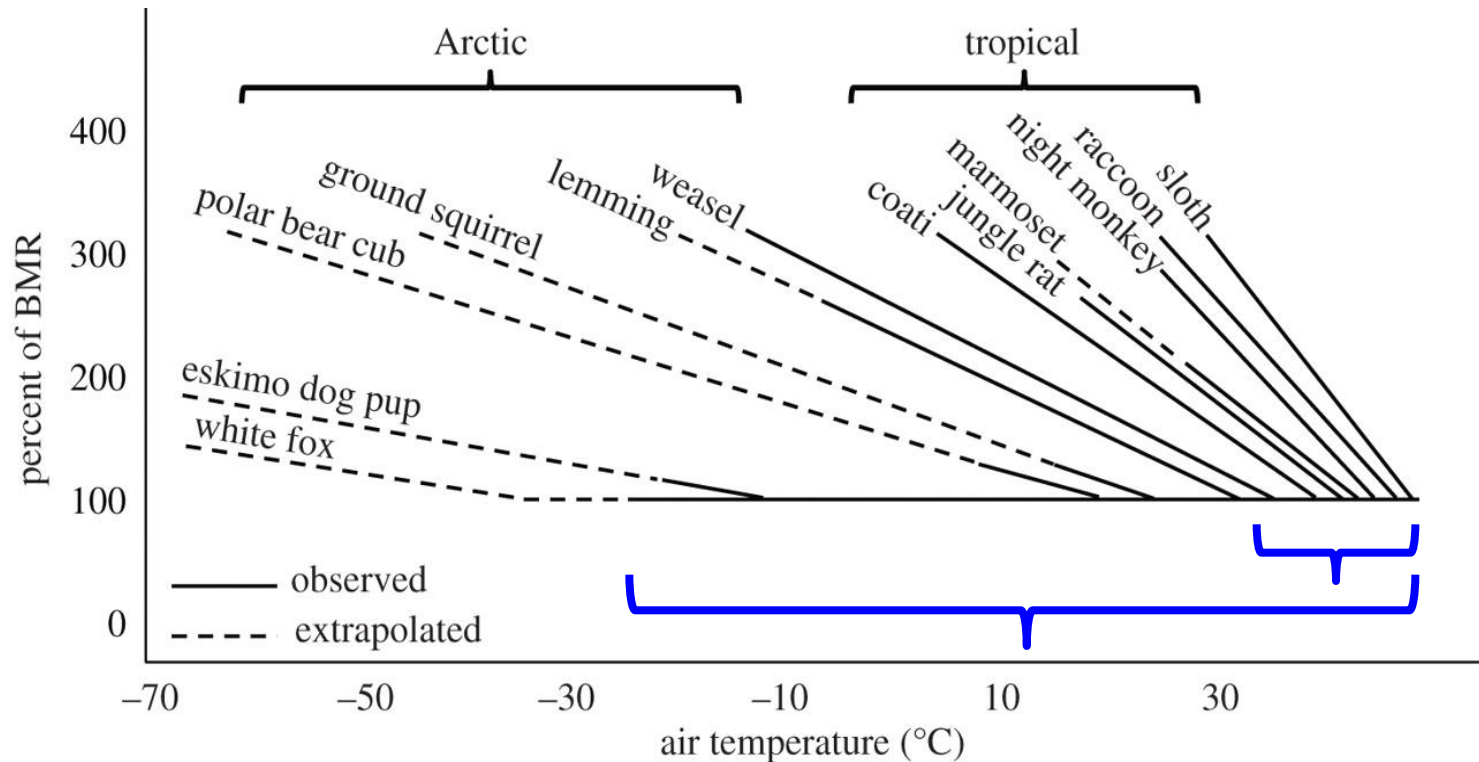
# Regulação Homeostática da T<sub>c</sub>





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

# Temperatura crítica e o limite inferior da ZTN são estabelecidos por seleção natural

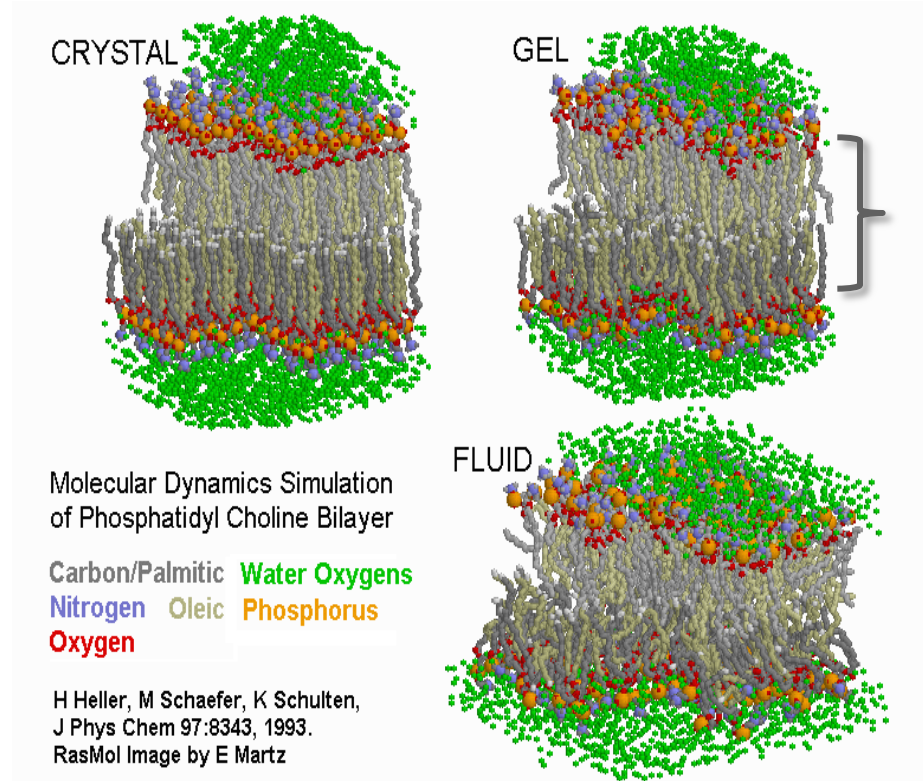


Em mamíferos do ártico o limite inferior da ZTN é relativamente baixo. Assumindo que o limite superior independe da latitude, a **ZTN para estes animais é muito mais ampla do que para mamíferos tropicais**



# O que define a 'temperatura crítica' ?

Fosfolipídios, ácidos graxos e mudanças de estado das membranas

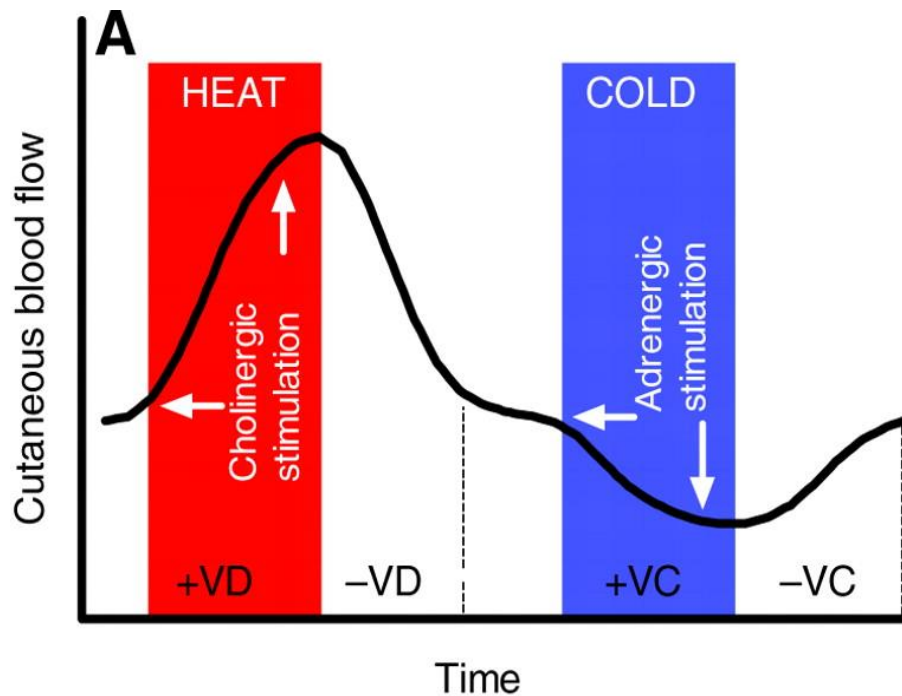


$T_{cr}$  corresponde à  $T^\circ$  de transição de estado das membranas

- $T_{cr}$  depende da composição de AG dos fosfolipídeos de membrana, selecionada ao longo da história evolutiva de cada espécie
- Quando a  $T^\circ$  corpórea  $\sim T^\circ_{cr}$  da espécie ocorrem mudanças de estado das membranas que alteram as propriedades e a atividade de proteínas

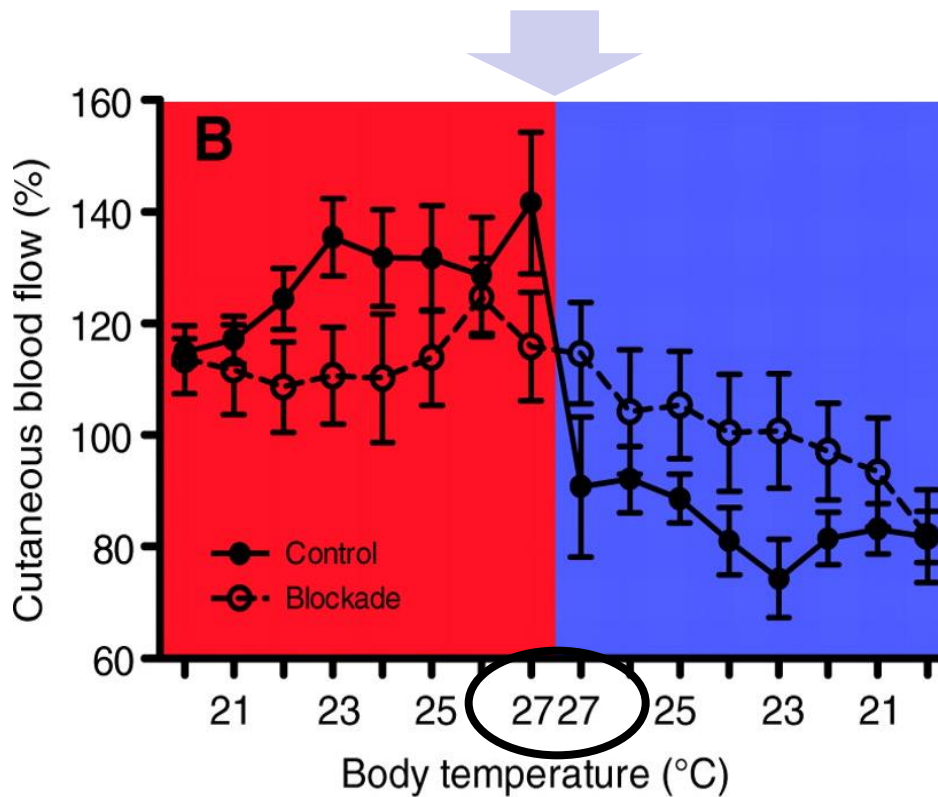
Abaixo da  $T_{cr}$ , a termogênese é ativada, prevenindo perda de gradientes iônicos e disfunção metabólica

# Ajuste vasomotor ao calor e ao frio: resposta de curto prazo



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

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



(B) - No crocodilo, o papel de ajustes vasomotores foi estudado por meio de bloqueio das vias de estimulação colinérgica e adrenérgica

- **expostos ao calor** (21 → 27°C)

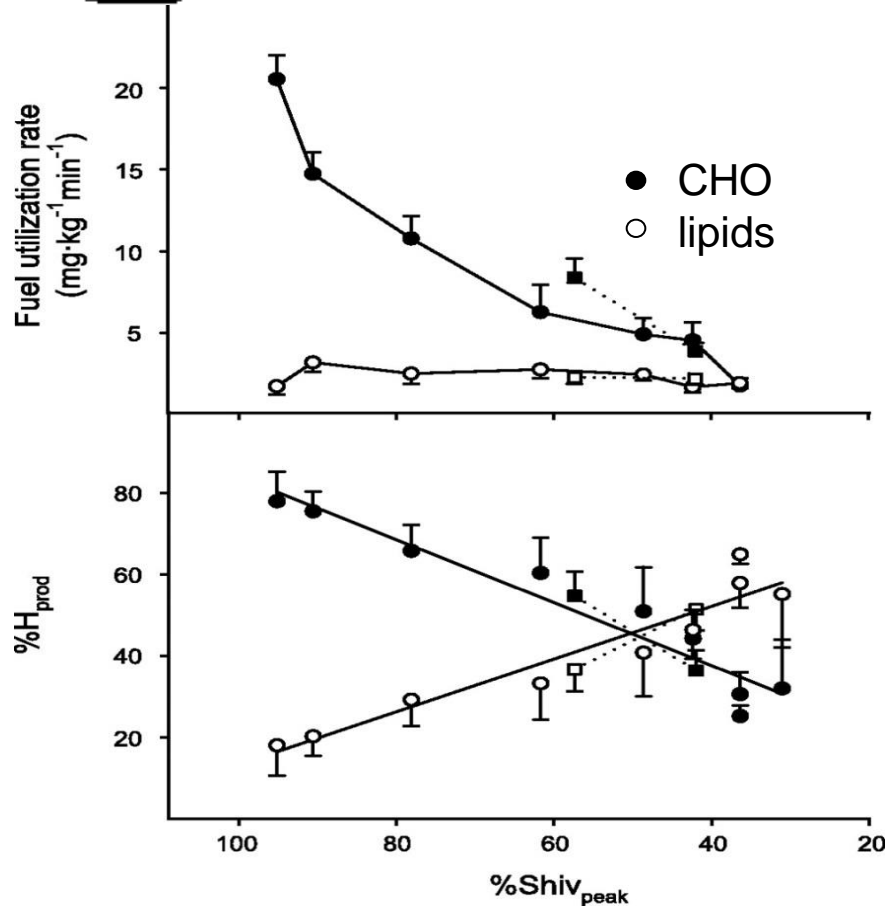
- **expostos ao frio** (27 → 21°C)

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



# Termogênese por tremor muscular

## Resposta de curto-prazo

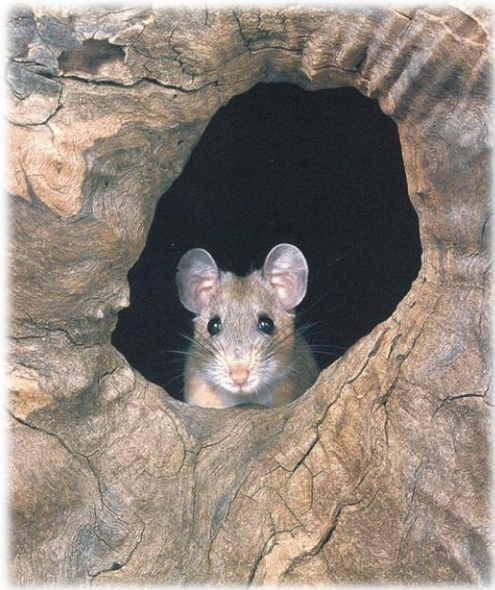


Comparison in the absolute oxidation rates (*top*) and in the relative contributions of carbohydrates (CHO, closed symbols; *bottom*) and lipids (open symbols) to **total heat production** (%H<sub>prod</sub>) measured in men shivering to recover from moderate hypothermia. Values are means ± SE.

### Grande gasto de energia e restrição à locomoção

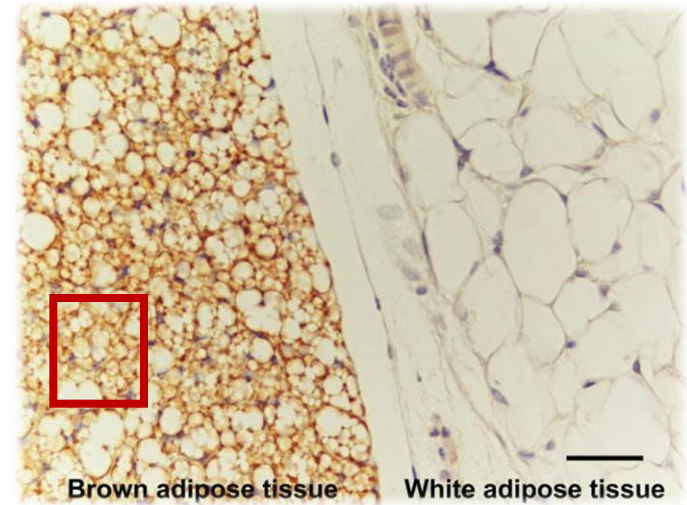
A estimulação neural simpática pela exposição ao frio ativa actomiosina ATPases na musculatura esquelética, sem levar à contração muscular coordenada típica da locomoção.

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



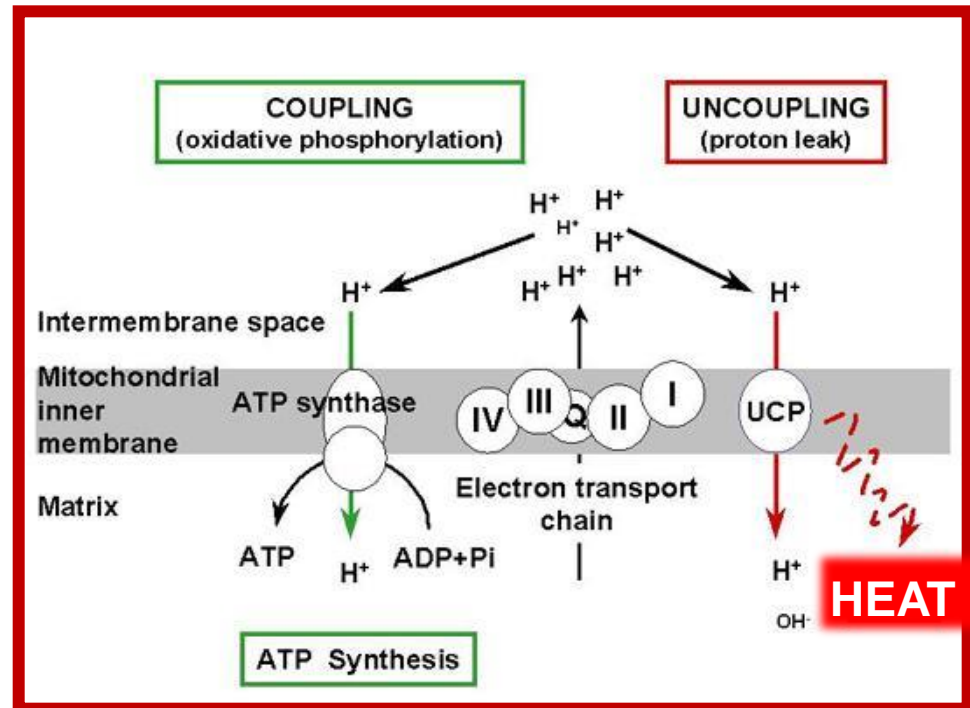
# Termogênese sem tremor

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



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

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



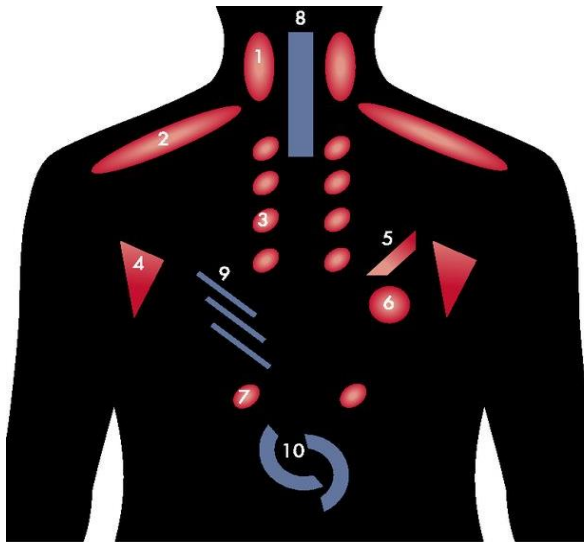
# A resposta ao frio é conservada!!

Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans.

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

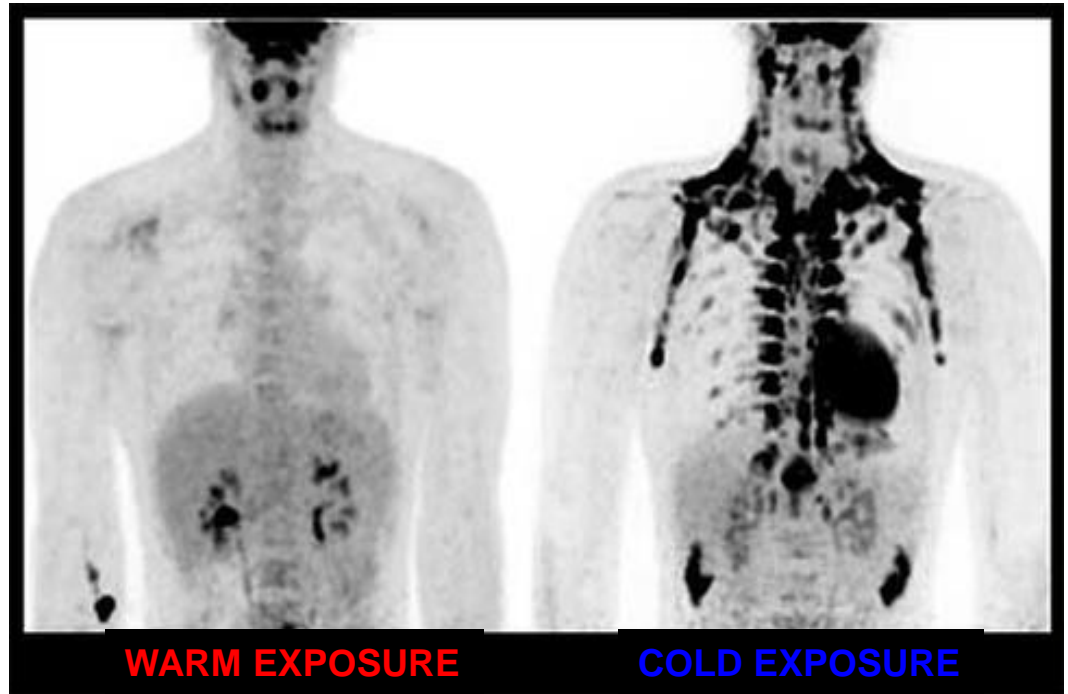
BAT distribution revealed by PET scan (positron emission tomography)

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



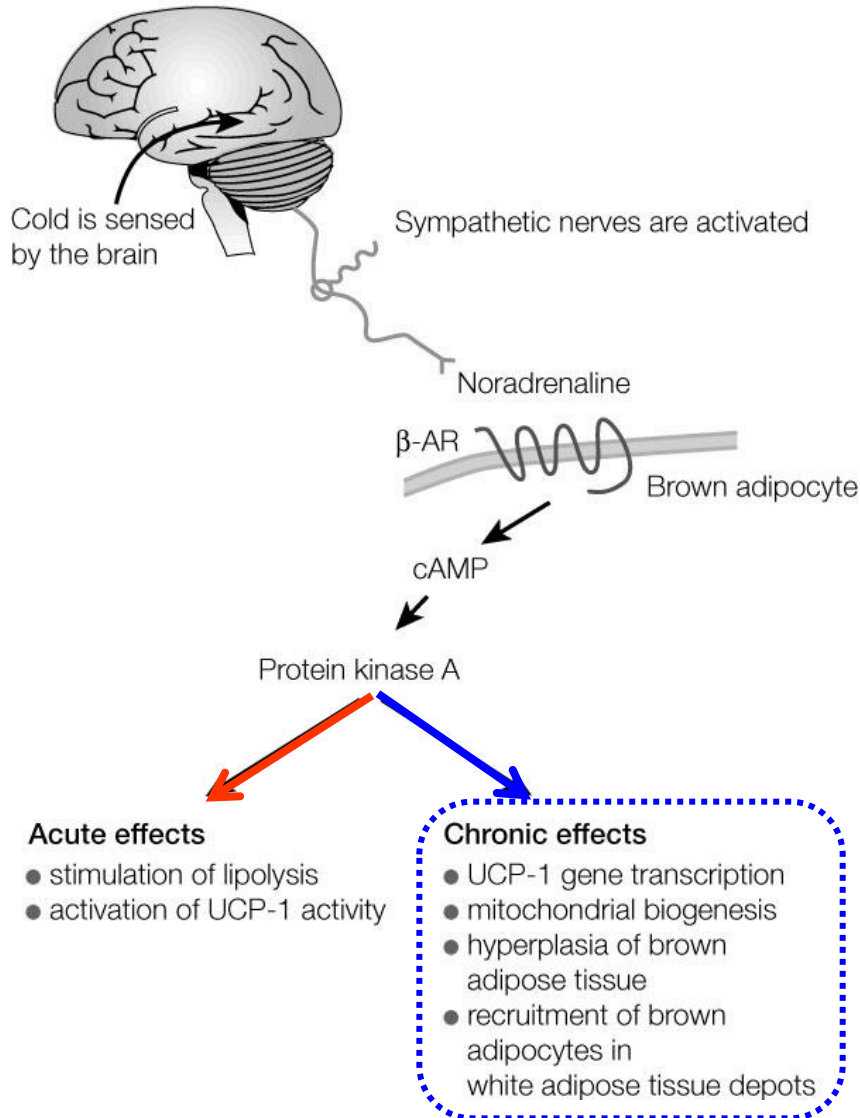
- |                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| 1. Cervical        | 6. Peri-cardial        |
| 2. Supraclavicular | 7. Peri-renal/adrenal  |
| 3. Paravertebral   | 8. Trachea-oesophageal |
| 4. Axillary        | 9. Intercostal         |
| 5. Mediastinal     | 10. Mesenteric         |

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



# Termogênese sem tremor

resposta de curto e longo prazo ...



- **Resposta aguda: homeostase**

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

- **Resposta crônica: compensação metabólica e aclimatização ao frio**

Alterações no BAT potencializam a resposta termogênica ao frio e viabilizam a permanência do animal no ambiente



## Aclimatização e tolerância ao frio em ectotermos ?

↓ T<sub>c</sub>

↑ % AG insaturados (MUFA, PUFA)

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

Fosfolipídeos dos hepatócitos no lagarto  
*Phrynocephalus przewalskii*

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

- **Reostase reativa**

nos meses de inverno, a queda de T<sub>c</sub> ativa enzimas (desaturases) que promovem uma mudança no grau de insaturação dos AG dos fosfolipídeos de membranas e diminuição da T<sup>o</sup> de transição de estado

- **Homeoviscosidade**

manutenção da viscosidade ou fluidez da membrana

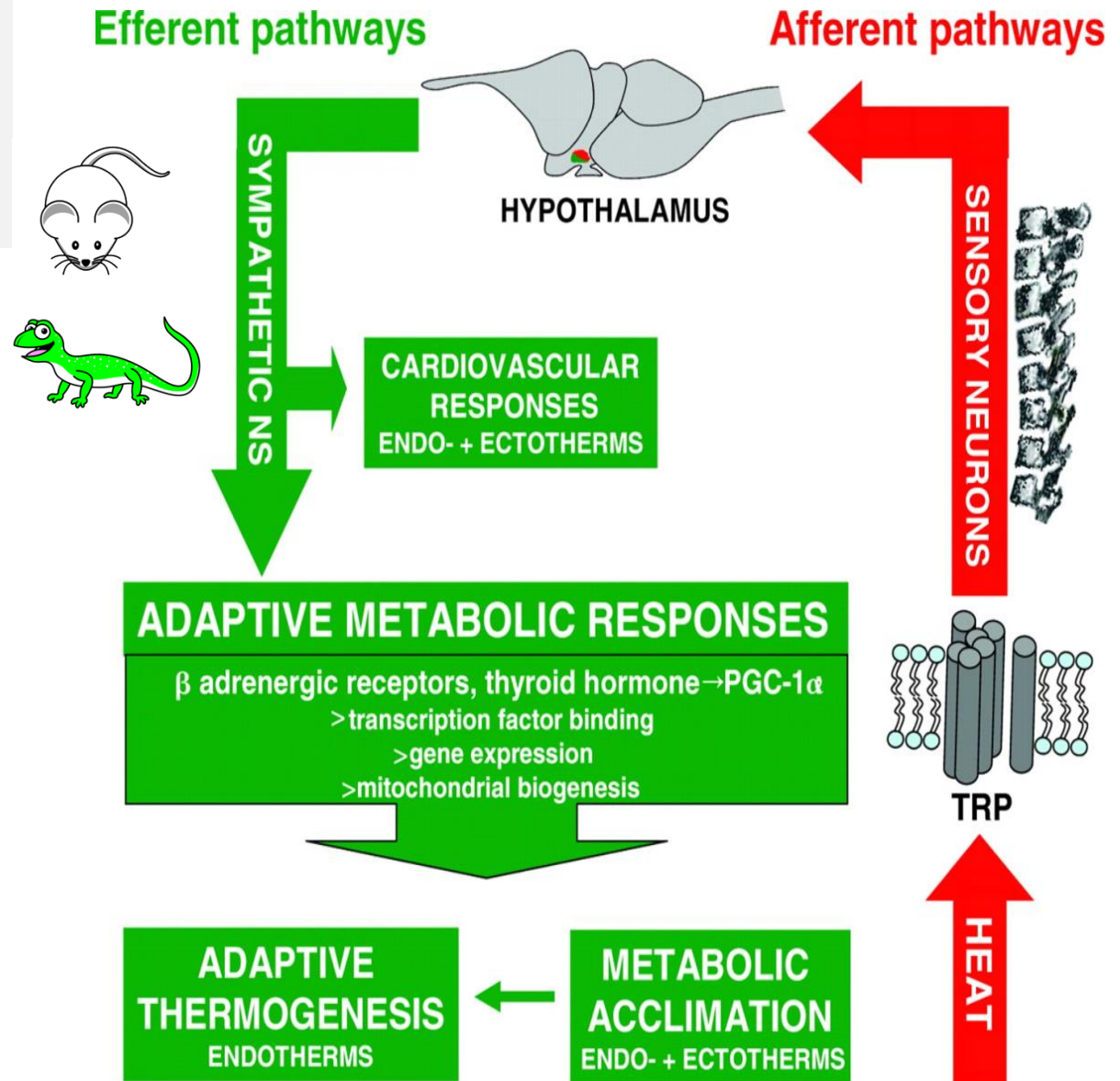


# Os componentes da resposta termorregulatória são evolutivamente conservados

Esquema hipotético unindo o metabolismo celular às condições térmicas do ambiente em ectotermos e em endotermos

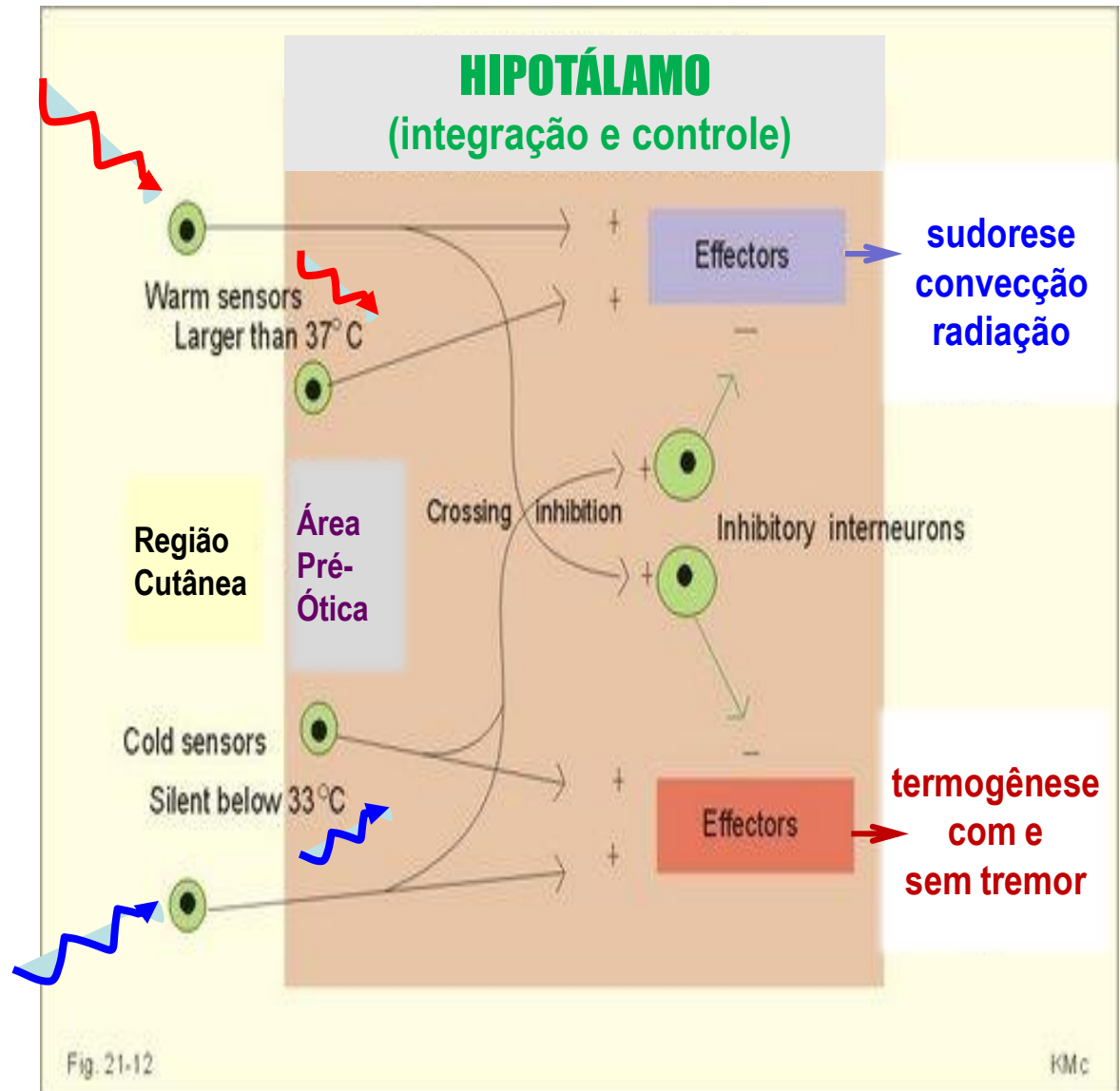
Canais iônicos (TRPs) funcionam como termosensores e enviam sinais sensoriais ao hipotálamo *via* neurônios sensoriais. O hipotálamo inicia a resposta eferente por meio do SNS e os efetores da resposta incluem ajustes cardiovasculares e modulação do metabolismo celular. A termogênese adaptativa e a aclimatização metabólica são mediadas por fatores de transcrição tais como receptores ativados por proliferadores de peroxissomo tipo alfa (PGC-1 $\alpha$ ).

Seebacher, 2009



# Controle neural da termorregulação

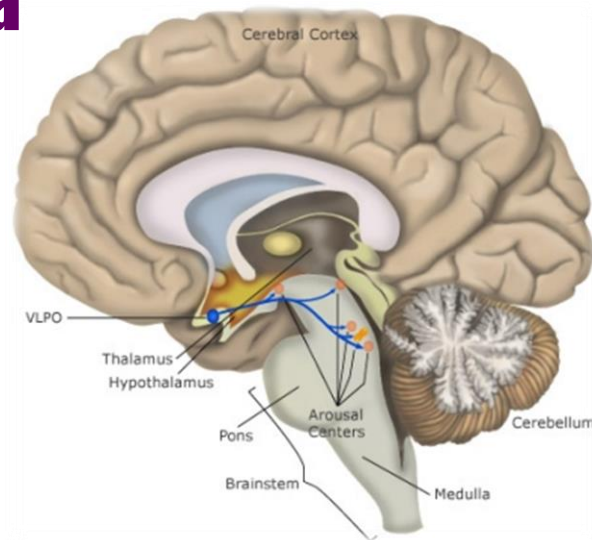
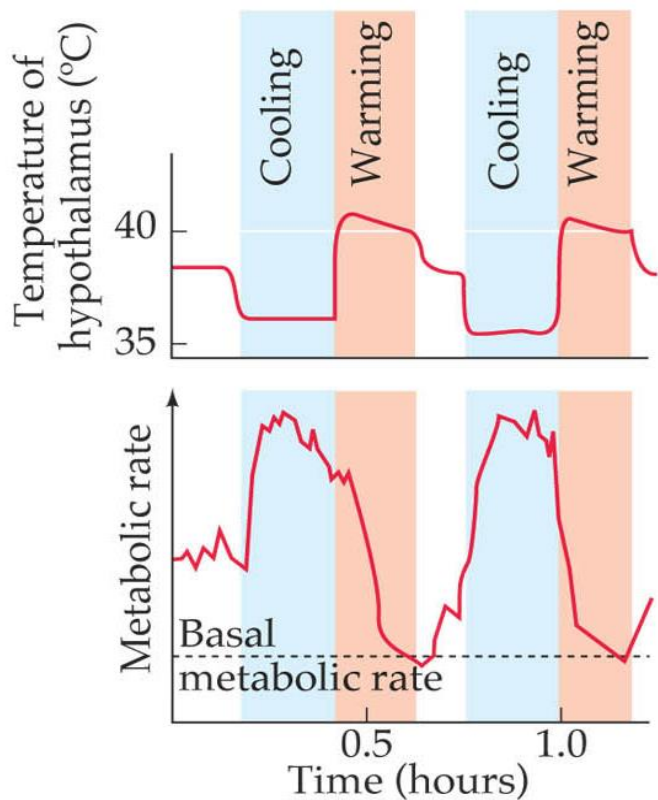
- Receptor ou sensor: neurônios periféricos e centrais
- **Integração e Controle:** áreas hipotalâmicas
- Efetores: vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas, músculos, metabolismo celular alteram a  $T^{\circ}$
- Sistemas complementares: por ex. tireóide e seus hormônios



# Integração da resposta homeostática

## Modelo clássico: o hipotálamo é o centro de controle da termorregulação

A redução da  $T^{\circ}$  hipotalâmica causa um aumento proporcional da taxa metabólica e da produção de calor em endotermos.



## Hoje: não há um integrador único e o controle é difuso

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

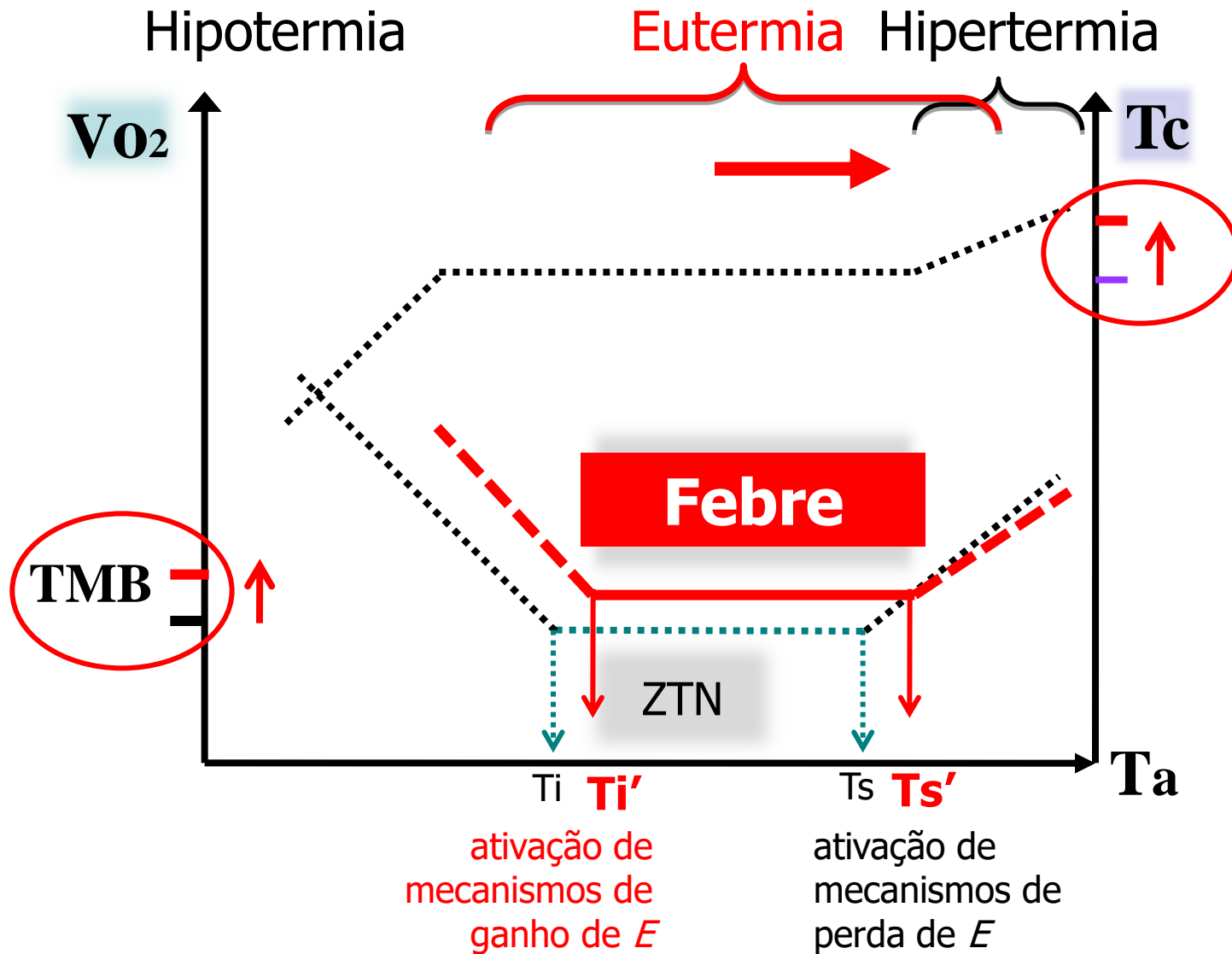
(Romanovsky, 2007)

# Set Point: valor único, pré-fixado?

## 5 estados térmicos:

1. **Eutermia:**  $T_c$  típica da espécie (set point) é mantida
2. **Hipertermia:**  $\uparrow T_c \rightarrow$  falência da resposta termorregulatória
3. **Hipotermia:**  $\downarrow T_c \rightarrow$  falência da resposta termorregulatória
4. **Febre:**  $\uparrow$  produção e dissipação de  $E \rightarrow \uparrow T_c$
5. **Anapirexia:**  $\downarrow$  produção e dissipação de  $E \rightarrow \downarrow T_c$

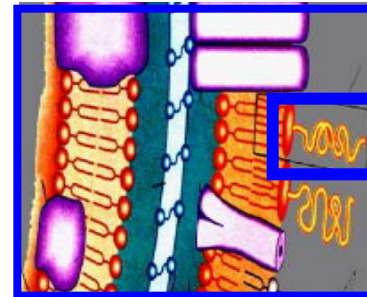
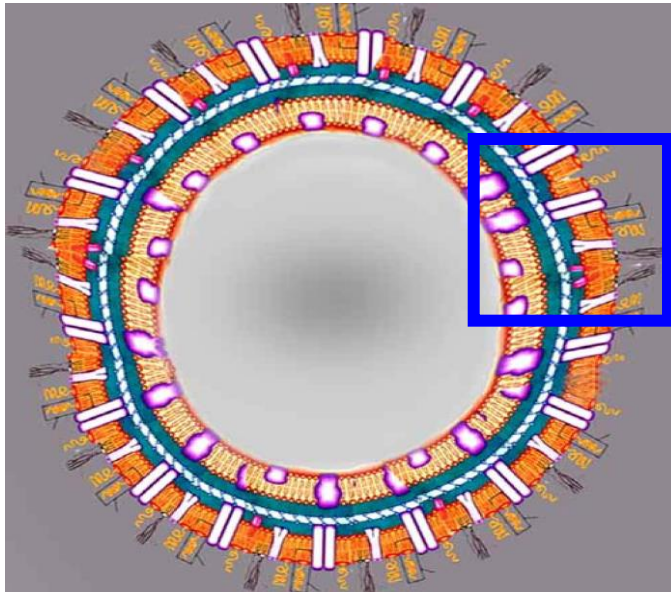
Na febre e anapirexia a  $T_c$  é regulada em um novo patamar, por meio de ajustes do controle e dos efetores envolvidos na produção e dissipação de  $E$



# Febre

Pirogênios -> infecção

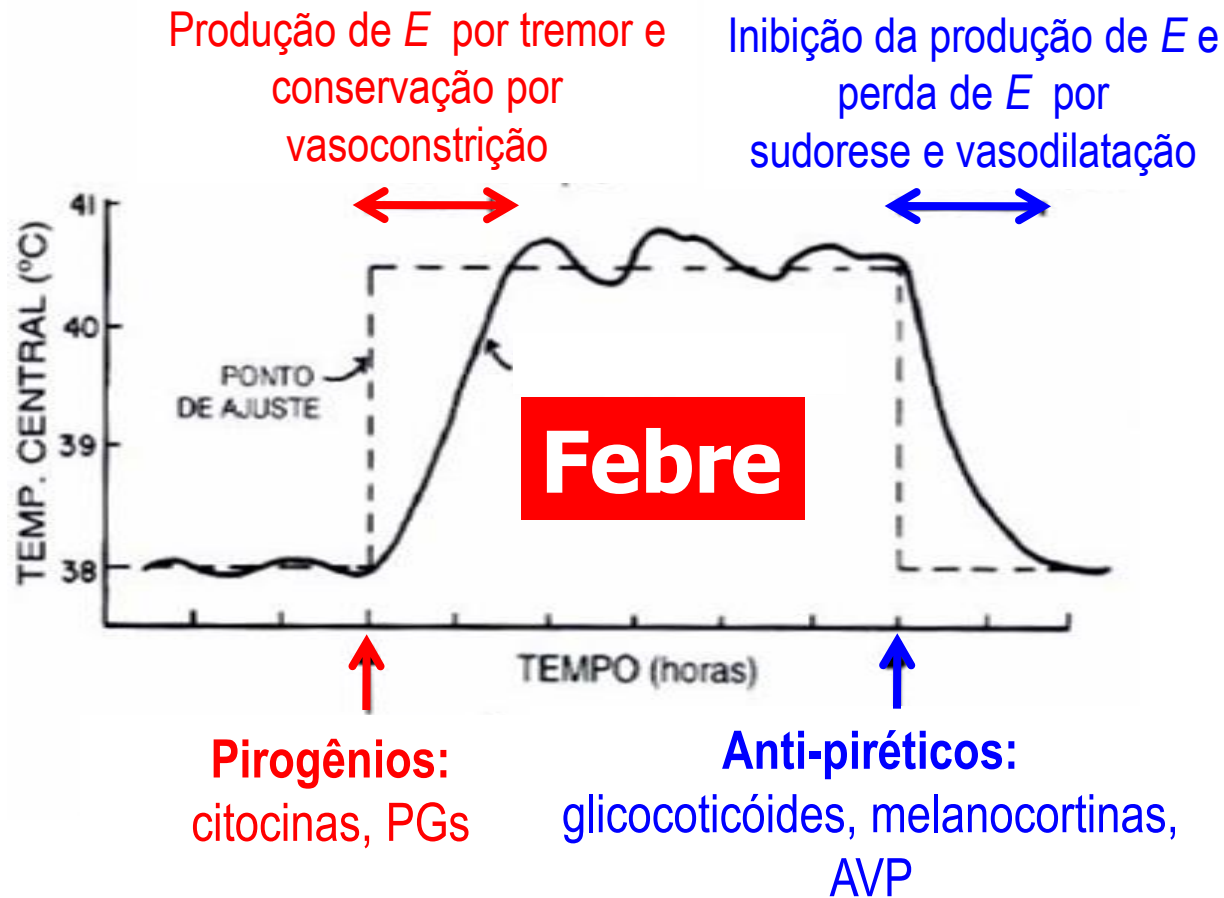
Ex. LPS da membrana de micro-organismos gram-negativos



LPS  
(pirogênio exógeno)

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

➔ **Reostase reativa**



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





# Existe febre em ectotermos?

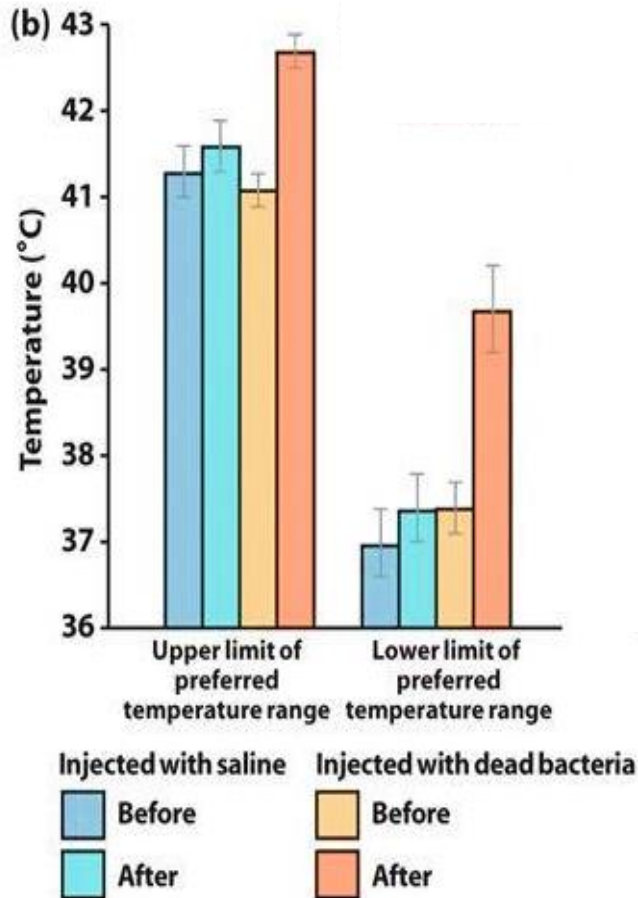
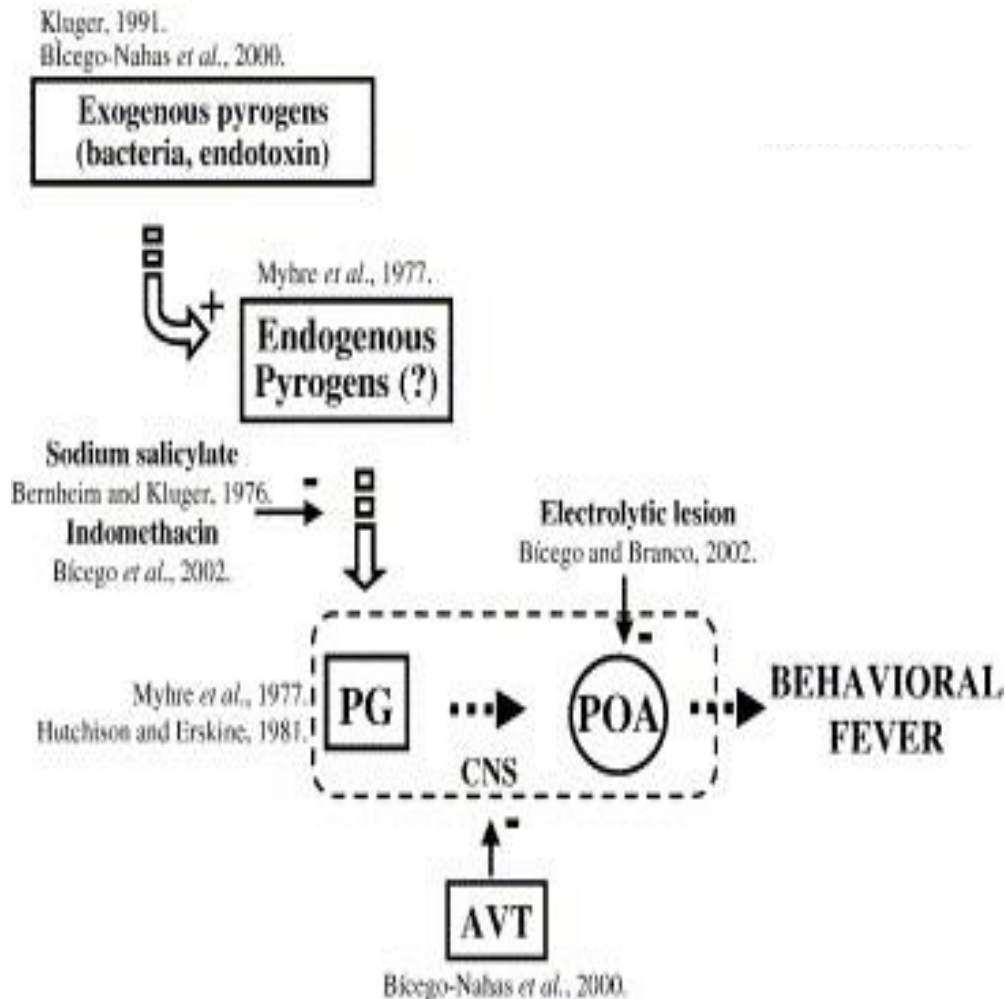


Figure 14-25 Evolutionary Analysis, 4/e  
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

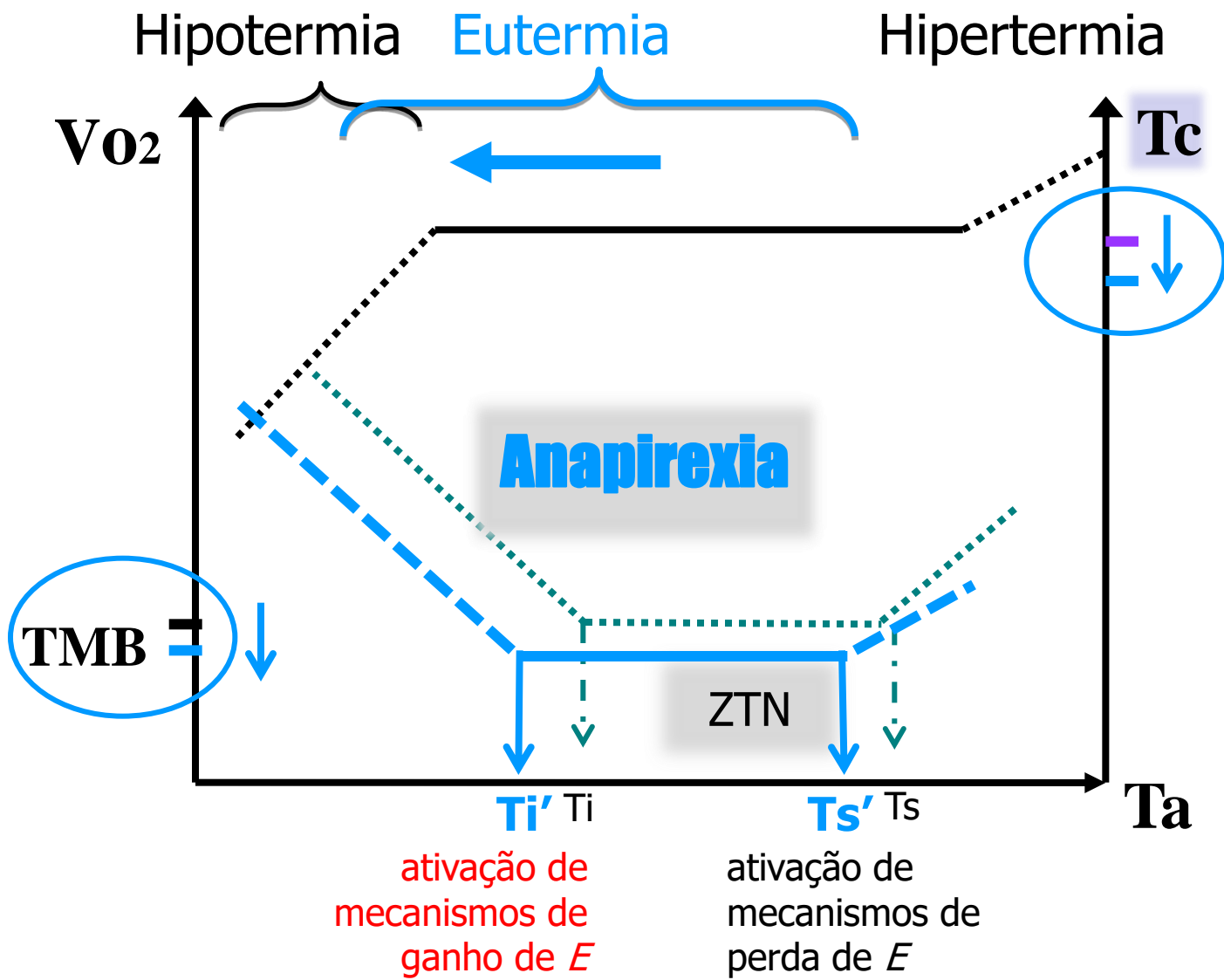
Iguanas do deserto, quando colocadas em um gradiente de temperatura formado por temperaturas acima da  $T_c$  letal ( $50^\circ\text{C}$ ) em uma extremidade e temperaturas ambientais na outra extremidade, movem-se de uma extremidade a outra e mantêm  $T_c \sim 38^\circ\text{C}$ .

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

# Modelo proposto para o controle central da febre em ectotermos



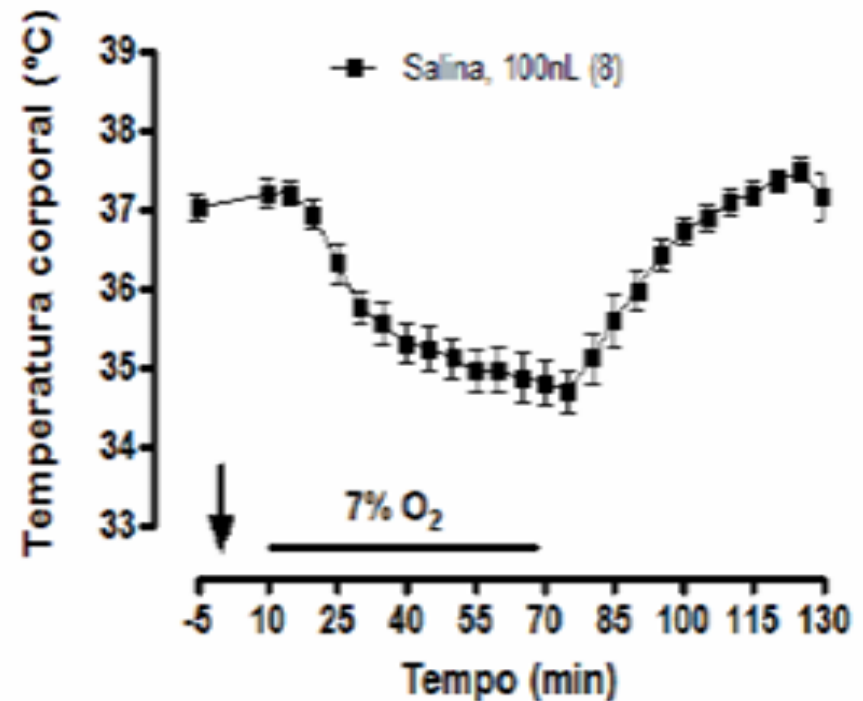
- O controle central de  $T^{\circ}$  em lagartos e mamíferos é similar. Ambos possuem um hipotálamo sensível à temperatura e lesões na estrutura levam à perda da capacidade termorregulatória.
- A febre comportamental foi observada em muitos vertebrados, de peixes a mamíferos, e também em lagostins.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



# Anapirexia

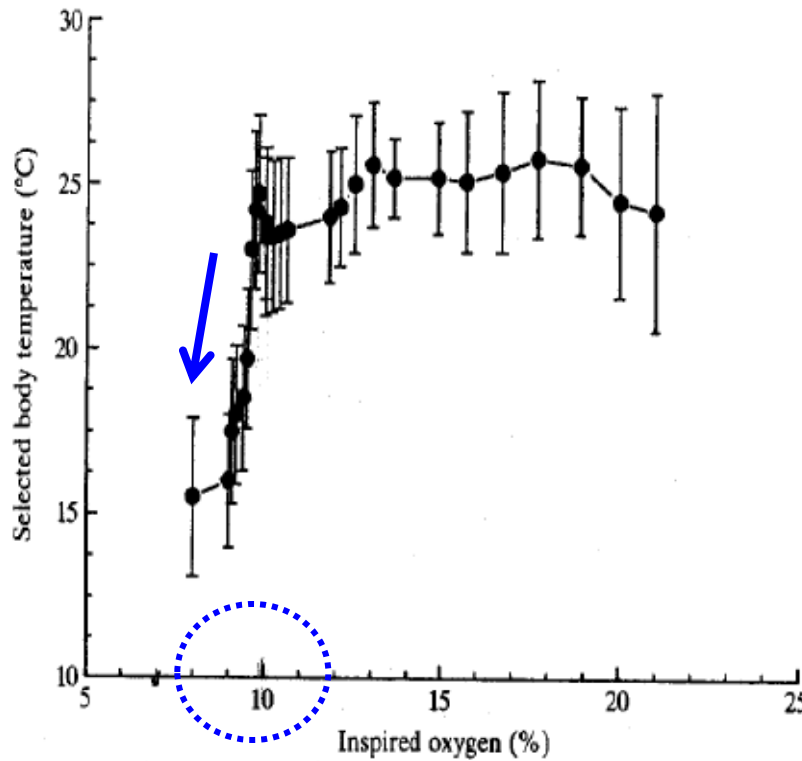
## estado induzido por hipóxia

- Hipóxia: escassez de  $O_2$  no ambiente (tocas, poças d'água, altitudes elevadas) naturais, ou insuficiência de  $O_2$  na circulação sanguínea (choque séptico ou endotóxico)
- A hipóxia causa **inibição reversível do metabolismo e queda da Tc** em pequenos mamíferos e primatas, inclusive o homem, mediada por: dopamina, 5HT, adenosina e NO e CO.
- Assim como na febre, ao longo do tempo uma resposta compensatória de ajuste é ativada, a qual promove **aumento da taxa metabólica e elevação da Tc**

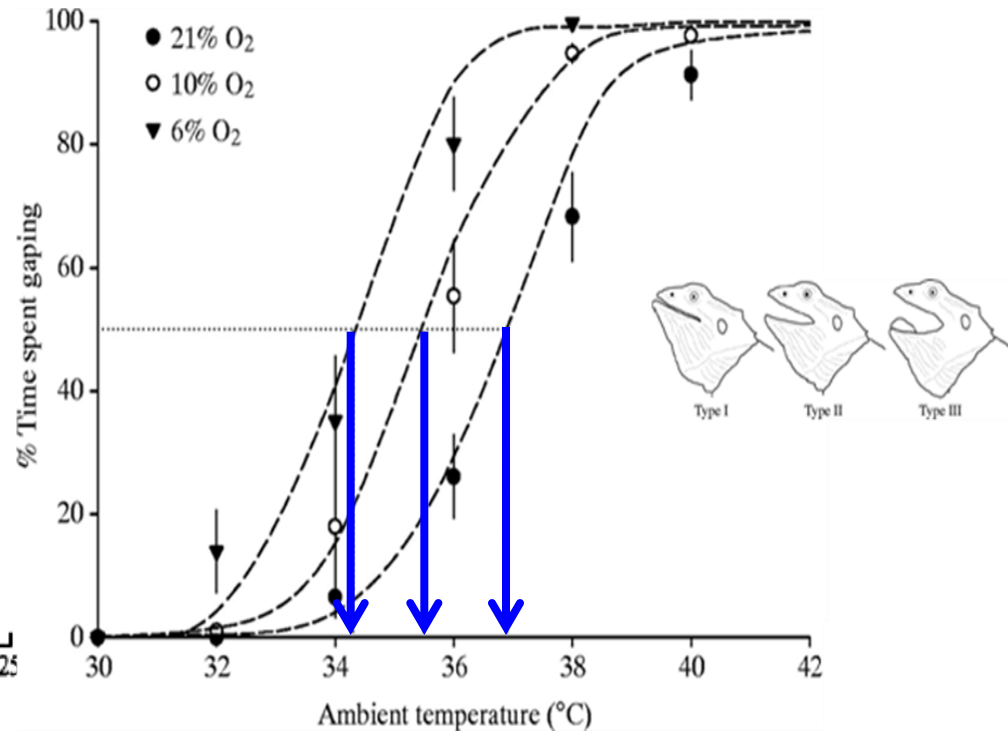


# Também ocorre em vertebrados ectotermos !

Temperatura preferencial em sapos *Bufo marinus* em um gradiente térmico, em função da fração de O<sub>2</sub> do ar



'Mouth gaping' e temperatura preferencial de atividade em lagartos, em função da fração de O<sub>2</sub> do ar



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

# 'Set-point'

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

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

*(Romanovsky, 2014)*



## Retroalimentação Positiva

- múltiplos fatores funcionam como estímulo que dá início ao parto, originados no feto e na mãe
- ao longo da cascata de eventos, o estímulo é amplificado em lugar de 'negado' (feedback negativo), aumentando o desvio nos níveis de oxitocina
- os eventos que participam do controle se auto perpetuam, independente do estímulo original ou 'estresse'

**estímulos que iniciam o parto**

