

RECORTE DO TEXTOS DE:

AIRES, M.M. Fisiologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p.1182.

Introdução à homeostase (p. 57)

O organismo vivo depende de um grande número de processos regulatórios para manter constantes as condições de seu meio interno, *o milieu intérieur* de Claude Bernard. Este meio interno, no qual estão imersas todas as células do organismo, corresponde, no mamífero, ao líquido extracelular, basicamente uma solução de cloreto de sódio com concentrações menores de outros íons, como bicarbonato, potássio e cálcio. Uma série de propriedades deste fluido, incluindo pressão, volume, osmolalidade, pH, concentrações iônicas e de outros componentes, devem ser mantidas dentro de faixas estreitas de variação para permitir que as células sobrevivam em condições normais de funcionamento. Estas propriedades, em seu conjunto, são denominadas homeostase e definem as condições normais de vida de determinado organismo.

Os processos encarregados de sustentar esta homeostase são mecanismos de regulação, e seu estudo constitui um dos principais objetivos da Fisiologia. Grande parte dos sistemas de órgãos de um organismo está destinada a conservar sua homeostase. Assim, o sistema digestivo mantém a constituição do meio interno por meio da ingestão, digestão e absorção de alimentos como hidratos de carbono, proteínas e gorduras, importantes para a constância dos níveis extracelulares de glicose, aminoácidos e ácidos graxos, por exemplo. O sistema endócrino contribui para a manutenção da disponibilidade de substratos energéticos (p. ex., glicose, ácidos graxos) e do equilíbrio hidreletrolítico, entre muitas outras funções. O sistema respiratório mantém a homeostase do gás oxigênio e do gás carbônico no meio interno. O rim é um órgão homeostático por excelência, mantendo o nível interno de grande número de componentes, incluindo concentração dos íons, osmolalidade, pH etc.

(...) Há diversas técnicas de estudo apropriadas que permitem conhecer melhor as características de dado sistema. (...) Outra técnica, já mais indireta, é a que visa a um diagnóstico, ou seja, com base em um dado de saída do sistema, tirar conclusões a respeito da entrada e do funcionamento do próprio sistema.

Tomemos, por exemplo, o caso de um organismo que esteja apresentando hiperglicemia. Trata-se de uma saída de um sistema encarregado da manutenção da homeostase quanto à concentração de glicose no sangue, saída esta que, no caso, estaria desregulada. O que se quer saber é: por que o sistema não está regulando o nível de glicose de maneira correta? Tratar-se-ia de uma alteração na sua entrada, ou do próprio mecanismo de regulação? Para obtermos uma resposta a estas perguntas, podemos submeter o sistema a uma entrada alterada (p. ex., um teste de sobrecarga de glicose), fornecendo ao sistema uma entrada conhecida e diferente da normal, verificando o que acontece com a saída nestas condições. Trata-se de um teste do sistema, que pode levar a conclusões, isto é, a um diagnóstico. Para obtermos sucesso nesse diagnóstico, temos que ter conhecimento das leis e propriedades do sistema. Para obtermos essas leis, temos que lançar mão de métodos de pesquisa, ou seja, estudar o sistema propondo a ele entradas diferentes porém conhecidas e observando as

saídas consequentes. Mesmo com um conhecimento deficiente dos componentes do sistema, podemos obter as relações entre entrada e saída que definem o funcionamento do sistema, pelo menos nas condições que foram testadas.

Introdução à regulação imediata da pressão arterial (curto e médio-prazo) (p. 583)

A perfusão tecidual apropriada é garantida pela manutenção da força motriz da circulação (pressão arterial, PA) em níveis adequados e razoavelmente constantes ao longo de toda a vida do indivíduo, esteja ele em repouso ou desenvolvendo diferentes atividades comportamentais. A PA é uma variável física (expressa em força/unidade de área) que depende do volume sanguíneo contido no leito arterial (ou seja, da relação conteúdo/continente). É condicionada por fatores funcionais que definem, momento a momento, a entrada de sangue no compartimento arterial (débito cardíaco, DC), bem como sua saída desse compartimento (resistência periférica, RP). O DC depende da frequência cardíaca (FC) e do volume sistólico (VS, determinado pela contratilidade combinada com a pré-carga e RP). Por sua vez, a pré-carga (ou retorno venoso, RV) depende do volume sanguíneo (volemia) e de vários mecanismos que condicionam o retorno do sangue ao coração, entre os quais se destaca a capacitância venosa (CV). Deve-se ter presente que os mecanismos que regulam a PA o fazem por meio de alterações instantâneas da CV e RV, do DC ($FC \times VS$) e da RP, ou de alterações mais a longo prazo da volemia. Estes ajustes, alterando a quantidade de sangue presente no leito arterial em um dado instante, determinam o nível momentâneo da PA.

São muitos os mecanismos que contribuem para manter a PA constante ao longo da vida de um indivíduo. Para efeito didático, são agrupados em duas grandes classes:

- os de ação imediata, envolvendo mecanismos plenamente ativos em questão de segundos e/ou minutos (responsáveis pela chamada regulação a curto e médio prazos). Englobam os mecanismos de ação local (...), bem como mecanismos neurais e hormonais comandados pelos mecanorreceptores, quimiorreceptores, receptores cardiopulmonares e outros (discutidos, adiante, no item Regulação neuro-hormonal da PA), cuja ativação determina alterações reflexas imediatas da CV e RV, do DC ($FC \times VS$) e da RP, promovendo a translocação de sangue de um compartimento para outro. Esta grande classe engloba os mecanismos de regulação momento a momento da PA.

- os de ação mais prolongada e duradoura (regulação a longo prazo), envolvendo mecanismos de regulação da volemia e do leito vascular, que são, em última análise, os responsáveis pela dimensão física da PA.

(...) A regulação momento a momento da PA é efetuada por meio de mecanismos neurais e hormonais que corrigem prontamente os desvios dos níveis basais PA, para mais ou para menos. A resposta neural é imediata (questão de segundos) na correção dos desvios da PA, mas seu efeito pode se prolongar por minutos ou horas pela interveniência de mecanismos hormonais. Alterações apropriadas do DC, da RP, da CV e do RV são possibilitadas pela mediação do sistema nervoso central (SNC), que, integrando as informações

provenientes de diferentes sensores do sistema cardiovascular, modula a atividade cardíaca e vascular por nervos autônomos periféricos e pela liberação de diferentes hormônios. A regulação neuro-hormonal da PA funciona como um arco reflexo: envolve receptores, aferências, centros de integração, eferências e efetores cardiovasculares, além das alças hormonais. Considerando que as funções do coração e vasos na gênese da PA foram estudados em capítulos anteriores, sua regulação será, coerentemente, discutida a partir das respostas funcionais e dos mecanismos neurais que as controlam.

Introdução à regulação de longo prazo da pressão arterial (p. 605)

Apesar de apresentar oscilações (periódicas ou não), o nível da pressão arterial (PA) é mantido relativamente constante por ação de mecanismos de controle locais e neurohormonais (discutidos nos capítulos anteriores), que corrigem instantaneamente os desvios para mais ou para menos da PA, mantendo fluxo sanguíneo adequado aos diferentes tecidos, nas mais diversas situações comportamentais. O comportamento oscilatório da PA reflete as ações combinadas dos diferentes mecanismos de feedback responsáveis por seu controle. A existência de várias alças de controle tornam a regulação da PA um tanto redundante, mas com grande vantagem para a homeostase do organismo, uma vez que as funções de uma alça podem ser assumidas pelas demais, permitindo a manutenção da PA, mesmo frente à falha de uma das alças de controle. No entanto, as diversas alças reflexas de regulação neurohormonal que apresentam grande prontidão (mostrando constante de tempo reduzida, com resposta imediata após a variação do nível da PA) têm alcance variável das respostas, uma vez que se adaptam aos novos níveis de PA, sendo efetivas apenas a curto e médio prazos (segundos, horas, 2 a 3 dias). Estudos experimentais e teóricos (utilizando análise de sistemas) de Guyton et al. (1980; 1990) evidenciaram a existência de outros mecanismos de controle a longo prazo da PA, não adaptáveis e com ganho infinito, que mantêm a PA por dias, meses, anos, e, provavelmente, durante toda a vida do indivíduo. Esses mecanismos responsáveis pela regulação a longo prazo da PA, discutidos em detalhes neste capítulo, abrangem os fatores dependentes da estrutura vascular e o sistema de feedback rim/fluidos corporais (envolvido na regulação da volemia), os quais condicionam a dimensão física da PA além de abrangerem, também, o próprio sistema nervoso central.

(...) A PA é uma variável física, definida como força por unidade de área, cuja manutenção do nível basal depende não só dos mecanismos de ação a curto e médio prazos (os chamados fatores funcionais), mas também de ajustes do próprio volume sanguíneo em relação ao leito vascular (os chamados fatores físicos). Os fatores funcionais ajustam o débito cardíaco, a resistência periférica, a capacitância e o retomo venoso, transpondo sangue de um segmento a outro do sistema cardiovascular e determinando, momento a momento, o volume de sangue presente no leito arterial. Já os fatores físicos definem a relação conteúdo-contênto, envolvendo tanto ajustes estruturais dos vasos como ajustes no balanço ingestão-excreção dos líquidos corporais. Na realidade, os mecanismos de regulação a longo prazo, alterando os fatores físicos, interagem harmonicamente com os fatores funcionais que definem a regulação a curto e médio prazos, determinando os níveis basais da PA em curta e longa escalas de tempo.

Introdução ao mecanismo de feedback rim/fluidos corporais (p. 589-590)

A homeostase do volume dos fluidos corporais e a regulação a longo prazo da PA estão intimamente relacionadas, via mecanismo de feedback rim/fluidos corporais (Guyton AC, 1980; 1990).

O componente central desse mecanismo é o efeito da PA na excreção renal de sódio e água, o chamado mecanismo natriurese/diurese pressórica. Este mecanismo permite que a manutenção da PA a longo prazo seja alcançada via controle da excreção renal de sódio e água. O aumento prolongado da PA provoca elevação na excreção de sódio e água e, se a ingestão destes permanecer constante, o volume de fluido extracelular (VEC), o volume sanguíneo e o débito cardíaco diminuem até que a PA seja restaurada ao valor de controle prévio ao aumento da PA. Por outro lado, o declínio da PA tende a diminuir a excreção renal de sódio e água, aumentando o VEC, o que faz a PA voltar ao valor normal.

É importante ressaltar, (...), que diversos mecanismos de controle neural, hormonal e local agem em conjunto para ampliar a eficiência do mecanismo de feedback rim/fluidos corporais na determinação do nível da PA. Por exemplo, aumento na ingestão de sódio retém passivamente água e cloreto, aumentando o VEC, a pressão venosa central (PVC) e a pressão diastólica final (PDF) por aumento do retorno venoso (RV). Maior distensão atrial determina a liberação pelos miócitos atriais do peptídeo atrial natriurético (ANP), o qual determina maior excreção renal de sódio e água, além de vasodilatação sistêmica. A distensão dos átrios e o maior enchimento das câmaras cardíacas estimulam ainda aferentes vagais mielinizados (com aumento do RV) e não mielinizados (com aumento da PDF), os quais, juntamente com a estimulação dos barorreceptores pelo aumento da PA (devida à elevação momentânea do débito cardíaco), determinam maior liberação de ocitocina (OT), menor liberação de vasopressina (VP), redução da atividade simpática com intensa vasodilatação renal e inibição da liberação de renina. A menor liberação de renina, associada ao aumento da tensão da arteríola aferente renal (pelo aumento da PA) e à maior carga filtrada de sódio que chega à mácula densa (os quais agem diretamente sobre as células justaglomerulares), determinam intensa redução dos níveis plasmáticos de angiotensina II (Ang II) e aldosterona (Aldost). Frente a esses estímulos, há aumento da taxa de filtração glomerular (TFG, devido à vasodilatação renal), menor reabsorção tubular de sódio (devida ao aumento do ANP e da OT e redução da Ang II e Aldost) e menor retenção de água (diretamente pela redução de VP e indiretamente pela menor reabsorção de sódio). Esses efeitos são ainda potencializados pela liberação intrarrenal de cininas e prostaglandinas (PG) e por alterações concomitantes do fluxo sanguíneo capilar (pelo aumento da PA) e da pressão coloidosmótica (pela expansão do VEC, com diminuição da concentração de proteínas plasmáticas), facilitando ainda mais a excreção de água e sal (Cowley JR AW, 1992). Respostas opostas (Figura 38.3), resultando em menor excreção de água e sal, são obtidas quando o estímulo inicial for a redução da ingestão de sal e água.

Estudos de Guyton et al. (1980; 1990) demonstraram que o mecanismo de feedback rim/fluidos corporais não se adapta a alterações do nível de PA. Isso determina que, enquanto houver qualquer alteração do nível de PA, o mecanismo de feedback continuará ativado para restaurar a PA a seu nível basal (identificado

como o set point ou ponto de equilíbrio da PA). Esta característica, em linguagem formal de análise de sistemas, confere ganho infinito ao balanço ingestão/ excreção de água e sais. Trata-se, portanto, de mecanismo que não se adapta à alteração pressora, agindo lenta, mas continuamente, de modo a estabelecer a PA de volta a seu nível basal. Esta propriedade torna o feedback rim/fluidos corporais um eficiente mecanismo de controle da PA por dias, meses e anos.

É interessante observar que, com pequenas variações e dependendo da espécie, o ponto de equilíbrio (ou o valor basal médio) da PA em mamíferos é mantido em torno de 100 mmHg. A razão para isso é desconhecida. Especula-se que este seja um valor de referência adequado a ajustes de fluxo sanguíneo aos diversos tecidos em diferentes situações de demanda, como sono ou o exercício físico, por exemplo. Ao mesmo tempo, parece que esse nível seria o mais adequado ao custo energético do sistema cardiovascular, tanto no estado basal como durante ajustes em situações de demanda aumentada.

Anormalidades no mecanismo de pressão/diurese/natriurese provocam distúrbios no ponto de equilíbrio da PA, determinando, por exemplo, a instalação da hipertensão. De acordo com a teoria de Guyton et al. (1980; 1990), este seria o mecanismo central no controle a longo prazo, sendo que, para ocorrer alteração sustentada da PA, seria necessário haver alteração do feedback rim/fluidos corporais. Por exemplo, a formação excessiva de Ang II, a hiperatividade do simpático ou a alteração da capacidade excretora intrínseca (por doença renal) diminuem a capacidade de excreção dos rins e tendem a produzir retenção de sódio e água, se a ingestão destes permanecer constante. Nessa situação, o acúmulo de fluido continuaria até que a PA aumentasse o suficiente para restaurar a excreção renal (via mecanismo de pressão/natriurese/diurese), induzindo um novo ponto de equilíbrio entre ingestão e excreção renal de sódio e água. De acordo com este conceito, a regulação da PA a longo prazo é determinada pela capacidade excretora renal, sendo ajustada às necessidades de manutenção do balanço de fluido corporais.

Introdução à regulação do fluido extracelular (p. 750)

Uma das principais funções dos rins é manter o volume e a tonicidade do fluido extracelular (FEC), apesar das variações diárias da ingestão de sal e de água que ocorrem em um indivíduo normal. Enquanto a regulação do volume se relaciona primariamente com modificação no balanço de sódio, a da tonicidade compreende essencialmente modificações no balanço de água. É importante regular o volume do FEC para manter a pressão sanguínea, a qual é essencial para a adequada perfusão e função dos tecidos. É também importante regular a tonicidade do FEC, pois tanto a hipo como a hipertonicidade causam alteração no volume celular, o que compromete a função celular, especialmente no sistema nervoso central. Esses dois mecanismos homeostáticos usam diferentes sensores, transdutores hormonais e efetores (...). Entretanto, eles têm algo em comum: alguns de seus efetores, embora distintos, estão localizados no rim. No volume do FEC, o sistema controlador regula a excreção urinária de sódio e, na tonicidade, o sistema controlador regula a excreção urinária de água. (...) O conteúdo corporal de Na^+ é o mais importante determinante do volume do FEC, pois o Na^+ , associado aos ânions Cl^- e HCO_3^- , é o principal constituinte osmótico desse fluido; assim, quando o

Na⁺ se move, a água se move com ele. Como o organismo normal mantém a osmolalidade do FEC dentro de limites estreitos (cerca de 290 + 4 miliosmóis/kg, ou mOsm), o conteúdo de Na⁺ corporal total, controlado pelos rins, é o principal determinante do volume do FEC.

Introdução ao balanço hidroeletrólítico (p. 1.182)

A constância da composição e volume do meio interno ou fluido extracelular (FEC) é basicamente mantida pelo controle da ingestão e excreção renal de sal e água. Essa constância é fundamental para manter hidratados tanto o FEC como o fluido intracelular (FIC) e, conseqüentemente, para permitir que o animal desempenhe suas funções normais. (...) Os mecanismos de correção da tonicidade dos fluidos corporais são tão eficientes que o aumento de 1 a 2% da osmolalidade plasmática ou da tonicidade do FEC pode iniciar respostas neuroendócrinas (secreção de vasopressina) e comportamentais (causar sede, levando à conseqüente ingestão de fluido) que conduzem à manutenção de água corporal, particularmente do FIC. Os mesmos tipos de resposta são desencadeados por redução de 10% no volume do FEC, da pressão arterial ou de ambos, sugerindo que os mecanismos que controlam o volume do FEC são menos sensíveis que aqueles que o fazem em relação ao volume do FIC. Além da secreção de vasopressina (que induz a reabsorção renal de água) e de causar sede, o aumento na tonicidade do FEC ativa mecanismos neuroendócrinos complementares que atenuam esse aumento. Esses mecanismos são mediados pela ocitocina e pelo peptídeo [sic] natriurético atrial, hormônios que induzem elevação na excreção renal de sódio e que inibem a sua ingestão. Portanto, os mamíferos regulam o volume e a osmolalidade de seus fluidos corporais em resposta a estímulos provenientes tanto do FIC como do FEC [outros animais também possuem mecanismos adaptativos que podem ser osmorreguladores ou osmoconformadores]. Esses estímulos são detectados por duas categorias de receptores: osmorreceptores (sensíveis à osmolalidade plasmática e à concentração de sódio) e mecanorreceptores (sensíveis às variações de volume e pressão intravascular). Essas informações convergem para áreas específicas do sistema nervoso central (SNC) responsáveis por uma resposta integrada, (...) podem determinar respostas que envolvem: 1) indução da sede e apetite para sal, ou ambos, 2) mudanças na atividade simpática, 3) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, 4) secreção de arginina vasopressina (AVP) e ocitocina (OT) pela neuro-hipófise e de peptídeos [sic] natriuréticos pelo coração (...) Finalmente, as ações desses diversos fatores sobre os sistemas cardiovascular e renal culminam com correções no balanço de água e/ou de sódio.