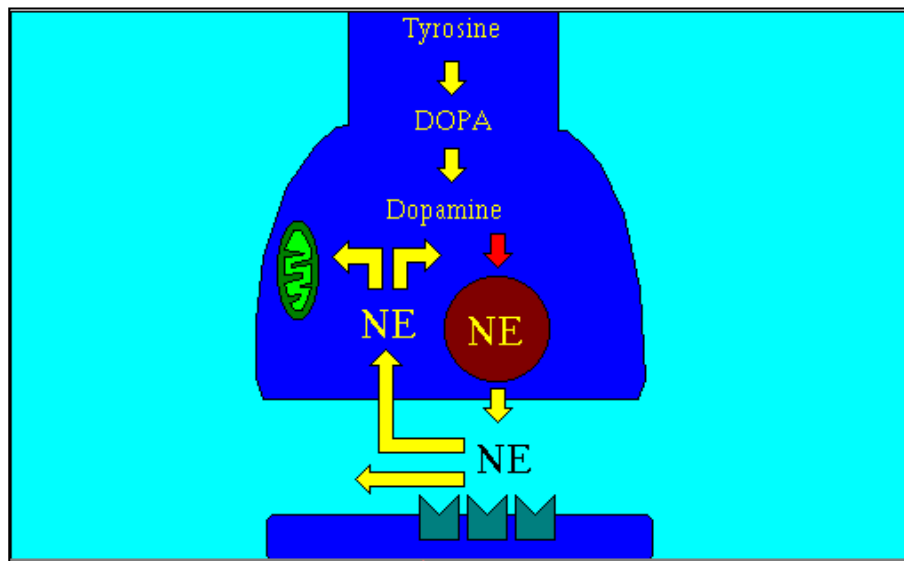


# Fisiologia Geral

- Receptores e Comunicação Celular
- Electrofisiologia e Bioelectricidade
- Comunicação Neural

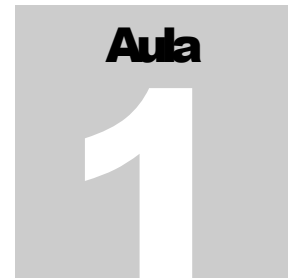


Manual de Apoio às Lições Prático-Laboratoriais de  
Anatomia e Fisiologia de Engenharia Biomédica e Biofísica

L. Monteiro Rodrigues, Martins Magro, Pedro Pinto



Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia e Faculdade de Ciências  
Laboratório de Fisiologia Experimental  
Av. Prof. Gama Pinto 1649-019 Lisboa



# Homeostasia I

## 📁 Objectivos

---

### *Homeostasia e Teoria dos receptores*

Os principais sistemas de controlo do organismo necessitam de células que comuniquem umas com as outras, muitas vezes a longas distâncias. Esta comunicação intercelular é mediada por diversos tipos de **mensageiros químicos**.

O objectivo desta aula é proporcionar ao aluno um visão geral sobre as diferentes formas de comunicação entre células, com especial ênfase sobre a **Teoria Geral dos Receptores**.

No final desta aula o aluno deverá ser capaz de diferenciar as principais formas utilizadas pelos mensageiros para interagirem com as células e como desencadeiam mecanismos que levam à resposta celular. Esta aula serve ainda de base fundamental para compreender o funcionamento dos sistemas endócrino e nervoso.

## 📁 Palavras - chave

---

Mensageiro, receptor, intracelular, extracelular, segundo mensageiro, via de tradução de sinal

A generalidade dos sistemas homeostáticos necessita de assegurar uma comunicação intercelular de natureza química, sendo que o primeiro passo da acção do mensageiro químico intercelular na célula alvo consiste na sua ligação a moléculas proteicas específicas dessa célula. Estas moléculas são conhecidas como **receptores**, os quais não são mais do que proteínas localizadas na membrana plasmática ou dentro da própria célula. Os receptores de membrana são as entidades mais comuns, enquanto outros servem como “vias preferenciais” de hormonas lipossolúveis com a capacidade de atravessar a membrana plasmática e ligar-se aos receptores específicos no interior da célula.

A existência de receptores explica uma importante característica da comunicação intercelular: a **especificidade**. Desta forma, um mensageiro químico (uma hormona, um neurotransmissor ou um agente parácrino) pode contactar com tipos de células muito diferentes, influenciando somente determinadas células: aquelas que possuem os receptores específicos do mensageiro químico.

É importante desde já perceber que, em muitos casos, onde diferentes células possuem o mesmo tipo de receptor para um mensageiro particular, as respostas das várias células ao mensageiro podem ser diferentes. É disto exemplo o neurotransmissor noradrenalina (ou norepinefrina) que provoca a contracção do músculo liso de um vaso sanguíneo e, pela via do mesmo receptor, estimula as células do pâncreas para produzirem menos insulina. Na sua essência, o receptor funciona como um interruptor molecular o qual, “ligado” pelo mensageiro, provoca uma resposta celular. Um só tipo de receptor pode ser usado para produzir diferentes respostas em diferentes tipos de células.

Existe ainda uma outra característica fundamental: uma célula pode ter diferentes tipos de receptores para um só mensageiro. A combinação deste com um dos tipos de receptor provocará uma resposta celular diferente daquela que seria provocada se o mesmo mensageiro se ligasse a outro tipo de receptor da célula. A ligação do mensageiro aos diferentes tipos de receptores está relacionada com a **afinidade** destes para o primeiro. Uma célula possui, assim, um número elevado de diferentes tipos de receptores para diferentes tipos de mensageiros.

Outras características importantes da interacção entre os mensageiros e os receptores são os fenómenos de **saturação e competição**:

**Saturação** - na maioria dos sistemas a resposta de uma célula a um mensageiro aumenta à medida que a concentração extracelular desse mensageiro aumenta, uma vez que o número de receptores ocupados por esse mensageiro também aumenta. No entanto, a resposta celular está limitada superiormente, dado que existe um número finito de receptores disponíveis que ficam saturados por uma determinada concentração extracelular de mensageiro.

**Competição** - a competição pelos receptores resulta da capacidade de diferentes moléculas mensageiras, estruturalmente muito parecidas, competirem entre si por um receptor. É neste contexto que surgem os conceitos de:

- \* **Antagonista** - substância farmacologicamente activa que, por ser estruturalmente parecida com os mensageiros, tem a capacidade de se ligar aos receptores, não permitindo assim que haja uma resposta celular.
- \* **Agonista** - substância farmacologicamente activa que, por ser estruturalmente parecida com os mensageiros, tem a capacidade de se ligar aos receptores provocando uma resposta celular igual àquela que seria produzida pelo mensageiro.

### **Regulação dos receptores**

Os receptores estão sujeitos a uma regulação fisiológica. O número destes numa célula e a sua afinidade para um mensageiro específico podem efectivamente ser aumentados (aumentando a sensibilidade da célula ao agente – hormonal ou outro - e, portanto, aumentando a expressão de actividade desse agente) ou diminuídos (diminuindo a sensibilidade da célula ao agente e a sua actividade fisiológica).

Um exemplo importante desta regulação é o fenómeno de **regulação negativa** (*down regulation*), significando que quando uma concentração extracelular alta de mensageiro é mantida por algum tempo, o número total de receptores para o mensageiro pode diminuir. Verifica-se assim que a regulação negativa tem a capacidade de diminuir a resposta da célula-alvo a uma estimulação frequente e intensa pelo mensageiro, representando desta forma um mecanismo de *feedback negativo local*. Podem também ocorrer alterações no sentido oposto - **regulação positiva** (*up regulation*). As células expostas a uma concentração muito baixa de mensageiro, durante um longo período, podem apresentar um número superior de receptores para esse mensageiro, desenvolvendo assim uma maior sensibilidade a este.

É importante não esquecer que a regulação positiva e negativa só são possíveis porque há uma degradação e síntese contínuas de receptores, dependendo o grau de responsabilidade do nível de equilíbrio destes dois processos.

### **Mecanismos de transdução de sinal para os receptores de membrana plasmática**

A ligação de um dado mensageiro (primeiro mensageiro) a um determinado receptor específico provoca uma alteração na conformação deste último. Este fenómeno, conhecido por **activação do receptor**, é sempre o passo inicial de uma resposta celular posterior à ligação desse mensageiro, a qual pode ser uma alteração na permeabilidade, nas propriedades de transporte ou no potencial eléctrico da membrana plasmática da célula; uma alteração no seu metabolismo; uma alteração na sua actividade secretória ou ainda uma alteração na actividade contráctil se for uma célula muscular.

Quando um determinado ligando se liga ao domínio extracelular do receptor induz uma alteração da estrutura tridimensional deste, activando-o. Ocorre assim a **transdução de sinal** que irá permitir a amplificação do sinal original, isto porque o receptor activado estimula uma actividade catalítica que produz sinais citoplasmáticos de maior amplitude que o original. Estes sinais conduzem muitas

vezes ao aparecimento de moléculas no interior da célula (**segundos mensageiros**) que serão responsáveis pela transdução do sinal inicial.

As sequências de acontecimentos entre a activação do receptor e a resposta celular podem, no entanto, ser mais complexas, sendo designadas por **mecanismos de transdução de sinal**. O sinal é a activação do receptor e a transdução é o processo pelo qual um estímulo é transformado numa resposta.

Os mecanismos de transdução de sinal diferem consoante se trata de mensageiros lipossolúveis ou mensageiros hidrossolúveis, uma vez que os correspondentes receptores, como anteriormente foi referido, apresentam localizações distintas.

Os receptores para mensageiros lipossolúveis são intracelulares e, quando activados, actuam no núcleo como moduladores da transcrição genética. Os receptores para mensageiros hidrossolúveis localizam-se na membrana plasmática, sendo classificados de acordo com os mecanismos de transdução de sinal em:

1. Receptores que eles próprios funcionam como canais iónicos
2. Receptores que eles próprios funcionam como proteína quinases, especificamente tirosina quinases
3. Receptores que activam **Proteínas G** que, por sua vez, activam **proteínas efectoras** na membrana plasmática, podendo estas ser:
  - Adenilciclase que leva à formação de AMP cíclico
  - Guanilciclase que leva à formação de GMP cíclico
  - Fosfolipase C que leva à formação de diacilglicerol e inositol trifosfato
  - Fosfolipase A2 que leva à formação de ácido araquidónico
  - Canais iónicos

Os receptores que funcionam como canais iónicos são activados por mensageiros que induzem a abertura (ou fecho) dos canais, da qual resulta um aumento (ou diminuição) da difusão de iões através da membrana plasmática, estando assim associada a alterações no potencial de membrana e geração de sinais eléctricos.

Os receptores que funcionam como proteína quinases (enzimas) têm a capacidade de fosforilar uma proteína através da transferência de um grupo fosfato do ATP para esta, o que origina uma alteração da actividade da proteína fosforilada que é muitas vezes também uma enzima. Desta forma, um mensageiro liga-se à face extracelular do receptor originando uma alteração da conformação deste, de tal modo que a parte enzimática do receptor (localizada na face intracelular) é activada, fosforilando então proteínas específicas do citosol e da membrana plasmática, incluindo ela própria. A fosforilação destas proteínas origina então alterações das suas actividades das quais resultam as mais variadas respostas celulares. Os receptores que funcionam especificamente como tirosina quinases

têm a capacidade de fosforilar a porção tirosina das proteínas, estando os mensageiros destes receptores muitas vezes envolvidos no crescimento e desenvolvimento.

Os receptores que activam as proteínas G são maioritários, incluindo aproximadamente 100 formas distintas. Estes receptores, após activação, interagem com uma ou mais proteínas de membrana pertencentes à família das proteínas G, nome derivado da elevada afinidade que estas proteínas têm para se ligar a nucleótidos guanina.

Na forma inactiva, a proteína G estimuladora ( $G_s$ ) é formada por duas subunidades associadas, a  $G_s\alpha$  e a  $G_{\beta\gamma}$  ligadas ao GDP ( $G_s\alpha$ - $G_{\beta\gamma}$ -GDP). O complexo mensageiro-receptor liga-se à proteína G, o que provoca a fosforilação do GDP em GTP e a dissociação da subunidade  $G_s\alpha$ -GTP da subunidade  $G_{\beta\gamma}$ . Embora haja excepções, na maioria dos casos a subunidade  $G_s\alpha$ -GTP liga-se ao efector protéico que, por sua vez, pode activar a síntese do 2.º mensageiro ou activar um canal iónico. Se existem proteínas G estimuladoras, não é menos verdade a existência de Proteínas G inibidoras ( $G_i$ ) que são formadas por uma subunidade  $G_i\alpha$  que se pode ligar ao GDP por uma subunidade  $G_{\beta\gamma}$  ( $G_i\alpha$ - $G_{\beta\gamma}$ -GDP) ou, após fosforilação/dissociação, ao GTP ( $G_i\alpha$ -GTP).

Os efectores proteicos podem então ser:

- A **adenilciclase** que, ao ser activada pela proteína  $G_s$  catalisa a conversão de algumas moléculas de ATP no citosol em 3', 5'- adenosina monofosfato cíclica ou AMP cíclico (**AMPc**), o qual vai actuar como segundo mensageiro. O AMPc difunde-se depois na célula para activar uma enzima conhecida como proteína quinase AMPc-dependente (ou proteína quinase A), enzima essa que vai fosforilar outras proteínas, originando assim a resposta celular. O AMPc pode também activar um canal iónico na membrana plasmática.
- A **guanilciclase** que, ao ser activada pela proteína  $G_s$  catalisa a conversão de algumas moléculas de GTP no citosol em 3', 5'- guanosina monofosfato cíclica ou GMP cíclico (**GMPc**) que vai actuar como segundo mensageiro. O GMPc difunde-se depois na célula para activar uma enzima conhecida como proteína quinase GMPc-dependente (ou proteína quinase G), enzima essa que vai fosforilar outras proteínas, originando assim a resposta celular. O AMPc pode também activar um canal iónico na membrana plasmática.
- A **fosfolipase C** que, ao ser estimulada pela proteína  $G_s$ , catalisa a quebra de um fosfolípido da membrana plasmática denominado de fosfatidilinositol bifosfato ( $PIP_2$ ) para originar diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato ( $IP_3$ ). Quer o DAG, quer o  $IP_3$  funcionam como segundos mensageiros, mas em diferentes vias. O DAG activa uma proteína quinase denominada de **proteína quinase C** (C de cálcio, porque o  $Ca^{2+}$  é necessário na formação do DAG), que por sua vez fosforila um largo número de outras proteínas originando a resposta celular. O  $IP_3$  difunde-se no citosol actuando no retículo endoplasmático (denominado de retículo

sarcoplasmático no músculo), alterando a permeabilidade da membrana deste íon cálcio por abertura do respectivo canal iónico. A concentração deste íon é muito maior no interior deste organito do que no citosol e, assim, o íon difunde-se do retículo para o citosol, o que faz aumentar a sua concentração neste compartimento da célula. O cálcio irá então funcionar também como segundo mensageiro, induzindo a resposta celular através de vários mecanismos.

- A fosfolipase A2 que, ao ser estimulada pela proteína Gs, catalisa a quebra de um fosfolípido de membrana plasmática para originar **Ácido araquidónico** (precursor de vários eucosanóides, como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, etc.).
- Um canal iónico, cuja abertura e fecho estão dependentes da interacção com a proteína G.

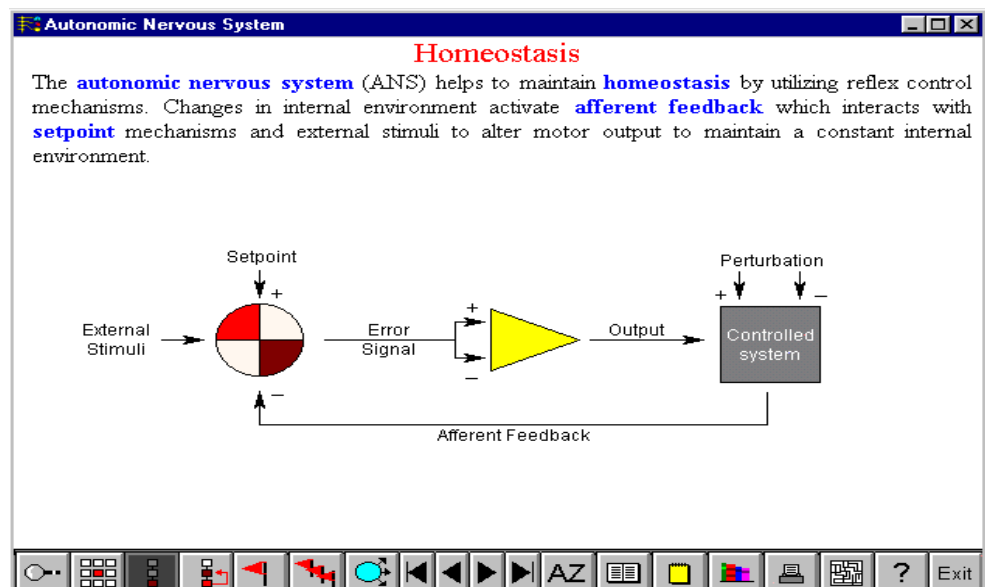
## Exercícios

### Como entrar no programa

a) Com o botão esquerdo do rato prima duas vezes sobre o ícone do módulo Opal “Neural Communication – Teacher’s version 1.00”

b) Para iniciar a sua sessão, com o botão esquerdo do rato prima em **OK** na primeira janela

### Como utilizar os Módulos OPAL



Esta é a apresentação típica de uma página dos módulos OPAL. Existem imagens, texto e diversos ícones. Nestas páginas existem zonas sensíveis (imagens) e palavras sensíveis (texto). Em ambos os casos, se primir o botão esquerdo do rato sobre estas zonas, elas dar-lhe-ão acesso a outras páginas ou a janelas secundárias contendo informação relativa à imagem ou palavra sensível que escolheu.

a) Ícone de Zonas Sensíveis - 

Para se identificar uma zona sensível na imagem, com o botão esquerdo do rato prima este ícone. As zonas sensíveis surgirão com um *border* vermelho.

As palavras sensíveis apresentam-se a negro no texto.


**Como identificar se ao primir uma zona sensível ou uma palavra sensível ela lhe dá acesso a uma outra página ou a uma janela secundária?**

É possível saber se uma determinada zona ou palavra sensível dá acesso a uma página principal ou a uma janela secundária pelo símbolo adoptado pelo cursor quando em cima dessas zonas. Assim:


\* Se o **cursor** adoptar uma **forma de lente**, essa zona ou palavra sensível irá abrir uma **janela secundária** dentro da página onde se encontra;

\*\* Se o **cursor** adoptar uma **forma rectangular**, essa zona ou palavra sensível irá abrir uma **outra página**

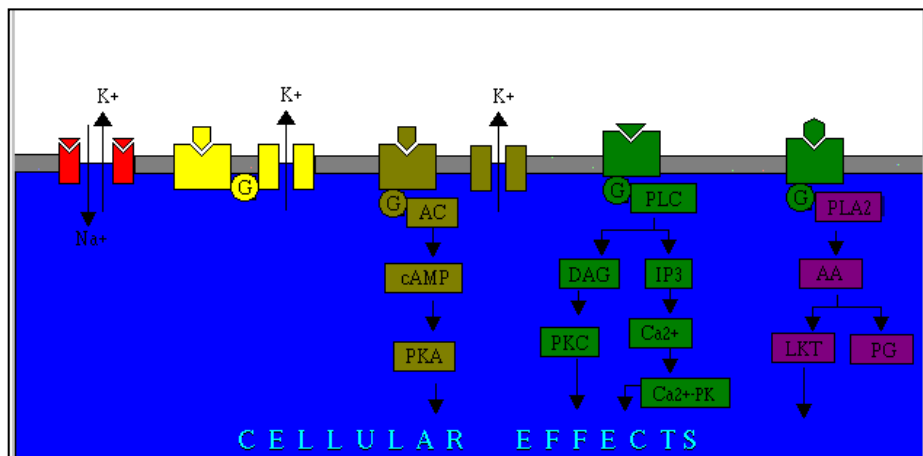
c) Arranque do Programa “Receptores”

Seleccione  e, uma vez neste Menu, escolha o tema **Receptores**. Aparecerá então a imagem:

---


 Teste o que aprendeu

---



na qual pode observar os diversos tipos de receptores e mecanismos de transdução de sinal. **Selecione** o canal iónico que fará aparecer uma simulação do funcionamento deste tipo de receptor. **Observe a simulação.**


Se seleccionar quer o neurotransmissor, quer o receptor. Abrir-se-á uma caixa amarela onde poderá verificar quais os neurotransmissores, os tipos de receptores e os efectores que usam este tipo de mecanismo de transdução de sinal.

Clique em  para voltar atrás **seleccionando** depois o 1.º receptor acoplado à proteína G (cor amarela) que faz aparecer uma simulação do funcionamento deste tipo de mecanismo de transdução de sinal.

**Observe a simulação.**

1. Selecione o neurotransmissor/receptor para analisar quais os neurotransmissores, os tipos de receptores e os efectores que usam este tipo de mecanismo de transdução de sinal
2. Se seleccionar o canal iónico poderá analisar quais os canais iónicos que estão acoplados a receptores via proteína G
3. Selecione a proteína G. Aparecerá uma imagem/simulação que lhe permite visualizar mais concretamente o modo de funcionamento deste mecanismo.

**Observe a simulação**

4. Selecione a sub-unidade  $\alpha$  para analisar quais os tipos de proteína G e quais os tipos de efectores e receptores que lhe estão associados respectivamente.
5. **Clique** três vezes em  para voltar novamente ao menu «Receptores». **Selecione**, então, o 2.º receptor acoplado à proteína G (cor verde acastanhado) que lhe permitirá observar uma simulação.
6. Selecione o neurotransmissor/receptor para analisar quais os neurotransmissores, os receptores e os efectores respectivos que estão associados a uma enzima geradora de segundos mensageiros via proteína G. Selecione a enzima para verificar quais as enzimas geradoras de segundos mensageiros que podem ser usadas neste mecanismo. Selecione SM poderá verificar quais as substâncias usadas como segundos mensageiros.

**Clique** novamente em 

Se seleccionar AC e cAMP poderá obter informações sobre a Adenilciclase e o AMPc que estão associados a este tipo de receptor.

Se seleccionar PKA poderá obter informações sobre as proteínas quinases.

Seja qual for a sua selecção, **clique** novamente em  para voltar novamente ao menu «Receptores».

1. Se seleccionar o mecanismo de transdução de sinal que envolve a fosfolipase C (cor verde escuro) aparecerá uma imagem/esquema que traduz este mecanismo, referido na introdução teórica
2. Se seleccionar o neurotransmissor ou o receptor poderá verificar quais os neurotransmissores e os receptores que estão associados à fosfolipase C via activação da proteína G.

---

Exercícios

---

1. Classifique os receptores de membrana de acordo com as vias de transdução de sinal
2. Discuta os conceitos de regulação negativa e positiva (*down-regulation* e *up-regulation*)
3. Descreva os diferentes mecanismos de transdução de sinal que podem ocorrer quando um receptor acoplado a uma proteína G é activado
4. Descreva os diferentes mecanismos de transdução de sinal que conduzem à abertura ou fecho de canais iónicos



## Electrofisiologia geral I

### *O nervo*

#### Objectivos

A coordenação das funções fisiológicas necessitam de sistemas de controlo rápido que estão centrados nas células do sistema nervoso. Estas células comunicam entre si através de sinais químicos e eléctricos.

O objectivo desta aula é proporcionar ao aluno as principais características dos mecanismos de transmissão nervosa, dando principal ênfase à génese e caracterização dos potenciais de acção do neurónio.

Através das diferentes simulações o aluno deverá explorar as bases iónicas do potencial de repouso, identificando as principais correntes (eléctricas e difusionais) observadas na membrana dos tecidos excitáveis. Deverá ainda conhecer as principais formas de caracterização dos tecidos excitáveis, através da determinação da **Cronaxia, Reobase e Tempo de Utilização**, bem como a caracterização da **refractoriedade da membrana**. Por fim, deverá ainda compreender as bases iónicas do Potencial de Acção bem como a sua forma de propagação.

#### Palavras chave

Potencial de acção, potencial gradativo, período refractário, propriedades dos tecidos excitáveis.

Os fenómenos bioeléctricos estão na base dos principais processos de comunicação celular, quer no que diz respeito á troca de substâncias entre compartimentos, quer quanto á comunicação assegurada pelos chamados “tecidos excitáveis”.

Por uma questão de sistematização podemos desde já admitir que alterações no chamado potencial de membrana (ou **potencial de repouso**) têm como consequência uma resposta, a qual é susceptível de alterar a actividade das células sob a forma da geração de dois tipos de respostas:

- \* **Potenciais gradativos**
- \* **Potenciais de acção.**

Trata-se de fenómenos relacionados, mas com consequências substancialmente distintas, como passaremos a analisar:

### **Potenciais Gradativos**

Os potenciais gradativos são importantes em sinais de curtas distâncias, enquanto os potenciais de acção são sinais de longa distância de células nervosas e membranas das células musculares. Os potenciais gradativos correspondem, assim, a alterações no potencial da membrana confinados a uma região muito curta da membrana plasmática (desaparecem ao fim de 1 a 2 mm do sítio de origem). Podem ser alterações das quais resultará uma hiperpolarização ou uma despolarização. São chamados de potenciais gradativos porque a magnitude do potencial é variável e proporcional à magnitude do estímulo.

Quando ocorre um potencial gradativo as cargas eléctricas movem-se entre o sítio de origem do potencial e as regiões adjacentes da membrana plasmática que estão no potencial de repouso. Quanto maior for a alteração do potencial maiores são as correntes. Estas correntes (movimentações das cargas) provocam despolarização das regiões adjacentes da membrana. As correntes locais são originadas pelas movimentações de iões como  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  e  $HCO_3^-$ .

A magnitude da corrente é **decremental** com os aumentos da distância ao sítio de origem da alteração do potencial ou seja, a alteração do potencial de membrana é assim também decremental com o aumento da distância.

Como os potenciais gradativos decrescem com a distância só podem ser usados como sinais para curtas distâncias (poucos mm). No entanto, os potenciais gradativos são os únicos meios de comunicação usados por neurónios e desempenham um papel muito importante na iniciação e integração de sinais por estas e outras células.

### **Potenciais de Acção**

São alterações rápidas do potencial de membrana que duram cerca de 1 ms, durante o qual o potencial de membrana pode apresentar variações de amplitude

da ordem dos 100 mV (de -70 mV a +30 mV) e depois regressar novamente até ao potencial de repouso. As células nervosas e musculares, bem como algumas células endócrinas, imunológicas e reprodutoras têm membranas plasmáticas capazes de produzir potenciais de acção. Estas membranas são chamadas de **membranas excitáveis** e a sua capacidade para originar potenciais de acção é conhecida como **excitabilidade**.

A magnitude do potencial de membrana em repouso depende dos gradientes de concentração e das permeabilidades para diferentes iões, particularmente o sódio e o potássio. Por seu lado, o potencial de acção resulta de uma alteração transitória na permeabilidade da membrana, ao passo que os gradientes de concentração se mantêm praticamente inalteráveis.

No potencial de repouso a grande maioria dos canais de sódio estão fechados e assim este potencial está muito mais próximo do potencial de equilíbrio do potássio (-89 mV) do que do de sódio (+60 mV), porque a membrana é mais permeável ao  $K^+$  do que ao  $Na^+$ . No entanto, durante o potencial de acção as permeabilidades ao sódio e ao potássio vão ser alteradas. Com efeito, o Potencial de Acção é fundamentalmente caracterizado pela presença de duas fases, as quais traduzem as profundas alterações iónicas que se observam através da membrana celular.

A **fase de despolarização** do potencial de acção é devida à abertura dos canais de sódio voltagem dependentes que aumentam assim bastante a permeabilidade da membrana plasmática aos iões  $Na^+$ , permitindo que estes iões entrem para dentro da célula. Durante este período, o n.º de iões sódio que entra para dentro da célula supera o n.º de iões de sódio e potássio que saem da célula por canais não regulados e de iões sódio que saem através da **bomba sódio-potássio ATPase**, ocorrendo assim a despolarização e mesmo uma polarização positiva (o interior da célula fica mais positivo que o exterior). É neste período que o potencial de membrana se aproxima mais do potencial de equilíbrio do sódio.

Após a despolarização a membrana sofre uma **fase de repolarização**, fazendo com que o potencial de membrana volte aos níveis de repouso. Esta repolarização é devida ao encerramento dos canais de sódio (abertos durante a despolarização) e à abertura dos canais de potássio voltagem dependentes, o que faz com que a difusão de potássio para fora da célula seja muito superior à difusão de sódio para dentro desta por canais não regulados, permitindo assim que o potencial de membrana volte ao nível de repouso.

Todo este processo pode levar-nos a pensar que seria necessário a movimentação de uma enorme quantidade de iões para garantir este processo. Contudo, somente 1 em cada 100.000 iões de sódio entram na célula durante o potencial de acção e aproximadamente o mesmo n.º de iões potássio se difundem para fora da célula, fazendo o potencial de membrana regressar aos níveis de repouso. Estes movimentos de iões são tão pequenos que produzem somente infinitésimas alterações nas concentrações iónicas intracelulares; é por isso que se diz que o potencial de acção não está associado a alterações observáveis de concentrações

iónicas, como foi anteriormente referido. No entanto, se este pequeno n.º de iões que atravessam a membrana com o potencial de acção não pudesse ser devolvidos através da bomba sódio-potássio, os gradientes de concentração do sódio e do potássio iriam gradualmente desaparecendo e os potenciais de acção não poderiam mais ser originados por estímulos ulteriores.

Resulta assim claro que, no potencial de acção, a 1.ª parte da despolarização é primariamente devida a correntes locais que promovem a abertura dos canais de sódio. Desta forma, a despolarização daí resultante faz abrir outros canais de sódio para que aumente a permeabilidade a este ião e, devido ao aumento desta permeabilidade, os  $\text{Na}^+$  difundem-se mais facilmente para o interior da célula, permitindo assim a despolarização da membrana; este é mais um exemplo de **feedback positivo**.

## As Propriedades bioeléctricas do Tecido Nervoso

### A Lei do “tudo ou nada”

Os canais de sódio e potássio que se abrem ou fecham através de alterações no potencial de membrana são chamados de canais iónicos sensíveis à voltagem ou voltagem-dependentes. Contudo, convém sublinhar que o potencial de acção só ocorre quando o estímulo é susceptível de atingir (em termos de intensidade e duração) o limiar de excitação da célula - potencial umbral. A célula responde assim, segundo a lei do “tudo ou nada”, ou seja:

- Só há resposta se o estímulo for suficiente para atingir o limiar de excitação da célula. Caso se atinja o limiar de excitação, a célula responde sempre com a mesma magnitude, mesmo tendo sido excitada com estímulos supra-limiais (de maior intensidade e duração que um estímulo normal).

### A Refractoriedade da Membrana

No potencial de acção existem os chamados **Períodos Refractários**, referindo-se estes termos ao tempo durante o qual a resposta da membrana se encontra alterada por um estímulo prévio:

- **Período Refractário Absoluto:** aquele em que por mais forte que seja um 2.º estímulo não se consegue um segundo potencial de acção, dado que a quase totalidade dos canais de sódio voltagem dependentes se encontram inactivos
- **Período Refractário Relativo:** aquele em que um segundo potencial de acção pode ser originado se o 2.º estímulo for supra-limiar, dado que os canais de sódio já se encontram parcialmente no estado de fechados e, portanto capazes de responder a um novo estímulo.

Estes períodos refractários reflectem assim o facto de, após um potencial de acção, ser necessário um determinado tempo para os canais de sódio voltagem dependentes passarem do estado de inactivação, adquirido no fim da fase de

despolarização, para o estado de fechados que corresponde à sua conformação de repouso capaz de responder a um novo estímulo.

A propagação de um potencial de acção dá-se quando uma corrente local é suficientemente intensa para servir de estímulo que despolarizará as regiões adjacentes da membrana até ao limiar de excitação, atingido quando a corrente de  $\text{Na}^+$  para o interior da célula supera a corrente de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  para o exterior por canais não regulados. O ciclo de *feedback* positivo de sódio iniciar-se-á então, ocorrendo um novo potencial de acção, o qual produz então correntes locais dele próprio que por sua vez irão despolarizar as regiões adjacentes, produzindo um novo potencial de acção num novo sítio, e assim por diante..., causando a sua propagação através de todo o comprimento da membrana plasmática.

Dado que cada potencial de acção depende do ciclo de *feedback* positivo de sódio no local da membrana onde ocorre, o potencial de acção que chega ao final da membrana é igual ao inicial, ou seja, a condução dos potenciais de acção não é decremental como os potenciais gradativos.

### **Reobase, Tempo de Utilização e Cronaxia**

Os tecidos excitáveis são caracterizáveis através da determinação da intensidade mínima de estimulação e do tempo mínimo necessário para obter uma resposta propagável. Estes são os conceitos básicos subjacentes à determinação da Reobase, Tempo de Utilização e Cronaxia, a seguir definidos.

- **Reobase:** intensidade mínima de estímulo que desencadeia o potencial de acção;
- **Tempo de utilização:** tempo mínimo necessário para atingir o limiar de excitação quando aplicado um estímulo com intensidade igual à reobase;
- **Cronaxia:** tempo mínimo necessário para atingir o limiar de excitação quando aplicado um estímulo com intensidade dupla da reobase.

### **Condução dos Potenciais de Acção**

A velocidade com que se dá a propagação de um potencial de acção é proporcional ao diâmetro da fibra que o conduz e depende de a fibra ser ou não mielinizada. Quanto mais grossa for a fibra mais rápida é a propagação, dado que as fibras mais grossas oferecem menos resistência às correntes locais e assim as regiões adjacentes da membrana atingem mais rapidamente o limiar de excitação.

A **mielina** tem propriedades isoladoras, o que torna mais difícil a difusão de cargas entre os dois lados da membrana. Assim, esta difusão ocorre maioritariamente nos **Nodos de Ranvier**, onde a cobertura de mielina está interrompida e onde a concentração em canais de sódio dependentes da voltagem é elevada. Os potenciais de acção vão “saltar”, desta forma, de Nodo em Nodo, constituindo a denominada **condução saltatória**.

A propagação via condução saltatória é mais rápida que a propagação numa fibra desmielinizada de igual espessura, dado que um menor n.º de cargas saem através

das secções mielinizadas da membrana. Assim, mais cargas chegam ao Nodo adjacente activo e um potencial de acção é aí originado mais cedo do que se a mielina não estivesse presente. Para além de ser mais rápida, a condução saltatória traduz-se também numa poupança de volume (evolução da mielinização em detrimento do aumento do diâmetro da fibra) e de energia (menor transferência de cargas e portanto menor necessidade de bombagem).

Nos neurónios aferentes a despolarização inicial até ao limiar de excitação é conseguida através de um potencial gradativo originado nos receptores das terminações periféricas dos neurónios (**Potencial Receptor**). Em todos os outros neurónios a despolarização até ao limiar é devida, quer a um potencial gradativo originado por um *input* sináptico no neurónio, quer por uma alteração espontânea no potencial de membrana do neurónio, conhecida como **Potencial marca-passo ou Pacemaker**. Este tipo de potenciais está implicado em muitos comportamentos rítmicos, como a respiração, os batimentos cardíacos e os movimentos das paredes do estômago, intestinos, etc.

Verifique agora as lições incluídas no simulador e responda aos exercícios propostos:



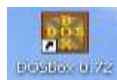
Teste o que aprendeu

## Exercícios

O programa de simulação que a seguir se apresenta ilustrará os aspectos fundamentais subjacentes ao estudo dos Potenciais Bioeléctricos.

### Como entrar no programa:

a) Com o botão esquerdo do “rato” prima duas vezes sobre o ícone:



b) Na linha de comando (c:\>) escrever: "**cd electro**" carregando em **ENTER**. A linha de comando deve agora ser (c: electro>).

Indique agora "**menu**" carregando novamente em **ENTER**.

Após este procedimento deve aparecer o menu principal que se apresenta da seguinte forma:

**Demonstrações de electrofisiologia básica :**

1.	Fixação (Clamping) da voltagem (Voltage-clamp) – Menu não utilizável
2.	Potencial de acção
3.	Somação e acomodação
4.	Potenciais de acção múltiplos
5.	Condução saltatória
6 a 9.	Menus não utilizáveis
10.	Voltar ao Sistema Operativo

Existem assim 10 opções que podem ser escolhidas no menu principal. Para escolher qualquer uma delas escreva o número que indica a escolha seguido de ENTER.

A opção 10 é a opção de saída do programa; após terminar o trabalho deve escolher esta opção de modo a sair para a linha de comando.

**Demonstrações sequenciais**

**Opção 2 – O Potencial de Acção**

Esta simulação permite a observação de gráficos do potencial de acção de uma célula nervosa e das consequentes alterações das condutâncias do sódio e do potássio como resposta a dois estímulos separados por um intervalo de tempo variável (atraso).

A simulação baseia-se no **modelo de Hodgkin-Huxley**, segundo o qual a membrana nervosa é representada como tendo três canais através dos quais o sódio, o potássio e o cloro se podem mover independentemente. Os iões individuais são assim forçados a atravessar a membrana devido aos seus gradientes electroquímicos. Os valores da **força electromotriz** para cada um dos iões são dados pela **equação de Nernst**. Deve referir-se que os canais não se encontram localizados uns a seguir aos outros; cada canal representa um grupo de canais idênticos numa determinada unidade de área da membrana os quais, para tornar o modelo mais compreensível, são considerados como um canal.

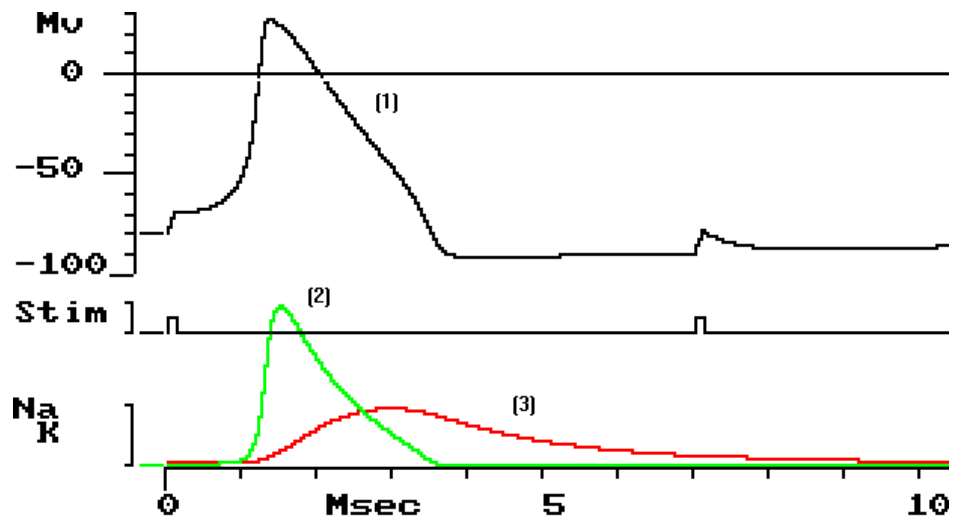
No início desta simulação são pedidos aos alunos alguns parâmetros que permitem definir as características do estímulo e da membrana, condicionando assim o potencial de acção.

Os parâmetros incluídos no próprio programa são apresentados da seguinte forma:

Exercício de teclado

	valor padrão	novo valor
Potencial de repouso inicial	-80 mV (-130 a +10mV)	
Estímulos #1 & #2		
Corrente #1	100 mV (0 a 1000mV)	
Duração	0.12 ms (0.0001 a 10 mseg.)	
Atraso até #2	7ms (0 a 10 mseg)	
Corrente #2	100 mV (0 a 1000mV))	
Duração	0.12 ms (0.0001 a 10 mseg.)	

Não altere nenhum valor (nem introduza novos valores) e veja a simulação que ocorre, a qual deve ser semelhante á da Figura seguinte (*potencial de repouso = -80 mV; intensidade dos estímulos #1 e #2 =100 mV; duração dos estímulos = 0.12 mseg e segundo estímulo dado aos 10 mseg*).



Na figura podemos observar três gráficos, o primeiro (1) representa o potencial de membrana ao longo da simulação; por baixo deste encontra-se um gráfico que define a intensidade e duração do estímulo e por fim temos outro gráfico que nos vai indicando a evolução das condutâncias de sódio (2) e potássio (3).

**Instruções para progredir no Programa:**

1. Leia o texto introdutório.
2. Veja sempre as indicações de comando no canto inferior direito:
- 3.

Teclas activas:	
<i>F1</i>	Recomeçar a simulação
<i>F3</i>	Sobrepor um novo gráfico
<i>F4</i>	Valores de força iónica, condutância e corrente
<i>F5</i>	Alternar entre o modo rápido e lento
<i>F7</i>	Começar / Parar
<i>F10</i>	Menu

---

Exercício de teclado

---

- 1) Introduza, para os dois estímulos, a intensidade de corrente de 50 mV. Mantenha os restantes valores. Descreva o que observa. Que tipo de respostas obteve? Explique;
- 2) Volte ao início e, na definição das características dos dois estímulos, introduza agora 2 estímulos iguais, com os valores de referência (padrão) sugeridos pelo programa;
  - a) Descreva o que observa. Que tipo de respostas obteve para cada um dos estímulos? Explique;
  - b) Determine o Período Refractário Absoluto e o Período Refractário Relativo, indicando, para cada caso, a amplitude de corrente e a sua duração;
- 3) Determine a Reobase, o Tempo de Utilização e a Cronaxia deste tecido excitável;
- 4) Indique as principais diferenças entre potencial gradativo e potencial de acção;
- 5) Descreva as bases iónicas do potencial de acção, incluindo a função dos canais dependentes da voltagem e o ciclo *feedback* positivo do Na<sup>+</sup>;
- 6) Discuta os conceitos de Reobase, Tempo de Utilização e Cronaxia, referindo-se à importância da sua determinação em tecidos excitáveis.

Volte ao Menu Principal e escolha :

**Opção 3 – Somação e Acomodação**

Esta simulação demonstra os fenómenos de somação e acomodação no tecido nervoso.

A aplicação de um estímulo abaixo do limiar de excitação provoca um efeito residual no neurónio, embora o impulso não seja explícito. Este efeito é revelado pela aplicação de um segundo estímulo, também abaixo do limiar de excitação, com a duração de 1 ms, o qual provoca uma resposta explícita. Quanto mais longo for o intervalo entre os dois estímulo maior terá que ser a intensidade do segundo estímulo de modo a provocar uma resposta. Podemos então dizer que dois estímulos abaixo do limiar de excitação conseguem somar os seus efeitos na membrana nervosa de modo a provocar uma resposta propagável - Potencial de Acção. O primeiro estímulo sub-limiar produz uma alteração no potencial da membrana que dura 1 ms ou mais, alteração essa que aumenta o efeito do segundo estímulo.

Os parâmetros incluídos no próprio programa são apresentados da seguinte forma:

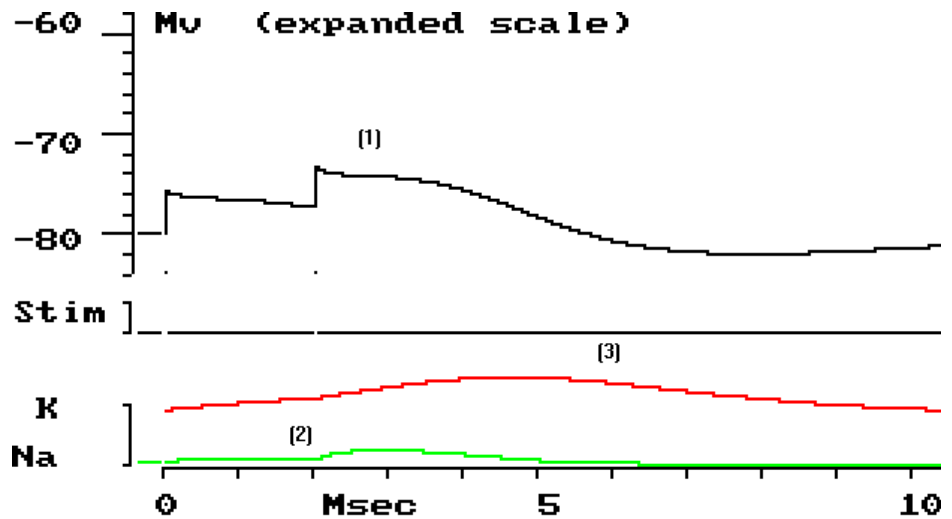
---

Exercício de teclado

---

		valor padrão	novo valor
Potencial de repouso inicial		-80 mV (-130 a +10mV)	
Estímulos #1 & #2			
	Corrente #1	100 mV (0 a 1000mV)	
	Duração	0.04 ms (0.0001 a 10 mseg.)	
Atraso até #2		0.2 ms (0 a 10 mseg)	
	Corrente #2	100 mV (0 a 1000mV))	
	Duração	0.04 ms (0.0001 a 10 mseg.)	

A imagem seguinte demonstra como se apresenta o ecrã durante esta simulação. Como se pode ver existem três gráficos dos quais o primeiro (1) apresenta o potencial durante os dois estímulos, o segundo, imediatamente abaixo, apresenta a intensidade e duração dos dois estímulos e por fim o terceiro gráfico apresenta as condutâncias do Sódio (2) e do Potássio (3).



Existem também alguns comandos que permitem verificar os valores numéricos da condutância e da corrente.

**Instruções para progredir no Programa:**

- A) Leia o texto introdutório.
- B) Veja sempre as indicações de comando no canto inferior direito:

Teclas activas:	
<i>F1</i>	Recomeçar a simulação
<i>F3</i>	Sobrepor um novo gráfico
<i>F4</i>	Valores de força iónica, condutância e corrente
<i>F5</i>	Alternar entre o modo rápido e lento
<i>F7</i>	Começar / Parar
<i>F10</i>	Menu

---

Exercício de teclado

- 1) Proceda a uma simulação com os valores de referência (padrão) fornecidos pelo programa. Que tipo de respostas obtém. Explique
- 2) Mantenha as características dos estímulos, alterando apenas o atraso entre ambos. Há alguma alteração na resposta obtida? Explique o que observa
- 3) Nesta simulação, em que condições pode obter um potencial propagável. Explique a natureza do fenómeno observado

- 4) Explique o que entende por somação e acomodação e qual a sua importância no potencial de acção
- 5) Distinga a somação temporal da somação espacial.

Volte ao Menu Principal e escolha :

**Opção 4 – Potenciais de Acção Múltiplos**

Esta simulação pretende demonstrar como se desenvolve uma sequência de potenciais de acção durante um determinado período de tempo. Tal como nas outras simulações anteriores, também esta demonstração é baseada no modelo de Hodgkin-Huxley.

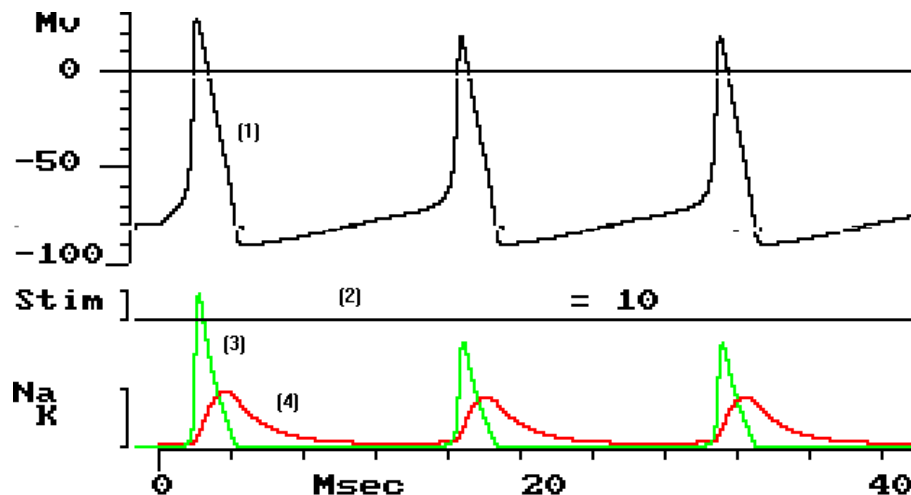
No início da simulação são pedidos alguns parâmetros que permitem determinar o número de estímulos aplicados, tal como a duração da simulação.

Os parâmetros incluídos no próprio programa são apresentados da seguinte forma:

Exercício de teclado

	valor padrão	Novo valor:
Potencial de repouso inicial	-80 mV (-130 a +10mV)	
Estímulos #1		
Nº estímulos Aplicados	10 (0 e 900)	
duração total estimulação	42 ms (0 a 42.1 mseg.)	

Esta figura mostra um ecrã durante a simulação. O primeiro gráfico (1) mostra os vários potenciais de acção durante o estímulo, o segundo gráfico indica quantos estímulos vão ser aplicados (2), o terceiro gráfico mostra, mais uma vez as condutâncias do sódio (3) e do potássio (4) durante os vários estímulos.



Existem também alguns comandos que permitem verificar os valores numéricos da condutância e da corrente.

**Instruções para progredir no Programa:**

- A) Leia o texto introdutório.
- B) Veja sempre as indicações de comando no canto inferior direito:

Teclas activas:	
<i>F1</i>	Recomeçar a simulação
<i>F3</i>	Sobrepor um novo gráfico
<i>F4</i>	Valores de força iónica, condutância e corrente
<i>F5</i>	Alternar entre o modo rápido e lento
<i>F7</i>	Começar / Parar
<i>F10</i>	Menu

---

Exercício de teclado

- 1) Proceda a uma simulação com os valores de referência (padrão) fornecidos pelo programa. Que tipo de respostas obtém. Explique.
-

**Volte ao Menu Principal e escolha:**

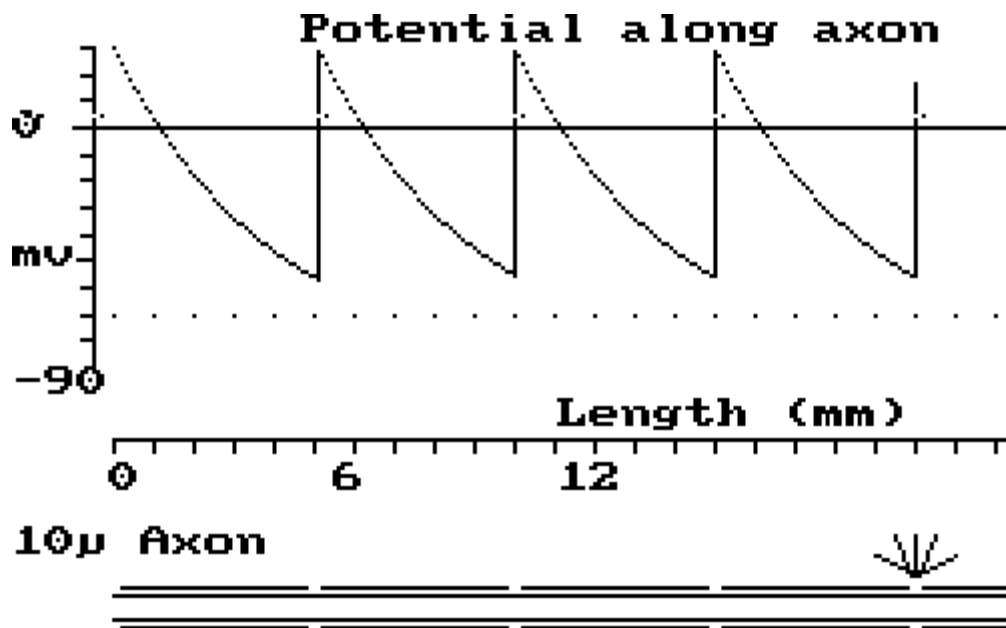
**Opção 5 – Condução Saltatória**

Esta simulação permite aos alunos observar este tipo de condução no tecido nervoso, bastando para isso definir alguns parâmetros que vão caracterizar as fibras envolvidas no processo.

Após deixarem a substância cinzenta alguns axónios adquirem um revestimento de uma substância lipídica chamada **mielina**. A mielina encontra-se normalmente associada aos neurónios somáticos de grande diâmetro, distinguindo-se assim dois tipos de fibras nervosas: as que contêm essa camada de mielina (mielínicas) e as que não a possuem (amielínicas). Normalmente as fibras com mielina têm um diâmetro superior a 1  $\mu$ m, conduzindo o impulso nervoso mais rapidamente que as amielínicas.

Nas fibras mielínicas, o revestimento de mielina é regularmente interrompido em locais que se designam por **Nodos de Ranvier**. É devido à existência destes locais desprovidos de mielina que se dá esta forma de condução nervosa especial nestas fibras, designada por “condução saltatória” para ilustrar a ocorrência de potenciais de acção apenas e só nos Nodos de Ranvier. Comparando com a camada mielinizada, os nodos de Ranvier contêm apenas uma camada de **Células de Schwann** chamada de neurilema que em condições propícias é muito mais permeável aos iões sódio e potássio, fazendo-se assim a condução nervosa através de “saltos” entre os nodos em vez de ser um processo contínuo.

O programa vai desenhar um axónio com nodos à escala, mostrando uma descida exponencial da amplitude do potencial entre os nodos. Se o potencial for maior que o limiar de excitação, então ele alcançará o nodo e o sinal será repostado até à sua amplitude máxima.



Para iniciar a simulação serão pedidos os seguintes parâmetros:

Parâmetros do axónio	padrão	Novo valor
Diâmetro da fibra ( $\mu$ ) ( $2 < \mu < 50$ )	( 10 )	=
Espaço nodal(mm) ( $0.5 < mm < 20$ )	( 5 )	=
Límiar do nodo(mv) ( $-90 < mv < 0$ )	(-70)	=

Existem, ainda, tal como em anteriores simulações um conjunto de comandos que podem ser executados durante a simulação:

**Instruções para progredir no Programa:**

- C) Leia o texto introdutório.
- D) Veja sempre as indicações de comando no canto inferior direito:

Teclas activas:	
<i>ESC</i>	Recomeçar a simulação
<i>Space BAR</i>	Começar/Parar
<i>N</i>	Parar
@	Nódulo

Quando se carrega em N a simulação pára no nodo mais próximo e são apresentados os valores instantâneos do potencial, do comprimento do nódulo (@) e do limiar da fibra nervosa.

De notar que ao se sobrepor um novo gráfico, o axónio não é redesenhado.

---

Exercício de teclado

---

- 1) Proceda a uma simulação com os valores de referência (padrão) fornecidos pelo programa. Que tipo de respostas obtém. Explique
- 2) Altere a distância Nodal. Que fenómeno observa? Explique
- 3) Altere agora o diâmetro da fibra. Que fenómeno observa? Explique
- 4) Descreva a propagação de um potencial de acção e compare este evento em fibras nervosas com e sem mielina
- 5) Estabeleça as diferenças entre condução contínua e saltatória, referindo-se às suas vantagens e inconvenientes



## Electrofisiologia geral II

### *O músculo*

#### 📁 Objectivos

---

O organismo humano contém 3 tipos de músculo (esquelético, liso e cardíaco) sendo este tecido responsável por converter a energia química em trabalho mecânico.

O objectivo desta aula é proporcionar ao aluno as principais características dos mecanismos de contracção muscular desde as propriedades eléctricas do músculo até à forma como a estimulação desenvolve a contracção

Através das diferentes experiências o aluno deverá observar e registar o tónus muscular esquelético, relacionando esse tónus com a actividade eléctrica em repouso. Deverá registar a força de contracção das mãos direita e esquerda. Deverá correlacionar o recrutamento das unidades motoras com a força de contracção da musculatura esquelética. Deverá compreender a génese dos fenómenos de fadiga muscular.

#### 📁 Palavras chave

---

Músculo esquelético, potenciais de acção, contracção muscular.

A manutenção da homeostasia do organismo necessita de um tecido capaz de transformar a energia química em energia mecânica. Temos três tipos diferentes de músculo cada um com propriedades e funções distintas:

- Músculo cardíaco: existente apenas no coração. A sua contracção provoca a circulação sanguínea, permitindo disponibilizar nutrientes a todo o organismo.
- Músculo liso: localizado nas paredes dos órgãos como os intestinos, vasos sanguíneos e pulmões. A sua contracção provoca a alteração do diâmetro destes órgãos, permitindo a regulação da passagem de substâncias pelo tracto gastrointestinal, o controlo do fluxo e da pressão sanguínea e a regulação do fluxo de ar nas vias aéreas.
- Músculo esquelético: normalmente associado ao esqueleto. A sua contracção permite a movimentação de um local do organismo em relação a outro local como, por exemplo, na flexão do antebraço. A contracção coordenada da musculatura esquelética permite a movimentação do organismo no meio ambiente.

O músculo esquelético humano consiste em centenas de células individuais multinucleadas cilíndricas (denominadas fibras musculares) ligadas entre si por tecido conjuntivo. A sua contracção é iniciada pela despolarização dos neurónios motores somáticos que transportam os potenciais de acção desde o cérebro, ou medula espinal, até às fibras musculares esqueléticas. Ao chegar ao músculo a fibra nervosa ramifica-se e através dos seus diferentes ramos terminais vai inervar várias fibras musculares individuais. Apesar de um neurónio motor individual poder inervar várias fibras musculares, cada fibra muscular é inervada apenas por um neurónio motor. A associação de um único neurónio motor com todas as fibras musculares por ele controladas denomina-se **unidade motora**.

Quando o neurónio motor somático é activado, todas as fibras musculares que são por ele inervadas respondem a esses impulsos nervosos gerando os seus próprios sinais eléctricos, que por sua vez levam à contracção das fibras musculares.

O tamanho da unidade motora de um músculo esquelético é determinado pela sua função e localização no organismo. Quanto mais pequeno o tamanho da unidade motora, maior o número de neurónios necessários para controlar esse músculo e maior o grau de controlo que o cérebro tem sobre a contracção. Por exemplo, os músculos que movem os dedos têm unidades motoras muito pequenas, permitindo um controlo muito preciso dos movimentos dos dedos.

Fisiologicamente, o grau de contracção da musculatura esquelética é controlada por:

- Activação de um número necessário de unidades motoras
- Controlo da frequência dos potenciais de acção do neurónio motor em cada unidade motora.

Quando é necessário um aumento da força de contração do músculo para realizar uma determinada tarefa o cérebro aumenta sequencialmente o número de unidades motoras activadas (1º Lentas Oxidativas nas contrações fracas, 2º Rápidas Oxidativas e 3º Rápidas Glicolíticas para contrações progressivamente mais fortes). Este processo designa-se por **recrutamento das unidades motoras**.

Em repouso, o músculo esquelético apresenta um fenómeno designado por tónus muscular, um estado constante de ligeira tensão que mantém o músculo num estado de constante prontidão. O tónus muscular deve-se a uma activação alternada de um pequeno número de unidades motoras dentro do músculo por centros motores localizados no cérebro e espinal medula. O controlo de movimentos suaves no organismo (andar, nadar, etc) é produzido por contrações graduais da musculatura esquelética. Estas contrações graduais são alterações da força de contração ou de encurtamento do músculo proporcionalmente à carga colocada sobre esse mesmo músculo. O músculo esquelético é, pois capaz de reagir a diferentes cargas.

Quando uma unidade motora é activada as fibras musculares geram e conduzem os seus próprio potenciais de acção. Apesar de impulso nervoso gerado em cada fibra ser muito fraco (cerca de 100  $\mu\text{V}$ ), a activação simultânea de várias fibras produz diferenças de potencial na pele circundante que são suficientemente elevadas para poderem ser detectadas por eléctrodos de superfície. A detecção, amplificação e registo de alterações eléctricas da pele produzidas pela contração muscular subjacente denomina-se electromiografia.

---

Exercício

---

Prepare o equipamento de acordo com o manual BIOPAC.

SETUP:

- 1 – Ligue o computador
- 2 – Verifique que a unidade BIOPAC está desligada.
- 3 – Ligue o equipamento de acordo com o esquema:  
Cabo para eléctrodos (SS2L) – CH3  
Headphones (OUT1) – Parte traseira da unidade
- 4 – Ligue a unidade BIOPAC
- 5 – Ligue os 3 eléctrodos de acordo com o esquema

6 – Ligue o cabo aos eléctrodos. Tenha em atenção que deve respeitar os códigos de cores.

7 – Ligue o *software*

8 – Escolha a lição L01-EMG-1 e clique em OK

9 – Defina um nome para gravar o ficheiro.

#### Calibração

A calibração é essencial para definir os parâmetros internos do equipamento

1 – Clique em Calibração

2 – Leia o conteúdo da janela que aparece e quando terminar clique em OK

3 – Espere uns segundos, após esse tempo cerre o punho com toda a sua força

4 – Espere que a calibração finalize

5 – Verifique a calibração

Proceda de acordo com o manual do BIOPAC

## Fisiologia dos sentidos

### *O sistema sensorial*

#### Objectivos

---

**Após visualizar os vídeos correspondentes ao funcionamento do olho e do ouvido deverá iniciar a simulação correspondente ao controlo autónomo dos reflexos oculares.**

### Controle do olho

O Sistema Nervoso Autónomo desempenha um papel importante na função normal do olho. Inerva os músculos lisos da Íris e do Cristalino de modo a otimizar o diâmetro da pupila e a acomodação. Através da regulação do fluxo sanguíneo do olho controla também o metabolismo e pode alterar a pressão ocular.

Os reflexos pupilares à luz envolvem a constrição e a dilatação dos músculos da íris de modo a regular a quantidade de luz que atinge a retina. Os músculos pupilares constritor e dilatador são controlados pelas divisões simpática e parassimpática do Sistema Nervoso Autónomo. O músculo dilatador é controlado pelo sistema simpático, através de fibras pré-ganglionares que emergem dos segmentos medulares das colunas simpáticas paravertebrais. Estas fibras saem da raiz ventral e são projectadas para o gânglio superior cervical que produz as fibras pós-ganglionares simpáticas, as quais ascendem adjacentes à carótida, juntando-se ao ramo oftálmico do nervo facial que inerva a órbita. Devido a este circuito sinuoso, uma lesão na medula cervical ou torácica superior leva à perda do controlo do olho, produzindo assim o síndrome de Horner.

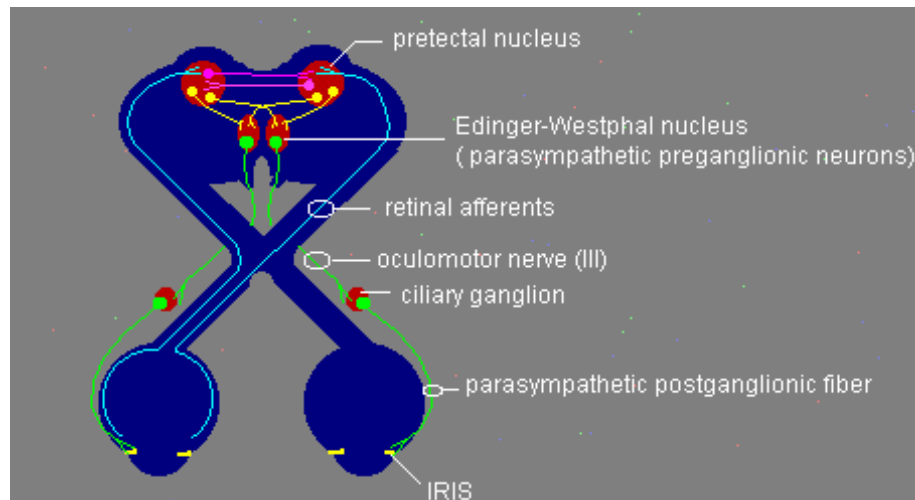
A inervação parassimpática colinérgica do esfíncter muscular da íris é regulada pela via pré-ganglionar através dos neurónios motores oculares que se situam no núcleo de Edinger-Westphal. Os axónios destes neurónios projectam-se nos gânglios ciliares que formam a inervação pós-ganglionar parassimpática do músculo dilatador. O circuito que envolve o reflexo pupilar à luz apresenta uma sequência na retina que consiste nos fotorreceptores, células bipolares e células gangliónicas.

As células gangliónicas fornecem as fibras do tracto óptico que se projectam no tectum do cérebro médio que, por sua vez, proporciona os impulsos para o núcleo de Edinger-Westphal. O circuito é finalizado por uma transmissão pelas fibras pré e pós-ganglionares simpáticas. A incidência de luz na retina utiliza uma via de seis neurónios de modo a causar a constrição da pupila.

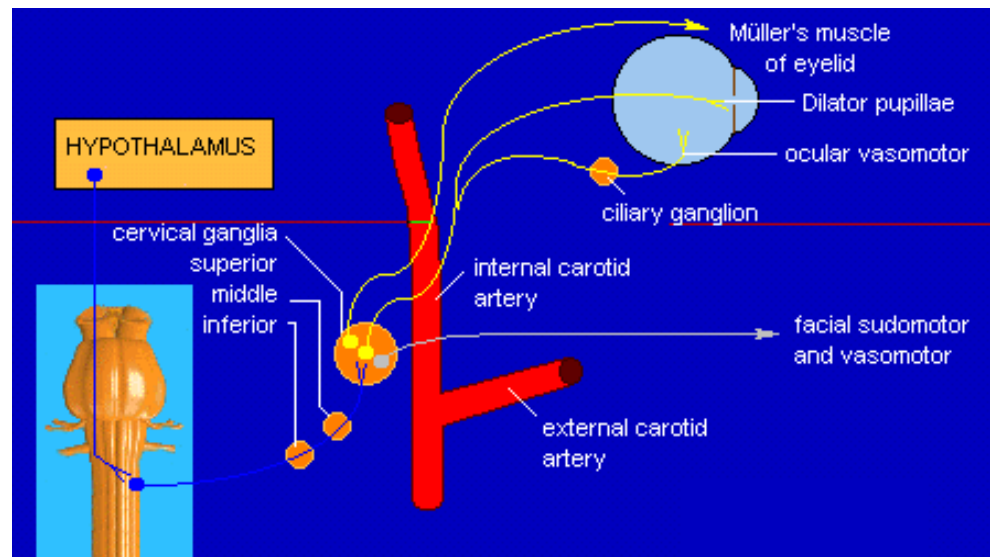
A acomodação é um termo que descreve as alterações que ocorrem no olho de modo a focar uma imagem visual na retina. Requer alterações na contractura do músculo ciliar de modo a alterar a curvatura do cristalino, a constrição pupilar pelos músculos do esfíncter da íris e a modificação da posição dos olhos pela via simpática através da inervação dos neurónios motores somáticos dos músculos mediais rectos.

Os neurónios oculares parassimpáticos estão organizados de modo semelhante aos que enervam o reflexo pupilar a um estímulo luminoso. Porém, a via aferente, que controla estes neurónios parece envolver o cortex visual e algumas partes da região média temporal. Esta última recebe impulsos do cortex visual primário, influenciando os neurónios motores oculares através de vias multissinápticas.

Observe e estude o esquema seguinte:



A regulação do fluxo sanguíneo no olho é feita pela enervação simpática dos vasos oculares proveniente do gânglio cervical e por algumas fibras parassimpáticas do nervo facial.



O painel apresenta 2 simulações conforme segue:

- a) Na primeira “Light reflex”, deve ligar (“on”) a luz de modo a ver o que acontece fisicamente à pupila quando da incidência de luz;
- b) Na “Reflex Pathway” deverá ligar de novo a luz de modo o que ocorre no sistema nervoso para responder a um estímulo luminoso.

### Exercícios de Auto-Avaliação

(responda à(s) pergunta(s) seguinte(s))

24) Explique, na sequência dos conhecimentos adquiridos sobre os reflexos pupilares:

- a) O que acontece quando liga a luz?
- b) O que acontece quando desliga a luz?

25) Qual o tipo de activação do SNA que regula a abertura/constricção pupilar?



## Organização dos Sistemas de controle da Homeostasia

*Os Mecanismos de Comunicação Neural e a integração neuro-endócrina*

### Objectivos

---

Os mecanismos de comunicação química e eléctrica são essenciais para a manutenção da homeostasia. A ligação entre o Sistema Nervoso e o Sistema Endócrino permite um controlo das funções fisiológicas principais preciso, muitas vezes com tolerâncias muito baixas.

O objectivo desta aula é proporcionar ao aluno os conhecimentos básicos relacionados com os processos de integração nervosa e de integração neuro-endócrina, com especial ênfase nos mecanismos sinápticos e nos eixos endócrinos Hipotálamo-Hipófise.

No final desta aula o aluno deverá ser capaz de diferenciar os principais tipos de sinapse e a forma como a informação é integrada no Sistema Nervoso. Deverá ser também capaz de identificar os principais eixos endócrinos, bem como os mecanismos de controlo a eles associados.

### Palavras chave

---

Sinapse química, Sinapse eléctrica, Integração nervosa, Hormona, Hipotálamo, Hipófise, Eixo endócrino.

**A**s sinapses são estruturas fundamentais na transmissão da informação proveniente do (ou dirigida ao) Sistema Nervoso Central. Trata-se de junções anatomicamente especializadas entre duas células excitáveis, as quais se destinam a assegurar que a actividade eléctrica da célula pré-sináptica (neurónio) seja transmitida à célula pós-sináptica (neurónio ou célula efectora).

Quando estão activas, as sinapses podem aumentar ou diminuir a actividade na neurónio pós-sináptico, produzindo neste um breve potencial gradativo. O potencial de membrana de um neurónio pós-sináptico aproxima-se do limiar de excitação numa sinapse excitatória e afasta-se deste limiar numa sinapse inibitória.

Estas junções podem formar uma estrutura de convergência, na qual milhares de sinapses de diferentes células pré-sinápticas podem influenciar uma simples célula pós-sináptica; podem também formar estruturas divergentes, em que uma única célula pré-sináptica pode influenciar muitas células pós-sinápticas.

O nível de excitabilidade, a qualquer momento, de uma célula pós-sináptica, ou seja, a proximidade do potencial de membrana do limiar de excitação depende do número de sinapses activas e da sua qualidade excitatória ou inibitória. Se a membrana do neurónio pós-sináptico atingir o limiar de excitação ocorrerá um potencial de acção que se irá propagar pelo axónio até às suas terminações, divergindo para influenciar a excitabilidade de muitos outros neurónios.

### Anatomia funcional das sinapses

Existem dois tipos principais de sinapses:

- **Eléctricas**
- **Químicas.**

Nas sinapses eléctricas as membranas plasmáticas das células pré e pós-sinápticas estão unidas por **junções gap**, (ou junções comunicantes), o que permite que correntes locais resultantes de potenciais de acção no neurónio pré-sináptico se propaguem directamente na célula pós-sináptica, despolarizando a membrana até ao limiar de excitação, originando-se assim um potencial de acção nesta última célula. As sinapses eléctricas são raras nos sistemas nervosos dos mamíferos, pelo que se pode afirmar que as sinapses químicas são a base do funcionamento destes mesmos sistemas.

Na sinapse química o neurónio pré-sináptico termina com uma estrutura ligeiramente achatada, enquanto que a membrana do neurónio pós-sináptico é geralmente pouco espessa, estando estas células separadas pela **fenda sináptica**, um espaço extracelular que assim previne a propagação directa de correntes da célula pré para a célula pós-sináptica. Desta forma, os sinais são transmitidos através da fenda sináptica por mensageiros químicos - os

**neurotransmissores** - que estão guardados em vesículas sinápticas nos terminais do axónio do neurónio pré-sináptico de onde são libertados. Casos há em que são libertados mais do que um neurotransmissor simultaneamente, sendo o neurotransmissor adicional designado de co-transmissor.

Quando um potencial de acção na célula pré-sináptica atinge o terminal do axónio e aí despolariza a membrana, abrem-se então canais de cálcio sensíveis à voltagem, permitindo assim que o cálcio se difunda do fluido extracelular para o terminal do axónio. Este aumento da concentração dos iões cálcio permite, por sua vez, que algumas das **vesículas sinápticas** acostadas à membrana pré-sináptica se fundam com a mesma e libertem o seu conteúdo na fenda sináptica pelo processo de **exocitose**.

A acostagem das vesículas é mediada por um conjunto de proteínas auxiliares, entre as quais as **proteínas SNARE**, encontradas na membrana vesicular e pré-sináptica. Na fusão das vesículas parece estar também envolvida, uma outra proteína auxiliar designada por **Sinaptotagmina**, a qual se associa às proteínas SNARE e se liga ao cálcio.

Uma vez libertado, o neurotransmissor difunde-se na fenda sináptica, indo uma pequena parte ligar-se aos receptores específicos da membrana plasmática do neurónio pós-sináptico, receptores esses que podem ser eles próprios canais iónicos ou podem estar associados a proteínas G que activam este tipo de canais iónicos. Em qualquer dos casos, o resultado da ligação do neurotransmissor aos receptores é a abertura ou fecho de canais iónicos específicos na membrana plasmática do neurónio pós-sináptico, alterando assim o seu potencial.

Na sinapse química verifica-se sempre um ligeiro atraso entre a chegada do potencial de acção ao terminal pré-sináptico e a alteração do potencial de membrana na célula pós-sináptica, atraso esse que dura aproximadamente 1 ms e é designado por atraso sináptico. Este fenómeno é devido ao tempo requerido pela entrada de cálcio no axónio terminal e pela fusão das vesículas sinápticas com a membrana que assim libertam o neurotransmissor o qual se irá difundir na fenda sináptica.

Os canais iónicos da membrana pós-sináptica regressam ao seu estado de repouso quando o neurotransmissor deixa de estar ligado ao seu receptor específico, podendo então ser transformados em substâncias ineficientes. Os neurotransmissores podem também difundir-se, afastando-se assim dos seus receptores, ou podem ser transportados activamente para o axónio terminal (recaptação) e, em alguns casos, até para as **células da glia** próximas.

### **Sinapses Excitatórias e Sinapses Inibitórias**

As sinapses químicas podem ser excitatórias ou inibitórias, diferenciando-se assim pelos efeitos que o neurotransmissor provoca na célula pós-sináptica.

Numa sinapse excitatória, a resposta pós-sináptica ao neurotransmissor é a despolarização, o que faz com que o potencial de membrana se aproxime do limiar de excitação. Neste caso, da activação do receptor na membrana pós-sináptica resulta a abertura de canais iónicos que são permeáveis ao sódio, potássio e outros pequenos iões carregados positivamente, os quais ficam livres de se mover através da membrana de acordo com os gradientes eléctrico e químico, provocando desta forma uma alteração do potencial de membrana denominada de **potencial pós-sináptico excitatório** (em inglês *EPSP*). O *EPSP* não é mais do que um potencial gradativo que se propaga decrementalmente, afastando-se da sinapse por correntes locais. A sua única função é aproximar o potencial de membrana do neurónio pós-sináptico do limiar de excitação.

Numa sinapse inibitória as alterações do potencial de membrana na célula pós-sináptica são sempre no sentido de uma hiperpolarização e causadas por um potencial gradativo. Estas alterações são designadas por **potenciais pós-sinápticos inibitórios** (*IPSP*). Para gerar um *IPSP* os receptores activos na membrana pós-sináptica provocam a abertura de canais de cloro e, algumas vezes, de canais de potássio. Nas células que transportam activamente os iões cloro para fora, o potencial de equilíbrio para o cloro (-80 mV) é mais negativo do que o potencial de repouso. À medida que os canais de cloro se abrem, o cloro entra dentro da célula, produzindo assim uma hiperpolarização.

Cabe aqui ainda referir que o potencial de membrana na célula pós-sináptica é o resultado da somação temporal e espacial dos *EPSP* e *IPSP* em muitas sinapses activas excitatórias e inibitórias na célula.

### **Neurotransmissores e Neuromoduladores**

Alguns mensageiros químicos actuam nos neurónios provocando respostas que não podem ser simplesmente classificadas em *EPSP* ou *IPSP*. O termo “modulação” é usado para classificar estas respostas complexas, enquanto que os mensageiros químicos que as produzem são designados de neuromoduladores. A distinção entre neuromoduladores e neurotransmissores está longe de ser perfeitamente clara. De facto, certos moduladores são sintetizados pelos neurónios pré-sinápticos e libertados conjuntamente com os neurotransmissores, para além de que determinadas hormonas, agentes parácrinos e certos mensageiros usados pelo sistema imunitário podem servir também como neuromoduladores, o que reflecte a complexidade do fenómeno.

Os neuromoduladores alteram muitas vezes a resposta pós-sináptica a determinados neurotransmissores, amplificando ou diminuindo a actividade sináptica. Alternativamente, os moduladores podem alterar na célula pré-sináptica a síntese, a reabsorção ou o metabolismo de um neurotransmissor.

De uma forma geral, os receptores para os neurotransmissores influenciam canais iónicos que podem fazer parte do próprio receptor ou através das

proteínas G, actuando estes mecanismos em milissegundos. Os receptores para os moduladores, por seu lado, provocam a maioria das vezes alterações bioquímicas nos neurónios, usando para tal os mecanismos de transdução de sinal via proteínas G acopladas a segundos mensageiros. Estas alterações que podem demorar de alguns minutos a alguns dias, incluem modificações na actividade enzimática ou modificações na síntese de proteínas através de alterações na transcrição do ADN para ARN. Assim se compreende que os neurotransmissores estão envolvidos nas comunicações rápidas, enquanto que os neuromoduladores estão associados a fenómenos mais lentos como a aprendizagem, o desenvolvimento, os estados motivacionais e até algumas actividades sensoriais ou motoras.

Os neurotransmissores/neuromoduladores mais conhecidos são:

\* **Acetilcolina** (ACh): sintetizada a partir da colina e do acetilcoenzima A no citoplasma dos terminais sinápticos, sendo posteriormente guardada em vesículas sinápticas. Após ser libertada e conseqüentemente ter activado os receptores específicos nas células pós-sinápticas, a Ach é degradada pela enzima acetilcolinesterase, libertando-se a colina que é activamente transportada para os axónios terminais para ser usada novamente na síntese da Ach.

Alguns receptores colinérgicos respondem também à nicotina, designando-se por isso de **receptores nicotínicos**, enquanto que outros respondem também à muscarina, um alcaloide dos cogumelos *Amanita muscaria*, sendo então designados por **receptores muscarínicos**. A Ach é o neurotransmissor predominante no sistema nervoso periférico, estando também presente no cérebro onde desempenha um papel importante nos processos de aprendizagem e memorização.

\* **Aminas biogénicas**: são neurotransmissores sintetizados a partir de aminoácidos. As mais comuns no sistema nervoso são a **dopamina**, a **norepinefrina** (ou noradrenalina), a **serotonina** e a **histamina**. A **epinefrina** (ou adrenalina) não é um neurotransmissor comum no sistema nervoso, sendo no entanto a hormona maioritariamente secretada pela medula adrenal, uma glândula que é activada pelo sistema nervoso periférico (Simpático).

A dopamina, a noradrenalina e a adrenalina contêm todas um anel catecol e um grupo amina, sendo por isso designadas de **catecolaminas**. São metabolizadas pelas enzimas **monoamino oxidase** (MAO) e pela **catecol-O-metiltransferase** (COMT). Tanto a adrenalina como a noradrenalina desempenham um papel muito importante no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico, sendo os receptores que servem estas catecolaminas classificados em alfa-adrenérgicos e beta-adrenérgicos. Da activação dos receptores beta-adrenérgicos resulta a formação de AMPc, enquanto que da estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos resulta a activação dos sistema de segundos mensageiros da fosfolipase C ou AMPc ou ainda da activação directa de canais de cálcio ou potássio.

**Serotonina** (5-hidroxitriptamina ou 5-HT): apesar de não ser uma catecolamina, é também uma importante amina biogénica, sendo produzida a partir do triptofano, um aminoácido essencial, e metabolizada pela MAO. De uma forma geral, a serotonina desempenha um papel excitatório nas vias que estão envolvidas no controlo muscular, e um papel inibitório nas vias que regulam as sensações.

\* **Aminoácidos** que funcionam directamente como neurotransmissores: os aminoácidos denominados de excitatórios, o **glutamato** e o **aspartato**, são usados como neurotransmissores pela grande maioria de sinapses excitatórias no SNC, funcionando os receptores destas substâncias como canais de cálcio ou sódio, ou através da activação do sistema de segundo mensageiro dependente da fosfolipase C. O **ácido gama-aminobutírico** (GABA) e o aminoácido **glicina** são os principais neurotransmissores inibitórios no SNC. Os seus receptores são inibitórios porque ou funcionam eles próprios como canais de Cl<sup>-</sup> ou abrem canais para este ião via proteínas G. O resultado final é uma hiperpolarização da membrana.


\* **Neuropéptidos**: são formados por dois ou mais aminoácidos ligados entre si por ligações peptídicas, sendo sintetizados no tecido nervoso. Estes incluem **opióides endógenos** (endorfinas, dinorfinas e encefalinas), que são poderosos analgésicos, e a **Substância P**.

\* **Gases** como o **óxido nítrico** (NO) que serve de mensageiro intercelular entre neurónios e entre neurónios e células efectoras, sendo transportado por difusão simples a partir das células que o sintetizaram. A formação deste gás é catalizada pela NO-sintetase a partir do aminoácido L-arginina, aumentando a concentração do GMPc na célula receptora através da activação da guanilciclase. Pensa-se que também o **monóxido de carbono** (CO) serve de neurotransmissor, desempenhando um papel importante na aprendizagem por estimulação do aumento de GMPc dentro dos neurónios.

O programa de simulação que abordará de seguida ilustrará os aspectos mais importantes da matéria incluída neste capítulo:

## Exercícios

### Como entrar no programa

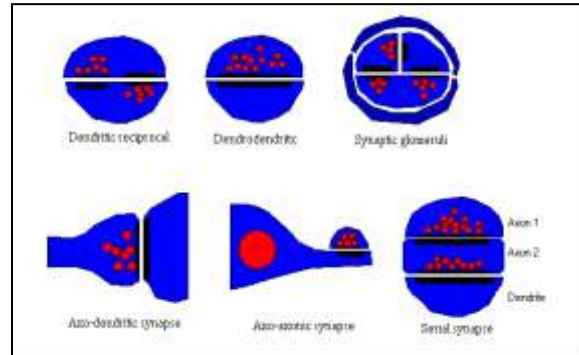
 Exercício de teclado

a) Com o botão esquerdo do “rato” prima duas vezes sobre o ícone do módulo Opal “**Neural Communication – Teacher’s version 1.00**”

b) Para iniciar a sua sessão, com o botão esquerdo do “rato” prima em **OK** na primeira janela

Selecione no menu principal o tema «Tipos de arranjos sinápticos».

Aparecerá então a imagem



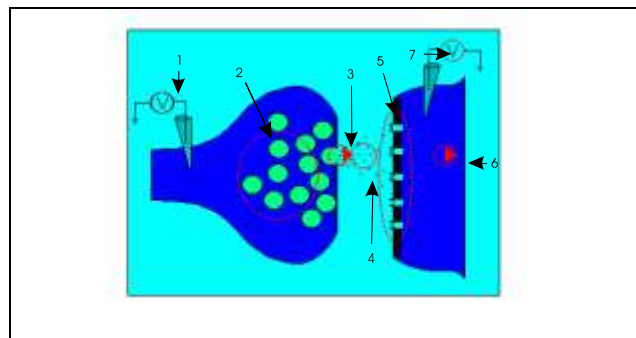
que apresenta várias formas de sinapses. Na forma dendro-dendrítica existem duas áreas com mais informação. A área superior remete para os vários tipos de vesículas sinápticas, enquanto que a área inferior remete para uma caixa de texto referente à densidade pós-sináptica. O aluno não deverá reter-se nestas áreas, uma vez que estão demasiado aprofundadas em relação ao que lhe é exigido.

*Volte ao Menu Principal*

De volta ao menu principal **selecione** então o tema «Sinapse eléctrica», o que fará aparecer uma imagem de uma sinapse eléctrica onde ainda poderá ter uma noção visual de uma junção GAP, bastando para tal seleccionar a área de ligação entre as duas células que possui mais informação.

*Volte ao Menu Principal*

**Seleccionando** o tema «Sinapse química», aparecerá a imagem



com 7 áreas informativas. Consulte-as sequencialmente :

- 1-Remete para o potencial de acção (anteriormente abordado noutro simulador) que se propaga na célula pós-sináptica.
- 2-Remete para os vários tipos de vesículas sinápticas.
- 3-Remete para uma simulação de uma libertação de um neurotransmissor.

**Observe a simulação.**

Na imagem, os receptores na célula pós-sináptica representam uma área com mais informação sobre receptores (já anteriormente estudada). **Passa a seguir.**

- 4-Remete para os vários tipos de neurotransmissores conhecidos (irá abordar este tema mais à frente).
- 5-Remete para os vários tipos de receptores existentes (já estudado anteriormente).
- 6-Remete para gráficos que representam o IPSP e o EPSP, temas que irá abordar mais adiante.
- 7-Remete para os vários tipos de receptores e mecanismos de transdução de sinal existentes (já anteriormente estudado).

*Volte ao Menu Principal*

No menu principal **selecione** o “EPSP”, o que fará aparecer um gráfico com este potencial.

---

Exercício de teclado

1) No gráfico existe uma área onde pode obter mais informação, situada na parte ascendente da curva do potencial. **Clique** aí e aparecerão várias janelas que descrevem as várias alterações verificadas no EPSP. Explique as alterações.

**Volte ao Menu Principal**

2) No menu principal **selecione** o “IPSP”, o que fará aparecer um gráfico com este potencial inibitório. No gráfico existe uma área onde o aluno poderá obter mais informação localizada na parte na parte descendente da curva do potencial. **Clique**, o que fará aparecer uma janela de texto. Distinga os acontecimentos deste potencial em relação ao EPSP

**Volte ao Menu Principal**

3) No menu principal **selecione** o tema «Propagação do EPSP», o que fará aparecer a imagem de um neurónio. **Clique** na sinapse para visualizar uma

série de gráficos que representam o potencial pós-sináptico ao longo da célula. Porque razão diminui o potencial ao longo da célula?

4) Estabeleça as diferenças entre a sinapse química e eléctrica, referindo-se aos principais componentes e modo de funcionamento.

6) Distinga a sinapse química excitatória da inibitória relativamente ao tipo de potenciais gerados, neurotransmissores e canais iónicos acionados.

**Volte ao Menu principal.**

Selecione o tema «Integração sináptica», o que fará aparecer uma simulação. Através do mecanismo de integração, a amplitude do potencial pós-sináptico integrado resulta da actividade sináptica convergente excitatória e inibitória. Nesta simulação os potenciais de *input* e *output* são dados em frequência. Poderá observar que os potenciais pós-sinápticos gerados perto do corpo da célula são mais eficientes do que os que são gerados a uma maior distância. Esta simulação serve ainda para ilustrar que a frequência de estimulação do axónio pré-sináptico é transmitida ao neurónio pós-sináptico como uma variação no potencial de membrana de amplitude gradativa.

Exercício de teclado

**Exercício - Estabeleça as seguintes frequências e complete o quadro**

<b>Axónio 1</b>	1000 Hz	0 Hz	0 Hz	0 Hz	0 Hz
<b>Axónio 2</b>	0 Hz	1000 Hz	0 Hz	1000 Hz	0 Hz
<b>Axónio 3</b>	0 Hz	0 Hz	0 Hz	0 Hz	1000 Hz
<b>Axónio 4</b>	0 Hz	0 Hz	1000 Hz	1000 Hz	1000 Hz
<b>Frequência output ?</b>					

1) Explique as variações verificadas na frequência *output*

2) Que tipo de potenciais são gerados nos Axónios 1 a 4 (gradativos ou de acção)? Porquê? Justifique a resposta.

3) Em que condições é que, neste neurónio, se poderão obter potenciais de acção transmissíveis á célula seguinte? Explique.

**Volte ao Menu principal.**

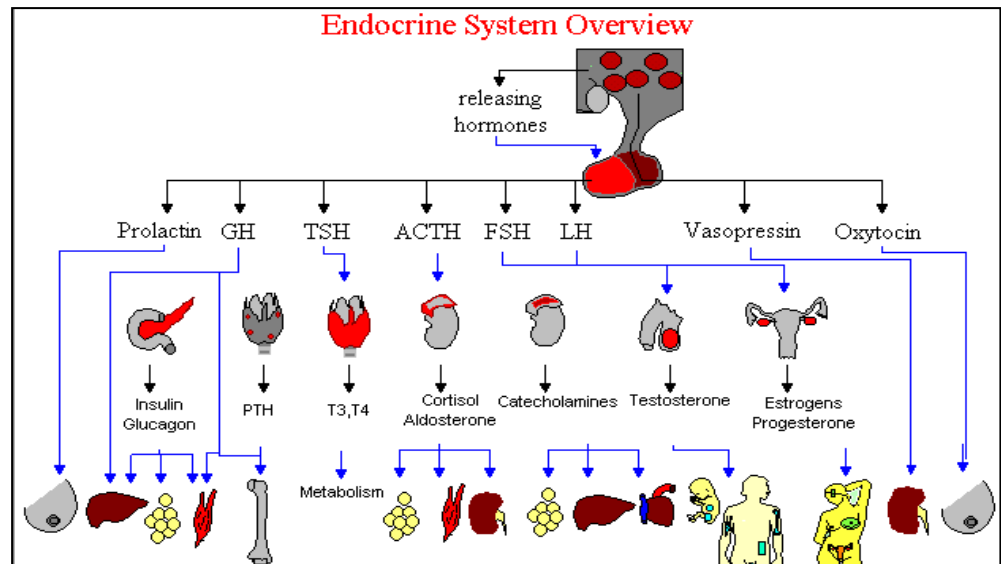
4) Seleccione o tema «**somação temporal**» que o remete para uma simulação onde poderá fazer variar a frequência de estimulação. Estabeleça as frequências *input* de 0 Hz, 200 Hz, 400 Hz e 600 Hz e veja o que acontece ao potencial pós-sináptico e à frequência *output*. Procure explicar.

6) Explique como as sinapses permitem que os neurónios funcionem como integradores, discutindo os conceitos de facilitação, somação espacial, somação temporal, convergência e divergência.

## SISTEMA ENDÓCRINO

📁 Informação importante

O **Sistema Endócrino** é um dos componentes indispensáveis do processo de adaptação do organismo humano às mudanças nos meios externo e interno. Esta adaptação é produzida em resposta a distúrbios identificados por células específicas através da produção de substâncias químicas denominadas de *hormonas*. São as hormonas que, através da sua acção específica a nível celular, vão estimular as células-alvo, de modo a produzir o efeito desejado que, em última análise, será sempre a manutenção da homeostasia. Este modelo pretende fornecer ao seu utilizador uma visão integrada e dinâmica do Sistema Endócrino humano, de como é realizada a sua acção, desde a síntese de uma hormona até à transdução do seu sinal



No rodapé da Imagem seleccione (com o botão esquerdo do rato) o ícone

🖱 Exercício de teclado





Selecione depois o ícone (última fila, lado direito).

Atente aos diversos tipos de glândulas de acordo com o mecanismo de activação do sinal que determinam a sua secreção/activação. Estes são classificados em 4 grandes grupos:

- **Autócrino** – As células respondem a mensageiros, sintetizados e libertados por células vizinhas do mesmo tecido. Tal pode estimular, inibir ou modelar a actividade das próprias células.
- **Parácrino** - A acção das hormonas afecta apenas células-alvo que estejam nas imediações das células de um tecido diferente que secretam estas hormonas. As *Gap-Junctions* têm um papel extremamente importante neste tipo de interacção.
- **Endócrino** - Após secreção, a hormona é transportada pela corrente sanguínea até às células-alvo, que podem estar localizadas em diferentes partes do corpo. Este é o mecanismo mais utilizado pelas hormonas.
- **Neurócrino** - Nestes casos as hormonas são produzidas a nível dos neurónios. Se o contacto com as células-alvo se dá através de uma sinapse, apelida-se de “Sináptica”; se são lançadas na corrente sanguínea, denomina-se de “Neurosecreção” ou “Não-sináptica”.

Assista às respectivas demonstrações prosseguindo a sequência premindo o



. Quando terminar a demonstração, volte atrás seleccionando o



### Volte à Imagem Principal (Figura 1):


Com o botão esquerdo do rato prima o ícone


A simulação seguinte permite demonstrar os principais mecanismos de acção hormonal, de acordo com a natureza bioquímica destas substâncias. Assim, teremos principalmente :

- ◆ **Hormonas** derivadas de resíduos aminados (e.g. compostos de amins e iodeto)
- ◆ **Peptídicas** (e.g. insulina)
- ◆ **Hormonas derivadas do colesterol** (e.g. esteróides)

Ou, ainda, classificadas tendo em consideração a sua polaridade em:

- ◆ **Hormonas lipofílicas:** actuam através de um receptor nuclear, visto atravessarem facilmente a membrana plasmática (caso das hormonas esteróides e tiroideias)
- ◆ **Hormonas hidrofílicas,** que actuam através de receptores membranares (caso da insulina)

Assista às respectivas demonstrações (Hormonas lipofílicas e Hormonas hidrofílicas) prosseguindo a sequência premindo o ícone .

Quando terminar a demonstração, volte atrás seleccionando o ícone .

### Volte à Imagem Principal (Figura 1):

A página onde se encontra apresenta agora um diagrama mais detalhado do sistema hipotálamo-hipófise, com o seu lóbulo anterior e posterior e a respectiva produção hormonal

Prossiga a sequência de imagens seleccionando o ícone .

Está agora perante um esquema da estrutura molecular de 4 hormonas secretadas pelo hipotálamo – hormonas ou factores de libertação hipotalâmicos. Estas hormonas actuam a nível da hipófise anterior sobre células que possuem os seus receptores específicos, indo influenciar a libertação de uma segunda hormona que, por sua vez, terá como função agir ao nível do seu órgão alvo.

### O eixo Hipotálamo-Hipófise

#### Relação GRH - Hormona do Crescimento

Selecione a hormona “GRH” (do inglês, *growth releasing hormone*, hormona libertadora da hormona do crescimento) para poder visualizar um diagrama da acção integrada da GRH sobre a libertação da hormona do crescimento (GH).

Esta hormona, também designada por **Somatotropina**, vai exercer uma acção directa nos tecidos adiposo e muscular e também uma acção indirecta sobre o tecido ósseo, através da estimulação da produção e libertação de ***Insulin-like Growth Factor I (IGF-I)*** pelo fígado e pelos condrócitos na placa epifisiária, agindo neste último caso como agente autócrino ou parácrino no crescimento do osso. A produção de GH é assim promovida pela GRH e inibida pela secreção de **somatostatina**, igualmente produzida ao nível do hipotálamo.

A GH estimula o crescimento somático e o desenvolvimento pós-natal. É ao nível das crianças que anomalias ao nível desta hormona acarretam malformações e deficiências alarmantes, como crescimento muito reduzido e

maturação sexual tardia. A massa muscular encontra-se muito diminuída, enquanto que o tecido adiposo vem aumentado. Ao nível dos adultos, deficiências de GH são muito difíceis de detectar, visto que as consequências são mínimas, podendo, contudo, em situações graves, conduzir ao envelhecimento precoce por atrofia dos tecidos (**Caquexia ou Doença de Simon**).

O excesso de GH provoca **gigantismo** nas crianças, enquanto que nos adultos, devido ao acréscimo de tecido ósseo, produz alterações marcantes no aspecto do indivíduo, podendo ainda provocar distúrbios metabólicos graves, como **Diabetes melitus**. De facto, esta hormona é diabetogénica, antagonizando o efeito da insulina ao nível do metabolismo de vários tecidos e órgãos (fígado, tecido adiposo, etc.), para além de possuir uma acção sinérgica com o cortisol (ver adiante).



Volte à página anterior seleccionando o ícone


#### **Relação TRH - TSH - T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> (Eixo Hipotálamo - Hipófise - Tiróide)**

Selecione a hormona “TRH”.

Poderá agora visualizar um diagrama da acção integrada do efeito da TRH (do inglês, *tiroide releasing hormone*, hormona de libertação da tireotropina) sobre a libertação das hormonas tiroideias T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> através da sua acção estimuladora sobre a libertação de TSH (Tireotropina ou Hormona Estimulante da Tiróide) pela hipófise. A TSH interage com receptores membranares que, através de uma via de 2.º mensageiro (AMPC), vai actuar a todos os níveis da produção das hormonas tiroideias, promovendo:

- Aumento da entrada de resíduos aminados de tirosina para dentro da célula
- Aumento da entrada de iodeto para dentro da célula
- Aumento da pinocitose.

Note que a TSH actua também promovendo a produção de Prolactina pela hipófise anterior


Selecione o ícone .

Encontra-se agora numa página que lhe apresenta um diagrama da glândula tiróide.

Esta glândula é responsável pela produção de três hormonas:


- ◆ Tiroxina (T<sub>4</sub>) e a Triiodotironina (T<sub>3</sub>) ao nível dos folículos tiroideos
- ◆ Calcitonina ao nível das células C, ou parafoliculares.


Com o botão esquerdo do rato prima a área definida como “Thyroid gland” (área a vermelho) de modo a visualizar um corte ampliado da tiróide. Nesta imagem pode visualizar os folículos tiroideos (com o botão esquerdo do rato prima a zona A da figura) e as células parafoliculares (com o botão esquerdo do rato prima a zona B da figura).

**Selecione** o ícone .

É apresentado nesta página um diagrama da bio-síntese das hormonas tiroideas  $T_3$  e  $T_4$ . Como se pode observar, ambas as hormonas possuem um precursor comum, um resíduo aminado de Tirosina. Este aminoácido sofre uma incorporação de iodo no anel fenólico de modo a produzir a Monoiodotirosina (MIT) ou a Diiodotirosina (DIT), no caso de serem duas as moléculas de iodo incorporadas. Através da condensação destas moléculas são produzidas as hormonas  $T_3$  e  $T_4$  (MIT+DIT e DIT+DIT, respectivamente).


Com o botão esquerdo do rato seleccione “**click here**” para visualizar um diagrama detalhado sobre os processos de síntese destas hormonas, com os vários estágios desde a captação e concentração de iodeto na célula folicular até à libertação final das hormonas. Dê início à demonstração pressionando o

ícone  e proceda como nas situações anteriores.


**Terminada a demonstração** Seleccione o ícone .

A página apresenta agora a acção das hormonas  $T_3$  e  $T_4$  sobre vários pontos do corpo humano. A nível celular, a  $T_3$  e  $T_4$  penetram nas células-alvo, possivelmente por um mecanismo de difusão facilitada, onde a maior parte da  $T_4$  sofre desiodação a  $T_3$ . Ambas são transferidas para o núcleo, onde a  $T_3$  se liga a um receptor nuclear com muito maior afinidade do que a  $T_4$ . Através da interacção  $T_3$ -receptor com o ADN, são produzidos vários ARNs que vão aumentar os índices de enzimas respiratórias, proteínas para o crescimento e maturação e  $Na^+$ ,  $K^+$ , ATPases.

#### **Relação TRH - Prolactina**

**Selecione** o ícone .

Regressados ao esquema detalhado da hipófise, seleccione com o rato a área definida como “**Anterior lobe**” da hipófise. Terá assim acesso a um quadro-resumo das hormonas sintetizadas neste lóbulo. Como pode constatar, a Prolactina é uma hormona sintetizada no lóbulo anterior da hipófise, ao nível das chamadas **células mamotróficas**, que se encontram em maior número durante a gravidez e a lactação, sendo estimuladas pela acção combinada da TRH, da serotonina e do VIP (Péptido Intestinal Vasoactivo) e inibida pela Dopamina, sendo que todos estes factores são de natureza hipotalâmica.


Selecione o ícone .

A página apresenta um esquema de acção da Prolactina. Esta hormona, juntamente com os estrogénios, progesterona, cortisol e a hormona do crescimento (GH), estimula a proliferação e a ramificação dos ductos mamários. Antes do parto, a lactação encontra-se inibida em virtude dos níveis elevados de progesterona e estrogénios, que actuam inibindo os receptores alveolares da prolactina.

Durante a gravidez, a prolactina induz o desenvolvimento do tecido glandular (alvéolos), no interior do qual ocorrerá a produção de leite. Após o parto, e dado que tanto os níveis de estrogénio como os de progesterona diminuem nesta altura, os receptores alveolares encontram-se agora desimpedidos, podendo a prolactina exercer a sua acção estimulatória ao nível da produção de proteínas do leite, principalmente de caseína lactoalbumina, ao nível da formação das enzimas necessárias para a síntese de lactose, (principal açúcar do leite, assim como sobre o controlo do respectivo conteúdo electrolítico.

Os níveis elevados de prolactina são mantidos após o parto por estimulação mecânica do seio e por sucção do bebé no nível do mamilo, o que irá induzir a produção de prolactina ao nível dos mamótrofos. Estas acções induzem ainda a produção de oxitocina pelo hipotálamo, a qual irá promover a ejeção do leite por estimulação das células mioepiteliais.

Uma segunda área de acção da prolactina parece estar relacionada com o “Eixo reprodutivo”. Aparentemente, um excesso de prolactina pode bloquear a síntese e libertação de LH, inibindo a secreção de gonadotropinas, impedindo, deste modo, a ovulação e a espermatogénese. No entanto, os efeitos da prolactina na reprodução humana permanecem ainda incertos.

Com o botão esquerdo do rato prima o ícone .

#### **Relação CRH - ACTH – Cortisol (Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal)**

De novo perante o esquema da estrutura molecular das quatro hormonas secretadas pelo hipotálamo, pode agora visualizar um diagrama da acção integrada do CRH sobre a libertação de ACTH, a qual vai exercer uma acção directa ao nível do córtex da glândula supra-renal, induzindo a produção de glucocorticoides (cortisol, em particular) de minerolocorticoides (aldosterona), e de androgénios supra-renais (principalmente androstenodiona e dihidroepiandrosterona (DHEA).


A CRH pode ainda exercer várias outras acções ao nível do sistema nervoso central, como a estimulação da actividade simpática, supressão da função reprodutiva e da actividade sexual, bem como inibição da libertação da GH. O CRH é estimulado por diversos factores, como se pode observar no quadro abaixo indicado.

Factores que influenciam positivamente a produção e libertação de CRH:

Stress	Infecção
	Trauma
	Anestesia
	Cirurgia
	Hipoglicémia
Sono/Vigília	
Alimentação	
Neurotransmissores	Acetilcolina
	$\gamma$ -Aminobutirato
	Serotonina
	Nor-Adrenalina

A acção indutora da ACTH no córtex supra-renal é realizada a muitos níveis. Assim, a ACTH promove a captação de colesterol pela célula e a sua transferência para próximo das mitocôndrias (o colesterol é o precursor comum das hormonas produzidas nesta área da glândula), aumentando ainda os índices de transcrição do sistema **citocromo P450**, que participa activamente na síntese das hormonas acima citadas (glucocorticoides, mineralocorticoides e androgénios supra-renais).

A ausência de cortisol e, consequentemente, do respectivo efeito de *feedback* negativo, leva à hipersecreção da ACTH, provocando uma hiper-pigmentação cutânea, em virtude da sua actividade melanócito-estimulante. Esta hipersecreção pode ainda provocar a masculinização intra-uterina da genitália externa no feto do sexo feminino ou a virilização da mulher adulta.

Selecione o ícone .

Na imagem está agora apresentado um diagrama detalhado da glândula supra-renal. Nela podemos identificar as três zonas que compõem o córtex supra-renal responsáveis pela produção das hormonas acima referidas:

- **Zona Glomerulosa:** produção dos mineralocorticoides
- **Zona Fasciculata:** produção dos glucocorticoides
- **Zona Reticularis:** produção dos androgénios supra-renais

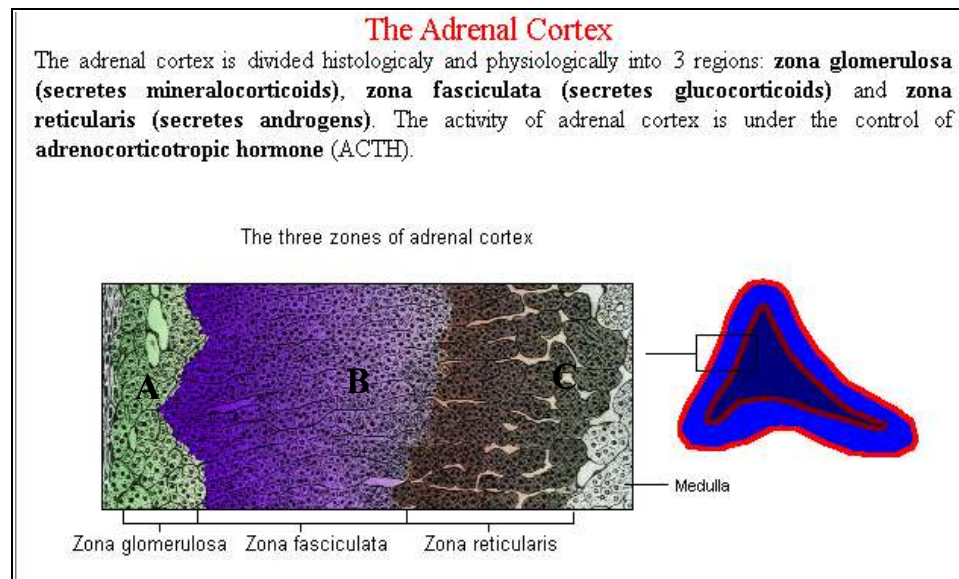



Figura 3. Diagrama da estrutura da glândula supra-renal

Selecione a zona Glomerulosa, representada na figura 3 por **A**. Surgirá no ecrã um pequeno resumo do processo de síntese da aldosterona. Prima o botão direito do rato para regressar à imagem inicial. Proceda de igual modo para as zonas *Fasciculata* e *Reticularis*.

Com o botão esquerdo do rato prima o ícone .

### Cortisol

Estamos agora perante uma esquematização das acções do cortisol. O cortisol é o glucocorticoide mais importante a nível do ser humano. Sendo essenciais à vida, a deficiência de produção destas hormonas por parte do organismo (seja por remoção da supra-renal, ou por inactividade desta), não permite a subsistência do Homem, a não ser que os seus níveis normais sejam terapêuticamente repostos.

Selecione o ícone .

Nesta página podemos observar o mecanismo completo que leva à bio-síntese das hormonas esteróides, onde se insere o cortisol. Como vimos anteriormente, o ACTH é o principal responsável pela síntese e secreção desta hormona. A sua acção ao nível do colesterol e do sistema citocromo P450 potenciam a formação do cortisol. Como tal, todos os factores que promovam a libertação de ACTH directa ou indirectamente vão promover também a libertação de cortisol.

Selecione o ícone .

Encontramo-nos novamente na página que esquematiza as acções do cortisol no organismo. Não se conhece ainda claramente o seu modo de actuação no organismo, visto que o cortisol não actua directamente sobre os sistemas. O termo **permissivo** é usualmente empregue para descrever as suas acções, pois o cortisol não parece iniciar, mas antes “**criar condições para...**” ou **potenciar** a ocorrência de processos importantes (e.g.: o cortisol não estimula directamente a glicogenólise, mas potencia este processo efectuado pelo glucagon).

O efeito global mais importante do cortisol ocorre ao nível do metabolismo. Assim, o cortisol estimula a mobilização de aminoácidos das reservas musculares e a sua conversão em glicose. Esta é preferencialmente armazenada sob a forma de glicogénio. No entanto, o cortisol não possui um sinergismo com a insulina, antes pelo contrário. Pese embora o facto de ambos favorecerem o armazenamento de glicose sob a forma de glicogénio hepático, através do aumento da actividade da enzima glicogénio sintetase, o cortisol favorece a libertação de glicose pelo fígado, devido ao aumento que induz na expressão da glucose-6-fosfatase, ao contrário da insulina. O cortisol também inibe a captação de glicose estimulada pela insulina no músculo e tecido adiposo.

A este nível, o cortisol facilita ainda o armazenamento da gordura em locais seleccionados do tecido adiposo, mas também facilita a libertação de ácidos gordos livres noutros locais.

Assim, o cortisol pode ser caracterizado como uma hormona com efeito:

- ◆ Anabólico
- ◆ Anti-anabólico
- ◆ Diabetogénico

A nível imunitário, o cortisol exerce um efeito de inibição de todas as etapas da resposta à lesão tecidual. Os mecanismos através dos quais o cortisol produz tais efeitos podem ser caracterizados através dos seguintes exemplos:

1. Indução de uma fosfoproteína, a lipocortina, que inibe a fosfolipase  $A_2$ , o que provoca uma diminuição da produção de certos mediadores de resposta inflamatória (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, etc.)
2. Diminuição da produção e secreção de interleucinas, bloqueando toda a cascata da imunidade celular
3. Estabilização de lisossomas, impedindo a degradação de substâncias estranhas
4. Diminuição do recrutamento de leucócitos.

Como se pode constatar, embora o cortisol seja essencial à vida, a sua acção pode também provocar uma situação de imunodeficiência. Para explicar este paradoxo, foi sugerida a possível necessidade de níveis permissivos mais baixos de cortisol para as respostas iniciais do indivíduo ao stress, ocorrendo,


posteriormente, a secreção de níveis mais elevados desta hormona para limitar as reacções celulares e tecidulares, de modo a que elas não produzam lesões graves no indivíduo.

Resumindo, o cortisol desempenha um papel importante ao nível de:

- Metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos, proteínas e tecido ósseo
- Regulação da função imunitária, circulatória e renal
- Crescimento, desenvolvimento e actividade do SNC

### Função Reprodutora

Relação GnRH e Função Reprodutora.

Selecione o ícone 

Estamos de novo perante o esquema da estrutura molecular de 4 hormonas secretadas pelo hipotálamo.


As gonadas (ovário e testículo) são compostas por duas partes anatómica e funcionalmente distintas. Uma parte é constituída pela linhagem de células germinativas em desenvolvimento, protegidas da exposição aos constituintes do plasma e líquido intersticial por barreiras especializadas. No ovário, é o **fóliculo** que protege a célula germinativa do plasma e líquido intersticial, enquanto que nos testículos essa função é levada a cabo pelo **túbulo espermatogénico ou seminífero**. A outra parte é constituída por células endócrinas circundantes que secretam diferentes tipos de hormonas e outros produtos indispensáveis ao desenvolvimento pleno das células germinativas. Existem dois tipos distintos de células endócrinas ao nível das gonadas. Assim, as células imediatamente adjacentes às células germinativas são denominadas **células granulosas** no ovário, e **células de Sertoli** no testículo. As células mais distantes e separadas das células germinativas por uma membrana basal são denominadas de **células tecais** ou **intersticiais** no ovário, e **células de Leydig** no testículo.

Cada uma destas células produz um tipo de hormona característico com uma função específica ao nível da maturação das células germinativas. Assim, além das hormonas esteróides (estradiol e progesterona mais importantes no sexo feminino e testosterona no sexo masculino), estas células produzem ainda outras hormonas proteicas, como a inibina, activina, folistatina, etc. Todas estas hormonas possuem diversos mecanismos de actuação. Se o mecanismo for parácrino ou autócrino, elas estimulam o desenvolvimento das células germinativas. Se a sua acção for endócrina, estas hormonas:

1. Estimulam o desenvolvimento e a função dos órgãos sexuais secundários essenciais para a manutenção e o transporte dos óvulos e espermatozoides até ao local de fecundação

2. Regulam a secreção das hormonas hipotalâmicas-hipofisárias essenciais à função gonadal
3. Modificam a forma somática e certas funções fisiológicas em cada sexo
4. Mantém o produto da concepção na fase inicial da gestação no sexo feminino.

### **Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Gonadal**

Depois de seleccionar o ícone , prima sobre a hormona “GnRH” para poder visualizar um diagrama da acção integrada da GnRH sobre as hormonas gonodais (estradiol e progesterona, a nível dos ovários e testosterona, a nível dos testículos), após a indução da libertação das gonadotropinas do lóbulo anterior da hipófise LH (Hormona Luteinizante) e FSH (Hormona Foliculo-estimulante).

A libertação de GnRH nos adultos é usualmente processada de uma forma pulsátil, obedecendo a um padrão geral (os homens apresentam 8 a 10 pulsos diários, enquanto que nas mulheres, a frequência e periodicidade dos pulsos variam com o ciclo menstrual). Esta libertação pode ser influenciada por diversas áreas do cérebro. Estímulos de natureza dopaminérgica e endorfinérgica vão inibir a sua libertação, enquanto que estímulos nor-adrenérgicos estimulam a sua libertação.

A LH estimula primariamente as células intersticiais de Leydig, induzindo a síntese e secreção de androgénios e, em menor grau, de estrogénios. A LH estimula as células granulosas durante o ciclo feminino, mas apenas quando estas expressam o receptor o seu recetor. A LH possui ainda uma acção análoga da ACTH, induzindo a síntese de hormonas esteróides. O aspecto mais relevante a este nível é que a LH aumenta particularmente uma enzima específica da síntese de testosterona, aumentando, desta forma, os níveis desta hormona.

A FSH estimula a secreção de estrogénios pelas células granulosas e de Sertoli e aumenta a sensibilidade dos receptores da LH, potenciando a sua acção. A FSH induz, ainda, a libertação de inibina e de outras hormonas gonodais proteicas. Uma outra acção que esta hormona possui é a capacidade de induzir a replicação do gene de uma enzima limitante na síntese do estradiol, a **aromatase**.

O eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Gonadal apresenta diversas alterações durante a vida do indivíduo.

#### **1. Padrão intra-uterino e infantil**


Durante o período compreendido entre a 10.<sup>a</sup> e a 12.<sup>a</sup> semana de gestação já é possível identificar a GnRH ao nível do hipotálamo fetal e a LH e FSH na hipófise. Durante a segunda metade de gestação ocorre um pico de concentração das hormonas gonadotrópicas no plasma fetal. Estas

concentrações diminuem radicalmente no feto, no período anterior ao parto, para aumentarem transitoriamente nos primeiros dois meses de vida extra-uterina. A partir deste período e durante toda a infância ambas as gonadotrofinas são secretadas a níveis muito baixos.

## 2. Puberdade

A transição do estado não-reprodutivo para o estado reprodutivo que ocorre durante esta fase, requer a maturação de todo o eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Gonodal. Até aos 10 anos de vida, os mecanismos de *feedback* negativo estão inoperantes ou a hipófise está extremamente sensível à acção da testosterona, estradiol e inibina. Assim, um dos processos que devem ocorrer nesta fase é a maturação gradual dos neurónios hipotalâmicos, aumentando-se o nível de GnRH e de LH e FSH. Deste modo, durante a puberdade origina-se um padrão pulsátil de secreção de LH e FSH que evolui até ao estado adulto.

### Reprodução Masculina

Selecione o ícone .

A página apresenta um diagrama do testículo.

O testículo é o local onde se processa todo o processo da espermatogénese. Estes encontram-se no escroto, onde são mantidos abaixo da temperatura corporal. Os túbulos espermatogénicos constituem cerca de 80% dos testículos, sendo os restantes 20% constituídos por tecido conjuntivo que contém as células de Leydig. A estrutura dos túbulos seminíferos é apresentada esquematicamente na Figura 4.

Com o botão esquerdo do rato **selecione o campo “seminiferous tubules”**.

Ser-lhe-à apresentado um corte ampliado do testículo, onde pode visualizar-se os túbulos seminíferos rodeados por tecido conjuntivo onde se situam as células de Leydig.

Com o botão esquerdo do rato **selecione a zona A** da figura 4.

Poderá agora observar um corte transversal de um túbulo seminífero, onde se visualizam as células de Leydig (**L**), a membrana basal, as células de Sertoli (**S**) e as células germinativas.

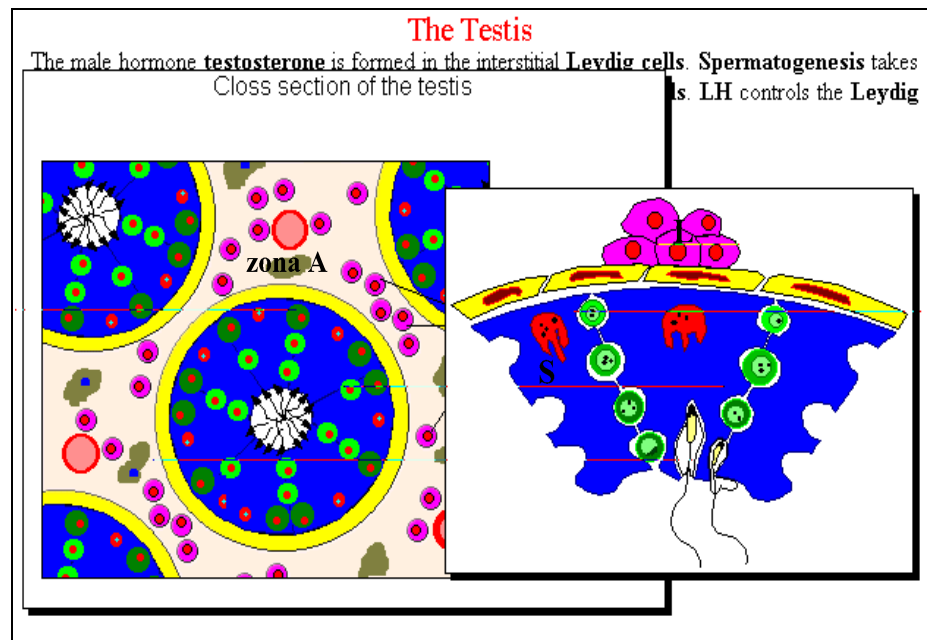



Figura 4. Esquema da estrutura do testículo - corte dos túbulos seminíferos em ampliação.

Cada túbulo é delimitado por uma membrana basal que os separa dos vasos sanguíneos e das células de Leydig. Abaixo dessa membrana encontram-se as células de Sertoli e as células germinativas.

As células de Sertoli possuem um papel nutritivo e mecânico na espermatogénese. Esta acção mecânica é muito importante, visto que as células de Sertoli formam uma barreira sangue-testículo, impedindo a passagem de substâncias circulantes nocivas para o líquido intersticial que banha as células germinativas em maturação e para o líquido tubular. Por outro lado, os produtos dos estádios terminais da espermatogénese não podem afectar os estádios iniciais ou difundir-se para a corrente sanguínea, onde poderiam originar situações de auto-imunidade. Este impedimento é devido ao facto do citoplasma das células de Sertoli possuírem prolongamentos especiais que se fundem em junções fechadas, criando vários compartimentos entre a membrana basal e o lúmen. Estas células são ainda responsáveis pela secreção de estradiol e factores proteicos.

As células de Leydig são as responsáveis pela síntese do mais importante androgénio (hormona masculinizante) da espécie humana - a **testosterona**.

### Testosterona

Selecione o ícone .

Estamos agora perante uma esquematização da acção da testosterona no organismo humano. A metade inferior apresenta um diagrama da relação da

testosterona com outras hormonas, assim como as suas acções no feto masculino e no homem. A metade superior apresenta um diagrama da relação dos androgénios supra-renais com outras hormonas, assim como as suas acções na mulher.

A testosterona é a hormona esteroide mais importante no homem. Esta hormona exerce diversas acções a nível da diferenciação e desenvolvimento de tecidos nos indivíduos do sexo masculino.

A testosterona é metabolizada em muitos tecidos a diferentes produtos. Esta reacção é necessária, por exemplo, para a inibição da LH. A nível da hipófise, a testosterona sofre uma aromatização, passando a estradiol, sendo este que vai exercer um efeito de *feedback* negativo sobre a LH.

Caracteristicamente, as acções da testosterona são principalmente mediadas pela DHT (dihidrotosterona) formada nos órgãos alvo através da acção da enzima  $5\alpha$ -redutase presente nesses tecidos. É esse o androgénio essencial para a diferenciação fetal do pénis, escroto, uretra peniana e próstata (na puberdade, promove o crescimento do escroto e da próstata e a estimulação das secreções prostáticas), sendo ainda responsável pela estimulação dos folículos pilosos, produzindo o crescimento característico da barba, dos pêlos púbicos e a recessão da linha de implantação dos cabelos na região temporal, e ainda pelo crescimento das glândulas sebáceas e a produção de sebo.

Em conjunto (sinergicamente) a testosterona e o DHT são co-responsáveis pelo crescimento do pénis, das vesículas seminares, bem como da secreção destas últimas, participando ambos nos processos de espermatogénese.

A testosterona potencia ainda os efeitos da GH (embora através da sua metabolização a estradiol) e provoca o aumento da massa muscular no sexo masculino. Por fim, promove o aumento da laringe, originando o espessamento das cordas vocais, o que torna a voz caracteristicamente mais grave no sexo masculino (note que a voz mais aguda da mulher se deve ao facto de a laringe manter, no estado adulto, dimensão análoga à laringe pré-púbere).

Os androgénios em geral aumentam o número de eritrócitos, a massa muscular, os níveis de tecido adiposo na parte superior do corpo, regulam negativamente a síntese hepática de muitas proteínas de ligação a hormonas, e aumentam os índices de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês, *low density lipoproteins*), diminuindo as de alta densidade muito alta (HDL, do inglês, *high density lipoproteins*). Esta última acção pode ser responsável pelo maior risco de coronariopatias no homem. Por outro lado, os androgénios criam uma maior massa corporal no homem, constituindo, aparentemente, um factor protector da osteoporose.

No sexo feminino, não existe produção directa de testosterona. Esta é formada através da conversão dos androgénios supra-renais, principalmente dihidroepiandrosterona (DHEA) e androstenodiona, produzidos ao nível da

zona *reticularis* do córtex da supra-renal, os quais são convertidos no androgénio activo testosterona, visto que esses androgénios possuem uma actividade androgénica muito fraca (excepto se em hipersecreção). Como foi referido para o caso da regulação do cortisol, a ACTH é também determinante para a produção de androgénios supra-renais. Nos indivíduos do sexo masculino esta fonte não é significativa, mas no sexo feminino apresenta-se como a principal fonte de androgénios endógenos.

### Puberdade masculina

Existem muitas diferenças entre a puberdade masculina e feminina.

O aumento da dimensão testicular constitui o primeiro sinal da puberdade, o qual ocorre por volta dos 10, 11 anos de idade. Este aumento reflecte principalmente um aumento do volume dos túbulos espermatogénicos, o qual é precedido de ligeiras flutuações dos índices de FSH. As células de Leydig aparecem e a secreção de testosterona aumenta com a elevação dos níveis de LH. Este aumento de testosterona promove o surgimento dos pêlos púbicos, o pénis aumenta e o indivíduo atinge a sua velocidade máxima de crescimento linear. Por volta dos 13 anos inicia-se a produção de esperma. Em cerca de 1/3 dos jovens do sexo masculino, verifica-se uma estimulação transitória do tecido mamário, reflectindo, provavelmente, um aumento nos níveis de estradiol. À medida que os índices de testosterona se vão tornando dominantes, ocorre a regressão do tecido mamário.

No que respeita ao controle da espermatogénese, os mecanismos envolvidos não são ainda totalmente conhecidos. Pensa-se que poderão ocorrer múltiplos processos autócrinos e parácrinos pouco identificados, que participarão na regulação deste processo. A FSH, a LH, a testosterona e o estradiol estão, possivelmente, coordenados nesta actividade (a supressão experimental da FSH e LH provoca uma paragem quase por completo da espermatogénese). A FSH parece ser mais importante numa primeira fase da espermatogénese, enquanto que a LH possui uma actividade mais de manutenção.

O término da longa profase dos espermátocitos primários quiescentes (formados ainda durante o desenvolvimento fetal) só acontece quando existem concentrações intratesticulares muito elevadas de testosterona. Essas concentrações são produzidas pela acção específica da LH sobre as células de Leydig. A prolactina parece possuir uma acção potenciadora desta função.


Não se conhece ainda todo o processo de regulação das células de Sertoli (a função destas células até à puberdade permanece desconhecida). Durante a puberdade, estas células alteram a sua morfologia, ao nível do núcleo, tamanho, ramificações, forma, modificam a sua actividade mitocondrial, alteram as suas concentrações lipídicas, de glicogénio e de certas enzimas.

A FSH induz as células de Sertoli a produzirem estradiol a partir da testosterona produzida nas células de Leydig, e de uma proteína de ligação aos

androgénios (ABP), que exibe alta afinidade para a testosterona, DHT e estradiol. Esta proteína parece permitir que estas hormonas não sejam reabsorvidas ao nível do epidídimo, garantindo a sua disponibilidade para os espermatozóides. A transferrina (uma globulina de ligação ao ferro) e péptidos semelhantes ao GnRH são também produzidos e excretados para o lúmen.

Existem inúmeros mecanismos de *feedback* entre produtos das células de Sertoli e Leydig. Assim, a FSH estimula a produção de inibina e estradiol nas células de Sertoli; no entanto, a inibina inibe a produção de estradiol. A testosterona produzida nas células de Leydig estimula a secreção de inibina nas células de Sertoli, enquanto que a activina proveniente destas células inibe a produção de testosterona. Toda esta regulação deve ser de algum modo coordenada para produzir um balanço óptimo de modo a favorecer a espermatogénese.

## Reprodução Feminina

Selecione o ícone .


O simulador apresenta um diagrama do ciclo sexual feminino, esquematizando a relação temporal entre a ovogénese (dividida nas suas diferentes fases), os índices de várias hormonas que participam na regulação da ovogénese e as alterações de dimensão que ocorrem ao nível do endométrio.

As fases que constituem este ciclo

1. Fase Folicular
2. Fase Ovulatória
3. Fase Luteínica

serão agora caracterizadas separadamente.

### 1. Fase Folicular


Selecione o ícone .

O diagrama representa esta fase, sendo possível abordar os diferentes componentes que a caracterizam.

Selecione o campo “**granulosa cells**” para poder visualizar um diagrama do desenvolvimento folicular, o qual compreende 3 fases:

- **Folículo primordial** - consiste num oócito rodeado por uma camada de células fusiformes precursoras das células granulosas. Exteriormente, forma-se a lâmina basal
- **Folículo primário** - ocorre a multiplicação das células granulosas já diferenciadas, responsáveis pela secreção de um mucopolissacárideo que irá formar a zona pelúcida. Esta zona fornece nutrientes e sinais hormonais ao oócito em maturação
- **Folículo de Graaf** - ocorre a mobilização de uma camada de células exteriores à lâmina basal que vão ser as precursoras das células intersticiais. Estas células vão dar origem à teca interna e externa. As células granulosas começam a produzir um líquido que é libertado para o seio dessas células, de modo a formar o antro. Estamos perante o maior desenvolvimento folicular.


## 2. Fase Ovulatória

Selecione o ícone .

Observe os acontecimentos presentes no esquema.

A ovulação ocorre por volta do 14.º dia do ciclo menstrual da mulher. Esta fase coincide com um pico acentuado das hormonas LH e FSH que é originado pelo efeito de *feedback* positivo provocado pelo estradiol. Os índices de estradiol começam a aumentar e atingem um máximo que terá de ser mantido pelo menos durante os dois dias anteriores. A LH aumenta a produção do líquido antral, o qual vai promover a dilatação do folículo e originar a compressão do óvulo através da parede folicular e do folículo através da parede do ovário. A LH induz ainda uma actividade enzimática ao nível da parede do ovário, de modo a facilitar o rompimento desta e a passagem do óvulo.

## 3. Fase Lutéica

Selecione o ícone .


Observe os acontecimentos presentes no esquema.

Após a ovulação, as células granulosas alteram a sua morfologia. Estas células sofrem hipertrofia e formam cordões, as suas mitocôndrias desenvolvem-se, ocorre a diminuição do retículo endoplasmático e surgem numerosas gotículas lipídicas no citoplasma. A este processo dá-se o nome de luteinização, em que

ocorre a formação do corpo lúteo. As células intersticiais não sofrem uma luteinização tão pronunciada, mantendo-se à superfície do corpo lúteo, dispostas em pregas. O corpo lúteo regride após 14 dias se não ocorrer a fertilização.

A formação do corpo lúteo está sob controlo hormonal. É o surto ovulatório de LH que estimula a luteinização das células granulosas. Subsequentemente, a LH mantém elevada a produção de progesterona através do corpo lúteo. Se os níveis decrescentes de LH no final da fase luteínica não forem substituídos pela hormona placentária equivalente, a gonadotropina corionica humana (HCG, do inglês, *human chorionic gonadotropin*), ocorre a regressão do corpo lúteo. Os amplos picos luteínicos de progesterona e estradiol, reforçados pela inibina, exercem uma acção de *feedback* negativo sobre as hormonas gonadotrópicas. Com a diminuição destas hormonas, está assegurada a regressão se não ocorrer a fertilização. A luteólise processa-se rapidamente, sendo mediada por prostaglandinas locais. A diminuição da secreção de progesterona e estradiol pelo corpo lúteo faz com que o efeito de *feedback* negativo não ocorra, o que permite a libertação de FSH para o início de um novo ciclo.

### **Estradiol**


Selecione o ícone .

O programa mostra agora um diagrama esquematizando os processos de controlo e acções do estradiol.

O estradiol é uma hormona esteróide formada através da aromatização dos androgénios. No processo de síntese do estradiol o precursor parece ser sempre a androstenediona, que se julga ser um intermediário da conversão da DHEA em testosterona. Esta conversão parece ser estimulada pela LH, embora este mecanismo ainda não seja totalmente conhecido.

Nos indivíduos do sexo feminino o estradiol, juntamente com a progesterona, apresenta-se como a hormona sexual mais importante. Ele participa no desenvolvimento do indivíduo a diversos níveis e no desenvolvimento das células germinativas.

### **Progesterona**

Selecione o ícone .

O programa mostra agora um diagrama esquematizando os processos de controlo e acções da progesterona.

A progesterona é uma hormona esteróide que, como tal, pode ser transformada através de diversas reacções enzimáticas em outras hormonas

esteróides (e.g. aldosterona, cortisol). Como vimos anteriormente, a progesterona é produzida preferencialmente ao nível do corpo lúteo. Os seus índices são extremamente baixos até à ovulação e formação do corpo lúteo. Desde o início da fase luteínica e durante o seu decorrer os índices de progesterona aumentam gradualmente. Esta libertação está dependente dos índices de LH circulantes. Durante a gravidez é a placenta a principal responsável pela produção desta hormona.

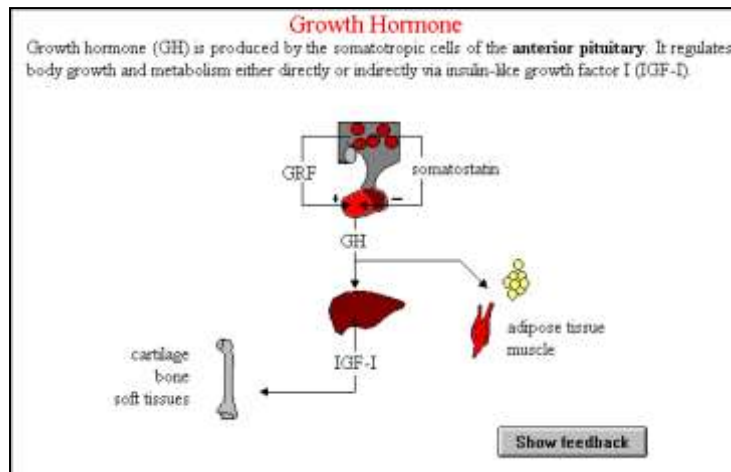
Exercício de teclado

1. Descreva as diferentes formas das hormonas atingirem os seus alvos. Dê, para cada um deles, um exemplo
2. Classifique e dê exemplos das hormonas quanto à sua natureza química e polaridade
3. Como se processa o controlo da produção hormonal da hipófise anterior?
4. Como se processa o controlo da produção hormonal da hipófise posterior?
5. Preencha o quadro abaixo de modo a fazer corresponder a (s) hormona (s) hipofisária com a hormona hipotalâmica correspondente (Exemplo: a TRH regula a TSH)

Hormonas Hipotalâmicas	
TRH	A
GnRH	B
CRH	C
GRF	D
AVP (ADH)	E
Dopamina	F

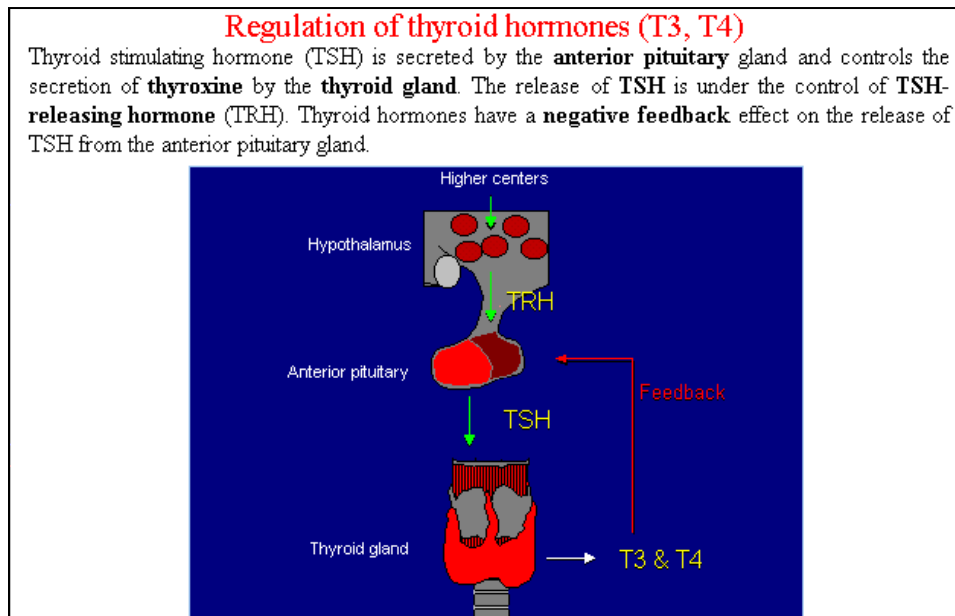
Hormonas Hipofisárias	
	Prolactina
	LH
	FSH
	TSH
	ACTH
	GH

6. Preencha o esquema seguinte, descrevendo qual o sentido do *feedback* da GH sobre a produção de GRH, e do IGF-I sobre a produção de GRH e de GH.



7. Relativamente à GH refira-se à sua produção, controlo, acções principais e às disfunções causadas pelo seu excesso ou deficiência na criança e no adulto.

8. Preencha o esquema seguinte, descrevendo qual o sentido do *feedback* das hormonas tiroideias  $T_3$  e  $T_4$  sobre a libertação de TRH e TSH.



9. Descreva o mecanismo de síntese da tiroxina e triiodotironina e refira-se às principais disfunções originadas pelo seu excesso ou deficiência

10. Indique, no quadro seguinte, com o sinal “X” o efeito dos seguintes factores sobre a produção da hormona TRH:

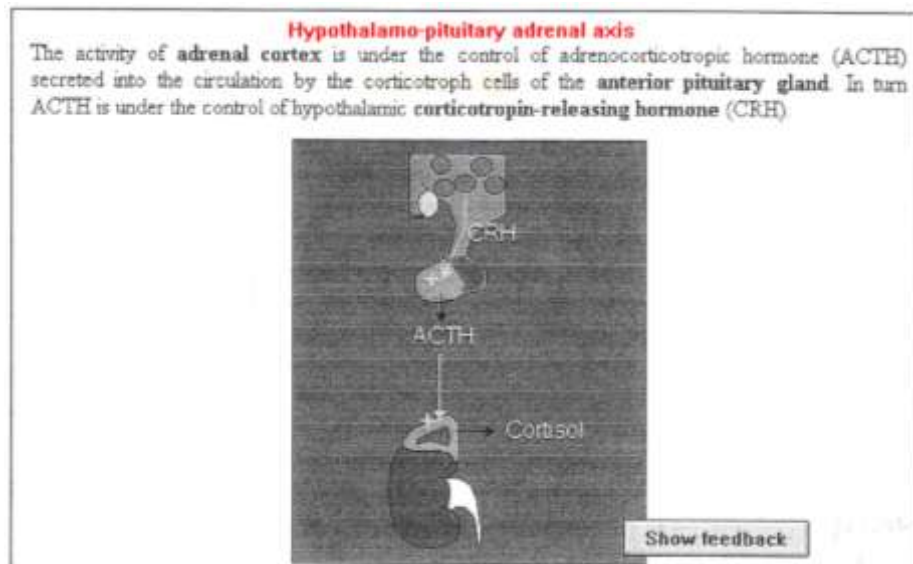
**FISIOLOGIA HUMANA**

	Aumenta	Diminui
Aumento da temperatura corporal		
<i>stress</i>		
Ingestão de alimentos		

11. Diga qual o efeito das hormonas foliculares da tiróide sobre os seguintes indicadores /funções fisiológicos (as):

Aumenta		Diminui
	O Débito Cardíaco	
	A Ventilação	
	A Mobilização de carboidratos, proteínas e lípidos endógenos	
	O Consumo de Oxigénio	
	A Taxa metabólica	
	O CO <sub>2</sub>	
	A Ureia	
	A Massa muscular	
	O Tecido adiposo	
	A Termogénese	

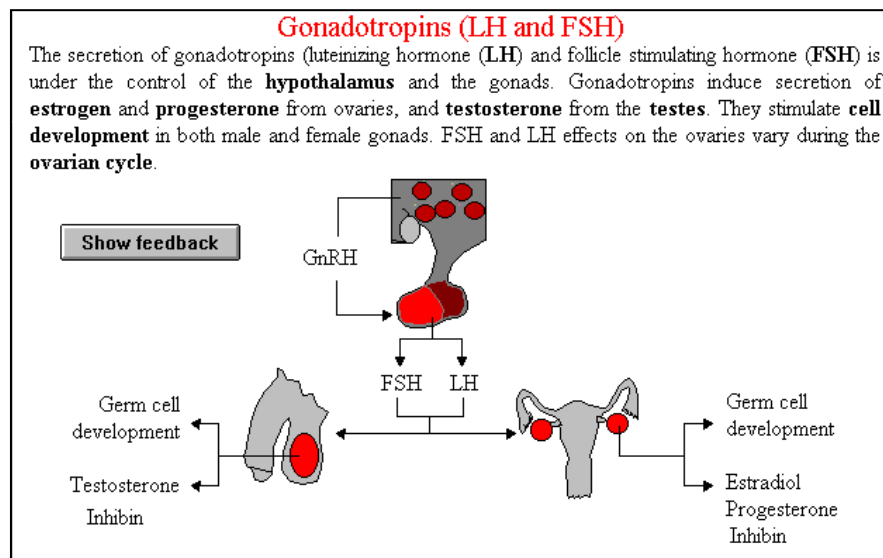
12. Complete o esquema seguinte, indicando o sentido do *feedback* do cortisol sobre a produção de CRH e de ACTH.



13. Diga qual o efeito do cortisol sobre os seguintes funções fisiológicas:

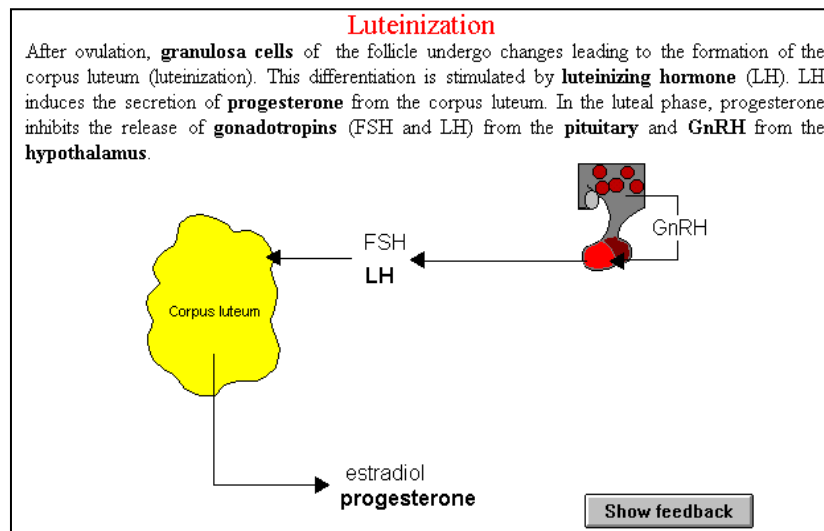
Aumenta		Diminui
	Pressão arterial	
	Força de contração cardíaca	
	Taxa de Filtração Glomerular	
	Secreção de interleuquina-2 pelos linfócitos T	
	Produção de anticorpos pelos linfócitos B	
	Mobilização, circulação e transporte de linfócitos T	
	Síntese de prostaglandinas	
	Produção de colagénio	
	Calcémia	
	Glicémia	
	Ação da ADH	
	Relação Sono/Vigília	
	Febre	
	Obesidade da face e de tronco	
	Obesidade dos membros (superiores e inferiores)	
	Libido	
	Memória	

14. Complete o esquema seguinte, indicando o sentido do *feedback* das várias hormonas gonodais sobre a produção de GnRH e das hormonas gonadotrópicas (LH e FSH).



## FISIOLOGIA HUMANA

15. Refira as principais características envolvidas no mecanismo de transdução de sinal da testosterona a nível dos órgãos-alvo
16. Descreva sumariamente a reprodução masculina e as acções principais da testosterona
17. Complete o esquema seguinte indicando o sentido do *feedback* das hormonas estradiol e progesterona sobre o eixo hipotálamo-hipófise nesta fase do ciclo.



18. Enumere os principais efeitos do estradiol sobre a função reprodutora feminina
19. Enumere os principais efeitos da progesterona sobre a função reprodutora feminina

## Controle integrado das funções viscerais

### *Regulação da temperatura corporal*

#### Objectivos

---

### **Regulação da temperatura corporal**

Na maior parte dos mamíferos a temperatura corporal é regulada para os 37°C, sendo protegida contra aumentos e diminuições significativas.

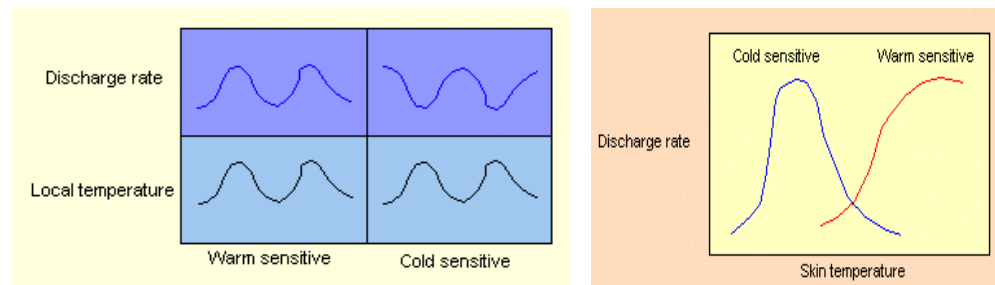
O mecanismo responsável pela manutenção deste *set-point* não é ainda conhecido, sabendo-se, porém que a temperatura pode apresentar ligeiras alterações quer a curto quer a longo prazo.

- Existe um ritmo circadiano que mantém a temperatura do organismo cerca de 0,5 - 0,7°C mais elevada durante o dia (fase activa do ciclo), sendo este um exemplo de uma alteração fisiológica a curto prazo
- As mulheres além desta variação diária apresentam também uma variação mensal que coincide com o ciclo menstrual, variação essa que é maior cerca de 0,5 °C durante a ovulação.

Uma das alterações mais importantes da temperatura corporal é o aparecimento de febre, quando, como resposta a um estímulo pirogénico, a temperatura aumenta 1 a 2°C. Após terminar o estímulo pirogénico, ou como resposta a um antipirético, o *setpoint* volta ao seu valor normal e os mecanismos de arrefecimento corporal são reajustados de modo a restabelecerem a temperatura normal.

A manutenção da temperatura corporal assenta num sistema de terminações nervosas sensíveis à temperatura na pele e em neurónios do sistema nervoso central e dos órgãos viscerais sensíveis à temperatura, que informam o hipotálamo sobre a temperatura existente nesta zona.

## FISIOLOGIA HUMANA



O hipotálamo integra esta informação com a sua própria informação local fornecendo uma resposta a diferentes mecanismos de modo a estabelecer a temperatura.

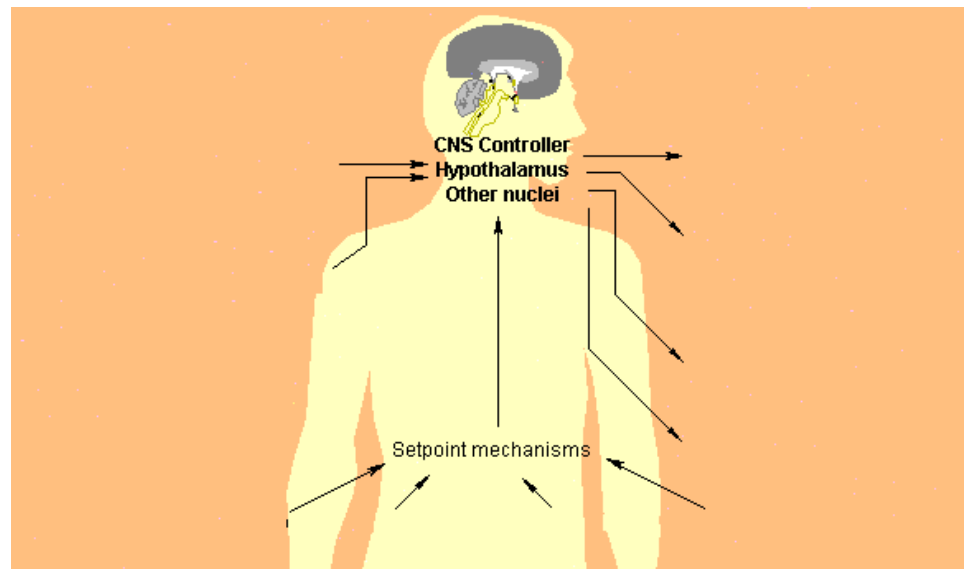
Nos seres humanos os principais mecanismos de resposta que mantêm a temperatura em níveis confortáveis são mecanismos comportamentais. Nestas condições a regulação da temperatura faz-se principalmente através da vasoconstrição periférica para conservação de calor e vasodilatação para dissipação de calor.


Como resposta a um estímulo térmico forte (frio) os mecanismos de produção de calor são também activados sendo de dois tipos:

1 - Produção de calor através da contracção involuntária (arrepio e tremores) e voluntária (esfregar das mãos e outros movimentos) do músculo-esquelético.

1 - Produção de calor através de uma resposta metabólica controlada pelo sistema simpático, que ocorre por libertação de catecolaminas na medula supra-renal com activação geral do metabolismo e pela activação  $\beta$ -adrenérgica do tecido adiposo castanho (caracterizado pelo elevado conteúdo em mitocôndrias).

Observe e complete o seguinte esquema:



Clique no ícone . Irão aparecer 8 quadros vermelhos que envolvem 8 zonas distintas do esquema. Clique sobre cada uma das zonas de modo a ler a informação nelas contida.

*Passe ao Painel Seguinte*

## Regulação Autónoma da Função Cardiovascular

### Como entrar no programa

- a) Volte ao Windows
- b) Com o botão esquerdo do “rato” pressione duas vezes sobre o ícone do módulo Opal “**Autonomic Nervous System - Teacher’s version 1.00**”

O primeiro painel resume os avanços mais importantes para o conhecimento da fisiologia e farmacologia do Sistema Nervoso Autónomo. Leia-o e avance para o painel correspondente (Controlo da Função Cardiovascular).

### Introdução Teórica

O controlo da função cardiovascular e, em particular, da pressão sanguínea, baseia-se na participação de diversos mecanismos locais e sistémicos, neuronais e humorais, os quais concorrem de forma integrada e harmoniosa para a manutenção da homeostasia cardio-circulatória.

Os principais mecanismos que participam neste processo estão resumidos na Tabela seguinte (o aluno deve complementar a informação aí sistematizada com os conhecimentos adquiridos no ensino teórico sobre esta matéria).

**Mecanismos de Controlo da Função Cardiovascular e da Pressão Arterial**

Locais

Vasodilatadores  
Vasoconstritores

Sistémicos

Humorais  
Hipotensores  
Humorais  
Hipertensores  
Neurais

Sistema Cardiovascular  
Sistema Nervoso Central  
Receptores e Áreas Reflexogéneas  
Periféricas

A activação antagonista e integrada das divisões simpática e parassimpática do Sistema Nervoso Autónomo desempenham, no presente contexto, funções determinantes através da sua capacidade em funcionar como via eferente (trazendo estímulos de áreas relacionadas, situadas no SNC) e também como via aferente, isto é, recebendo estímulos periféricos (receptores e áreas reflexogénicas periféricas) para o SNC.

Um dos exemplos mais importantes desta actividade encontra-se no funcionamento dos baroreceptores, receptores de pressão, situados nos seios carotídeos e na crossa da aorta, sensíveis a alterações da pressão sanguínea.

Como resposta a uma activação em resultado do aumento da pressão sanguínea a informação aferente é levada por via neuronal até uma área da medula alongada denominada Núcleo do Tracto Solitário (NTS). O aumento da actividade dos baroreceptores leva a que a informação seja enviada desde o Núcleo do Tracto Solitário através de vias multisinápticas, indo activar os motoneurónios vagais, com o conseqüente decréscimo da frequência cardíaca.

Ao mesmo tempo que se dá a activação do parassimpático dá-se a inibição das fibras pré-ganglionares simpáticas através da inibição da libertação de vasopressina (Figura 1).

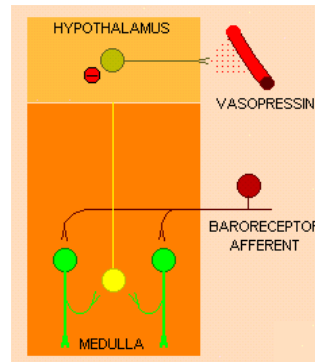


Figura 1

A vasopressina contribui para a manutenção da pressão sanguínea através da modulação da transmissão sináptica nos gânglios simpáticos. Vai também realçar o reflexo barorreceptor através de um efeito central na área postrema de modo a provocar a inibição da constrição da musculatura lisa, o que leva à redução da resistência periférica (Figura 2).

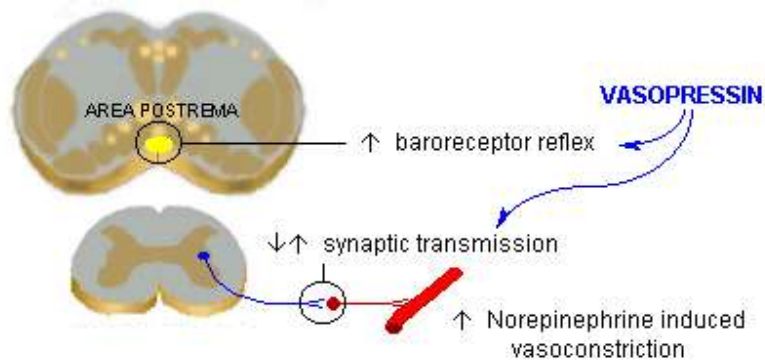
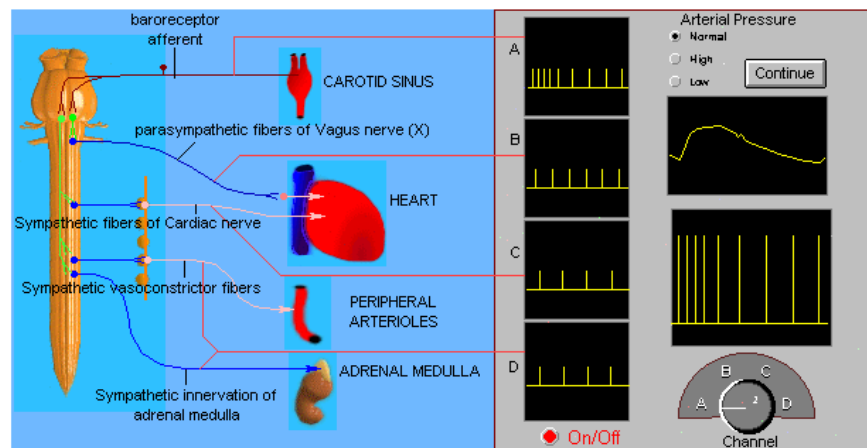


Figura 2

Uma bradicárdia resultante da ativação parassimpática e o decréscimo da excitação simpática, bem como a redução da resistência vascular periférica provocam hipotensão (diminuição da pressão arterial sistêmica).

**Instruções**

1 - O modelo apresentado na figura seguinte simula os efeitos do aumento e diminuição da pressão arterial sistêmica sobre a frequência cardíaca.



*Legenda:*

Canais A e B - Registo dos potenciais de acção e vias (a vermelho) parassimpáticas

Canais C e D - Registo dos potenciais de acção e vias (a vermelho) simpáticas

1 - Altera a pressão sanguínea

2 - Altera o canal visualizado no ecrã maior.

### Exercícios de Auto-Avaliação

(responda à(s) pergunta(s) seguinte(s))

- 1) No simulador, aumente a pressão sanguínea. Explique, em termos fisiológicos, o que observa em cada um dos canais visualizados
- 2) Qual é a componente autónoma predominante na compensação à súbita elevação da pressão? Justifique a resposta
- 3) Diminua agora a pressão sanguínea repetindo a simulação. Explique, em termos fisiológicos, o que observa em cada um dos canais visualizados
- 4) Qual é a componente autónoma predominante na compensação à diminuição de pressão? Justifique a resposta
- 5) Tente explicar porque a passagem rápida da posição de decúbito dorsal para a posição vertical pode, num indivíduo normal, provocar tontura ou mesmo uma breve perda de consciência?
- 6) Descreva a localização e explique o funcionamento dos baroreceptores aórticos e carotídeos
- 7) Explique como se faz o controlo neural da actividade cardíaca.



O electrocardiograma (ECG) é um gráfico obtido quando os potenciais de um campo eléctrico com origem no coração são registados à superfície do organismo. Os sinais são detectados por eléctrodos metálicos ligados aos membros e à parede torácica e são depois amplificados e registados pelo electrocardiógrafo.

Apesar das suas limitações, o ECG é o exame auxiliar mais usado no diagnóstico de doenças cardíacas. Isto resulta do facto de ser um exame não invasivo, barato e extremamente versátil.

O ECG pode ser útil para conhecer:

- A orientação anatómica do coração;
- O tamanho relativo das diversas câmaras cardíacas;
- Uma variedade de alterações do ritmo e condução;
- A extensão, localização e progressão de lesões isquémicas do miocárdio;
- Os efeitos de alterações de concentrações de electrólitos;
- A influência de determinados fármacos.

## **DERIVAÇÕES ELECTROCARDIOGRÁFICAS**

Cada derivação é basicamente definida como uma ligação de registo, através de eléctrodos ligados à superfície do corpo, da actividade eléctrica do coração. O registo pode ser **unipolar**, se efectuado com um eléctrodo, ou **bipolar** se efectuado com dois eléctrodos. A direcção do vector entre o eléctrodo negativo e o eléctrodo positivo é denominada como **eixo da derivação**.

O ECG padrão é constituído por doze derivações divididas em dois grupos: seis derivações dos membros e seis derivações pré-cordiais. O conjunto das diversas derivações permite obter uma representação tri-dimensional da actividade eléctrica cardíaca. Cada derivação pode ser comparada a uma câmara que olha segundo ângulos diferentes para os mesmos fenómenos.

### **Derivações bipolares dos membros**

As derivações bipolares dos membros (DI, DII e DIII) são as derivações originais escolhidas por **Einthoven** para registar os potenciais eléctricos no plano frontal.

Em 1913 Einthoven desenvolveu um método de estudo da actividade eléctrica do coração, representando-a graficamente numa figura geométrica bi-dimensional: um triângulo equilátero. Embora não seja matematicamente verdade, este método fornece ao clínico um conceito prático com que pode trabalhar.

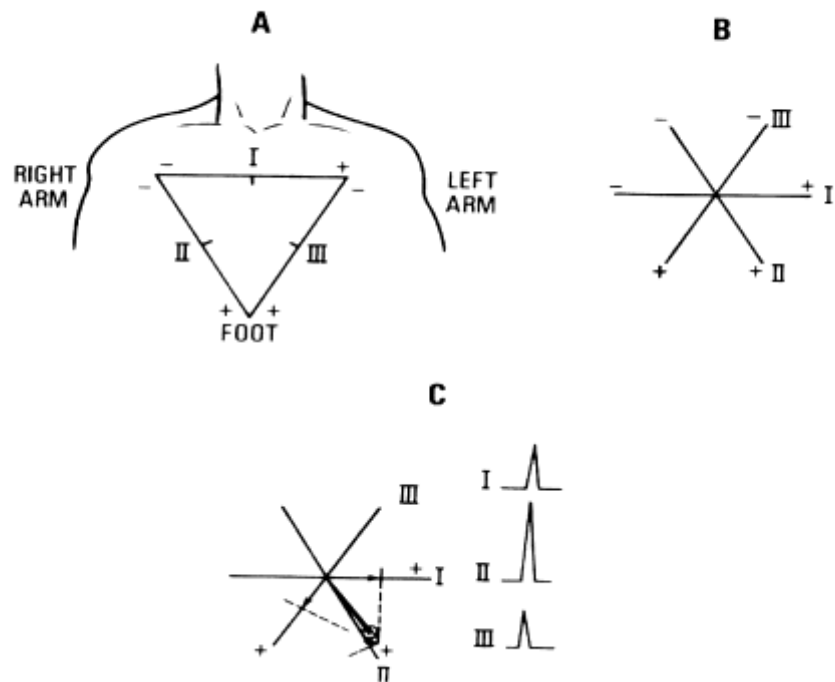
No triângulo de Einthoven, o coração está localizado no centro do triângulo equilátero e os ângulos do triângulo estão nos ombros esquerdo e direito e na região púbica.

As derivações bipolares representam uma diferença de potencial entre dois locais seleccionados:

DI = diferença de potencial entre o braço esquerdo e o braço direito (VLA - VRA)

DII = diferença de potencial entre a perna esquerda e o braço direito (VLL - VRA)

DIII = diferença de potencial entre a perna esquerda e o braço esquerdo (VLL - VLA)



**A.** Triângulo de Einthoven definindo os eixos das derivações clássicas (I,II e III) do ECG; no centro do triângulo, a origem do dipolo cardíaco ; **B.** Os eixos correspondentes à colocação dos eléctrodos colocados em A) são reajustados de forma a atravessarem um ponto central (a origem do dipolo cardíaco). **C:** Desenho de um vector QRS com a respectiva projecção nas derivações I, II, e III do sistema de **Bayley**, de modo a encontrar o eixo eléctrico médio do coração.

Segundo a lei de Einthoven, se o potencial eléctrico de duas quaisquer derivações bipolares for conhecido num dado instante, a terceira pode ser calculada pela fórmula:  $DII = DI + DIII$ . Esta relação baseia-se nas Leis de **Kirchoff**.

Em DI, o terminal positivo está no braço esquerdo e o negativo está no braço direito. Assim, quando o terminal do braço esquerdo é electropositivo relativamente ao terminal do braço direito, o electrocardiógrafo regista uma deflexão positiva (para cima da linha basal).

O potencial eléctrico registado numa extremidade vai ser o mesmo, seja qual for o local da extremidade em que o eléctrodo é colocado. De facto, considera-se que os braços são apenas extensões dos ombros e a perna esquerda (por convenção) a extensão da púbis. Os eléctrodos são aplicados logo acima dos pulsos e do tornozelo. Se uma extremidade tiver sido amputada, o eléctrodo pode ser aplicado no coto.

### **Derivações unipolares**

As derivações unipolares (dos membros e pré-cordiais) foram introduzidas por Wilson em 1932.

As derivações unipolares medem a diferença de potencial entre um eléctrodo indiferente e um eléctrodo explorador.

O eléctrodo indiferente é formado por três fios eléctricos que estão ligados entre si a um terminal central. As extremidades livres destes fios ligam-se aos eléctrodos do braço esquerdo (LA), braço direito (RA) e perna esquerda (LL). O terminal central liga-se, por sua vez, ao polo negativo do electrocardiógrafo.

O eléctrodo explorador liga-se ao polo positivo. Considera-se que a soma dos três potenciais LA+RA+LL é igual a zero, ou seja, o potencial do eléctrodo indiferente é zero. Por princípio, as derivações unipolares tentam medir potenciais locais e não diferenças de potencial. Por exemplo: usando o eléctrodo indiferente e um eléctrodo explorador ligado ao braço direito obtém-se uma diferença de potencial entre o potencial do braço direito (VRA) e o potencial do eléctrodo indiferente (igual a zero):  $VRA - 0 = VRA$ . Assim é registado o “verdadeiro” potencial do braço direito.

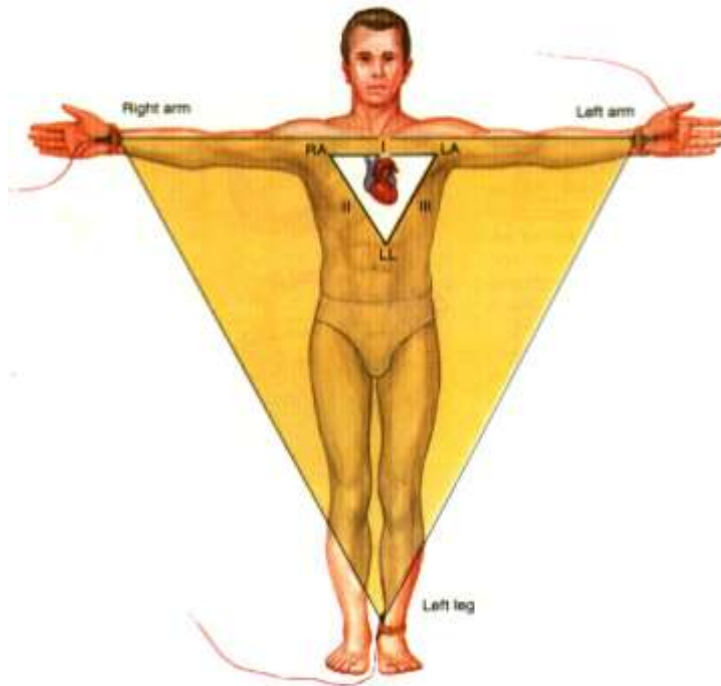
Quando o eléctrodo explorador está localizado no braço direito temos a derivação VR, quando está no braço esquerdo VL e quando está na perna esquerda VF. Estas derivações chamam-se derivações unipolares não aumentadas dos membros

A amplitude destas três derivações anteriores pode ser aumentada em cerca de 50 % através de uma pequena alteração da técnica de registo e que consiste em desligar do terminal central a extremidade que está a ser explorada. São estas derivações unipolares aumentadas que são utilizadas na prática. Para as diferenciar das anteriores acrescentou-se o prefixo “a” (aumentadas): aVR, aVL e aVF.

## FISIOLOGIA HUMANA

As derivações unipolares pré-cordiais permitem fazer o registo de potenciais no plano horizontal. O eléctrodo indiferente permanece ligado às três extremidades, enquanto o eléctrodo explorador varia de posição ao longo da parede torácica. Uma derivação unipolar feita por este método é denominada pelo prefixo V (de voltagem) seguido de um número, que indica a sua posição correspondente.

Uma determinada derivação pré-cordial não regista apenas os potenciais eléctricos da pequena área de miocárdio que lhe está subjacente, mas, antes, todos os eventos eléctricos de todo o ciclo cardíaco, tal como são vistos da sua posição específica.



Registo do ECG com representação das derivações clássicas (bipolares) e unipolares dos membros

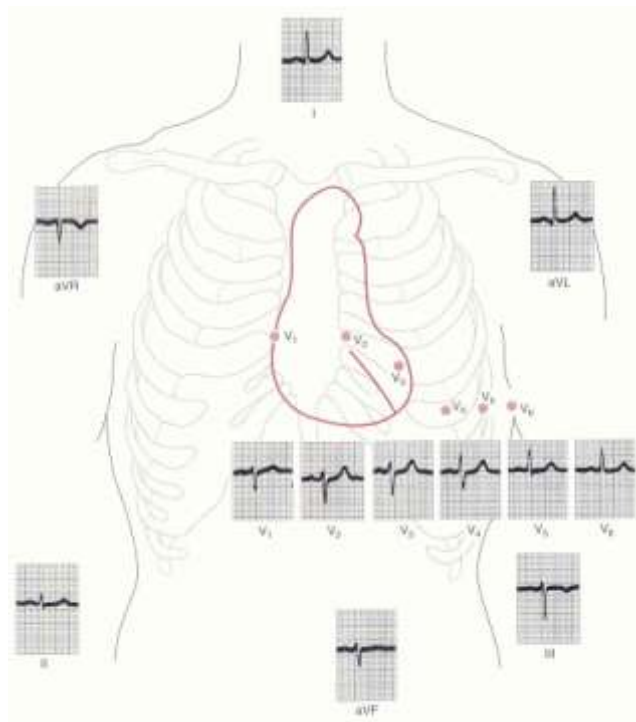


Registo das derivações unipolares pré-cordiais

## TÉCNICA DE REGISTO

A técnica de registo do ECG é extremamente simples. Após ligação dos vários eléctrodos é preciso ter em atenção alguns aspectos para evitar o aparecimento de artefactos nos registos efectuados:

1. O voluntário deve estar confortavelmente deitado numa cama ou mesa de exame suficientemente grande para suportar todo o corpo. Deve estar em repouso e relaxado, já que quaisquer movimentos musculares podem alterar o registo. De preferência deve também estar em jejum, dado que as refeições causam alterações electrolíticas que podem ser visíveis no ECG, dificultando a sua interpretação;
2. Deve-se ter a certeza de que foi estabelecido um bom contacto entre a pele e o eléctrodo. O procedimento consiste em desinfetar com álcool as zonas correspondentes à posição dos diversos eléctrodos e em colocar uma gota de pasta electrolítica na placa do eléctrodo e espalhá-la por toda a superfície da placa. O eléctrodo é depois colocado na pele previamente limpa;
3. O equipamento deve estar devidamente calibrado. Por norma, 1 milivolt produz uma deflexão de 1 centímetro e a velocidade do papel é de 25 mm/s. A calibração incorrecta pode conduzir a erros na interpretação dos traçados;
4. O voluntário e o equipamento devem estar convenientemente ligados à terra para evitar interferências de corrente. Essa ligação faz-se através da perna direita.



Registo completo do ECG humano (12 derivações)

## **Integração Cardiorespiratória**

A ligação entre o sistema cardiovascular e o sistema respiratório é um elemento essencial na manutenção da homeostasia do organismo. Nomeadamente é essencial para o controlo e distribuição das necessidades de Oxigénio pelos tecidos. Nos mamíferos esta ligação assegura uma ventilação-perfusão adequadas através de um controlo estreito entre estes dois sistemas.

Alguns dos mecanismos de regulação dos sistemas cardiovascular e respiratório foram já abordados na aula anterior. Esta aula tem por isso o objectivo de demonstrar in vivo alguns dos reflexos mais comuns associados a esta importante integração do sistema cardiorespiratório.

Uma parte importante da regulação é feita através do controlo autonómico. Este controlo é realizado predominantemente através do controlo das artérias mais pequenas e das arteríolas de maior diâmetro, normalmente através da regulação do sistema simpático.

Estes reflexos homeostáticos envolvem a captação de informação obtida ao longo de vias aferentes, especialmente nos seios carotídeos e aórtico, através de baroreceptores e outros mecanoreceptores nas artérias principais. Esta informação é posteriormente integrada com o objectivo de manter uma pressão arterial estável, assegurando desta forma, uma adequada perfusão dos tecidos.

### **Baroreflexo**

Em situações de aumento brusco da pressão arterial inicia-se um aumento dos impulsos aferentes (por estimulação dos baroreceptores localizados em locais estratégicos do sistema vascular). Esta estimulação leva a uma activação do sistema parassimpático através de descargas vagais com o objectivo de diminuir o débito cardíaco. Ao mesmo tempo existe uma inibição das vias simpáticas, o que desencadeia uma vasodilatação periférica reduzindo desta forma a pressão arterial.

A regulação rápida da pressão arterial pode ser também visualizada através de variações ortostáticas. Quando um indivíduo se levanta rapidamente, de uma posição deitada para uma posição sentada, há uma redistribuição rápida do volume de sangue. Sem este controlo homeostático (designado por reflexo ortostático) a profunda alteração do retorno venoso levaria a uma diminuição muito acentuada da pressão arterial.

### **Observação dos reflexos homeostáticos**

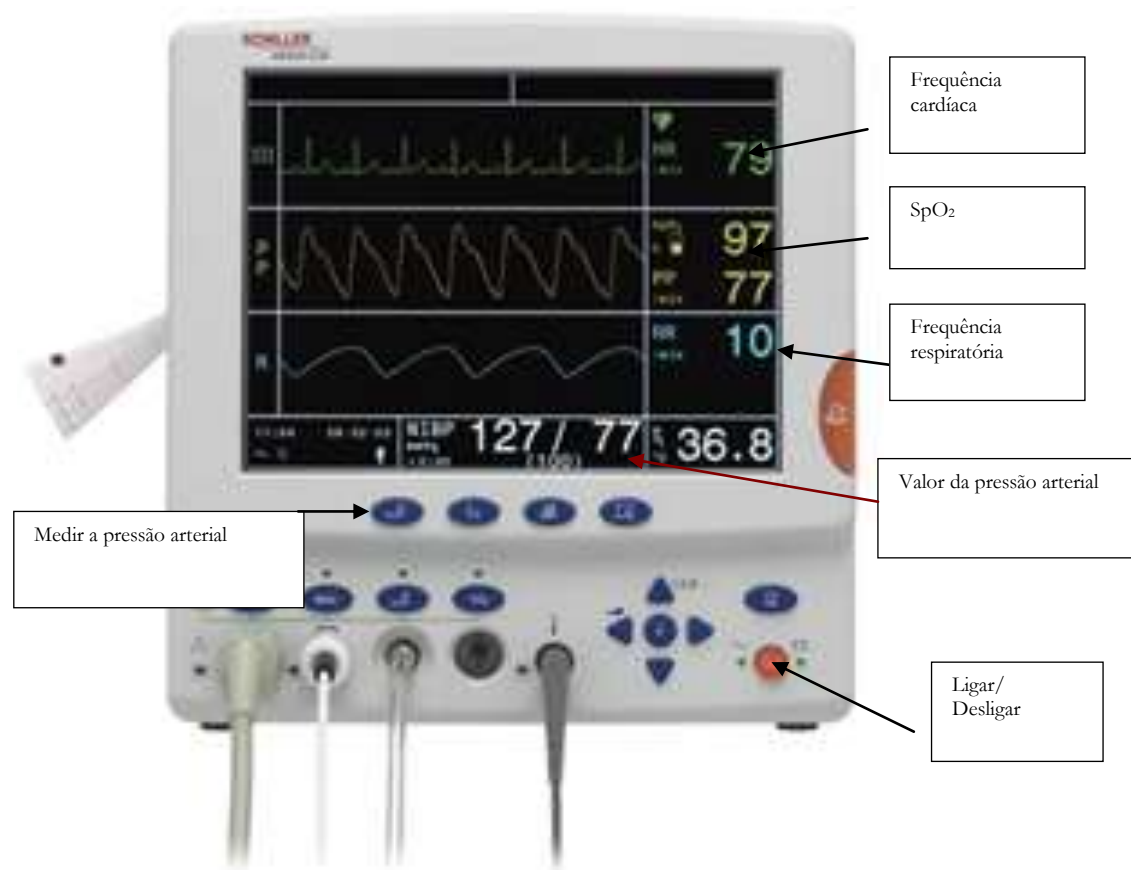
A observação da actividade cardiorespiratória pode realizar-se através da monitorização da frequência cardíaca, da pressão arterial, da actividade eléctrica do coração (através do ECG) e da frequência respiratória. Estes reflexos podem ser visualizados realizando pequenos estímulos em voluntários

## FISIOLOGIA HUMANA

saudáveis enquanto se procede à monitorização da sua função cardiorespiratória.

O equipamento utilizado nas aulas práticas, um monitor de sinais vitais Schiller Argus LCM Plus permite de forma simples e rápida verificar as alterações que se processam, quer ao nível da frequência cardíaca e de algumas implicações dos estímulos nas derivações principais do ECG (3 derivações). Quer através da monitorização do sistema respiratório, através da observação da frequência respiratória por um método que utiliza a Impedância como princípio de medição. Finalmente é também possível realizar a medição da pressão arterial através de um vulgar sistema de manga de pressão com detecção oscilométrica dos sinais de pressão, incorporado no monitor.

O sistema está esquematizado na imagem seguinte, com os respectivos sinais.



Monitor de sinais vitais Schiller Argus LCM

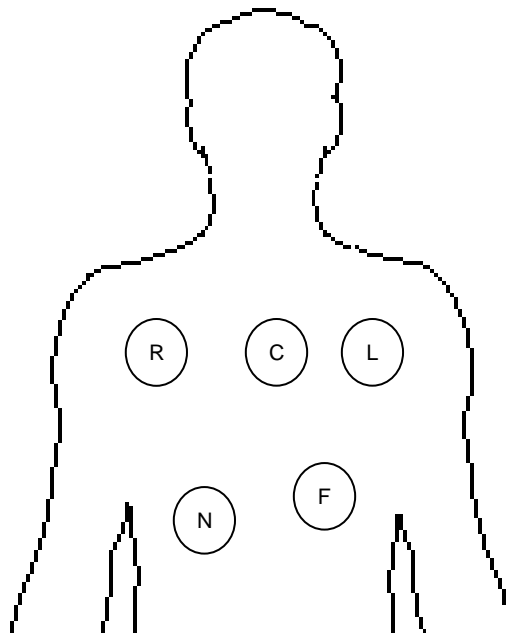
### Preparação do sistema

Inicialmente após colocação dos eléctrodos para monitorização do ECG (QRS) e da frequência respiratória, deverá colocar-se a manga de pressão no braço direito.

Após ligar o equipamento todos os sinais deverão aparecer no monitor em alguns segundos. Não é possível registrar automaticamente os valores, pelo que qualquer valor deverá ser registado manualmente nas tabelas seguintes.

## Exercícios

### Preparação do voluntário (Colocação dos eléctrodos)



Depois da colocação dos eléctrodos deverá registar os seguintes valores/tendências: em repouso, após alteração da postura e após uma hiperventilação.

Valores obtidos na derivação II

Tabela de registo

Medição	Repouso (deitado)	Em pé	Após hiperventilação
Frequência cardíaca			
Frequência respiratória			
Pressão arterial			
SpO <sub>2</sub>			

**1 – Reflexo ortostático**

Após alguns minutos com o voluntário na posição de deitado para regularizar a função cardiorespiratória deverá obter os valores de referência da frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial.

<b>Medição</b>	<b>Repouso (deitado)</b>	<b>Sentado</b>
Frequência cardíaca		
Frequência respiratória		
Pressão arterial		

Após obtenção destes valores em repouso deverá proceder à alteração ortostática (passar para a posição de sentado).

Registe os mesmos valores. Note que estas adaptações são muito rápidas.

Explique todas as alterações obtidas.

**2 – Adaptação rápida ao exercício**

Após alguns minutos com o voluntário na posição de sentado para regularizar a função cardiorespiratória deverá obter os valores de referência da frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial.

<b>Medição</b>	<b>Repouso (sentado)</b>	<b>Após 1 min exercício</b>
Frequência cardíaca		
Frequência respiratória		
Pressão arterial		

Após obtenção destes valores em repouso deverá proceder à realização de um exercício ligeiro durante 1 min.

Registe os mesmos valores após o exercício. Note que algumas destas adaptações são muito rápidas.

Explique todas as alterações obtidas. Centre-se particularmente na modificação obtida na pressão arterial.

Questões:

1 – Compare os valores obtidos em repouso e após a alteração da postura

2 - Compare os valores obtidos em repouso e após uma hiperventilação

