

Reinaldo B. Oriá
Gerly A. C. Brito
(organizadores)

SISTEMA DIGESTÓRIO

Integração básico-clínica

REINALDO BARRETO ORÍÁ
GERLY ANNE DE CASTRO BRITO
ORGANIZADORES

SISTEMA DIGESTÓRIO: INTEGRAÇÃO BÁSICO-CLÍNICA

SÃO PAULO
2016

Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica

ISBN: 978-85-8039-189-3

© 2016 Reinaldo Barreto Oriá; Gerly Anne de Castro Brito

Editora Edgard Blucher Ltda.

COEDITORES

Aldo Ângelo Moreira Lima

Armênio Aguiar dos Santos

IMAGEM DA CAPA

Valquiria A. Matheus

Carla Collares Buzato

Blucher

Rua Pedroso Alvarenga, 1245, 4º andar

04531-934 – São Paulo – SP – Brasil

Tel.: 55 11 3078 2

Phone 55 11 3078 5366

contato@blucher.com.br

www.blucher.com.br

Segundo o Novo Acordo Ortográfico, conforme 5a ed.
do Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa,
Academia Brasileira de Letras, março de 2009.

Todo conteúdo, exceto quando houver ressalva, é
publicado sob a licença Creative Commons.

Atribuição CC - BY - NC 4.0

Todos os direitos reservados pela Editora Edgard Blücher Ltda.

FICHA CATALOGRÁFICA

Sistema digestório : integração básico-clínica [livro
eletrônico] / Reinaldo Barreto Oriá, Gerly Anne de Castro Brito
(org.). -- São Paulo : Blucher, 2016.
3 Mb ; ePUB.

ISBN 978-85-8039-189-3 (e-book)

ISBN 978-85-8039-188-6 (impresso)

1. Aparelho digestivo 2. Medicina 3. Anatomia 4. Fisiologia I.
Oriá, Reinaldo Barreto II. Brito, Gerly Anne de Castro

16-0854

CDD 616.3

Índices para catálogo sistemático:

1. Aparelho digestivo

SOBRE OS AUTORES

ALDO ÂNGELO MOREIRA LIMA, Professor Titular de Farmacologia e Coordenador do Instituto de Biomedicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

ALICE HELENA DOS REIS RIBEIRO, Pós-doutoranda na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

ANA LEOPÉRCIO PONTE, Professora Associada de Histologia e Embriologia do Departamento de Morfologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

ANA VALÊSCA PINTO DE LIMA, Professora Adjunta de Histologia da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

ANDRÉIA MARIA CAMARGOS ROCHA, Professora Associada do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

ANTÔNIO ALFREDO RODRIGUES E SILVA, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

ANTONIELLA SOUZA GOMES DUARTE, Professora Adjunta de Histologia e Embriologia do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

ARACI MALAGODI DE ALMEIDA, Professora colaboradora no Curso de Ortodontia Preventiva e Interceptiva Prof. Dr. Omar Gabriel da Silva Filho-PROFIS e Ortodontista do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP).

ARMÊNIO AGUIAR DOS SANTOS, Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

CAIO ABNER VITORINO GONÇALVES LEITE, Doutor em Oncologia, Fundação Antônio Prudente.

CAMILA DE ALBUQUERQUE ALMEIDA DE QUEIROZ, Doutoranda em Medicina Veterinária na Universidade de Calgary, Departamento de Biologia Comparativa e Medicina Experimental. Calgary, AB, Canadá.

CARLA BEATRIZ COLLARES BUZATO, Professora Assistente do Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual no Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

CARLOS CAMPOS CÂMARA, Professor Adjunto de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal Rural do Semiárido (UFERSA).

CARLOS WAGNER DE SOUZA WANDERLEY, Mestre em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

CARMEM JURACY SILVEIRA GOTTFRIED, Professora Associada do Departamento de Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

CAROLINA LUCCI, Professora Associada de Fisiologia da Universidade de Brasília (UnB).

CAROLINA PRADO DE FRANÇA CARVALHO, Professora Adjunta do Departamento de Biociências da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP - Campus Baixada Santista).

CECÍLIA MENDES MORAIS DE CARVALHO, Doutoranda em Farmacologia do Laboratório de Estudos da Fisiofarmacologia Gastrointestinal (LEFFAG) no Centro de Biomedicina do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

CIRLE ALCÂNTARA WARREN, Professora Associada no Departamento de Medicina Interna, Doenças Infecciosas e Saúde Internacional na University of Virginia.

DANIELA OGIAS, Pós-doutoranda no Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP).

DAVID NEIL CRIDDLE, Senior Lecturer of Department of Cellular & Molecular Physiology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK..

DEYSEN KERLLA FERNANDES BEZERRA, Doutoranda em Farmacologia do Laboratório de Estudos da Fisiofarmacologia Gastrointestinal (LEFFAG) no Centro de Biomedicina do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

DULCIENE QUEIROZ, Professora Titular na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

EDUARDO FERRIOLI, Professor Associado do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

ELIANE MARIA GOLDFEDER, Professora Associada de Anatomia do Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

ELIANE SILVA DE OLIVEIRA, Professora Associada do Departamento de Morfologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

EMMANUEL PRATA DE SOUZA, Professor Adjunto de Anatomia do Departamento de Morfologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

ESTELA MARIS ANDRADE FORELL BEVILACQUA, Professora Titular do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP).

FABÍOLA LACERDA PIRES SOARES, Professora Adjunta do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

FLÁVIA ALMEIDA SANTOS, Professora Associada do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

FLÁVIA CARVALHO ALCÂNTARA GOMES, Professora Titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

FRANCISCO ADELVANE DE PAULO RODRIGUES, Doutorando em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

GERLY ANNE DE CASTRO BRITO, Professora Titular do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

GIFONE AGUIAR ROCHA, Professor Titular do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

GIULIANO ANCELMO BENTO, Médico Cirurgião Geral do Hospital Geral de Bonsucesso no Rio de Janeiro (RJ).

HELENA LOBO BORGES, Professora Adjunta do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

HELLÍADA VASCONCELOS CHAVES, Professora Adjunta do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará (UFC - *Campus* Sobral).

HORÁCIO FAIG LEITE, Professor Titular de Anatomia da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

IRACEMA MATOS MELO, Professora Assistente de Periodontia na Universidade Federal do Ceará e Doutoranda em Odontologia na Universidade Federal do Ceará (UFC).

ÍTALO LEITE FIGUEIREDO, Professor Titular do Curso de Veterinária do Instituto Superior de Tecnologia Aplicada (INTA, Sobral, CE).

IZABELA MARTINA RAMOS RIBEIRO, Doutora em Fisiologia Humana pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP).

JACQUELINE ISAURA ALVAREZ LEITE, Professora Titular do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

JAIRO DINIZ FILHO, Professor Associado em Fisiologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

JANE CRISTINA DE OLIVEIRA FARIA, Professora Adjunta de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

JESUS IRAJACY FERNANDES DA COSTA, Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

JORGE FABER, Professor Adjunto de Ortodontia da Universidade de Brasília (UnB).

JOSÉ GARCIA RIBEIRO ABREU JUNIOR, Professor Titular do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

JOSÉ MILTON DE CASTRO LIMA, Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC).

JULIANA LAUAR GONÇALVES, Pós-doutoranda em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas no Instituto Nacional de Infectologia Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

JULIANA MAGALHÃES DA CUNHA RÊGO, Professora Assistente no Centro Universitário Estácio do Ceará e Membro do Laboratório de Biologia da Cicatrização, Ontogenia e Nutrição de Tecidos (LABICONTE) do Instituto de Biomedicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

JULIANA NAVARRO UEDA YAOCHITE, Professora Adjunta do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará (UFC).

KAIRA EMANUELLA SALES DA SILVA, Doutoranda em Fisiologia do Laboratório de Estudos da Fisiofarmacologia Gastrointestinal (LEFFAG) no Centro de Biomedicina da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE).

LILIAN GONÇALVES TEIXEIRA, Professora Adjunta no Curso de Nutrição na Universidade Federal de Lavras (UFLA).

LÚCIA LIBANEZ BESSA CAMPELO BRAGA, Professora Associada de Gastroenterologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

LUIZ EURICO NASCIUTTI, Professor Titular do Programa de Histologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

MABEL MARIELA RODRIGUES CORDEIRO, Professora Associada de Anatomia do Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

MARA DE MOURA GONDIM PRATA, Doutoranda em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

MARCELO SAMPAIO NARCISO, Professor Adjunto do Programa de Histologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

MARCELLUS HENRIQUE LOIOLA PONTE DE SOUZA, Professor Livre-Docente da Universidade de São Paulo (USP) e Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

MÁRCIO JOSÉ JAMEL, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

MARIANA PINTO CHAVES, Doutoranda em Medicina da Faculdade de Medicina de Riberirão Preto da Universidade de São Paulo (USP).

MARIELLE PIRES QUARESMA, Doutoranda em Ciências Morfofuncionais do Laboratório de Estudos da Fisiofarmacologia Gastrointestinal (LEFFAG) do Centro de Biomedicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

MIGUEL CARLOS MADEIRA, Professor Titular de Anatomia da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

MIRNA MARQUES BEZERRA BRAYNER, Professora Associada de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC – *Campus* de Sobral).

NATHÁLIA DA GRAÇA AMADO, Pós-doutoranda em Harvard Medical School - Childrens Hospital Boston, Estados Unidos.

OMAR GABRIEL DA SILVA FILHO, Coordenador da Sociedade de Promoção Social do Fissurado Lábio Palatal e Ortodontia da Universidade de São Paulo (USP).

PATRICIA CASTELUCCI, Professora Associada do Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP).

PEDRO HENRIQUE QUINTELA SOARES DE MEDEIROS, Doutorando em Microbiologia Médica do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

PEDRO JORGE CALDAS MAGALHÃES, Professor Associado no Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC.

PEDRO MARCOS GOMES SOARES, Professor Adjunto do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

REINALDO BARRETO ORIÁ, Professor Associado de Histologia e Embriologia Humanas do Departamento de Morfologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

RENAN MAGALHÃES MONTENEGRO JÚNIOR, Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

RENATA FERREIRA DE CARVALHO LEITÃO, Professora Adjunta do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

RICARDO BENTES DE AZEVEDO, Professor Titular em Nanobiotecnologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília (UnB).

RICARDO DE FREITAS LIMA, Professor Adjunto de Fisiologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

ROBERTO CÉSAR PEREIRA LIMA JÚNIOR, Professor Adjunto de Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Ceará (UFC).

RODRIGO MARTINEZ, Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

ROELF JUSTINO CRUZ RIZZOLO, Professor Adjunto de Anatomia da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

RONALDO DE ALBUQUERQUE RIBEIRO, Professor Titular de Farmacologia e Oncologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

ROSSANA COLLA SOLETTI, Professora Adjunta do Centro Universitário da Zona Oeste (UEZO).

RUY GASTALDONI JAEGER, Professor Titular Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP).

SAMARA RODRIGUES BONFIM DAMASCENO, Doutoranda em Farmacologia do Laboratório de Estudos da Fisiopharmacologia Gastrointestinal (LEFFAG) no Centro de Biomedicina do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

SARAH ARANA, Professora Assistente do Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

SONIA MALHEIROS LOPES SANIOTO, Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP).

SORAYA LEAL, Professora Associada de Odontopediatria da Universidade de Brasília (UnB).

TERUMI OKADA OZAWA, Ortodontista do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC) da Universidade de São Paulo (USP- Bauru).

TÚLIO LARA SILVA, Ortodontista com formação no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC) da Universidade de São Paulo e na Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

VAGNER ROBERTO ANTUNES, Professor do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo e Presidente da Sociedade Brasileira de Fisiologia.

VANESSA MORAIS FREITAS, Professora Doutora no Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)

VERA LUCIA ANTUNES CHAGAS, Professora Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

VIETLA SATYANARAYANA RAO, Professor Emérito da UFC, Departamento de Fisiologia e Farmacologia Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC).

VILANA MARIA ADRIANO ARAÚJO, Graduada em Odontologia, Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

VILMA DE LIMA, Professora Associada do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

VIRGINIA OLIVEIRA FERNANDES, Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

VIVALDO MOURA NETO, Professor Colaborador Voluntário no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Professor Visitante da Pós-Graduação da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO.)

PREFÁCIO

É com grande satisfação que apresentamos o livro **Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica**, que foi organizado, de forma multidisciplinar, para integrar temas atualizados em Sistema Digestório de áreas básicas de cursos biomédicos, mas também com destaque para a aplicação clínica. Diante disso, essa obra ajuda a preencher uma lacuna no mercado editorial brasileiro, com um material didático indicado para todos os alunos de escolas biomédicas, em especial, cursos biomédicos que alteraram seus currículos para o sistema modular, onde o módulo de Sistema Digestório é parte integrante da grade curricular. A reunião desses assuntos numa obra só, integradamente, facilita o processo de aprendizagem do aluno que não precisa buscar vários livros-texto para acompanhar os conteúdos ministrados no módulo/disciplina.

Além disso, a edição dessa obra na forma de livro digital (*e-book*) aumenta a acessibilidade e portabilidade para os alunos nos locais de estudo mais diversos e permite atualizações periódicas dos capítulos e novas edições do livro, tornando essa obra mais dinâmica ante à elevada produção científica na área da pesquisa em sistema digestório.

Esse livro compreende a reunião integrada de capítulos sobre anatomia, embriologia, histologia, fisiologia e clínica do trato gastrointestinal, com 31 capítulos, escritos de maneira didática e devidamente ilustrados. Os textos são escritos por professores e pesquisadores de várias Universidades renomadas no Brasil, tais como Universidade de São Paulo, Universidade Estadual de Campinas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade de Brasília, Universidade Federal do Ceará e Universidades de fora do país. Os autores são especialistas nas áreas de seus respectivos capítulos.

É importante salientar que essa obra é um produto do INCT - Instituto de Biomedicina do Semiárido Brasileiro (www.ibisab.ufc.br) e dos programas de pós-graduação em Ciências Morfofuncionais (PCMF) e em Ciências Médicas (PP-GCM) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), que têm um forte enfoque em pesquisa de doenças do aparelho gastrointestinal, relevantes para o Semiárido brasileiro. Os organizadores dessa edição são professores vinculados a esse instituto e ao PCMF e vários pesquisadores do INCT-IBISAB e do PCMF também contribuíram com textos nessa obra.

Finalmente, agradecemos a todos os professores e alunos de pós-graduação que contribuíram para essa obra, além dos bolsistas de iniciação científica que ajudaram no processo editorial do livro, em especial ao aluno Allyson Bruno Raphael Braga, hoje formado em Medicina pela UFC, e Daniel Vieira Pinto, mestrando em Ciências Médicas. Sem essa ajuda, esse livro não teria sido possível.

Também creditamos o apoio incondicional e contribuição do professor emérito da UFC e UFRJ, Vivaldo Moura Neto, e de todos os professores do programa de pós-graduação em Ciências Morfológicas (PCM) da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Por fim, gostaríamos de agradecer o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP).

Essa obra é dedicada aos professores doutores Ronaldo Albuquerque Ribeiro e Aprígio Mendes Filho (*in memoriam*) que nos deixaram durante a elaboração do livro. Nosso profundo agradecimento a esses docentes que com seu esforço e exemplo de dedicação ao ensino e à pesquisa deixaram muitos discípulos entre os quais nos incluímos.

Fortaleza, 14 de junho de 2016.

Cordialmente,

Prof. e Dr. Reinaldo Barreto Oriá
Profa. e Dra. Gerly Anne de Castro Brito
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Organizadores do Livro

SUMÁRIO

PREFÁCIO	13
1 ANATOMIA DA CAVIDADE ORAL.....	25
1.1 ANATOMIA DESCRITIVA DA BOCA.....	25
1.2 ANATOMIA FUNCIONAL DA BOCA	37
1.3 INERVAÇÃO DA BOCA	52
2 ANATOMIA DO TUBO DIGESTIVO.....	61
2.1 FARINGE.....	61
2.2 ESÔFAGO.....	67
2.3 DIAFRAGMA.....	68
2.4 ESTÔMAGO.....	70
2.5 DUODENO.....	72
2.6 JEJUNO E ÍLEO.....	76
2.7 INTESTINO GROSSO.....	78
2.8 RETO.....	83
3 ANATOMIA DAS GLÂNDULAS ANEXAS.....	89
3.1 ANATOMIA DO FÍGADO.....	89
3.2 ANATOMIA DO PÂNCREAS.....	98
4 IMAGEM DO TUBO DIGESTIVO E GLÂNDULAS ANEXAS	107
4.1 RADIOGRAFIA CONVENCIONAL	108
4.2 MÉTODOS DE IMAGEM DE SECÇÃO TRANSVERSAL....	111
5 EMBRIOLOGIA DA CAVIDADE ORAL - ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DA FACE E PALATO HUMANOS	127
5.1 INTRODUÇÃO.....	127
5.2 PERÍODO OVULAR	129
5.3 O PERÍODO EMBRIONÁRIO.....	134
5.4 PERÍODO FETAL.....	152

6 DESENVOLVIMENTO DO TUBO DIGESTÓRIO 163

6.1	INTESTINO ANTERIOR	166
6.2	EXEMPLO DE MALFORMAÇÃO CONGÊNITA DO ESÔFAGO	167
6.3	DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG (AGANGLIONOSE CONGÊNITA DO INTESTINO)	176

7 EMBRIOLOGIA DO PÂNCREAS E SISTEMA HEPATOBILIAR 179

7.1	DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DO PÂNCREAS ...	179
7.2	FATORES E VIAS DE SINALIZAÇÃO ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DO PÂNCREAS	183
7.3	HEPATOGÊNESE	185

8 MECANISMOS MOLECULARES REGULADORES DA EMBRIOGÊNESE DO TUBO DIGESTIVO 197

8.1	ESPECIFICAÇÃO DE TECIDOS E ÓRGÃOS	197
8.2	INTERAÇÕES EPITÉLIO-MESÊNQUIMA	200
8.3	PADRONIZAÇÃO ANTEROPOSTERIOR DO TUBO DIGESTIVO	202
8.4	PADRONIZAÇÃO DORSOVENTRAL DO TUBO DIGESTIVO	203
8.5	DIFERENCIAÇÃO DO TUBO DIGESTIVO NO EIXO DIREITO-ESQUERDO	204
8.6	DIFERENCIAÇÃO NO EIXO RADIAL	205
8.7	PADRONIZAÇÃO DOS ÓRGÃOS	206
8.8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	210

9 HISTOLOGIA DA CAVIDADE ORAL 215

9.1	MUCOSA BUCAL	216
9.2	LÁBIOS	219
9.3	BOCHECHAS	219
9.4	PALATOS	220
9.5	LÍNGUA	220
9.6	DENTES	222
9.7	GENGIVA	225
9.8	FARINGE	226

10 HISTOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES	227
10.1 GLÂNDULAS SALIVARES.....	227
10.2 ESTRUTURA DAS GLÂNDULAS SALIVARES.....	232
10.3 GLÂNDULA PARÓTIDA.....	241
10.4 GLÂNDULAS SUBMANDIBULARES.....	242
10.5 ESTRUTURA DAS GLÂNDULAS SALIVARES.....	243
11 CICLO CELULAR E TURNOVER DO EPITÉLIO GASTROINTESTINAL	247
11.1 INTRODUÇÃO.....	247
11.2 CICLO CELULAR.....	248
11.3 RENOVAÇÃO OU <i>TURNOVER</i> CELULAR.....	256
11.4 TURNOVER DO EPITÉLIO GASTROINTESTINAL.....	260
11.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	270
12 HISTOLOGIA DO TUBO DIGESTÓRIO	273
12.1 ARQUITETURA GERAL DO TUBO DIGESTÓRIO.....	273
12.2 ESÔFAGO.....	276
12.3 ESTÔMAGO.....	282
12.4 TRATO INTESTINAL.....	289
12.5 INTESTINO GROSSO.....	307
12.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	313
13 O SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO	315
13.1 ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO (SNE).....	316
13.2 OS PLEXOS ENTÉRICOS.....	317
13.3 TIPOS DE NEURÔNIOS.....	319
13.4 NEUROTRANSMISSORES E CÓDIGO QUÍMICO – NEUROTRANSMISSORES DOS NEURÔNIOS ENTÉRICOS.....	321
13.5 DISTÚRBIOS NO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO.....	322
13.6 A CRISTA NEURAL E A FORMAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO.....	327
13.7 A CÉLULA GLIAL ENTÉRICA.....	330
13.8 A GLIA ENTÉRICA E O ENVELHECIMENTO.....	331
13.9 <i>QUO VADIS?</i>	332

14 HISTOLOGIA DO FÍGADO, VIAS BILIARES E PÂNCREAS 335

- 14.1 ANATOMIA E BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO336
- 14.2 HISTOLOGIA DO FÍGADO338
- 14.3 HISTOLOGIA DAS VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICAS...351
- 14.4 HISTOLOGIA DA VESÍCULA BILIAR352
- 14.5 HISTOLOGIA DO PÂNCREAS353

15 BASES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO ASSOCIADO À MUCOSA INTESTINAL..... 369

- 15.1 BARREIRA EPITELIAL INTESTINAL370
- 15.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO ASSOCIADO À MUCOSA INTESTINAL372
- 15.3 RESPOSTA IMUNE INATA NA MUCOSA DO SISTEMA INTESTINAL.....374
- 15.4 POPULAÇÃO DE LINFÓCITOS T NA MUCOSA INTESTINAL376
- 15.5 LINFÓCITOS B E O PAPEL PROTETOR DA IGA NA MUCOSA INTESTINAL379
- 15.6 MICROBIOTA INTESTINAL E O SISTEMA IMUNOLÓGICO381
- 15.7 ALGUNS EXEMPLOS DE DOENÇAS CAUSADAS POR DISFUNÇÕES DAS RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS NA MUCOSA INTESTINAL382
- 15.8 CONCLUSÃO.....384

16 CONTROLE NEUROENDÓCRINO DA SACIEDADE 389

- 16.1 INTRODUÇÃO.....389
- 16.2 INTEGRAÇÃO HIPOTALÂMICA392
- 16.3 HORMÔNIOS INTESTINAIS: VISÃO GERAL393
- 16.4 HORMÔNIOS LIGADOS À REGULAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR.....394
- 16.5 O EFEITO DAS INCRETINAS NA FISIOLOGIA NORMAL.....400
- 16.6 SINAIS HORMONAIS RELACIONADOS À ADIPOSIDADE401
- 16.7 HORMÔNIOS INTESTINAIS NA DOENÇA402
- 16.8 INTERAÇÃO DE HORMÔNIOS INTESTINAIS.....408

17 MOTILIDADE DO TRATO GASTRINTESTINAL	411
17.1 MOTILIDADE GASTRINTESTINAL	411
18 FISIOLOGIA DA BARREIRA EPITELIAL INTESTINAL	441
18.1 PRIMEIROS RELATOS SOBRE A FUNÇÃO DE BARREIRA INTESTINAL: TRANSPORTES CELULARES NO INTESTINO	442
18.2 MORFOLOGIA DA BARREIRA INTESTINAL.....	443
18.3 JUNÇÕES FIRMES.....	444
18.4 FISILOGIA DA BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL ..	450
18.5 REGULAÇÃO DA BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL	456
18.6 PAPEL DO EPITÉLIO INTESTINAL: FUNÇÕES ESPECIALIZADAS	456
18.7 PAPEL DO SISTEMA IMUNE: ATIVAÇÃO DA INFLAMAÇÃO.....	457
18.8 PAPEL DA MICROBIOTA: INTEGRAÇÃO COM SISTEMA IMUNE	458
18.9 PAPEL DO SISTEMA NERVOSO: INTEGRAÇÃO COM SISTEMA IMUNE	460
18.10 DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL	461
18.11 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE BARREIRA INTESTINAL	463
18.12 TESTES E BIOMARCADORES ASSOCIADOS À ABSORÇÃO, PERMEABILIDADE, DANOS E REPARAÇÃO INTESTINAL.....	468
18.13 BIOMARCADORES ENVOLVIDOS NA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E RESPOSTA IMUNE ASSOCIADOS A AVALIAÇÃO DE PERMEABILIDADE INTESTINAL E DOENÇAS ASSOCIADAS	470
18.14 BIOMARCADORES DO FUTURO PARA AVALIAÇÃO DE PERMEABILIDADE INTESTINAL E DOENÇAS ASSOCIADAS	473

19 FISILOGIA DAS SECREÇÕES SALIVARES E GASTRINTESTINAIS..... 479

19.1 INTRODUÇÃO.....	479
19.2 GLÂNDULAS SALIVARES E SALIVA	481
19.3 FISILOGIA DA SALIVAÇÃO.....	483
19.4 ESÔFAGO E SECREÇÃO ESOFÁGICA.....	488
19.5 ESTÔMAGO E SECREÇÃO GÁSTRICA.....	489
19.6 PÂNCREAS E SECREÇÃO PANCREÁTICA	496
19.7 FÍGADO E SECREÇÃO BILIAR.....	501
19.8 INTESTINOS E SECREÇÕES ENTÉRICAS.....	506
19.9 A INTERFERÊNCIA DE FÁRMACOS NAS SECREÇÕES SALIVARES E GASTRINTESTINAIS	509

20 FISILOGIA PANCREÁTICA: PÂNCREAS ENDÓCRINO..... 523

20.1 ANATOMIA PANCREÁTICA.....	523
20.2 PÂNCREAS EXÓCRINO.....	525
20.3 PÂNCREAS ENDÓCRINO.....	525
20.4 HOMEOSTASE ENERGÉTICA NO JEJUM E NA ALIMENTAÇÃO	557
20.5 CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS	565

21 FISILOGIA HEPÁTICA..... 575

21.1 SUPRIMENTO VASCULAR.....	576
21.2 UNIDADE FUNCIONAL.....	576
21.3 HETEROGENEIDADE FUNCIONAL E ANATÔMICA.....	577
21.4 CÉLULAS PARENQUIMATOSAS (HEPATÓCITOS) E NÃO PARENQUIMATOSAS HEPÁTICAS	578
21.5 HEPATÓCITOS CÉLULAS POLARIZADAS.....	579
21.6 PAPEL DO FÍGADO NO METABOLISMO INTERMEDIÁRIO	582
21.7 METABOLISMO DOS LIPÍDIOS E GLICOPROTEÍNAS.....	583
21.8 METABOLISMO E SÍNTESE PROTEICA	584
21.9 METABOLISMO DA AMÔNIA.....	585
21.10 METABOLISMO DE DROGAS E XENOBIÓTICOS	586
21.11 METABOLISMO DO ÁLCOOL	587
21.12 FÍGADO E REGULAÇÃO DA VOLEMIA	588
21.13 CAPACIDADE DE ARMAZENAMENTO.....	588
21.14 SÍNTESE DE SAIS BILIARES	589
21.15 METABOLISMO DA BILIRRUBINA	596
21.16 CLASSIFICAÇÃO DA ICTERÍCIA.....	598

21.17 INTEGRAÇÃO FISIOPATOLÓGICA.....599

**22 DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE NUTRIENTES
ORGÂNICOS 603**

22.1 INTRODUÇÃO.....603

22.2 DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE CARBOIDRATOS613

22.3 DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE PROTEÍNAS.....620

22.4 DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE LIPÍDEOS.....630

**23 FÁRMACOS PARA O CONTROLE DA ACIDEZ
GÁSTRICA E PROTETORES DA MUCOSA... 645**

23.1 INTRODUÇÃO.....645

23.2 REGULAÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA GÁSTRICA646

23.3 FÁRMACOS USADOS PARA O CONTROLE DA ACIDEZ
GÁSTRICA.....649

23.4 FÁRMACOS PROTETORES DA MUCOSA657

**24 VIAS INTEGRATIVAS DO SISTEMA NERVOSO
AUTÔNOMO NO CONTROLE DO TRATO GAS-
TROIINTESTINAL..... 671**

24.1 ANATOMIA FUNCIONAL DO SISTEMA NERVOSO
AUTÔNOMO671

24.2 TRANSMISSÃO DA INFORMAÇÃO SENSORIAL –
DO ÓRGÃO AO CÉREBRO675

24.3 TRANSMISSÃO DA RESPOSTA EFERENTE –
DO CÉREBRO AO ÓRGÃO676

**25 PROCESSOS INFLAMATÓRIOS DO SISTEMA
ESTOMATOGNÁTICO 683**

25.1 LESÕES ULCEROSAS E EROSIVAS ORAIS.....684

25.2 INFLAMAÇÕES DAS GLÂNDULAS SALIVARES690

25.3 DOENÇAS PERIODONTAIS695

25.4 DOENÇAS DA POLPA DENTÁRIA701

25.5 DOENÇAS DO PERIÁPICE DENTÁRIO706

25.6 ARTRITE DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR..712

26 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NO TRATO GASTROINTESTINAL..... 719

26.1 DESNUTRIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	719
26.2 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NA MUCOSA.....	723
26.3 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NA IMUNIDADE INTESTINAL.....	724
26.4 DESNUTRIÇÃO E MICROBIOTA INTESTINAL.....	725
26.5 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO SOBRE ENZIMAS DIGESTIVAS.....	725
26.6 EFEITO DA DESNUTRIÇÃO NA ABSORÇÃO E SECREÇÃO INTESTINAL.....	726
26.7 CONCLUSÃO.....	728

27 FUNDAMENTOS DA FISIOPATOLOGIA DA ÚLCERA PÉPTICA E DO CÂNCER GÁSTRICO 731

27.1 INTRODUÇÃO.....	732
27.2 ÚLCERA PÉPTICA.....	732
27.3 BASES FISIOPATOLÓGICAS.....	734
27.4 CÂNCER GÁSTRICO.....	738
27.5 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO DA INFECÇÃO POR <i>H. PYLORI</i>	746
27.6 CONCLUSÕES.....	748

28 FISIOLOGIA DA PANCREATITE AGUDA..... 751

28.1 ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLOGIA.....	752
28.2 MORTE CELULAR NA PANCREATITE AGUDA.....	753
28.3 ALTERAÇÕES PULMONARES NA PANCREATITE.....	755
28.4 DOR NA PANCREATITE.....	757

29 BASES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA DO TRATO GASTROINTESTINAL 763

29.1 INTRODUÇÃO.....	763
29.2 AGENTES INICIADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA.....	764
29.3 EFETORES NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA.....	779
29.4 RESOLUÇÃO OU CRONIFICAÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO.....	787
29.5 A RESPOSTA INFLAMATÓRIA NO CONTEXTO DE DOENÇAS INTESTINAIS.....	789

**30 BASES DA FISIOPATOLOGIA DA DIARREIA
(THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIARRHEA) 809**

30.1 INTRODUCTION	809
30.2 SECRETORY DIARRHEA	810
30.3 INFLAMMATORY DIARRHEA.....	814
30.4 OTHER MECHANISMS	816
30.5 DRUGS.....	817
30.6 GASTRO-INTESTINAL AND SYSTEMIC DISEASES	818
30.7 SUMMARY	819

**31 ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS DO
ENVELHECIMENTO 827**

31.1 INTRODUÇÃO.....	828
31.2 BOCA	828
31.3 ESÔFAGO.....	829
31.4 ESTÔMAGO.....	830
31.5 PÂNCREAS.....	832
31.6 FÍGADO	832
31.7 INTESTINO DELGADO	833
31.8 CÓLON.....	834
31.9 RETO E ÂNUS	835
31.10 OUTRAS ALTERAÇÕES.....	835
31.11 CONCLUSÕES	836

ANATOMIA DA CAVIDADE ORAL

Miguel Carlos Madeira
Horácio Faig Leite
Roelf J. Cruz Rizzolo

1.1 ANATOMIA DESCRITIVA DA BOCA

A cavidade da boca ou cavidade oral é a parte inicial do sistema digestório. Localiza-se no terço inferior da face e comunica-se com o exterior pela abertura oral e com a parte oral da faringe (orofaringe) através de uma abertura ampla denominada istmo da garganta (das fauces).

Quando totalmente fechada, é dividida pelos arcos dentais em duas porções: uma anterior anterolateral, menor, o vestíbulo da boca, e a outra posterior e maior, a cavidade própria da boca que apresenta uma forma ovalada. Com os

dentes em oclusão, estas duas partes comunicam-se pelo espaço entre os últimos molares e a borda anterior do ramo da mandíbula.

A cavidade da boca tem como limites: anterior e lateralmente os lábios e bochechas, posteriormente o istmo da garganta, superiormente o palato e inferiormente o soalho da boca, onde encontramos fixada a língua.

São formações limitantes da cavidade da boca: os lábios, bochechas, palato, soalho e istmo da garganta.

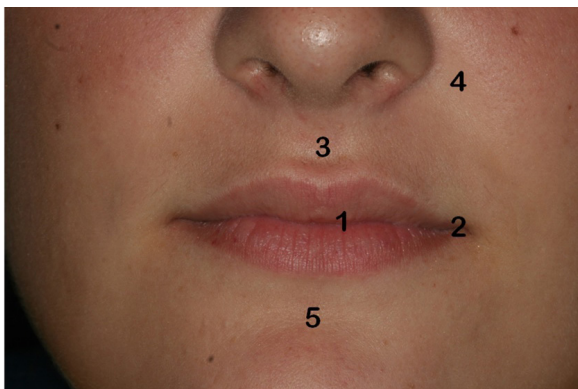
1.1.1 LÁBIOS

Como nas demais formações limitantes, os lábios apresentam-se estratificados, com várias camadas, entre as quais se encontram vasos e nervos. São cinco as suas camadas, denominadas de fora para dentro: 1. camada cutânea, apresentando glândulas sudoríferas e sebáceas; 2. tela subcutânea; 3. camada muscular; 4. camada submucosa com glândulas salivares e vasos sanguíneos; 5. camada mucosa.

Quando os lábios estão em contato, delimitam a rima da boca, cujas extremidades constituem os ângulos da boca (comissura labial). Normalmente, o lábio superior apresenta menor mobilidade do que o inferior.

O lábio superior é limitado superiormente pelo nariz, ao qual se une por meio de um sulco raso e largo denominado de filtro, é separado das bochechas, de ambos os lados, por um sulco profundo e muitas vezes variável em comprimento e profundidade, chamado de sulco nasolabial.

O lábio inferior apresenta como limite externo, inferiormente, um sulco que o separa do mento denominado de sulco labiomentoniano, e outro que vai do ângulo da boca à base da mandíbula, o sulco labiomarginal. Estes dois sulcos nas pessoas de mais idade tornam-se bastante pronunciados. (Figura 1.1)



1. Rima da boca
2. Ângulo da boca
3. Filtro
4. Sulco nasolabial
5. Sulco labiomarginal

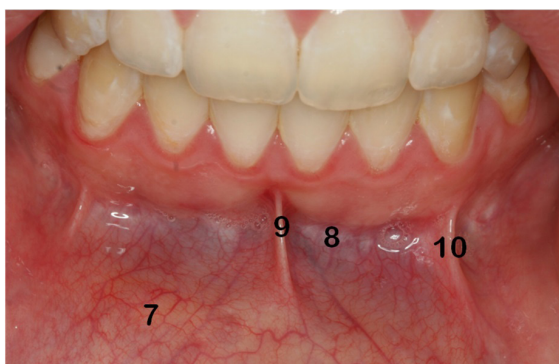
Figura 1.1 - Vista externa da boca

A face interna dos lábios está relacionada com o vestíbulo da boca e com os arcos dentais, sendo revestida por uma mucosa de coloração rósea e aspecto liso brilhante. Esta face interna continua com a mucosa alveolar fazendo uma reflexão em forma de fundo de saco, o fórnice do vestíbulo. No vestíbulo podemos notar uma prega mucosa mediana, o frênulo (freio) do lábio; outras pregas podem aparecer como os freios laterais (**Figuras 1.2 e 1.3**). O frênulo do lábio superior é normalmente mais pronunciado do que o inferior e algumas vezes pode necessitar de uma redução cirúrgica (frenectomia). Na parte mucosa do lábio inferior, podemos notar pequenas elevações das glândulas salivares menores aí encontradas e que podem ser sentidas com a ponta da língua ou com a palpação digital. A camada muscular dos lábios é formada pelo músculo orbicular da boca e por algumas fibras musculares que convergem para as bordas livres dos lábios.



- 7. Mucosa alveolar
- 8. Fórnice do vestíbulo
- 9. Freio labial superior
- 10. Freio lateral

Figura 1.2 – Vestíbulo da boca, arco superior



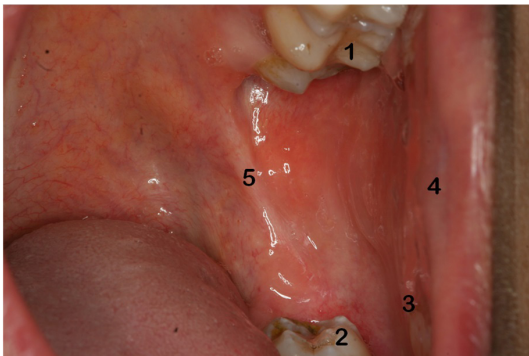
- 7. Mucosa labial
- 8. Fórnice do vestíbulo
- 9. Freio labial inferior
- 10. Freio lateral

Figura 1.3 – Vestíbulo da boca, arco inferior

1.1.2 BOCHECHA

A bochecha forma a parede lateral da cavidade da boca, apresentando as mesmas camadas que encontramos nos lábios. Vários elementos anatômicos como o músculo bucinador, o corpo adiposo da bochecha, o ducto parotídeo e alguns músculos da expressão facial (mímicos) podem ser vistos na camada subcutânea. Seu limite externo é extenso e não muito preciso; internamente este limite é menor e está delimitado em sua porção superior e inferior pelo fórnice do vestibulo e posteriormente pela prega pterigomandibular. Esta prega é formada pelo ligamento pterigomandibular recoberto por mucosa e é bastante visível quando se abre amplamente a boca (**Figura 1.4**).

Internamente, na altura do segundo molar superior, abre-se o ducto parotídeo que é protegido por uma saliência, normalmente de forma triangular, a papila parotídea.



1. Dente superior
2. Dente inferior
3. Fórnice do vestibulo
4. Bochecha
5. Prega pterigomandibular

Figura 1.4 – Face interna da bochecha

1.1.3 VESTÍBULO

O vestibulo oral é delimitado externamente pelos lábios e bochechas e internamente pelos dentes e processos alveolares recobertos pela mucosa. A mucosa interna, tanto dos lábios como das bochechas, continua para cima e para baixo e forma um sulco que os une, que é o fórnice do vestibulo. Após a mucosa, se dobrar no fórnice, esta passa a recobrir o osso alveolar e recebe o nome de mucosa alveolar.

Esta comunica-se com uma mucosa bastante especializada, espessa e mais clara chamada de gengiva. O limite entre estas duas mucosas é perceptível por meio de uma linha sinuosa, a junção mucogengival (**Figura 1.5**). Nos indivíduos negros,

a gengiva pode apresentar-se bastante pigmentada (escura) devido a alta presença de melanina (**Figura 1.6**). A gengiva é dividida segundo suas características em gengiva inserida e livre, pois é bem presa ao osso alveolar, mas tem a borda que circunda cada dente não aderente, formando o sulco gengival de 1 a 2mm de profundidade.

No vestíbulo da boca, encontramos pregas mucosas, que unem a mucosa à gengiva dos lábios e da bochecha. São os freios labiais superior e inferior (estruturas medianas) e os freios laterais, menores, encontrados na região dos dentes caninos e pré-molares.



1. Mucosa alveolar
2. Gengiva
3. Junção mucogengival
4. Freio labial superior

Figura 1.5 – Vestíbulo da boca, arco superior

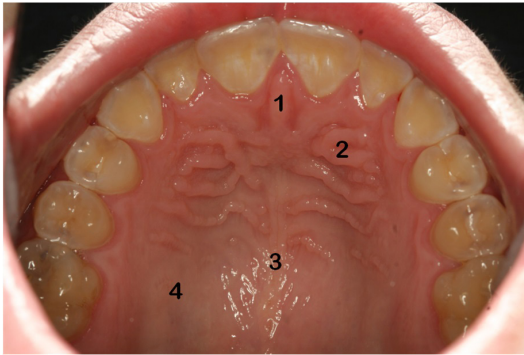


Figura 1.6 – Gengiva pigmentada por melanina (1)

1.1.4 PALATO

O palato ou teto da cavidade oral é dividido em uma porção anterior ou palato duro e outra posterior ou palato mole (véu palatino). A mucosa que reveste o palato duro é espessa e unida ao periósteo (mucoperiosteo).

A rafe palatina é uma saliência linear encontrada na porção mediana do palato, vestígio da união embriológica das duas maxilas. Na linha mediana e atrás dos dentes incisivos centrais superiores, encontramos a papila incisiva que recebe este nome por sua localização e por estar em cima da fossa incisiva. Partindo lateralmente da papila incisiva, encontramos as pregas palatinas transversas (rugas palatinas), que têm por função auxiliar na mastigação ao prender o alimento contra a língua. Estas pregas são características de cada indivíduo, em número e forma (Figura 1.7).



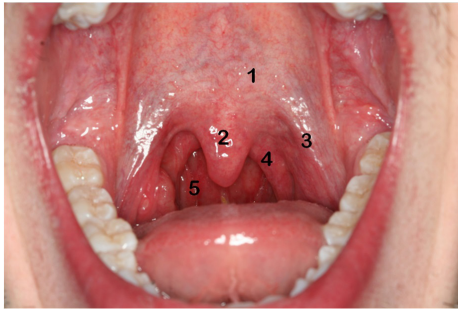
1. Papila incisiva
2. Pregas palatinas transversas
3. Rafe palatina
4. Mucosa do palato

Figura 1.7 – Porção anterior do palato duro

Entre a mucosa e a parte posterior do palato ósseo, encontramos glândulas salivares menores (glândulas palatinas) que se estendem em direção ao palato mole, localizando-se entre a mucosa e a camada muscular.

O limite entre o palato duro e o palato mole pode ser reconhecido facilmente no indivíduo vivo, devido a diferença de coloração entre ambas as regiões.

Na borda livre do palato mole (véu palatino), na sua porção mediana, encontramos uma projeção cônica de comprimento variável chamada de úvula. Lateralmente, esta borda livre divide-se em duas pregas, uma de cada lado, que são os arcos palatinos do istmo da garganta (Figura 1.8).



1. Palato mole
2. Úvula
3. Arco palatoglosso
4. Arco palatofaríngeo
5. Istmo da garganta

Figura 1.8 – Palato mole e istmo da garganta

O palato mole é formado, de ambos os lados, pelos músculos elevador e tensor do véu palatino, palatoglosso, palatofaríngeo e da úvula. (A descrição anatômica resumida desses músculos encontra-se na parte 2: anatomia funcional da boca)

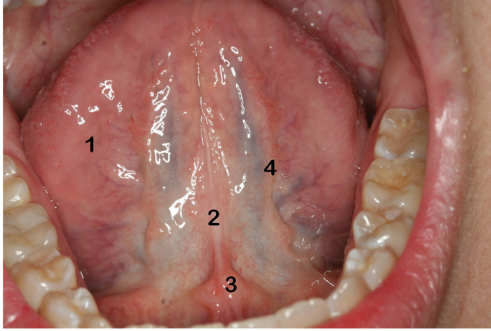
1.1.5 ISTMO DA GARGANTA

O istmo da garganta é a comunicação entre a cavidade da boca com a parte oral da faringe (orofaringe). Acima está delimitado pelo palato mole, abaixo pela raiz da língua e lateralmente pelos arcos palatoglosso e palatofaríngeo. O arco palatoglosso é formado pelo músculo do mesmo nome, sendo mais anterior e lateral do que o arco palatofaríngeo (m. palatofaríngeo) que se evidencia mais medialmente do que o anterior. Entre os dois arcos situa-se a fossa tonsilar, onde se localiza a tonsila (amígdala) palatina. Esta tonsila é uma massa de tecido linfóide de tamanho variável e que muitas vezes acaba tendo que ser removida por meio de cirurgia (tonsilectomia).

1.1.6 SOALHO DA BOCA

O soalho da boca é formado exclusivamente por tecidos moles, sendo totalmente recoberto por uma mucosa delgada, vermelha, translúcida e apresentando-se frouxamente fixada aos planos profundos. A mucosa do soalho da boca continua com a mucosa da língua. Quando a ponta da língua é levantada em direção ao palato, encontramos uma prega mucosa mediana que atinge em cima a face inferior da língua, o frênulo da língua. Em alguns casos, este frênulo pode se fixar muito alto na face lingual do processo alveolar mandibular, dificultando, principalmente, a fonação e deve ser corrigido cirurgicamente. Próximo da extre-

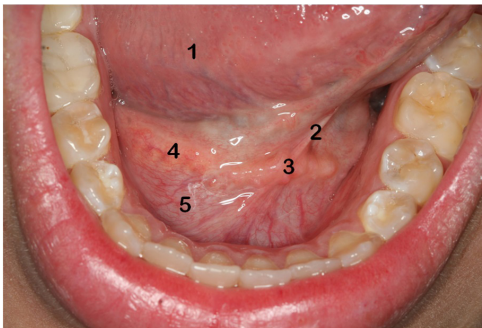
midade anterior de cada frênulo da língua, encontramos a carúncula sublingual, onde se abrem os ductos das glândulas submandibulares. (Figura 1.9)



1. Face inferior da língua
2. Freio da língua
3. Carúncula sublingual
4. Prega franjada

Figura 1.9 – Soalho da boca com a língua erguida

Em direção lateroposterior, e mais ou menos paralela ao corpo da mandíbula, encontramos outra elevação denominada prega sublingual, que é formada devido ao relevo da glândula sublingual e do ducto da glândula submandibular (Figura 1.10).



1. Margem da língua
2. Freio da língua
3. Carúncula sublingual
4. Prega sublingual
5. Mucosa do soalho bucal

Figura 1.10 – Soalho da boca com a língua lateralizada

Abaixo da mucosa do soalho da boca encontramos os músculos milo-hióideos, de ambos os lados, que formam um diafragma incompleto, permitindo a comunicação entre as regiões sublingual e supra-hióidea.

No espaço entre o músculo milo-hióideo e a mucosa, encontramos vários elementos anatômicos importantes como a glândula sublingual, ducto da glândula submandibular, músculo gênio-hióideo, nervos lingual e hipoglosso e vasos sublinguais.

1.1.7 LÍNGUA

A língua é um órgão muscular, localizada na cavidade própria da boca, presa por sua base ao soalho da cavidade oral. Está constituída por músculos extrínsecos e intrínsecos. Os músculos extrínsecos a prendem à mandíbula, ao osso hioide, ao processo estiloide e ao palato. Quando estes músculos se contraem, movimentam a língua em todas as direções. Os músculos intrínsecos, por sua vez, estão contidos inteiramente na língua, com origem e inserção nela e são responsáveis pela alteração de sua forma. (A descrição anatômica resumida desses músculos encontra-se na Parte 1.2: Anatomia funcional da boca)

A mucosa da língua adere fortemente a toda sua massa muscular e, dependendo da parte da língua que reveste, apresenta coloração, inervação e função diferentes.

A língua é dividida em dois terços anteriores (dorso, margens, face inferior e ápice) e um terço posterior (raiz da língua).

A face inferior da língua está voltada para diante e em contato com o soalho da boca, sendo que sua mucosa adere intimamente e de forma contínua com a musculatura lingual. Nesta face, encontramos na linha mediana uma prega mucosa, o freio lingual. Próximo da extremidade anterior e mais apical do freio lingual, notamos o aparecimento de outra prega mucosa com bordas onduladas e irregulares que recebe o nome de prega franjada. Ainda na porção do ápice da língua, estão as glândulas salivares menores (glândula lingual anterior).

Devido à translucidez da mucosa que recobre a face inferior da língua, podemos notar alguns vasos sanguíneos, principalmente a veia lingual.

A face dorsal da língua é dividida em terços. Os dois terços anteriores estão separados do terço posterior por um sulco em forma de V, o sulco terminal. Este sulco tem seu vértice mediano voltado para o terço posterior; nele encontramos um forame de profundidade variável, o forame cego.

O terço posterior da língua, que também é sua raiz, está voltado para a parte oral da faringe (orofaringe). Sua mucosa possui bastantes saliências ou pequenas massas de tecido linfóide que recebem o nome de tonsila lingual. Ainda cobertas por esta mucosa, temos pequenas glândulas salivares linguais.

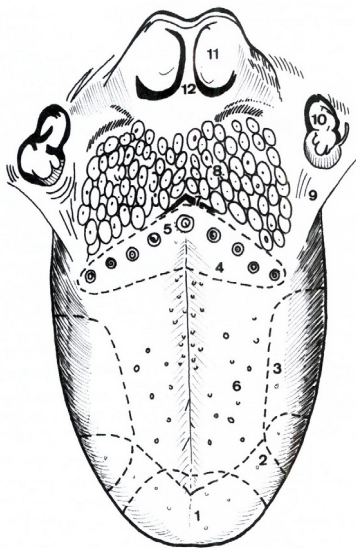
A raiz da língua limita-se com a epiglote por meio de pregas, sendo uma mediana, a prega glossoepiglótica mediana, e duas laterais, as pregas glossoepiglóticas laterais. Entre a prega mediana e as laterais, há uma depressão chamada valécula glossoepiglótica.

Espalhadas por todo dorso e bordas marginais da língua, temos as papilas linguais, denominadas de papilas circunvaladas, fungiformes e filiformes e folhadas.

As papilas circunvaladas são as mais volumosas de todas, encontram-se enfileiradas à frente do sulco terminal, paralelas a ele. Cada papila circunvalada está mergulhada na mucosa lingual, apresenta a forma semelhante a um cogumelo, sendo circundada por um valo (daí o seu nome), no qual se abrem os ductos de glândulas linguais serosas cuja secreção mantém limpo este valo para a perfeita ação dos calículos gustatórios, que também estão aí presentes, e que são importantes receptores do gosto.

As papilas fungiformes são menos volumosas do que as circunvaladas, apresentam-se mais espaçadas na mucosa lingual, sendo lisas e avermelhadas. Apresentam calículos gustatórios e no indivíduo vivo podem ser visualizadas como pontos vermelhos luminosos.

Já as papilas filiformes, são longas e estreitas e estão distribuídas densamente por todo o dorso da língua. São estas papilas que dão um aspecto piloso à língua. Apresentam corpúsculos relacionados ao tato e não apresentam corpúsculos gustativos como as anteriores. (Figura 1.11)



1. Doce
2. Salgado
3. Ácido
4. Amargo
5. Papilas circunvaladas
6. Papilas fungiformes
7. Sulco terminal
8. Tonsila lingual
9. Arco palatoglosso
10. Tonsila palatina
11. Valécula epiglótica
12. Prega glossoepiglótica mediana

Figura 1.11 – Língua, com demarcação das zonas do gosto por linhas interrompidas

1.1.8 GLÂNDULAS SALIVARES

A cavidade oral é mantida umedecida devido à saliva produzida e lançada nesta cavidade pelas glândulas salivares. Várias outras funções são atribuídas à saliva, como será visto mais adiante.

As glândulas salivares são divididas, segundo o seu tamanho, em glândulas salivares menores e maiores. As glândulas salivares menores apresentam ductos excretores pequenos e segundo a sua localização topográfica são denominadas de: labiais, bucais, palatinas e linguais (como foi mencionado, quando da descrição da boca).

O grupo das glândulas salivares maiores, é formado por glândulas bilaterais de maior tamanho, volume, e que apresentam ductos excretores grandes e geralmente longos. Compreendem as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais.

A glândula parótida é a maior e a mais desenvolvida das glândulas salivares maiores, situa-se por trás da borda posterior do ramo da mandíbula e adiante do músculo esternocleidomastóideo. Acima mantém relações de proximidade com a articulação temporomandibular (ATM) e o meato acústico cartilágneo e abaixo se estende até o nível do ângulo da mandíbula e a borda anterior do músculo esternocleidomastóideo. Profundamente estende-se até a faringe.

Esta glândula é formada por uma parte superficial e outra profunda, sendo unidas por um istmo. Devido a sua forma, ambas as partes da glândula abraçam as faces medial e lateral do ramo da mandíbula, onde estão inseridos os músculos pterigóideo medial e masseter, respectivamente. Anteriormente, a parte superficial, maior que a profunda, estende-se por sobre grande parte do músculo masseter, normalmente apresentando uma extensão anterior localizada abaixo do arco zigomático. Esta extensão anterior, por vezes destacada da glândula, recebe o nome de glândula parótida acessória.

A parte profunda da glândula é menor e localiza-se entre o músculo pterigóideo medial e os músculos que se relacionam com o processo estiloide (estilo-hióideo, estiloglosso e estilofaríngeo). No istmo, encontramos o nervo facial perfurando-o horizontalmente e a veia retromandibular verticalmente. No lobo profundo, temos a artéria carótida externa atravessando verticalmente a glândula, e a artéria maxilar emergindo daí.

O nervo facial (VII par craniano) ramifica-se entre as duas partes e seus ramos emergem pelas bordas da glândula parótida.

A glândula parótida está completamente envolvida por uma extensão da fáscia cervical chamada de fáscia parotídea. Esta fáscia se prende ao arco zigomático, ao processo estiloide e se funde com a fáscia massetéica e a fáscia do esternocleidomastóideo.

O ducto parotídeo emerge da borda anterior da glândula, cruza paralelamente o músculo masseter em direção a sua borda anterior, onde, após contorná-la, passa ao lado do corpo adiposo da bochecha, atravessa a superfície externa do músculo bucinador e abre-se no vestíbulo da boca, próximo ao segundo molar superior, numa saliência denominada papila parotídea. A glândula parótida é inervada pelo nervo glossofaríngeo (IX par craniano).

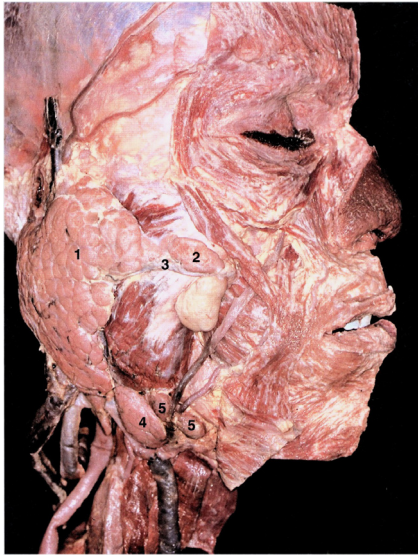
A glândula submandibular apresenta uma forma ovoide ou de um corpo alongado, tendo um tamanho que corresponde à metade da parótida. Está localizada no compartimento ou triângulo submandibular formado em parte pela fáscia cervical, sendo que esta fáscia está frouxamente aderida à glândula. A superfície da glândula não é lisa, visto que é composta por um número variável de lóbulos unidos entre si por tecido conjuntivo.

A glândula submandibular pode ser dividida em duas porções: uma superficial, maior, arredondada e contínua com outra menor, que forma a porção profunda. Parte da porção superficial da glândula relaciona-se com a face medial do corpo da mandíbula, na fóvea submandibular, ficando desta forma oculta acima pela mandíbula. Já a parte visível da glândula é coberta pelo músculo platisma e pela pele, ocupando assim o importante triângulo submandibular. A porção medial da glândula relaciona-se com os músculos milo-hióideo e hioglosso, que formam entre si um espaço ou interstício pelo qual se tem acesso à região sublingual. É justamente por este espaço que passam o prolongamento profundo da glândula e o ducto submandibular. O ducto da glândula submandibular abre-se ao lado do freio da língua, na carúncula sublingual. A glândula recebe inervação do nervo facial (VII par craniano).

A glândula sublingual está em contato com a fóvea sublingual, depressão óssea localizada na face interna da mandíbula. Está localizada no soalho da boca e apresenta uma forma alongada e achatada. Na porção anterior e interna da mandíbula, as duas glândulas entram em contato uma com a outra, por suas extremidades anteriores.

Repousa sobre o músculo milo-hióideo e sua presença provoca uma saliência na mucosa do soalho da boca, a prega sublingual. Relaciona-se no compartimento sublingual com o ducto da glândula submandibular, nervo lingual e músculo genioglosso. Não apresentam ducto excretor único, mas sim aproximadamente uma dúzia de ductos sublinguais menores, que se abrem separadamente na prega sublingual. Algumas vezes podemos encontrar um ducto maior, chamado ducto sublingual maior, que se une ao ducto submandibular ou se abre na carúncula sublingual juntamente com o submandibular.

A glândula sublingual recebe inervação do nervo facial (VII par craniano) (Figura 1.12).



1. Glândula parótida
2. Glândula parótida acessória
3. Ducto parotídeo
4. Glândula submandibular
5. Linfonodo submandibular

Figura 1.12 – Peça anatômica com glândula parótida, ducto parotídeo, glândula submandibular e linfonodos submandibulares

1.2 ANATOMIA FUNCIONAL DA BOCA

1.2.1 BOCA EM REPOUSO

Quando em repouso, a boca é uma cavidade fechada, isto é, permanece com as suas aberturas anterior e posterior seladas pelos lábios, à frente, e pelo palato mole ou véu palatino, atrás. Este desce verticalmente sobre a porção posterior do dorso da língua como se fosse uma cortina (*L. vellum*, véu, cortina), fechando a cavidade da boca e separando-a da faringe.

Nos indivíduos que respiram pela boca, as aberturas anterior e posterior nunca estão cerradas e o ar passa por elas, provocando malposição dos dentes anteriores e espaços entre eles, elevação e estreitamento do palato (palato ogival) e ressecamento da mucosa da boca.

Ainda em posição de repouso, a ampla cavidade da boca é quase que totalmente preenchida pela língua e dentes. O ápice da língua fica em contato com a porção do palato atrás dos incisivos, as suas margens apoiam-se na face lingual dos dentes e a face inferior na mucosa do soalho da boca. As bochechas e os lábios reduzem qualquer espaço em razão do contato com os dentes anteriores e posteriores e, desta forma, o vestíbulo se anula pela redução do seu espaço.

Neste estado habitual de repouso, os músculos mandibulares estão em contração mínima, contraídos apenas o suficiente para manter a postura da mandíbula, evitando assim que ela caia pela ação da gravidade (mecanismo reflexo proprioceptivo). A cabeça da mandíbula, também chamada côndilo, está alojada na fossa mandibular sem, entretanto, fazer pressão contra ela. Na realidade, ocupa uma posição anterossuperior em relação ao centro da fossa mandibular. Esta relação central é uma posição óssea (craniomandibular), independente de dentes, que corresponde à retrusão não forçada da mandíbula. Os lábios estão em leve contato, os dentes superiores e inferiores não se tocam e o espaço entre eles é chamado espaço funcional livre ou interoclusal.

É claro que certos fatores podem interferir com a constância dessa posição; por exemplo, a dor, o estresse físico e emocional e a postura da cabeça. A inclinação da cabeça para trás faz aumentar o espaço funcional livre e a inclinação para frente faz diminuir ou mesmo eliminar completamente esse espaço.

1.2.2 DINÂMICA DA BOCA

A passagem daquele estado estático, de descanso, para estados dinâmicos pode se restringir a pequenas contrações de músculos labiais, mas pode chegar a grandes movimentações da mandíbula. Quando esta se movimenta, todas as formações anatômicas da boca acompanham o movimento. Neste caso, todos os músculos revelam seu dinamismo, principalmente os músculos da mastigação, os quais geram os movimentos mandibulares, cujo fulcro é a articulação temporomandibular.

Articulação temporomandibular (ATM) – É a articulação entre os lados esquerdo e direito da mandíbula e os dois ossos temporais. Como única articulação sinovial da cabeça, possui todos os elementos constituintes de uma articulação dessa natureza, com exceção de ligamentos intracapsulares. Diferente das demais, no entanto, ela não é apenas uma articulação que movimenta ossos; é caracterizada também pela sua relação de interdependência com a oclusão dos dentes, o que a torna peculiar e funcionalmente complexa. Pelo exposto, como existe interdependência das articulações dos dentes e dos ossos, para se ter boa ATM é condição ter boa oclusão.

Outras peculiaridades da ATM, que a distinguem das demais articulações do corpo, são: “o revestimento de fibrocartilagem e não de cartilagem hialina; a cabeça da mandíbula cresce na superfície, sem cartilagem epifisial; as faces articulares são bastante discordantes; um disco articular se coloca entre as faces articulares; tem movimentos de rotação e de translação associados; impulsos proprioceptivos são gerados também no nível dos dentes e estruturas bucais” (CRUZ RIZZOLO & MADEIRA, 2010).

Os ossos maxilares e a ATM são adaptados para a mastigação molar. A área óssea dessa região dos dentes molares é mais apropriada para absorver e para escoar as forças mecânicas transmitidas dos dentes para ela. Grande parte dessa carga é transferida para a ATM, que a suporta bem. Admitindo-se, no entanto, que a mandíbula trabalhe tal qual uma alavanca, na mastigação incisiva, em que a distância (braço de resistência) entre os dentes em ação (resistência) e a ATM (fulcro) é bem mais longa, a carga transferida para a ATM é quase duas vezes maior, o que sobrecarrega e provoca alterações. É o que geralmente ocorre durante a vida dos indivíduos desdentados posteriores.

Nos casos de um dente entrar em contato com outro antes dos demais porque está “mais alto” (contato prematuro), a oclusão pode sobrecarregar os próprios dentes contactantes e aliviar a ATM. Assim, o côndilo passa a trabalhar numa posição anômala, o que é motivo de alteração da função muscular. Com esse funcionamento fora do normal, há um aumento do esforço dos músculos (potência), os quais, sobrecarregados, desencadeiam sintomas indesejáveis como a dor na cabeça, orelha e na própria articulação.

Palpando-se a dedo a ATM, à frente do trago da orelha, pode-se sentir a movimentação da cabeça da mandíbula durante a abertura e fechamento da boca. Os movimentos de protrusão, retrusão e lateralidade também podem ser percebidos pela mesma palpação ou então com o dedo dentro do meato acústico cartilágneo.

Arcos dentais - Os dentes relacionam-se uns com os outros, por contiguidade, enfileirando-se em forma de arco. O arco superior, imóvel, espera a toque do arco inferior, que é móvel, para haver a chamada oclusão dental e daí a mastigação.

Na posição de oclusão, o arco dental superior, que é alguns milímetros mais largo e mais longo, envolve ou sobrepõe-se ao inferior, de modo que as bordas cortantes (incisais) dos seus incisivos e caninos ultrapassem e cubram as bordas incisais dos inferiores. Nos dentes posteriores, as cúspides dos superiores também ultrapassam as dos inferiores. A sobreposição é aumentada mais ainda porque os incisivos se apresentam inclinados para a vestibular (labial), com inclinação aproximada de 20° nos superiores e de 12° nos inferiores. Essa sobreposição ou trespasse horizontal é chamada na clínica odontológica como sobressaliência. No sentido vertical, o trespasse é conhecido como sobremordida. O trespasse vertical de mais de três milímetros resulta na indesejável mordida profunda. Há casos anômalos de incisivos superiores que não se sobrepõem aos inferiores; ao contrário, distanciam-se deles ocasionando um espaço que caracteriza a mordida aberta anterior. Outra aberração da oclusão é a mordida cruzada anterior, em que o trespasse horizontal e o vertical são invertidos, isto é, o arco dental inferior (todos os dentes superiores ou alguns deles) trespassa ou sobrepõe-se ao arco superior (MADEIRA & CRUZ RIZZOLO, 2010).

Os contatos entre os dentes vizinhos de cada arco são muito importantes para a manutenção do equilíbrio, e, na ausência desse contato, por fratura, cárie, agenesia ou extração, os dentes podem mudar de posição. Com dentes em mal-posição, principalmente aqueles que se inclinam em direção a falhas de dentes vizinhos, a desorganização aumenta pela força das oclusões sucessivas.

Mesmo em condições normais, porém, existem forças aplicadas sobre os dentes que podem alterar esse equilíbrio. É o caso daquelas exercidas pelos músculos da mastigação, as quais determinam o contato de maior ou menor intensidade entre os dentes antagonistas e que podem provocar, no sentido vertical, a intrusão do dente no alvéolo, isto é, o aprofundamento deste no interior da substância óssea esponjosa.

Outras forças ocorrem no sentido horizontal (direção vestibulo-lingual). A musculatura dos lábios e das bochechas exerce pressão na face vestibular dos dentes anteriores e posteriores, que deve ser equilibrada pela pressão exercida pela língua na face lingual de todos os dentes. Se uma dessas forças é insuficiente para a manutenção do equilíbrio, haverá desvios dentais com prejuízo funcional e estético.

Oclusão dental – A oclusão acontece quando, ao se fazer a elevação da mandíbula através dos músculos elevadores, dá-se o contato entre os dentes antagonistas. Trata-se de um engrenamento dental em que cada dente de um arco deve ocluir com dois dentes do arco oposto; fazem exceção os incisivos centrais inferiores e os terceiros molares superiores, que ocluem unicamente com os seus homólogos antagonistas.

Em uma boa oclusão, as seguintes posições devem ocorrer: nos dentes anteriores, o terço incisal (livre) da face vestibular (labial) dos inferiores deve ocluir com o terço incisal da face lingual dos superiores e nos dentes posteriores, as cúspides vestibulares (buciais ou jugais) dos superiores também ultrapassam as dos inferiores. Estas, por sua vez, se encaixam nas fossetas e nos sulcos das faces oclusais (mastigatórias) dos dentes superiores e as cúspides linguais dos superiores também se encaixam nas fossetas e nos sulcos das faces oclusais dos dentes inferiores. Esse encaixe recíproco entre dentes antagonistas leva à posição de máxima intercuspidação, dando estabilidade aos dentes no arco inferior contra o arco dental superior e direcionando as forças provenientes da mastigação ao longo eixo dos dentes (MADEIRA & CRUZ RIZZOLO, 2010).

A partir dessa relação estática entre os maxilares, que é a posição de máxima intercuspidação, inicia-se a oclusão dinâmica com seus repetidos movimentos de lateralidade, que caracterizam a mastigação molar.

1.2.3 MOVIMENTOS DA MANDÍBULA

Desde a posição de repouso, os músculos elevadores da mandíbula podem se contrair, ao ponto de elevá-la até que haja o contato máximo dos dentes inferiores com os superiores. Ela fica assim na já referida posição de máxima intercuspidação, também conhecida como posição de oclusão central, com o maior número possível de contatos entre os dentes antagonistas. A manutenção desta posição requer dispêndio de esforço, pois os músculos masseter, pterigóideo medial e temporal, elevadores da mandíbula, devem permanecer contraídos (*a descrição anatômica resumida dos músculos da mastigação e outros como os da língua, do palato e peribucais e demais músculos que movem a boca ou suas partes encontra-se em sequência próxima*).

A boca em posição de oclusão é totalmente aberta com a participação do músculo pterigóideo lateral em trabalho comum com o músculo digástrico, este e também o gênio-hióideo e o milo-hióideo, que lhe são sinérgicos. O pterigóideo lateral é um músculo protrusor da mandíbula e o digástrico é retrusor. Apesar de serem antagonísticos, estes músculos se ajudam e se completam em um trabalho simultâneo de rotação da mandíbula. Se eles se inserissem em um mesmo nível, um atrairia a mandíbula para frente e o outro para trás e com esse antagonismo anulariam qualquer possibilidade de movimento; ao contrário, haveria equilíbrio estático. Como, entretanto, o pterigóideo lateral se insere no alto da mandíbula e o digástrico bem abaixo, portanto em níveis bem diferentes, eles deixam de ser antagonistas para serem cooperadores no abaixamento da mandíbula (dupla força ou força conjugada).

Durante a abertura da boca, primeiro é realizado um movimento de rotação pura na ATM: a cabeça da mandíbula, na posição mais retrusiva e sem se deslocar para frente, gira em torno de um eixo horizontal transversal até o ponto em que se pode colocar um dedo entre os incisivos.

O segundo movimento, para continuar a abertura, é duplo: enquanto a rotação continua a ser realizada, a ela é associado um novo movimento, o de translação, em que a cabeça da mandíbula desliza para frente até ficar sob a eminência articular do osso temporal e isto pode ser notado pela palpação. Os dois movimentos em sequência provocam o abaixamento máximo da mandíbula, que desta vez permitirá a colocação de três dedos entre os dentes.

No movimento de retrusão puro, enquanto se mantém os dentes em leve contato, os côndilos da mandíbula protraída são trazidos de volta para a fossa mandibular por uma dupla de músculos retrusores da mandíbula que age sinérgicamente – o digástrico e o temporal. Este se prende no alto do ramo da mandíbula e o digástrico na base do corpo, em nível bem mais baixo, portanto. Trabalhando

em sinergia, um no alto e o outro em baixo, os músculos atraem toda a mandíbula para trás, numa translação condilar bilateral de forma equilibrada.

Na protrusão simétrica da mandíbula a partir da oclusão central ocorre o inverso: a ação passa a ser de ambos os pterigóideos laterais, músculos protrusores da mandíbula, que a transladam para frente. Quando se trata de protrusão assimétrica, ou movimento de lateralidade, apenas um dos pterigóideos laterais traciona o côndilo para frente. O côndilo oposto permanece em posição na fossa mandibular. Se o músculo em contração for o esquerdo, o movimento será o de translação unilateral direita ou lateralidade direita e vice-versa (MADEIRA, 2010).

1.2.4 MASTIGAÇÃO

As considerações feitas sobre arcos dentais, oclusão e movimentos da mandíbula facilitarão o entendimento do mecanismo da mastigação.

A partir da relação estática entre os maxilares, como na posição de máxima intercuspidação, os movimentos todos são realizados de maneira sincronizada e semiconsciente durante a mastigação. O padrão típico tem início com a incisão do alimento pelos dentes anteriores, se for necessário, e depois é levado pela língua aos dentes posteriores para ser triturado, ao mesmo tempo em que é insalivado.

A trituração dos alimentos começa com a realização dos chamados “movimentos excêntricos”, para a direita ou para a esquerda. As cúspides antagônicas em ação entram em atrito. Com o passar do tempo, esse atrito contínuo produz facetas de desgaste (desgaste fisiológico das cúspides), ou seja, áreas lisas devido ao desaparecimento gradual das elevações e dos sulcos. Naturalmente, os movimentos protrusivos, em que os incisivos inferiores deslizam contra a face lingual dos incisivos superiores, para cortar o alimento, também determinam desgastes (MADEIRA, 2010).

Na trituração, os ciclos mastigatórios se repetem até que o bolo alimentar possa ser deglutido. Se decompostos, esses ciclos consistiriam daqueles movimentos já citados de fechamento, lateralidade, abertura, combinados no final do ciclo com fortes movimentos de retrusão e protrusão. Na realidade, porém, há grande número de combinações de movimentos, de tal modo que as repetições dos ciclos mastigatórios são feitas de maneiras muito complexas. Os músculos não agem isoladamente, mas em associação.

Cada ciclo mastigatório dura menos de um segundo e é realizado unilateralmente. Durante a mastigação, os lados são trocados. Poucas são as vezes em que a mastigação é feita somente do lado esquerdo ou então do direito.

A pressão do alimento pela língua contra o palato duro ocorre como sendo mais uma modalidade de mastigação, ou complementação da mastigação, mas que toma pequena parte no processo.

São quase todos os músculos envolvidos na mastigação inervados por meio dos ramos do nervo trigêmeo. As exceções ficam por conta do nervo facial (músculos da expressão facial e estilo-hióideo e ventre posterior do digástrico), nervo hipoglosso (músculos da língua e gênio-hióideo) e nervo vago, via plexo faríngeo (levantador do véu palatino, palatoglosso, palatofaríngeo e da úvula). São, pois, quatro nervos que determinam ações variadas, umas diferentes das outras, mas em perfeita coordenação ou sincronia. Trabalhando assim, sob um largo espectro de informações nervosas simultâneas e sincrônicas, são evitados movimentos extemporâneos ou fora de sequência que venham a ferir a bochecha ou morder a língua.

Citados como foram, nos movimentos gerais da mandíbula e no ato da mastigação, os músculos mandibulares serão também citados na fala, na sucção, na deglutição, por serem indispensáveis nessas ações. Até agora foram mencionados apenas os músculos que dão dinâmica à articulação da mandíbula. Somente com eles não seria possível realizar uma boa e completa mastigação. A movimentação do alimento dentro da boca depende da contração dos músculos da língua, do palato, das bochechas, dos lábios e do soalho da boca.

Por isso, todos esses músculos passam a ser agora sucintamente descritos.

1.2.5 MÚSCULOS MANDIBULARES

São os que se inserem na mandíbula, como os músculos da mastigação e os supra-hióideos.

Músculos da mastigação – Existem quatro músculos pares pertencentes ao grupo da mastigação, que têm o controle de quase todos os movimentos da mandíbula: três deles são elevadores (masseter, temporal e pterigóideo medial), um dos elevadores também é retrusor (temporal) e um é protrusor da mandíbula (pterigóideo lateral). Dois são superficiais e de fácil palpação (masseter e temporal) e os outros dois são profundos (pterigóideos medial e lateral). Ligam a mandíbula ao crânio, isto é, tomam origem no crânio (ponto fixo) e inserem-se na mandíbula, para movimentá-la (ponto móvel).

Atuam em grupo bem coordenado para produzir um movimento ou manter a postura. Deslocam a mandíbula para todas as direções (**Quadro 1.1**).

Músculos supra-hióideos – Compõem um grupo de músculos pares acima do osso hioide, que colaboram na mastigação: digástrico, milo-hióideo, gênio-hióideo e estilo-hióideo. Os três primeiros unem o osso hioide à mandíbula e o

estilo-hióideo o une ao crânio. Fazem inserção (ponto móvel) no hioide, mas se este estiver imobilizado por músculos infra-hióideos e pelo estilo-hióideo, o milo-hióideo e o gênio-hióideo são capazes de fazer o ponto móvel na mandíbula e tracioná-la para trás. O digástrico, mais forte e mais independente, auxilia músculos da mastigação nos movimentos de abaixamento e retrusão da mandíbula. De um modo geral, os músculos supra-hióideos movem não apenas a mandíbula e o osso hioide, mas também o soalho da boca (**Quadro 1.1**).

Quadro 1.1 – Resumo dos músculos da mastigação e supra-hióideos*

MÚSCULO	ORIGEM	INSERÇÃO	INERVAÇÃO	FUNÇÃO
Maseter	- Margem inferior do osso zigomático (parte superficial) e margem inferior do arco zigomático (parte profunda)	- Nos dois terços inferiores da face lateral do ramo da mandíbula	- Nervo massetérico, ramo do mandibular (trigêmeo)	- Levanta (com força) a mandíbula
Temporal	- Soalho da fossa temporal e superfície medial da fáscia temporal	- Bordas e face medial do processo coronoide (crista temporal) e borda anterior do ramo da mandíbula	- Nervos temporais profundos, ramos do mandibular (trigêmeo)	- Levanta a mandíbula (mais velocidade do que potência) - Retrai a mesma com a porção posterior
Pterigóideo medial	- Fossa pterigóidea	- Face medial da região do ângulo da mandíbula	- Nervo pterigóideo medial, ramo do mandibular (trigêmeo)	- Eleva a mandíbula; age como sinergista do maseter
Pterigóideo lateral	- Face lateral de lâmina lateral do processo pterigóide e superfície infratemporal da asa maior do esfenoide	- Fóvea pterigóidea e margem anterior do disco da ATM	- Nervo pterigóideo lateral, ramo do mandibular (trigêmeo)	- Protrai (e com os digástricos abaixa) a mandíbula pela contração bilateral simultânea - Movimenta para um dos lados pela contração unilateral - Estabiliza o disco articular
Digástrico	- Incisura mastóidea	- Fossa digástrica - O tendão intermédio prende-se pela alça digástrica (indiretamente) ao osso hioide	- Ventre anterior: nervo milo-hióideo, ramo do alveolar inferior, que é ramo do nervo mandibular - Ventre posterior: ramo digástrico, do nervo facial	- Retrai (e com os pterigóideos laterais abaixa) a mandíbula
Estilo-hióideo	- Processo estiloide	- Osso hioide	- Ramo estilo-hióideo do nervo facial	- Puxa o hioide para cima e para trás
Milo-hióideo	- Linha milo-hióidea	- Rafe milo-hióidea e corpo do hioide	- Nervo milo-hióideo, ramo do alveolar inferior, que é ramo do mandibular (trigêmeo)	- Eleva o soalho da boca, hioide e língua Protrai o hioide ou retrai (e abaixa) a mandíbula
Gênio-hióideo	- Espinha mentoniana inferior	- Corpo do hioide	- Primeiro nervo cervical, através do nervo hipoglossos	- Protrai o hioide ou retrai (e abaixa) a mandíbula

* Este Quadro 1.1, bem como os próximos Quadros 1.2 e 1.3, foram modificados dos originais que se encontram nos livros de dois dos autores deste capítulo, CRUZ RIZZOLO & MADEIRA (2010).

Músculos da língua – A língua se mexe para qualquer lado, alcançando todos os dentes, todo o vestibulo e grande parte do palato e do soalho da boca. Seu contato com essas partes serve para explorá-las e limpá-las e para deslocar o bolo alimentar repetidamente e a misturá-lo com saliva para ser deglutido. Além disso, desempenha importante papel na deglutição e na fala.

Esses extensos deslocamentos dependem da grande quantidade de músculos que compõem o órgão e que serão resumidos. Os maiores são aqueles extrínsecos, cujas origens situam-se em ossos próximos e estendem-se até a língua para realizar seus movimentos mais extensos. São apresentados resumidamente no **Quadro 1.2**.

Os demais são os músculos intrínsecos, de movimentos menores, que modificam a forma da língua. Estão confinados à própria língua, não se ligando a estruturas vizinhas. São constituídos por feixes dispostos longitudinalmente – músculos longitudinais superior e inferior – que ao se contraírem encurtam a língua, tornando-a mais espessa e mais larga, e levam sua ponta para cima e para trás. Outros são dispostos transversalmente (músculo transverso) e verticalmente (músculo vertical). Se o grupo de fibras transversais se contrai, a língua se estreita, se espessa e se alonga. Se é o grupo de fibras verticais que entra em ação, a língua fica mais larga e mais longa. As formas e as posições variadas são tomadas pelas ações combinadas dos músculos (CRUZ RIZZOLO & MADEIRA, 2010; MADEIRA, 2010).

Músculos do palato – O palato mole tem um pequeno esqueleto fibroso que se prende na borda livre da lâmina horizontal do osso palatino. É a aponeurose palatina, uma expansão da inserção do músculo tensor do véu palatino, um dos músculos do palato. Todos os demais músculos (levantador do véu palatino, palatoglosso, palatofaríngeo e o músculo da úvula) fixam-se na aponeurose palatina. Os músculos atuam em conjunto e suas denominações já indicam suas principais funções. O palatoglosso e o palatofaríngeo, por se estenderem do palato à língua e à faringe, tanto movimentam a área de origem, quanto a de inserção (**Quadro 1.2**).

Quadro 1.2 – Resumo dos músculos da língua e do palato

MÚSCULO	ORIGEM	INSERÇÃO	INERVAÇÃO	FUNÇÃO
Intrínsecos da língua	Língua	Língua	Nervo Hipoglosso	Provocam formas e posições variadas
Genioglosso	Espinha mentoniana superior	Ápice, dorso e raiz da língua	Nervo hipoglosso	Abaixa a língua. Fibras médias e posteriores protraem. Fibras anteriores retraem a ponta
Hioglosso	Corno maior e corpo do osso hioide	Aspecto lateral da língua	Nervo hipoglosso	Abaixa e ajuda a retrair a língua
Estiloglosso	Processo estiloide	Aspecto postero-lateral da língua	Nervo hipoglosso	Retrai e levanta o lado da língua
Palatoglosso	Aponeurose palatina	Aspecto postero-lateral da língua	Nervo glossofaríngeo	Eleva a língua ou abaixa o palato. Ajuda a estreitar o istmo das fauces
Palatofaríngeo	Aponeurose palatina	Superfície postero-lateral da faringe	Nervo vago	Eleva a faringe e estreita o istmo das fauces
Tensor do véu palatino	Fossa escafoide	Contorna o hâmulos pterigóideos e insere-se na aponeurose palatina	Ramo do nervo mandibular do trigêmeo	Toma tenso o palato mole
Levantador do véu palatino	Aspecto inferior da parte petrosa do temporal	Aponeurose palatina	Nervo vago	Eleva o palato mole
Da úvula	Espinha nasal posterior	Mucosa da úvula	Nervo vago	Movimenta a úvula

Tal como ocorre com os da língua, outros músculos também intervêm na mastigação. É o caso do milo-hióideo, já descrito, que, além de ajudar na movimentação da mandíbula, também eleva o assoalho da boca para facilitar a mastigação e a deglutição. São, no entanto, alguns músculos da expressão facial que agem mais na mastigação.

Os músculos peribucais não apenas mantêm os lábios selados, como também ajudam a esvaziar o vestibulo a fim de que o alimento seja cortado ou dilacerado entre os dentes. Continuamente, os bucinadores fazem o alimento retornar do vestibulo para nova trituração entre os molares.

Vamos, pois, relembrar a anatomia desses músculos.

Músculos da expressão facial (somente os peribucais) – Relacionam-se com a alimentação (recepção do alimento, mastigação, sucção), fonação e piscar de olhos, além é claro, com as manifestações faciais das emoções e dos sentimentos. A contração deles move a área da cútis à qual estão fixados, produzindo depressões em forma de linha (de fossa também) perpendiculares à direção das fibras dos músculos, que com o tempo se transformam em pregas ou rugas permanentes. Os feixes de fibras de um músculo são muitas vezes unidos aos de outro e nos locais de inserção é comum estarem entrelaçados.

Por se tratar de uma abordagem sobre a boca, trataremos apenas dos músculos peribucais, aqueles que circunscvem a rima da boca ou se dispõem em torno dos lábios.

Só um deles é constritor dos lábios (músculo orbicular da boca); os demais são dilatadores (músculos levantador do lábio superior, levantador do lábio superior e da asa do nariz, zigomático menor, levantador do ângulo da boca, zigomático maior, risório, bucinador, abaixador do ângulo da boca, abaixador do lábio inferior, mentoniano e platisma). Suas características fazem parte do resumo expresso no **Quadro 1.3**, a seguir.

Quadro 1.3 – Resumo dos músculos da expressão facial (somente os peribuciais)

Orbicular da boca	Quase todo cutâneo; fôveas incisivas da maxila e mandíbula	Pele e mucosa dos lábios; septo nasal	Comprime os lábios contra os dentes; fecha a boca; protraí os lábios
Levantador do lábio superior	Margem infra-orbital	Lábio superior	Levanta o lábio superior
Levantador do lábio superior e da asa do nariz	Processo frontal da maxila	Asa do nariz e lábio superior	Levanta o lábio superior e a asa do nariz (dilata a narina)
Zigomático menor	Osso zigomático	Lábio superior	Levanta o lábio superior
Levantador do ângulo da boca	Fossa canina da maxila	Ângulo da boca	Levanta o ângulo da boca
Zigomático maior	Osso zigomático	Ângulo da boca	Levanta e retrai o ângulo da boca
Risório	Pele da bochecha e fáscia massetérica	Ângulo da boca	Retrai o ângulo da boca
Bucinator	Processos alveolares da maxila e da mandíbula na região molar; ligamento pterigomandibular	Ângulo da boca	Distende a bochecha e a comprime de encontro aos dentes; retrai o ângulo da boca
Abaixador do ângulo da boca	Base da mandíbula (da região molar ao tubérculo mentoniano)	Ângulo da boca	Abaixa o ângulo da boca
Abaixador do lábio inferior	Base da mandíbula, acima da origem do abaixador do ângulo da boca	Lábio inferior	Abaixa o lábio inferior
Mentoniano	Fossa mentoniana acima do tubérculo mentoniano	Pele do mento	Enruga a pele do mento; everte o lábio inferior
Platisma	Base da mandíbula	Pele do pescoço	Enruga a pele do pescoço

1.2.6 DEGLUTIÇÃO

Durante a mastigação, as secreções das glândulas salivares umedecem, dissolvem, digerem parcialmente (com enzimas que iniciam a quebra química de alimentos contendo amido) e unem as partículas do alimento, formando massa única. A quantidade de secreção varia de acordo com o tipo de alimento; será maior se o alimento for seco. Pode-se estimar a produção em cerca de um litro ou pouco mais por dia (MARIEB & HOEHN, 2009).

A saliva contém substâncias que inibem atividade bacteriana e que reduzem o tempo de coagulação sanguínea. Seu pH é ligeiramente ácido; quando a acidez diminui muito pode haver depósito de carbonato de cálcio e fosfato de cálcio sobre os dentes, formando cálculos também conhecidos por tártaro (SCOTT & SYMONS, 1964).

Completada a mastigação, as partículas do alimento, misturadas à saliva, são juntadas sobre o dorso da língua como um corpo único, o bolo alimentar. Neste ponto ele está pronto para ser deglutido a um só tempo. Isto se dá quando a língua o pressiona contra o palato e força seu deslocamento para trás.

Para chegar ao esôfago, o bolo tem de atravessar o istmo das fauces, ganhar a faringe e atravessar o local da passagem de ar do nariz à laringe, que é temporariamente fechada no momento em que o bolo alimentar se desloca rapidamente (menos de um segundo) em direção ao esôfago. Portanto, durante a deglutição, os movimentos respiratórios são suspensos.

O fechamento da laringe dá-se pela elevação da laringe, ao mesmo tempo em que a cartilagem epiglote é movimentada para trás pela ação da língua e dos músculos aritenóideo oblíquo, ariepiglótico e tireoepiglótico para selar o ádito da laringe. Previne assim a entrada de sólidos e líquidos nas vias respiratórias. O bolo desliza sobre a face posterior da epiglote e o líquido de cada lado da epiglote em direção ao recesso piriforme entre a faringe e o lado da laringe.

Uma série de músculos entra em ação durante a deglutição. Os músculos intrínsecos da língua equilibram o bolo alimentar no dorso da língua. Os músculos elevadores da mandíbula se contraem para colocar os dentes em oclusão. Estes são músculos fixadores que manterão a mandíbula imóvel, enquanto outros músculos trabalham para impelir o bolo alimentar para trás. Fixadores porque formam uma base fixa, a partir da qual os demais músculos agem (tente engolir com a boca aberta para ver como é difícil e descômodo). Ainda neste momento preparatório que antecede a deglutição, os lábios se fecham, a poder do músculo orbicular da boca, e o ápice da língua fica em contato com o palato duro, logo atrás dos incisivos.

Ocorre então que a língua precisa ser erguida fortemente contra o palato duro e mole. Os músculos linguais que participam dessa elevação são o estiloglosso, o palatoglosso e os intrínsecos. Mas, também concorre para isso o músculo milo-hióideo, que eleva todo o soalho da boca e com ele a língua, ajudado pelo digástrico e pelo estilo-hióideo. Nesta posição, a língua impulsiona o bolo alimentar, com pressão de frente para trás iniciada no ápice e progredindo pelo corpo, até o bolo se deslocar para a faringe. Toda essa movimentação é feita de maneira voluntária.

Os músculos palatinos também agem para selar a parte nasal da faringe. Isto é feito pelo elevador e pelo tensor do véu palatino que, ao levantar e distender o

palato mole, formam um diafragma bem fechado entre as partes nasal e oral da faringe, ajudados pela contração das fibras mais superiores do constritor superior da faringe. Desta maneira, o bolo alimentar fica impedido de adentrar a parte nasal da faringe (MOORE, 1994; JOHNSON & MOORE, 1999).

“Se uma pessoa ri durante este estágio, os músculos do palato mole relaxam e podem permitir a entrada de algum alimento na porção nasal da faringe. Nesses casos, o alimento é expelido através do nariz, especialmente se for líquido” (MOORE, 1994).

A faringe é levantada, junto com a laringe, pelos músculos estilofaríngeo e palatofaríngeo de encontro à epiglote que, como já visto, se movimentam para fechar a passagem de ar à laringe e evitar a invasão de fragmentos de comida.

Assim que o bolo alimentar chega à parte oral da faringe, pressiona certas áreas mucosas, cuja inervação é estimulada para deflagrar reflexos. Iniciado o reflexo, os músculos constritores da faringe contraem-se uniforme e sucessivamente, de cima para baixo, impelindo o bolo ao esôfago.

1.2.7 SUCÇÃO

Ao sugar, o lactente usa músculos da mastigação para movimentar a mandíbula, os peribucais (da expressão facial), principalmente o orbicular da boca, o bucinador e o mentoniano, e também aqueles utilizados na deglutição. Associados a movimentos da língua, esses músculos em ação promovem uma pressão negativa na cavidade da boca, o que facilita a transferência do leite do mamilo ou da chupeta da mamadeira para a boca, a qual percorre rapidamente para ser deglutido por meio do mecanismo já conhecido.

As gengivas de maxilar e mandíbula pressionam o mamilo ao mesmo tempo em que a língua toma uma forma acanalada (um sulco ao longo dela) e fica sob ele, distendendo-o e apertando-o contra o palato, cujos músculos também se contraem e vedam o istmo das fauces. Estas ações musculares todas criam o vácuo próprio da sucção. O leite escorre e a boca cheia é logo esvaziada com a deglutição. Enquanto isto o mamilo é liberado, retoma sua forma normal, até o início de novo ciclo.

A sucção poderia introverter a bochecha, trazendo-a para entre as gengivas. Isto não acontece porque o músculo bucinador se contrai e impede a introversão, assistido pela bem desenvolvida massa (nas criancinhas) do corpo adiposo da bochecha.

Na sucção do leite materno, a respiração é dificultada e completamente suspensa durante a deglutição. Na sucção de líquido por meio de um canudinho, pode-se respirar pelo nariz porque a passagem da boca para a faringe fica fechada (BOILEAU GRANT & BASMAJIAN, 1965).

A regurgitação e a eructação, que frequentemente acompanham o ato de amamentar, decorrem da ingestão de ar quando a sucção é muito rápida o quando o contato (selamento) entre os lábios e a mama é quebrado.

“A fenda palatina dificulta a sucção porque o ar recolhido através da fenda impede a formação de vácuo dentro da boca” (BOILEAU GRANT & BASMAJIAN, 1965).

1.2.8 FALA

Os sons são produzidos pela laringe (fonação) durante a expiração, mas modificam-se quando o ar passa pela boca e/ou pelo nariz. Durante a fala normal, o ar escapa livremente pela cavidade da boca na produção das vogais. Mesmo assim, o grau de abertura da boca determina maior ou menor ressonância da voz, com variação do timbre. Este pode ser mais aberto ou mais fechado nas vogais, definindo a entonação própria de cada uma delas.

Boca aberta totalmente, no entanto, inclui a elevação do palato mole; se estiver abaixado, parte do ar é desviada pela cavidade nasal, provocando, como efeito acústico, o tom anasalado da voz.

Ligeira e rápida obstrução do ar pelo palato mole ocorre na emissão de consoantes. Contudo, maior obstrução é dada pela língua, dentes e lábios, verdadeiros responsáveis pela produção das letras consoantes, com exceção do fonema H. O impedimento temporário é breve, mas suficiente para a formulação das consoantes chamadas labiais ou bilabiais (M, P, B), labiodentais (F, V), linguodentais (D, T), linguopalatinas (Z, Q, G).

Assim, o som é emitido quando o ar expelido passa pela laringe em fluxos oscilantes (e não uniforme como na respiração normal) determinados pela adução/abdução das pregas vocais em frequências variáveis e em maior ou menor volume, pressão e rapidez, que regulam a sonoridade. Depois, o som é articulado por barreiras naturais que se abrem ou se fecham acionadas pelos músculos do palato, da língua, da boca e, obviamente, os músculos da mastigação. A estes músculos devem ser adicionados os do tórax e da laringe, onde a fonação se inicia.

1.3 INERVAÇÃO DA BOCA

A boca é inervada fundamentalmente por quatro pares de nervos cranianos, os nervos trigêmeo (V par), facial (VII par), glossofaríngeo (IX par) e hipoglosso (XII par), e em menor medida pelo nervo vago (X par). O conjunto fornece inervação motora para toda a musculatura da região mandibular, bucal, peribucal,

da língua, palato e da faringe, assim como inervação sensitiva e autonômica, esta última destinada basicamente à inervação glandular.

1.3.1 NERVO TRIGÊMEO (V)

Desses quatro pares, o n. trigêmeo[1] é o que tem maior participação. É um nervo misto, de componentes motores e sensitivos. Surge do encéfalo (origem aparente) pela região anterolateral da ponte. Neste local podem ser observados dois troncos. O tronco mais calibroso representa a raiz sensitiva, que traz toda a informação somestésica da face. O mais fino contém fibras motoras. Os dois troncos alcançam a porção petrosa do temporal, na qual se encontra uma pequena depressão, a impressão trigeminal, sobre a qual se localiza o gânglio trigeminal. O gânglio contém os corpos celulares dos neurônios sensitivos primários. Os axônios distais desses neurônios formam as três divisões do n. trigêmeo, que trazem informação sensorial da face, mucosa bucal, gengiva, dentes etc. Os axônios proximais penetram o tronco encefálico e fazem sinapse em núcleos trigeminais sensitivos. O componente motor origina-se de motoneurônios localizados dentro do tronco encefálico. Estes formam um núcleo denominado núcleo motor do n. trigêmeo. Deles partem axônios que formarão a raiz motora e, posteriormente, nervos motores para os músculos da mastigação, entre outros.

A partir do gânglio trigeminal, os prolongamentos periféricos se agrupam formando três grandes nervos: o oftálmico (ou V1), responsável por trazer ao encéfalo informação somestésica do terço superior da face; o maxilar (ou V2) com a mesma função que o V1, mas responsável pela sensibilidade do terço médio da face, e finalmente o n. mandibular (ou V3) que, além de levar ao encéfalo informação sensorial do terço inferior da face, fornece fibras motoras para os músculos da mastigação. Assim, a boca é inervada pela segunda e terceira divisão do V par craniano[2].

1.3.2 NERVO FACIAL (VII)

O VII par craniano fornece à boca inervação motora, sensorial e autonômica. Na sua origem aparente no sulco bulbopontino podem ser observadas duas raízes nervosas (n. facial e n. intermédio) que penetram a parte petrosa do temporal através do meato acústico interno, onde se fundem em tronco único (motivo deste nervo também ser denominado facial-intermédio). Dentro do osso temporal, esse tronco se situa no canal facial até sua terminação no forame estilomastóideo. Nesse percurso, ele muda abruptamente de direção, formando o joelho do nervo facial, local onde se expande para formar o gânglio geniculado. Nesse gânglio estão os corpos neuronais da raiz sensitiva, ou seja, do n. intermédio, nervo que

também contém as fibras parassimpáticas que se relacionam com os gânglios pterigopalatino e submandibular.

As fibras motoras do VII par abandonam a porção petrosa do temporal pelo forame estilomastóideo. Suas primeiras ramificações motoras se dirigem para o ventre posterior do m. digástrico e para o m. estilo-hióideo. Ao alcançar a glândula parótida, divide-se em vários ramos os quais se comunicam para formar o plexo intraparotídeo. Os ramos terminais são conhecidos como temporais, zigomáticos, bucais, marginal da mandíbula e cervical e destinam-se aos músculos da expressão facial situados nas regiões indicadas pelos próprios nomes dos ramos nervosos.

O componente sensorial do n. facial é responsável pela sensibilidade gustativa dos dois terços anteriores da língua, onde suas fibras terminam em conexão com as papilas ali existentes (lembrar que a sensibilidade somestésica está relacionada com o n. lingual, ramo do V par), e um pequeno contingente que capta informação somestésica da orelha externa. A partir das papilas linguais, delicados filetes nervosos unem-se formando o n. corda do tímpano. Este se associa ao n. lingual, ramo do n. mandibular (do V par), compartilhando um só tronco nervoso que só se separa na fossa infratemporal. Aí ele se desprende do n. lingual e atravessa a fissura petrotimpânica para penetrar o osso temporal. Dentro desse osso as fibras gustativas percorrem o canal facial, atravessam o meato acústico interno e penetram o tronco encefálico, fazendo sinapse no núcleo do trato solitário, onde a informação gustativa começa a ser processada.

O n. corda do tímpano contém fibras parassimpáticas também, que se originam no núcleo salivatório superior no tronco do encéfalo. Próximo ao gânglio submandibular localizado no soalho da cavidade bucal, essas fibras pré-ganglionares se separam do tronco principal e fazem sinapse dentro do gânglio com os neurônios pós-ganglionares, cujos axônios inervam as glândulas salivares sublingual e submandibular, linguais e lingual anterior.

Outra parte do componente parassimpático do VII par origina-se também do núcleo salivatório superior. Fibras pré-ganglionares juntam-se ao n. intermédio formando posteriormente o n. petroso maior. Junto com o n. petroso profundo –que possui fibras simpáticas– formam o n. do canal pterigóideo, o qual alcança a fossa pterigopalatina. Dentro dessa fossa, as fibras pré-ganglionares parassimpáticas fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares localizados no gânglio pterigopalatino. Fibras desses neurônios inervam a glândula lacrimal, glândulas salivares palatinas e glândulas mucosas da cavidade nasal, associando-se geralmente a fibras trigeminais destinadas a essas regiões.

1.3.3 NERVO GLOSSOFARÍNGEO (IX)

Semelhante ao VII par craniano, o n. glossofaríngeo apresenta componentes motores, sensoriais e autonômicos. Tem origem aparente no bulbo e emerge do crânio após atravessar o forame jugular, junto com os nervos vago e acessório. Nesse nível, ele se expande em dois gânglios (superior e inferior), onde se localizam os corpos celulares de suas fibras aferentes (gustativas e somestésicas). As fibras motoras inervam o m. estilofaríngeo, e junto com fibras do n. vago os músculos constritores da faringe e o m. palatofaríngeo. O componente sensorial capta informação somestésica da tonsila palatina, mucosa faríngea e terço posterior da língua, e também informação gustativa dessa região posterior da língua e adjacências. Já o componente parassimpático origina-se no núcleo salivatório inferior no tronco encefálico. Fibras pré-ganglionares percorrem o n. timpânico e depois formam o n. petroso menor, alcançando o gânglio ótico. Aí ocorre a sinapse com os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares, cujas fibras incorporam-se ao n. auriculotemporal (do V par) para assim inervar a glândula parótida.

1.3.4 NERVO HIPOGLOSSO (XII)

É o nervo motor da musculatura da língua. Origina-se no núcleo motor do n. hipoglosso, no bulbo, e dele originam-se os axônios que formam o nervo. Após atravessar o canal do hipoglosso, atinge o pescoço e posteriormente a língua, dando ramos para os músculos extrínsecos e intrínsecos.

NERVO		FUNÇÃO PRINCIPAL (EM RELAÇÃO À INERVAÇÃO DA BOCA)
N. trigêmeo (V)	Componente sensitivo	- Sensibilidade geral de pele e mucosa.
	Componente motor	- Motricidade para mm da mastigação
N. facial-intermédio (VII)	Componente sensitivo	- Sensibilidade gustativa dos dois terços anteriores da língua
	Componente motor	- Motricidade para os mm da expressão facial
	Componente autonômico	- Inervação parassimpática das glândulas submandibular, sublingual, e outras pequenas glândulas salivares (via gânglios submandibular e pterigopalatino)
N. glossofaríngeo (IX)	Componente sensitivo	- Somestésica: tonsila palatina, mucosa faríngea, base da língua
		- Gustativa: terço posterior da língua e áreas vizinhas
	Componente motor	- m estilofaríngeo - mm constritores da faringe (+ n. vago) - m palatofaríngeo (+ n. vago)
	Componente autonômico	- Inervação parassimpática da gl.parótida (via gânglio ótico)
N. Vago (X)*	Componente sensitivo	- Orelha externa e meato acústico - Mucosa da parte inferior da faringe - Mucosa da laringe
	Componente motor	- Musculatura faríngea (plexo faríngeo junto com o IX par) - Musculatura do palato mole (m. levantador do véu palatino e m. da úvula)
	Componente autonômico	- Sem inervação na face (vísceras torácicas e abdominais)
N. hipoglosso (XII)	Componente motor	- Músculos extrínsecos e intrínsecos da língua

***Em razão de sua pequena participação na inervação da boca, a descrição do n. vago foi omitida deste texto.**

1.3.5 OS NÚCLEOS TRIGEMINAIS E A SENSIBILIDADE SOMÁTICA

O aparelho mastigador representa uma unidade na qual estruturas periféricas estão intrinsecamente associadas com estruturas centrais. O controle neural desse aparelho é exercido pelo sistema nervoso central (SNC), o qual é capaz de receber todas as informações que vêm da periferia (captadas pelos receptores específicos), processar essas informações e enviar uma resposta adequada por meio de contração muscular ou secreção glandular.

Receptores localizados na pele e nas mucosas da cabeça são capazes de captar distintos tipos de estímulos (dor, tato discriminativo, pressão, temperatura etc.) e enviar essa informação ao SNC. Como vimos, nessa tarefa participam quatro pares de nervos cranianos: trigêmeo, facial, glossofaríngeo e vago. Os três últimos levam informação, fundamentalmente, de estruturas profundas como faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais e orelha média. Em relação às estruturas externas, a participação desses três pares de nervos é muito modesta, limitando-se a inervar parte do pavilhão da orelha e do meato acústico externo. O restante da face e a cavidade bucal são inervados pelo n. trigêmeo.

O complexo nuclear trigeminal localiza-se no tronco encefálico. Estende-se desde a região rostral do mesencéfalo e alcança, em direção caudal, os primeiros segmentos da medula espinal. Desde o ponto de vista morfofuncional, pode ser dividido em quatro núcleos: mesencefálico, sensitivo principal, espinal e motor. Por sua vez, o núcleo espinal divide-se em sentido rostrocaudal em um subnúcleo oral, interpolar e caudal.

Estudos experimentais indicam que, dependendo do tipo de estímulo, distintos núcleos trigeminais são preferencialmente ativados. Assim, os estímulos dolorosos e térmicos provenientes da face e mucosa bucal parecem ser fundamentalmente processados pelo subnúcleo caudal do núcleo espinal; já os estímulos dolorosos provenientes da polpa dental parecem ser processados fundamentalmente pelos subnúcleos interpolar e caudal do núcleo espinal; estímulos de tato discriminativo (epicrítico) provenientes também da face e mucosa bucal acredita-se que sejam processados fundamentalmente pelo núcleo sensitivo principal e subnúcleos oral e interpolar do núcleo espinal. Os estímulos relacionados ao tato pouco discriminativo (protopático) parecem alcançar os diversos núcleos trigeminais. Finalmente, o núcleo mesencefálico processa estímulos proprioceptivos provenientes dos músculos da face.

A informação recebida e codificada pelos neurônios dos núcleos trigeminais é transmitida através de seus axônios a neurônios dos núcleos talâmicos específicos. A maior parte desses axônios de neurônios trigeminais cruza em direção contralateral e ascende pelo lemnisco trigeminal ventral com as fibras do lemnisco medial, que trazem informação sensitiva do resto do corpo, contatando sinapticamente com neurônios localizados no núcleo ventral posteromedial do tálamo. Alguns axônios, entretanto, ascendem ipsilateralmente, de forma que cada hemitálamo recebe e envia ao córtex cerebral informação sensorial proveniente de ambos os lados da face e da cavidade bucal.

Esses neurônios talâmicos (neurônio III na sequência hierárquica de processamento da informação sensorial; é preciso lembrar que o neurônio I estava localizado no gânglio trigeminal e o neurônio II nos núcleos trigeminais), por sua vez, fazem si-

napse com neurônios localizados no córtex somestésico localizado no giro pós-central e na profundidade do sulco central. Os axônios dos neurônios talâmicos alcançam o córtex cerebral por meio da cápsula interna, um importante feixe de fibras onde se localiza a maior parte dos axônios que alcançam ou se originam no córtex cerebral.

Como tem sido demonstrado por uma série de estudos clínicos e experimentais, na área somestésica primária (SI) existe uma representação topográfica precisa, porém distorcida. A representação cortical destinada à face é desproporcionalmente grande, o que confirma a regra geral indicativa de importância funcional e não o tamanho de determinada região do corpo que determina sua representação no córtex cerebral.

Os neurônios corticais da região SI parecem processar, segundo estudos recentes, aspectos relacionados a textura, forma, consistência, localização periférica, direção de inclinação, início, terminação, amplitude, velocidade, duração e frequência de repetição e padrão temporal dos estímulos somestésicos, entretanto, para que se tome consciência do estímulo sensorial específico a informação recebida e processada em SI deve alcançar outras áreas corticais vizinhas (córtex associativo). Nessas áreas, o estímulo somestésico integra-se a estímulos relacionados com outras modalidades sensoriais que também levam, por vias independentes, informação relativa à informação sensorial específica. Esse conjunto de informações sensoriais, que “constroem” nossa imagem subjetiva, é enriquecido e valorizado pela comparação com situações precedentes que foram “armazenadas” na memória. Essa comparação pode permitir associar o estímulo a uma sensação de satisfação ou prazer. Assim, podemos agora valorizar e catalogar o estímulo inicial, atribuir-lhe um valor emocional preciso e responder de modo mais adequado.

1.3.6 DINÂMICA BUCOFARÍNGEA

Embora desde um ponto de vista didático seja apropriado dividir a inervação da boca a partir daquela fornecida pelos cinco pares de nervos citados, é evidente que o correto funcionamento do sistema estomatognático depende do funcionamento harmônico e cooperativo entre eles. A integração, muitas vezes reflexa, entre estímulos sensitivos e respostas motoras, incluindo as glandulares, ocorre em diversos níveis dentro do SNC.

Ao mastigar, por exemplo, os movimentos se iniciam com o abaixamento da mandíbula pela ação dos músculos pterigóideo lateral, milo-hióideo e ventre anterior do m. digástrico, controlados pelo V par, mas também deve ocorrer a separação dos lábios, resultado do relaxamento do m. orbicular da boca, controlado pelo VII par, e relaxamento dos músculos elevadores da mandíbula (V par). A posterior elevação da mandíbula que leva à oclusão ocorre pela ação de

músculos elevadores, como masseter, temporal e pterigóideo medial (V par). O bolo alimentar é mantido na área mastigatória pela ação da língua (XII par) e do m. bucinador (VII par). A localização precisa do bolo alimentar dentro da boca é captada pelos receptores somestésicos que recobrem a mucosa da língua, palato etc., todos relacionados com o V e IX pares. Esta ação mastigatória é repetida enquanto o bolo alimentar apresentar uma consistência imprópria para a deglutição. Essa consistência é captada pelos receptores localizados nos músculos, ligamento periodontal e ATM, todos também conectados ao V par craniano. Quando esta é adequada, o bolo é propelido em direção posterior e inicia-se a deglutição.

Quando alcança o terço posterior da língua, receptores somestésicos dessa região (IX par) desencadeiam uma série de movimentos reflexos nos músculos da língua (XII par), véu palatino e constritores da faringe (V, IX e X pares) que dificilmente podem ser inibidos, levando o bolo em direção ao esôfago. Ao mesmo tempo, a mandíbula é mantida em oclusão pela contração dos músculos elevadores (V par), permitindo assim que os músculos supra-hióideos (V, VII, IX) elevem o complexo osso hioide-laringe. A parte nasal da faringe é fechada pelos músculos do véu palatino (V, IX e X pares) e o óstio da tuba auditiva abre (X par). A abertura laríngea diminui como resultado da elevação do complexo osso hioide-laringe, e o esfíncter esofágico superior se abre (X par). Constantemente, informações somestésicas sobre a passagem do alimento são captadas pelos receptores relacionados com o V e IX pares e enviadas ao SNC de modo a coordenar a ação muscular.

Enquanto isso ocorre, receptores gustativos (VII e IX pares) informam ao SNC os aspectos relacionados ao sabor do alimento, o que interfere de forma consciente no ato de continuar ou não o processo mastigação/ingestão, e de forma inconsciente pela produção de saliva mediante as glândulas sublingual, submandibular (VII par), parótida (IX par) e glândulas salivares menores.

Assim, embora automático, o processo é muito complexo. Programas motores geridos e monitorados por áreas específicas do SNC permitem que a dinâmica mastigatória que envolve grupos musculares diversos controlados por distintos pares cranianos ocorra de modo reflexo. Essa complexidade passa a ser percebida, por exemplo, quando acidentes vasculares ou outras lesões do SNC alteram o funcionamento desses centros e exigem um demorado processo de reaprendizado. Claro que essa dinâmica neuromuscular não controla apenas as ações mastigatórias e da deglutição. Outras ações, como fala e sucção, dependem de dinâmicas e programas motores semelhantes que também são controlados por centros localizados no SNC e envolvem o funcionamento desses cinco pares de nervos cranianos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOILEAU GRANT, J. C.; BASMAJIAN, J. V. **Grant's method of anatomy**. 7 ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1965.
- CRUZ RIZZOLO, R. J.; MADEIRA, M. C. **Anatomia facial com fundamentos de anatomia geral**. 3 ed. (reimpressão), São Paulo: Sarvier, 2010.
- JOHNSON, D. R.; MOORE, W. J. **Anatomia para estudantes de odontologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- MADEIRA, M. C. **Anatomia da face**. 7 ed. São Paulo: Sarvier, 2010.
- MADEIRA, M. C.; CRUZ RIZZOLO, R. J. **Anatomia do dente**. 6 ed. São Paulo: Sarvier, 2010.
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. **Anatomia e fisiologia**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- MOORE, K. L. **Anatomia orientada para a clínica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
- SCOTT, J. H.; SYMONS, N. B. B. **Introduction to dental anatomy**. 4 ed. Edinburgh: E. & S. Livingstone, 1964.

2

CAPÍTULO

[1] Neste capítulo serão utilizadas as abreviações n. para nervo e m. para músculo.

[2] Para uma descrição detalhada da distribuição periférica destes nervos, ver CRUZ-RIZZOLO & MADEIRA, 2009.

ANATOMIA DO TUBO DIGESTIVO

Rodrigo Martinez
Jane Faria
Helena L. Borges
Vera Lucia Antunes Chagas

2.1 FARINGE

A faringe é um canal irregular do tubo digestório, localizado posteriormente as cavidades nasal, oral e a laringe, sendo comum aos sistemas respiratório e digestório (Figura 2.1). Mede aproximadamente 13 cm e possui paredes de constituição musculomembranosa, sendo a mucosa de revestimento do órgão contínua com as cavidades que se comunicam com a faringe. O limite superior da faringe é da base do crânio, estendendo-se em direção inferior, até a margem inferior da cartilagem cricóidea, na altura da 6^a. vértebra cervical. A partir daí, continua com o esôfago. Na sua porção anterior, comunica-se com as cavidades nasal e oral, e

na porção posterior, está relacionada com a lâmina pré-vertebral da fáscia cervical, músculos pré-vertebrais e as seis vértebras cervicais superiores.

É dividida em três partes, denominadas nasal (nasofaringe), oral (orofaringe ou bucofaringe) e laríngea (laringofaringe) (Figura 2.1 e 2.2).

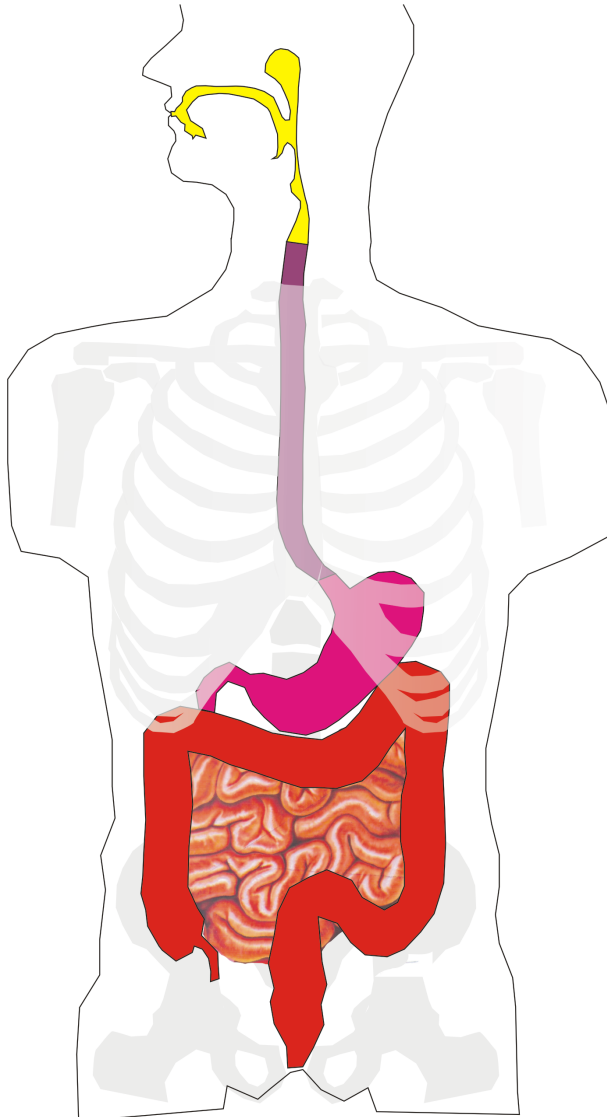


Figura 2.1 – Esquema da geral do tubo alimentar (digestivo), identificando a faringe e sua comunicação com a cavidade oral (amarelo), o esôfago (roxo), o estômago (rosa), e os intestinos delgado e grosso (vermelho).

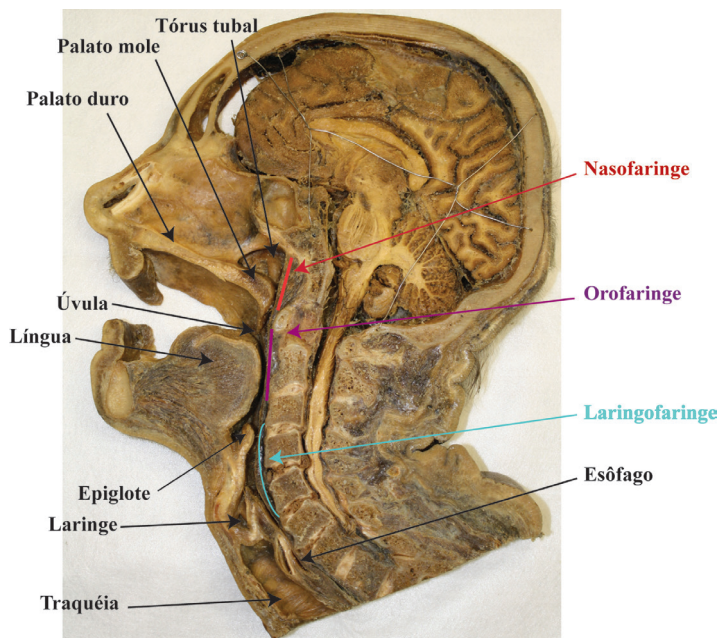


Figura 2.2 – Hemicabeça plastinada. Acervo do Programa de Anatomia, ICB, UFRJ identificando em destaque as três porções da faringe: nasofaringe, orofaringe e laringofaringe.

A nasofaringe se comunica com a porção posterior da cavidade nasal propriamente dita, através de aberturas posteriores denominadas coanas. O teto (fórnix) e as paredes da nasofaringe se estendem de forma contínua, e se localizam abaixo do corpo do osso esfenóide e da parte basilar do osso occipital. O assoalho da nasofaringe é contínuo com a parte posterior do palato mole (Figura 2.2).

Na parede lateral (de cada lado) da nasofaringe está localizado o óstio faríngeo da tuba auditiva, que comunica a nasofaringe à cavidade timpânica. A cartilagem da tuba auditiva produz uma elevação acima e para trás do óstio faríngeo, denominada torus tubal (toro tubário). Da elevação tubal (tubária), seguindo em direção ao palato, estão as pregas verticais de túnica mucosa, as pregas salpingopalatinas. Em direção ao lado da parede lateral da faringe são formadas pregas salpingofaríngeas, que recobrem o músculo salpingofaríngeo. Este tem como função abrir o óstio da tuba auditiva durante a deglutição. A parte posterior do torus tubal e da prega salpingofaríngea é chamada de recesso faríngeo, que é uma projeção lateral da faringe em forma de fenda.

No epitélio da faringe estão localizados aglomerados de tecido linfóide, denominados tonsilas, que formam uma das porções do anel linfático da faringe ou de Waldeyer. No teto da parede posterior da nasofaringe, encontra-se a tonsila faríngea, também chamada de adenoide. Próximo ao óstio faríngeo

da tuba auditiva está a tonsila tubária. A porção da nasofaringe tem função respiratória.

A orofaringe estende-se do palato mole até a borda superior da epiglote (**Figura 2.2 e 2.3**). Comunica-se, na parte anterior, com a cavidade oral por uma abertura, o istmo das fauces. O termo fauces é utilizado para definir a região de transição entre a cavidade oral e orofaringe e ela é formada pelos arcos palatoglosso e palatofaríngeo descritos a seguir. Nas paredes laterais da orofaringe, os músculos palatoglosso e palatofaríngeo produzem dois arcos, denominados palatoglosso (pilar anterior) e palatofaríngeo (pilar posterior). No intervalo dos arcos palatinos, denominado loja (seio ou fossa) tonsilar, estão as tonsilas palatinas, localizadas de cada lado da orofaringe. A raiz da língua se conecta com o palato, por via do arco palatoglosso e com a epiglote, mediante a prega glossoepiglótica mediana. De cada lado desta prega, observam-se depressões de profundidade variável e em forma de cunha, as valéculas epiglóticas, delimitadas lateralmente pelas pregas glossoepiglóticas laterais.

A laringofaringe estende-se da borda superior da epiglote até a borda inferior da cartilagem cricoide (**Figura 2.2 e 2.3**). Seu limite inferior está em continuidade com a parte superior do esôfago. Na sua parte anterior, a laringofaringe se comunica com o ádito da laringe, onde se observa uma depressão de cada lado, o recesso piriforme.

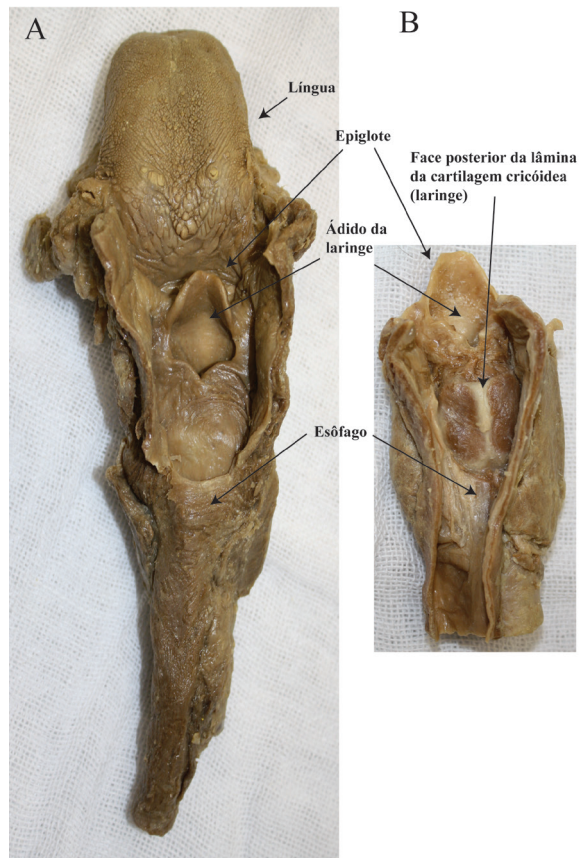


Figura 2.3 – Fotografias de faringes abertas pelas porções posteriores. Em A identificam-se o dorso da língua, cartilagem epiglótica, ádido da laringe e o esôfago está fechado. Em B, identifica-se a cartilagem epiglótica, o ádido da laringe e o esôfago está aberto (acervo do Programa de Anatomia, ICB, UFRJ).

2.1.1 MÚSCULOS DA FARINGE

Duas camadas musculares, de localização interna e externa, compõem a parede faríngea. A camada mais externa, composta de músculos de direção circular, são denominados constritores e apresentam uma fásia interna e outra externa, que são a fásia faringobasilar e fásia bucofaríngea, respectivamente. Na porção anterior os músculos constritores da faringe apresentam uma superposição, com as seguintes fixações:

- constritor superior fixa-se à rafe pterigomandibular, a mandíbula e ao hâmulos pterigóideo;

- constritor médio fixa-se aos cornos maior e menor do osso hioide e ao ligamento estilo-hióideo;

- constritor inferior fixa-se às cartilagens cricoide e tireóidea.

Na região posterior, todos os constritores se superpõem e se fixam através da rafe da faringe. Eles tem como função a constrição da faringe.

A inervação dos músculos constritores é feita pelo nervo vago (X par de nervo craniano).

A camada mais interna apresenta músculos de direção longitudinal chamados estilofaríngeo, palatofaríngeo e salpingofaríngeo. A origem do músculo estilofaríngeo é a base do processo estiloide, a do palatofaríngeo é a aponeurose palatina e do salpingofaríngeo é a extremidade faríngea da tuba auditiva. Os três músculos se inserem na porção profunda da parede faríngea. Têm como função a elevação da laringe e encurtamento da faringe, na deglutição e fonação.

A inervação do músculo estilofaríngeo é realizada pelo nervo glossofaríngeo (IX par) e a dos músculos palatofaríngeo e salpingofaríngeo pelo nervo vago (X par).

2.1.2 IRRIGAÇÃO SANGUÍNEA DA FARINGE

- Artérias bronquiais, artéria gástrica esquerda, artéria frênica inferior esquerda e ramos da artéria aorta torácica.

2.1.3 DRENAGEM VENOSA DA FARINGE

- Veias tireóideas inferiores drenam a parte cervical;
- veia ázigo e veia hemiázigos drenam a parte torácica e
- veia ázigo e veia gástrica esquerda drenam a parte abdominal.

2.1.4 DRENAGEM LINFÁTICA DA FARINGE

- Linfonodos cervicais profundos, linfonodos mediastinais posteriores e linfonodos gástricos esquerdos.

2.1.5 INERVAÇÃO DA FARINGE

- Ramos do nervo laríngeo recorrente e troncos simpáticos cervicais inervam a parte cervical;

- ramos dos troncos vagais e do plexo esofágico, nervos esplâncnicos maiores e troncos simpáticos inervam a parte torácica;

- troncos vagais e troncos simpáticos inervam a parte abdominal.

2.2 ESÔFAGO

O esôfago é um tubo fibromuscular, de localização anterior a e posterior a traquéia, com comprimento que varia de 25 a 30 cm de comprimento (**Figura 2.2 e 2.3**). O esôfago está dividido em porções cervical, torácica e abdominal. O órgão tem início na margem inferior da cartilagem cricoide, na altura da 6a. vértebra cervical e termina na cárdia do estômago, na altura da 11a. vértebra torácica.

O esôfago tem direção inferior, próximo a linha mediana e com discreta inclinação para a esquerda. Em razão da proximidade com os vasos do tórax, como o arco aórtico, se reaproxima do plano mediano. Ao se aproximar do músculo diafragma, se volta para a esquerda e o perfura nas proximidades da 10a. vértebra torácica, originando o hiato esofágico, posterior ao diafragma. A partir daí, alcança o estômago na junção esofagogástrica.

2.2.1 IRRIGAÇÃO SANGUÍNEA DO ESÔFAGO

- Artérias tireóideas inferiores irrigam a porção cervical do esôfago;
- artérias brônquicas e ramos da aorta irrigam a porção torácica do esôfago e
- o ramo gástrico esquerdo da artéria celíaca e da artéria frênica inferior, originada da aorta abdominal, irrigam a porção abdominal do esôfago.

2.2.2 DRENAGEM SANGUÍNEA DO ESÔFAGO

- Veia tireóidea inferior drena a porção cervical do esôfago;
- veias brônquicas, ázigos ou hemiázigos drenam a porção torácica do esôfago e
- veia coronária, drena a porção abdominal.

2.2.3 DRENAGEM LINFÁTICA DO ESÔFAGO

Linfonodos cervicais profundos, linfonodos mediastinais posteriores e linfonodos gástricos esquerdos.

2.2.4 INERVAÇÃO DO ESÔFAGO

- Ramos do nervo laríngeo recorrente e os troncos simpáticos cervicais inervam a porção cervical do esôfago;
- ramos dos troncos vagais e do plexo esofágico, nervos esplâncnicos maiores e troncos simpáticos inervam a porção torácica e

- nervos gástricos anterior e posterior e troncos simpáticos inervam a porção abdominal.

2.3 DIAFRAGMA

O diafragma é considerado um dos principais músculos da respiração e separa a cavidade torácica da cavidade abdominal. Em repouso, tem a forma de cúpula e é composto por uma região central tendínea e outra periférica, carnosa. Divide-se em três partes: esternal, costal e lombar

- A parte esternal origina-se na face posterior do processo xifoide do esterno e corre em direção ao centro tendíneo do diafragma;

- a parte costal origina-se nas seis cartilagens costais inferiores e nas quatro costelas inferiores direcionando-se, de cada lado, para o tendão central;

- a parte lombar origina-se nas três vértebras lombares superiores e nos dois arcos fibrosos, formados pelos ligamentos arqueados medial e lateral. O ligamento arqueado medial vai até o processo transversal da mesma vértebra e, a partir daí, o ligamento arqueado lateral se estende até a 11a. ou 12a. costela.

Como mencionado anteriormente, o diafragma é perfurado para dar passagem ao esôfago, formando o hiato esofágico. Outras estruturas longilíneas que percorrem ambas as cavidades torácica e abdominal, como a aorta e a veia cava inferior, o atravessam respectivamente no hiato aórtico e no forame da veia cava, este localizado no centro tendíneo do diafragma.

2.3.1 INERVAÇÃO DO DIAFRAGMA

- Nervo frênico, originado no plexo cervical, a partir dos segmentos C3 e C5.

2.3.2 PERITÔNIO

O peritônio é um folheto laminar que recobre internamente as vísceras e a parede abdominal, sendo assim dividido em peritônio visceral e parietal (**Figura 2.4**). Essa divisão é, todavia, meramente didática, uma vez que se trata de uma membrana única contínua. Assim, o peritônio recobre a parede posterior do abdome, se desprendendo desta para recobrir a maior parte da superfície do fígado, à exceção da região posterior do lobo direito, vizinha à veia cava (área nua) e as reflexões dos ligamentos coronários e falciforme. O duplo folheto resultante do encontro desses segmentos próximo à fissura do ligamento venoso do fígado origina o ligamento hepatogástrico (omento menor). Na borda da curvatura gástrica

menor, esses dois folhetos novamente se separam e recobrem respectivamente as paredes anterior e posterior gástricas e, ao atingirem a curvatura maior, os folhetos novamente se unem e tomam trajeto descendente até a pelve, o que origina o omento maior. Posterior ao estômago, está a bolsa omental, um grande recesso irregular que facilita os movimentos da face posterior do estômago. O folheto que reveste a bolsa omental recobre a face anterior do pâncreas e emerge da borda anterior dessa glândula, tomando um trajeto anteroinferior até recobrir o cólon (ou colo)transverso, retornando então a partir deste para a borda anterior do pâncreas. Com isso, forma-se a dupla camada de peritônio que recobre o cólon transverso, denominada mesocólon (ou mesocolo) transverso. Sobre o jejunum e o íleo, há o mesmo tipo de cobertura vista no cólon transverso, de dobras peritoneais que surgem de forma oblíqua a partir da parede posterior do abdome, desde a porção esquerda do corpo da segunda vértebra lombar até a articulação sacroilíaca direita, e a estrutura assim formada é denominada mesentério. Sobre os cólons descendente e ascendente, o peritônio apresenta cobertura apenas parcial das paredes anterior e laterais, determinando que essas alças tenham mobilidade bem mais restrita. O reto possui cobertura peritoneal completa nos seus segmentos superior e médio, possuindo inclusive um meso-retum que o fixa à parede anterior do tecido pré-sacral. O terço inferior do reto não apresenta cobertura peritoneal, uma vez que o peritônio a essa altura termina em fundo de saco, vindo a recobrir também parcialmente outras estruturas pélvicas como as vesículas seminais e a vagina. Desta forma, no terço inferior do reto não há um mesentério propriamente dito, e o que os cirurgiões conceituam como meso-retum inferior é na verdade um tecido conjuntivo extraperitoneal.

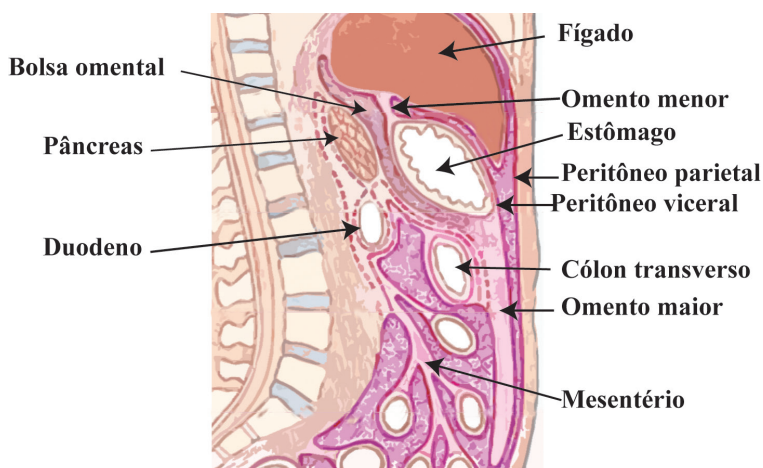


Figura 2.4 - Esquema de um corte mediano da cavidade abdominal, evidenciando a organização geral do peritônio (indicado em rosa)

2.4 ESTÔMAGO

Situado entre o esôfago e intestino delgado, é a porção mais dilatada do trato (ou tubo) digestório (Figura 2.1), de localização abaixo do diafragma, nas regiões epigástrica, umbilical e hipocôndrio esquerdo. Pode apresentar forma e posições variáveis, no formato das letras “J” ou de “U”.

Está dividido em quatro regiões (Figura 2.5).

- Cárdia, que circunda o óstio cárdico, entre esôfago e estômago. Funciona como um esfíncter (esfíncter esofágico inferior);

- fundo gástrico, a área superior e à esquerda do óstio cárdico. Apresenta uma forma de cúpula e está em contato com o diafragma, posterior às cartilagens costais esquerdas inferiores;

- corpo gástrico, a região mais expandida do estômago, localizado entre o fundo e a parte pilórica e

- parte pilórica, que se divide em antro pilórico e canal pilórico, situada entre a incisura angular e o piloro, formando a extremidade distal do estômago. O piloro é considerado um esfíncter verdadeiro, e tem como função controlar o fluxo do quimo em direção ao duodeno (Figura 2.6).

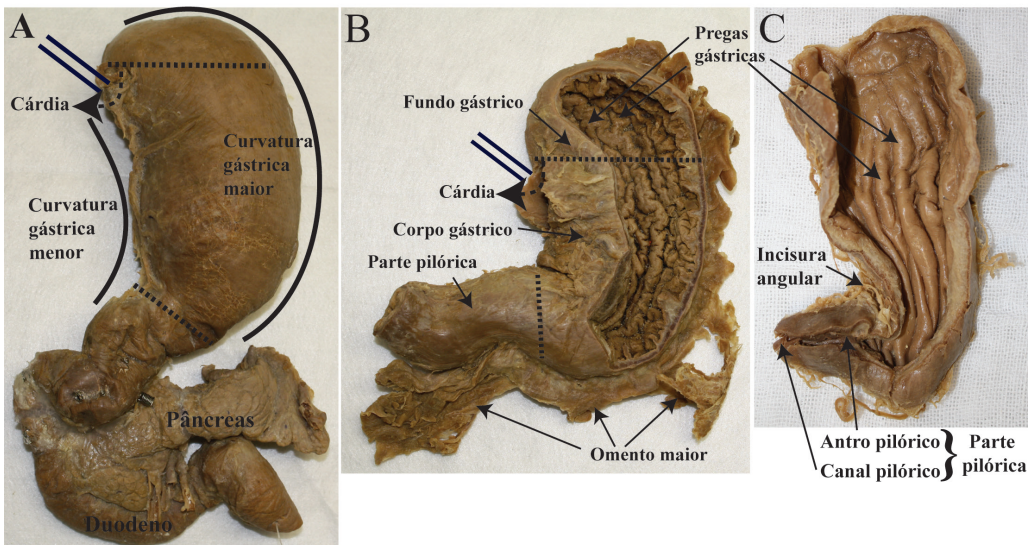


Figura 2.5 – Fotografias de estômagos. Acervo do Programa de Anatomia, ICB, UFRJ, para identificação das porções do estômago: cárdia – região ao redor da entrada do esôfago (esôfago foi representado pelas linhas contínuas pretas paralelas), fundo, corpo gástrico e parte pilórica. Esta última ainda se subdivide em antro e canal pilórico. A) Estômago, inflado antes do procedimento de plastinação, ainda ligado ao duodeno e pâncreas. B) Estômago parcialmente aberto antes da plastinação para visualização das pregas gástricas. Nessa imagem é possível visualizar parte do omento maior. C) Estômago aberto onde chama-se a atenção da região pilórica.

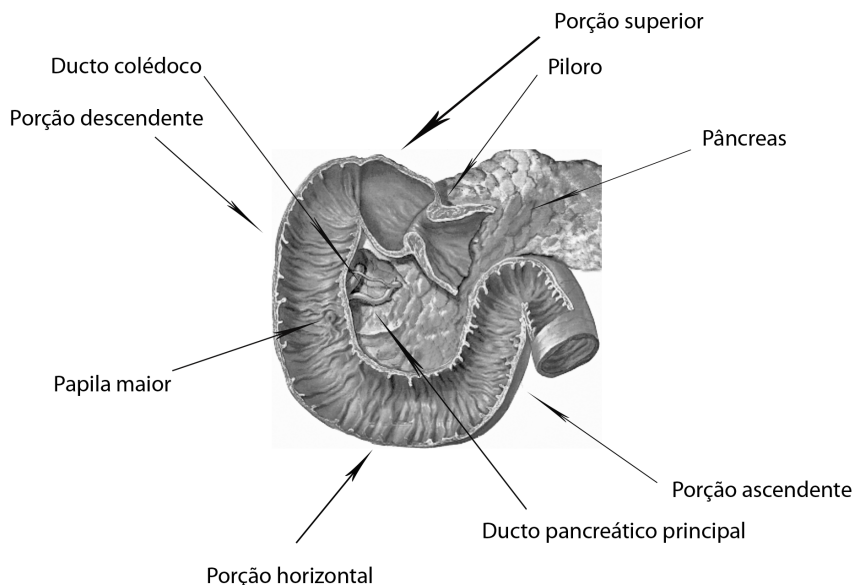


Figura 2.6 – Visão geral do duodeno (face anterior) e suas porções.

O estômago apresenta superiormente uma área não recoberta pelo peritônio, denominada área nua, mas o restante do órgão é peritonizado. A túnica muscular do estômago está disposta em camadas longitudinal, circular e oblíqua. O esfíncter pilórico (piloro) constituído de músculo circular gástrico, que circunda o óstio pilórico, está localizado à direita da linha mediana, na altura da vértebra L1. A face anterior do estômago se volta para o diafragma, o lobo esquerdo do fígado e a parede abdominal anterior. O estômago apresenta a curvatura gástrica maior, que é convexa e a curvatura gástrica menor, que é côncava e possui uma angulação, denominada incisura angular (**Figura 2.5**). Esta limita a transição corpo-antropilórico. Na porção interna do estômago, na altura da curvatura gástrica maior encontram-se as pregas gástricas temporárias e, na altura da curvatura gástrica menor, as pregas gástricas permanentes.

Os ligamentos do estômago são: gastrolienal, frenolienal, hepatogástrico, hepatoduodenal, e gastropancreático esquerdo.

2.4.1 IRRIGAÇÃO SANGUÍNEA DO ESTÔMAGO

- Artéria gástrica esquerda, ramo do tronco celíaco;
- artéria gástrica direita, a partir da artéria hepática própria;
- artéria gastromental direita, a partir da artéria gastroduodenal;
- artéria gastromental esquerda, a partir da artéria esplênica e
- artéria gástrica posterior, a partir da artéria esplênica (nem sempre presente).

2.4.2 DRENAGEM SANGUÍNEA DO ESTÔMAGO

- Veias gástricas direita e esquerda, veia gastromental esquerda, veias gástricas curtas e veia gastromental direita.

2.4.3 DRENAGEM LINFÁTICA DO ESTÔMAGO

- Linfonodos gástricos esquerdos, linfonodos gastromentais direitos, linfonodos pilóricos, linfonodos gastromentais esquerdos e linfonodos gástricos direitos.

2.4.4 INERVAÇÃO DO ESTÔMAGO

- Tronco vagal anterior (ramo hepático, ramo celíaco e ramos gástricos anteriores)
- e
- tronco vagal posterior (ramo hepático e ramos gástricos posteriores).

2.5 DUODENO

Iniciando-se no esfíncter pilórico (piloro), o intestino delgado é anatomicamente dividido em três porções, de proximal a distal: o duodeno, o jejuno e o íleo. O duodeno, a primeira das porções do intestino delgado, caracteriza-se por ser a mais curta (em torno de 25 centímetros) e de menor mobilidade. Apresenta-se relativamente fixado à parede posterior do abdome. A primeira porção do duodeno é livre ou móvel, sendo o restante de localização retroperitoneal. Possui formato aproximado da letra “C”, tendo assim três curvaturas abruptas, que permitem a sua divisão em quatro porções: superior, descendente, horizontal e ascendente, que descreveremos melhor adiante (**Figura 2.6**). A título de correlação clínica, a divisão entre as porções do duodeno é considerada relevante em diversos cenários, como a cirurgia e em métodos endoscópicos, porém há uma tendência a se descrever as porções como primeira, segunda, terceira e quarta

porções, e não por sua nomenclatura anatômica tradicional. Como em todo o restante do intestino delgado, a sua mucosa apresenta pregas que se estendem ao longo de toda a circunferência do órgão, denominadas assim de pregas circulares (**Figura 2.7**), com papel essencial no aumento da área de superfície de mucosa, representando ganho importante na capacidade da digestão e absorção por esse órgão.

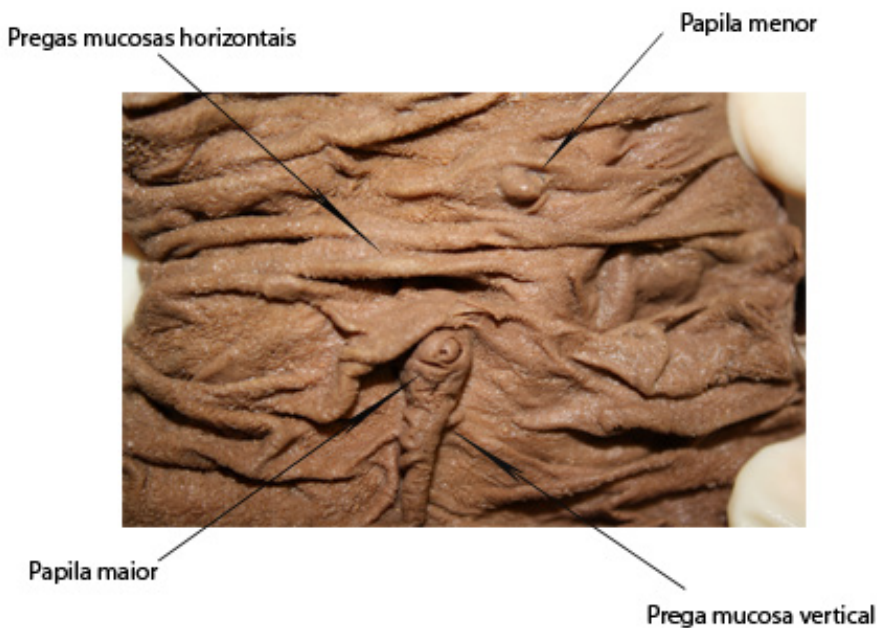


Figura 2.7 - Fotografia do duodeno aberto, evidenciando a papila maior e menor do duodeno (acervo do Programa de Anatomia, ICB, UFRJ).

Porção superior: é a primeira das porções do duodeno, sendo aquela que funcionalmente recebe o conteúdo gástrico que passa pelo esfíncter pilórico. Caracteriza-se, sobretudo, por apresentar uma dilatação na sua porção proximal denominada ampola ou bulbo duodenal, que não se mostra fixada ao peritônio parietal, e sendo assim, é a porção mais móvel desse órgão. Pela mesma razão, essa porção do duodeno apresenta uma pequena extensão de mesentério que a fixa ao tecido pancreático subjacente e ao ligamento hepatoduodenal. A partir de sua origem, o duodeno se direciona para a direita, ligeiramente superior e posteriormente, quando então se torna mais fixo pela sua relação com o peritônio parietal, e termina em ângulo abrupto com curvatura inferior, aí se iniciando a segunda porção.

Porção descendente: a partir da primeira curvatura duodenal, a porção descendente se inicia. Trata-se da porção clinicamente mais importante desse órgão, uma

vez que é o segmento para onde drenam os ductos pancreático principal (de Wirsung) e o colédoco. Possui cerca de 7cm de extensão e mobilidade bastante reduzida pela sua fixação lateral ao peritônio parietal e íntima relação com a porção lateral da cabeça pancreática. A sua parede anterior é descoberta de peritônio no ponto sobre a qual se fixa o mesocólon transverso. A cerca de 10cm do esfíncter pilórico, na parede medial, destaca-se uma projeção na mucosa denominada papila maior do duodeno (Figuras 2.6 e 2.7). Esse é um acidente de enorme importância, pois representa o local onde deságuam conjuntamente o ducto pancreático principal e o ducto colédoco. A localização da papila maior do duodeno é também demarcada pelo cruzamento entre uma elevação (prega) longitudinal da parede medial com uma das pregas circulares, determinando a formação de um “T” de mucosa (Figura 2.7). A localização desse acidente é uma etapa crucial na realização de exames complementares, como a colangiografia endoscópica retrógrada. Acerca de 2cm proximamente e discretamente anterior à papila maior, encontra-se a papila menor do duodeno (Figura 2.7), de formato semelhante à anterior, porém com dimensões significativamente reduzidas, representando o sítio de drenagem do ducto pancreático acessório (de Santorini). Distalmente, a porção descendente apresenta curvatura abrupta para a esquerda, demarcando assim o início da porção horizontal.

Porção horizontal: a porção mais extensa do duodeno, medindo cerca de 10 cm, e tendo trajeto transversal da direita para a esquerda, até que tem suave curvatura superior, determinada pela tração cranial exercida pelo ligamento de Treitz (ver adiante). Da mesma forma que a porção descendente, é também fixada pela união do peritônio parietal à sua parede inferior. Sua borda superior é desprovida de peritônio, tendo em vista a sua íntima relação com a borda inferior da cabeça do pâncreas.

Porção ascendente: a porção mais curta do duodeno é caracterizada por apresentar trajeto ascendente até terminar na flexura duodeno-jejunal, uma angulação abrupta no tubo digestivo que demarca o início do jejuno. Essa angulação é decorrente da tração cranial por uma estrutura músculo-ligamentar denominada ligamento de Treitz, que se origina do pilar diafragmático e do tronco celíaco e se fixa à parede superior da flexura, suspendendo a mesma. De forma relevante também, essa porção do duodeno é cruzada anteriormente pelos vasos mesentéricos superiores.

Relações anatômicas do duodeno: cranialmente, o duodeno possui relação íntima com a vesícula biliar, com especial destaque para o fundo da vesícula que por muitas vezes repousa sobre a parede cranial da porção superior. O lobo quadrado também repousa sobre essa porção do duodeno. O ducto colédoco, após passar pelo ligamento hepato-duodenal, cruza posteriormente a primeira porção duodenal estando assim em íntima relação com a sua parede posterior. Medialmente a este, encontramos a artéria gastroduodenal que também possui assim relação estreita com a parede posterior do mesmo. Essa relação é clinicamente importante, já que

uma ulceração na parede posterior do duodeno causada, por exemplo, pelo excesso de influxo de secreções ácidas vindas do estômago, pode erodir a artéria gastroduodenal e assim causar uma hemorragia significativa. É notável a relação da cabeça e do colo pancreáticos com o duodeno. Como já descrito, o duodeno se molda ao redor da cabeça pancreática, e as porções descendente e horizontal são totalmente aderidas a esse órgão. A porção mais lateral do mesocólon transversal surge da parede anterior da porção descendente. Posteriormente, o duodeno se relaciona com o rim direito e os vasos renais correspondentes. Como já exposto, os vasos mesentéricos superiores cruzam anteriormente a porção ascendente.

2.5.1 VASCULARIZAÇÃO, INERVAÇÃO E DRENAGEM LINFÁTICA DO DUODENO

O duodeno possui vascularização e drenagem linfática comuns com a cabeça e o colo do pâncreas. A vascularização arterial é derivada de ramos do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior que se anastomosam livremente. A artéria gastroduodenal emite os ramos retroduodenal e supraduodenal, que têm papel na vascularização da porção proximal do duodeno. A maior parte do órgão é, todavia, vascularizada pelas arcadas pancreatoduodenais anterior e posterior, resultantes das anastomoses entre os ramos correspondentes superior e inferior, derivados respectivamente da artéria gastroduodenal e mesentérica superior. Essas arcadas estão localizadas ao longo ou próximas ao sulco entre o duodeno e o pâncreas, emitindo ramos que vascularizam essas duas estruturas (**Figura 2.8**). A maior parte da drenagem venosa do duodeno se dá por arcadas venosas pancreatoduodenais anterior e posterior, resultantes das anastomoses entre as veias correspondentes superior e inferior. As veias pancreatoduodenais inferiores drenam para a veia mesentérica superior de forma separada ou independente. A veia pancreatoduodenal superior posterior tem drenagem direta para a veia porta, em um ponto acima da cabeça do pâncreas. A veia pancreatoduodenal superior anterior drena para um tronco comum com a veia gastroepiploica direita e uma veia cólica, originando assim um tronco gastrocólico, que drena para a veia mesentérica superior. A primeira porção duodenal possui drenagem venosa por tributárias da veia gástrica direita, tendo-se especial destaque para a veia de Mayo, que tem localização imediatamente anterior ao piloro, servindo de referência para que os cirurgiões localizem essa estrutura em cirurgias gástricas. A drenagem linfática se dá para linfonodos pancreatoduodenais anteriores e posteriores, os quais são sítios de drenagem também dos linfonodos retrocoledocianos. A primeira porção possui parte de sua drenagem para linfonodos pilóricos. Todas essas cadeias apresentam drenagem subsequente para linfonodos celíacos e mesentéricos superiores.

A inervação é realizada a partir de ramos mistos que acompanham as cadeias pancreatoduodenais e são derivadas dos plexos celíaco e mesentérico superior.

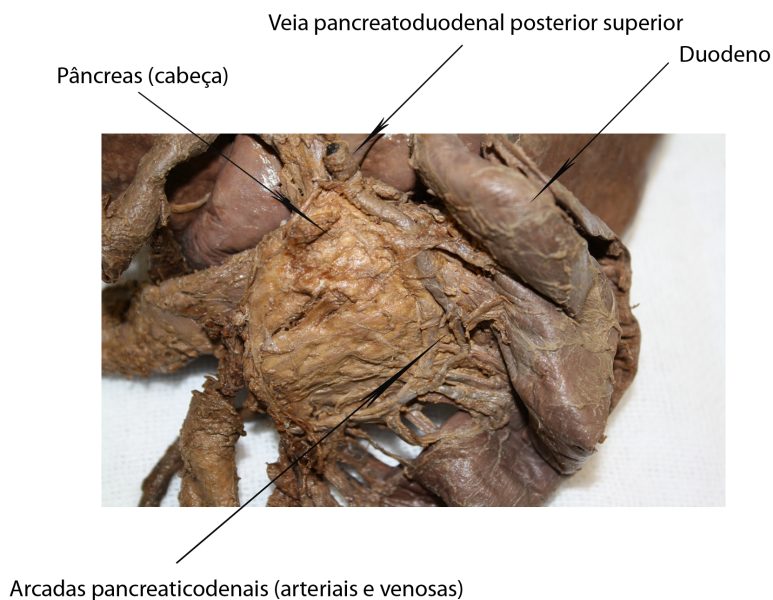


Figura 2.8 – Visão posterior do duodeno e da cabeça pancreática, evidenciando as arcadas pancreatoduodenais ao longo do sulco entre esses dois órgãos.

2.6 JEJUNO E ÍLEO

Distal à flexura duodeno-jejunal, estão localizadas as seguintes porções do intestino delgado: o jejuno e o íleo. O comprimento total é de aproximadamente sete metros e não há um limite exato entre essas duas porções, convencionando-se, todavia que os dois quintos proximais são compostos por jejuno e os três quintos distais por íleo. Além disso, há características anatômicas que diferem as alças desses dois segmentos, embora o que seria mais correto afirmar é que há uma transição gradual entre os dois aspectos que descreveremos adiante: sendo assim, as alças mais proximais apresentam vascularização mais abundante, calibre maior, pregas circulares mais acentuadas e menor quantidade de tecido linfático. Por outro lado, as alças mais distais, e, portanto, ileais, apresentam calibre reduzido, vascularização menos abundante, pregas circulares menores e maior quantidade de tecido linfático (**Figura 2.9**). Da mesma forma, a despeito de sua grande mobilidade, a localização espacial das alças, em especial quando se avaliam exames contrastados, pode auxiliar na definição do segmento intestinal que se avalia: as alças jejunais têm localização mais superior e à esquerda, mais próximas

assim da flexura duodeno-jejunal, enquanto que as ileais têm localização mais inferior e à direita, portanto mais próximas da válvula íleocecal (ou valva ileocecal). Todas as alças desse segmento intestinal apresentam-se totalmente cobertas por peritônio. Sua grande mobilidade é decorrente esua fixação à parede posterior do abdome ser feita por meio do mesentério, um duplo folheto de peritônio visceral que surge da parede posterior do abdome, refletindo-se sobre a alça intestinal. A maioria das alças intestinais está recobertas pelo omento maior. Além do mais, o intestino grosso circunda o jejuno-íleo nas porções superior e lateral. Inferiormente, as alças desse segmento intestinal repousam sobre a cúpula vesical, o útero e o reto superior e médio.



Figura 2.9 – Fotos representativas de alças intestinais jejunais (A) e ileais (B) destacando as diferenças descritas no texto.

2.6.1 VASCULARIZAÇÃO, DRENAGEM LINFÁTICA E INERVAÇÃO DO JEJUNO E ÍLEO

Todas as estruturas vasculares, linfáticas e nervosas relacionadas ao jejuno-íleo estão localizadas entre os dois folhetos do mesentério, alcançando a borda mesentérica dessas alças quando então se anastomosam aos vasos contralaterais. A vascularização arterial do jejuno se dá por meio de ramos jejunais e ileais da artéria mesentérica superior, os quais apresentam um grande número de anastomoses entre si. Sendo assim, essa artéria, ao emergir abaixo do colo pancreático, tem trajeto descendente por meio dos folhetos do mesentério, emitindo ao longo de seu trajeto diversos ramos para essas alças. A drenagem venosa se dá por ramos análogos que drenam para a veia mesentérica superior, com trajeto e topografias similares. A drenagem linfática é inicialmente para linfonodos mesentéricos localizados ao longo das

cadeias vasculares. O íleo terminal possui drenagem para os linfonodos ileocólicos, localizados ao longo do trajeto da artéria de mesmo nome. Essas cadeias linfonodais têm como sítio de drenagem subsequente os linfonodos mesentéricos superiores. A inervação se dá por fibras mistas derivadas do plexo mesentérico superior.

2.7 INTESTINO GROSSO

O intestino grosso é a última porção do canal alimentar. Formado pelas porções denominadas ceco, cólon (ou colo) ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmoide e o reto (Figura 2.10). Mede cerca de 1,5m em indivíduos adultos e estende-se da porção terminal do íleo até a parte terminal do tubo digestório, no ânus.

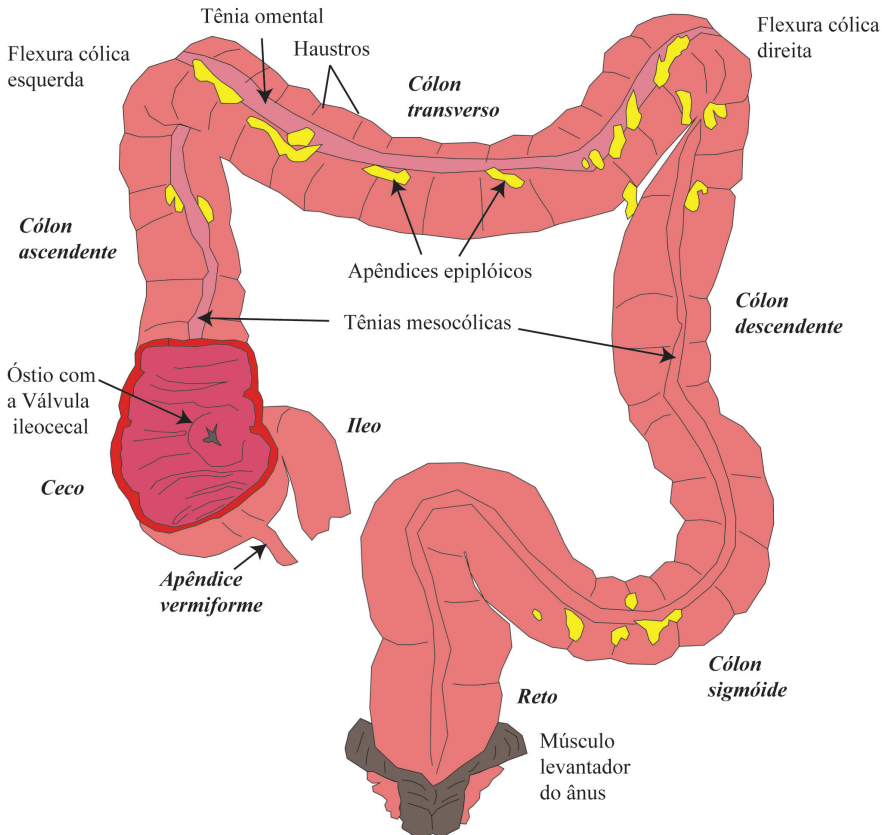


Figura 2.10 – Esquema geral do intestino grosso.

2.7.1 CECO E APÊNDICE VERMIFORME

A primeira porção, o ceco, com 5 a 8cm de comprimento, é considerada a de maior calibre. Está localizada no quadrante inferior direito do abdome, na região inguinal direita, sendo uma estrutura intraperitoneal, porém não possui mesentério. É uma bolsa de fundo cego, onde o íleo se esvazia na porção medial e posterior, originando a válvula íleoceal, formada pelos lábios superior e inferior do óstio ileocecal. A válvula íleoceal tem como função impedir o refluxo de material proveniente do intestino delgado. O ceco possui um prolongamento tubular, o apêndice vermiforme, que é fixado à parede posteromedial do ceco, imediatamente inferior à extremidade do íleo. O ceco apresenta caudalmente o óstio do apêndice vermiforme. O mesoapêndice, uma prega triangular do peritônio, reveste o apêndice, e o mantém em posição.

2.7.1.1 IRRIGAÇÃO SANGUÍNEA DO CECO E DO APÊNDICE VERMIFORME

- Artéria ileocólica, ramo da artéria mesentérica superior;
- artéria apendicular, ramo da artéria ileocólica, irriga o apêndice vermiforme.

2.7.1.2 DRENAGEM VENOSA DO CECO E DO APÊNDICE VERMIFORME

- Veia ileocólica, tributária da veia mesentérica superior.

2.7.1.3 DRENAGEM LINFÁTICA DO CECO E DO APÊNDICE VERMIFORME

- Linfonodos do mesoapêndice, linfonodos ileocólicos e linfonodos mesentéricos superiores.

2.7.1.4 INERVAÇÃO DO CECO E DO APÊNDICE VERMIFORME

- Plexo celíaco e plexo mesentérico superior.

2.7.2 CÓLON ASCENDENTE

O cólon ascendente é a continuidade do ceco, possui de 15 a 20cm de comprimento, que continua em direção superior até o lobo direito do fígado. A partir daí, na flexura cólica direita curva-se abruptamente para o lado esquerdo, onde continua com o cólon transverso. O cólon ascendente tem posição retroperito-

neal na parede abdominal posterior, do lado direito. O peritônio recobre o cólon ascendente na porção anterior e nas faces laterais, fixando o cólon na parede abdominal posterior. Na porção lateral do cólon ascendente, é formada uma prega de peritônio, a goteira (sulco) paracólica direita.

2.7.2.1 IRRIGAÇÃO SANGUÍNEA DO CÓLON ASCENDENTE E DA FLEXURA CÓLICA DIREITA

- Artéria ileocólica e artéria cólica direita, que são ramos da artéria mesentérica superior.

2.7.2.2 DRENAGEM VENOSA DO CÓLON ASCENDENTE

- Veias ileocólica e cólica direita, tributárias da veia mesentérica superior.

2.7.2.3 DRENAGEM LINFÁTICA DO CÓLON ASCENDENTE

- Linfonodos paracólico, epicólico e linfonodos mesentéricos superiores.

2.7.2.4 INERVAÇÃO DO CÓLON ASCENDENTE

- Gânglios celíaco e mesentérico superior.

2.7.3 CÓLON TRANSVERSO

O cólon transverso, com 40 a 45cm de comprimento, é o segmento mais largo, longo e de maior mobilidade do intestino grosso. Atravessa a porção superior do abdome, passa posteriormente ao estômago e se estende até o hipocôndrio esquerdo, abaixo da borda inferior do baço, continuando com o cólon descendente. O cólon transverso tem posição intraperitoneal e se estende da flexura cólica direita até a flexura cólica esquerda. Apresenta o mesocólon (mesocolo) transverso, que é uma lâmina dupla de peritônio, que conecta o cólon transverso a margem inferior do pâncreas e ao omento maior. O ligamento frenocólico, uma prega de peritônio, estende-se da flexura cólica esquerda até o diafragma. O cólon transverso e seu mesocólon dividem a cavidade abdominal em duas porções: o andar supramesocólico e o andar inframesocólico.

2.7.3.1 IRRIGAÇÃO SANGUÍNEA DO CÓLON TRANSVERSO

- Artéria cólica média, ramo da artéria mesentérica superior;
- artérias cólicas direita e esquerda, sendo a cólica esquerda ramo da artéria mesentérica inferior.

2.7.3.2 DRENAGEM VENOSA DO CÓLON TRANSVERSO

- Veia mesentérica superior.

2.7.3.3 DRENAGEM LINFÁTICA DO CÓLON TRANSVERSO

- Linfonodos que ao longo da artéria cólica média e linfonodos mesentéricos superiores.

2.7.3.4 INERVAÇÃO DO CÓLON TRANSVERSO

- Plexo mesentérico superior (fibras que acompanham as artérias cólicas direita e média);
- plexo mesentérico inferior (fibras que acompanham a artéria cólica esquerda).

2.7.4 CÓLON DESCENDENTE

O cólon descendente possui de 20 a 25cm de comprimento. É considerado a porção mais estreitada do segmento. Tem localização retroperitoneal, indo do hipocôndrio esquerdo, em direção à região lombar, até bem próximo à abertura pélvica superior, mantendo-se do lado esquerdo do abdome. A partir daí, continua com o cólon sigmoide.

2.7.4.1 IRRIGAÇÃO SANGUÍNEA DO CÓLON DESCENDENTE

- Artérias cólica esquerda e sigmoide superior, ramos da artéria mesentérica inferior.

2.7.4.2 DRENAGEM VENOSA DO CÓLON DESCENDENTE

- Veia mesentérica inferior.

2.7.4.3 DRENAGEM LINFÁTICA DO CÓLON DESCENDENTE

- Linfonodos cólicos intermediários, linfonodos mesentéricos inferiores;
- linfonodos mesentéricos superiores (que drenam flexura cólica esquerda).

2.7.4.4 INERVAÇÃO DO CÓLON DESCENDENTE

- O suprimento simpático e da porção lombar do tronco simpático e do plexo hipogástrico superior;
- o suprimento parassimpático é proveniente dos nervos esplâncnicos pélvicos.

2.7.5 CÓLON SIGMOIDE

O cólon sigmoide, com cerca de 40cm, tem formato de “S”. Tem início na abertura pélvica, atravessa anteriormente o sacro, e encontra-se voltado para o lado direito da pelve. A partir daí, curva-se para a esquerda até a linha média, ao nível da terceira linha de fusão do sacro, onde se dobra para baixo em direção ao reto. Está geralmente localizado entre o recesso retovesical e o recesso retouterino. O cólon sigmoide possui um longo mesentério, o mesocólon sigmoide, que o fixa à parede pélvica.

2.7.5.1 IRRIGAÇÃO SANGUÍNEA DO CÓLON SIGMOIDE

- Artérias sigmóideas, que são ramos da artéria mesentérica inferior, se dividem em ramos ascendente e descendente.

2.7.5.2 DRENAGEM VENOSA DO CÓLON SIGMOIDE

- Veia mesentérica inferior.

2.7.5.3 DRENAGEM LINFÁTICA DO CÓLON SIGMOIDE

- Linfonodos cólicos intermediários e linfonodos mesentéricos inferiores.

2.7.5.4 INERVAÇÃO DO CÓLON SIGMOIDE

- A inervação simpática vem da porção lombar do tronco simpático e do plexo hipogástrico superior;
- a inervação parassimpática é derivada dos nervos esplâncnicos pélvicos.

2.8 RETO

O reto, situado na pelve, mede cerca de 15cm de comprimento. Tem início no cólon sigmoide até o canal anal (**Figura 2.10 e 2.11**). Tem uma disposição bastante retilínea, que dá nome a estrutura. O reto dirige-se longitudinalmente ante a terceira vértebra sacral e divide-se em três porções: terço superior, terço médio e terço superior. Não possui mesentério ou tênias e apresenta a camada muscular disposta de maneira uniforme. É alvo de uma dilatação na porção superior, a ampola retal, que armazena as fezes. Os 2 a 3cm restantes formam o canal anal que apresenta o esfíncter anal interno, formado por fibras musculares lisas circulares e involuntário e o esfíncter anal externo, formado por fibras musculares estriadas e voluntário (**Figura 2.11**). Esses músculos regulam a defecação.

O canal anal apresenta internamente as colunas anais, que são pregas longitudinais separadas por depressões, os seios anais. Externamente é recoberto por pele, formando o ânus, que é circundado pelos músculos esfíncter interno e externo anais.

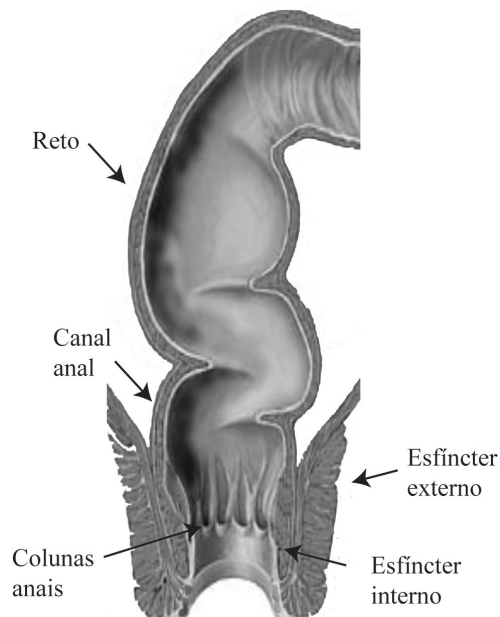


Figura 2.11 – Esquema geral do reto e canal anal. Inferior ao colo sigmoide o intestino grosso dirige-se longitudinalmente formando o reto. Os 3 ou 4 cm terminais recebem o nome de canal anal, rodeado por músculos esfínteres externo e interno.

2.8.1 IRRIGAÇÃO SANGUÍNEA DO RETO

- Artéria retal superior, que é continuação da artéria mesentérica superior para a porção superior do reto;
- artérias retais médias, ramos das artérias ilíacas internas, suprem as porções média e inferior do reto;
- artérias retais inferiores suprem a parte inferior do reto.

2.8.2 DRENAGEM VENOSA DO RETO

- Veias retais superior, média e inferior.

2.8.3 DRENAGEM LINFÁTICA DO RETO

- Linfonodos pararetais, drenam a metade superior do reto;
- linfonodos da parte inferior do mesentério do cólon sigmoide, linfonodos mesentéricos inferiores e os linfonodos aórticos;
- linfonodos ilíacos internos, drenam a metade inferior do reto.

2.8.4 INERVAÇÃO DO RETO

- Inervação simpática - parte lombar do tronco simpático e plexo hipogástrico superior;
- inervação parassimpática - plexo hipogástrico inferior e plexos retais.

O intestino grosso apresenta algumas diferenças anatômicas em relação ao intestino delgado. Tem uma formação sacular, os haustros, com abaulamentos separados por sulcos transversais. Na parede dos haustros, percorrendo todo o intestino grosso, estende-se uma musculatura de fitas longitudinais, as tênias, de 1cm de largura. As tênias recebem variadas denominações: mesocólicas, localizadas na fixação do mesocólo na parte posteromedial dos cólons ascendente e descendente; omentais, que estão localizadas no cólon transversal; e livres, entre as mesocólicas e omentais. Na parede externa dos haustros, estão os apêndices epiploicos ou omentais, que são saculações de gordura, encontrados principalmente no cólon transversal (**Figura 2.10**).

Os intestinos grosso e delgado além de diferirem anatomicamente, também apresentam incidências de neoplasias bastante distintas. Alguns aspectos importantes da biologia do câncer, assim como do carcinoma colorretal e de esforços em pesquisa brasileira de desenvolvimento de um instrumento capaz de auxiliar

o diagnóstico precoce de tumores no intestino são descritos respectivamente nos quadros explicativos 1, 2 e 3.

Quadro 2.1 – A Biologia do Câncer

A palavra câncer tem origem do latim “karkinoma” e quer dizer caranguejo. Ela foi usada por Hipócrates na antiga Grécia, para indicar o aspecto de uma massa central de onde partem prolongamentos que invadem tecidos adjacentes como se fossem as patas de um caranguejo. Hoje sabemos que o que chamamos de câncer se refere a um conjunto de mais de 100 doenças que compartilham o crescimento desordenado como característica.

As causas de câncer são em geral variadas e complexas envolvendo agentes externos, como hábitos alimentares, estilo de vida e infecções, e agentes internos como a genética do indivíduo, aspectos celulares da geração de energia e da homeostasia dos tecidos. Hoje sabemos que:

1- Câncer é uma doença genética. Mesmo fatores ambientais ou infecciosos, que propiciam o desenvolvimento de cânceres, alteram a estabilidade genômica e/ou a expressão de genes humanos.

2- O câncer é o resultado de um processo de múltiplos passos. Levando em consideração a idade média da população acometida por cânceres esporádicos, modelos matemáticos estimam que são necessários de 4 a 7 eventos para que o câncer ocorra. A cada evento, identifica-se na massa tumoral características progressivamente mais malignas, incluindo a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e a colonização de tecidos adjacentes ou distantes (metástase). A racionalização desses eventos os agrupou em classes que afetam: a manutenção da sinalização proliferativa, evasão aos supressores de crescimento, a resistência à morte celular, a imortalidade replicativa, a indução de angiogênese, a invasão e metástase. Subjacente a estas características é a instabilidade do genoma e a inflamação, ambos facilitam a geração de diversidade genética que acelera a aquisição de genótipos malignos. Um corpo crescente da pesquisa sugere que há ainda duas características adicionais ao câncer que estão envolvidas na patogênese de alguns e talvez todos os cânceres. Uma delas envolve a capacidade de modificar ou reprogramar o metabolismo celular, a fim de apoiar de forma mais eficaz a proliferação neoplásica. A segunda permite que as células cancerosas fujam da destruição imunológica, em especial das linfócitos T e B, macrófagos e células natural killer.

3- O tumor tem origem clonal, mas é heterogêneo. Embora todas as células compartilhem uma origem celular neoplásica comum, distintos graus de malignidade podem ser percebidos na massa tumoral. Nesse contexto, destaca-se a ideia de uma célula-tronco tumoral: uma célula com característica maligna, que expressa marcadores de progenitores/células-tronco e que seria o principal componente celular na manutenção do tumor. Além disso, há células normais recrutadas, que formam o estroma tumoral que são participantes ativos na tumorigênese por produzir fatores que por exemplo promovem proliferação, ou facilitam a invasão tecidual.

4- O ambiente exerce um papel seletor das subpopulações cancerosas. As variações presentes nas subpopulações celulares cancerígenas fornecem repertório genético amplo, que podem conferir vantagem seletiva frente às pressões do sistema imune ou agentes quimioterápicos favorecendo a persistência ou recidiva do tumor.

Devido ao aumento da expectativa de vida do brasileiro as neoplasias ocupam o segundo lugar como causa de óbito, sendo o colorretal a terceira causa mais comum de câncer no mundo em homens e a segunda em mulheres (ver **Quadro 2.2**).

Cientistas no Brasil e no mundo vêm estudando cânceres que acometem o tubo digestivo de variadas maneiras e enfoques. São exemplos de pesquisa clínica e pré-clínica os estudos moleculares no organismo in vivo através do uso de modelos de animais geneticamente modificados, o desenvolvimento de vacinas antitumorais, os desenhos e testes de novos fármacos que interferem com a angiogênese, e novas abordagens técnicas de diagnóstico por imagem (ver **Quadro 2.2**). A esperança é que o câncer, se não curável, se torne uma doença crônica com exames não invasivos de rotina e medicação personalizada.

Quadro 2.2 – EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA e PATOGENIA do CARCINOMA COLORRETAL

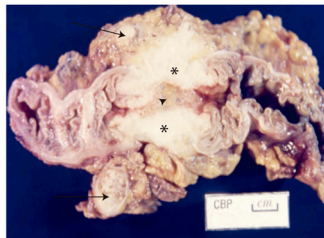
A maioria das neoplasias colorretais é representada pelos adenocarcinomas, que constituem cerca de 70% dos tumores malignos do trato gastrointestinal e 98% dos tumores malignos que ocorrem no intestino grosso. Geralmente surgem em pólipos adenomatosos, que devido ao sangramento podem ser descobertos precocemente, o que favorecem a cura pela ressecção cirúrgica do pólipos.

O carcinoma colorretal predomina entre os 60 - 79 anos de idade. Menos de 20% ocorrem antes dos 50 anos e, nestes casos, deve-se investigar a doença inflamatória intestinal, especialmente a colite ulcerativa, ou síndromes familiares como a Síndrome da Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), ou a Síndrome do Câncer Colônico Não-Polipose Hereditário (HNPCC), também denominada Síndrome de Lynch. Dentre os fatores de risco para o surgimento do carcinoma colorretal, destacam-se a falta de atividade física e a obesidade. Embora ainda não comprovados os mecanismos relacionados aos hábitos alimentares, os fatores dietéticos considerados como maiores predisponentes ao câncer são: 1) a dieta hipercalórica; 2) o baixo conteúdo de fibras na alimentação; 3) a alta ingestão de carboidratos refinados, 4) de carne vermelha e 5) a baixa ingestão de micronutrientes protetores (vitaminas antioxidantes). O baixo teor de fibras na dieta aumenta o tempo de trânsito e modifica a flora intestinal. Nessa situação, há um aumento da concentração, nas fezes, de produtos com potencial oxidativo tóxico, originados da degradação de carboidratos, possibilitando tempo de contato prolongado com a mucosa intestinal. Além disso, o alto índice de ingestão de colesterol da carne vermelha, aumentaria a síntese de ácidos biliares pelo fígado, os quais podem ser convertidos em carcinógenos potenciais pelas bactérias intestinais, associando-se a remoção de radicais de oxigênio diminuída pelo baixo teor de vitaminas A, C e E nas dietas com predomínio de carboidratos refinados.

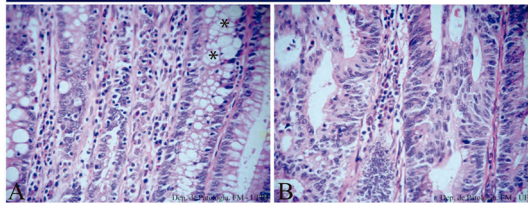
Estudos epidemiológicos têm indicado a obesidade e inatividade física como fatores de risco para o carcinoma colorretal, uma vez que foi demonstrada a incidência aumentada desta neoplasia em indivíduos com mais de 40% de excesso de peso.

MORFOLOGIA do CARCINOMA COLORRETAL:

O carcinoma colorretal é mais comum no retossigmoide (50 – 60% dos casos), seguindo-se o ceco-cólon ascendente (22%), o cólon transverso (11%) e o cólon descendente (6%). Em 1% dos casos pode ocorrer em mais de um sítio. A lesão apresenta-se, à macroscopia, sob aspectos variados: A forma polipoide ou vegetante, com aspecto em couve-flor, que cresce em direção à luz, infiltra a parede intestinal podendo adquirir grandes dimensões. Este padrão é observado principalmente no ceco, cuja luz é ampla, sendo a obstrução intestinal incomum e as manifestações clínicas tardias. A forma anular-constritiva é comum principalmente no reto e sigmoide e rara no cólon direito. Esta cresce pouco em direção à luz, porém infiltra a parede intestinal de modo circular, provocando estenose e obstrução do trânsito intestinal. O aspecto construtivo é conhecido como tumor “em anel de guardanapo”. Além disso, em ambas as formas da neoplasia, com frequência são observadas áreas de ulceração que provocam sangramentos e, com o passar do tempo, a infiltração da parede até a serosa promove peritonite com aderências as estruturas adjacentes, formando-se massas firmes e brancacentas nas serosas.



MACROSCOPIA: Ceco com adenocarcinoma vegetante (asterisco), ulcerado (cabeça de seta) e infiltrante, comprometendo toda a circunferência de um segmento intestinal, estendendo-se até a serosa e dando metástases para os linfonodos regionais (setas) (Cedido pelo Prof. Kalil Madi, UFRJ).



MICROSCOPIA: A) Mucosa colônica normal, caracterizada por epitélio colunar mucossecretor, com células caliciformes (asterisco). Os núcleos são basais e regulares. B) Adenocarcinoma bem diferenciado do cólon. Estruturas glandulares, constituídas por epitélio colunar pseudoestratificado, com células cilíndricas com núcleo atípico, volumoso, eucromático ou hiper cromático (Departamento de Patologia. FM – UFRJ).

Histologicamente, 95% dos tumores colorretais são adenocarcinomas. A diferenciação celular pode variar de células altas e colunares, em arranjo glandular (tipo intestinal), que infiltram a parede, até massas constituídas por células francamente anaplásicas (tumor indiferenciado). O tumor, quando invasivo, provoca reação desmoplásica levando à consistência firme, devido à neoformação conjuntiva excessiva, que acompanha a proliferação das células neoplásicas.

Podem ser observadas, ainda, algumas exceções como: focos de diferenciação endócrina, células neoplásicas com citoplasma preenchido por muco ou com aspecto em “anel de sinete”, carcinoma mucinoso, carcinoma indiferenciado de pequenas células e o carcinoma do canal anorretal, no qual predomina o padrão epidermoide. Tumores associados à HNPCC tendem a ser pouco diferenciados e ricos em mucina.

EVOLUÇÃO e PROGNÓSTICO do CARCINOMA COLORRETAL:

Todos os tumores colorretais propagam-se tanto por extensão direta às estruturas vizinhas quanto por metástases à distância, através de vasos linfáticos e sanguíneos. Os locais mais comuns de disseminação metastática são os linfonodos regionais, fígado, pulmões e ossos, seguidos do peritônio, cérebro e outros. O prognóstico do carcinoma colorretal se baseia no grau de invasão da parede, na diferenciação do tumor e na presença ou não de metástases para os linfonodos e órgãos à distância. Atualmente o sistema mais utilizado é o de classificação e estadiamento tumor-lymfonodo-metástase (TNM) da American Joint Committee on Cancer (AJCC). O estadiamento só pode ser estabelecido após a ressecção da neoplasia e a determinação de sua extensão pela exploração cirúrgica e exame anatomopatológico.

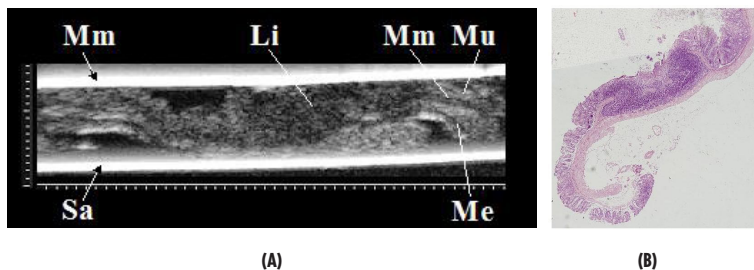
Quadro 2.3 – Biomicroscopia Ultrassônica (BMU)

A ultrassonografia de alta frequência consegue, para 100 MHz, profundidade de campo com 1,6mm e resoluções lateral e axial de 60 e 19µm, respectivamente. Portanto, aproximando-se da resolução oferecida por microscopia óptica e por isso sendo chamada de biomicroscopia ultrassônica (BMU).

Um equipamento de BMU (40MHz) foi desenvolvido no Laboratório de Ultrassom (LUS) do Programa de Engenharia Biomédica da COPPE/UFRJ chefiado pelo Prof. Dr. João Carlos Machado. Este equipamento é capaz de produzir quadros de imagem em tempo real, numa taxa de 2 quadros/segundo.

Uma das aplicações atuais deste sistema consiste na obtenção de imagens de cólon de camundongos para detectar a presença de lesões como tumores. A título de exemplo de resultados obtidos com este equipamento, é mostrado na Figura abaixo a imagem de BMU referente ao cólon de camundongo.

Na figura do quadro 2.3, identificamos uma imagem de BMU onde se observa as principais camadas do cólon: mucosa (hiperecoica; mais brilhante), seguida da muscular da mucosa (hipoecoica; pouco brilhante) e muscular externa (hipoecoica). Observa-se na imagem uma região com um linfoma (confirmada pela histologia) com característica hipoecoica, assim como a perda da organização morfológica da parede, sem a presença das pregas. O objetivo final dessa linha de pesquisa, que conta com a participação de professores do Instituto de Ciências Biomédicas, do Hospital Clementino Fraga Filho e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da UFRJ, é o desenvolvimento de um instrumento capaz de auxiliar o diagnóstico precoce de tumores no intestino.



(A) Imagem de BMU do cólon de camundongo contendo as camadas mucosa (Mu) hiperecoica, muscular da mucosa (Mm) hipoecoica, e muscular externa (Me) hipoecoica. A região central refere-se à presença de um linfoma (Li), hipoecoico. Os traços horizontais hiperecoicos, nas partes inferior e superior, referem-se à membrana de PVC e à superfície da placa de safira (Sa), respectivamente. (B) Histologia obtida através coloração com hematoxilina e eosina. (Créditos ao CNPq e FAPERJ pelo apoio financeiro ao projeto de desenvolvimento da instrumentação de BMU).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. *Anatomia humana sistêmica e segmentar*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007.

GARDNER, E.; GRAY, D. J.; O'RAHILLY, R. *Anatomia: Estudo regional do corpo*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*.144: 646-674, 2011.

- LIU, C.; CRAWFORD, J.M. O trato gastrointestinal. IN: ROBBINS & COTRAN. **Patologia – Bases patológicas das doenças**. Elsevier, 2005.
- MOORE, K. L.; DALLEY A. F. **Anatomia orientada para a clínica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- NOGUEIRA, A. M. M. F.; BARBOSA, A. J. A.; RASO, P. Tubo digestivo. Peritônio. IN: BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo-Patologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2006.
- WEINBERG, R. A. **A Biologia do câncer**. São Paulo: Artmed, 2008.
- WILLIAMS, P. L.; BANNISTER, L. H.; BERRY, M. M.; COLLINS, P.; DUSSEK, J. E.; FERGUSON, M. W. J. **Gray Anatomia 2**. 37 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

3

CAPÍTULO

ANATOMIA DAS GLÂNDULAS ANEXAS

Rodrigo Martinez
Marcio José Jamel
Giuliano Ancelmo Bento
Flávia Carvalho Alcantara Gomes

3.1 ANATOMIA DO FÍGADO

3.1.1 HISTÓRICO

Descrições rudimentares da anatomia hepática são encontradas já desde os babilônios, em 3000 a.C. De forma mais consistente, Herófilo (330-280 a.C.) e Galeno (130-200 d.C.) apresentaram descrições mais acuradas a respeito da anatomia topográfica desse órgão. Uma noção mais acurada da anatomia desse órgão, levando em conta detalhes da sua vascularização intraparenquimatosa, só

pôde, todavia, começar a ser obtida por volta do século XIX, com o uso de técnicas mais refinadas, como os estudos de corrosão, por Hugo Rex (1861-1936) e James Cantlie (1851-1926), quando então os conceitos de divisão desse órgão com base em seus limites externos puderam finalmente começar a ser questionados. Uma contribuição fundamental e definitiva para a melhor compreensão e segmentação do fígado foi finalmente dada por Claude Couinaud (1922-2008), que introduziu o conceito fundamental de anatomia segmentar do fígado (ver adiante), o qual é atualmente base para o planejamento da grande maioria das ressecções hepáticas cirúrgicas.

3.1.2 LOCALIZAÇÃO E RELAÇÕES ANATÔMICAS

O **fígado** é a maior glândula do corpo, pesando de 1200 a 1500g, de superfície lisa e cor castanho-avermelhada. Está localizado no quadrante superior direito do abdome, com formato piramidal, e está em posição discretamente oblíqua, tendo, assim, duas faces: uma anterossuperior, diretamente em contato com o diafragma e uma posteroinferior, diretamente em contato com as vísceras abdominais subjacentes. Analisando-se a partir dos limites externos, verifica-se que a face anterossuperior (diafragmática) apresenta-se dividida por um duplo folheto de peritônio que a une à parede anterior do abdome, o ligamento falciforme (**Figura 3.1**). Esse ligamento divide topograficamente a face diafragmática em lobos direito e esquerdo. A face visceral é demarcada, em sua porção central, pelo hilo hepático, região onde se localizam o ducto hepático comum, a **artéria hepática** e a **veia porta** (**Figura 3.1**), bem como os ramos principais de cada uma destas estruturas. Na correspondência topográfica do ligamento falciforme, na face visceral, encontramos, anteriormente, uma fissura de profundidade variável denominada fissura do ligamento redondo (de Rex). É uma depressão na borda hepática que se estende até a porção esquerda do hilo hepático, tendo sido causada pela passagem do ligamento redondo, um resquício embriológico da veia umbilical, que surge a partir do ramo esquerdo da **veia porta** e se fixa na parede anterior do abdome. Posteriormente ao hilo, tal fissura se continua com a fissura do ligamento venoso, que se estende do hilo até a veia hepática esquerda. A fissura do ligamento venoso contém em seu interior um feixe fibroso denominado ligamento venoso (de Arantius), resultante da obliteração do ducto venoso hepático, que comunica durante a vida fetal o ramo esquerdo da **veia porta** à veia hepática esquerda. A partir dessa fissura, também surge o ligamento hepatogástrico (omento menor), um duplo folheto de peritônio que liga a face visceral do **fígado** à pequena curvatura gástrica. A partir da porção direita do hilo hepático e com projeção anterior, fixada à face visceral, encontramos a vesícula biliar (**Figura 3.1**). A porção da glândula

compreendida entre essa estrutura à direita, a fissura do ligamento redondo à esquerda e o hilo hepático, posteriormente, denominamos lobo quadrado do **fígado**. Posteriormente à vesícula e ao hilo hepático, está a porção da veia cava que está em íntimo contato com a glândula. À esquerda da veia cava encontra-se o lobo caudado, que é delimitado à direita pela fissura do ligamento venoso e anteriormente pelo hilo hepático. A projeção de tecido hepático que se estende entre a veia cava e a **veia porta** é denominada processo caudado¹.

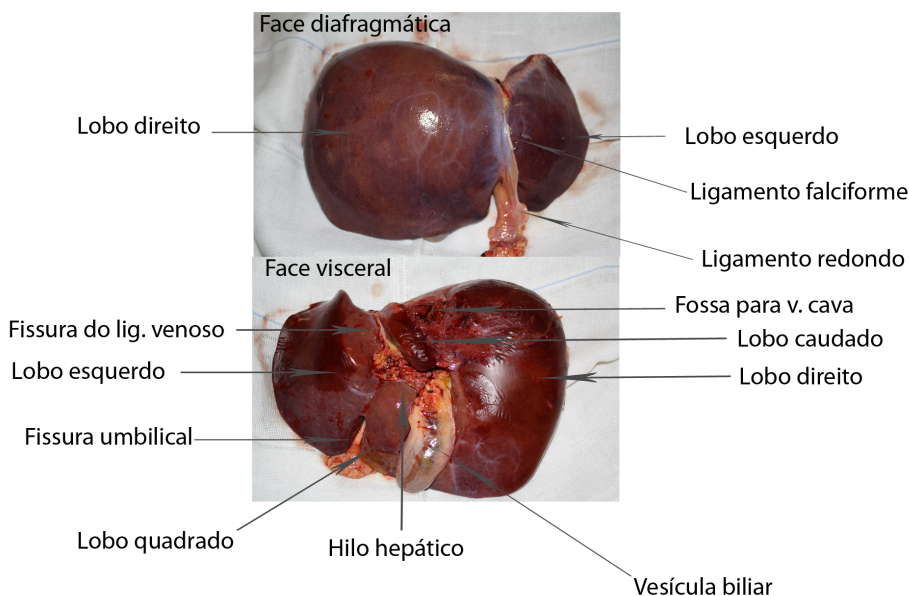


Figura 3.1 – Anatomia de superfície do fígado.

O **fígado** é fixado ao diafragma por estruturas ligamentares formadas por folhetos peritoneais que correspondem a pontos de união entre o peritônio visceral que recobre esse órgão e o peritônio parietal que recobre as paredes abdominais (**Figura 3.2**). Sendo assim, lateralmente, fixando as bordas posterossuperiores de cada lobo hepático encontramos os ligamentos coronários, os quais se unem nos seus extremos mais laterais originando os ligamentos triangulares e, anteriormente sobre a face diafragmática, originando o ligamento falciforme. A conformação desses ligamentos determina que haja uma área do **fígado** não recoberta por peritônio, denominada assim de área nua, a qual corresponde à porção posteroinferior do **fígado**, próxima à veia cava, bem como às bordas posterossuperiores compreendidas entre os folhetos dos ligamentos coronários. De forma análoga, a região sobre a qual a vesícula repousa e o próprio hilo hepático são também desprovidos de peritônio.

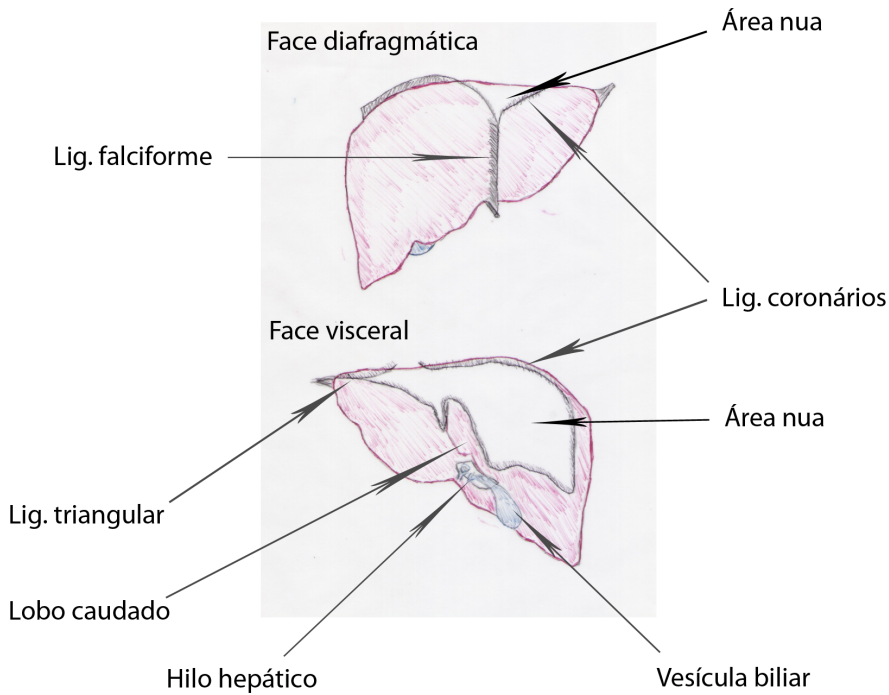


Figura 3.2 – Os ligamentos do fígado.

As relações anatômicas principais do **fígado** são superoanteriormente com o diafragma, inferiormente com o estômago, o duodeno, o omento menor, a vesícula biliar, a flexura cólica direita e a glândula suprarrenal direita.

3.1.3 VASCULARIZAÇÃO

A vascularização arterial do **fígado** se dá pela **artéria hepática** própria, ordinariamente definida como a continuação da **artéria hepática** comum, após esta última emitir a artéria gastroduodenal. A **artéria hepática** comum possui trajeto cranial no interior do ligamento hepatoduodenal e à distância variável do hilo hepático ela se divide em ramos direito e esquerdo (**Figura 3.3**). Posteriormente, um desses ramos, emite a **artéria hepática** média, que possui papel fundamental na vascularização do segmento IV do **fígado** (ver **anatomia** segmentar adiante). Muito importante é o conhecimento das variações nas origens das artérias hepáticas, devendo-se em especial atentar para duas variações anatômicas que, se somadas, estão em mais de 30% dos indivíduos: a **artéria hepática** esquerda pode emergir

alternativamente a partir da artéria gástrica esquerda, ocasião na qual ela transita no interior do ligamento hepatogástrico e, então, penetra o parênquima hepático em algum ponto ao longo da fissura do ligamento venoso. Da mesma forma, a **artéria hepática** direita pode surgir como um ramo direto da artéria mesentérica superior e, então, atravessar o ligamento hepatoduodenal em posição posterior à via biliar principal. Após penetrarem o hilo hepático, esses vasos são objeto de divisões intra-hepáticas que seguem padrão semelhante ao da divisão da árvore biliar, como descreveremos adiante.

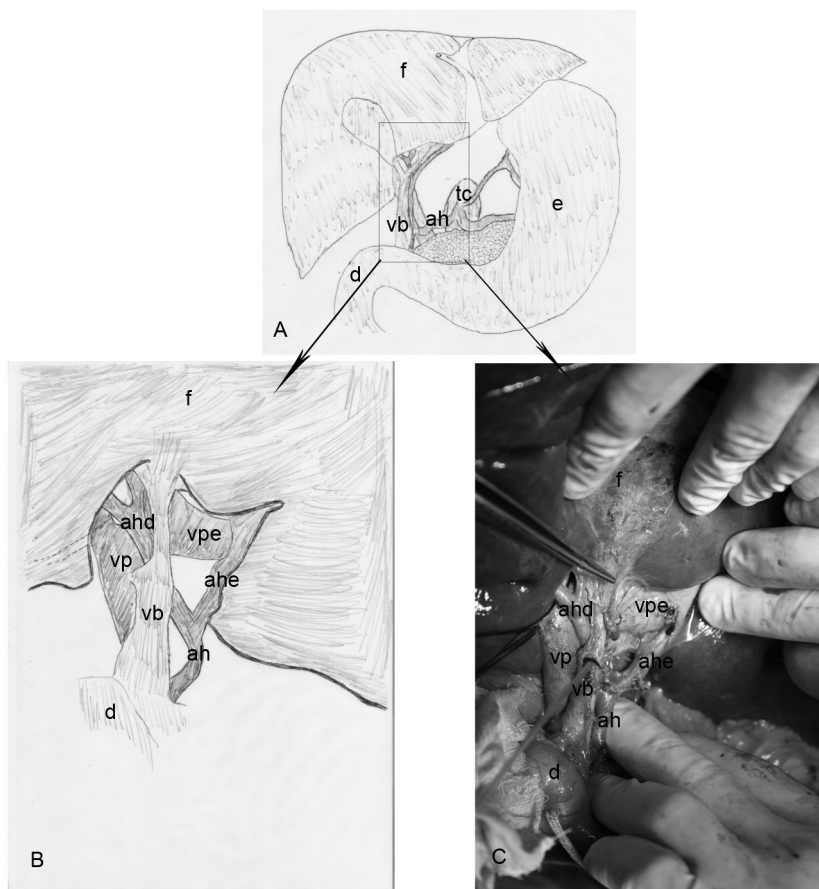


Figura 3.3 – Representação fotográfica (C) e esquema (B) do ligamento hepatoduodenal, evidenciando as suas estruturas mais relevantes. A: Esquema geral. f: fígado; d: duodeno; e: estômago; vb: via biliar; vp: veia porta; vpe: ramo esquerdo da veia porta; vpd: ramo direito da veia porta; ah: artéria hepática; ahd: artéria hepática direita; ahe: artéria hepática esquerda; tc: tronco celíaco.

3.1.4 O SISTEMA PORTA

A outra via de entrada do sangue no parênquima hepático, responsável por 75% do fluxo sanguíneo desse órgão é pelo sistema porta. A **veia porta** é formada a partir da união entre as veias mesentérica superior e esplênica, emergindo posterior ao colo pancreático e, então transitando pelo ligamento hepatoduodenal em posição posterior e à direita da **artéria hepática** própria (**Figura 3.3**). Na topografia do hilo hepático, essa veia se bifurca em ramos direito e esquerdo, sendo esse último com trajeto mais horizontal e longo do que o primeiro. O ramo direito já muito precocemente penetra o parênquima hepático e origina dois ramos, um anteromedial e outro posterolateral. Em pelo menos 10% dos indivíduos, verifica-se mesmo a ausência do ramo direito, configurando-se assim uma **veia porta** que é trifurcada. O ramo esquerdo apresenta longo trajeto horizontal e extra-hepático até a topografia da fissura do ligamento redondo, quando então se curva anterosuperiormente apresentando trajeto no interior dessa fissura e terminando, enfim, no ligamento redondo. Durante o curso na fissura umbilical esse ramo portal emite distintos vasos para os diferentes segmentos hepáticos vizinhos (ver **anatomia** segmentar adiante). A terceira estrutura do hilo hepático é o ducto hepático comum, bem como os seus respectivos ramos, direito e esquerdo. O ducto hepático comum encontra-se anterior e à direita em relação à artéria e à **veia porta**. À distância variável a partir da união dos ductos hepáticos, o ducto hepático comum se une ao ducto cístico, originando o colédoco.

3.1.5 DRENAGEM VENOSA E LINFÁTICA

A drenagem venosa do **fígado** se dá por meio das veias hepáticas que surgem no interior do parênquima, destacando-se três veias de maior calibre: direita, média e esquerda (**Figura 3.4**). Essas três veias ultimamente drenam para a veia cava retro-hepática na sua porção mais superior, sendo que a veia hepática esquerda e a média mais comumente unem-se em tronco único. O sistema descrito é responsável pela drenagem de todo o **fígado**, à exceção do lobo caudado, que possui drenagem por diversos pequenos ramos que deságuam diretamente na veia cava. A drenagem linfática se dá inicialmente para linfonodos localizados no ligamento hepatoduodenal, incluindo-se alguns retrocoledocianos e ao longo da **artéria hepática**. Embora o sítio final de drenagem desses linfonodos seja para os linfonodos celíacos, há grande intercomunicação dessa drenagem com os linfonodos pancreaticoduodenais posteriores.

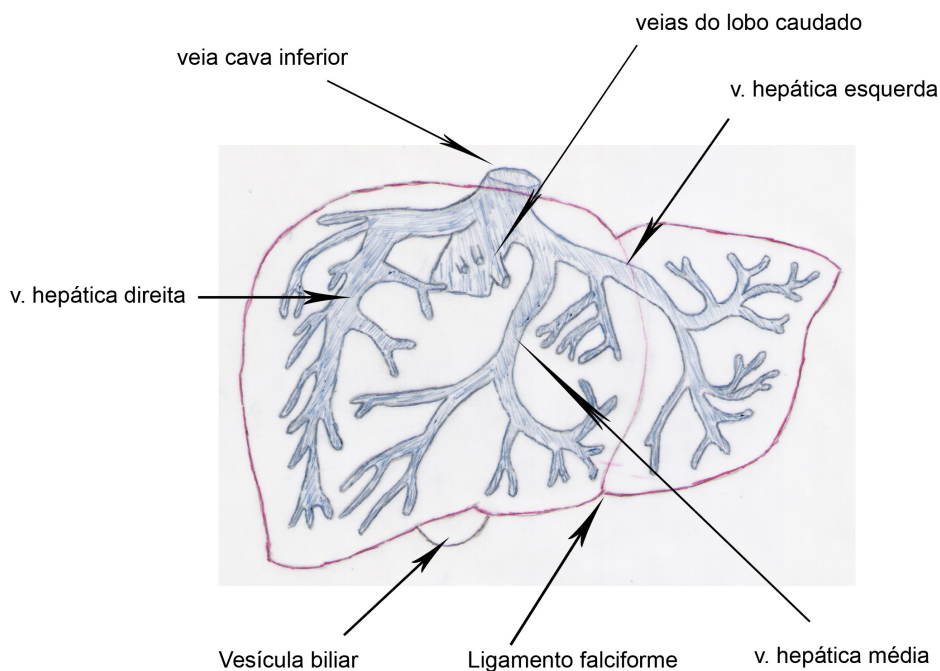


Figura 3.4 – Drenagem venosa do fígado.

3.1.6 INERVAÇÃO

A inervação se dá majoritariamente por meio do plexo hepático, derivado do plexo celíaco. Há também contribuição via ramos hepáticos do vago, os quais são majoritariamente derivados do vago anterior.

3.1.7 SEGMENTAÇÃO HEPÁTICA

Embora as descrições mais clássicas da **anatomia** hepática sejam baseadas na **anatomia** de superfície desse órgão, do ponto de vista cirúrgico, a **anatomia** mais relevante é aquela relacionada à distribuição intra-hepática dos vasos. Sendo assim, a partir de estudos de injeção de resinas nos vasos hepáticos, concluiu-se que o **fígado** pode ser subdividido em nove segmentos com vascularização e drenagem biliares independentes (**Figura 3.5**). Tal subdivisão possui importante relevância cirúrgica, pois é a partir do seu conhecimento que se permite ressecar porções desse órgão sem provocar o comprometimento do seu restante². Sendo assim, a seg-

mentação hepática é iniciada a partir da divisão em dois hemifígados, um direito e outro esquerdo. Tal divisão é feita por meio de uma linha iniciada posteriormente na veia cava e, anteriormente, na fossa da vesícula biliar. Essa linha, denominada cisura lobar ou, simplesmente, linha de Cantlie, tem trajeto correspondente ao da veia hepática média e atravessa também a bifurcação portal principal. O hemifígado esquerdo, por sua vez, pode ser subdividido por uma outra linha com trajeto igual ao ligamento falciforme, sendo esta denominada cisura segmentar esquerda. Tendo este trajeto semelhante ao da veia hepática esquerda, termina por subdividir o hemifígado esquerdo em dois setores: um lateral esquerdo e um medial esquerdo. O hemifígado direito é subdividido pela cisura segmentar direita, uma linha traçada anteriormente a partir do ponto médio entre a cisura lobar e a borda látero-posterior direita do fígado cujo trajeto corresponde ao da veia hepática direita, subdividindo o hemifígado direito em um setor anteromedial e outro posterolateral direitos. Finalmente, uma linha horizontal atravessando o hilo hepático subdivide cada um dos setores em oito segmentos, enumerados de II a VIII, sendo o segmento IV subdividido em segmentos IVa e IVb. O segmento I corresponde ao lobo caudado.

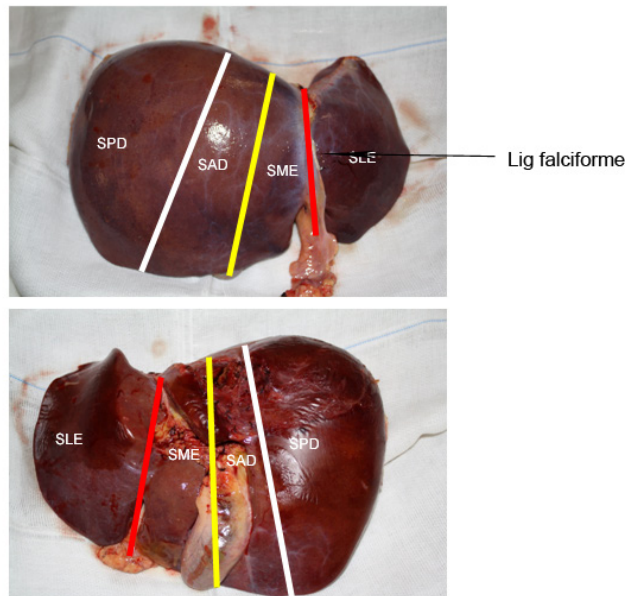


Figura 3.5 – A segmentação hepática. Linha amarela: cisura lobar. Linha branca: cisura segmentar direita. Linha vermelha: cisura segmentar esquerda. SPD: setor posterior direito. SAD: setor anterior direito. SME: setor medial esquerdo. SLE: setor lateral esquerdo.

3.1.8 AS VIAS BILIARES E A VESÍCULA BILIAR

O sistema ductal intra-hepático origina-se a partir dos canalículos formados entre os hepatócitos, que confluem até originarem ductos de maior calibre. De maneira geral, cada segmento hepático origina um ducto biliar próprio, e os ductos de dois segmentos que correspondem a um setor unem-se originando um ducto comum. O **hemifigado** direito apresenta, assim, dois grandes ramos biliares: um anteromedial e outro posterolateral. O **hemifigado** esquerdo apresenta dois ramos, sendo um deles formado a partir da confluência dos ductos dos segmentos II e III e outro correspondente ao segmento IV. De modo mais frequente, os ramos descritos se unem par a par originando um ducto hepático direito, mais curto e de trajeto mais vertical, e um ducto hepático esquerdo, de trajeto mais horizontal e longo, e ambos os ductos se unem na topografia do hilo hepático. Há, todavia, grande variação na conformação da via biliar, podendo-se a título de exemplo, o ducto correspondente ao setor anteromedial drenar para o ducto hepático esquerdo. O lobo caudado, por sua vez, apresenta drenagem biliar independente por meio de outros ramos que drenam diretamente para os ductos hepáticos direito, esquerdo e comum. A união dos ductos biliares maiores, em especial dos ductos correspondentes aos segmentos II e III e a dos ductos direito e esquerdo, é envolvida por uma bainha espessa de tecido conjuntivo, originando as placas umbilical e hilar, respectivamente, localizadas na porção mais posterior da fossa umbilical e do hilo hepático. O ducto hepático comum, uma vez formado, apresenta trajeto descendente ao longo do ligamento hepatoduodenal, estando neste em localização mais à direita e anterior em relação à **artéria hepática** própria e a **veia porta** (**Figura 3.3**). À distância variável do hilo, une-se ao ducto cístico quando então recebe a denominação de ducto colédoco (**Figura 3.6**). O ducto colédoco, por sua vez, cruza posteriormente a primeira porção do duodeno e a cabeça do **pâncreas**, tendo eventualmente curso variável no interior do parênquima pancreático. Posteriormente, une-se ao ducto pancreático principal, quando então ambos desembocam na segunda porção do duodeno. A vascularização das vias biliares é derivada, na sua porção mais superior, de ramos das artérias hepática direita e comum e da artéria cística. A porção inferior é vascularizada essencialmente pelos ramos da artéria gastroduodenal, com especial destaque para a artéria retroduodenal e as cadeias pancreatoduodenais. Todos esses vasos contribuem para a formação de um plexo ao redor do colédoco e um número variável de artérias com trajeto longitudinal, em especial sobre as paredes laterais da via biliar principal.

A vesícula biliar, por sua vez, é uma estrutura de formato piriforme localizada em íntima relação com a superfície visceral, à direita do lobo quadrado. É dividida anatomicamente em fundo, corpo e colo. O fundo é o seu alargamento

mais distal, sendo a única porção visível a partir da face diafragmática. O corpo corresponde à maior parte da glândula, de tamanho variável e formato aproximadamente cilíndrico. O colo corresponde ao afilamento que surge a partir do corpo e que emite por sua vez o ducto cístico. A vesícula apresenta duas faces: a que está em contato com o **fígado** é desprovida de peritônio e faz uma impressão sobre a face visceral deste órgão. A face visceral é recoberta pelo peritônio e apresenta aspecto brilhoso.

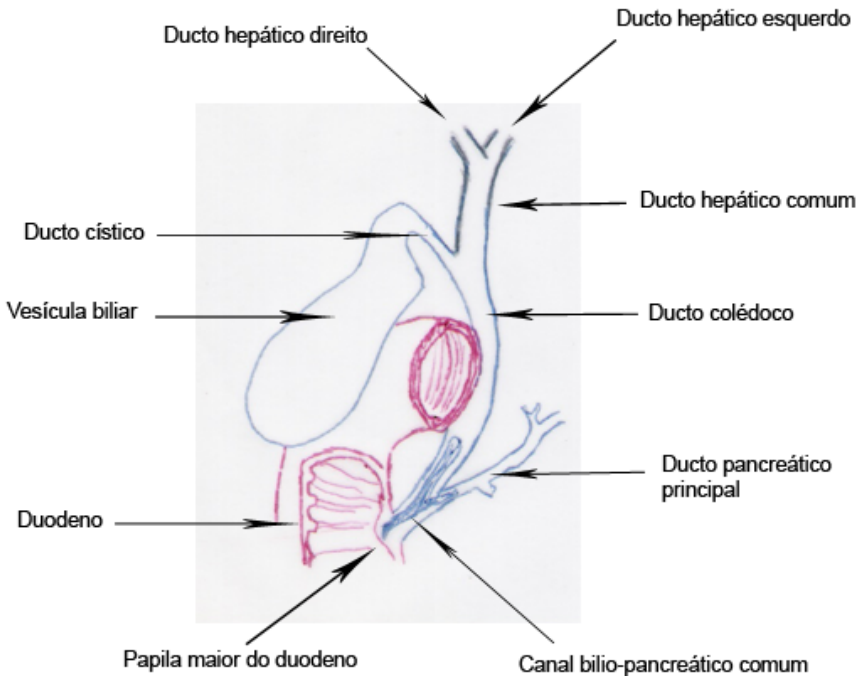


Figura 3.6 – Anatomia das vias biliares extra-hepáticas.

3.2 ANATOMIA DO PÂNCREAS

3.2.1 HISTÓRICO

A primeira referência a essa glândula abdominal é muito antiga, sendo mencionada pela primeira vez por Erístratos (310-250 a.C.). Em 1642, Wirsung (1589-1643)³ descreveu o ducto pancreático principal, que leva o seu nome,

estabelecendo a natureza glandular do órgão. Em 1685, Bidloo (1669-1713) foi o primeiro a observar a junção dos ductos biliar e pancreático, bem como a sua projeção para dentro da luz duodenal. Tais acidentes anatômicos foram, posteriormente, descritos e consagrados por Vater (1684-1751), em 1720. Em 1889, de forma quase acidental, Mering (1849-1908) e Minkowski (1858-1931) observam que cães pancreatectomizados tornavam-se diabéticos. Esses autores atribuíram esse evento à alguma substância produzida pelo **pâncreas** que controlava a glicose sanguínea, fato este subsequente à descoberta de Langerhans (1847-1888), que acreditava ser do tecido insular a fonte desta substância. Coube a De Meyer, em 1909, denominar esse hipotético hormônio como insulina, sendo isolada posteriormente, em 1922, por Banting (1891-1941) e Best (1899-1978)⁴.

3.2.2 LOCALIZAÇÃO E RELAÇÕES ANATÔMICAS

Nenhum órgão no corpo humano é circundado tão intimamente por tantas outras entidades anatômicas como o **pâncreas**, estando o órgão diretamente relacionado ao duodeno, estômago, baço, rim esquerdo, cólon transverso, jejuno e ureter direito.

Localiza-se posteriormente ao estômago, com íntima relação com arco duodenal em sua porção mais proximal, deslocando-se posteriormente em um trajeto ascendente que varia entre 15 e 25 cm, até se aproximar do pedículo (ou hilo) esplênico. É descrito como tendo cinco partes: cabeça, colo, corpo, cauda e processo uncinado (**Figura 3.7**).

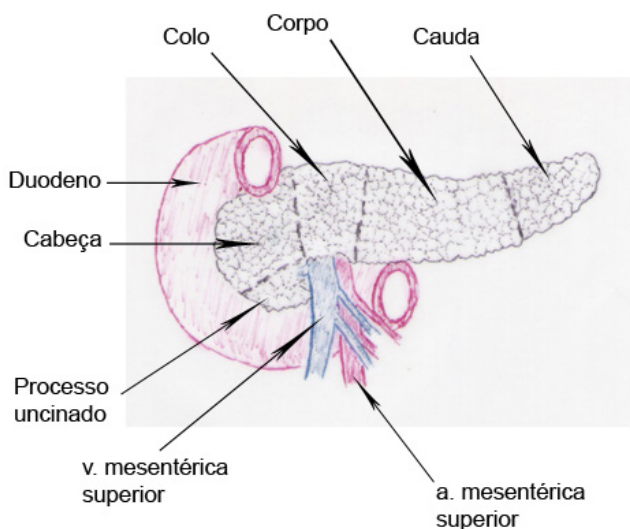


Figura 3.7 – Divisão anatômica do pâncreas.

A cabeça é achatada com uma porção anterior e outra posterior. A primeira localiza-se adjacente ao piloro e colon transversos e a segunda fica próxima ao hilo e à borda renal direita. A arcada vascular pancreatoduodenal anterior é paralela à curvatura duodenal e está relacionada com a superfície pancreática. A porção distal do colédoco pode estar localizada atrás da cabeça pancreática em um sulco (15%) ou embutida no tecido pancreático (85%).

O processo uncinado é um pequeno prolongamento, de tamanho variado, em forma de gancho, que se projeta da porção inferior da cabeça, localizado entre a veia cava e aorta, recobrendo os vasos mesentéricos (**Figura 3.7**). Um processo uncinado bem desenvolvido provavelmente estará associado a uma cabeça pancreática menor, representando sempre um desafio à ressecção cirúrgica do órgão.

O colo do **pâncreas** tem 1,5 a 2,0 cm de comprimento e é recoberto, anteriormente, pelo piloro. Seu limite à direita é a altura da origem da artéria pancreatoduodenal anterior, ramo da artéria gastroduodenal e à esquerda possui um limite impreciso. Posteriormente ao colo, observamos a formação da **veia porta** a partir da confluência da veia esplênica e mesentérica superior. Normalmente a partir desses vasos não emergem ramos vasculares anteriores para o parênquima pancreático (**Figura 3.7**).

O corpo do **pâncreas** é recoberto pela dupla camada de peritônio da bursa epiploica, separando-o do estômago, relacionando-se também com o mesocólon transversos, que se divide em dois folhetos, o anterior, cobrindo superiormente o **pâncreas** e o posterior que se dirige posteriormente ao órgão. A artéria cólica média emerge por de baixo do **pâncreas** e dirige-se entre os dois folhetos. Posteriormente, o corpo está relacionado com a aorta a origem da artéria mesentérica superior, pilar esquerdo, rim esquerdo e seus vasos, bem como a glândula suprarrenal esquerda, sua veia e ramos da veia esplênica, que se desloca margeando toda a borda do corpo do **pâncreas**.

A cauda do **pâncreas** é relativamente móvel, normalmente atinge o hilo esplênico, estando contida entre as duas camadas do ligamento esplenorrenal.

Busnardo⁵ dividiu o **pâncreas** em duas partes anatomocirúrgicas para um melhor entendimento cirúrgico, o segmento direito (céfalocervical) e um segmento esquerdo (corpocaudal).

3.2.3 DUCTOS PANCREÁTICOS

O ducto pancreático principal ou de Wirsung começa na cauda, prolongando-se em direção à cabeça do **pâncreas** em um trajeto mais posterior; a meio caminho entre as bordas superior e inferior do órgão, o ducto principal cruza a coluna entre a 12^a vértebra torácica e a segunda lombar (**Figura 3.8**). Há em torno de 15 a 20 tributárias principais, superiores e inferiores, que normalmente se alternam em um ângulo de 90 graus.

Ao alcançar a cabeça do órgão, o ducto se estende horizontalmente até alcançar o ducto colédoco formando a papila maior, penetrando na parede duodenal (Figura 3.6).

Existe ainda a possibilidade anatômica de um ducto acessório ou de Santorini³, que drenará a porção anterossuperior da cabeça, quer para o duodeno (papila menor) quer para o próprio ducto principal (Figura 3.8).

A Ampola de Vater consiste em uma dilatação do canal biliopancreático comum adjacente à papila e abaixo da junção dos ductos. Sendo assim, uma parcela dos indivíduos possui um septo que se estende até o orifício duodenal, acarretando assim na ausência de ampola. Vários esfíncteres, constituídos de fibras lisas musculares circundam a parte intramural do colédoco, ducto de Wirsung e ampola, caracterizando o complexo esfinteriano de Boyden.⁶

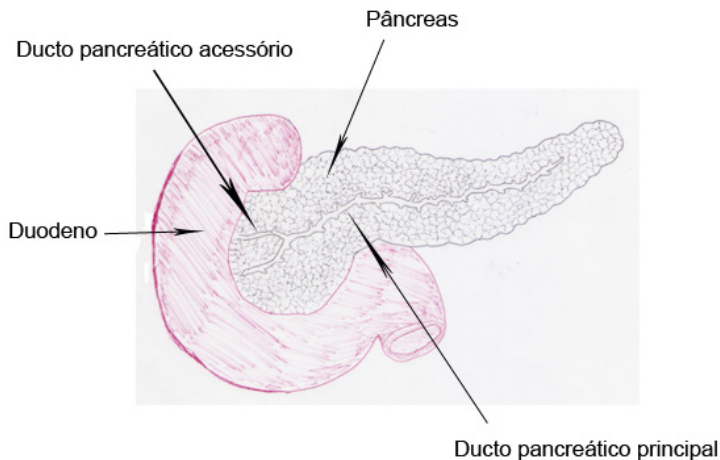


Figura 3.8 – Sistema ductal pancreático.

3.2.4 VASCULARIZAÇÃO

O sangue chega ao pâncreas tanto a partir do troco celíaco quanto da artéria mesentérica superior (Figura 3.9). A cabeça e o arco duodenal são irrigados por duas arcadas pancreaticoduodenais, formadas em pares anteriores e posteriores. A arcada superior é proveniente da artéria gastroduodenal e a arcada inferior oriunda da mesentérica superior. Corpo e cauda são irrigados pela artéria pancreática dorsal, ramo da artéria esplênica, que também emite ramos segmentares para a vascularização do pâncreas (artérias pancreáticas transversas)⁷.

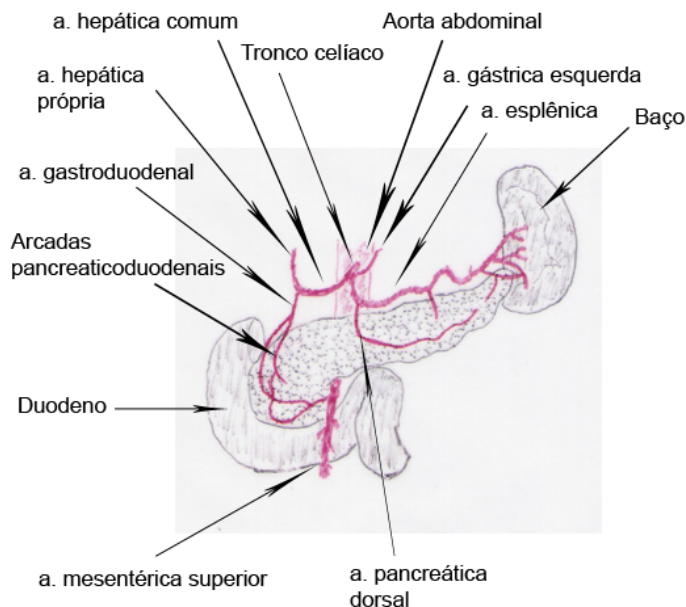


Figura 3.9 – Vascularização arterial do pâncreas.

3.2.5 DRENAGEM VENOSA E LINFÁTICA

A drenagem venosa do **pâncreas**, normalmente, é feita por via de ramos que acompanham paralelamente e superficialmente as artérias, que confluem para as veias mesentéricas superiores e inferiores, bem como a veia esplênica até o sistema portal.

A drenagem linfática é centrífuga para grupos centrais de gânglios a partir de uma rica rede perilobular interanastomótica, que se dirige através de canais localizados nos espaços interlobares, acompanhando os ramos arteriais e venosos; finalmente, esses canais irão drenar para cinco troncos coletores principais e seus respectivos gânglios linfáticos, que são denominados como gânglios superiores, inferiores, anteriores, posteriores e esplênicos⁸.

3.2.6 INERVAÇÃO

A inervação do **pâncreas** se processa por via de ramos simpáticos autônomos dos nervos esplâncnicos e ramos parassimpáticos através do nervo vago.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. STRASBERG, S. M. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. **Journal Hepatobiliary Pancreat. Surg.** 12: 351-355, 2005.
2. SKANDALAKIS, L. J.; ROWE, J. S.; GRAY, S. W.; SKANDALAKIS, J. E. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. **Surg. Clin. North Am.** 73(4): 661-697, 1993.
3. BANTING, F. C.; BEST, C. H. The internal secretion of the pancreas. **J. Lab. Clin. Med.** 7-251, 1922.
4. BUSNARDO, A. C.; DIDIO, L. J.; THOMFORD, N. R. Anatomicosurgical segments of the human pancreas. **Surg. Radiol. Anat.** 10: 77-82, 1988.
5. BOYDEN, E. A. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. **Surg. Gynecol. Obstet.** 104-641, 1950.
6. MICHELS, N. A. **Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs.** Philadelphia: JB Lippincott. 1955.
7. PISSAS, A. Clinical and surgical anatomy studies of the lymphatic circulation of the pancreas. **Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.** 145: 351-6, 1990.

Quadro 3.1 – Os transplantes de fígado e de pâncreas

Para algumas doenças em que a função de um determinado órgão está severamente prejudicada, a alternativa viável é a substituição desse órgão por outro proveniente de um doador. Essa modalidade terapêutica é denominada transplante. Na maior parte das vezes, o doador é um paciente vítima de morte encefálica, no qual os órgãos abdominais continuam com funcionamento normal, e manutenção da circulação sanguínea. Alternativamente, o doador é uma pessoa viva que se submete a esse procedimento com o objetivo de salvar a vida do paciente, nessas condições, apenas uma parte do órgão é doada.

O transplante de fígado é realizado com sucesso em humanos desde 1963 sendo uma modalidade de tratamento já bem estabelecida para uma série de doenças em que se configura a falência extrema do funcionamento do órgão, especialmente nos casos de cirrose hepática. Para se realizar o transplante hepático, o fígado do paciente é totalmente removido, o que só pode ser realizado a partir da ligadura e secção de todas as estruturas do hilo hepático e pela liberação do fígado da veia cava, com secção de todas as veias hepáticas, além, obviamente, da secção de todos os seus ligamentos. Posteriormente, o fígado proveniente do doador é implantado. De uma forma geral, quando o fígado é proveniente de um doador com morte encefálica, retira-se na sua totalidade o órgão do doador, junto com a veia cava e as estruturas do hilo hepático. Sendo assim, o óstio superior da veia cava do fígado doado é suturado aos óstios das veias hepáticas da veia cava do receptor, simulando uma "mochila". De forma alternativa: 1) o fígado do receptor pode ser removido junto com o segmento de veia cava ao qual ele está intimamente relacionado e a veia cava do doador ser colocada de forma interposta entre os dois segmentos remanescentes de veia cava do receptor; ou: 2) a veia cava do doador pode ser anastomosada látero-lateralmente com a do receptor. Em todos os casos as estruturas hilares são também ressuturadas da seguinte forma: A veia porta e o colédoco do receptor são unidos às estruturas correspondentes do fígado do doador de forma término-terminal. As estruturas arteriais são as mais difíceis e problemáticas de se unir, optando-se assim pela união dos pontos dos sistemas arteriais onde o seu diâmetro é maior. Desta forma, um segmento da aorta do doador é unido diretamente ao ponto de bifurcação da artéria hepática comum em artéria hepática própria e gastroduodenal do receptor ou à bifurcação da artéria hepática própria. Dessa forma, uma união de maior diâmetro e fácil de se unir é obtida.

O transplante de pâncreas é uma modalidade terapêutica bastante útil em doenças como o diabetes mellitus tipo I, tendo como objetivo principal o reestabelecimento da função endócrina pancreática. Para a sua realização, não é necessário remover-se a glândula do receptor. Pelo contrário, o implante do órgão doado é feito nos vasos ilíacos do receptor (Figura 3.11B). Sendo assim, o sistema venoso é reestabelecido a partir de uma união entre a veia porta do pâncreas doado e a veia ilíaca do receptor (Figura 3.11B). O sistema arterial deve, inicialmente, ser reconstruído a partir da união entre um segmento da artéria mesentérica superior e a artéria esplênica do pâncreas doado, os quais são unidos a alguma artéria obtida do doador que tenha a configuração em "Y", tendo como modelo principal a bifurcação das artérias ilíacas comuns (Figura 3.11A). Após essa união, o sistema é suturado à artéria ilíaca do receptor. Como citado previamente, a função que se deseja reestabelecer é a endócrina. Por isso, a drenagem das secreções pancreáticas pode ser feita a partir da sutura do duodeno do doador (que não é separado do pâncreas pela intimidade anatômica entre as duas estruturas) a algum segmento intestinal do receptor ou, alternativamente, à bexiga do receptor (Figura 3.11B), sendo as secreções pancreáticas, nesse caso, eliminadas na urina.

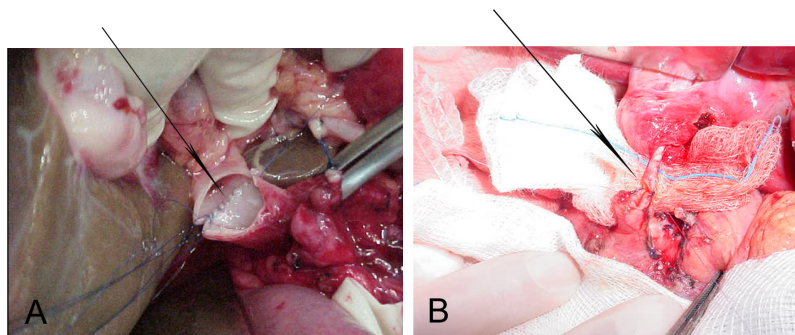


Figura 3.10 – A reconstrução dos fluxos portal (A) e biliar (B) no transplante hepático é realizada por meio de anastomoses término-terminais.

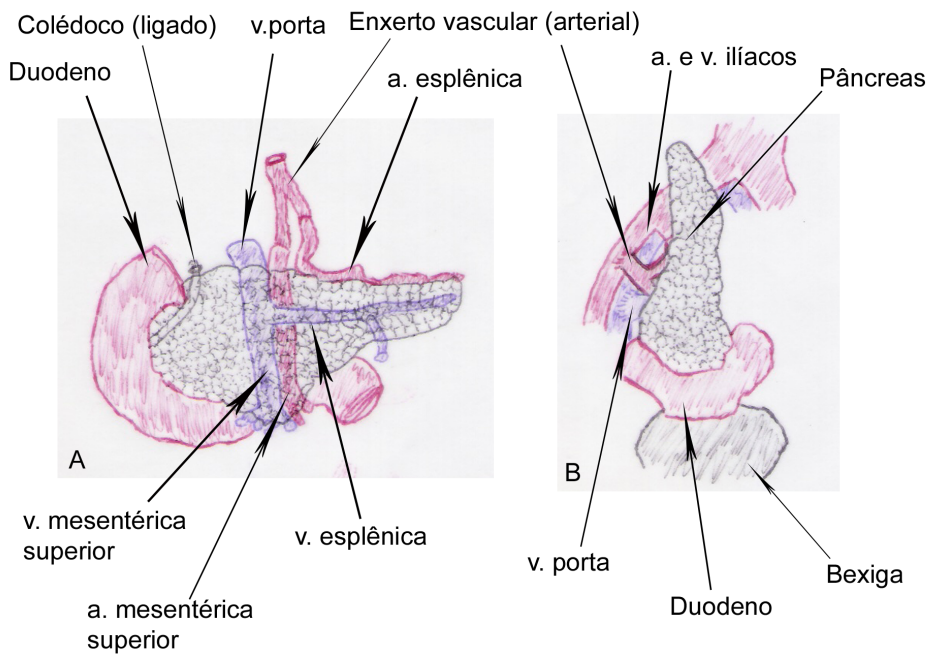


Figura 3.11 – Esquema evidenciando o enxerto de transplante pancreático (A), bem como a forma habitual de sua implantação nos vasos ilíacos do receptor (B).

Quadro 3.2 – As hepatectomias

O tratamento de diversas condições patológicas como tumores e infecções hepáticas está associado à remoção de quantidades variáveis do órgão (cirurgias denominadas de hepatectomias). Para isso, o cirurgião deve ter um conhecimento bastante profundo da anatomia hepática bem como de sua segmentação. De uma forma geral, a remoção de uma parte do tecido hepático deve ser feita de maneira que o funcionamento do restante do órgão não fique comprometido e preservando ao máximo a circulação sanguínea. Sendo assim, a primeira etapa de uma hepatectomia é se liberar os ligamentos daquele segmento de fígado que se pretende ressecar a partir da sua secção. Após isso, os vasos arteriais e portais que vascularizam o segmento de fígado a se ressecar devem ser ligados, o que pode ser feito a partir da dissecação das estruturas hilares ou pela sua abordagem direta sobre o parênquima hepático (Figura 3.12A). Após isso, o efluxo de sangue é também bloqueado a partir da ligadura de uma das veias hepáticas (Figura 3.12B), verificando-se assim a isquemia do parênquima hepático (Figura 3.12C). Finalmente, o parênquima hepático é transecionado com a ligadura dos pequenos ramos localizados no seu interior (Figura 3.12D). De uma forma geral, indivíduos que possuem fígados saudáveis podem ter até 80% de seu parênquima ressecado, desde que o fígado remanescente tenha o seu influxo e efluxo sanguíneos e drenagem biliar preservados. Para isso, um respeito à segmentação hepática é preconizado.

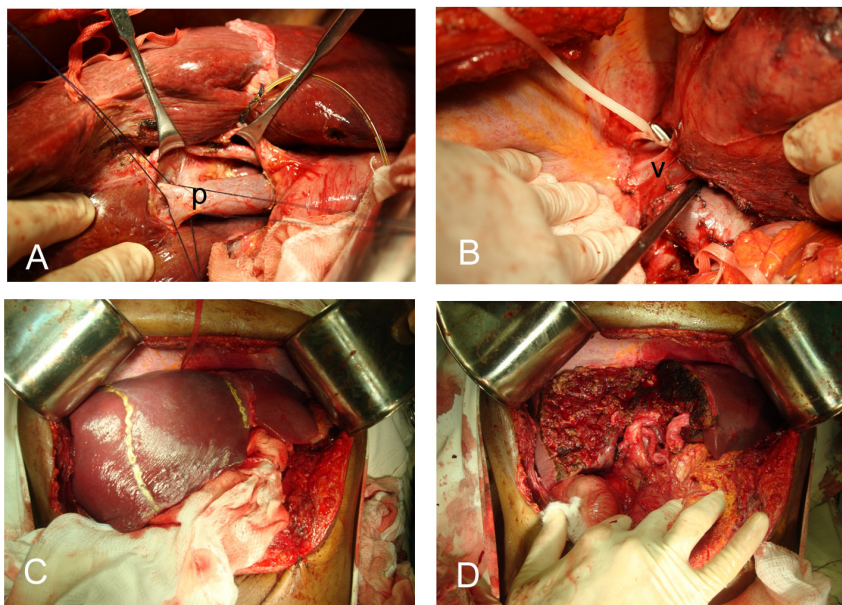


Figura 3.12 – Etapas das hepatectomias. A: Ligadura dos ramos portais (p). B: Ligadura da veia hepática direita (v). C: Isquemia dos segmentos hepáticos que se deseja ressecar. D: Aspecto final após a transecção do parênquima.

4

CAPÍTULO

IMAGEM DO TUBO DIGESTIVO E GLÂNDULAS ANEXAS

Jesus Irajacy F. da Costa

Os métodos de diagnóstico por imagem se desenvolvem rapidamente nas últimas décadas graças aos avanços tecnológicos. Notam-se não somente um crescente aumento no número, mas também um aperfeiçoamento nos recursos de imagem no diagnóstico clínico, colocando-se como um dos principais instrumentos orientadores da conduta médica moderna. Comentaremos, neste capítulo, os métodos de diagnóstico por imagem de maior aplicabilidade na Medicina atual, como cada exame forma a própria imagem com particularidades técnicas e físicas, bem como devemos interpretá-los à luz dos conhecimentos da Anatomia Humana.

Destacamos, portanto, os seguintes métodos de diagnóstico por imagem: radiografia, ultrassonografia (Ecografia), tomografia computadorizada e ressonância magnética.

4.1 RADIOGRAFIA CONVENCIONAL

A Radiologia diagnóstica deu o primeiro e grande passo com as experiências de Wilhelm Roentgen ao produzir a primeira imagem radiográfica, documentando a partir daí as diversas densidades do corpo humano, inclusive as artefatuais, como a metálica, representada pelo anel da mão de sua esposa na radiografia inaugural. Para o feitiço das imagens, o Físico alemão utilizou um tubo a vácuo, onde o feixe de raios-x era produzido pelo impacto de uma nuvem de elétrons, formada por um filamento metálico aquecido, contra uma placa de tungstênio (anodo). A quantidade de irradiação era muito pequena em relação ao calor produzido, mas o suficiente para penetrar qualquer segmento do corpo humano e defini-lo por via de uma película de emulsão de prata (filme radiográfico) inserida em cassete (chassi), protegida, portanto, da luz ambiente. Com os avanços, as imagens foram sendo reproduzidas com maior praticidade e melhor definição pela radiografia computadorizada (sistema CR) e radiografia digital (sistema DR), em que a imagem digital pode ser transferida, aperfeiçoada e analisada por meio do sistema computadorizado de arquivamento e comunicação de figuras (PACS), podendo, assim, dispensar o filme.

Existem quatro densidades básicas naturais no organismo humano que proporcionam um razoável contraste entre as estruturas, permitindo desta forma a definição dos contornos e uma melhor individualização entre os elementos do corpo por meio de radiografias (**Figura 4.1**). Por ordem crescente de densidade ou de atenuação dos raios-X seguem-se:

- 1) densidade aérea (gasosa);
- 2) densidade gordurosa;
- 3) densidade aquosa (líquida e de partes moles);
- 4) densidade cálcica (óssea).



Figura 4.1 – Radiografia de tórax em PA, representando as diversas densidades básicas em ordem crescente: ar (pulmões); gordura (tecido subcutâneo nas axilas); aquosa (coração, vasos, diafragma, músculos) e cálcica (clavículas, arcos costais).

A densidade metálica pode ser identificada nas condições de uso de meios de contraste, em corpos estranhos, órteses, próteses, fios e cliques metálicos cirúrgicos.

A terminologia empregada em radiografias deve ser bem utilizada. Sugerimos sempre a utilização dos termos: opacidades, densidades de partes moles, aquosa, cálcica ou metálica; lesão (imagem) radiopaca (hipotransparente) ou radiolucida (hipertransparente), evitando-se as denominações inadequadas: preto, branco, cinza, escuro, mancha e outras desse gênero. Vejamos algumas imagens radiográficas e suas respectivas representações anatômicas (**Figura 4.2B**).



Figura 4.2 – Alças intestinais delgadas distendidas com gás. Típico preguiado mucoso.

Podemos também utilizar os meios de contraste, geralmente à base de bário (no sistema gastrointestinal) ou iodo (em sistemas canaliculares – vasos sanguíneos, linfáticos e vias biliares) (Figuras 4.3A e 4.3B). Para a realização da maioria dos exames contrastados, podemos utilizar o método fluoroscópico em que os órgãos ocos, seu peristaltismo e a difusão do meio contrastado através deles podem ser estudados em tempo real no sistema intensificador de imagem (monitor de televisão) com o recurso de gravação em videoteipe e arquivamento. As radiografias são obtidas com a captura de imagens digitais ou com a colocação de chassis entre o paciente e o intensificador de imagens, expondo as estruturas contrastadas no receptor de imagens com um breve pulso de irradiação.



Figura 4.3A – Trânsito intestinal. Opacificação de alças intestinais delgadas com preguiado mucoso característico.



Figura 4.3B – Colangiografia transoperatória. Divertículo duodenal com compressão sobre o colédoco.

4.2 MÉTODOS DE IMAGEM DE SECÇÃO TRANSVERSAL

Os métodos com técnicas que produzem imagem em cortes transversais do corpo humano incluem: ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Todos os três métodos analisam o corte ou volume do tecido do paciente em três dimensões para produzirem imagens em duas dimensões. O resultado das imagens é composto de uma matriz de elementos (pixels) e cada um destes elementos é representado por um volume (voxel).

4.2.1 ULTRASSONOGRAFIA (ECOGRAFIA)

A ultrassonografia é um método que utiliza ondas mecânicas sonoras com escalas de frequências altas para diagnóstico (ultrassom), na ordem de grandeza em mHz (1 a 15 mHz), inaudível ao ouvido humano, permitindo a formação de imagens em escala cinza conforme a reflexão e o grau de atenuação sônica dos tecidos cujas interfaces serão individualizadas na dependência do grau e das diferenças de impedância acústica.

O exame é realizado por transdutores, que transformam energia elétrica em mecânica e vice-versa. Estes transdutores, a depender de suas frequências, produzem imagem com maior ou menor resolução. Assim, transdutores de alta frequência produzem imagens mais nítidas, porém mais superficiais, pois estes têm um menor poder de penetração das ondas sonoras no organismo. Por isso, em abdome, os transdutores utilizados geralmente são de menor frequência, em torno de 2,0 a 3,0 mHz, ou seja, com maior poder de penetração, avaliando bem estruturas com profundidade aproximada de até 10 cm. Eventualmente, como complementação diagnóstica, utilizam-se os transdutores de alta frequência para o estudo de vísceras ocas, peritônio, mesentério e demais estruturas mais superficiais.

A utilização da segunda harmônica é um recurso técnico ultrassonográfico que permite a captação e reconhecimento pelo transdutor de ondas com o dobro da frequência das ondas emitidas, adquirindo mais informações na escala cinza e permitindo, por fim, melhor definição das interfaces dos tecidos normais e, entre os mesmos e as estruturas anormais, propiciando, em determinadas circunstâncias, melhor sensibilidade do método.

A grande vantagem do método ultrassonográfico é não apresentar contraindicações e por formar imagens com satisfatória qualidade em pacientes não cooperativos, agitados ou impedidos de realizar apneia. Temos que ressaltar, porém, a grande limitação desse método: é um exame operador dependente. Exige que seja conduzido por profissionais capacitados, embora isto nem sempre aconteça.

A terminologia empregada em ultrassom inclui os prefixos *an*, *hipo*, *iso* e *hiper* seguidos de *ecóica*, *ecogênica* ou *ecóide*, ou seja, podemos nos deparar com lesões anecóicas, hipoecóicas, isoecóicas ou hiperecóicas, conforme o tom cinza crescente em relação ao tecido ou órgão onde as referidas lesões estão inseridas (Figuras 4.4A e 4.4B). Por exemplo, toda imagem anecóica, ou seja, sem ecos (representada pelo tom preto na escala de cinza) significa que a estrutura visibilizada é constituída de líquido e normalmente apresenta um artefato “brilhante” posterior chamado de reforço acústico (Figura 4.5); o exemplo do extremo oposto constituído de muitos ecos são os cálculos, lesões hiperecogênicas (representada “em branco ou imagem brilhante” na escala de cinza) apresentando impedimento da passagem do som, formando um artefato de auxílio diagnóstico chamado de sombra acústica posterior. Nem toda imagem hiperecóica apresenta sombra acústica, no entanto, quando o artefato da sombra estiver em associação a tais imagens “brilhantes”, devemos lembrar a possibilidade de cálculos, estruturas cálcicas, elementos metálicos, corpos estranhos e gás (Figura 4.6).

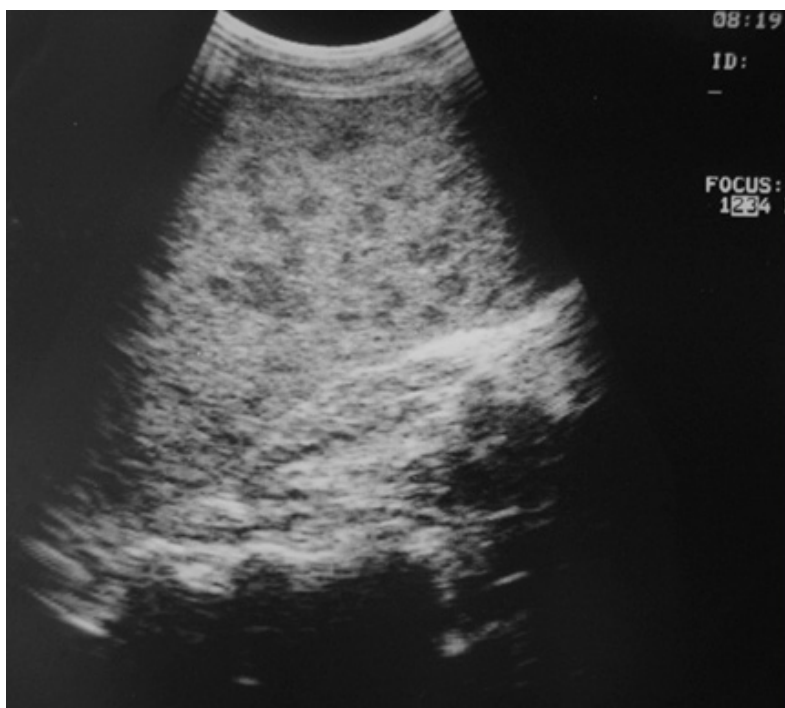


Figura 4.4A – Lesões nodulares hipoecóicas no baço em paciente com SIDA.



Figura 4.4B – Lesões nodulares hiperecoicas no fígado: hemangiomas hepáticos.



Figura 4.5 – Cisto hepático com reforço acústico posterior.

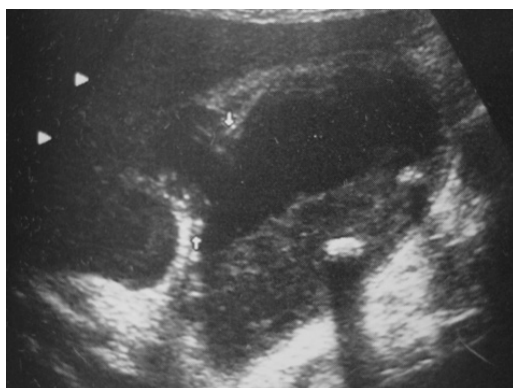


Figura 4.6 – Vesícula biliar distendida, contendo cálculos (com sombra) e conteúdo líquido espesso (debris).

Quando estruturas de conteúdo líquido exibem finos ecos móveis e em suspensão, devemos utilizar a expressão “conteúdo líquido com debris”, indicando material líquido de conteúdo espesso (Ex.: pus, sangue, lama biliar, conteúdo celular) (Figura 4.6).

As lesões isoecóicas por apresentarem a mesma expressão de tonalidade na escala de cinza do órgão acometido, são em algumas circunstâncias responsáveis pela limitação e redução da sensibilidade do método.

A ultrassonografia abdominal está bem indicada nas seguintes situações:

- 1) doenças hepáticas focais e difusas (Figuras 4.7A e 4.7B);
- 2) doenças da vesícula biliar e das vias biliares (litiásicas, inflamatórias ou neoplásicas). A ultrassonografia constitui o melhor método de imagem na avaliação da vesícula biliar (Figura 4.8);
- 3) avaliação de hipertensão portal, circulação colateral, estenoses e estases vasculares, trombozes ou fístulas vasculares, assim como estudo do aspecto da vascularização de lesões expansivas através do Doppler colorido e pulsado (hiper e/ou neovascularização);
- 4) ascite (Avaliação aproximada de volume, localização e identificação de debris ou de septações);
- 5) enfermidades pancreáticas (Inflamatórias ou neoplásicas e complicações).
- 6) doenças esplênicas difusas ou focais;
- 7) avaliação da cavidade peritoneal e de doenças de vísceras ocas como apendicite, diverticulite, intussuscepção, adenopatias, coleções (abscessos) e lesões expansivas (císticas ou sólidas);
- 8) abordagem e tratamento de complicações pós-operatórias, sobretudo coleções que podem ser drenadas sob orientação ultrassonográfica.

Outro meio importante que a ultrassonografia nos oferece é o uso do Doppler (pulsado e colorido), que nos permite o estudo de estruturas vasculares (trombozes, fístulas arteriovenosas e aneurismas). No abdome, o uso do Doppler é particularmente importante na avaliação de pacientes com hipertensão portal; em pacientes com fígado transplantado (avaliação de estenose ou trombose de artérias e veias) e em casos de lesões expansivas (hiper e/ou neovascularização).

Atualmente em grandes centros de imagem, os meios contraste com microbolhas em ultrassonografia estão sendo aplicados com excelentes resultados em lesões vasculares e/ou de caráter expansivo, avaliando-se o grau de vascularização nestas últimas. Quanto mais vascularizadas ou com maior grau de neovascularização, essas lesões apresentam maiores riscos de malignidade.

Portanto a ultrassonografia assume atualmente importante papel na avaliação de estruturas humanas, sobretudo abdominais, por ser um método barato,

inócuo (não usa radiação ionizante), e em mãos experientes e bem treinadas, com alta sensibilidade, sobretudo para doenças do fígado, vesícula e vias biliares.



Figura 4.7A – Doença hepática difusa hepatopatia crônica). Fígado heterogêneo e de contornos irregulares e bardas rombas.

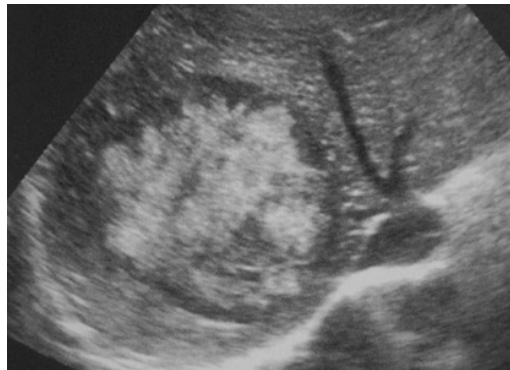


Figura 4.7B – Doença hepática focal: carcinoma hepatocelular.



Figura 4.8 – Avaliação por US da vesícula biliar: pólipos adenomatosos da vesícula.

4.2.2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A tomografia computadorizada é um método de imagem seccional que se utiliza de um tubo de raios-X em associação a um grupo ou fileiras de detectores localizados no lado oposto do sistema de arco (*gantry*). Para a realização da imagem, o conjunto (raios-X/ detectores) gira 360° em torno do segmento do corpo de tal forma que vários pontos de um órgão ou estrutura examinada têm seus coeficientes de atenuação medidos sistematicamente várias vezes em diferentes direções. Esse dado numérico, quantitativo, em UH - unidades Hounsfield, é convertido em forma de imagem, atribuindo-se a cada valor uma tonalidade na escala de cinza, de maneira que as áreas de menor densidade (com baixos coeficientes de atenuação) expressam em imagens uma tonalidade mais próxima ao preto e aquelas com elevadas densidades (altos coeficientes de atenuação) têm tonalidade mais próxima do branco. Na escala de UH (unidades Hounsfield) é estabelecido o valor de 0 (zero) UH – centro da escala – para a água; de -60 a -100UH para gordura e de -400 a -600UH para o tecido pulmonar. Os níveis da escala estendem-se de -1000UH para o ar e +400 a +1000UH para estruturas ósseas. Os coeficientes de atenuação correspondem, portanto, a diversas densidades que normalmente um órgão pode apresentar a depender das estruturas que o compõem e que podem estar alteradas diante de alguma doença, permitindo assim uma codificação de imagens que auxilia no diagnóstico clínico. Assim, a TC usa o computador para re-construir matematicamente as imagens em corte transversal do corpo pela transmissão dos raios-X com finos cortes nos tecidos dos pacientes, dispondo cada imagem em forma de fatias do corpo humano separadamente, sem superposição das estruturas.

A nomenclatura utilizada refere-se à densidade das estruturas. Assim se utilizam os prefixos *hipo*, *iso* ou *hiper*, seguido, da palavra densidade.

A TC helicoidal ou espiral ganhou avanços tecnológicos com a incorporação de múltiplas filas de anéis de detectores, recebendo a denominação de TCMD – Tomografia com multidetectores ou TC *multi-slice*. Com o uso mais difundido de 64 canais (fileiras), a TCMD permite a aquisição de múltiplos cortes por rotação do tubo, aumentando a área do paciente que pode ser coberta em um dado tempo por feixes de raios-X. A grande vantagem da MDTC é a rapidez, sendo de cinco a oito vezes mais rápida do que a TC helicoidal de corte simples. Além da rapidez na aquisição de imagens, tem como avanços as reconstruções em qualquer plano anatômico (sagital, coronal e outros) sem perda da resolução da imagem (Figuras 4.9A e 4.9B), obtenção de imagens com melhor definição em 3D onde podem ser rodadas e observadas em qualquer ângulo, permitindo melhores detalhes de pequenas estruturas, por exemplo: em vasos pela Angio-TC e aquisição de imagens virtuais em colono-TC (Figuras 4.9C e 4.9D). No que diz respeito à desvantagem da TCMD, considera-se a dose de irradiação, que pode ser de três a cinco vezes maior do que a TC de cortes simples.

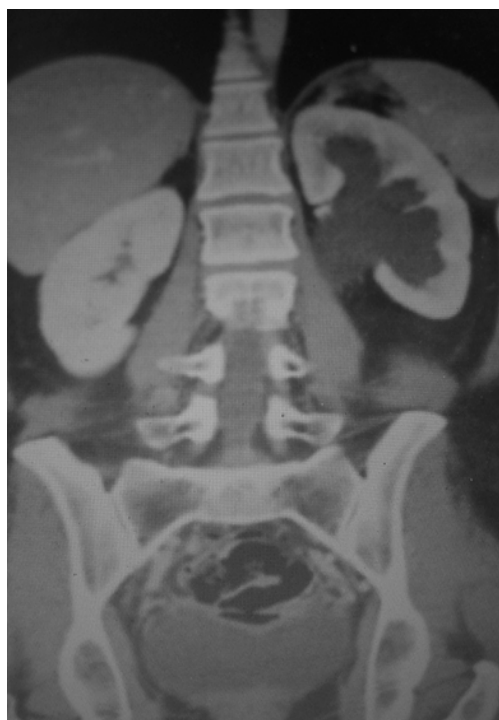


Figura 4.9A – TC do abdome com reconstrução coronal. Fígado e baço nos respectivos hipocôndrios D e E. Imagem de hidronefrose renal à esquerda.

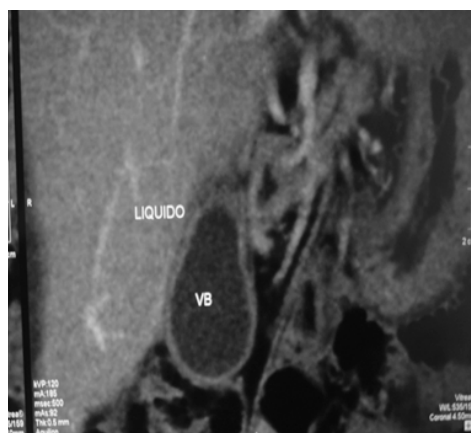


Figura 4.9B – TC do abdome com contraste venoso e reconstrução sagital/oblíqua: colecistite alitiásica.

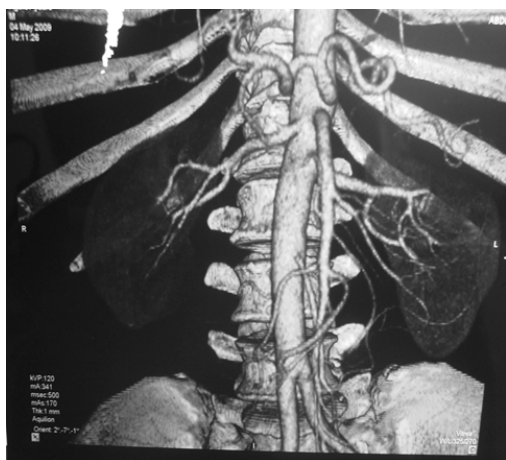


Figura 4.9C – Angiotomografia em 3D: Aorta, tronco celiaco, vasos mesentéricos e vasos ilíacos.

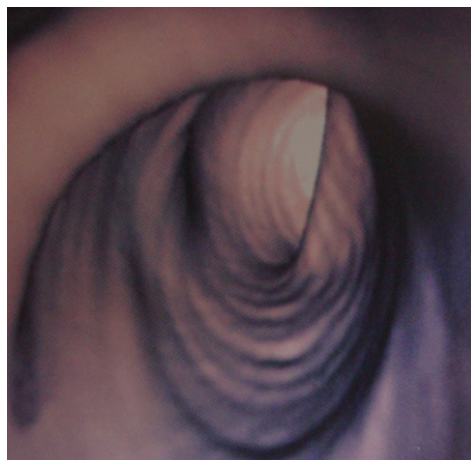


Figura 4.9D – Colonoscopia virtual por TC: normal.

Para melhor identificação das estruturas orgânicas e de suas possíveis alterações, utilizam-se, em muitas situações, meios de contrastes, substâncias aplicadas para alterar as densidades naturais das estruturas do corpo humano. Na TC da região abdominal, são utilizadas basicamente duas vias de acesso dos meios de contraste, a oral e a venosa.

O contraste oral é utilizado para modificar a densidade da luz do trato gastrointestinal. Salvo raras exceções, seu uso é obrigatório em qualquer exame de TC do abdome e da pelve, para melhor individualizar as vísceras ocas (estômago e alças intestinais), definir possíveis anormalidades nessas vísceras e para contornar o problema das alças que, sem contraste endoluminal, podem ser confundidas com massas, adenomegalias ou hematomas. O contraste administrado por via oral pode ser a base de iodo ou de bário (**Figura 4.10**).



Figura 4.10 – Câmara gástrica e alças intestinais contrastadas. Fígado (dir), baço (esq), pâncreas, artéria mesentérica, aorta e rins.

O contraste venoso, normalmente à base de iodo hidrossolúvel, é injetado em uma veia periférica. Além de alterar a densidade do sangue, esses contrastes possibilitam realçar densidades diferentes entre as lesões e o parênquima adjacente; permitem caracterizar essas lesões conforme o padrão de captação do meio de contraste, e também avaliam a anatomia e a permeabilidade vascular. A otimização do uso do contraste endovenoso depende da anatomia, da fisiologia e da patologia do órgão de interesse. Portanto, para o estudo ideal, a administração do meio de contraste deve ser programada cuidadosamente em sintonia com o tempo dos cortes tomográficos após a injeção.

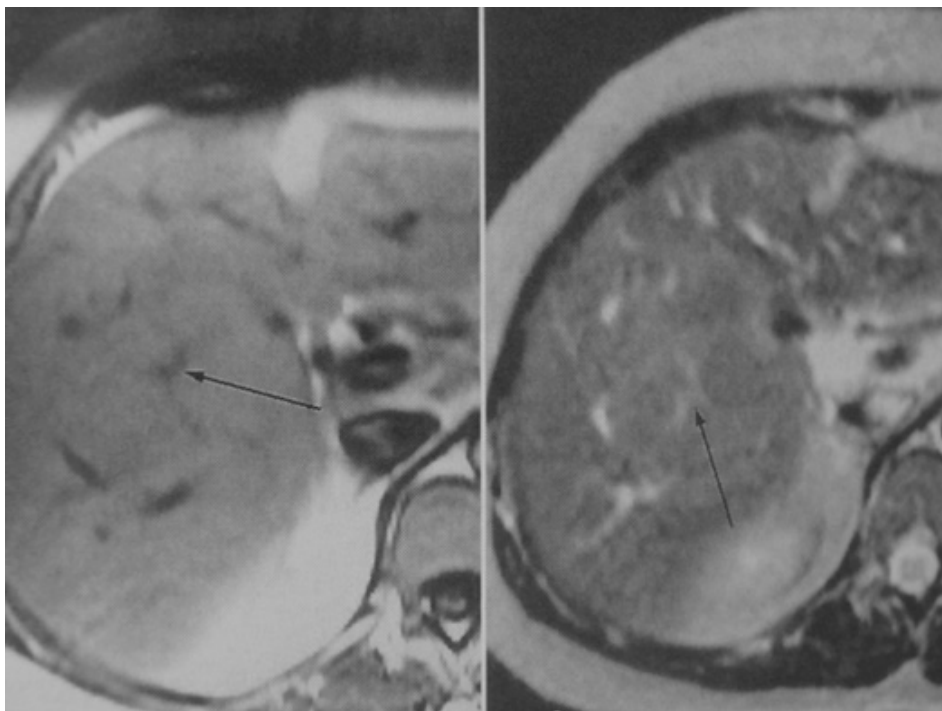
Artefatos são componentes da imagem que podem não reproduzir fielmente a real condição das estruturas anatômicas por conta de distorção, adição ou subtração de informações, degradando a imagem e determinando erros no diagnóstico.

4.2.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)

A Ressonância Magnética (RM) é uma técnica que produz imagens tomográficas por meio de campos magnéticos e ondas de rádio. Enquanto a TC avalia apenas um único parâmetro tecidual de atenuação dos raios-X, a RM analisa múltiplas características teciduais, incluindo densidade de hidrogênio (próton), tempos de relaxamento tecidual (T1 e T2) e fluxo sanguíneo no interior dos tecidos.

A RM é um método que se utiliza de ondas de radiofrequência e de um campo magnético potente para a aquisição de imagens. Em termos mais simples,

a RM baseia-se na capacidade de um pequeno número de prótons no interior do corpo humano absorver e emitir energia de onda de rádio quando se coloca o paciente em um forte campo magnético, geralmente maior do que o magnetismo da terra. Desta forma, os spins dos prótons de hidrogênio do corpo humano se tornam alinhados com o do campo magnético do aparelho, e passam a girar em torno do próprio eixo (precessionar) em uma frequência proporcional ao maior campo magnético (do equipamento). Após isso, se emite uma onda de radiofrequência (RF) na mesma frequência de giro (precessão) desses prótons. Com isso eles entram em ressonância com essa onda e serão “energizados”, passando a ter um alinhamento diferente daquele do campo magnético principal. Ao se parar de emitir a onda de RF, os prótons retornam ao estado inicial, perdendo a energia adquirida na forma de um sinal de RF. Como esse retorno se dá em velocidades variadas, a depender de onde esses prótons estiverem inseridos (água, gordura ou outro parênquima qualquer), é possível assim caracterizar variados tecidos. São, portanto, essas diferenças de densidade protônica tecidual que contribuem para que o sinal da RM discrimine um tecido de outro. Muitos tecidos podem ser diferenciados pelas distintas características dos tempos de relaxamento em T1 e T2. Esses “tempos” (T1 e T2) são particularidades do ambiente molecular tridimensional que circunda cada próton no tecido estudado via ressonância. T1 é a medida da capacidade do próton de trocar energia com sua matriz química adjacente. Em T1, mede-se a rapidez com que o tecido pode-se tornar magnetizado. T2 representa a rapidez com que dado tecido pode perder a referida magnetização. A RM possibilita a visualização de uma mesma estrutura de diversas maneiras através do uso dessas ponderações. Dependendo da maneira como o pulso de RF é aplicado quanto a sua potência, tempo de repetição (TR) e tempo de recebimento do eco (TE). As imagens podem ser ponderadas ressaltando mais as características de magnetização longitudinal (T1) ou transversal (T2). As imagens ponderadas em T1 apresentam gordura com alta intensidade de sinal (tonalidade branca) enquanto a água possui baixa intensidade de sinal (tonalidade escura). Essas imagens são consideradas mais anatômicas e é nelas que se administra o contraste. Já nas sequências ponderadas em T2, tudo que tiver água apresentará uma alta intensidade de sinal (tonalidade branca) e a gordura se comportará de maneira inversa (**Figura 4.11**). O fluxo sanguíneo tem um complexo efeito no sinal de RM, que pode aumentar ou diminuir a intensidade do sinal no interior dos vasos sanguíneos. Para estruturas canaliculares com baixo fluxo ou com fluxo lento, existem protocolos específicos, que definem com precisamente a anatomia, dispensando métodos invasivos para o diagnóstico de enfermidades, como por exemplo, na colangiorressonância (**Figura 4.12**).

**Figura 4.11A****Figura 4.11B**

RM do abdome, cortes axiais em T1 (11A): (líquor no canal raquiano com hipossinal) e em T2 (11B) (líquor com hipersinal): cicatriz (setas) de HNF (hiperplasia nodular focal) com hipos-sinal em T1 e hipersinal em T2.

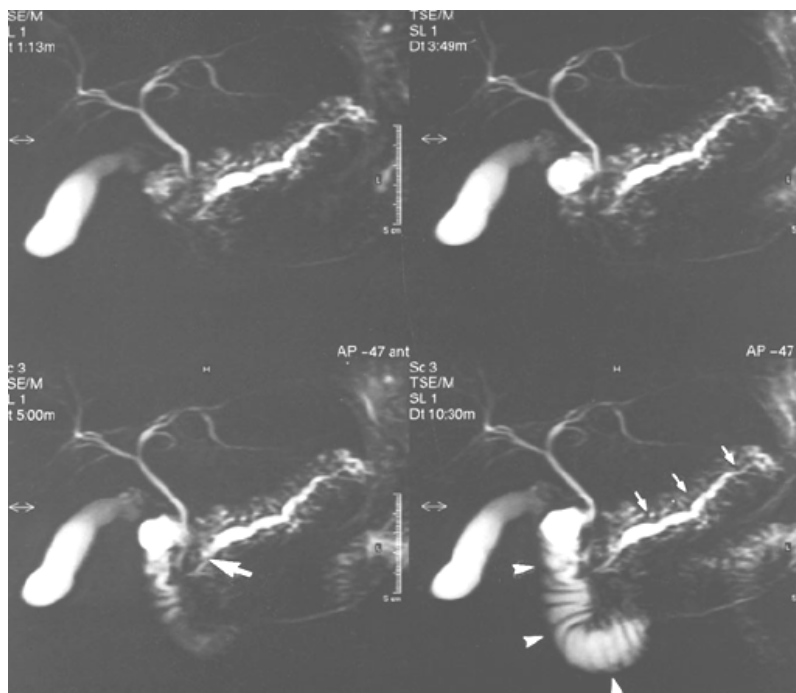


Figura 4.12 – Colangio-RM demonstrando a anatomia da vesícula, vias biliares, do ducto de Wirsung (setas brancas) e do duodeno (cabeça de seta).

A intensidade do sinal emitido pelas estruturas é o que se mede. Portanto, a nomenclatura utiliza os prefixos hipo, iso ou hiper seguidos da palavra “sinal ou “intenso (a)”.

A potência do campo magnético é medida em unidades de Tesla (T). O campo magnético da terra é de 0,0005 T. Já os aparelhos de RM podem ser caracterizados quanto à potência de seu campo magnético em aparelhos de baixo campo (menor do que 1T) ou de alto campo (maior ou igual a 1T). Eles ainda podem ser definidos, de acordo com o formato de seu magneto, em aparelhos de campo aberto ou de campo fechado.

Os aparelhos de campo aberto são de baixo campo e os de campo fechado são de alto campo. Para melhor esclarecimento, quanto maior o campo magnético do aparelho, maior número de prótons é recrutado para a formação da imagem. Assim, em equipamentos de alto campo, se consegue realizar exames mais rápidos em menor tempo. E em aparelhos de baixo campo, para realização de imagens adequadas, é necessário tempo maior. Os equipamentos abertos são mais confortáveis, principalmente para aqueles pacientes que sofrem de claustrofobia ou obesos, no entanto, deve-se ter em mente a inferioridade destes equipamentos em relação aos aparelhos de campo fechado.

Em razão do seu forte campo magnético, deve-se ter atenção aos pacientes e às pessoas que circulam próximo à máquina de RM. Implantes metálicos ferromagnéticos como, cliques de aneurisma, implantes cocleares, válvulas cardíacas metálicas e marca-passos cardíacos, são contra-indicações absolutas para quem pretende se submeter à RM, pelo risco desses dispositivos serem deslocados ou pelo seu mau funcionamento. Há a possibilidade de lesões graves, com risco até de morte.

Os contrastes orais em RM têm o objetivo de alterar a intensidade de sinal da luz do trato digestivo. Assim, poderão ser utilizados contrastes à base de ferro, disponíveis comercialmente; porém esses contrastes são caros e podem desencadear reações desagradáveis como dor abdominal ou diarreia. Recentemente, alguns grupos obtiveram bons resultados com contrastes naturais como açaí e leite.

Os contrastes endovenosos em RM são constituídos principalmente por gadolínio quelado com DTPA. Eles exercem funções semelhantes às dos contrastes endovenosos utilizados em TC, realçando as características anatômicas do corpo humano bem como permitindo a identificação e compreensão das doenças.

Enfim, os métodos de diagnóstico por imagem se aperfeiçoam a cada dia, acompanhando os avanços tecnológicos e proporcionando, assim, benefícios incontestáveis no estudo anatomopatológico. Cabe a nós, portanto, estudá-los e compreendê-los em sua plenitude no sentido de otimizar as respectivas aplicações no campo médico e científico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY COMMITTEE ON DRUGS AND CONTRAST MEDIA. *Manual on Contrast Media*. 5 ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2004.

ARENA, L.; MOREHOUSE, H. T.; SAFIR, J. MR imaging artifacts that simulate disease: how to recognize and eliminate them. *RadioGraphics*. 15: 1373-1394, 1995.

ASHLEY, J. B.; MILLWARD, S. F. Contrast agent-induced nephropathy: a simple way to identify patients with preexisting renal insufficiency. *Am. J. Roentgenol*. 181: 451-454, 2003.

ASSOCIATION OF UNIVERSITY RADIOLOGISTS. Abstracts from the Contrast Media Research Symposium. *Acad Radiol*. 12:S2-S85, 2005.

- ATLAN, H.; DOYON, D.; HALIMI, Ph.; SIGAL, R. **Imagerie par Résonance Magnétique: Bases d'Interpretation**. Paris: Springer-Verlag, 1988.
- BARRETT, J. F.; KEAT, N. Artifacts in CT: recognition and avoidance. **RadioGraphics**. 24: 1679-1691, 2004.
- BETTMANN, M. A.; HEEREN, T.; GREENFIELD, A. *ET AL.* Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR contrast agent registry. **Radiology**. 203: 611-620, 1997.
- BONTRAGER, K. L.; **Tratado de técnica radiológica e base anatômica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- BRANT, W. E. **The Core Curriculum: Ultrasound**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- BRANNIGAN, M.; BURNS, P. N.; WILSON, S. R. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. **RadioGraphics**. 24: 921-935, 2004.
- BREE, R. L.; MARN, C. S.; SILVER, T. M. Imaging of the Liver and Biliary Tree. **Radiologic Clinics of North America**. 29: 1151-1327, 1991.
- BROWN, M. A.; SEMELKA, R. C. MR imaging abbreviations, definitions, and descriptions: a review. **Radiology**. 213: 647-662, 1999.
- BURGENER, F. A.; KORMANO, M. **Differential Diagnosis in Conventional Radiology**. 503-719, 1991.
- _____. **Differential Diagnosis in Computed Tomography**. 247-309, 1996.
- BUSHBERG, J. T.; SEIBERT, J. A.; LEIDHOLDT, E. M. J.; BOONE, J. M. **The Essential Physics of Medical Imaging**. 2 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- CHOYKE, P. L., KRESTIN, G. P. **Diagnostic Imaging Procedures and Findings. Acute Abdomen: Diagnostic Imaging in the Clinical Context**. 9-15, 1996.
- CODY, D. D. Image processing in CT. **RadioGraphics**. 22: 1255-1268, 2002.

- DACHMAN, A. H.; FRIEDMAN, A. C. Radiology of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Mosby. 1994.
- DAVIS, M.; WILLIAMSON, M. R.; WILLIAMSON, S. L.; STIMAC, G. K. Radiologia Abdominal e do Trato Alimentar. **Introdução ao Diagnóstico por Imagens**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
- DELFAULT E. M.; BELTRAN, J.; JOHNSON, G. *ET AL.* Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls. **RadioGraphics**. 19: 373-382, 1999.
- EISENBERG, R. L. **Radiology: An Illustrated History** 256-288, 1992.
- FRUSH, D. P.; APPLGATE, K. Computed tomography and radiation: understanding the issues. **J. Am. Coll. Radiol.** 1: 113-119, 2004.
- GAMSU, G.; GENANT, H. K.; MOSS, A. A. **Computed Tomography of the Body With Magnetic Resonance Imaging**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992.
- GLEESON, T. G.; BULUGAHAPITIYA, S. Contrast-induced nephropathy. **Am. J. Roentgenol.** 183: 1673-1689, 2004.
- GOLDSTEIN, A. Overview of the physics of US. **RadioGraphics**. 13: 701-704, 1993.
- HANGIANDREOU, N. J. B-mode US: basic concepts and new technology. **RadioGraphics**. 23: 1019-1033, 2003.
- JEFFREY, R. B.; RALLS, R. B. **Sonography of the Abdomen**. 1-413, 1994.
- KANAL, E.; BORGSTEDE, J. P.; BARKOVICH, A. J. *ET AL.* American College of Radiology white paper on MR safety. **Am. J. Roentgenol.** 178: 1335-1347, 2002.
- KANAL, E.; BORGSTEDE, J. P.; BARKOVICH, A. J. *ET AL.* American College of Radiology white paper on MR safety: 2004 update and revisions. **Am. J. Roentgenol.** 182: 1111-1114, 2004.
- KEOGH, C. F.; COOPERBERG, P. L. Is it real or is it an artifact. **Ultrasound Q.** 17: 201-210, 2001.

- MATTOSO, L. F.; PERDIGÃO, F. **Tomografia Computadorizada do abdômen**. São Paulo: Sarvier, 1987.
- MAHESH, M. Search for isotropic resolution in CT from conventional through multiple row detector. **RadioGraphics**. 22: 949-962, 2002.
- MAJOR, N. **Practical Approach to Radiology** [In press]. Philadelphia: Elsevier, 2005.
- MCNITT-GRAY, M. F. Radiation dose in CT. **RadioGraphics**. 22: 1541-1553, 2002.
- MITCHELL, D. G.; BURK, D. L.; VINITSKI, S.; RIFKIN, M. D. The biophysical basis of tissue contrast in extracranial MR imaging. **Am. J. Roentgenol**. 831-837, 1987.
- RHEA, J. T.; VANSONNEMBERG, E. **The Abdomen**. Emergency Radiology- A Manual of Diagnosis and Decisions. 1988.
- RUMACK, C. M.; WILSON, S. R.; CHARBONEAU, J. W. **Diagnostic Ultrasound**. 1. 4 ed. Missouri: Elsevier Mosby, 2011.
- RYDBERG, J.; BUCKWALTER, K. A.; CALDEMEYER, K. S. *ET AL.* Multisection CT: scanning techniques and clinical applications. **RadioGraphics**. 20: 1787-1806, 2000.
- SEIBERT, J. A. Considerations for selecting a digital radiography system. **J. Am. Coll. Radiol**. 2: 287-290, 2005.
- ZISKIN, M. C. Fundamental physics of ultrasound and its propagation in tissue. **RadioGraphics**. 13: 705 -709, 1993.

5

CAPÍTULO

EMBRIOLOGIA DA CAVIDADE ORAL - ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DA FACE E PALATO HUMANOS

Terumi Okada Ozawa
Omar Gabriel da Silva Filho
Araci Malagodi de Almeida
Tulio Silva Lara

5.1 INTRODUÇÃO

A busca constante pelo entendimento dos instigantes e intrincados processos por meio dos quais um ser humano se forma completamente a partir de uma única célula é inerente ao ser humano, e, parte deste mistério, corresponde ao entendimento do genoma humano, a carta magna responsável pela vida. Uma só célula tem potencialidade para dar origem ao um novo ser e responder por uma série de questões morfológicas e comportamentais que acompanham o indivíduo durante toda sua vida.

A Embriologia é o ramo da ciência que se ocupa de desvendar este fascinante universo. Tradicionalmente considerada parte da Anatomia (FINKELSTEIN, 2004), a Embriologia define-se como uma ciência que abrange todas as modificações ocorridas desde o encontro das células sexuais masculina e feminina, ou seja, a concepção, durante o processo de fertilização, até o nascimento do indivíduo (ALVES; CRUZ, 1996), num período aproximado de nove meses, ou 38 semanas, ou, mais especificamente, 266 dias.

A Embriologia, como disciplina de profundo influxo em função da guarda e do estudo das inúmeras pesquisas envolvendo o genoma humano, tem importância inquestionável no currículo das especialidades médica e odontológica (YEAGER, 2001; WRIGHT; HART, 2002; SPERBER, 2003), devendo ser compreendida com clareza pelos profissionais da área. Para o ortodontista, que lida diretamente com fatores relacionados ao crescimento e desenvolvimento do complexo craniofacial para a instituição de sua terapêutica (SILVA FILHO; SAMPAIO; FREITAS, 1992; PROFFIT; FIELDS, 2002), a dinâmica do processo de formação e desenvolvimento da face deve ser entendida desde os seus primórdios.

O período pré-natal inicia-se com a fecundação ou fertilização, evento provocado pelo encontro das células sexuais responsáveis pela formação do novo ser, e se encerra no momento do parto. Todas as malformações ligadas à face e ao palato ocorrem nesse período inicial, que se divide didaticamente em três fases (**Quadro 5.1**).

1) **Período ovular ou estágio pré-implantação** – inicia-se quando a célula sexual masculina, o espermatozoide, encontra-se com a célula sexual feminina denominada ovócito secundário, dando origem ao ovo ou zigoto. Esta fase tem o seu final estabelecido com a implantação do zigoto na mucosa uterina, processo este, denominado nidação.

2) **Período embrionário ou morfológico** – inicia-se com a implantação do zigoto na mucosa uterina e vai até aproximadamente a oitava semana de vida gestacional. Neste período, o óvulo fecundado passa a se chamar embrião, e é nesta fase que se concentram os principais eventos relacionados à formação da face.

3) **Período fetal** – abrange os eventos ocorridos a partir da nona semana de vida intrauterina até o nascimento. Neste período, o embrião passa a ser chamado de feto. A face já está praticamente formada, apenas o palato tem sua formação finalizada nesta fase.

Quadro 5.1 – Esquema compreendendo os três estágios do período pré-natal e sua cronologia em dias.

FECUNDAÇÃO	ESTÁGIO PRÉ-IMPLANTAÇÃO
17 dias	Estágio morfológico ou organogenético
55 dias	Estágio de desenvolvimento fetal
266 dias	Nascimento

Os erros morfológicos da face manifestam-se precocemente neste período, nas 12 primeiras semanas de vida pré-natal. Defeitos na face, desde os mais simples até os mais complexos, demonstram que a face é uma estrutura vulnerável, sendo as fissuras labiopalatinas as malformações mais comuns, com uma prevalência média de um a dois indivíduos para cada 1000 nascimentos (GREENE, 1968; ABYHOLM, 1978). No Brasil, a incidência de fissuras oscila em torno de 1:650 (NAGEM FILHO; MORAIS; ROCHA, 1968). Qualquer ruptura no sincronismo embrionário, como o contato com substâncias tóxicas durante a gestação, pode interferir no desenvolvimento embriofetal, muitas vezes, negativamente, (OESTENSEN et al., 2006) e levar a algum tipo de malformação.

Com o avanço da tecnologia na área de imagem, as malformações da face são passíveis de diagnóstico por profissionais da área da Medicina Fetal, por meio de ultrassonografia morfológica e tridimensional, muito embora o tratamento seja limitado e restrito para a maior parte das possíveis alterações. Alguns problemas renais e cardíacos podem ser sanados por meio de cirurgias intrauterinas.

5.2 PERÍODO OVULAR

É o período que caracteriza o início da vida. Para que ocorra a fecundação, é necessária a união das células sexuais masculina e feminina, isto é, o espermatozoide e o ovócito secundário. Ambas são células haplóides e carregam consigo, metade da bagagem genética do novo indivíduo em formação. Durante a ejaculação, cerca de 200 a 600 milhões de espermatozoides são expelidos pelo homem (MOORE; PERSAUD, 2000) numa verdadeira corrida com uma importante função: transportar a bagagem cromossômica proveniente do pai e injetá-la em seu correspondente feminino, o ovócito secundário. Os espermatozoides são expulsos pela uretra durante a ejaculação, penetram a mulher e, por meio de mecanismos bioquímicos não totalmente esclarecidos, farejam a célula sexual feminina e “na-

dam” ao seu encontro. Na concepção natural, as células sexuais se encontram dentro do corpo feminino; na inseminação artificial, nem sempre.

Ao contrário do homem, que libera milhões de espermatozoides a cada ejaculação, a mulher tem somente um ovócito secundário liberado a cada ovulação. Uma vez ao mês existe um ovócito secundário disponível. Durante toda a vida fértil da mulher, os óvulos permanecem dentro do ovário e são submetidos a um processo maturacional determinado geneticamente. No interior do ovário existem os folículos de Graaf, que abrigam ovócitos em distintos estágios maturacionais. Com o crescimento e amadurecimento dos folículos, o ovócito secundário torna-se apto a ser fecundado e, quando ele adquire a sua maturação quase total, o folículo está maduro, pronto para a explosão que vai liberar a célula sexual feminina, até então, abrigada e protegida.

O ovócito secundário é uma célula gigante que nunca está sozinha, encontra-se constantemente acompanhada por um batalhão de células de tamanho normal, denominadas células da coroa radiada, que, por sua vez, são envolvidas por uma camada glicoproteica chamada zona pelúcida. Este conglomerado de células é responsável pela proteção do ovócito dentro da tuba uterina até o útero.

Depois de liberado pelo ovário, o ovócito secundário é captado e transportado passivamente ao longo da tuba uterina, ou trompa de Falópio, onde permanece hábil à espera de um espermatozoide, por volta de 24 horas (**Figura 5.1**). Caso fecundado, ele finaliza a segunda etapa da meiose durante seu trajeto para o útero, dando origem ao gameta feminino - o óvulo; se não, é reabsorvido na própria tuba uterina. Outra diferença entre o óvulo e o espermatozoide, além do tamanho, é sua capacidade de locomoção. Enquanto os espermatozoides são dotados de movimentos ágeis, o óvulo é uma célula passiva que não possui movimentos próprios.

Na parte mais anterior da cabeça do espermatozoide, existe um receptáculo de enzimas chamado acrossomo. Estas enzimas são responsáveis pelas alterações bioquímicas que aumentam a permeabilidade do óvulo e permitem sua penetração. Dos milhões de espermatozoides liberados pelo homem, somente um conseguirá penetrar o óvulo e a união das duas bagagens cromossômicas provenientes das células sexuais masculina e feminina, os chamados pró-núcleos, dará origem ao ovo ou zigoto. Em condições naturais, apenas um espermatozoide consegue atingir seu objetivo, a penetração no óvulo, e este, provavelmente, será mais bem preparado. Após a penetração de um espermatozoide, ocorre uma reação na camada glicoproteica e nas células da coroa radiada do óvulo, fazendo com que ela se torne impermeável à penetração de outro espermatozoide. Neste momento, comprova-se a sapiência da Biologia, uma vez que, somente a um espermatozoide são permitidas a entrada e a fecundação do óvulo, preservando a integridade cromossômica da espécie humana, evitando, assim, a ocorrência de aberrações, por vezes, incompatíveis com a vida.

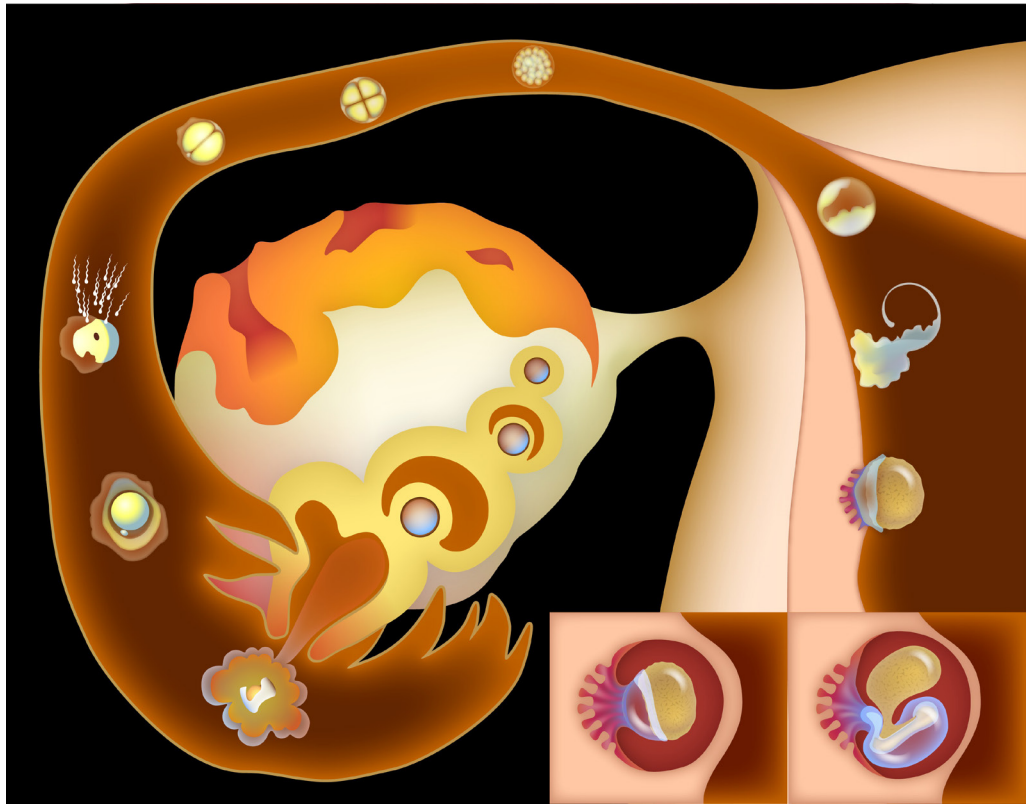


Figura 5.1 – Representação esquemática da liberação do óvulo pelo folículo de Graaf e seu encontro com os espermatozoides.

Uma vez no interior do óvulo, o espermatozoide libera seu conteúdo e é totalmente destruído, restando apenas seu núcleo. Neste momento, os dois núcleos existentes dentro do óvulo se aproximam e se unem, e, a partir desta união, toda a bagagem genética estará pronta. A união das bagagens genéticas das duas células sexuais chama-se fertilização ou concepção e a célula formada a partir de então, o ovo ou zigoto, tem potencialidade para formar um novo indivíduo. O zigoto é geneticamente único, porque a metade de seus cromossomos origina-se da mãe e a outra metade vem do pai. Esta célula primordial contém uma nova combinação de cromossomos, diferente das células de ambos os progenitores. Este mecanismo forma a base da herança dos dois progenitores e da variação da espécie humana (MOORE; PERSAUD, 2000). Neste momento, a partir da união dos núcleos das células sexuais feminina e masculina, já está definida toda a bagagem genética do novo ser.

Em um estudo desenvolvido por Braga et al. (2003), com 15 pares de gêmeos monozigóticos, os autores observaram uma intensa influência genética nas dimensões dentárias dos indivíduos estudados. Os gêmeos monozigóticos têm a mesma bagagem genética, uma vez que são formados por meio da divisão de um só óvulo fecundado em dois indivíduos, em vez de apenas um, como geralmente ocorre. Trazem, portanto, o mesmo material cromossômico. Observou-se uma correlação significativa nos diâmetros méso-distais da maioria dos dentes avaliados entre os pares de gêmeos. Também o arcabouço facial que define o padrão facial do indivíduo tem considerável influência genética. O padrão facial é morfogenético, já está definido na vida intrauterina no momento da fecundação e o ambiente não é capaz de mudar a sua configuração (CAPELOZZA FILHO, 2004; SILVA FILHO et al., 2009).

Após a fecundação, o ovo ou zigoto inicia sua jornada pela tuba uterina em direção ao útero, e, durante este trajeto, é alvo de uma série de divisões celulares, passando por vários estágios maturacionais (Figura 5.2). Durante este trajeto, a mucosa uterina, a membrana que reveste o útero, o endométrio, já está sendo preparada para receber a implantação do futuro embrião. É nesta camada que o embrião permanece numa relação materno-embriônica. O processo de implantação ou nidação inicia-se por volta da segunda semana e se prolonga até o 14º dia (ALVES; CRUZ, 1996).

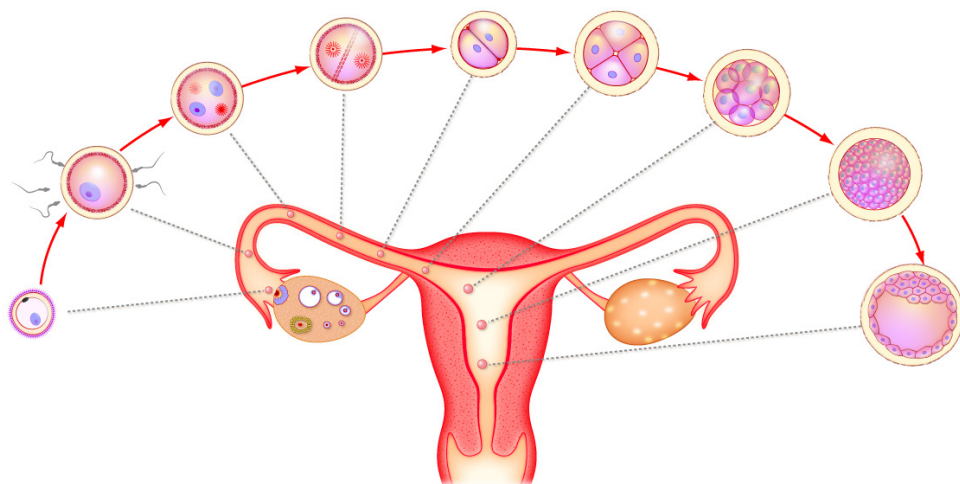


Figura 5.2 – Representação esquemática do trajeto do óvulo/ovo na trompa de Falópio, ou tuba uterina, e suas correspondentes divisões celulares.

No momento da nidação, quando o ovo é objeto da implantação na mucosa uterina, ele tem a aparência de uma amora, por isso, é conhecido como móru-la. Em seguida, o líquido desta mucosa penetra o ovo, formando uma estrutura semelhante a um cisto, daí o nome blastocisto (**Figura 5.3**). Uma massa celular interna, o embrioblasto, se concentra num pólo deste blastocisto e constitui o primórdio do embrião. As demais células se transformam no trofoblasto e são responsáveis pela sustentação do embrião. Este processo se dá aproximadamente no início da terceira semana de vida intrauterina.

Durante o trajeto passivo do ovo na tuba uterina em direção ao útero, qualquer fator teratogênico atuante pode provocar um aborto espontâneo. Já no período embrionário, a partir do momento em que ocorre a nidação, fatores teratogênicos podem causar malformação craniofacial, cuja gravidade varia inversamente à época de atuação destes fatores no estágio que vai da terceira à oitava semana de vida intrauterina. Depois disso, somente o palato poderá estar sujeito a alguma malformação, uma vez que ele termina sua formação somente no período fetal.

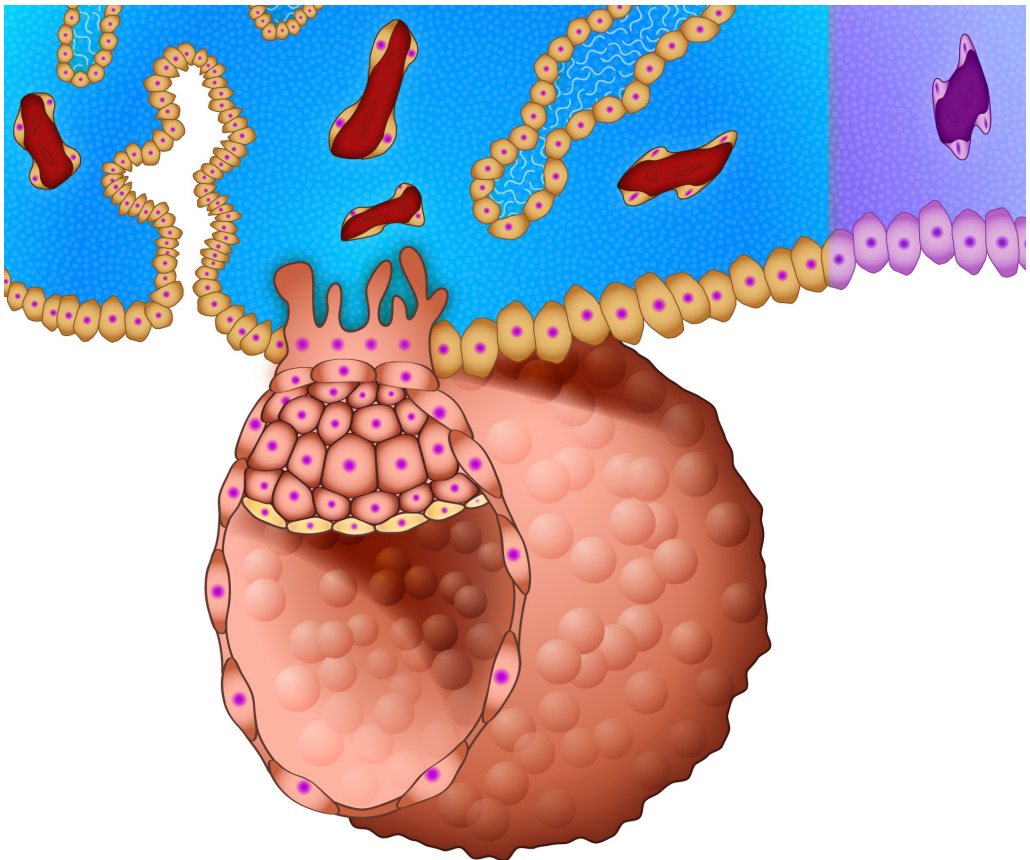


Figura 5.3 – Desenho representativo do blastocisto implantado na mucosa uterina, onde se estabelece uma relação materno-embriônica. Fonte: MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia Clínica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 40.

5.3 O PERÍODO EMBRIONÁRIO

O processo de nidação, evento que tem lugar na terceira semana de vida intrauterina, marca o final do período ovular e o início do embrionário. Durante este estágio do desenvolvimento do ser humano, ocorrem os mais fantásticos eventos de todo o período pré-natal. A organização e a formação da face ocorrem principalmente da quarta e à oitava semanas de vida intrauterina. Ao final da oitava semana, a face já terá assumido praticamente uma aparência humana (FINKELSTEIN, 2004). Neste momento, o coração inicia os batimentos e o sistema circulatório começa a se desenvolver (MOORE; PERSAUD, 2000).

Após a nidação, a massa celular interna do blastocisto forma um disco bilaminar (FINKELSTEIN, 2004), constituído de duas camadas celulares com um espaço entre elas (Figura 5.4).

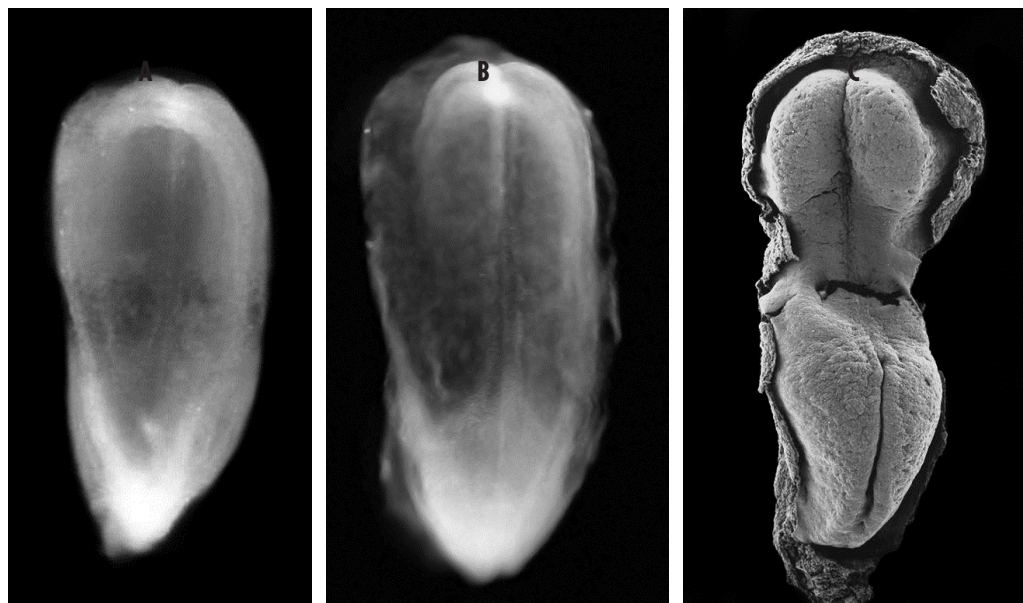


Figura 5.4 – Microscopia óptica, vistas dorsal (A) e ventral (B) do embrião em sua fase bidérmica. Em (C) eletromicroscopia eletrônica de varredura, embrião com 20mm. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

Um movimento adicional bem integrado de células que migram a partir da camada superior, a ectodérmica, leva à formação da terceira camada, que ocupa o espaço entre as duas primeiras (BHASKAR; ORBAN, 1989). Temos neste momento, um embrião com três camadas, ou tridérmico (Figura 5.5). A camada mais superior é denominada ectoderma; a camada média, mesoderma, e a mais inferior, endoderma. Essas três camadas, formadas por meio de divisões e migrações de células embrionárias distintas, seguem caminhos diferentes durante o desenvolvimento subsequente do embrião (BHASKAR; ORBAN, 1989). O ectoderma dá origem ao sistema nervoso, à pele, pelos em geral, glândulas externas e unhas. O endoderma é responsável pela formação do tubo gastrointestinal, mucosas e vísceras. O mesoderma, por sua vez, origina os ossos, músculos e tendões (TEN CATE, 1998).

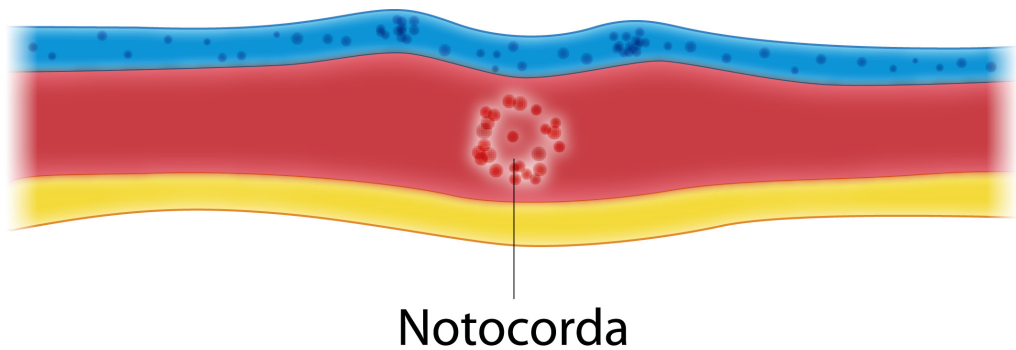
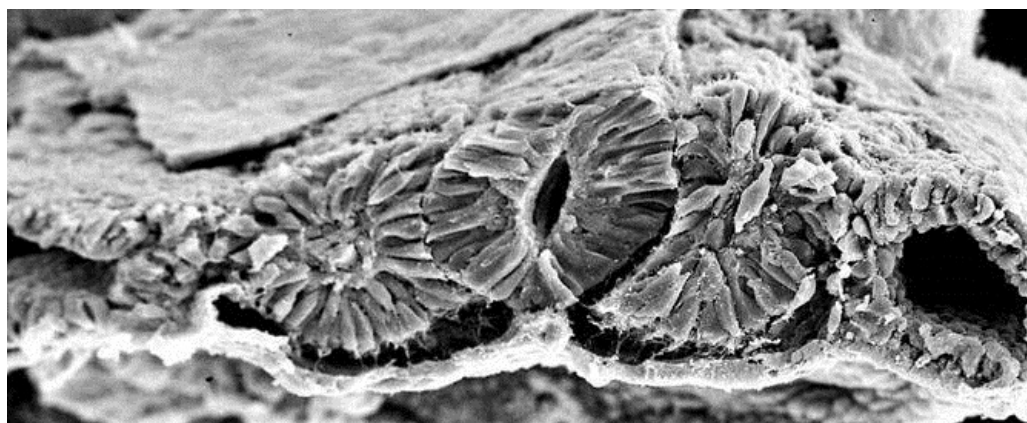


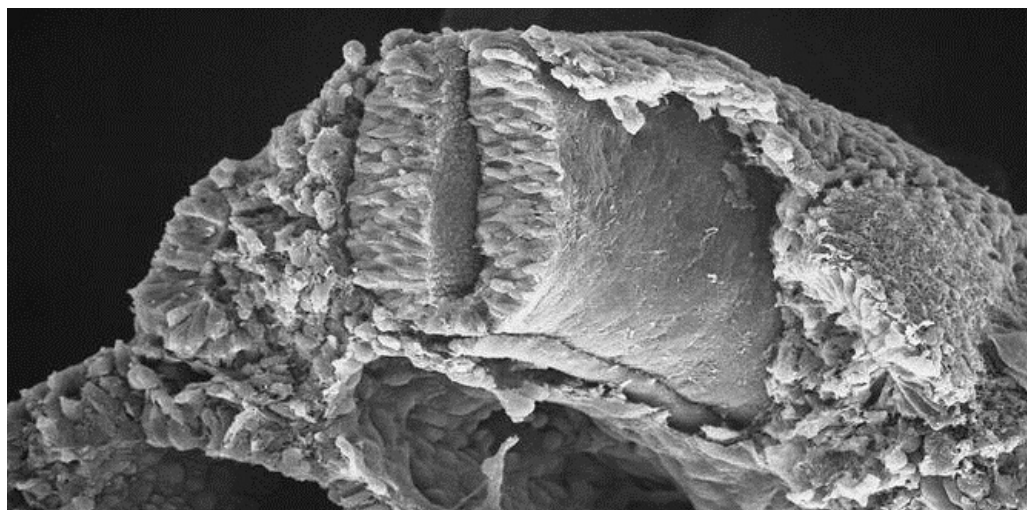
Figura 5.5 – Desenho esquemático de um corte transversal de um embrião no estágio de disco trilaminar, onde o ectoderma está representado em azul, o mesoderma, em vermelho e o endoderma, em amarelo. A notocorda representa o eixo da linha média do embrião.

Células da camada embrionária inferior, o endoderma, começam a se diferenciar e migrar em direção ao mesoderma, originando uma estrutura chamada notocorda (Figura 5.5). Sua localização é na região central do mesoderma, e consiste de um tubo, cujo trajeto percorre todo o embrião no sentido craniocaudal. A notocorda tem uma vida útil curta, pois sua função básica é a indução de células neurais; depois disso, ela desaparece. Ao longo da linha média do embrião, começa a surgir um espessamento do ectoderma, induzido pelas células da notocorda, dando origem ao ectoderma neural. As células do ectoderma neural começam a se proliferar intensa e muito rapidamente e essa região média ao longo do comprimento do embrião se torna mais elevada e espessa, sendo denominada, neste momento, placa neural. Futuramente, a placa neural se diferencia no sistema nervoso central do embrião.

No limite entre o ectoderma neural e o ectoderma superficial, as bordas laterais da placa neural se elevam, dando origem às pregas neurais, que se aproximam e se fundem na linha média para formar o tubo neural, ao longo de todo o eixo craniocaudal do dorso do embrião. O tubo neural se desgarra do ectoderma, ficando incluído no mesoderma. Este processo é denominado neurulação e já está terminado por volta da 4ª semana (MOORE; PERSAUD, 2000; FINKELSTEIN, 2004) (Figuras 5.6, 5.7 e 5.8).



A



B

Figura 5.6 – Eletromicrografia de varredura de embrião humano por volta da quarta semana de vida intrauterina, em flagrante processo de neurulação, em dois diferentes cortes (A e B). Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

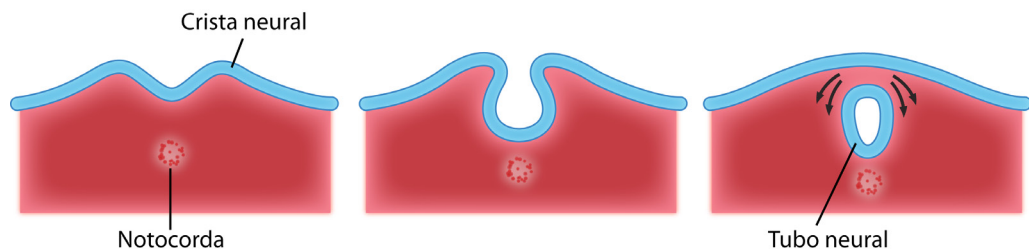
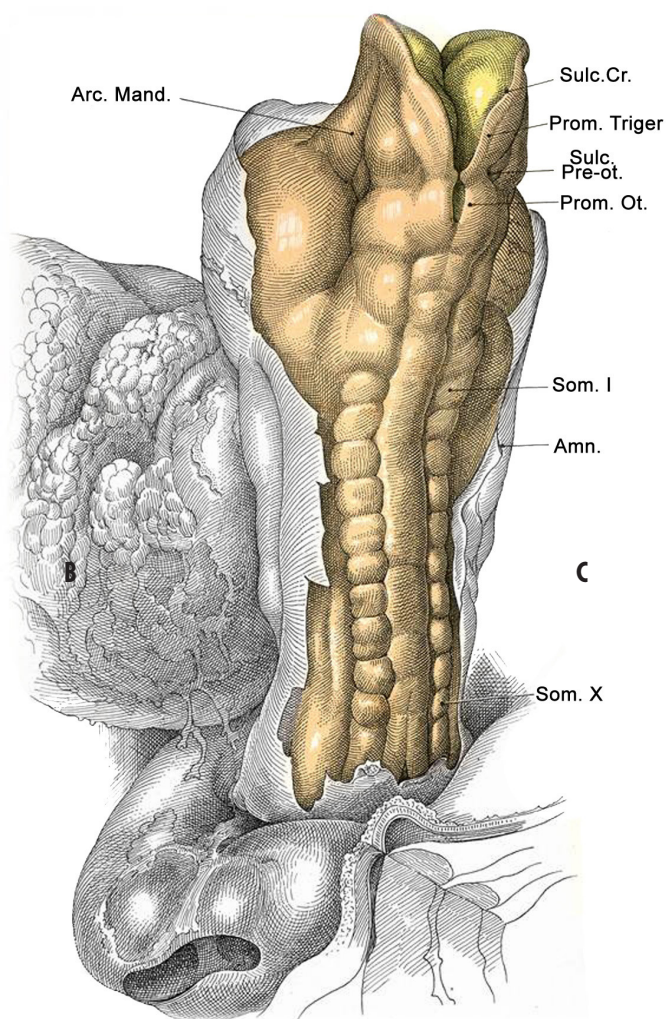


Figura 5.7 – Desenho representativo de um corte transversal do embrião no momento em que está ocorrendo a neurulação. As pregas neurais se elevam e se fusionam, formando o tubo neural. O tubo neural separa-se, então, do ectoderma superficial. As setas indicam a migração das células das cristas neurais.



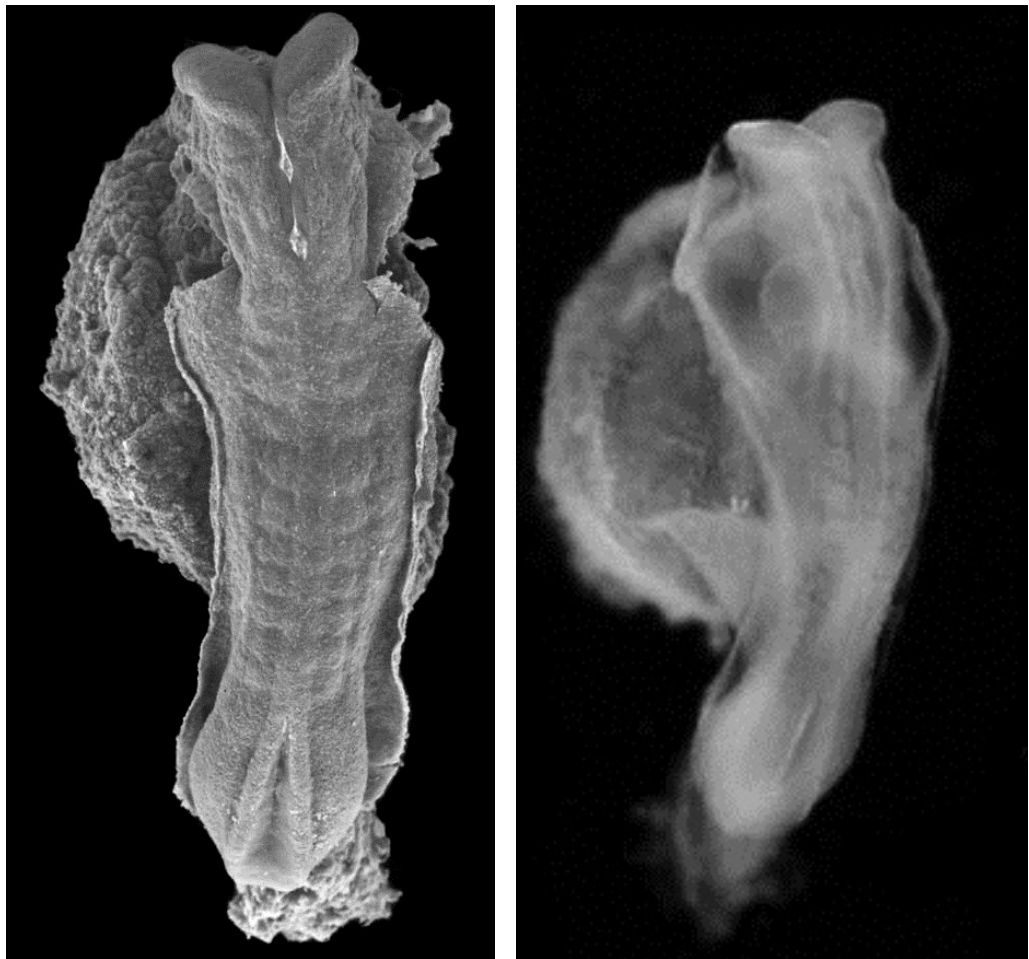


Figura 5.8 – Esquema representativo de embrião humano com aproximadamente 23 dias, durante processo de neurulação (A), eletromicroscopia de varredura (B), microscopia óptica (C). Fonte da Imagem 5.8-A: Imagem cedida pela Prof. Dra. Kathleen Sulik. Fonte das Figuras 5.8-B e 5.8-C: ALLEN, W. M.; CORNER, G. W. *Physiology of the corpus luteum: III. Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum.* *American Journal of Physiology*, v. 88, n. 2, p. 340-346, Mar. 1929.

Na época do fechamento do tubo neural e subsequente separação do ectoderma, uma população especial - células das cristas neurais - migra dorsolateralmente de ambos os lados do tubo neural (Figura 5.7, setas). Como verdadeiros lençóis, elas saem do ectoderma e invadem o mesoderma subjacente, criando associações celulares, dando origem às células ectomesenquimais. Esta nova população celular oferece possibilidades vitais para o desenvolvimento subsequente do embrião, é importante na formação do mesênquima ou tecido conjuntivo embrionário, fundamental para

o desenvolvimento das estruturas craniofaciais (BHASKAR; ORBAN, 1989; MOORE; PERSAUD, 2000; FINKELSTEIN, 2004). As células das cristas neurais que migram para as regiões de cabeça e pescoço, contribuem extensivamente para a formação do esqueleto e tecidos conjuntivos (cartilagem, osso, dentina, derme, músculo do arco faríngeo, dentre outros) (BHASKAR; ORBAN, 1989; MOORE; PERSAUD, 2000), originando o mesênquima facial e posteriormente os processos faciais.

A natureza do estímulo indutor da migração celular, antigamente desconhecida, hoje já apresenta comprovações científicas. Pesquisas na área de Genética Molecular relacionam este estímulo a genes como os homeobox (THESLEFF,

A**B****C**

1995), responsáveis pela determinação da identidade e disposições espaciais das regiões corpóreas, ajudando na determinação do padrão e posição de estruturas e migração de células. Creditam-se também ao endoderma, as instruções às células da crista neural na determinação do tamanho, forma e posição de elementos esqueléticos da face (COULY et al., 2002; KIRBY et al., 2003), mas outros fatores também podem estar relacionados à definição da morfologia facial e já estão sendo discutidos e estudados (HELMS; CORDERO; TAPADIA, 2005).

Havendo alguma alteração bioquímica ou migração inadequada das células das cristas neurais na época da neurulação, defeitos hipoplásicos, envolven-

D**E**

do músculos, ossos ou gânglios podem se manifestar, dando origem a síndromes como a de Treacher Collins ou microssomia hemifacial (AVERY, 1991; PROFFIT; FIELDS, 2002) (**Figura 5.9**).

No mesmo período em que ocorrem estes eventos de migrações celulares, o disco embrionário trilaminar, inicialmente de forma achatada, vai se dobrando, ficando o ectoderma na superfície externa, o mesoderma entre o ectoderma e o endoderma, e o endoderma na superfície interna do embrião que agora se revela mais cilíndrico (FINKELSTEIN, 2004) (**Figura 5.10**).

Enquanto ocorrem a migração de células das cristas neurais e a subsequente invasão do mesoderma subjacente, algumas protuberâncias começam a surgir no futuro arcabouço facial, são os processos faciais (**Figura 5.11**). No início da quarta semana, já podemos distinguir os cinco processos faciais embrionários: dois processos inferiores, os mandibulares; dois processos laterais acima dos mandibulares, denominados maxilares, e um processo central em posição superior aos demais, o processo frontal. Nesta fase do desenvolvimento facial, estes cinco processos estão separados entre si por depressões, e circundam o estomódio, ou boca primitiva, como mostra a **Figura 5.12**. Na quarta semana o embrião ainda não apresenta uma face real, porém, os processos faciais e seus

primórdios começam a se desenvolver e se unir. As protuberâncias e depressões então visíveis são objetos de uma série de alterações, coalescências e aumento de volume, passando de um agrupamento isolado de massas a uma face tipicamente humana.



Figura 5.9 – Microsomia hemifacial. (A) vista extrabucal frontal; (B) e (C) vista extrabucal dos perfis direito e esquerdo; (D) e (E) vista extrabucal das orelhas direita e esquerda apresentando malformação. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

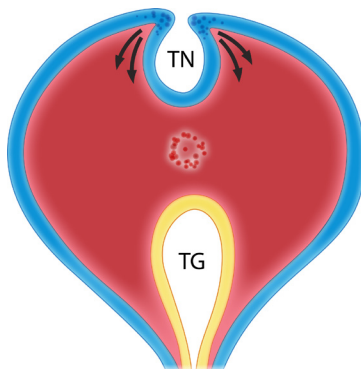


Figura 5.10 – Representação de um corte transversal de um embrião tridérmico. Após o dobramento do embrião,

temos delineado os tubos: neural (TN) e gastrointestinal (TG). As setas indicam as direções das migrações das células da crista neural, que se iniciam na terceira semana.

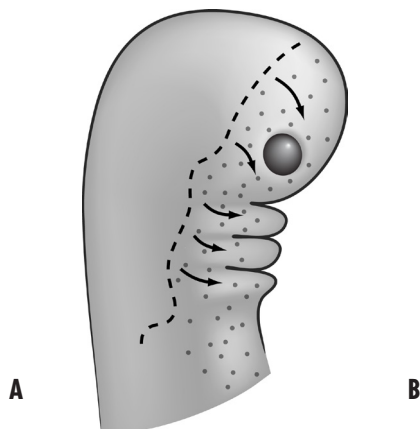


Figura 5.11 – Representação esquemática da migração subectodérmica de células das cristas neurais (setas) num embrião tridérmico.

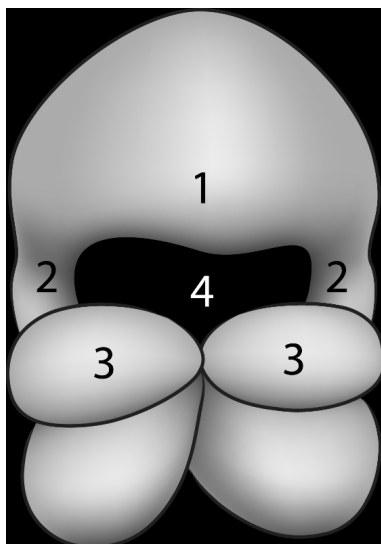


Figura 5.12 – Representação esquemática da extremidade cefálica de um embrião de aproximadamente quatro semanas, onde se ressaltam o processo frontal (1), os processos maxilares em formação (2) e os processos mandibulares (3), delimitando o estomódio ou boca primitiva (4).

Ao final desta semana decisiva para o processo de formação da face, o limite posterior da boca primitiva entra em contato com o intestino anterior em de-

envolvimento. Isto ocorre em razão de ruptura da membrana ectoendodérmica, formada pelo encontro da lâmina bucal ectodérmica e o revestimento endodérmico do intestino primitivo. À medida que toda a cabeça se expande de maneira marcante, esta membrana não acompanha e se rompe (ENLOW, 1993). O tubo digestivo, a partir de então, passa a ter comunicação com a cavidade bucal e o fluido amniótico invade o intestino primitivo.

Os arcos faríngeos aparecem no embrião humano da quarta à sexta semanas de desenvolvimento e constituem estruturas típicas do desenvolvimento da cabeça e pescoço. Eles se encontram dispostos bilateralmente, e são formados por proliferações do ectoderma de revestimento com o eixo mesenquimal e o revestimento interno de endoderma, com exceção do 1º arco, revestido internamente de ectoderma oral. O exame da superfície externa de um embrião ao final da quarta semana de vida intrauterina revela quatro pares de arcos faríngeos distintos (FINKELSTEIN, 2004) (Figura 5.13). Os arcos V e VI formam-se nos animais, mas nos humanos são subdesenvolvidos. O quinto arco regride totalmente e não origina qualquer estrutura no adulto. O quarto arco é o resultado da fusão dos arcos IV e VI.

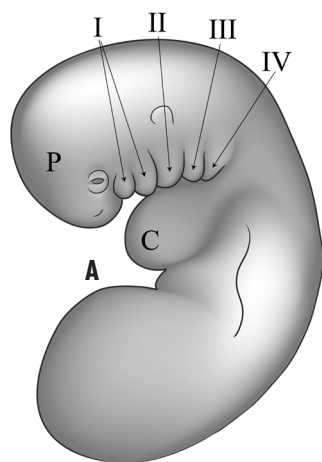


Figura 5.13 – (A) Esquema de um embrião de aproximadamente 5 semanas, onde se observam em sua superfície externa os quatro pares de arcos faríngeos (numerados em algarismos romanos), separados pelos sulcos faríngeos. Nesse período, a face do embrião encontra-se comprimida entre o prosencéfalo ou cérebro primitivo (P) e a proeminência cardíaca (C). Em (B) eletromicroscopia de varredura de embrião humano com cinco semanas de vida. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

D

Nesse período, a face do embrião ainda é constituída de um aglomerado de processos, um frontal, dois maxilares e dois mandibulares (Figura 5.12). Um dos primeiros eventos na formação das estruturas faciais é a fusão das extremidades mediais dos processos mandibulares na linha média para formar o mento e o

lábio inferior (FINKELSTEIN, 2004). O processo mandibular, responsável pela formação da mandíbula, é, na realidade, o primeiro arco faríngeo e o único que dá origem a estruturas da face. Os outros originam a estruturas ósseas, cartilaginosas e musculares da região do pescoço. Os processos mandibulares se desenvolvem muito rapidamente, são os primeiros a se fusionarem, e, no início da 6ª semana, já constituem uma estrutura única que forma a mandíbula. A fusão dos processos mandibulares ocorre precocemente no contexto da formação facial, portanto, este evento pode estar associado à baixa prevalência de fissuras na mandíbula. A fissura mandibular, ou também denominada fissura mediana inferior, pertence ao grupo de fissuras raras da face (TESSIER, 1976) e dificilmente aparece sozinha (Figura 5.14). Geralmente é acompanhada por outros defeitos estruturais, como, por exemplo, ausência de ramo mandibular, ausência de processo coronoide ou de côndilo e alterações de membros. Estas anomalias são decorrentes do desenvolvimento anormal dos primeiros, e segundos arcos faríngeos são encontradas na Síndrome Richieri-Costa-Pereira (RICHIERI-COSTA; PEREIRA, 1993).



Figura 5.14 – Fissura mandibular ou fissura mediana inferior. (A) vista extrabucal frontal; (B) e (C) vista extrabucal dos perfis direito e esquerdo; (D) vista intrabucal inferior. Nota-se a completa separação dos segmentos mandibulares direito e esquerdo. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Por serem formados principalmente por mesênquima, os arcos faríngeos têm o aspecto gelatinoso e necessitam de uma estrutura mais sólida para garantir sua sustentação. Cada arco faríngeo apresenta uma estrutura cartilaginosa que representa seu arcabouço estrutural (FINKELSTEIN, 2004). Além disso, cada arco recebe a própria inervação e vascularização, portanto, as estruturas originadas de um determinado arco faríngeo terão a mesma vascularização e inervação que o seu predecessor. A cartilagem do primeiro arco faríngeo recebe o nome de cartilagem de Meckel e sua extremidade dorsal contribui para a formação de dois ossículos do ouvido médio – martelo e bigorna. O terceiro ossículo do ouvido médio, o estribo, é formado a partir da cartilagem do segundo arco faríngeo, a cartilagem de Reichert (FINKELSTEIN, 2004). A cartilagem de Meckel desempenha apenas o papel de arcabouço para a formação da mandíbula e desaparece à medida que este osso é ossificado intramembranosamente a partir do mesênquima lateral a ela (DIEWERT, 1985; ENLOW, 1993; RADLANSKI; KLARKOWSKI, 2001; FINKELSTEIN, 2004), por volta da oitava semana de desenvolvimento. Enquanto a maior parte da mandíbula se desenvolve a partir de ossificação intramembranosa, o côndilo, o processo coronoide e a sínfise se originam de ossificação endocondral. Estas são as chamadas cartilagens secundárias, pois se formam depois das cartilagens primárias.

Existem dois tipos de cartilagem, a saber, as primárias e as secundárias. As cartilagens primárias formam-se no período embrionário, são responsáveis pelo arcabouço estrutural do embrião, não recebem influências ambientais e são fortemente influenciadas pela Genética. São cartilagens primárias: a base do crânio, o septo nasal e as cartilagens dos arcos faríngeos. As cartilagens secundárias surgem a partir do período fetal e têm uma influência ambiental maior do que as cartilagens primárias. São exemplos de cartilagem secundária a cartilagem do côndilo, que dá origem ao côndilo, a cartilagem do processo coronoide, que dá origem ao processo coronoide, e a cartilagem do mento, que dá origem ao mento ou sínfise.

No início da quarta semana de desenvolvimento, a face é muito pequena, perto de 40 vezes menor do que o crânio, e encontra-se comprimida entre a cabeça e o coração (**Figura 5.15**). Ela terá que crescer muito para alcançar a proporção natural que terá com o crânio no período pós-natal, porém, neste momento, não há espaço para que isso aconteça. As proporções craniofaciais são alvo de constantes alterações durante o período embrionário e, ao final deste, a cabeça representa metade do comprimento do corpo e ao nascimento, $\frac{1}{4}$ do comprimento total (PROFFIT; FIELDS, 2002). À medida que o coração recua no sentido caudal do embrião, obedecendo à diminuição de flexão deste, o espaço para o desenvolvimento da face e pescoço vai sendo ampliado, o que possibilita a fusão sucessiva dos arcos faríngeos com seus correspondentes opostos na linha média.

A mandíbula se desloca para frente e para baixo durante o crescimento pré-natal, a face reflete o crescimento pós-natal, ou seja, a face emerge da base do crânio, desloca-se para frente e para baixo (ENLOW, 1993).



Figura 5.15 – Embrião humano com aproximadamente oito semanas de vida. Observe a flexão cervical e o aparecimento dos membros superiores e inferiores. Em ambas as figuras, flagra-se o reduzido espaço para o desenvolvimento da face, comprimida entre a cabeça e o coração do embrião, desproporcionalmente maiores do que ela. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

Por influências indutivas originárias do prosencéfalo (BHASKAR; ORBAN, 1989; FINKELSTEIN, 2004), começam a surgir lateralmente ao processo frontal, logo acima do estomódio, duas pequenas áreas de ectoderma superficial, mais espessas e elevadas (AVERY, 1991). Estes dois botões, verdadeiros espessamentos de ectoderma, recebem o nome de placoides nasais, e posteriormente darão origem ao revestimento das fossas nasais e epitélio olfatório. A partir dessa diferenciação ocorrida no processo frontal, ele passa a ser denominado processo frontonasal (FN) (Figura 5.16).

O mesênquima subjacente ao longo da periferia dos placoides nasais começa a se proliferar, e o que era antes um botão, começa a adquirir bordas elevadas, circundando uma crescente invaginação central. O centro dos placoides, agora invaginado, dá origem às fossas nasais, precursoras das narinas e das cavidades nasais. Circundando a fossa nasal, localizam-se duas áreas de espessamento, o processo nasal medial, localizado medialmente à fossa, e o processo nasal lateral, localizado lateralmente à fossa (Figura 5.16).

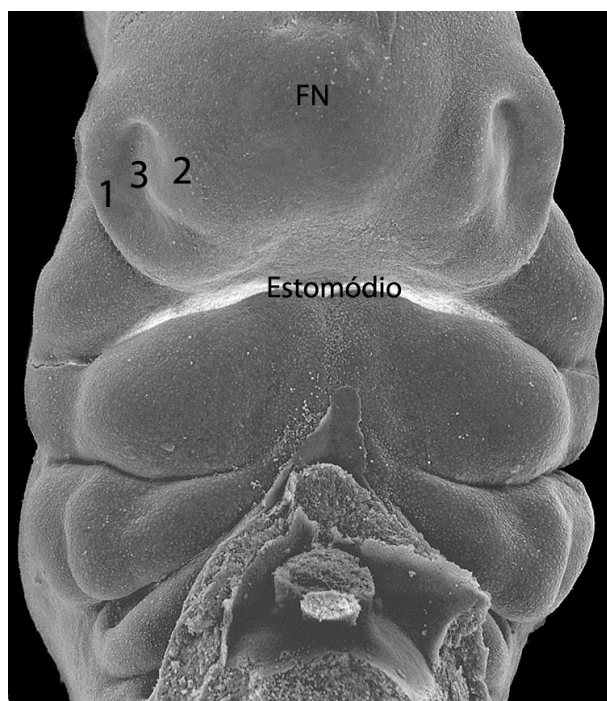


Figura 5.16 – Desenvolvimento da face: eletromicrografia de varredura de um embrião humano com aproximadamente sete semanas de vida, onde se destaca, unilateralmente no embrião de rato, a formação dos processo nasal lateral (1), processo nasal medial (2) e fossa nasal (3). Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

Neste momento, as futuras narinas encontram-se distantes uma da outra. Gradativamente, elas se tornam mais próximas, obedecendo ao movimento natural promovido pela aproximação e fusão dos processos nasais, como acontece em todos os demais processos envolvidos na formação da face. Este evento explica também o movimento de aproximação dos olhos, que, por volta da 6,5 semana de vida, localizam-se lateralmente na face (BHASKAR; ORBAN, 1989; FINKELSTEIN, 2004), como “olhos de peixe” (Figura 5.17). A teoria que explica a formação da face por meio de movimentos contínuos dos processos faciais em direção medial foi desenvolvida no final do século XIX por dois cientistas alemães, em dois pontos distintos do país, completamente independentes um do outro (DURSCY, 1869; HIS, 1892).



Figura 5.17 – Eletromicrografia de varredura de embrião com aproximadamente 6,5 semanas, observe o aspecto de olhos de peixe. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

Os próximos processos a se fusionarem são os processos nasais mediais, que experimentam um crescimento medial e inferior, originando estruturas mediais da face, como a columela nasal, o filtro labial, o septo nasal, o pró-lábio, e a parte anterior da maxila, a pré-maxila. A estrutura oriunda da fusão dos dois processos nasais mediais denomina-se palato primário, ou segmento intermaxilar, definição esta, que reflete sua localização entre os processos maxilares em crescimento. Os processos nasais mediais crescem muito mais do que os seus contralaterais, os processos nasais laterais, que são responsáveis apenas pela formação da asa do nariz (ENLOW, 1993; FINKELSTEIN, 2004). Em alguns animais, como a lebre, o camelo ou o peixe-boi, a fusão dos processos nasais mediais não se completa e permanece um sulco na região central da face. Por isso, a denominação popular de lábio leporino para as fissuras que atingem o lábio.

Por volta da sétima semana de vida intrauterina, os processos maxilares caminhando em direção à linha média, fusionam-se com o segmento intermaxilar interposto a eles. Inicia-se, neste momento, um complexo e cadenciado sistema de fusão determinado geneticamente, que culmina com a formação do lábio superior, diferentemente do lábio inferior, que se forma apenas pela união dos processos mandibulares.

Após a fusão dos processos nasais mediais e formação do filtro labial superior, no início da sétima semana de vida intrauterina, o segmento intermaxilar inicia sua fusão com os processos maxilares (FINKELSTEIN, 2004), exatamente na região de crista labial. As fusões do segmento intermaxilar com os processos

maxilares, e dos processos maxilares com o processo nasal lateral na base do nariz, definem a face ao final do estágio embrionário. Por fim, o comprimento dos lábios é definido na região da comissura labial e estabelecido com a fusão dos processos maxilar e mandibular (SILVA FILHO; FREITAS, 2007).

Ainda neste período, uma cunha de células epiteliais penetra no tecido conjuntivo subjacente ao longo dos processos maxilar e mandibular para separar o tecido do futuro rebordo alveolar do lábio. Ao mesmo tempo, a segunda lâmina, localizada lingualmente à primeira, surge no rebordo alveolar e dá origem aos órgãos epiteliais do esmalte. Somados às papilas dentárias adjacentes originadas do tecido conjuntivo, estes órgãos se diferenciam rapidamente para formar o esmalte e a dentina dos dentes (AVERY, 1991).

O mecanismo pelo qual ocorre a fusão dos processos faciais é explicado primeiramente pela aderência epitelial que ocorre quando os processos se encontram. O epitélio então é destruído, e o mesênquima de um processo se une ao mesênquima do outro, fenômeno conhecido como mesodermização.¹³ A atuação de fatores teratogênicos nesta fase do desenvolvimento pode contribuir com a ausência ou falha na mesodermização dos processos, originando, por exemplo, o aparecimento de fissuras labiopalatinas (AVERY, 1991; SILVA FILHO; FREITAS;

A

B

OZAWA, 2000; SILVA FILHO; FREITAS, 2007).

As fissuras labiopalatinas são estabelecidas precocemente na vida intrauterina, mais precisamente até a 12^a semana gestacional, ou seja, no final do período embrionário (SILVA FILHO; FREITAS, 2007). O comprometimento anatômico das fissuras está diretamente relacionado à época de atuação do fator teratogênico responsável pela sua formação e à época de fusão dos processos faciais envolvidos, portanto, as fissuras de lábio e de rebordo alveolar se formam até a 8^a semana, enquanto as de palato, até a 12^a semana (DIEWERT, 1983). Quanto mais cedo atuar o fator teratogênico, mais grave será a fissura. As fissuras mais comuns são aquelas que envolvem, simultaneamente, o palato primário e o secundário, as denominadas fissuras transforame incisivo ou fissuras completas de lábio e palato

C

(Figura 5.18). Este tipo de fissura representa um grande desafio para os profissionais envolvidos em sua reabilitação, exigindo um protocolo de tratamento que se inicia com as cirurgias primárias, nos primeiros meses de vida, até a idade adulta. As fissuras podem ainda acometer somente o lábio, o lábio e o rebordo alveolar ou o palato. A Figura 5.19 ilustra uma paciente apresentando uma fissura que acometeu o lábio e o rebordo alveolar do lado esquerdo. Neste tipo de fissura, somente a ruptura do lábio e rebordo alveolar ocorreu, preservando a integridade do palato, sendo denominada, então, fissura incompleta unilateral, pois acometeu

somente o lado esquerdo. A explicação biológica é a ausência de fusão entre o palato primário e o processo maxilar (SILVA FILHO; FREITAS, 2007).

Ao final do período embrionário, a face encontra-se praticamente formada (SPERBER, 1989) (Figura 5.20). Os eventos relacionados ao crescimento e à união dos processos faciais podem ser comparados à regência de uma orquestra, onde cada movimento deve seguir seu ritmo e cadência próprios, numa sequência meticulosamente exata e planejada, que acaba por definir o padrão facial do indivíduo (Figura 5.21).

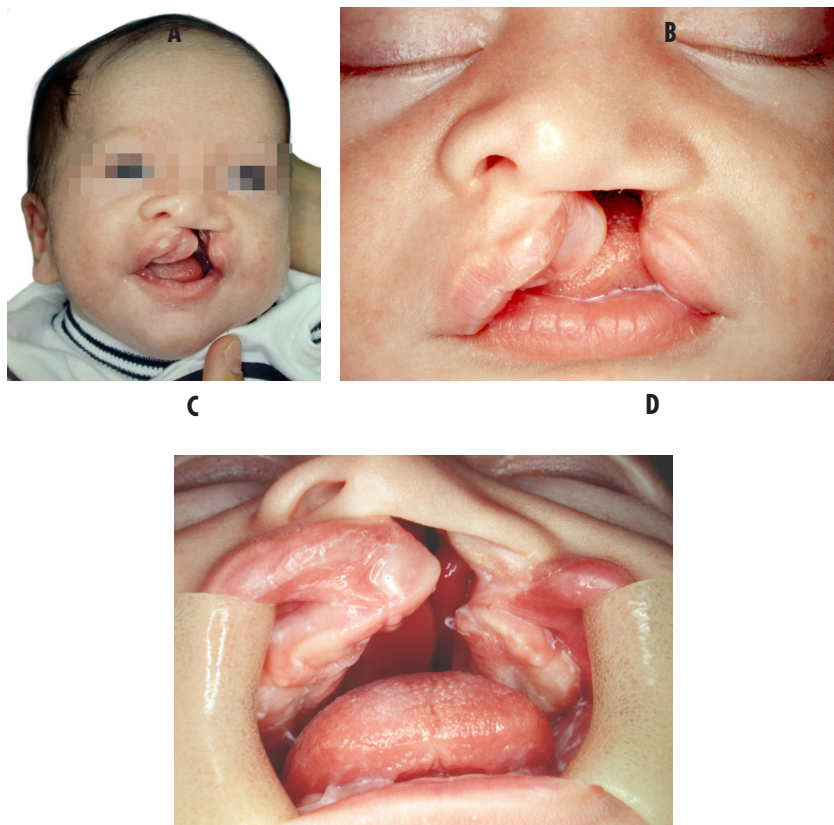
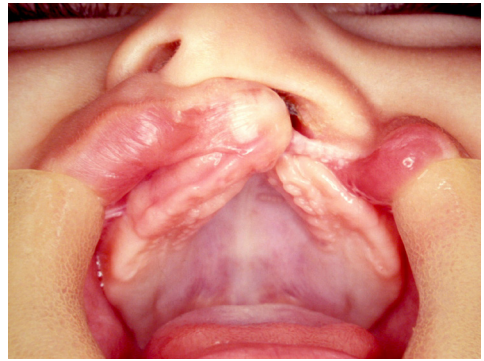
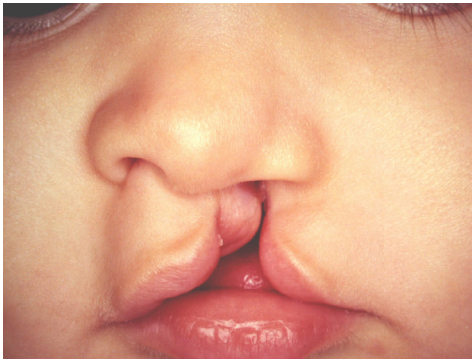


Figura 5.18 – Fissura completa de lábio e palato do lado esquerdo (A e B). A lesão envolve a maxila como um todo, do lábio até a úvula (C). A parte óssea, a partir do assoalho nasal, está dividida em dois segmentos. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

E

F



G

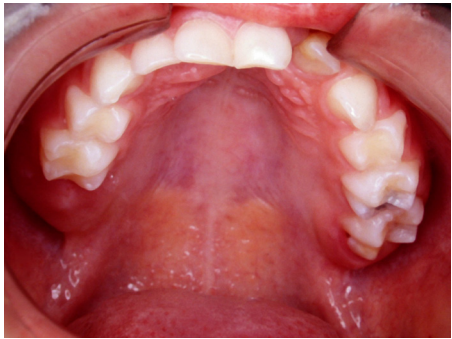




Figura 5.19 – Paciente apresentando fissura pré-forame incisivo unilateral do lado esquerdo (A e B). O protocolo reabilitador iniciou-se com a cirurgia de fechamento de lábio (C e D), acompanhamento de crescimento (E, F e G). A atuação de outras especialidades odontológicas faz parte da rotina desses pacientes. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

reabilitador iniciou-se com a cirurgia de fechamento de lábio (C e D), acompanhamento de crescimento (E, F e G). A atuação de outras especialidades odontológicas faz parte da rotina desses pacientes. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

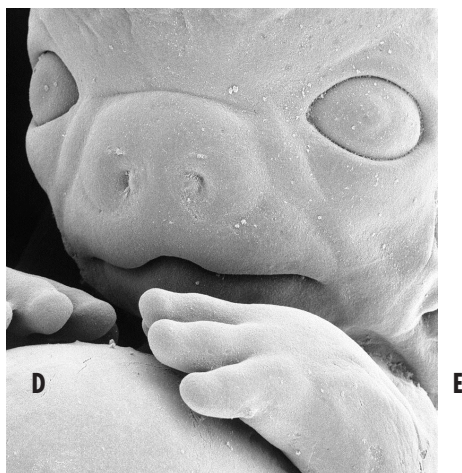


Figura 5.20 – Face de embrião próximo ao final do período embrionário. Os processos faciais unidos conferem ao embrião suas feições humanas, embora ainda rudimentares. Fonte: Imagens cedidas pela Prof. Dra. Kathleen Sulik.

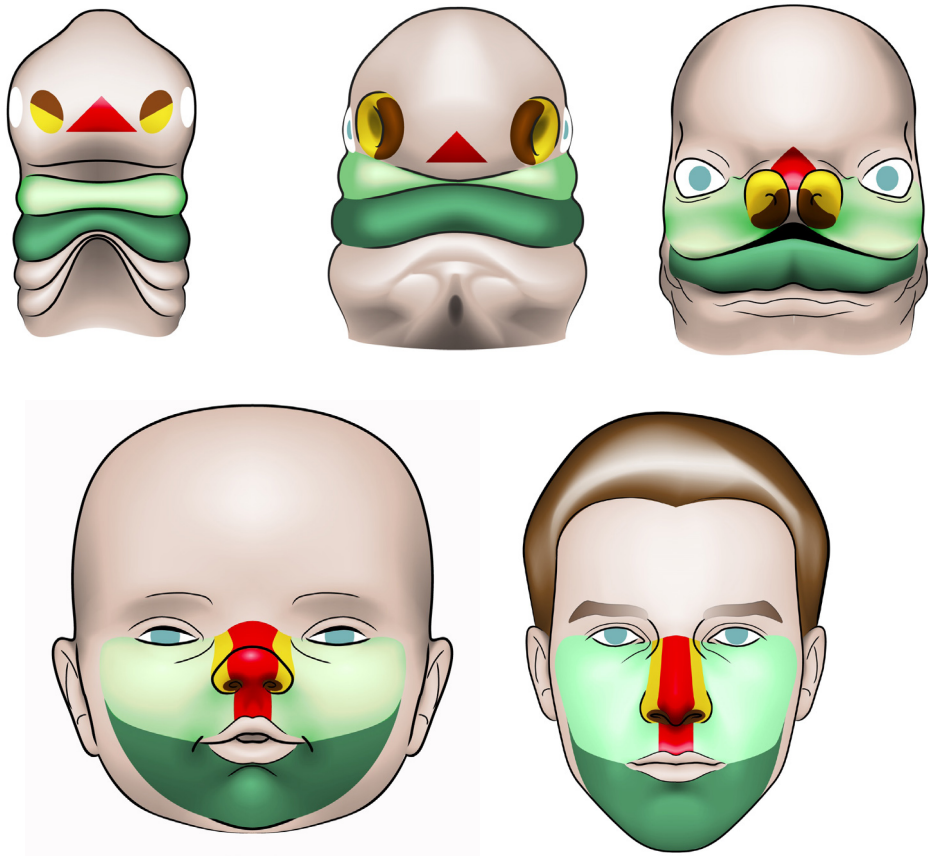


Figura 5.21 – Esquema demonstrando o desenvolvimento da face humana, onde os processos maxilares estão representados em amarelo, os processos nasais laterais, em azul e os processos nasais mediais, em vermelho, em embriões de aproximadamente quatro semanas (A), 5,5 semanas (B), 6,5 semanas (C) e final da sétima semana (D). Na face adulta (E) estão representados, de maneira aproximada, os derivados dos processos nasais mediais, processos nasais laterais e processos maxilares.

5.4 PERÍODO FETAL

Durante o período fetal, a face cresce emergindo da base do crânio e tem sua proporção alterada em relação ao todo, mas seu desenho já está praticamente definido por volta da oitava semana, aproximadamente (DIEWERT, 1985; HOWE; HAWKINS, WEBSTER, 2004). A base do crânio tem sua angulação estabelecida nos períodos embrionário e fetal e não é objeto de grandes mudanças desde então. Os padrões humanos de angulação da base craniana e posição maxilar desenvolvem-se no final do período embrionário, quando o rápido crescimento direcional

das cartilagens primárias parece contribuir para o desenvolvimento da morfologia facial humana normal (DIEWERT, 1985).

Ao final da oitava semana de vida intrauterina, embora a face já apresente sua morfologia definida (Figura 5.20), somente o palato primário ou anterior está completamente formado. A formação total do palato demanda um complexo mecanismo de união de processos, que se inicia por volta da sexta semana, e se estende até a décima segunda semana de vida intrauterina (FINKELSTEIN, 2004; SILVA FILHO; FREITAS, 2007).

Denomina-se palato, a divisão anatômica entre a cavidade bucal e a cavidade nasal. O palato é formado em parte por tecido ósseo, o palato duro, e em parte por tecido muscular, o palato mole, este último, envolvido no complexo mecanismo de fechamento do esfíncter velofaríngeo, responsável principalmente pelas funções da fala e da deglutição. O mecanismo de fechamento do palato, sua relação com a formação da língua e a redução da flexão cervical da cabeça do embrião é um assunto bastante complexo e merece uma abordagem profunda e direcionada.

O palato possui duas origens embriológicas distintas, o palato primário ou segmento intermaxilar, e o palato secundário (Figura 5.22).

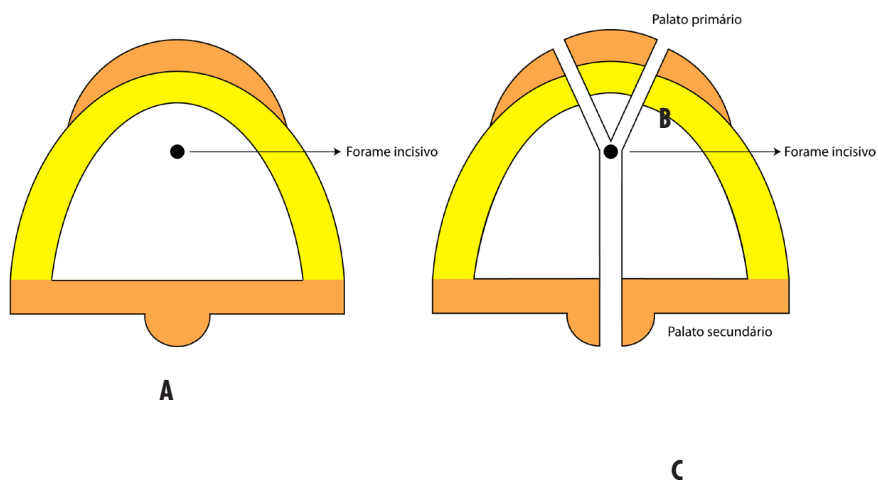


Figura 5.22 – Representação esquemática da localização do forame incisivo no palato. O forame incisivo é o marco embriológico que separa o palato primário ou pré-maxila, localizado anteriormente ao forame, do palato secundário ou posterior, localizado posteriormente ao forame incisivo. O resquício embrionário da origem do palato secundário na vida pós-natal é a sutura palatina mediana. Fonte: SILVA FILHO, O. G.; FREITAS, J. A. S. Caracterização morfológica e origem embriológica. In: TRINDADE, I. E. K.; SILVA FILHO, O. G. (Coord.). *Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar*. São Paulo: Editora Santos, 2007. p. 17-49.

A formação do palato primário se completa quando os processos nasais mediais se unem por volta da sexta semana de vida intrauterina. Já o palato secundário marca o seu início nesta mesma semana quando, então, os processos maxilares começam a se desenvolver no sentido medial, lançando verdadeiras lâminas horizontais, ou processos palatinos, em direção à linha média em busca de seu contralateral e do septo nasal, que neste momento também é alvo de um crescimento no sentido inferior. Ao mesmo tempo, centralmente, a língua, em pleno surto de crescimento, inicia um movimento de baixo para cima, ocupando rapidamente todo o espaço bucal. Inicialmente, surgem tubérculos que se formam a partir do assoalho bucal (Figura 5.23A). Na espécie humana, raros são os casos de agenesia de língua, embora não sejam incompatíveis com a vida.

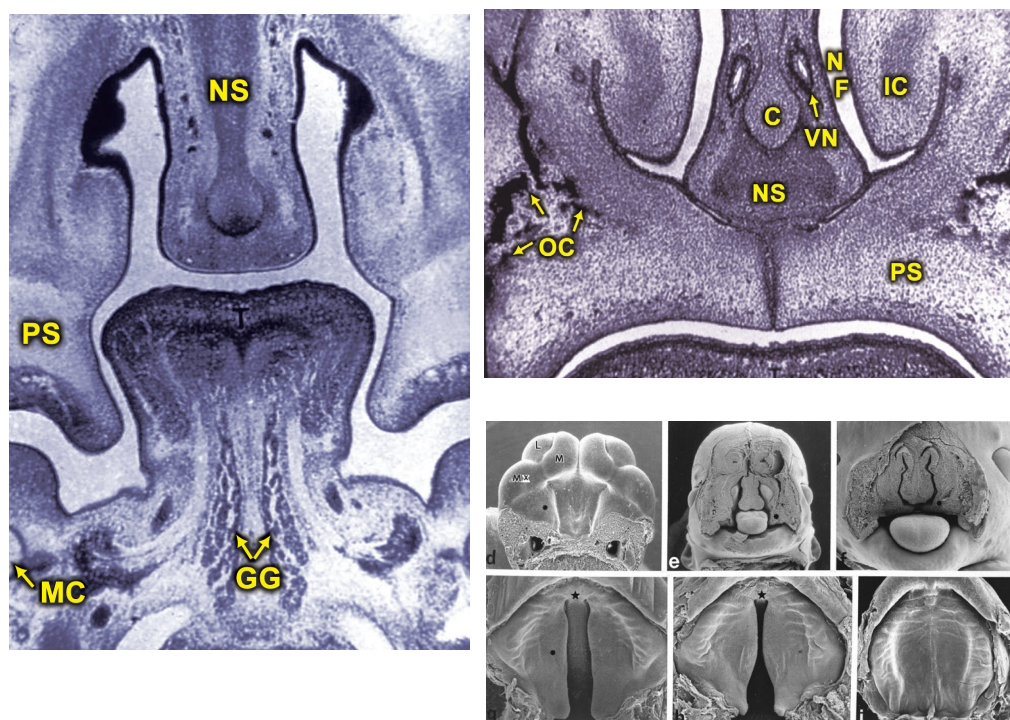


Figura 5.23 – Corte histológico frontal de embrião humano com aproximadamente seis semanas de vida. (A) observe o desenvolvimento das lâminas palatinas (PS) no sentido medial, a presença do septo nasal (NS) e da língua interpondo-se a elas. Em (B) e (C) observa-se a fusão dos processos palatinos (PS) com o septo nasal (NS) definindo a morfologia do palato posterior. Fonte: JOHNSTON, M. C.; SULIK, K. K. Desenvolvimento da face e da cavidade oral. In: BHASKAR, S. N. (Ed.). *Histologia e Embriologia Oral de Orban*. 10a. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1989. cap.1, p. 1-23.

A língua influencia mecanicamente a formação do palato secundário, pois se interpõe aos processos palatinos, forçando-os a ficar em uma posição oblíqua. Da sexta à sétima semana de vida intrauterina a língua, totalmente diferenciada,



Figura 5.25 – Paciente com Sequência de Robin. A tríade clássica, composta por micrognatia, fissura isolada de palato e glossoptose leva a denominação de Sequência de Robin. Em (A) (B) e (C) vistas extrabucais de frente, perfis esquerdo e direito, respectivamente. Em (D), observa-se a grande deficiência mandibular, característica dos pacientes com Sequência de Robin, observada mesmo na vista frontal. Em (E) vista intrabucais mostrando a separação total do palato posterior. Fonte: Arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Em condições de normalidade, os processos maxilares, já horizontalizados após o abaixamento da língua, ainda não têm tamanho suficiente para se unirem na linha média e continuam crescendo até o final do período embrionário. Existem centros de ossificação na região anterior do palato que se difundem em todas as direções. O mecanismo de fechamento palatino inicia-se desde o forame incisivo e segue em direção ao extremo da úvula (**Figura 5.23C**). A falta de crescimento suficiente dos processos palatinos é uma provável etiologia da fissura isolada de palato. Outros eventos, como a interferência intrínseca no mecanismo de elevação dos processos maxilares, a persistência da língua entre os processos palatinos, o crescimento lateral muito rápido dos processos faciais, o retardo e desorganização do sistema vascular, a presença de restos epiteliais na linha de fusão dos processos palatinos, a presença de cistos na linha palatina mediana também podem explicar a existência da fissura palatina. Quanto mais cedo o fator teratogênico atuar, mais grave será a lesão.

A persistência da língua entre os processos palatinos com a consequente fissura de palato pode ser observada em pacientes com Sequência de Robin (EVANS et al., 2006) (**Figura 5.25**). A Sequência de Robin caracteriza-se por um quadro de convexidade facial patologicamente aumentada em decorrência de uma deficiência do tamanho mandibular. A mandíbula é pobre, não cresce na vida pré-natal por motivos genéticos ou ambientais. A deficiência mandibular está relacionada com a persistência da língua entre os processos palatinos, impedindo sua coalescência e provocando o aparecimento da fissura de palato. A tríade clássica, composta por micrognatia, fissura isolada de palato e glossoptose leva a denominação de Sequência de Robin. É denominada sequência porque os eventos fisiológicos relacionados acontecem em cascata, e a ocorrência de um fato obrigatoriamente se reflete no seguinte: no caso específico da Sequência de Robin, a mandíbula pobre, com pouco ou nenhum crescimento, é o fator mecânico que impede o surgimento do espaço para o abaixamento da língua, que, por sua vez, permanece entre as lâminas palatinas impedindo-as de se fusionarem. Como resultado desta sequência encadeada de eventos, surge a fissura isolada de palato como produto final.

Dados epidemiológicos indicam que a prevalência de fissura isolada de palato é maior no gênero feminino do que no masculino. Uma hipótese sugerida para o entendimento deste evento descreve a elevação dos processos palatinos ocorrendo mais tardiamente nas mulheres; então, o palato fica mais tempo exposto à atuação dos fatores teratogênicos (SILVEY, 1969). Estes estudos demonstraram que em embriões femininos o processo de fusão dos processos palatinos inicia-se por volta da oitava à nona semana de vida intrauterina, enquanto que para os embriões masculinos este evento se manifesta da sétima à oitava semanas de vida pré-natal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entender o mecanismo de formação da face é, sem dúvida, uma responsabilidade do profissional de Odontologia, em especial, o ortodontista. A aprendizagem do intrincado mecanismo de formação e diferenciação das estruturas craniofaciais no período pré-natal requer capacidade de visualizar e definir estruturas tridimensionalmente e, por isso, exige conhecimentos de Anatomia, bem como, dos princípios de Embriologia. O desenvolvimento da face ocorre principalmente da quinta à sétima semana de vida intrauterina, e caracteriza-se pela ocorrência de eventos fantásticos dentro do universo humano. Possivelmente aí se localizem os episódios de maior complexidade e importância de todo o período pré-natal e primeiros anos de vida. É neste ambiente peculiar que uma delicada estrutura, inicialmente formada por aglomerados teciduais tão finos quanto uma folha de papel, se diferencia de modo extremamente organizado, e confere à face, seu aspecto humano definitivo e individual.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos gentilmente à Dra. Kathleen K. Sulik, pesquisadora do Department of Cell and Development Biology/ University of North Caroline – US, pela cessão das imagens 4, 6, 8, 13, 15, 16, 17 e 20 apresentadas neste capítulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABYHOLM, F. E. Cleft lip and palate in Norway. I. Registration, incidence and early mortality of infants with CLP. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 12: 29-34, 1978.
- ALLEN, W. M.; CORNER, G. W. Physiology of the corpus luteum: III. Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum. *American Journal of Physiology*. 88(2): 340-6, 1929.
- ALVES, M. S. D.; CRUZ, V. L. B. *Embriologia*. 5 ed. Belo Horizonte: Imprensa Universitária da UFMG, 1996.
- AVERY, J. K. Crescimento facial pré-natal. In: MOYERS, R. E. *Ortodontia*. 4 ed.

Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 18-32.

BHASKAR, S. N.; ORBAN B. S. N. **Histologia e Embriologia Oral**. São Paulo: Artes Médicas, 1989.

BRAGA, C. P. *ET AL.* Comparação do diâmetro méso-distal de incisivos e primeiros molares permanentes entre gêmeos monozigóticos. **Jornal Brasileiro de Ortodontia e Ortopedia Facial**. 8(43): 30-39, 2003.

BURDI, A. R.; SILVEY, R. G. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. **Cleft Palate Journal**. 6: 1-7, 1969.

CAPELOZZA FILHO, L. **Diagnóstico em Ortodontia**. Maringá: Dental Press, 2004.

COULY, G. *ET AL.* Interactions between Hox-negative cephalic neural crest cells and the foregut endoderm in patterning the facial skeleton in the vertebrate head. **Development**. 129(4) 1061-1073, 2002.

DIEWERT, V. M. Development of human craniofacial morphology during the late embryonic and early fetal periods. **American Journal of Orthodontics**. 88: 64-76, 1985.

DIEWERT, V. M. A morphometric analysis of craniofacial growth and changes in spatial relations during secondary palatal development in human embryos and fetuses. **The American Journal of Anatomy**. 167(4): 495-522, 1983.

DURSCY, E. Zur entwicklungsgeschichte der kopfes des menschen und der höheren wirbelthiere. Verlog der H. Tübingen: **Lauppschen Buchhandlung**, 1869.

ENLOW, D. H. Crescimento e desenvolvimento facial pré-natal. In: **Manual do Crescimento Facial**, São Paulo: Artes Médicas, 1993.

EVANS, A. K. *ET AL.* Robin Sequence: a retrospective review of 115 patients. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. 70(6): 973-980, 2006.

FINKELSTEIN, M. W. Revisão de embriologia geral e do desenvolvimento cefálico

- e cervical. In: BISHARA, S. E. **Ortodontia**. São Paulo: Editora Santos, 2004.
- GREENE, J. C. Epidemiologic research – 1964-1967. **Journal of the American Dental Association**. 76(6): 1350-1356, 1968.
- HELMS, J. A.; CORDERO, D.; TAPADIA, M. D. New insight into craniofacial morphogenesis. **Development**. 132(5): 851-861, 2005.
- HIS, W. **Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch**, 1892.
- HOWE, A. M.; HAWKINS, J. K.; WEBSTER, W. S. The growth of the nasal septum in the 6-9 week period of foetal development -- Warfarin embryopathy offers a new insight into prenatal facial development. **Australian Dental Journal**. 49(4): 171-176, 2004.
- HUMPHREY, T. The relation between human fetal mouth opening reflexes and closure of the palate. **American Journal of Anatomy**. 125(3): 317-344, 1969.
- JOHNSTON, M. C.; SULIK, K. K. Desenvolvimento da face e da cavidade oral. In: BHASKAR, S. N. (ed.). **Histologia e Embriologia Oral de Orban**. 10 ed. São Paulo: Artes Médicas, 1989.
- KIRBY, M. L. *ET AL.* Hensen's node gives rise to the ventral midline of the foregut: implications for organizing head and heart development. **Developments in Biologicals**. 253(2): 175-188, 2003.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- NAGEM FILHO, H.; MORAIS, N.; ROCHA, R. G. F. da. Contribuição para o estudo da prevalência das malformações congênicas labiopalatinas na população escolar de Bauru. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo**. 6(2): 111-128, 1968.
- ØESTENSEN, M. et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. **Arthritis Research & Therapy**. 8(3), 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1526635/pdf/ar1957.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2011.

- PROFFIT, W. R. *ET AL.* **Ortodontia Contemporânea**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- RADLANSKI, R. J.; KLARKOWSKI, M. C. Bone remodeling of the human mandible during prenatal development. **Journal of Orofacial Orthopedics**. 62(3): 191-201, 2001.
- RICHIERI-COSTA, A.; PEREIRA, S. C. Autosomal recessive short stature, Robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial hand anomalies, and clubfeet in male patients. **American Journal of Medical Genetics**. 47(5): 707-709, 1993.
- SILVA FILHO, O. G. *ET AL.* Crescimento facial espontâneo padrão II: estudo cefalométrico longitudinal. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**. 14: 40-60, 2009.
- SILVA FILHO, O. G.; FREITAS, J. A. S. Caracterização morfológica e origem embriológica. In: TRINDADE, I. E. K.; SILVA FILHO, O. G. (Coord.). **Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar**. São Paulo: Editora Santos, 2007.
- SILVA FILHO, O. G.; FREITAS, J. A. S.; OZAWA, T. O. Fissuras labiopalatais: diagnóstico e uma filosofia interdisciplinar de tratamento. In: PINTO, V. G. **Saúde bucal coletiva**. 4 ed. São Paulo: Editora Santos, 2000.
- SILVA FILHO, O. G.; SAMPAIO, L. L.; FREITAS, J. A. S. Avaliação de um método simplificado para estimar a maturação esquelética. **Ortodontia**. 25: 21-36, 1992.
- SPERBER, G. H. **Craniofacial embryology**. 4 ed. London: Wright, 1989.
- _____. Fabricating a face: the essence of embryology in the dental curriculum. **Journal of Dental Education**. 67(3): 370-374, 2003.
- TEN CATE, A. R. **Oral histology: development, structure, and function**. 4 ed. Saint Louis: Mosby, 1998.
- TESSIER, P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. **Journal of Maxillofacial Surgery**. 4(2): 69-92, 1976.

6

CAPÍTULO

DESENVOLVIMENTO DO TUBO DIGESTÓRIO

Renata F. C. Leitão
Eliane Oliveira
Ana Maria Leopércio Ponte
Gerly A.C. Brito

A formação do trato digestivo inicia-se por volta da quarta semana de desenvolvimento embrionário em consequência do dobramento cefalocaudal e lateral do embrião, quando parte da cavidade vitelina, revestida por endoderma, é incorporada ao corpo do embrião, formando o intestino primitivo, dividido, para fins didáticos, em intestino anterior, intestino médio e intestino posterior (**Figura 6.1**). O endoderma do intestino primitivo origina a maior parte do epitélio e das glândulas do trato digestivo, exceto o epitélio das extremidades caudal e cranial que é derivado do ectoderma do proctodeu e estomodeu, respectivamente. O mesoderma esplâncnico que circunda o endoderma do intestino primitivo originará os tecidos muscular, conjuntivo e mesotélio. O mesoderma se estende além do

revestimento do intestino primitivo ligando o tubo digestivo, à parede dorsal do embrião por meio do meso dorsal. Na região ventral, o meso ventral prende a maior parte do intestino cefálico, não persistindo na porção ventral dos intestinos médio e caudal.

Evidências sugerem que o endoderma e mesoderma surgem de uma população comum de células precursoras, referidas como mesendoderma. Após a gastrulação, isto é, a segregação das três camadas germinativas, uma série de movimentos morfogenéticos transformam o endoderma em um tubo digestivo primitivo cercado por mesoderma. A diferenciação das diversas regiões do intestino primitivo e seus derivados depende de uma interação recíproca entre o endoderma do intestino primitivo e o mesoderma esplâncnico circundante (Parameswaran & Tam, 1995).

Vários estudos corroboram a importância da interação endoderma-mesoderma. Foi demonstrado que as células endodérmicas sobrevivem muito mal se cultivadas isoladamente e que a adição de mesênquima esplâncnico à cultura permite a sobrevivência e diferenciação adequada das células endodérmicas. A adição de mesoderma cefálico ou somítico não obtinha o mesmo efeito (Koiike & Shiojiri, 1996).

A interação endoderma-mesoderma, essencial para a formação do trato digestório, é controlada por uma rede de genes reguladores. Como exemplo temos as vias de sinalização de Wnt, Nodal, FGF, as quais são necessárias para uma série de movimentos celulares coordenados que direcionam a morfogênese do mesendoderma em várias espécies animais (Keller, 2005).

A contribuição do endoderma na formação dos sistemas respiratório e digestório e de seus órgãos associados, como fígado, sistema biliar e pâncreas é descrita em vários trabalhos científicos. A cinética do desenvolvimento dos órgãos do trato digestivo depende da expressão gênica cadenciada, por distintas populações celulares, como endoderma, células mesenquimais e células endoteliais (Arterbery & Bogue, 2014).

Devido ao processo de delimitação do corpo, o embrião de um mês apresenta uma cavidade bucal primitiva com a membrana bucofaríngea constituída por ectoderma e endoderma. Segue-se uma porção mais ou menos reta que se comunica com o saco vitelino e termina na membrana cloacal, constituída também por ectoderma e endoderma, a qual se desintegra e dá origem às aberturas para o ânus, o trato genital e urinário. O mesoderma não está nas membranas bucofaríngea e cloacal.

Após a quarta semana do desenvolvimento embrionário as membranas faríngea e cloacal se rompem, estabelecendo comunicação do tubo digestório com o exterior do embrião. Síndromes craniofaciais incluindo fenda palatina e síndromes sinostóticas tem origem da persistência da membrana bucofaríngea (Tabler et al., 2014).

Como já citado, para fins didáticos, o desenvolvimento do intestino primitivo e seus derivados é descrito em três partes: anterior, médio e posterior.

O intestino anterior dá origem ao sistema respiratório superior, esôfago, estômago, duodeno até a entrada do ducto biliar, tireoide, fígado, sistema hepatobiliar (e.g., ductos biliares intra e extrahepáticos, ducto biliar comum, vesícula biliar, ducto cístico) e pâncreas. Malformações humanas congênitas frequentemente ocorrem simultaneamente em vários destes órgãos e experimentalmente os estudos sugerem que estes órgãos se originam de uma população de células progenitoras comuns no intestino ventral (Zaret, 2008). O intestino médio forma o intestino delgado (duodeno após a entrada do ducto biliar, jejuno, íleo, ceco, apêndice e dois terços proximais do cólon transversos) e o intestino posterior ou caudal forma o restante do intestino grosso e os dois terços superiores do canal anal.

O trato gastrointestinal adulto é um tubo com três camadas, com uma mucosa epitelial endodérmica circundando uma luz; com tecido mesenquimatoso subjacente e músculo liso, o qual é inervado por neurônios entéricos que controlam a peristalse, o fluxo sanguíneo, contribuindo com a secreção glandular e se originam das células da crista neural.

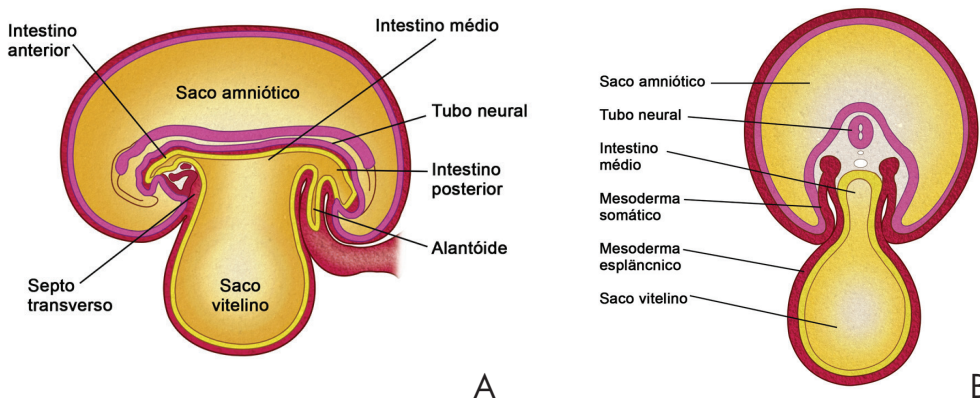


Figura 6.1 – Formação do intestino anterior, médio e posterior pelo dobramento craniocaudal (A) e lateral (B) do embrião, representado em corte longitudinal e transversal, respectivamente.

6.1 INTESTINO ANTERIOR

6.1.1 ESÔFAGO

O esôfago forma-se na porção inicial do tubo digestório, logo após a faringe, persistindo sob a forma de tubo (Figura 6.2). O mesoderma subjacente ao epitélio endodérmico diferencia-se em músculo estriado na região cefálica (dois terços superiores) e músculo liso na região caudal, ficando a região intermediária com os dois tipos de músculo. O lúmen ou luz esofágica forma-se a partir de um processo de proliferação da mucosa derivada do endoderma, obliterando o lúmen até a recanalização do esôfago que normalmente acontece no final do período embrionário, por volta da oitava semana. Nesse período, são formados vacúolos que subsequentemente coalescem, gerando um lúmen. A recanalização incompleta leva à estenose, ou seja, estreitamento da luz do esôfago.

Inicialmente, o esôfago é curto, mas, com a descida do coração, se alonga, alcançando seu comprimento final relativo durante a sétima semana. Caso o esôfago deixe de se alongar o suficiente durante o desenvolvimento do pescoço e do tórax, parte do estômago pode se deslocar para o tórax, através do hiato esofágico, caracterizando uma hérnia congênita do hiato.

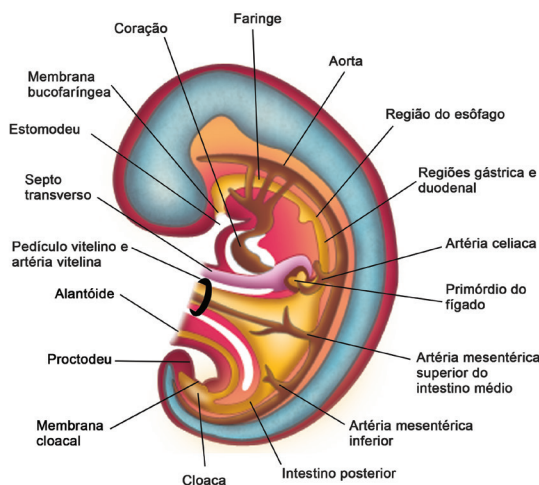


Figura 6.2 – Corte mediano de um embrião, mostrando o sistema digestivo como tubo longo que se estende por todo o comprimento do embrião e seu suprimento sanguíneo. A artéria celiaca irriga as estruturas derivadas do intestino anterior; a artéria mesentérica superior irriga as estruturas derivadas do intestino médio e a artéria mesentérica inferior irriga as estruturas derivadas do intestino posterior.

6.2 EXEMPLO DE MALFORMAÇÃO CONGÊNITA DO ESÔFAGO

6.2.1 ATRESIA ESOFÁGICA

A atresia proximal de esôfago com fístula traqueoesofágica distal ocorre em 80 a 90% dos casos; atresia de esôfago isolada 5 a 7% e fístula traqueoesofágica sem atresia de esôfago 2 a 6% (Figura 6.3). A atresia de esôfago cursa com polidrâmnio, pois o feto é incapaz de deglutir. Anomalias cardiovasculares, genitourinárias, gastrintestinais e malformações esqueléticas ocorrem em 50 a 70% das crianças com atresia de esôfago e são mais comuns havendo atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica distal. Logo ao nascer, o bebê com atresia de esôfago não consegue se alimentar, apresentando tosse, regurgitação, salivação e a sonda orogástrica não prossegue até o estômago.

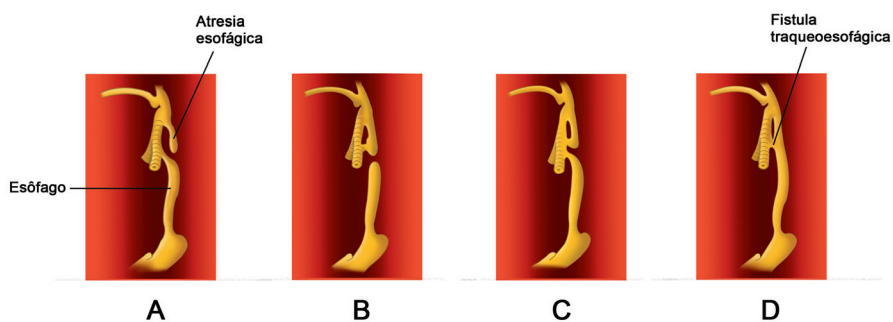


Figura 6.3 – Representação esquemática de anomalias do desenvolvimento esofágico. A) Atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica distal; B) atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica proximal; C) atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica proximal e distal; D) fístula traqueoesofágica sem atresia.

6.2.2 ESTÔMAGO

Na metade da quarta semana do desenvolvimento, uma dilatação na porção final do intestino anterior, delimita o primórdio do estômago. Inicialmente, a face dorsal do estômago cresce mais rapidamente do que sua face ventral, resultando na grande curvatura. À medida que o estômago cresce e adquire a sua forma adulta, ele roda 90 graus no sentido horário, de tal forma que sua face ventral, a pequena curvatura, se desloca para a direita e a dorsal, grande curvatura, se

desloca para a esquerda, o que justifica a inervação da parede anterior pelo nervo vago esquerdo e a da parede posterior pelo nervo vago direito.

A anomalia relacionada ao estômago mais comum é a estenose pilórica hipertrófica congênita, onde ocorre hipertrofia das fibras musculares do piloro, resultando em grave estenose do canal pilórico e obstrução à passagem de alimentos. O estômago torna-se muito distendido e o bebê expele o conteúdo gástrico em vômitos fortes e em jato.

A artéria celíaca, um dos grandes ramos da aorta, irriga a maior parte das estruturas derivadas do intestino anterior, como o a porção abdominal do esôfago, estômago, o duodeno, o fígado e o pâncreas (**Figura 6.2**).

6.2.3 FÍGADO

O endoderma hepático forma um epitélio colunar, circundado por uma membrana basal que é interrompida, e os hepatoblastos (precursores hepáticos) se delaminam e migram para o estroma adjacente e formam o brotamento hepático, no início da quarta semana (**Figura 6.4**)

A fase de expansão hepática depende de contínua interação de hepatoblastos e o tecido mesodérmico adjacente. As células endoteliais que circundam o broto hepático promovem a proliferação dos hepatoblastos e o septo transversal (**Figura 6.2**) é fonte de BMP (proteína morfogenética) necessária para expansão hepática (LEMAIGRE, 2009).

O desenvolvimento hepático requer uma malha com vários fatores de transcrição, como Hhex, Onecut 2, Prox 1, e parece ser mediado por metaloproteases da matriz. Vias de sinalização do mesênquima hepático e células endoteliais, como FGF, BMP, Wnt, e HGF; bem como fatores de transcrição como Hnf4a, Tbx3, e Hlx, promovem o crescimento e diferenciação do broto hepático. Os hepatoblastos são bipotenciais, isto é, os próximos ao mesênquima da veia porta são induzidos via sinalização Notch a formar células biliares epiteliais; enquanto os demais se tornam hepatócitos.

A indução gênica no endoderma para a formação do fígado de camundongos começa quando se inicia a produção de FGF pelo mesoderma cardiogênico. Constatou-se também que, em embriões de camundongos, o septo transversal produz BMP-2 e BMP-4, a qual contribui, juntamente com FGF, na indução da expressão gênica hepática. Faz-se ainda necessários movimentos coordenados do endoderma e mesoderma nestes eventos morfogênicos (LEMAIGRE, 2009).

Experimentos com camundongos sugerem que o ácido retinóico estimula a proliferação de hepatoblastos, induzindo a produção de fatores tróficos pelas células mesodérmicas, em vez de agir diretamente nos hepatoblastos. Muitos componentes da matriz extracelular, como laminina e colágeno dos tipos I e IV, facilitam a diferenciação hepatocítica. A maturação hepatocítica também requer

a supressão de vários genes durante o período pré-natal e pós-natal (LEMAIGRE,2009).

Os tecidos de sustentação, as células de Kupffer são derivados do mesênquima do septo transverso. O fígado cresce da quinta à décima semana, e a quantidade de sangue oxigenado que flui da veia umbilical para o fígado, determina o seu desenvolvimento. A hematopoese hepática se inicia durante a sexta semana. As células hepáticas começam a produção de bile durante a décima segunda semana.

O fígado fetal está em contato com os dois maiores sistemas venosos, as veias umbilicais e veias vitelinas. As veias vitelinas participam na formação do sistema venoso eferente do fígado. A veia umbilical é o maior vaso aferente no fígado fetal, mas sua presença é transitória e desaparece após o nascimento. Quando a veia umbilical colapsa, formando o ligamento redondo, a veia porta se torna sua maior veia aferente. O desenvolvimento da artéria hepática ocorre mais tardiamente.

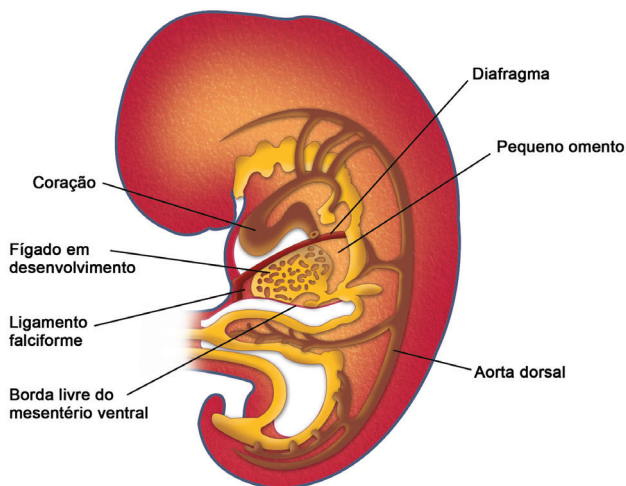


Figura 6.4 – Corte mediano de um embrião de cinco semanas mostrando o fígado em desenvolvimento a partir do endoderma do intestino anterior que forma as células biliares epiteliais e os hepatócitos.

6.2.4 PÂNCREAS

O pâncreas surge da fusão do broto dorsal e broto ventral, oriundos da proliferação do endoderma do intestino anterior, induzida por células mesodérmicas próximas. O divertículo endodérmico pancreático ventral é pequeno em relação ao dorsal, está situado na região onde se originou o fígado, e seu ducto desemboca

no futuro ducto biliar comum. Em seguida, graças a movimentos morfogenéticos, o broto pancreático ventral se desloca, indo se colocar abaixo do broto pancreático dorsal, fundindo-se com ele, formando a região inferior da cabeça do pâncreas e o processo uncinado. Posteriormente, a maior parte dos ductos da porção dorsal desembocará no ducto da porção ventral, constituindo o ducto principal ou de Wirsung (Figura 6.5). Um ducto pancreático acessório pode persistir como ducto pouco desenvolvido da parte terminal do ducto da porção dorsal.

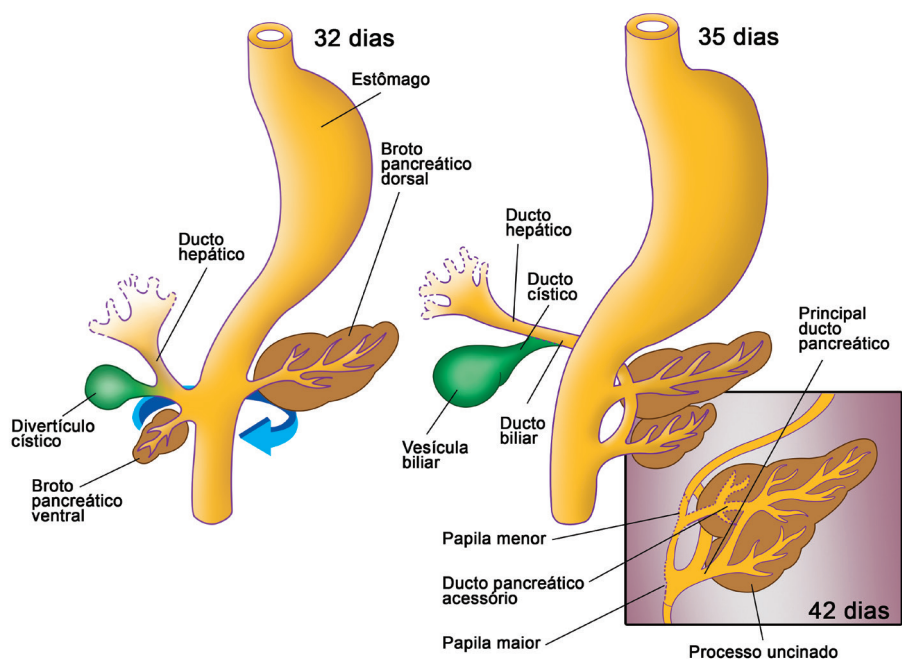


Figura 6.5 – Desenvolvimento pancreático durante a quinta semana embrionária, mostrando a formação do broto pancreático ventral e dorsal e formação do ducto pancreático principal a partir dos ductos do broto dorsal que se une com o do broto ventral.

O pâncreas ventral é induzido na porção ventral do intestino anterior que possui baixos níveis do fator de sinalização cardíaco FGF. O desenvolvimento do pâncreas dorsal requer sinalização do ácido retinóico; bem como fatores secretados pela notocorda e aorta dorsal, incluindo Activin e FGF2, que reprimem a ex-

pressão de Shh no epitélio pancreático dorsal. Os progenitores do broto pancreático dorsal e broto pancreático ventral expressam vários fatores de transcrição. O FGF 10 mesenquimal promove a proliferação dos progenitores pancreáticos.

6.2.5 INTESTINO MÉDIO

O intestino médio apresenta ampla comunicação com o saco vitelino no embrião jovem. À medida que se desenvolve ocorre redução relativa do tamanho do saco vitelino, e o intestino médio forma uma alça em forma de U, persistindo uma diminuta comunicação com o saco vitelino, o chamado pedículo vitelínico. A alça do intestino médio cresce desproporcionalmente ao crescimento do embrião, de tal maneira que os intestinos não cabem na cavidade abdominal. No início da sexta semana do desenvolvimento o intestino penetra no cordão umbilical do feto, formando a hérnia umbilical fisiológica, devido a insuficiência de espaço no abdome. A artéria mesentérica superior irriga o intestino médio e, conseqüentemente, as estruturas que dele derivam. O intestino médio, passa por um processo de rotação de 270 graus no sentido anti-horário, em torno do eixo representado pela artéria mesentérica superior. A rotação intestinal se completa na décima semana de gestação (**Figura 6.6**). Ao mesmo tempo, fecha-se a cavidade celômica abdominal. Durante a décima semana, os intestinos retornam para o abdome (redução da hérnia do intestino médio).

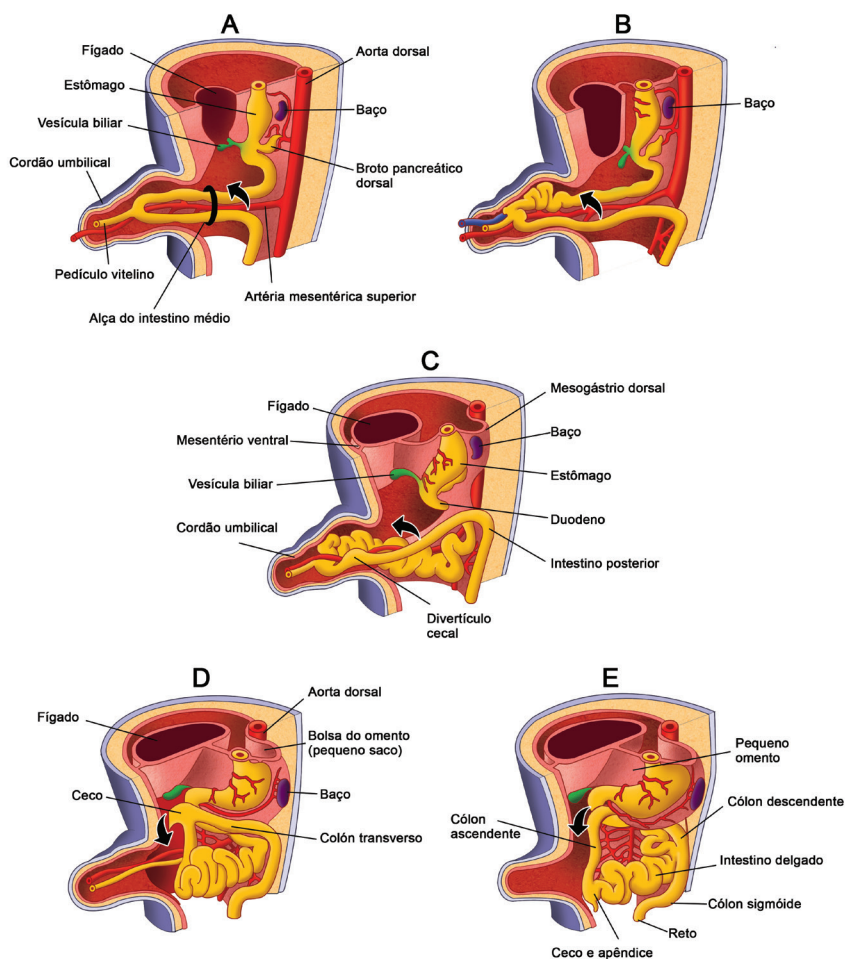


Figura 6.6 – Desenhos esquemáticos ilustrando a rotação do intestino médio de 270° no sentido anti-horário em torno da artéria mesentérica superior. Na primeira rotação de 180°, o intestino grosso (representado pelo ceco e apêndice) que era caudal, se torna cefálico (A, B, C e D) e, posteriormente, numa rotação de 90° adicionais, o ceco e o apêndice vão se colocar à direita (E). À medida que roda, o intestino médio retorna à cavidade abdominal. Adaptado de Keith L Moore Elsevier Saunders.

O pedículo vitelino é também chamado ducto onfalomesentérico, e conecta o saco vitelino ao trato intestinal para fornecer nutrientes ao embrião. À medida que o embrião cresce, deixa de necessitar do saco vitelino, o ducto onfalomesentérico funde-se tanto com o pedículo do embrião quanto com os vasos umbilicais para formar o cordão umbilical.

A parede abdominal anterior desenvolve-se desde a parede primitiva do corpo, estreitando a comunicação com o saco vitelino. O cordão umbilical representa

então a área de fusão em torno do pedículo vitelino, contendo os vasos umbilicais, alantoide, tecido mesenquimal primitivo e uma camada externa de âmnio. Com o passar do tempo, a parede corporal contrai-se em torno do pedículo vitelino, vasos umbilicais e o alantoide e geralmente fecha ao nascimento. Essa região de fechamento é o umbigo.

Vestígios de remanescentes do ducto onfalomesentérico ou a falha em obliterar-se completamente podem resultar em pólipos, cistos, cordões fibrosos, fistulas ou um divertículo, na porção terminal do íleo, marcando o limite entre as porções cefálica e caudal da alça intestinal, o qual recebe o nome de divertículo de Meckel. A drenagem biliar prolongada a partir do umbigo de um recém-nascido, tem como causa mais provável uma anomalia do pedículo vitelino persistente, em comunicação com o intestino delgado ou com um cisto ou seio vitelino. Nesses casos o pedículo vitelino foi apenas parcialmente obliterado. Todas as anomalias do pedículo ou ducto vitelino requerem exploração e excisão.

6.2.6 ONFALOCELE

A falha do intestino médio em retornar para dentro da cavidade celômica abdominal por volta da décima semana do desenvolvimento causa a onfalocele. A onfalocele é um defeito de fechamento da parede abdominal, mais precisamente do anel umbilical, com a herniação do conteúdo abdominal. Consiste na persistência dos componentes intestinais na porção inicial do cordão umbilical. Os órgãos são envolvidos por uma membrana protetora (membrana amniótica e peritônio), exceto se ocorreu ruptura da membrana, e os vasos umbilicais estão separados sobre o saco e se unem no ápice, formando um cordão umbilical de aparência normal. Como falta estímulo para seu crescimento, a cavidade abdominal é proporcionalmente pequena quando há uma onfalocele (**Figura 6.7A**). A formação do compartimento abdominal ocorre durante a gastrulação, uma falha crítica de crescimento nesta época normalmente é associada a outras anomalias congênitas envolvendo os sistemas cardíaco e urogenital (MOORE, 2012).

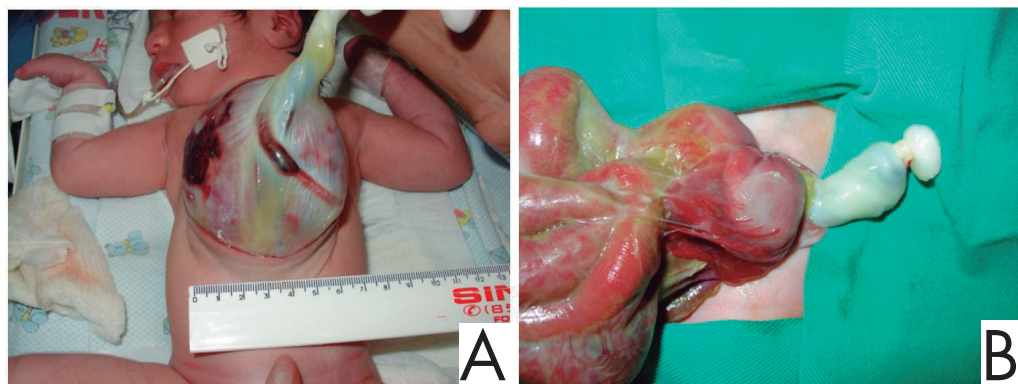


Figura 6.7 - Demonstração fotográfica da onfalocele (A), mostrando herniação de órgãos abdominais para o cordão umbilical recobertos por peritônio e membrana amniótica com vaso umbilical visível. Demonstração fotográfica de gastrosquise (B), apontando alças intestinais expostas. Fotos cedidas pelo Dr. Ricardo Azevedo.

6.2.7 GASTROSQUISE

É um defeito de fechamento de toda a espessura da parede abdominal, de causa ainda não definida, localizado à direita da cicatriz umbilical, com exteriorização do intestino e exposição direta das alças intestinais ao líquido amniótico, sem a proteção de uma membrana envolvente. A abertura da parede abdominal mede cerca de 2-4 cm de diâmetro e o cordão umbilical encontra-se bem definido ao nível da parede abdominal, à esquerda do defeito. Os órgãos sólidos fígados e baço encontram-se na cavidade peritoneal. O intestino apresenta-se exteriorizado à direita do cordão umbilical, sem um saco protetor. O intestino apresenta aspecto edematoso, endurecido e deformado devido à exposição intrauterina ao líquido amniótico, que é irritante. Na maioria das vezes, o diagnóstico de gastrosquise é feito por meio da ultrassonografia pré-natal. O ideal é que a criança com diagnóstico pré-natal de gastrosquise venha a nascer em unidade neonatal preparada com equipe habilitada para o tratamento do bebê (**Figura 6.7B**).

6.2.8 ATRESIA DE DUODENO

O cordão sólido do intestino anterior distal recanaliza-se no final da oitava semana de gestação. A falha na morte celular de células que obstruem a luz do duodeno, resulta na canalização incompleta da luz duodenal. A criança com atresia, apresenta mais frequentemente vômitos biliosos, porque 85% das obstruções são distais à entrada do ducto biliar no duodeno. O polidrâmnio ocorre na maioria dos fetos com atresia duodenal.

6.2.9 INTESTINO CAUDAL

O intestino caudal inicia-se no limite do intestino médio e termina na membrana cloacal. Formará o terço terminal do cólon transverso, o cólon descendente, o sigmoide e o reto. O intestino caudal termina na cloaca, que é uma cavidade comum ao tubo digestório e urinário (**Figura 6.8**). O alantoide sai da porção cefálica da cloaca, incorporando-se posteriormente ao teto da bexiga.

Um septo de tecido conjuntivo, denominado septo urorretal, surge entre o alantoide e o reto, e cresce caudalmente em direção à membrana cloacal, num processo denominado septação da cloaca. Este processo de septação da cloaca resulta na separação do trato digestório do sistema urogenital. A cloaca fica dividida em duas partes, uma ventral, o seio urogenital primitivo, e uma dorsal, o canal anorretal. A região de fusão do septo com a membrana cloacal forma o períneo. A membrana cloacal separa-se em duas partes, uma urogenital e uma anal, que posteriormente se rompe. A artéria mesentérica inferior irriga os dois terços superiores do canal anal de origem do intestino posterior. A porção terminal do canal anal, de origem ectodérmica, é irrigada pelas artérias retais, ramos da artéria íliaca interna.

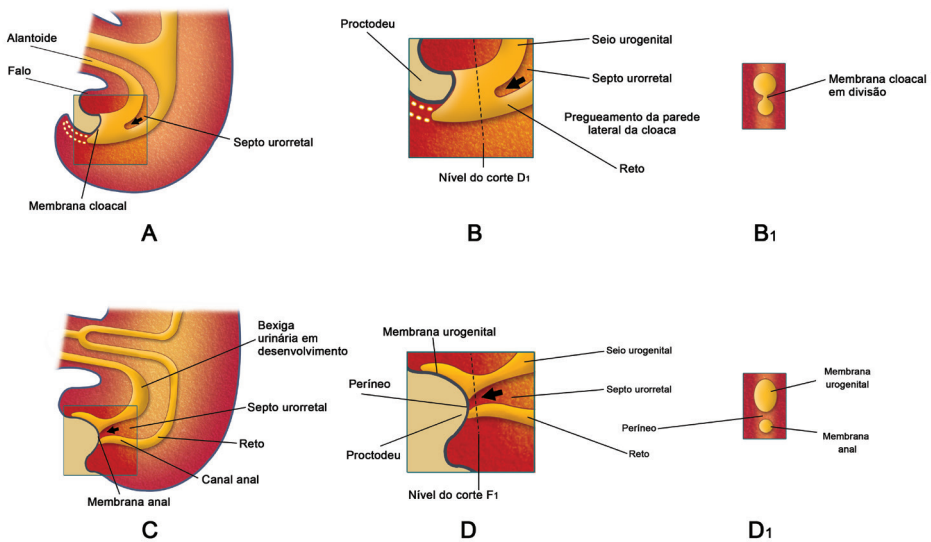


Figura 6.8 - Desenhos ilustrando os estágios sucessivos da divisão da cloaca no reto e no seio urogenital pelo septo urorretal. (A e B) septo urogenital descendo caudalmente dividindo a cloaca; (B1) pregueamento da parede lateral da cloaca dividindo a membrana cloacal; (C e D) fusão do septo urorretal com a membrana cloacal formando o períneo; (D1) formação do períneo, da membrana urogenital e membrana anal. Adaptado de Keith L Moore Elsevier Saunders

6.3 DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG (AGANGLIONOSE CONGÊNITA DO INTESTINO)

A afecção, causa mais comum de obstrução intestinal baixa, caracteriza-se pela ausência de células ganglionares nos plexos mioentéricos e submucoso e a presença de troncos nervosos hipertrofiados e não mielinizados no espaço normalmente ocupado pelas células ganglionares.

As células ganglionares entéricas são derivadas das células da crista neural. A doença de Hirschsprung, tem uma etiologia genética complexa, mas um proto-oncogene RET mapeado na região proximal do braço longo do cromossomo 10 está especialmente envolvido.

A doença de Hirschsprung apresenta-se clinicamente com o atraso na eliminação de mecônio nas primeiras 24 horas de vida e está associado a constipação, distensão abdominal e vômitos biliosos nos primeiros dias de vida. O exame retal pode provocar a eliminação explosiva de mecônio e gases, causando o alívio agudo da obstrução (SERGI, 2015).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PARAMESWARAN, M.; TAM, P. P. Regionalisation of cell fate and morphogenetic movement of the mesoderm during mouse gastrulation. *Dev. Genet.* 17(1): 16-28, 1995. PubMed PMID: 7554492.
- KOIKE, T.; SHIOJIRI, N. Differentiation of the mouse hepatic primordium cultured in vitro. *Differentiation.* 61(1):35-43, 1996. PubMed PMID: 8921583.
- KELLER, R. Cell migration during gastrulation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 17(5):533-41, 2005. Review. PubMed PMID: 16099638.
- ARTERBERY, A. S.; BOGUE, C. W. Endodermal and mesenchymal cross talk: a crossroad for the maturation of foregut organs. *Pediatr. Res.* 75(1-2): 120-6, 2014. DOI: 10.1038/pr.2013.201. PubMed PMID: 24192700.
- ZARET, K. S.; GROMPE, M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science.* 5;322(5907):1490-4, 2008. DOI: 10.1126/science.1161431. PubMed PMID: 19056973; PubMed Central PMCID: PMC2641009.

LEMAIGRE, F. P. Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies. **Gastroenterology**. 137(1): 62-79, 2009. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.035. PubMed PMID: 19328801.

MOORE, K. L. **Embriologia Clinica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SERGI, C. Hirschsprung's disease: Historical notes and pathological diagnosis on the occasion of the 100(th) anniversary of Dr. Harald Hirschsprung's death. **World J Clin Pediatr**. 8;4(4):120-5, 2015. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i4.120. PubMed PMID: 26566484; PubMed Central PMCID:PMC4637802.

7

CAPÍTULO

EMBRIOLOGIA DO PÂNCREAS E SISTEMA HEPATOBILIAR

Daniela Ogias
Reinaldo Barreto Oriá
Estela Bevilacqua

7.1 DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DO PÂNCREAS

O pâncreas embrionário é constituído de evaginações do endoderma ventral e dorsal do intestino anterior primitivo próximo à junção com o intestino médio. Estes brotos endodérmicos crescem e se fusionam durante o desenvolvimento, para formar o pâncreas. As células progenitoras endodérmicas destas regiões dão origem às linhagens de células dutais, acinares e endócrinas.

A primeira evidência morfológica de desenvolvimento pancreático é uma condensação do mesênquima que recobre o endoderma dorsal do intestino na

região onde se inicia a diferenciação do duodeno. Neste local, próximo à aorta e mesênquima dorsais, inicia-se a proliferação das células endodérmicas e sua evaginação no mesênquima circunjacente, com o subsequente alongamento dessa estrutura. Este brotamento que forma o broto pancreático dorsal, ocorre ao redor do 26º dia de desenvolvimento (estágio de 25 somitos). Nessa fase, o epitélio celômico, em torno do pâncreas, move-se dorsalmente e compartimentaliza o pâncreas e o intestino, distanciando estas estruturas da aorta dorsal e de outras estruturas dorsais não intestinais (Figuras 7.1 e 7.2)

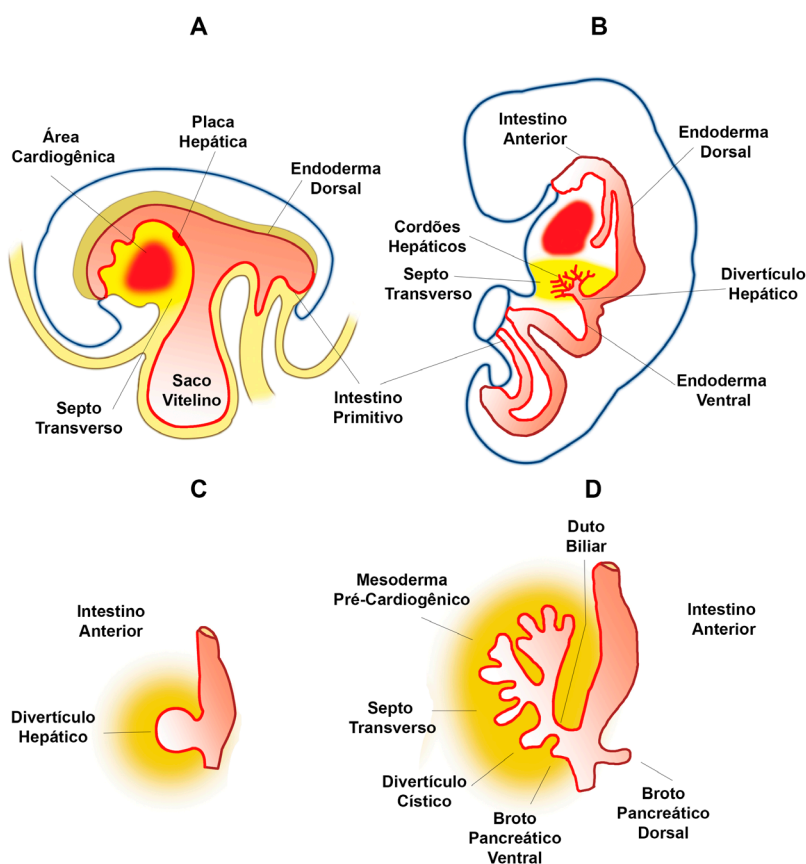


Figura 7.1 - Estágios iniciais da organogênese hepática e pancreática. (A) Durante o fechamento do corpo do embrião na 4ª semana do desenvolvimento, o epitélio do saco vitelino é incorporado ao intestino primitivo. Na parede endodérmica contígua ao septo transverso e o mesoderma pré-cardiogênico surge a placa hepática. (B) A proliferação das células da placa hepática forma o divertículo hepático. (C-D) O divertículo hepático cresce no mesoderma do septo transverso e dá origem aos cordões hepáticos, ao duto cístico e ao broto pancreático dorsal.

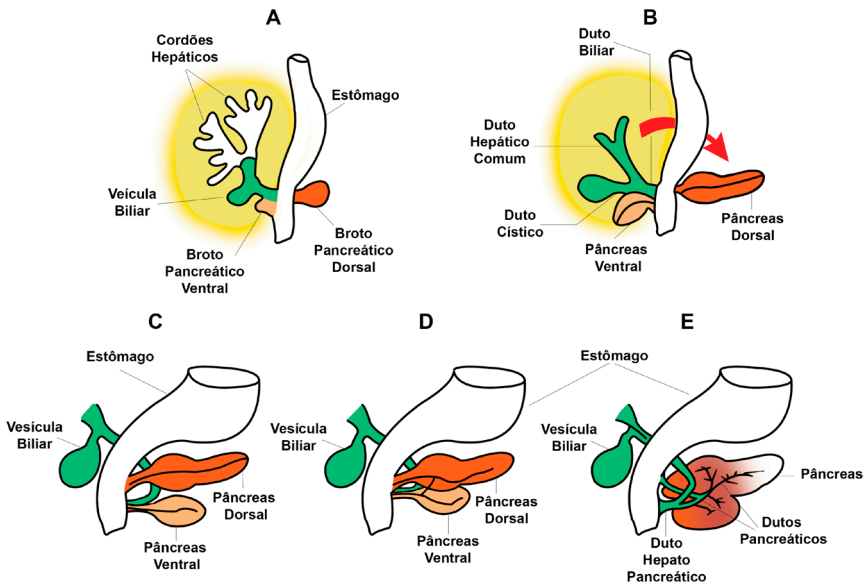


Figura 7.2 - Dois divertículos podem ser observados na 4ª semana do desenvolvimento na base do divertículo hepático (A). O broto superior forma o duto cístico e a vesícula biliar e o inferior o pâncreas ventral (B). O broto pancreático dorsal se forma a partir do endoderma dorsal do intestino primitivo que dará origem ao estômago (A-B). Na 6ª semana do desenvolvimento, o pâncreas ventral e o duto hepático comum sofrem uma rotação de 180° no sentido horário (B). Os brotos ventral e dorsal do pâncreas se aproximam e fusionam após a rotação do broto ventral ao redor do intestino (C-E). Os dutos pancreáticos principais do pâncreas dorsal e ventral também se fusionam e se juntam ao duto biliar, formando o canal de drenagem das secreções pancreáticas. O duto hepatopancreático compartilha áreas do duto pancreático principal e do duto hepático comum em sua região proximal ao intestino.

O broto pancreático ventral surge na região caudal do broto hepatobiliar, aproximadamente 12 horas após o surgimento do broto dorsal. O surgimento dos dois brotos pancreáticos guardam semelhanças entre si no que diz respeito ao processo de proliferação e evaginação das células endodérmicas, mas apresentam mecanismos moleculares de controle, indução e sinalização diferenciados. Ambos, no entanto, originam células exócrinas e endócrinas.

Os brotos pancreáticos se alongam em forma de haste apresentando ramificações em suas extremidades apicais. Estas ramificações seguem um padrão peculiar em ângulo agudo, resultando na ausência de mesênquima entre estas estruturas, o que se acredita seja importante para a diferenciação de determinados tipos celulares. Diferente de outras estruturas epiteliais tubulares, o endoderma pancreático cresce, formando aglomerados celulares. À medida que as células endodérmicas proliferam, delimitam áreas luminiais, dando início à morfogênese acinar. Posteriormente, essas estruturas se conectam em um arranjo em árvore. Esse arranjo

permite a interligação desses canais e a excreção do conteúdo pancreático exócrino diretamente no duodeno através de um único duto. A diferenciação das células endodérmicas pancreáticas em exócrinas e endócrinas é modulada por vários fatores, muitos dos quais já identificados.

Nessa fase também ocorre a diferenciação das células endócrinas do pâncreas (células com grânulos citoplasmáticos) que, paralelamente à sua proliferação, se organizam em grupos denominados de ilhotas pancreáticas (ou de Langerhans). Estas células também se formam a partir dos dutos pancreáticos ramificados, por meio de brotamento de suas extremidades distais, mas perdem contato com essas estruturas. Inicialmente há um predomínio de células secretoras de glucagon e, mais tardiamente, no de células B (beta). Durante a formação do pâncreas, as células endócrinas se dispõem em fita no meio das células exócrinas em diferenciação. O crescimento da população de células exócrinas parece determinar a organização subsequente das células endócrinas em “pérolas em um cordão”. Capilares do mesênquima adjacente ao pâncreas em formação penetram por entre os aglomerados de células endócrinas. O fator de crescimento endotelial (VEGF), secretado pelo mesênquima, desempenha funções importantes na diferenciação das células endócrinas, particularmente para as células B.

O compartimento endócrino do pâncreas inclui cinco tipos celulares, cada qual caracterizado por expressões gênicas distintas e produtos endócrinos diferentes. Glucagon é produzido pelas células A (alfa), insulina pelas células B (beta), somatostatina pelas células D (delta), polipeptídeo pancreático pelas células PP e a grelina pelas células E (epsilon).

Para completar o desenvolvimento do pâncreas, ambos os brotos são necessários. Por volta da 5ª semana, a rotação intestinal e o alongamento das hastes dos pâncreas dorsal e ventral aproximam os brotos pancreáticos na região dorsal do duodeno em desenvolvimento. Os brotos pancreáticos ventral e dorsal fundem-se então em estrutura única (**Figura 7.2**). No início da 6ª semana os brotos dorsal e ventral encontram-se adjacentes no plano do mesentério dorsal, iniciando a fusão propriamente dita que é concluída ao final da 6ª semana. A partir do broto dorsal, formam-se cabeça, corpo e cauda do pâncreas definitivo, enquanto que o processo uncinado forma-se a partir do broto ventral.

Todo o sistema de dutos pancreáticos também é definido durante a fusão dos brotos. Na região ventral, na haste do broto forma-se o duto pancreático ventral que está conectado ao ducto biliar comum, também em desenvolvimento (a desembocadura do duto pancreático ventral compartilhada com o duto biliar comum é que migra em direção ao mesentério dorsal). A fusão dos brotos pancreáticos leva à fusão também do duto do broto ventral com a porção distal do duto do broto dorsal. Esta fusão ocorre ao longo do comprimento do pâncreas e forma

o ducto pancreático principal. Junto com o ducto biliar comum, o ducto principal desemboca no duodeno em uma região denominada de papila maior. O segmento proximal do ducto dorsal degenera; no entanto, se persistir (em cerca de 10% dos casos), constituirá o ducto pancreático acessório que desemboca na papila menor.

Ao final de seu desenvolvimento, o pâncreas está fusionado à parede corporal, tornando-se então um órgão retroperitoneal secundário.

7.2 FATORES E VIAS DE SINALIZAÇÃO ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DO PÂNCREAS

A morfogênese hepática e do pâncreas guardam relações. Durante o desenvolvimento hepático, o FGF e as BMPs (secretados pelo mesoderma circunjacente) induzem a formação do divertículo hepático no endoderma ventral do intestino anterior primitivo. As populações de células endodérmicas distantes, que não recebem a ação desses fatores, são recrutadas e dão origem ao broto pancreático ventral. No endoderma dorsal, a indução do broto pancreático dorsal é mais precoce e modulada pela activina- β B e FGF2, liberados pela notocorda e mesoderma adjacente atuando de forma repressora sobre o ligante *sonic* da via *hedgehog* (Shh). Esta repressão é necessária para a expressão do *Pdx1* (do inglês: *pancreatic duodenal homeobox 1*), o maior modulador do desenvolvimento pancreático, que é expresso nas células progenitoras dos dois brotos pancreáticos, ventral e dorsal. Nas fases mais tardias do desenvolvimento pancreático, a expressão de *Pdx1* está restrita às células B.

A diferenciação das populações de células pancreáticas progenitoras é dada por uma sequência ordenada de expressão de determinados fatores de transcrição (Figura 7.3). Especial ênfase tem sido dada à participação dos produtos de expressão dos genes *Nkx2.2*, *Pax4*, *Nkx6.1*, *MafA*, *Pax6* e *Pdx 1* que determinam a diferenciação de células B produtoras de insulina. Em contrapartida a expressão de *Brn4*, *Arx1*, *Nkx6.2* e *MafB* induz a diferenciação de células A produtoras de glucagon. Diversos outros fatores, entretanto, também participam da diferenciação das linhagens de células pancreáticas.

Os fatores *Ptf1a*, *Mist1*, *Hlsb9* e o *Isl1* estão envolvidos nas fases iniciais do desenvolvimento pancreático; os dois primeiros estão envolvidos no controle do desenvolvimento exócrino e os dois últimos ao início do desenvolvimento do pâncreas dorsal. O fator de transcrição *neurogenina 3* (*Ngn3*) é expresso após a expressão de *Pdx1* nas células comprometidas com a formação das linhagens endócrinas. Sua ação ocorre por meio da ativação de outros fatores como o *NeuroD1* e *Pax4*, considerados de grande relevância na diferenciação da linhagem de

células endócrinas. *Arx* e *Pax4* são antagonicamente expressos em células precursoras expressando *MafB*. Células expressando *Pax4* destinam-se à formação de células B e D, enquanto células expressando *Arx* estão associadas à formação de células A. Muitos outros fatores de transcrição também participam das decisões de destino das células pancreáticas. Células que coexpressam *Brn4-Pax6* e *Isl1* dão origem a células A e a expressão das proteínas *Nkx6.1*, *Nkx6.2* e *Nkx2.2* parecem estar associadas ao desenvolvimento de células A, B e PP.

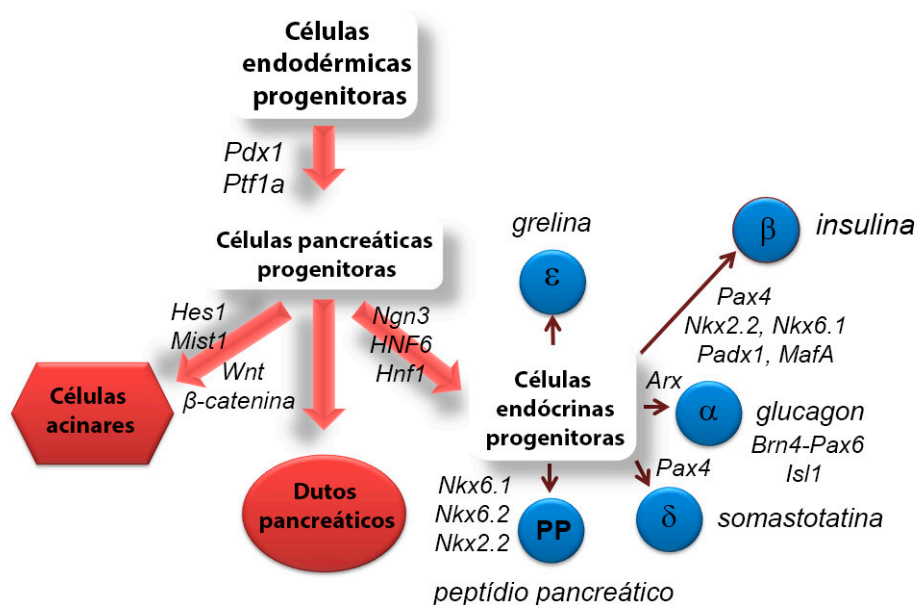


Figura 7.3 - Fatores de transcrição e vias de sinalização envolvidos na diferenciação das células pancreáticas. Células endodérmicas progenitoras ativadas pelos fatores *Pdx1* e *Ptf1a* dão origem às células progenitoras pancreáticas para a formação dos dutos, ácinos e células endócrinas pancreáticas (modificado de Rojas et al., 2010).

Os estudos certamente apontam para a importância desses fatores no desenvolvimento de um pâncreas funcional, mas também ressaltam sua complexidade e interações ainda não completamente elucidadas. O papel das estruturas circundantes não deve ser minimizado. As interações das células progenitoras com os produtos secretados pela notocorda, vasos sanguíneos, células mesenquimais de variadas procedências também são de grande importância.

A linhagem de células exócrinas, por sua vez, expressa os fatores transcripcionais *Hes1* e *Mist1*. Estudos também apontam a via *Wnt*/ β -catenina como ne-

cessária para o correto desenvolvimento das estruturas acinares, uma vez que sua inativação causa hipoplasia pós-natal da porção exócrina do pâncreas.

7.3 HEPATOGÊNESE

As glândulas do sistema digestório incluem as glândulas salivares, fígado, vesícula biliar e pâncreas. O fígado, o pâncreas e a vesícula biliar têm origem no epitélio endodérmico do intestino primitivo anterior (duodeno) e dependem de interações indutoras com o mesênquima circunjacente que detém propriedades singulares e cruciais para a diferenciação dos brotos endodérmicos destes órgãos.

A diferenciação do fígado se inicia precocemente, ao redor do 22º dia de gestação, durante o fechamento do corpo do embrião, por meio da proliferação de células endodérmicas na extremidade distal do intestino primitivo em sua região anterior, formando uma estrutura denominada de **placa hepática**. Essa placa dá origem ao **divertículo ou broto hepático**, cuja forma determinará a formação que o órgão terá ao final do seu desenvolvimento (**Figura 7.1**). O mesênquima que participa da formação do fígado e da vesícula biliar e respectivas vias é derivado do mesoderma intermediário (septo transversal) ou do mesoderma lateral (mesoderma cardiogênico), sem qualquer participação do mesoderma paraxial. O divertículo hepático também origina os dutos biliares extra-hepáticos, a vesícula biliar e o pâncreas ventral. Estas estruturas podem ser reconhecidas em embriões, a partir da 5ª semana.

Muito do que se sabe sobre a embriogênese hepática e seus indutores moleculares advém de estudos com roedores. Estes ensaios mostraram que o epitélio da placa hepática se organiza a partir de um epitélio colunar em um epitélio pseudoestratificado sob a influência da expressão do gene *Homeobox Hex* (*Hhex* ou *Hex*, *HOX* (*Hox* genes são fatores de transcrição evolutivamente conservados com ações no estabelecimento de padrões regionais no organismo)). Camundongos com o gene *Hhex* silenciado não apresentam brotamento hepático e, por conseguinte, não formam o fígado, nem outros órgãos que também se constituem por processos de brotamento. Sinais moleculares representados por fatores de crescimento oriundos da mesoderme, ectoderma e notocorda e inúmeros fatores de transcrição participam da hepatogênese, como fatores indutores ou bloqueadores da expressão de genes específicos na endoderme para a formação do fígado. O HNF-4 (do inglês *Hepatocyte Nuclear Factor-4*), por exemplo, se mostrou essencial para as modificações bioquímicas e morfológicas que acontecem desde o brotamento hepático até a formação do tecido hepático propriamente dito (**Figura 7.4**).

As células epiteliais da placa hepática perdem as características adesivas e migram pelo mesênquima em direção ao septo transversal, formando o divertículo hepático e suas ramificações, os cordões hepáticos (**Figura 7.1**). As células destes cordões, denominadas de hepatoblastos, darão origem aos hepatócitos que, nessa precoce fase do desenvolvimento, já expressam os genes para a produção de alfa-fetoproteína e de albumina, característicos dessas células no adulto. A expressão dessas proteínas peculiares, no entanto, parece depender da expressão dos fatores de transcrição FoxA e HNF-4. Outras funções hepáticas, como armazenamento de glicogênio e produção de enzimas associadas à síntese de ureia a partir de metabólitos nitrogenados, também se iniciam precocemente e progridem gradativamente durante o período fetal. Ao nascimento, o fígado é capaz de desempenhar todas as atividades funcionais.

O divertículo hepático fica constituído pelos muitos cordões hepáticos que se formam durante a hepatogênese. Estes cordões mantêm estreito contato com o mesoderma esplâncnico do septo transversal (placa mesodérmica entre a cavidade pericárdica e o pedículo do saco vitelino, ver **Figura 7.1**), que oferece suporte para o crescimento e proliferação dos componentes epiteliais. O fator de crescimento hepático, HGF (do inglês *Hepatic Growth Factor*) produzido pelas células mesodérmicas tem papel fundamental nesse processo; seu receptor c-Met está presente na superfície das células endodérmicas dos cordões hepáticos.

Além de dar origem aos hepatócitos, as células nobres, responsáveis pela fisiologia hepática, os hepatoblastos também se diferenciam em colangiócitos (células epiteliais que formam o revestimento dos ductos biliares intra-hepáticos) por meio da sinalização de HNF-6, da ativação da via de sinalização do fator de crescimento TGF- β e de NOTCH e, da expressão de SOX-9 (**Figura 7.4**). Neste processo, os hepatoblastos formam uma camada denominada de placa ductal ao redor da veia porta e suas ramificações, a partir da qual formam-se alças celulares que constituem o duto biliar. As células do duto biliar são denominadas de colangiócitos; a rede de dutos é componente intra-hepático do sistema de dutos biliares.

As células hematopoiéticas, as células de Kupffer e o estroma (estrutura de sustentação do órgão) originam-se do mesoderma do septo transversal e do mesoderma esplâncnico. Até o nascimento, os hepatócitos se mantêm uninucleados.

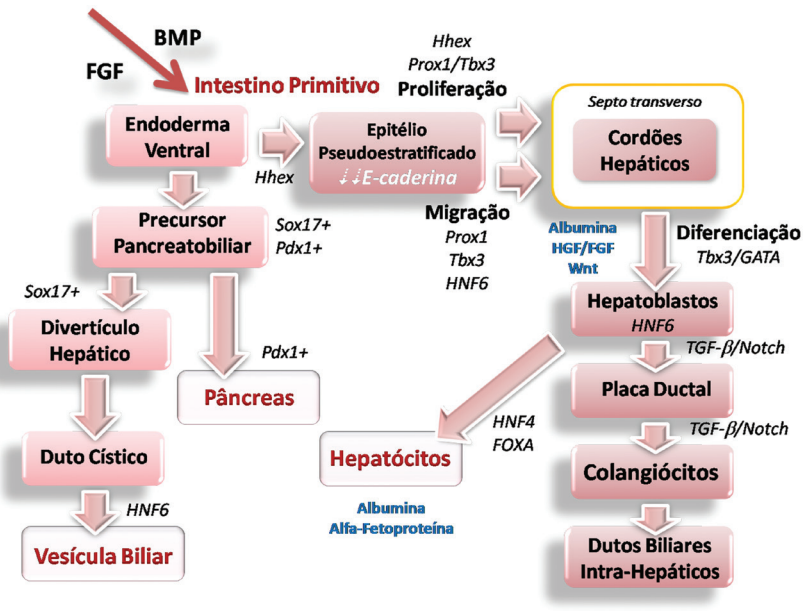


Figura 7.4 - Esquema dos mecanismos regulatórios e marcadores de superfície encontrados durante a diferenciação do fígado, pâncreas e vesícula biliar.

No mesoderma do septo transversal, os cordões hepáticos entremeiam-se aos capilares (primórdios dos sinusoides hepáticos) que se formam nesta região entre as veias vitelínicas: onfalomesentérica e umbilical, que partem do saco vitelino em direção ao embrião (Figura 7.5). Estes capilares se mantêm alinhados aos hepatócitos e irão se ligar, mais tarde, às veias vitelínicas. Estudos em roedores sugerem que estes capilares podem também se originar, por angiogênese, a partir das veias vitelínicas. Os sinusoides são os primeiros vasos a se formarem dentro do parênquima hepático e surgem do mesênquima pró-epicárdico e do septo transversal, de onde também surgem células estreladas que armazenam vitamina A e que residem no espaço (de Disse) entre os hepatócitos e o endotélio sinusoidal. Após o nascimento, quando ativadas por injúria, atuam modulando a circulação sinusoidal, e contribuem para os processos de fibrose hepática. O fator de crescimento endotelial - VEGF (do inglês: *Vascular Endothelial Growth Factor*), responsável pelo crescimento dos capilares sinusoides durante a organogênese hepática, é produzido pelos hepatoblastos, hepatócitos e células hematopoiéticas e atua sobre as células endoteliais dos sinusoides hepáticos em formação que expressam seu receptor 1 (VEGFR1 ou Flt-1, do inglês: *Fms-like tyrosine kinase 1*). A inativação do gene que codifica este receptor promove a agenesia do desenvolvimento

vascular e anormalidades na formação do fígado. Por outro lado, estudos *in vitro* também sugerem que a produção de fatores humorais pelas células endoteliais é altamente relevante para a diferenciação dos hepatócitos. Dentre estes fatores, um que tem se mostrado de especial atividade no crescimento e maturação dos hepatócitos fetais é o fator de crescimento hepático (HGF).

Os fatores de crescimento como TGF- β , BMPs e FGFs produzidos pelo mesoderma cardiogênico, endotélio e células mesenquimais do septo transversal também são fundamentais para o desenvolvimento do parênquima hepático. Estes entre muitos outros fatores, são necessários para a caracterização de territórios específicos na endoderme e para o desenvolvimento dos órgãos associados a esse folheto. Vários aspectos da diferenciação do intestino são atribuídos à sinalização por proteínas da família do fator de crescimento fibroblástico (FGF). A partir de estudos em roedores, principalmente, especial participação tem sido dada ao FGF na padronização anteroposterior da endoderme, na indução de genes específicos associados à hepatogênese, na proliferação e migração das células do broto ou divertículo hepático. Os hepatócitos continuam a proliferar até o final do desenvolvimento pós-natal, principalmente por mecanismos autócrinos. A partir daí, as células requerem fatores de crescimento externos como o EGF e o fator de crescimento hepático (HGF).

Na medida em que as células hepáticas penetram o mesoderma do septo transversal, a conexão entre o divertículo hepático e o intestino anterior se estreita, e forma o ducto biliar, que por sua vez dá origem ao divertículo cístico e o broto pancreático ventral. Em sua porção proximal aos cordões hepáticos formam também o ducto hepático. O divertículo cístico constitui a vesícula biliar e o ducto cístico em sua região ventral (**Figura 7.6**).

O pedículo de conexão entre o divertículo hepático e o intestino primitivo anterior constitui a origem do ducto hepático e do ducto biliar. Esta formação se inicia com um espessamento na base do divertículo hepático, que cresce em direção ao mesentério ventral e que é alvo de um processo de evaginação para formar o divertículo cístico (**Figura 7.1**). Este, por sua vez, dará origem à vesícula biliar e ao ducto cístico. O ducto cístico e a vesícula biliar, juntamente com o ducto biliar comum e o ducto hepático (que se ramifica e forma os dutos hepáticos maiores), formam um sistema de ductos biliares fora do corpo principal do fígado, em conjunto, denominados de árvore biliar extra-hepática (**Figura 7.6**).

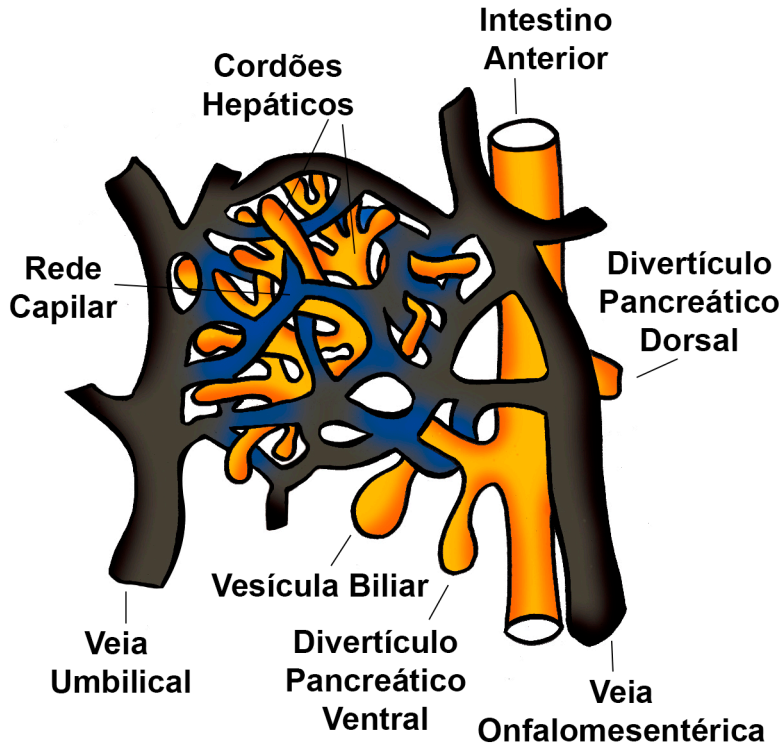


Figura 7.5 - A ramificação dos cordões hepáticos forma os primeiros ácinos hepáticos por entre a rede capilar que se constitui entre as veias umbilical e onfalomesentérica ou vitelínica.

As células precursoras deste sistema de dutos surgem a partir de um precursor comum pancreatobiliar, localizado na região caudal da endoderme hepática. Essas células coexpressam *SOX-17* e *PDX-1* e podem tomar rumos diferentes no processo de diferenciação. Aquelas que cessam expressão de *PDX-1*, mas mantêm a de *SOX-17*, tornam-se precursoras das vias biliares extra-hepáticas, enquanto as que mantêm a de *PDX-1*, expressando apenas *SOX-17* formam o pâncreas ventral (Figura 7.4). As precursoras que expressam *SOX-17* formam o ducto cístico e uma dilatação que prenuncia o desenvolvimento da vesícula biliar. Este sistema de dutos torna-se canalizado da 5ª à 6ª semana de desenvolvimento. Ainda não se conhecem detalhes de como ocorre a ligação entre as vias biliares intra- e extra-hepáticas. Em roedores, a expressão do gene *Hex* está relacionada ao desenvolvimento do ducto hepatobiliar.

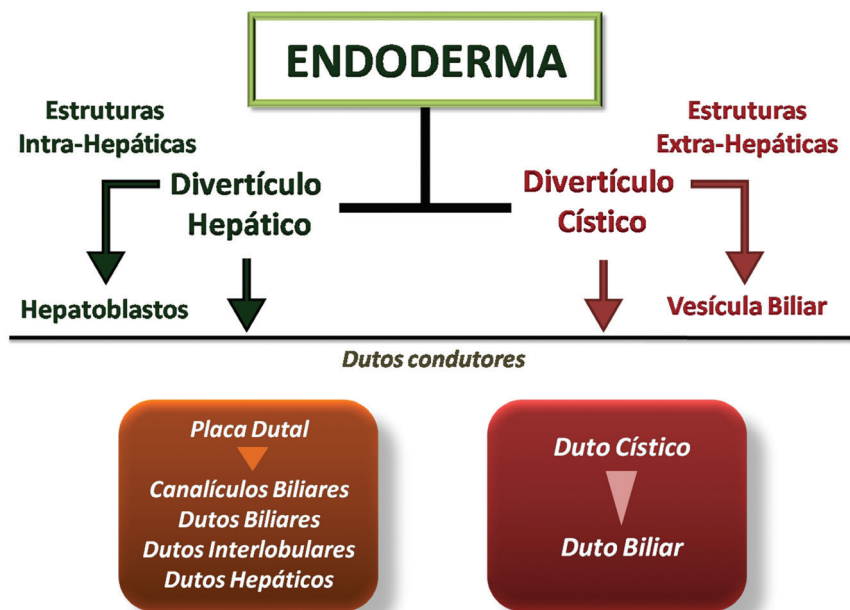


Figura 7.6 - O sistema de dutos condutores da bile intra-hepático é oriundo de células-tronco do divertículo hepático, enquanto que o duto cístico forma o duto biliar. Como os dutos hepáticos e biliar se comunicam ainda não está muito claro.

Com o crescimento de suas estruturas, o fígado extrapola os limites do septo transversal e se projeta para a cavidade abdominal, sendo recoberto externamente por uma camada translúcida deste tecido conjuntivo, que forma a cápsula hepática. O septo transversal que se localiza entre o fígado e a parede ventral do corpo, em forma de foice, conforme o ligamento falciforme, e o que fica entre o fígado e o intestino anterior formará o omento menor; em conjunto, estas estruturas são designadas de mesentério ventral (Figura 7.7). A superfície cranial hepática permanece sem cobertura conjuntiva e é denominada de superfície nua do fígado. Esta região mantém o contato com o septo transversal original, que dá origem ao tendão central do diafragma (Figura 7.7).

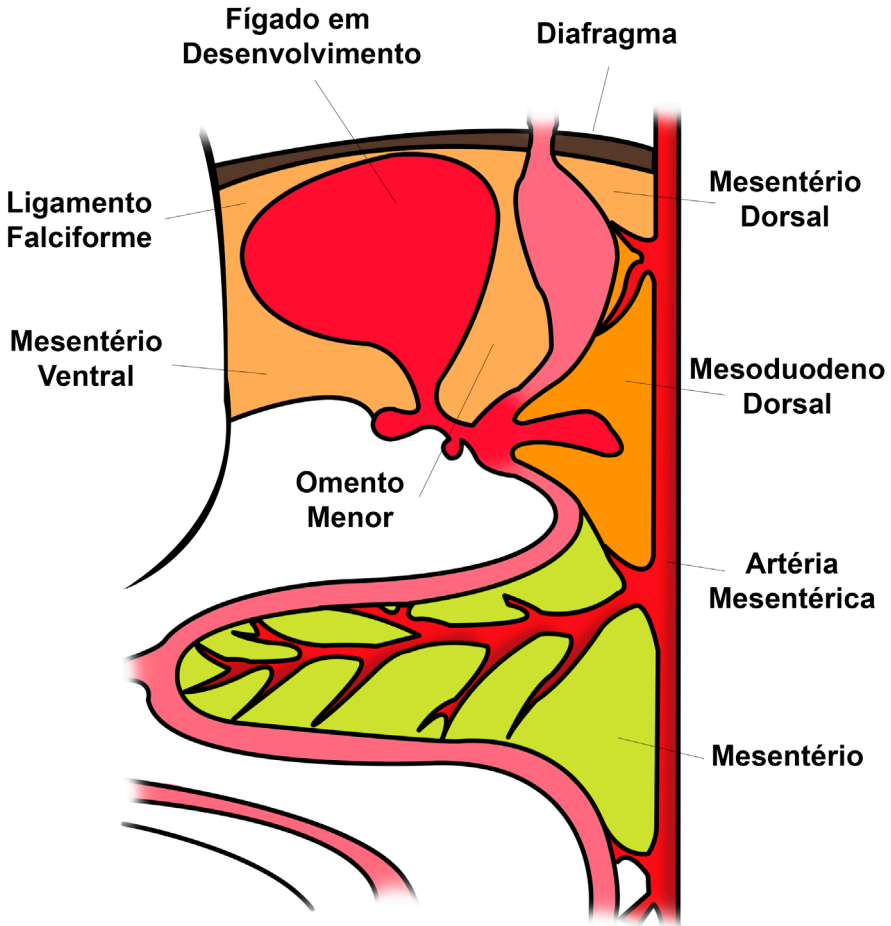


Figura 7.7 - Durante a morfogênese hepática, o septo transversal entre o fígado e a parede ventral do corpo forma o ligamento falciforme, e o que fica entre o fígado e o intestino anterior forma o omento menor. Em conjunto, estas estruturas constituem o mesentério ventral. A superfície cranial hepática mantém o contato com o septo transversal original, que dá origem ao tendão central do diafragma.

Por volta da 10^a semana de desenvolvimento, o fígado inicia suas funções hematopoiéticas. Ilhas de células hematopoiéticas (inicialmente oriundas do saco vitelino e posteriormente das regiões aórtica, gonadal e mesonéfrica) colonizam a região entre os hepatócitos e seus vasos circunjacentes para produzir células sanguíneas: hemácias e leucócitos. Nessa fase, o peso do fígado atinge aproximadamente 10% do peso fetal, em razão, dos sinusoides em formação; ao nascimento, esta relação

cai para 5%. A função hematopoiética do fígado decai gradativamente, restando ao final da vida intrauterina poucas áreas com estas funções.

A bile começa a ser produzida no embrião, por volta da 12^a semana de desenvolvimento. Formada da quebra da hemoglobina, a bile corre pelo sistema de dutos biliares recém-formados e se acumula na vesícula biliar. Sua liberação no duodeno dá um tom verde-escuro ao conteúdo intestinal (a cor característica do mecônio). Este processo tem início mediante a expressão de genes específicos, ativados à medida que a função hematopoiética do órgão diminui.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOGUE, C. W.; GANEA, G. R.; STURM, E.; IANUCCI, R.; JACOBS, H. C. Hex Expression Suggests a Role in the Development and Function of Organs Derived From Foregut Endoderm. *Dev. Dyn.* 219: 84-9, 2000.
- BORT, R.; SIGNORE, M.; TREMBLAY, K.; MARTINEZ-BARBERA, J. P.; ZARET, K. S. Hex homeobox gene controls the transition of the endoderm to a pseudostratified, cell emergent epithelium for liver bud development. *Dev. Biol.* 290(1): 44-5, 2006.
- CALMONT, A.; WANDZIOCH, E.; TREMBLAY, K. D.; MINOWADA, G.; KAESTNER, K. H. *ET AL.* An FGF response pathway that mediates hepatic gene induction in embryonic endoderm cells. *Dev. Cell.* 11: 339-48, 2006. DOI: 10.1016/j.devcel.2006.06.015
- CARDINALE, V.; WANG, Y.; CARPINO, G.; MENDEL, G.; ALPINI, G. *ET AL.* The biliary tree—a reservoir of multipotent stem cells. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 9: 231-40, 2012. DOI:10.1038/nrgastro.2012.23
- FRANTZ, E. D.; PEIXOTO-SILVA, N.; PINHEIRO-MULDER, A. Endocrine pancreas development: effects of metabolic and intergenerational programming caused by a protein-restricted diet. *Pancreas.* 41(1): 1-9, 2012. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182236320.
- GANNON, M.; GAMER, L. W.; WRIGHT, C. V. Regulatory regions driving developmental and tissue-specific expression of the essential pancreatic gene Pdx1. *Dev. Biol.* 238(1): 185-201, 2001.

- GAO, N.; LELAY, J.; VATAMANIUK, M. Z.; RIECK, S.; FRIEDMAN, J. R.; KAESTNER, K. H. Dynamic regulation of Pdx1 enhancers by Foxa1 and Foxa2 is essential for pancreas development. **Genes Dev.** 22(24): 3435–48, 2008.
- GITTES, G. K. Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. **Dev. Biol.** 326(1): 4-35, 2009. DOI: 10.1016/j.ydbio.2008. 10.024.
- GROTH, C.; FORTINI, M. E. Therapeutic approaches to modulating Notch signaling: current challenges and future prospects. **Semin. Cell Dev. Biol.** 23(4): 465-72, 2012.
- HEBROK, M.; KIM, S. K.; MELTON, D. A. Notochord repression of endodermal Sonic hedgehog permits pancreas development. **Genes Dev.** 12(11): 1705-13, 1998.
- HEINIS, M.; SIMON, M. T.; DUVILLIE, B. New insights into endocrine pancreatic development The role of environmental factors. **Horm. Res. Paediatr.** 74(2): 77-82, 2010. DOI: 10.1159/000314894
- HUNTER, M. P.; WILSON, C. M.; JIANG, X.; CONG, R.; VASAVADA, H. *ET AL.* The homeobox gene Hhex is essential for proper hepatoblast differentiation and bile duct morphogenesis. **Dev. Biol.** 308(2): 355-67, 2007.
- JORGENSEN, M. C.; AHNfelt-RONNE, J.; HALD, J.; MADSEN, O. D.; SERUP, P.; HECKSHER-SORENSEN, J. An illustrated review of early pancreas development in the mouse. **Endocr. Rev.** 28(6): 685-705, 2007.
- JUNG, J.; ZHENG, M.; GOLDFARB, M.; ZARET, K. S. Initiation of mammalian liver development from endoderm by fibroblasts growth factors. **Science.** 284:1998-2003, 2003.
- REICHERT, M.; RUSTGI, A. K. Pancreatic ductal cells in development, regeneration, and neoplasia. **J. Clin. Invest.** 121(12): 4572-8, 2011.
- ROJAS, A.; KHOO, A.; TEJEDO, J. R.; BEDOYA, F. J.; SORIA, B.; MARTÍN, F. Islet cell development. **Adv. Exp. Med. Biol.** 654: 59-75, 2010. DOI: 10.1007/978-90-481-3271-3_4.

- ROSKAMS, W.; DESMET, V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *Anat. Rec.* 291: 628–35, 2008.
- ROSSI, J. M.; DUNN, N. R.; HOGAN, B. L.; ZARET, K. S. Distinct mesodermal signals, including BMPs from the septum transversum mesenchyme, are required in combination for hepatogenesis from the endoderm. *Genes Dev.* 15(15): 1998-2009, 2001.
- SEYMOUR, P. A.; SANDER, M. Historical Perspective: beginnings of the b-Cell. Current perspectives in β -cell development. *Diabetes.* 60: 364-76, 2011.
- SPAGNOLI, F. M.; BRIVANLOU, A. H. The Gata5 target, TGIF2, defines the pancreatic region by modulating BMP signals within the endoderm. *Development.* 135: 451-61, 2008. DOI:10.1242/dev.008458
- SUGIYAMA, Y.; TAKABE, Y.; NAKAKURA, T.; TANAKA, S.; KOIKE, T.; SHIOJIRI, N. Sinusoid development and morphogenesis may be stimulated by VEGF-Flk-1 signaling during fetal mouse liver development. *Dev. Dyn.* 239(2): 386-97, 2010.
- SUGIYAMA, Y.; TAKABE, Y.; YAGI, S.; KOIKE, T.; SHIOJIRI, N. Immunomagnetic exclusion of PECAM-1-positive endothelial cells in fetal mouse liver cell cultures causes impaired growth and gene expression of hepatoblasts and stellate cells. *Biomed. Res.* 35(4): 271-83, 2014.
- UEMURA, M.; IGARASHI, H.; OZAWA, A.; TSUNEKAWA, N.; KUROHIMARU, M. *ET AL.* Fate mapping of gallbladder progenitors in posteroventral foregut endoderm of mouse early somite-stage embryos. *J. Vet. Med. Sci.* 77(5): 587-91, 2015. DOI: 10.1292/jvms.14-0635
- VAKILI, K.; POMFRET, E. A. Biliary Anatomy and Embryology. *Surg. Clin. N. Am.* 88: 1159-74, 2008.
- WANG, J.; RHEE, S.; PALARIA, A.; TREMBLAY, K. D. FGF signaling is required for anterior but not posterior specification of the murine liver bud. *Dev. Dyn.* 244(3): 431-43, 2015. DOI: 10.1002/dvdy.24215.
- WELLS, J. M.; MELTON, D. A. Vertebrate endoderm development. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 15: 393-410, 1999.

YOSHIDA, M.; NISHIKAWA, Y.; OMORI, Y.; YOSHIOKA, T.; TOKAIRIN, T.
ET AL. Involvement of signaling of VEGF and TGF-beta in differentiation of sinusoidal endothelial cells during culture of fetal rat liver cells. **Cell Tissue Res.** 329(2): 273-82, 2007.

ZHANG, W.; YATSKIEVYCH, T. A.; CAO, X.; ANTIN, P. B. Regulation of Hex gene expression by a Smads-dependent signaling pathway. **J. Biol. Chem.** 277(47): 45435-41, 2002.

8

CAPÍTULO

MECANISMOS MOLECULARES REGULADORES DA EMBRIOGENÊSE DO TUBO DIGESTIVO

Alice H. Reis
Nathalia G. Amado
Jose G. Abreu

8.1 ESPECIFICAÇÃO DE TECIDOS E ÓRGÃOS

O endoderma origina uma vasta rede de tipos celulares epiteliais altamente especializados que compõem os sistemas respiratório e digestório, e contribui para a formação de órgãos associados, tais como: tireóide, timo, pulmões, fígado, sistema biliar e pâncreas. Perturbações nas funções dos órgãos de origem endodermal são a causa de numerosas doenças humanas. Pesquisas básicas, que visam entender a formação dos órgãos endodermis, tem fornecido o entendimento da base genética de muitas doenças congênitas humanas, e a pesquisa continuada, provavelmente tornará possível o crescimento de tecidos de órgãos endodermis

in vitro para futuras terapias baseadas em transplantes (Spence e Wells, 2007; Zorn e Wells, 2009).

O endoderma possui duas grandes funções, a primeira delas consiste em induzir a formação de vários órgãos mesodermiais, instruindo a formação do próprio mesoderma, da notocorda, do coração e de vasos sanguíneos. A segunda função endodermal é a formação de dois tubos no plano corporal de vertebrados. Um deles é o tubo respiratório e o outro é o tubo digestivo, ambos derivados do intestino primitivo. Conforme esses tubos se formam, o mesoderma é recrutado a circundar o endoderma que está invaginando. Dessa forma, a camada mais externa do tubo digestivo será formada por músculo liso, responsável pelos movimentos de peristaltismo, derivado do mesoderma. Na porção mais anterior (boca) e mais posterior (ânus) o epitélio luminal é derivado do ectoderma, porém, a maioria do epitélio do tubo digestivo é derivada do endoderma (Roberts, 2000).

Em humanos o início da formação do tubo digestivo primitivo é estabelecido com dezesseis dias pós fertilização e com dezoito dias já é possível observar a divisão entre os domínios do intestino anterior, médio e posterior. Iniciando, portanto, a diferenciação e especificação dos órgãos e tecidos que farão parte do sistema digestório.

O epitélio endodermal é capaz de responder diferentemente a distintos mensuradores mesodermiais específicos regionalmente, capacitando os tubos digestivo e respiratório a desenvolverem suas estruturas. Portanto, sinais indutivos recíprocos entre endoderma e mesoderma são críticos para o adequado desenvolvimento do tubo digestivo de vertebrados (Roberts et al, 1995). A regionalização do tubo digestivo ao longo dos eixos ântero-posterior, dorso-ventral, direito-esquerdo e radial em distintas zonas e a coordenação das camadas teciduais, de maneira que um determinado tecido endodermal esteja unicamente associado ao seu adequado tecido mesodermal, depende de uma extensiva rede de sinalização entre o endoderma e o mesoderma. Conforme o desenvolvimento prossegue, um amplo padrão de expressão gênica dentro das porções anterior, média e posterior do tubo digestivo se torna progressivamente refinada em precisos domínios que formarão órgãos específicos. A região anterior do tubo digestivo (*foregut*) originará o esôfago, traquéia, estômago, pulmões, tireóide, fígado, sistema biliar e pâncreas. A porção média do tubo digestivo (*midgut*) originará o intestino delgado, e a região posterior (*hindgut*) formará o intestino grosso. Durante a formação dos órgãos, a identidade celular e a morfogênese do tecido devem ser altamente coordenadas. Esses processos são controlados por muitas vias de sinalização e fatores de crescimento que possuem múltiplos papéis durante a organogênese do endoderma.

A via de sinalização de nodal, em todos os vertebrados, é necessária e suficiente para iniciar o desenvolvimento do endoderma e do mesoderma (Zorn e

Wells, 2009). Essa via de sinalização promove a expressão de uma rede conservada em vertebrados de fatores de transcrição dentro da linhagem endodermal que inclui: *Foxa2*, *Sox17*, *Eomesodermina* e *Gata4-6*. Embora o papel preciso desses fatores varie entre espécies, juntos eles ativam uma cascata de expressão gênica que tem como principais funções: 1- Segregar as linhagens endodermis e mesodermis; 2- Estabelecer o comprometimento das células a um destino endodermal; 3- Integrar eventos de sinalização responsáveis por regionalizar o endoderma nascente (Stainier, 2002; Zorn e Wells, 2007).

Vários fatores de transcrição marcam territórios que darão origem ao esôfago, estômago, fígado, pâncreas, intestino delgado e intestino grosso muito precocemente no desenvolvimento embrionário. Em camundongos foi observada a expressão assimétrica de certos genes desde 6.5 - 7 dias pós-coito (dpc). A proteína secretada *Cerberus* e os fatores de transcrição homeobox *Orthodenticle homeobox (Otx) 2*, *Homeobox* expresso em células tronco embrionárias 1 (*Hex1*) e *homeobox* hematopoieticamente expresso (*Hex*) são restritos as regiões anteriores do endoderma (Wells e Melton, 1999), enquanto *Sox17* é necessário para a formação do endoderma posterior (Kanai-Azuma et al, 2002). Em conjunto, diferentes genes especificarão molecularmente a padronização do trato gastrointestinal, induzindo ao correto desenvolvimento morfológico e funcional dos diversos órgãos deste sistema (Figura 8.1).

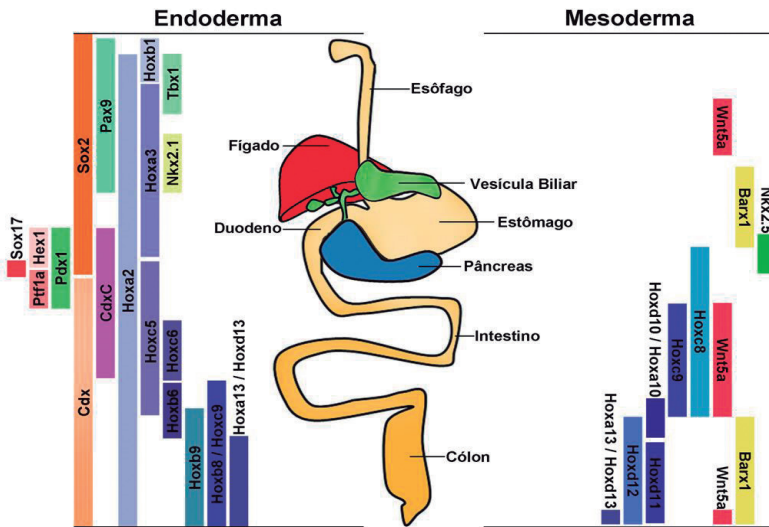


Figura 8.1 - Limites de expressão dos fatores implicados na especificação do endoderma e do mesoderma que contribuem na formação de órgãos do trato gastrointestinal.

8.2 INTERAÇÕES EPITÉLIO-MESÊNQUIMA

O papel das interações epitélio-mesênquima na regionalização do endoderma tem sido tema de muitas linhas de pesquisa (Grapin-Botton e Melton, 2000). Há décadas, sabe-se que não é possível o adequado desenvolvimento do tubo digestivo sem uma interação entre endoderma e mesoderma (Le Douarin, 1964).

A formação do tubo digestivo, inicialmente, não apresenta diferenças morfológicas entre as suas diferentes regiões. O tubo intestinal primitivo é formado por uma única camada de epitélio colunar circundado por uma fina camada de mesoderma esplâncnico. Conforme o mesoderma cresce e se diferencia em músculo liso, o tubo digestivo altera sua morfologia, resultando em claras demarcações entre as porções anterior, média e posterior do intestino. Essas distinções podem ser feitas pela morfologia, histologia, função e a presença de estruturas de demarcação que separam essas regiões. Muitos estudos tem confirmado que o mesoderma direciona o padrão epitelial no intestino (Haffen et al, 1983; Kedinger et al, 1986; 1988), porém, o endoderma também possui capacidades indutivas. Alguns dos controles moleculares dos eventos iniciais de indução endoderma-mesoderma estão descritos. *Sonic hedgehog (Shh)* codifica uma molécula de sinalização implicada em mediar a padronização em várias regiões do embrião e está expresso, inicialmente, na região posterior do endoderma intestinal e na região faríngea. O tubo intestinal se estende, aumentando os domínios de expressão de *Shh* por todo o endoderma intestinal. *Shh* é secretado em diferentes concentrações de acordo com a região onde é expresso e seu alvo de sinalização é o mesoderma adjacente ao tubo digestivo. *Shh* induz a expressão da proteína morfogenética do osso 4 (BMP4, do inglês *Bone Morphogenetic Protein*) no mesoderma esplâncnico, que vai controlar o desenvolvimento de músculo liso no intestino. Assim como, sua expressão na região posterior do endoderma intestinal vai induzir a expressão de genes *Hox* no mesoderma, caracterizando essa região como posterior. Já o mesoderma cardíaco é capaz de sinalizar através de *FGFs* (fibroblast growth factors) induzindo o endoderma a expressar marcadores de diferenciação hepática.

Os três domínios do tubo digestivo podem ser identificados pela expressão dos fatores de transcrição *Hhex*, *Sox2* e *Foxa2* na metade mais anterior do embrião, já a porção mais posterior do embrião detecta-se a expressão dos fatores de transcrição da família *Caudal type homeobox*, *Cdx1*, 2 e 4 (Figura 8.2). *Hhex*, *Sox2* e *Foxa2* são requeridos para o desenvolvimento do intestino anterior. Já os genes *Cdx* são necessários para a especificação do território do intestino posterior. Além disso, são necessários para o estabelecimento da borda entre o intestino anterior e posterior que junto com a expressão de *Pdx1* irão estabelecer o domínio do intestino médio (Figura 8.2).

Além desses fatores de transcrição expressos no endoderma, outros genes expressos no mesoderma são fundamentais para a especificação do tecido endodermal. Esses fatores incluem FGF, Wnt e BMP, que são necessários para manter a identidade do intestino posterior e são inibidos na porção mais anterior do embrião, uma vez que esses fatores inibem a formação do intestino anterior. A expressão mesodermal de FGF4 induz a expressão endodermal de Cdx no intestino posterior, além de inibir a expressão de *Hhex* e *Foxa2*. Da mesma forma Wnt é necessário para induzir os territórios posteriores do tubo digestivo, por inibir o destino anterior do intestino primitivo. Nas porções mais anteriores Wnt é inibido por genes expressos no tecido endodermal, como por exemplo SFRP5 (Secreted frizzled related protein 5) que codifica uma proteína secretada que sequestra Wnts. BMPs também promovem o desenvolvimento posterior do endoderma e a presença do Acido Retionóico (AR) é importante para estabelecer a borda entre esses dois territórios endodermis. Em somatório, FGF, Wnt, BMP e AR são fundamentais para regular a expressão de genes *Cdx* e *Hox*, sugerindo que esses fatores sincronizam a identidade ântero-posterior do embrião (Figura 8.2).

Portanto, existe uma ampla rede de comunicação, através de vias de sinalização, entre o endoderma e o mesoderma que comprometerá as células a um destino específico dependendo dos fatores secretados pelos tecidos adjacentes, temporal e espacialmente determinados.

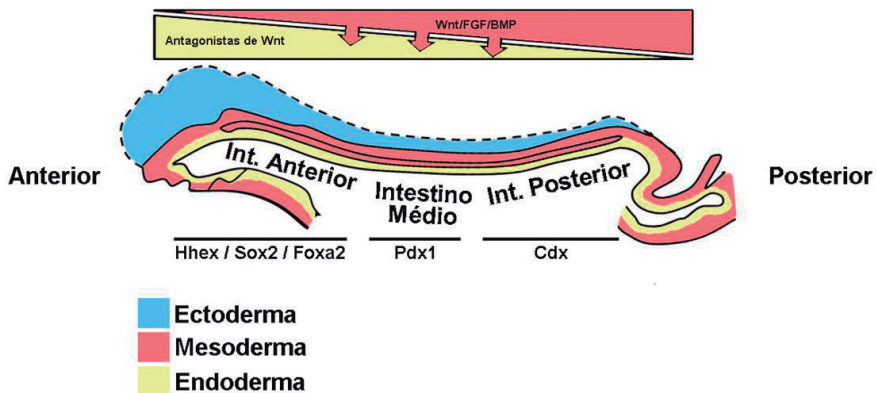


Figura 8.2 - Modelo de padronização ântero-posterior do tubo digestivo. Durante a gastrulação e somitogênese, níveis diferenciais nas vias de Wnt, FGF4 e BMP ao longo do eixo ântero-posterior padronizam o endoderma em endoderma anterior, médio e posterior através de domínios que expressam os fatores *Hhex*, *Sox2*, *Foxa2*, *Pdx1* e *Cdx*. No endoderma anterior fatores antagonistas de Wnt reprimem a formação do intestino posterior anteriormente, permitindo que estruturas anteriores se formem nesta região.

8.3 PADRONIZAÇÃO ÂNTERO-POSTERIOR DO TUBO DIGESTIVO

Ao final da gastrulação o endoderma apresenta amplos domínios ao longo do eixo ântero-posterior de maneira que, essencialmente, a porção anterior do tubo digestivo (*foregut*) esteja localizada dentro do tórax, a porção medial (*mid-gut*) dentro do abdômen e a porção posterior (*hindgut*) dentro da pélvis. Este arranjo sugere que o controle molecular de padronização do plano corporal global pode ser observado também na padronização do intestino ao longo do eixo ântero-posterior. Apesar da diferenciada expressão gênica, o destino endodermal ainda é lábil no início do desenvolvimento embrionário. Os movimentos dinâmicos do tecido durante a gastrulação e os estágios iniciais de somitogênese levam o endoderma a ficar em proximidade com os diferentes tecidos mesodermais que secretam fatores para a padronização. Dentre esses fatores incluem-se os ligantes FGF, Wnt e BMP, que permitem a manutenção da identidade da porção posterior do tubo e ativamente reprimem o destino anterior na região posterior.

Na junção de cada uma das principais regiões do tubo digestivo ao longo do eixo ântero-posterior existe um esfíncter de tamanho e importância variável. Em algumas regiões, os esfíncteres são de importância funcional crítica. A clara restrição de expressão gênica limitada pelos esfíncteres sugere que estas regiões são importantes para a formação de uma padronização do tubo digestivo. Por exemplo, a junção entre as porções anterior e média do tubo digestivo é limitada pelo estômago anteriormente, e pelo duodeno posteriormente. Uma estrutura anatômica característica nesta junção é o esfíncter pilórico. Muitos importantes fatores de padronização do tubo digestivo tem seu limite de expressão ao nível do esfíncter pilórico. Fatores com expressão restrita ao mesoderma anterior ao esfíncter pilórico (estômago) incluem: *Bapx1*, *Nkx3.2*. E aqueles restritos ao mesoderma posterior (intestino delgado): *Wnt5a* e *Bmp4*. Cruzando o esfíncter pilórico pode-se encontrar: *Nkx2.5* e *2.3*. Adicionalmente, alguns fatores são expressos no endoderma igualmente de forma segregada. Anteriormente encontra-se: *Sox2* e *Six2*, posteriormente e ao nível do esfíncter pilórico: *CdxA* e *Pdx1*. Dessa forma, o tubo digestivo é especificado regionalmente muito inicialmente no desenvolvimento embrionário, mesmo antes de se ter um tubo formado. Ao mesmo tempo, endoderma e mesoderma expressam um grupo de fatores de transcrição que são regionalmente específicos para originar as diferentes estruturas com suas diferenças morfológicas e funcionais ao longo do tubo digestivo.

Portanto, é possível identificar esses domínios através da expressão gênica, de forma que os fatores de transcrição *Hhex*, *Sox2* e *Foxa2* são necessários para o desenvolvimento da porção anterior do tubo digestivo, enquanto os genes *Cdx*

são necessários para o desenvolvimento da região posterior e o posicionamento dos limites entre o que será anterior e posterior, fazendo destes, fatores cruciais para a identidade regional.

8.4 PADRONIZAÇÃO DORSO-VENTRAL DO TUBO DIGESTIVO

No início do desenvolvimento do tubo digestivo não existe polaridade no eixo dorso-ventral, fazendo um tubo circular simétrico. Nesta fase, *Shh* se encontra difusamente expresso no tubo digestivo no eixo dorso-ventral. Mais tarde, conforme se desenvolve a polaridade, existe uma mudança no padrão de expressão de *Shh* de tal forma que este passa a ser excluído do endoderma ventral nas regiões de ativa morfogênese, sugerindo que sinais ventrais inibem a expressão de *Shh* neste pólo do endoderma. Sinais que fazem surgir um pólo ventral são críticos no desenvolvimento dos derivativos do intestino anterior, incluindo a tireóide, pulmões, pâncreas e fígado. A polaridade no eixo dorso-ventral do tubo digestivo é uma importante função de ambos, endoderma e mesoderma e é absolutamente necessária para a formação adequada destes órgãos derivados do tubo digestivo inicial.

A especificação ventral do intestino anterior é necessária para a organogênese da tireóide e pulmões e envolve uma classe de genes que codificam fatores de transcrição contendo sequências homeobox relacionados ao gene *NK-2* encontrado em *Drosophila* (Kim e Nirenberg, 1989). Dentre estes genes o *Nkx2.1* tem sua expressão no intestino restrita a região ventral do endoderma do intestino anterior no ponto de brotamento da tireóide e dos pulmões, sendo crucial para o adequado desenvolvimento destes órgãos e essencial para a separação da traquéia do esôfago (Figura 8.1).

No desenvolvimento pancreático o endoderma evagina formando dois brotos na porção posterior do intestino anterior, um broto ventral e um broto dorsal. Estes brotos eventualmente se fusionam, o broto ventral predominantemente, se move dorsalmente com a rotação do intestino médio. O desenvolvimento pancreático normal requer a padronização específica do endoderma ventral e dorsal em uma região específica do eixo ântero-posterior. *Pdx-1*, outro fator de transcrição contendo homeobox, é necessário para este padrão dorso-ventral e está expresso no endoderma do intestino médio, no futuro endoderma duodenal nas regiões aonde ambos os brotos pancreáticos, dorsal e ventral, vão se formar. Sua expressão é excluída do endoderma lateral, onde se observa a expressão de *Shh*.

O desenvolvimento do fígado também requer polaridade dorso-ventral. Sinais ventrais são necessários para induzir o brotamento endodermal e a diferen-

ciação hepática. Desse modo, sinais inibitórios provenientes do mesoderma dorsal impedem a especificação ventral do fígado que é dada pelo mesoderma cardíaco. Mais de uma fonte de sinalização pode estar presente para ventralizar o tubo digestivo, incluindo sinais dorsais inibitórios do mesoderma e sinais estimulatórios ventrais do endoderma específico de cada região.

8.5 DIFERENCIAÇÃO DO TUBO DIGESTIVO NO EIXO DIREITO-ESQUERDO

Vertebrados demonstram uma simetria geral entre os lados direito e esquerdo do corpo do embrião e do adulto, porém, consistentes assimetrias existem neste eixo quando se trata de vísceras. Esta assimetria é evidenciada quando se observa o coração, o baço e o estômago à esquerda, e à direita, o fígado e a vesícula biliar. Adicionalmente, os pulmões pareados geralmente exibem diferenças entre os lobos direito e esquerdo. Os controles moleculares de assimetria direita-esquerda entre espécies animais pode ser um dos mais conservados entre todos os eventos de padronização (Schilling et al, 1999; Capdevila e Belmonte, 2000), embora existam algumas diferenças entre vertebrados (Schneider et al, 1999).

A primeira evidência de assimetria direita-esquerda no tubo digestivo envolve uma expansão para a esquerda na porção mais posterior do intestino anterior – o estômago. O estômago se torna localizado na região superior esquerda do abdômen, forçando o intestino médio a girar no sentido anti-horário, ajustando seu comprimento no abdômen.

As principais moléculas que controlam a padronização do eixo direito-esquerdo incluem *Shh* e *Activina* (Levin, 1997). A expressão de *Shh* é restrita ao lado esquerdo do embrião pela expressão de *Activina* à direita. O resultado da expressão restrita de *Shh* à esquerda é iniciar uma cascata de fatores expressos unilateralmente, incluindo *Nodal*, *Pitx2*, *Bapx1* (*Nkx3.2*) e *fgf8*. Se *Shh* for bilateralmente expresso ocorrerá uma randomização da localização dos órgãos. A localização assimétrica dos órgãos não é direcionada inteiramente como uma unidade, mas cada órgão é um interpretador independente dos eventos de sinalização de tal forma que a assimetria pode diferir dentro de um organismo entre, por exemplo, a posição do coração e a direção de rotação do intestino. Em geral, a assimetria direita-esquerda do tubo digestivo é controlada pelos fatores localizados à esquerda, ou seja, *Shh*, *Pitx2* e *Bapx1*. Existem evidências de que a bilateralização ou inativação destas moléculas leva a síndromes de heterotaxia (Levin, 1997; Izraeli et al, 1999).

8.6 DIFERENCIAÇÃO NO EIXO RADIAL

A linhagem endodermal do intestino é padronizada de acordo com seu mesoderma associado regionalmente, de modo que, em geral, o epitélio que desenvolve é único e específico para sua localização ao longo do eixo ântero-posterior do tubo digestivo. Se olharmos para o tubo digestivo como um tubo e fizermos um corte em qualquer região ao longo do eixo ântero-posterior, será possível observar que o epitélio e o mesoderma contêm um eixo radial que é padronizado de fora para dentro (da serosa para lúmen). A padronização mesodermal é dada por *Shh* e *Bmp4* no desenvolvimento do músculo liso. A padronização epitelial no eixo radial é evidenciada conforme o endoderma se diferencia e forma suas estruturas. No estômago, o endoderma invagina para dentro da submucosa e forma criptas e glândulas. No intestino médio, o endoderma evagina para dentro do lúmen e forma vilosidades. O intestino posterior tem ambos, criptas e vilosidades. As vilosidades polarizam ambos, o mesoderma e o epitélio, gerando um lado basal (a cripta na submucosa, se presente) e uma vilosidade no lúmen. As vilosidades são cobertas por um epitélio que difere na sua citodiferenciação por sua posição ao longo do eixo cripta-vilosidade. Em geral, a área da cripta contém menos células bem diferenciadas e proliferantes, uma vez que a vilosidade apresenta células diferenciadas e especializadas. A citodiferenciação epitelial ao longo do eixo radial é influenciada por interações com o mesoderma adjacente, interações com proteínas da membrana basal e o contato com alimento no lúmen (por exemplo, desenvolvimento de enzimas metabolizadoras de lactose pelas células epiteliais quando são expostas ao leite; Rings et al, 1994).

Os eventos de padronização no epitélio ao longo do eixo radial é o último a ocorrer durante o desenvolvimento e devido à habilidade regenerativa do epitélio do tubo digestivo, estes eventos de padronização continuam por toda a vida do organismo (Karam, 1999). Inicialmente, os eventos de padronização no eixo radial envolvem algumas das moléculas de sinalização previamente discutidas, incluindo *Shh*. A expressão de *Shh* no endoderma é simétrica ao longo do eixo ântero-posterior, mas apresenta ambas polaridades: dorso-ventral e radial. A polaridade radial é evidente desde o início do desenvolvimento deste eixo. Conforme as vilosidades e as glândulas se formam, a expressão de *Shh* é restrita às células progenitoras. Sua expressão diminui ao longo do eixo radial no lúmen ou nas glândulas submucosas conforme as células obtêm características de diferenciação específicas. No intestino delgado, *Shh* está expresso na base das vilosidades. Sua expressão é retida nas células endodermais não diferenciadas que podem ser descritas como aquelas remanescentes da posição original do lúmen do tubo. É interessante notar que *Shh* não é expresso nas células endodermais em regiões de

movimento ou diferenciação fora do lúmen original. Isso é evidente na morfogênese do brotamento dorso-ventral. Por exemplo, conforme o ducto coelectus e o ducto pancreático formam uma protuberância para fora do lúmen principal intestinal para formar os brotos dos órgãos (fígado e pâncreas), *Shh* não é expresso (Apelqvist et al, 1997; Narita et al, 1998).

8.7 PADRONIZAÇÃO DOS ÓRGÃOS

Após a especificação molecular do tubo digestório primitivo nas três regiões (intestino anterior, médio e posterior), inicia-se a diferenciação dos órgãos do sistema digestório humano. Esse processo inicia-se em torno da metade da quarta semana após a fertilização. Nesta fase, torna-se possível observar o início da dilatação do tubo digestivo no local aonde irá se formar o estômago. Subsequentemente, todos os órgãos do trato gastrointestinal serão formados dependendo de uma cascata molecular que culminará com o estabelecimento de um sistema digestório funcional (Bisset, 1991).

8.7.1 O INTESTINO ANTERIOR

O intestino anterior, principalmente a porção ventral, é responsável pela formação do esôfago, estômago, duodeno, fígado, pâncreas e do sistema hepatobiliar. Além dos órgãos do sistema digestório, o intestino anterior dará origem a importantes órgãos do sistema respiratório (pulmão e traquéia) e a tireóide.

A diferenciação inicia-se com a expressão do gene FGF2 que age como um morfógeno através de sinalização via MAP cinase, na região ventral do intestino anterior. Altas concentrações de FGF2 são responsáveis pela indução de *Nkx2.1*, que vão induzir os progenitores dos pulmões e da traquéia (Calmont, 2006). Concentrações moderadas de FGF2 induzem a expressão de albuminanos progenitores do fígado. Já baixas concentrações promovem a expressão do homeobox *Pdx1* na região ventral do pâncreas e do duodeno. Posteriormente, ações de moléculas específicas induzirão a diferenciação morfológica e funcional nos órgãos do trato gastrointestinal (Serls et al, 2005; Bort, 2004).

8.7.1.1 FÍGADO

O fígado será formado na região do endoderma que está localizada próximo ao mesoderma cardíaco. A expressão de genes específicos do fígado (Albumina

e α -fetoproteína) pode ocorrer em qualquer região do tubo digestivo primitivo desde que seja exposta a indução promovida pelo mesoderma cardíaco e seja inibida a indução promovida pela notocorda. Assim, a presença do tecido cardíaco promove o desenvolvimento do tecido hepático, enquanto a notocorda inibe a formação do fígado. A indução promovida pelas células cardíacas está ligada a FGFs secretados por essas células. Mas também é necessária a presença das células endoteliais dos vasos sanguíneos que estão na área ao redor da região hepática (Zaret, 2008).

Antes que o mesoderma induza a formação do fígado, é necessário que as células progenitoras hepáticas tornem-se competentes a responder aos sinais de FGFs provenientes do mesoderma cardíaco. Para isso, a região do endoderma do intestino anterior que formará o fígado tem que expressar fatores de transcrição da família “forkhead”. A expressão de *Foxa1* e *Foxa2* é necessária para que os nucleossomos sejam removidos das regiões genômicas específicas de genes chaves para a diferenciação hepática. Um desses genes é *HNF4 α* , que é essencial para a diferenciação morfológica e bioquímica do broto hepático em fígado (Zhao & Duncan 2005). A perda de *HNF4 α* resulta na não formação do fígado e também desregula a arquitetura de tecidos vizinhos. Além disso, os genes da família “forkhead” são importantes para a diferenciação das ilhas endócrinas do pâncreas, regulando genes que estão envolvidos na secreção de insulina. Em 2004 foi demonstrado que a mutação no gene *HNF4 α* pode estar envolvida na diabetes tipo-2, evidenciando a importância da compreensão dos mecanismos moleculares que regulam a diferenciação dos tecidos e órgãos durante o desenvolvimento embrionário para a melhor compreensão de processos patológico que afetam indivíduos adultos (Zorn, 2008).

8.7.1.2 PÂNCREAS

A formação do pâncreas ocorre no lado oposto à formação no fígado. Enquanto que para o desenvolvimento do fígado o coração tem função promotora e a notocorda previne a formação desse órgão, para o desenvolvimento do pâncreas, a ação desses órgãos mesodermiais é exatamente oposta. A notocorda age como ativador e o coração bloqueia a formação do pâncreas (Molotkov, 2005).

O pâncreas é originado a partir de duas distintas vesículas, uma dorsal e outra ventral, nas quais são induzidas por diferentes estruturas mesodermiais. A vesícula ventral do pâncreas é induzida na porção ventral do intestino anterior, que tem baixos níveis de sinalização de FGFs provenientes do mesoderma cardíaco. Já o desenvolvimento da vesícula dorsal requer a sinalização por AR e fatores secretados da notocorda, da aorta dorsal e da veia vitelínica. Os fatores secretados pela

notocorda incluem principalmente *Activina* e *Fgf2*, que irão reprimir a expressão de *Sonic Hedgehog (Shh)* no epitélio pancreático dorsal. *Shh* é expresso em todo o endoderma intestinal, exceto na região aonde originará o pâncreas. Na década de 90, alguns grupos mostraram que se *Shh* for expresso na região do pâncreas, o tecido formado é intestinal e não mais pancreático. Demonstrando a importância do bloqueio de *Shh* promovido por fatores secretados da notocorda para o desenvolvimento correto do pâncreas (Zorn e Wells, 2009). Esse bloqueio de *Shh* permite que a região pancreática seja capaz de responder a sinais provenientes da aorta. No local aonde o tubo digestivo encontra-se com a aorta e a veia vitelínica haverá a expressão de *Pdx1*. Além da expressão de *Pdx1*, as células pancreáticas também expressarão outros fundamentais fatores de transcrição, o *Ptf1a/p48* (na vesícula dorsal e ventral do pâncreas) e *Hoxb9* (apenas na vesícula dorsal). A expressão desses fatores em conjunto, mais a sinalização de Notch-Delta via o fator de transcrição *Ngn3* são requeridos para a formação das células endócrinas do pâncreas, responsáveis pela secreção de insulina. Já as células exócrinas, responsáveis pela produção de enzimas digestivas, são induzidas por *Pdx1* em conjunto com a sinalização de *Wnt* (Sherwood, 2009).

8.7.1.3 ESÔFAGO, ESTÔMAGO E DUODENO

Na região mais anterior do trato gastrointestinal será formado o esôfago. Para que o ele seja corretamente formado é necessário a expressão de *Shh* e *Sox2*, que além do papel no desenvolvimento do esôfago, irão estabelecer a fronteira entre estômago e esôfago (Que, 2006). O estômago será formado logo abaixo do esôfago e para que seja especificado, é necessária a expressão do fator de transcrição da família Homeobox, o gene *Barx1*, sendo expresso inicialmente na região do mesênquima estomacal, induzindo a expressão de dois genes da família de antagonistas de *Wnt*, que são secretados e apresentam domínios ricos em cisteína semelhantes ao encontrado no receptor Frizzled (*Fzld*), os genes *sFRP1* e *sFRP2*. Esses dois antagonistas bloqueiam a sinalização de *Wnt* apenas na região estomacal, pois a sinalização por *Wnt* é crítica para a formação do intestino, mas não é necessária para o desenvolvimento do estômago. Assim, a expressão de *Barx1* é de extrema importância para a formação do estômago, se ela for inibida, a região que se diferenciaria em estômago, passa a expressar marcadores intestinais (Kim 2005; Stringer 2008).

Barx1 também regula a expressão mesenquimal de *Nkx3.2 (Bapx1)* que, em associação com *Nkx2.5* e *Sox9* (que são expressos no mesoderma anterior, induzido por *BMP4* proveniente do mesenquima intestinal), são fundamentais para a diferenciação do esfíncter pilórico, na porção posterior final do estômago. Além desse papel, *Nkx3.2* juntamente com *FGF10*, *Shh*, *Nkx2.5* e *Sox9* formam um

complexo regulatório que reprime localmente (região estomacal) a expressão de BMP, regulando o processo de looping (giro do estômago), fundamental para a correta morfologia e função do estômago (De Santa Barbara, 2005; Moniot 2004).

8.7.2 INTESTINO MÉDIO E POSTERIOR: DO INTESTINO AO COLÓN.

As duas últimas divisões do intestino primitivo, o intestino médio e o intestino posterior darão origem a estruturas como jejuno, íleo, intestino delgado (originados do intestino médio), intestino grosso, cólon e a porção urogenital do trato gastrointestinal (originados do intestino posterior). A específica interação epitélio-mesênquima que ocorre ao longo de todo o trato, é essencial para estabelecer os domínios de expressão gênica que regulará a formação de cada órgão (Sancho, 2004).

Inicialmente, fatores posteriorizantes como *Wnt*, *FGF4* e *Cdx* são ativados na região posterior, inibidos na região anterior e regulados finamente na região do intestino médio. Além disso, na região mais anterior do intestino médio é necessário que haja uma correta proporção entre a expressão de *Cdx* e *Pdx*, que será essencial para o desenvolvimento do duodeno. Se a relação *Cdx/Pdx* for alterada o duodeno não se formará, sendo substituído por tecidos intestinais. Nesse sentido, *FGF4* é fundamental para regular a correlação entre *Cdx/Pdx* (Melton, 2000).

Somando-se a ação de *FGF4*, genes da família *Wnt* também são fundamentais para o desenvolvimento das regiões do intestino médio e posterior. A sinalização canônica e não-canônica de *Wnt* é responsável por manter a expressão de *Cdx2* e inibir a expansão do marcador de intestino anterior, o gene *Sox2*. Algumas doenças humanas relacionadas com falhas no desenvolvimento do trato digestório estão relacionadas com a desregulação de *Wnt* e *Cdx*, que se expressos mais anteriormente levam a metaplasia intestinal. A expressão de *Cdx2* é necessária para iniciar o programa intestinal e bloquear o destino anterior. Assim, sua regulação é o ponto de convergência pelos quais as vias de sinalização regulam o desenvolvimento intestinal (Rubin, 2007).

Além de *Wnt*, *FGFs* e *Cdx*, outra família gênica importante para a formação do trato gastrointestinal é a família *Sonic*, que é constituída por *Sonic (Shh)*, *Indian (Ihh)* e *Desert (Dhh)*. *Shh* é expresso ao longo de todo o trato (exceto na região pancreática) e, junto com *Ihh*, induz a expressão de *Foxf1* no mesênquima intestinal, que regulará a sinalização de *Wnt* e a expressão de BMPs (Apelqvist, 1997).

A regulação dos genes *Hox* também é de extrema importância para o desenvolvimento do trato gastrointestinal, esses genes são expressos em precisos domínios ao longo do eixo ântero-posterior (Figura 8.1). Um dos mecanismos pelo qual FGF, *Wnt*, AR, *Pdx* e *Cdx* regulam a segmentação do tubo digestório é pela regulação da expressão de genes *Hox*. Por exemplo, enquanto o gene *Hoxa2*

é necessário para todo o trato digestório, *Hoxa13* e *Hoxd13* são co-expressos na parte mais distal do intestino posterior. Assim, se *Hoxa13* e *Hoxd13* for expresso irregularmente na região estomacal, esse tecido adquire propriedades epiteliais do intestino, da mesma forma que se *Hoxa13* e *Hoxd13* forem inibidos da porção distal, dramáticas máis-formações são observadas não somente no intestino, mas também no sistema urogenital (Kondo, 1996).

No desenvolvimento do intestino, primeiramente as células do endoderma são uniformes e formam um simples epitélio pseudostratificado. É necessária a transformação deste epitélio em uma madura mucosa intestinal com vilosidades e criptas. As vilosidades também são diferenciadas ao longo do eixo ântero-posterior, formando as vilosidades finas na região do intestino e as vilosidades grossas no cólon. A citodiferenciação e a formação das vilosidades requerem Wnt, BMPs e Cdx2, resultando na formação de diferentes tipos celulares que vão colonizar as regiões de criptas e vilosidades. No indivíduo adulto a sinalização de Wnt ainda é necessária para manter a população celular mais basal das criptas, essas células são indiferenciadas e proliferativas. A medida que elas migram para o ápice da cripta, perde-se a ativação de Wnt e as células se diferenciam (Benahmed, 2008; Dessimoz, 2006).

8.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A organogênese e o controle genético do desenvolvimento do endoderma vêm recebendo grande atenção nos últimos anos. A utilização de modelos animais, inicialmente embriões de galinha e recentemente camundongo mutantes, revelou muitos genes que regulam especificamente a citodiferenciação nos derivados endodermas. Assim, tem sido possível compreender como o trato digestivo primitivo, um tubo único e oco, torna-se padronizado em diferentes órgãos e tecidos que exercem funções distintas e específicas no indivíduo adulto.

A compreensão da regulação molecular que promove o desenvolvimento animal propiciará importantes avanços científicos, abrindo novas oportunidades para intervenções terapêuticas de diversas doenças humanas que debilitam o sistema gastrointestinal embrionário e adulto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APELQVIST, A.; AHLGREN, U.; EDLUND, H. Sonic hedgehog directs specialized mesoderm differentiation in the intestine and pancreas. *Curr. Biol.* 7: 801-804, 1997.

- BENAHMED, F.; GROSS, I.; GAUNT, S. J.; BECK, F.; JEHAN, F. Multiple regulatory regions control the complex expression pattern of the mouse *Cdx2* homeobox gene. *Gastroenterology*. 135: 1238–47, 2008.
- CAPDEVILA, I.; BELMONTE, J. C. Knowing left from right: the molecular basis of laterality defects. *Mol. Med. Today*. 6: 112–118, 2000.
- BISSET, W. M. Development of intestinal motility. *Arch. Dis. Child*. 66:3, 1991.
- BORT, R.; MARTINEZ-BARBERA, J. P.; BEDDINGTON, R. S.; ZARET, K. S. Hex homeobox gene-dependent tissue positioning is required for organogenesis of the ventral pancreas. *Development*. 131: 797–806, 2004.
- CALMONT, A.; WANDZIOCH, E.; TREMBLAY, K. D.; MINOWADA, G.; KAESTNER, K. H. An FGF response pathway that mediates hepatic gene induction in embryonic endoderm cells. *Dev. Cell*. 11: 339–48, 2006.
- DE SANTA BARBARA, P.; WILLIAMS, J.; GOLDSTEIN, A. M.; DOYLE, A. M.; NIELSEN, C. Bone morphogenetic protein signaling pathway plays multiple roles during gastrointestinal tract development. *Dev. Dyn*. 234: 312–22, 2005.
- DESSIMOZ, J.; OPOKA, R.; KORDICH, J. J.; GRAPIN-BOTTON, A.; WELLS, J. M. FGF signaling is necessary for establishing gut tube domains along the anterior-posterior axis in vivo. *Mech. Dev*. 123: 42–55, 2006.
- GRAPIN-BOTTON, A.; MELTON, D. A. Endoderm development from patterning to organogenesis. *TIG*. 16: 124–130, 2000.
- HAFFEN, K.; LACROIX, B.; KEDINGER, M.; SIMON-ASSMAN, P. M. Inductive properties of fibroblastic cell cultures derived from rat intestinal mucosa on epithelial differentiation. *Differentiation*. 23: 226–233, 1983.
- IZRAELI, S.; LOWE, L. A.; BERTNESS, V. L.; GOOD, D. J.; DORWARD, D. W.; KIRSCH, I. R.; KUEHN, M. R. The *SIL* gene is required for mouse embryonic axial development and left-right specification. *Nature*. 399: 691–694, 1999.
- KANAI-AZUMA, M.; KANAI, Y.; GAD, J. M.; TAJIMA, Y.; TAYA, C. *ET AL.* Depletion of definitive gut endoderm in *Sox17* –null mutant mice.

Development. 129: 2367-79, 2002.

KARAM, S.M. Lineage commitment and maturation of epithelial cells in the gut. **Front. Biosci.** 4: D286-D298, 1999.

KEDINGER M.; SIMON-ASSMAN, P. M.; LACROIX, B.; MARXER, A.; HAURI, H. P.; HAFFEN, K. Fetal gut mesenchyme induces differentiation of cultured intestinal endodermal and crypt cells. **Dev. Biol.** 113: 474-483, 1986.

KEDINGER M.; SIMON-ASSMAN, P. M.; BOUZIGES, F.; HAFFEN, K. Epithelial-mesenchymal interactions in intestinal epithelial differentiation. **Scand. J. Gastroenterol.** 23: 62-69, 1988.

KIM, Y.; NIRENBERG, M. Drosophila NK-homeobox genes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 86: 7716-7720, 1989.

KIM, B. M.; BUCHNER, G.; MILETICH, I.; SHARPE, P. T.; SHIVDASANI, R. A. The stomach mesenchymal transcription factor Barx1 specifies gastric epithelial identity through inhibition of transient Wnt signaling. **Dev. Cell.** 8: 611-22, 2005.

KONDO, T.; DOLLE, P.; ZAKANY, J.; DUBOULE, D. Function of posterior HoxD genes in the morphogenesis of the anal sphincter. **Development.** 122: 2651-2659, 1996.

LE DOUARIN, N. Etude experimentale de l'organeogenese Du tube difestif et Du foie chez l'embryon de poulet. **Bull Biol. Fr. Belg.** 98: 533-676, 1964.

LEVIN, M.; PAGAN, S.; ROBERTS, D. J.; COOKE, J.; KUEHN, M. R.; TABIN, C. J. Left/right patterning signals and the independent regulation of different aspects of situs in the chick embryo. **Dev. Biol.** 189: 57-67, 1997.

LEVIN, M. Left-right asymmetry in vertebrate embryogenesis. **Bioessays.** 19: 287-296, 1997.

MELTON, D. A.; GRAPIN-BOTTON, A. Endoderm development from patterning to organogenesis. **TIG.** 16: 3, 2000.

MOLOTKOV, A.; MOLOTKOVA, N.; DUESTER, G. Retinoic acid generated

- by Raldh2 in mesoderm is required for mouse dorsal endodermal pancreas development. *Dev. Dyn.* 232: 950–57, 2005.
- MONIOT, B.; BIAU, S.; FAURE, S.; NIELSEN, C. M.; BERTA, P. SOX9 specifies the pyloric sphincter epithelium through mesenchymal-epithelial signals. *Development.* 131: 3795–804, 2004.
- NARITA, T.; ISHII, Y.; NOHNO, T.; NOJI, S.; YASUGI, S. Sonic hedgehog expression in developing chicken digestive organs is regulated by epithelial-mesenchymal interactions. *Dev. Growth. Differ.* 40: 67-74, 1998.
- QUE, J.; CHOI, M.; ZIEL, J. W.; KLINGENSMITH, J.; HOGAN, B. L. Morphogenesis of the trachea and the esophagus: current players and new roles for noggin and Bmps. *Differentiation.* 74: 422-37, 2006.
- RINGS, E. H. H. M.; KRASINSKI, S. D.; VAN BEERS, E. H.; MOORMAN, A. F. M.; DEKKER, J. *ET AL.* Restriction of lactase gene expression along the proximal-to-distal axis of rat small intestine occurs during postnatal development. *Gastroenterology.* 106: 1223-1232, 1994.
- ROBERTS, D. J.; JOHNSON, R. L.; BURKE, A. C.; NELSON, C. E.; MORGAN, B. A.; TABIN, C. Sonic Hedgehog is an endodermal signal inducing BMP-4 and Hox genes during induction and regionalization of the chick hindgut. *Development.* 121: 3163-3174, 1995.
- ROBERTS, D. J. Molecular mechanisms of development of the gastrointestinal tract. *Developmental Dynamics.* 219: 109-120, 2000.
- RUBIN, D. C. Intestinal morphogenesis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 23: 111–14, 2007.
- SANCHO, E.; BATLLE, E.; CLEVERS, H. Signaling pathways in intestinal development and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 20: 695–723, 2004.
- SCHILLING, T. F.; CONCORDET, J. P.; INGHAM, P. W. Regulation of left-right asymmetries in the zebrafish by Shh and BMP4. *Dev. Biol.* 210: 277-287, 1999.

- SCHNEIDER, A.; MIJALSKI, T.; SCHLANGE, T.; DAI, W.; OVERBEEK, P.; ARNOLD, H. H.; BRAND, T. The homeobox gene *nkx32* is a target of left-right signaling and is expressed on opposite sides in chick and mouse embryos. **Curr. Biol.** 9: 911-914, 1999.
- SERLS, A. E.; DOHERTY, S.; PARVATIYAR, P.; WELLS, J.M.; DEUTSCH, G. H. Different thresholds of fibroblast growth factors pattern the ventral foregut into liver and lung. **Development.** 132: 35-47, 2005.
- SHERWOOD, R. I.; CHEN, T. Y.; MELTON, D. A. Transcriptional dynamics of endodermal organ formation. **Dev. Dyn.** 238: 29-42, 2009.
- SPENCE, J. R.; WELLS, J. M. Translational embryology: using embryonic principles to generate pancreatic endocrine cells from embryonic stem cells. **Dev. Dyn.** 236: 3218-27, 2007.
- STAINIER, D. Y. A glimpse into the molecular entrails of endoderm formation. **Genes Dev.** 16: 893-907.
- STRINGER, E. J.; PRITCHARD, C. A.; BECK, F. *Cdx2* initiates histodifferentiation of the midgut endoderm. **FEBS Lett.** 582: 2555-60, 2008.
- WELLS, J. M.; MELTON, D. A. Vertebrate endoderm development. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.** 15: 393-410, 1999.
- ZARET, K. S. Genetic programming of liver and pancreas progenitors: lessons for stem-cell differentiation. **Nat. Rev. Genet.** 9: 239-40, 2008.
- ZHAO, R.; DUNCAN, S. A. Embryonic development of the liver. **Hepatology.** 41: 956-67, 2005.
- ZORN, A. M.; WELLS, J. M. Molecular basis of vertebrate endoderm development. **Int. Rev. Cytol.** 259: 49-111, 2007.
- ZORN, A. Liver development. **Stembook.** Ed The Stem Cell Research Community, 2008.
- ZORN, A. M.; WELLS, J. M. Vertebrate endoderm development and organ formation. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.** 25: 221-51, 2009.

9

CAPÍTULO

HISTOLOGIA DA CAVIDADE ORAL

Ricardo Bentes Azevedo
Jorge Faber
Soraya Leal
Carolina Lucci

A cavidade bucal é a porta natural de entrada de alimentos para o organismo e a abertura do sistema digestivo. É constituída por uma *cavidade* virtual, o **Vestíbulo** (a região que circunscreve a gengiva e as arcadas dentárias), e uma cavidade real, a **Cavidade Oral** propriamente dita (a região posterior à gengiva e às arcadas dentárias). Está associada a funções básicas e essenciais para o bem-estar da pessoa como mastigação, fonação e deglutição.

Por uma questão meramente didática, todas as vezes que citarmos **Cavidade Bucal** estaremos nos referindo à boca como um todo (vestíbulo mais cavidade oral propriamente dita). Quando citarmos **Cavidade Oral**, estaremos nos referindo a cavidade bucal propriamente dita.

A cavidade bucal é limitada anteriormente pelos lábios; posteriormente pelo istmo das fauces; lateralmente pelas bochechas; inferiormente pelo assoalho bucal e superiormente pelo palato duro e pelo palato mole.

9.1 MUCOSA BUCAL

Formada por duas camadas de tecido de origens embriológicas distintas: o epitélio e a lâmina própria. O epitélio pode ser do tipo não-queratinizado, para-queratinizado ou queratinizado (**Quadro 9.1**), e é classificado como estratificado pavimentoso. O tecido conjuntivo que forma a lâmina própria é composto por fibras colágenas, fibroblastos, células de defesa, vasos sanguíneos e nervos. Os dois tecidos interagem por meio das papilas conjuntivas da lâmina própria e as cristas epiteliais que se formam no epitélio sobrejacente.

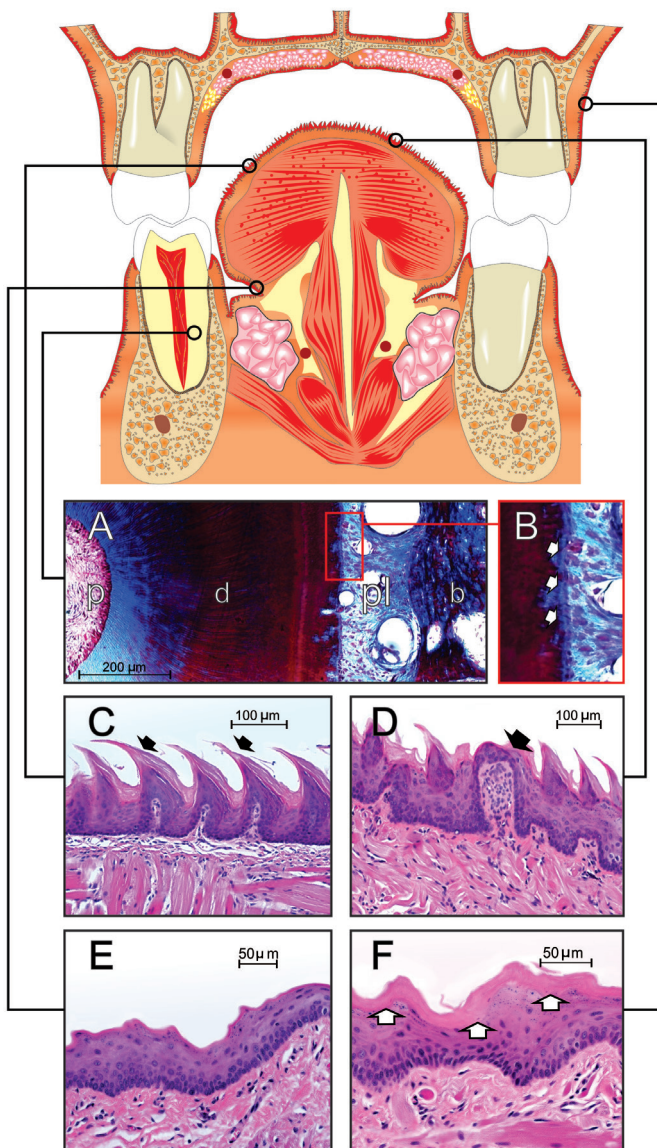


Figura 9.1 - O esquema representa um corte coronal na face, na altura dos pré-molares. Em "A" a fotomicrografia mostra os tecidos pulpar (p), dentinário (d), ligamento periodontal (PL) e ósseo (b). "B" é um detalhe de "A", salientando por meio de setas o cimento, que é o delgado tecido duro que recobre a raiz dentária e provê inserção para o ligamento periodontal. Em "C" as setas indicam as papilas filiformes — as mais numerosas da língua- em formato de ondas. "D" realça com a seta uma papila fungiforme ladeada por papilas filiformes. "E" e "F" mostram a mucosa em variadas regiões da boca. A camada de queratina pode ser visualizada em "F" (setas).

A mucosa da cavidade bucal é dividida em:
mastigatória,
de revestimento e
especializada.

A divisão da mucosa em três grandes grupos está relacionada ao tipo de epitélio que reveste o tecido conjuntivo subjacente. Nas regiões nas quais são maiores os impactos sofridos pela mastigação são maiores, a mucosa deve ser mais firme e resistente e, portanto, recoberta por um epitélio que pode variar entre o paraqueratinizado e o queratinizado. Nas áreas nas quais a demanda mastigatória não é tão grande, o epitélio de revestimento é normalmente bastante fino e composto por células não queratinizadas. A região lingual distingue-se das demais áreas da cavidade bucal por apresentar uma grande quantidade de botões gustativos. Por esta razão, a região do dorso da língua é classificada como mucosa especializada.

- **Mucosa mastigatória:** estende-se sobre a região do palato duro e gengiva que circunda os dentes inferiores e superiores. O epitélio que reveste o palato duro é do tipo queratinizado e está sobreposto a uma lâmina própria rica em tecido conjuntivo fibroso. Com exceção da região da rafe palatina, na qual a lâmina própria está diretamente inserida sobre o periósteo, existe uma extensa camada de submucosa entre o osso e a lâmina própria. A composição desta submucosa varia de acordo com a região: na porção anterolateral há o predomínio de tecido adiposo, enquanto na região posterolateral há uma grande concentração de glândulas salivares menores. Já a porção da mucosa mastigatória representada pela gengiva apresenta os três tipos de epitélio: não-queratinizado, localizado na região do sulco gengival e col interdental; paraqueratinizado e queratinizado revestindo a gengiva marginal e inserida.
- **Mucosa de revestimento:** composta pela mucosa que reveste internamente os lábios e a bochecha, o ventre da língua, o assoalho da cavidade bucal, o palato mole e parte da porção lingual do processo alveolar mandibular. Tem como característica apresentar uma fina camada de tecido epitelial recobrimdo uma lâmina própria bastante vascularizada e menos fibrosa quando comparada à lâmina própria da mucosa mastigatória. Recobre essencialmente tecido muscular e, em função dessa característica, apresenta certa flexibilidade. Na região do palato mole, a submucosa é rica em glândulas salivares menores além de botões gustativos.
- **Mucosa especializada:** localizada sobre o dorso da língua. Protege a musculatura lingual e, nos 2/3 anteriores da língua, as papilas filiformes e fungiformes, que são recobertas por epitélio queratinizado e não queratinizado,

respectivamente. Na porção lateral e no 1/3 posterior da língua reveste as papilas folheadas e valadas. As papilas valadas, em torno de 8 a 12, situam-se no “v” lingual e têm papel importante para a percepção do sabor. Ao longo das paredes de cada uma destas papilas, que podem variar em número, encontra-se uma grande quantidade de botões gustativos.

9.2 LÁBIOS

Localizados anteriormente ao vestibulo, são duas pregas musculares (músculo orbicular da boca), formadas de músculo estriado esquelético, e revestidas em suas três faces. Externamente, é revestido por pele. Nesta região, o epitélio de revestimento é pavimentoso estratificado queratinizado. No tecido conjuntivo abaixo, encontramos pelos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas. A porção intermediária, conhecida como zona vermelha do lábio, apresenta um epitélio estratificado pavimentoso levemente queratinizado, e cujo tecido conjuntivo adjacente é ricamente capilarizado. Finalmente, a face interna é recoberta pela mucosa bucal. Nesse caso, o epitélio é estratificado pavimentoso não queratinizado, com lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo. No tecido conjuntivo, encontramos inúmeras glândulas mucosas, as glândulas labiais.

9.3 BOCHECHAS

Em vez de três faces, apresentam apenas duas: mas, da mesma forma que os lábios, apresentam um músculo central, o músculo bucinador, formado de fibras musculares estriadas esqueléticas. Externamente são resvestidas por pele e internamente por uma mucosa de epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado e tecido conjuntivo frouxo rico em fibras elásticas que se prendem ao músculo da bochecha, evitando o pregueamento da mucosa durante o processo mastigatório, especialmente quando a boca está fechada.

9.4 PALATOS

9.4.1 PALATO DURO

A mucosa do palato duro é formada por epitélio estratificado pavimento-soqueratinizado e tecido conjuntivo denso não modelado rico em glândulas mucosas, que continua com o periósteo do tecido ósseo (processos palatinos das maxilas e lâminas horizontais dos ossos palatinos) onde a mucosa está apoiada. Esta constituição permite que o alimento seja pressionado contra o palato duro durante a deglutição.

9.4.2 PALATO MOLE

Contínua ao palato duro, mas, em vez de osso, sua mucosa está apoiada em camadas de tecido muscular estriado esquelético e tecido conjuntivo fibroso, que impedem a passagem do ar no momento da deglutição. É formada por mucosa do tipo revestimento.

9.5 LÍNGUA

Situada na cavidade bucal propriamente dita (e parte na orofaringe), é um órgão muscular, formado de fibras estriadas esqueléticas, que tem importante função na condução do alimento para os dentes durante a mastigação, bem como para a faringe durante a deglutição. Além disso, a língua desempenha importantes tarefas-gustação, fonação e deglutição. Entre os feixes dos músculos intrínsecos da língua (aqueles têm origem e inserção no órgão), encontramos tecido conjuntivo com vasos sanguíneos e linfáticos, gânglios nervosos, nervos, tecido adiposo e tecido linfóide. Os músculos intrínsecos estão dispostos em três planos (longitudinal, transversal e vertical) que se cruzam em ângulo reto. Além destes músculos, existem também músculos estriados esqueléticos que se estendem da língua para a mandíbula, processo estilóide do crânio e palato mole, chamados de músculos extrínsecos, e que são responsáveis por mudar a posição do órgão.

Toda essa massa tecidual é recoberta por uma mucosa, cujas características variam de acordo com a região considerada. A porção da língua voltada para o palato é denominada dorso lingual e a porção voltada para o assoalho bucal é denominada ventre lingual.

9.5.1 DORSO LINGUAL

É ordinariamente dividido em duas porções – **corpo e base da língua** – separadas pelo “v” lingual, localizado na sua parte mais posterior.

O **corpo** da língua constitui os dois terços anteriores do dorso da língua e apresenta uma grande quantidade de pequenas projeções da mucosa chamadas **papilas linguais**. Dependendo de suas características morfológicas, são chamadas de: **papilas filiformes, papilas fungiformes ou papilas circunvaladas**.

Papilas filiformes. Alongadas e cônicas, apresentam um eixo de tecido conjuntivo denso recoberto por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, têm de 2 a 3 mm de comprimento e recobrem praticamente todo o dorso do corpo da língua. Não apresenta **botões corpúsculos gustativos** (descritos abaixo).

Papilas fungiformes. Distribuídas isoladamente entre as papilas filiformes, são mais numerosas nos lados, bem como próximo ao ápice da língua. Como o próprio nome se refere, têm forma de cogumelo e apresentam uma região central de tecido conjuntivo denso, rico em capilares sanguíneos, e são recobertas por epitélio estratificado não queratinizado. Apresentam poucas papilas gustativas.

Papilas circunvaladas. Com cerca de 2 mm de diâmetro, são as maiores papilas. Elas estão afundadas na mucosa, mas sobressaindo-se ligeiramente sobre a superfície da língua. Essas papilas são circundadas por uma fenda, característica que lhes dá o nome. O interior de tecido conjuntivo é revestido por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado. Nas superfícies laterais, encontramos numerosos corpúsculos gustativos. Glândulas serosas (de Von Ebner), cujas porções secretoras estão localizadas entre o tecido muscular subjacente, desembocam no fundo das fendas. A secreção dessas glândulas “limpam” continuamente a superfície dos botões gustativos, deixando-os sempre prontos para um novo estímulo. As papilas circunvaladas desenham o “V” lingual, e são em número que varia de oito a 12.

Botões ou corpúsculos gustativos. Apresentam-se pouco corados no interior do epitélio. São ovais, em forma de barril, e com o eixo maior em torno de 72 µm, indo da lâmina basal até próximo a superfície. O epitélio sobre cada corpúsculo gustativo apresenta uma pequena abertura, o poro gustativo ou fosseta gustativa.

Três tipos celulares são encontrados nos corpúsculos gustativos:

1. **células basais**, encontradas principalmente próximas à lâmina basal, são consideradas células-tronco e dão origem aos outros dois tipos celulares, cuja renovação acontece em aproximadamente dias;
2. **células neuroepiteliais**, célula alongada, que se estende desde a lâmina basal até o poro gustativo. Seu citoplasma se cora mal e apresenta em sua superfície apical microvilosidades que se projetam no poro gustativo. Terminações

nervosas são encontradas próximas a essas células; e

3. **células de sustentação**, localizadas entre as células neuroepiteliais, também se estendem desde a lâmina basal até próximo à superfície e apresentam microvilosidades que se projetam no poro gustativo. Coram-se mais fortemente do que as células neuroepiteliais.

Os botões gustativos recebem o estímulo sensorial responsável pela percepção do paladar. Existem quatro sensações gustativas fundamentais: doce, amargo, ácido (azedo) e salgado. Mais recentemente, o quinto sabor – umami, o sabor do aminoácido glutamato – foi identificado. A maioria dos botões gustativos responde a todos estes estímulos em graus variados; no entanto, cada papila tem maior grau de sensibilidade para uma ou duas das sensações gustativas. O cérebro detecta o tipo de gosto pela razão de estimulação entre as variadas papilas gustativas. Isto é, se uma papila que detecta principalmente ácido é estimulada com maior intensidade do que as papilas que respondem mais a outros gostos, o cérebro interpreta a sensação como de azedo, embora outras papilas tenham sido estimuladas, em menor extensão, ao mesmo tempo. As papilas gustativas são também encontradas no palato mole, epiglote e faringe.

A base da língua constitui o terço posterior do dorso da língua. Apresenta uma superfície irregular em virtude das tonsilas linguais. Tonsilas são aglomerados de tecidos linfóides, localizados abaixo e em contato com o epitélio da porção inicial da orofaringe. No caso das tonsilas linguais, seu revestimento é de epitélio estratificado não queratinizado que se invagina em direção à lâmina própria, formando uma cripta. Abaixo do epitélio, encontramos tecido linfóide nodular, circundado lateralmente por tecido conjuntivo denso.

Ventre lingual. É a face inferior da língua. É lisa e revestida por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado.

9.6 DENTES

Os dentes desempenham papel importante na mastigação, na fala, na expressão das emoções e também na estética facial, uma vez que o sorriso representa papel relevante na beleza da face.

A raça humana apresenta duas dentições - a decídua, constituída por 20 dentes e a permanente, composta por 32 dentes. Tanto dentes decíduos quanto permanentes se dividem em dois grupos funcionais: anteriores e posteriores. A bateria anterior é composta pelos incisivos centrais, incisivos laterais e caninos, tem por função apreender e cortar o alimento. Na sequência, este alimento é direcionado para a região posterior, que acomoda os molares (dentição decídua) e pré-molares e

molares (dentição permanente), cuja principal função é triturar e moer o alimento. Assim, a perda de um elemento dental pode acarretar em diminuição da função mastigatória que será mais grave quanto maior for o número de dentes perdidos. Ademais, alterações na fala e na estética decorrentes da falta de um ou mais dentes influenciam negativamente a qualidade de vida da pessoa.

Ambas as dentições se originam da lâmina dentária, que se desenvolve durante a vida intra-uterina. Os dentes, independentemente de serem decíduos ou permanentes, são formados por tecidos, como pode ser visualizado na figura XX.

A região do dente que, em condições saudáveis, se projeta acima da gengiva é chamada de **coroa** (**apenas uma pequena porção da coroa fica abaixo desta linha**). A parte do dente que está situada em pequenas cavidades da maxila ou da mandíbula, os *alvéolos*, é chamada de **raiz**. Na região central de cada dente, existe a **cavidade pulpar**, preenchida pela **polpa dentária**.

As partes duras do dente são formadas por **esmalte, dentina, e cimento**.

Podemos dizer que a **dentina** forma o corpo do dente e ela é o tecido que constitui quase a totalidade do marfim do elefante. Circunda toda a câmara pulpar e é mais espessa na região da coroa. Nesta região, a dentina é revestida pelo **esmalte**. Já na região da raiz, é revestida pelo **cimento**.

As partes moles associadas ao dente são **polpa, ligamento periodontal, e gengiva**.

Ligamento periodontal e o osso dos alvéolos constituem o **periodonto**, responsável pela inserção do dente ao osso mandibular e maxilar. Alguns autores consideram o cimento como parte do periodonto.

9.6.1 ESMALTE

Em comparação aos outros tecidos duros do corpo humano (osso, cimento e dentina), é o que apresenta a maior concentração mineral. Constituído quase que exclusivamente de fosfato de cálcio sob a forma de cristais de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_3$), apresenta apenas 2% a 4% de matéria orgânica, água e proteínas. Ao contrário da dentina e do tecido ósseo, o esmalte não contém colágeno em sua composição. O esmalte é totalmente desprovido de vascularização e inervação.

A formação do esmalte dentário é um processo regulado por células chamadas **ameloblastos** e envolve duas fases: secreção e maturação. Na primeira fase os ameloblastos secretam proteínas da matriz do esmalte, tais como amelogenina, ameloblastina e enamelinina. A fase de maturação inclui remoção do material orgânico e deposição de fosfato de cálcio.

A hidroxiapatita está arranjada sob a forma de bastonetes ou prismas. O curso destes prismas parece estar perfeitamente ajustado às necessidades dos dentes de fracionar e esmagar os alimentos. Eles se dispõem emergindo principal-

mente de forma perpendicular à superfície da dentina e, em seguida, são alvo de uma inclinação pronunciada em direção à borda incisal ou oclusal. Circundando os prismas há uma região um pouco mais rica em matéria orgânica, a bainha do esmalte.

No momento da erupção dentária, o contato com a sua célula formadora - ameloblasto - é perdido e ela degenera, o que impossibilita reparo ou regeneração do tecido.

9.6.2 DENTINA

O tecido duro dentinário é forrado, internamente, por uma camada de células chamadas **odontoblastos**. Elas são responsáveis pela secreção da matriz orgânica, formada por fibras colágenas do tipo 1, e pequena quantidade de substância fundamental amorfa. A matriz inorgânica é constituída principalmente de fosfato de cálcio (hidroxiapatita), numa concentração menor do que a do esmalte, mas ainda maior do que a dos tecidos ósseos.

Na dentina encontramos inúmeros canalículos, os **túbulos da dentina**, que se irradiam desde a cavidade pulpar até a periferia. Prolongamentos apicais dos odontoblastos estendem-se para dentro dos canalículos, formando as chamadas fibras de Tomes.

9.6.3 CEMENTO

É onde o ligamento periodontal se conecta ao dente. Possui células chamadas de cementócitos na região apical da raiz, localizadas em lacunas, semelhantes aos osteócitos, e responsáveis pela síntese de matriz orgânica. Também apresentam prolongamentos que ocupam canalículos. Da mesma forma que os ossos, sua matriz orgânica é formada por colágeno e substância fundamental amorfa, e tem um conteúdo mineral de aproximadamente 50% de hidroxiapatita. Além da função de ancoragem do dente ao osso alveolar adjacente por meio do ligamento periodontal, o cimento tem outras funções. Por ser menos suscetível a reabsorção que a dentina, serve como camada protetora ao processo patológico de reabsorção dentária. Além disso, a deposição contínua de cimento na região apical compensa o rápido desgaste da superfície oclusal.

9.6.4 POLPA DENTAL

Ocupando a cavidade pulpar, é constituída no jovem por tecido conjuntivo mucoso, e no adulto por tecido conjuntivo frouxo, rico em fibras colágenas

orientadas em todas as direções. Os odontoblastos, citados anteriormente, localizam-se na polpa, adjacentes à dentina. O tipo celular predominante no tecido conjuntivo pulpar são os fibroblastos; mas também são encontradas células de defesa, como, macrófagos, linfócitos, plasmócitos e eosinófilos. Encontramos ainda células-tronco pulpares, capazes de se diferenciarem em variados tecidos, quando devidamente estimuladas. A polpa é rica em vasos sanguíneos, linfáticos e nervos, que entram e saem da cavidade pulpar por meio do forâmen apical, que é uma abertura do ápice da raiz do dente.

9.6.5 LIGAMENTO PERIODONTAL OU MEMBRANA PERIODONTAL

É um tecido conjuntivo fibroso, constituído, principalmente, de espessas fibras colágenas, que circunda a raiz do dente e liga o dente, por meio do cimento, ao tecido ósseo adjacente. A orientação das fibras varia em variados níveis nos alvéolos, permitindo, porém, certo grau de movimentação dos dentes dentro dos mesmos. A membrana periodontal serve também de periósteo para o osso alveolar. Entre as fibras, especialmente próximo ao cimento, encontramos vasos sanguíneos, linfáticos e nervos, imersos em tecido conjuntivo frouxo. Embora a função mais óbvia do ligamento periodontal seja a de unir o dente ao cimento, todo este arranjo tecidual permite que o ligamento periodontal não só evite a reabsorção do osso alveolar por absorver grande parte da pressão que seria exercida sobre o mesmo durante a mastigação, mas também participe da contínua remodelação óssea que se ajusta à ininterrupta demanda dos movimentos dos dentes (importante também durante a movimentação dentária ortodôntica). Adicionalmente, o ligamento periodontal participa da nutrição das estruturas adjacentes e tem funções de própriocepção.

9.7 GENGIVA

É a parte da mucosa oral que reveste o osso alveolar. É subdividida em gengiva livre e gengiva inserida, dependendo da região. É composta de tecido epitelial estratificado pavimentoso queratinizado com numerosas papilas de conjuntivo denso que se projetam à base do epitélio. A gengiva inserida está firmemente presa aos processos alveolares da maxila e mandíbula e ao colo dos dentes. A mucosa gengiva livre tem normalmente epitélio não queratinizado. Entre o epitélio da gengiva livre e o esmalte, há um pequeno sulco circundando a coroa, o sulco gengival.

Quadro 9.1

Os tecidos não mineralizados - polpa e ligamento periodontal - se caracterizam por serem altamente vascularizados e innervados. Os odontoblastos, responsáveis pela deposição de dentina, se localizam na periferia da polpa dentária, fazendo com que haja uma interação entre polpa e dentina. Desta forma, embora a dentina não possua nervos e vasos em seu interior, é altamente sensível pela comunicação propiciada pelos túbulos dentinários que conectam o prolongamento do odontoblasto, contido na dentina, com o seu corpo que se encontra na periferia pulpar.

9.8 FARINGE

A faringe transporta o alimento da boca para o esôfago; mas também o ar das cavidades nasais para a laringe, portanto é dividida em orofaringe e nasofaringe. A região da orofaringe é revestida por epitélio pavimentoso estratificado, enquanto que a nasofaringe é revestida por epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado. Numerosas glândulas há na lâmina própria, principalmente na nasofaringe. A faringe tem uma parede músculo membranosa incompleta anteriormente, onde é substituída pelas aberturas nasais posteriores, istmo orofaríngeo e comunicação da laringe.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERKOVITZ, B. K. B.; HOLLAND, G. R.; MOXHAN, B. J. *Anatomia, Embriologia e Histologia Bucal*. 3 ed. São Paulo: Artmed – Grupo A, 2004.

BLOOM, W.; FAWCETT, D. W. *Tratado de Histologia*. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ROSS, M. H.; LYNN, J. R.; GORDON, I. K. *Histology: A Text and Atlas*. 3 ed. Maryland, USA: Williamns & Wilkins, 1995.

SNELL, R. S. *Histologia Clínica*. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985.

10

CAPÍTULO

HISTOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Ruy Gastaldoni Jaeger
Vanessa Morais Freitas

10.1 GLÂNDULAS SALIVARES

As glândulas salivares são anexas do sistema digestório. Possuem origem ectodérmica, sendo classificadas como glândulas exócrinas cuja função é secretar saliva.

A saliva é um fluído complexo que mantém a cavidade oral úmida. Seu efeito em dentes e mucosas é protetor. Isso pode ser claramente verificado em indivíduos com diminuição do fluxo salivar, ou xerostomia. Nessa circunstância, a diminuição do fluxo salivar acarreta aumento importante da incidência de cárie dentária,

doença periodontal e outras infecções orais. Exemplos de indivíduos xerostômicos são pacientes que sofrem irradiação terapêutica de tumores malignos de cabeça e pescoço. A radioterapia afeta o parênquima das glândulas salivares nessa região, induzindo atrofia e diminuição do fluxo salivar, com as consequências descritas anteriormente.

Em humanos, três pares de glândulas salivares maiores, parótidas, submandibulares e sublinguais, são localizadas no exterior da cavidade oral. A secreção proveniente dessas glândulas alcança a cavidade oral por meio de sistema de ductos. Glândulas salivares menores são numerosas e localizadas em diversas regiões da boca, como palato, lábio, língua, e mucosa jugal. Tipicamente estão na camada submucosa, possuindo ductos curtos que levam a secreção até a superfície da mucosa. As glândulas salivares maiores produzem 85% da saliva, na proporção de 65-70% da submandibular, 20% da parótida e 7-8% da sublingual (diagrama a seguir).

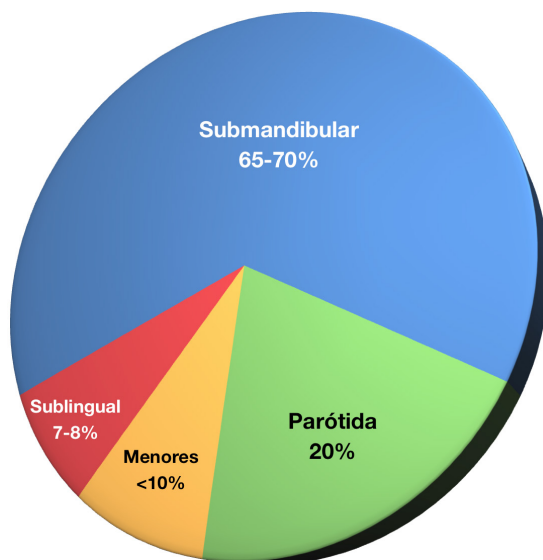


Diagrama 10.1 - Produção de saliva pelas glândulas salivares.

As características da saliva, bem como sua composição, estão ilustradas nas Tabelas 10.1 e 10.2. A saliva produzida por parte de cada glândula salivar é diferente, tanto na composição como na quantidade. A parótida secreta uma saliva aquosa rica em enzimas, como a amilase, proteínas ricas em prolina (PRPs) e outras glicoproteínas. A saliva secretada pela glândula submandibular, além dos componentes produzidos pela parótida, contém substâncias altamente glicosiladas, as mucinas. A glândula sublingual também produz saliva viscosa rica em mucinas, componentes do muco. O fluido oral inclui a secreção das glândulas

salivares maiores e menores, bem como células descamadas do epitélio oral, microorganismos e seus produtos, detritos alimentares, componentes do soro e células inflamatórias provenientes do sulco gengival. Por outro lado, a saliva total não é o simples somatório desses componentes; porque muitos desses elementos podem ser degradados por proteases, ou mesmo removidos da saliva por adesão à superfície dos dentes e mucosas.

Tabela 10.1 Volume total e fluxo salivar em repouso e sob estímulo, em diferentes glândulas salivares (adaptado de Ten Cate, 2008)

Volume	600-1000 ml/dia		
Fluxo (ml/min)	Total	Parótida	Submandibular
Repouso	0,2-0,4	0,04	0,1
Estimulada	2,0-5,0	1,0-2,0	0,8

Tabela 10.2 Funções da saliva, relacionadas aos seus diferentes componentes (adaptado de Kaufman et al, 2002)

Funções	Componente envolvido
Depuração ("clearance") e lubrificação	Mucina, água, PRPs
Anti-microbiana	Lisozima, IgA secretor, lactoferrina, lactoperoxidase, defensina, cistatina, histatina, estaterina, PRPs
Fatores de crescimento	EGF, TGF α e b, FGF, NGF, IGF
Integridade da mucosa	Mucina, água
Efeito-tampão	Bicarbonato
Remineralização	Cálcio, fosfato, estaterina
Digestão	Amilase, lipase, proteases

A saliva possui componentes inorgânicos e orgânicos importantes para suas funções. Entre os componentes inorgânicos, destacam-se bicarbonato, que mantém o sistema tampão salivar, e os íons cálcio e fosfato, que contribuem para a manutenção da integridade mineral dos dentes.

Entre os componentes orgânicos, a saliva contém grande variedade de proteínas que são possuidoras de funções particulares para a saúde bucal. Em termos de composição proteica, proteínas ricas em prolina (PRPs) compõem quase 70% das proteínas da saliva, e a amilase salivar equivale a 30%. Outras proteínas

igualmente importantes, como lisozima, lactoferrina, peroxidase e IgA, aparecem em menor quantidade.

As mucinas são o maior componente orgânico da saliva secretada pelas glândulas submandibulares e sublinguais. São glicoproteínas definidas como MG1 e MG2. O importante grau de glicosilação, o potencial de hidratação e suas propriedades viscoelásticas, mantêm a lubrificação e previnem o ressecamento da mucosa oral. As mucinas também possuem papel na ligação a toxinas, aglutinação de bactérias e são importantes componentes na película adquirida e na matriz da placa bacteriana.

As funções da saliva protegem o micro-ambiente bucal. O fluxo salivar proporciona uma ação de depuração (“clearance”) que remove açúcares, reduzindo a disponibilidade dessas moléculas às bactérias. Esse mesmo fluxo dilui o efeito de produtos ácidos eventualmente gerados por bactérias acidogênicas. Adicionalmente, o efeito tampão promovido pelos íons bicarbonato e fosfato mantém o pH da saliva próximo de 6,8, longe do pH crítico para o estabelecimento de lesões cáries, que é abaixo de 5,0.

A saliva é supersaturada em íons cálcio e fosfato. A solubilidade desses íons é mantida por diversas proteínas que se ligam ao cálcio, especialmente proteínas ricas em prolina (PRPs) e a estaterina. Essa alta concentração de cálcio e fosfato promove a maturação pós-eruptiva do esmalte, fenômeno fundamental no estabelecimento da resistência desse tecido a variações de pH. Quando o dente erupciona, o esmalte é poroso, imaturo e altamente susceptível à cárie. A maturação final do esmalte ocorre até a idade adulta, e decorre da deposição de íons cálcio, fosfato e flúor da saliva. Esse fenômeno de maturação após a erupção dos dentes é chamado maturação pós-eruptiva.

A saliva possui atividade anti-microbiana, inicialmente pelo efeito de barreira que as mucinas promovem. Além disso, várias proteínas possuem efeitos bactericidas e bacteriostáticos. Esse é o caso da imunoglobulina A, secretora (IgA), que promove aglutinação de microorganismos. A lisozima é bactericida por hidrolizar diretamente a parede bacteriana. Essa enzima também pode ativar autolisinas bacterianas, levando à hidrólise indireta da parede bacteriana. Por outro lado, a lactoferrina se liga ao ferro da saliva, diminuindo a oferta desse íon a bactérias que dependem de ferro para sobrevivência. Finalmente, pequenos peptídeos anti-microbianos e anti-fúngicos estão na saliva. Esses incluem as a- e b-defensinas, catelicidinas e as histatinas.

Esses são os principais mecanismos pelos quais a saliva exerce ação protetora no micro-ambiente bucal. A saliva possui componentes envolvidos na reparação tecidual e gustação; no entanto, descrever os mecanismos pelos quais esses fenômenos ocorreriam está além do escopo desse capítulo.

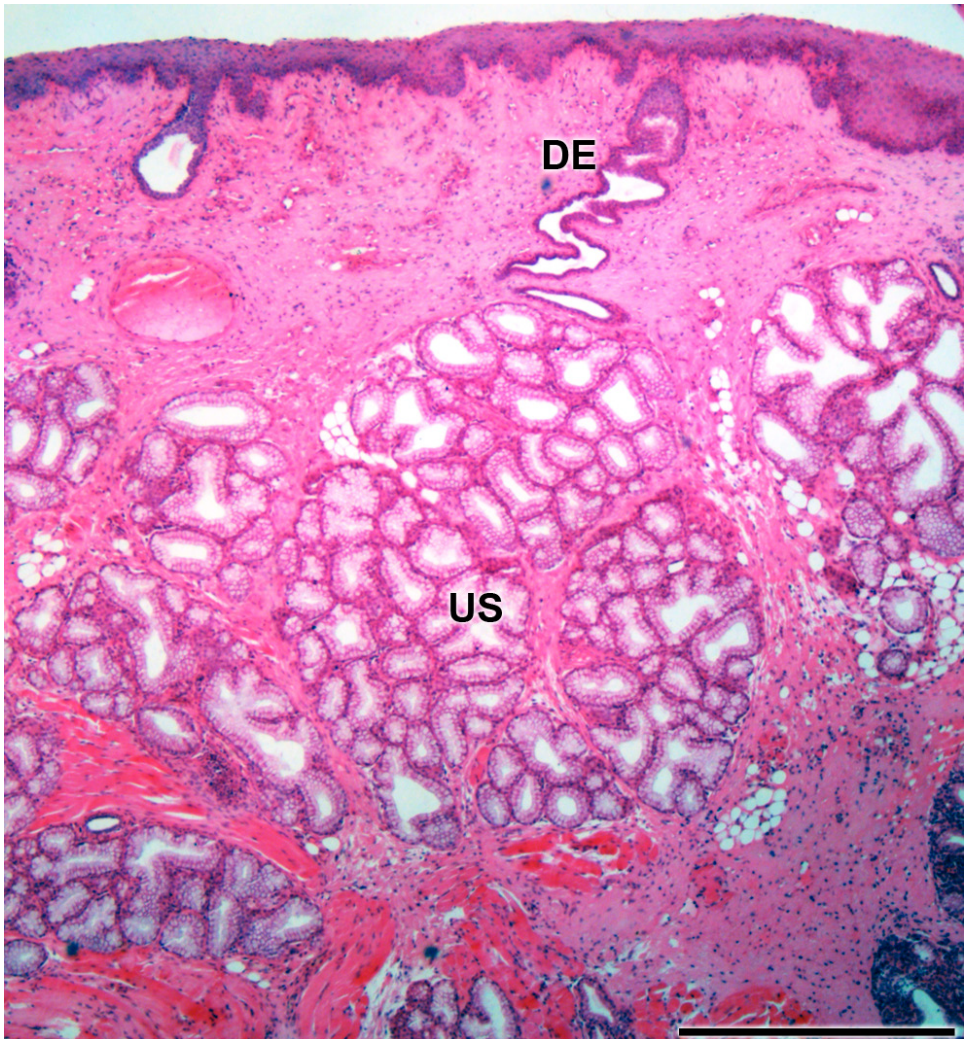


Figura 10.1 - Corte de mucosa de palato mole, mostrando glândulas salivares menores. Observa-se a unidade secretora terminal (US) e o ducto excretor (DE), que se abre no epitélio de revestimento (hematoxilina-eosina, escala: 500 μm).

Outros efeitos relacionados à saliva não são exatamente protetores. A função digestória da amilase salivar, potencialmente, forneceria substrato para bactérias cariogênicas. Além disso, a saliva está envolvida na formação da película adquirida sobre o esmalte dentário, que facilitaria a formação da placa bacteriana; no entanto, o somatório de fatores da saliva anteriormente descritos claramente, protege a mucosa bucal, reduzindo a cárie dentária, a doença periodontal e as infecções bucais.

10.2 ESTRUTURA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

O parênquima da glândula salivar consiste da união da unidade secretora terminal esférica ou tubular, também chamada de ácino, somada a uma série de ductos ramificados que liberam o produto secretado no meio bucal (**Figura 10.1**).

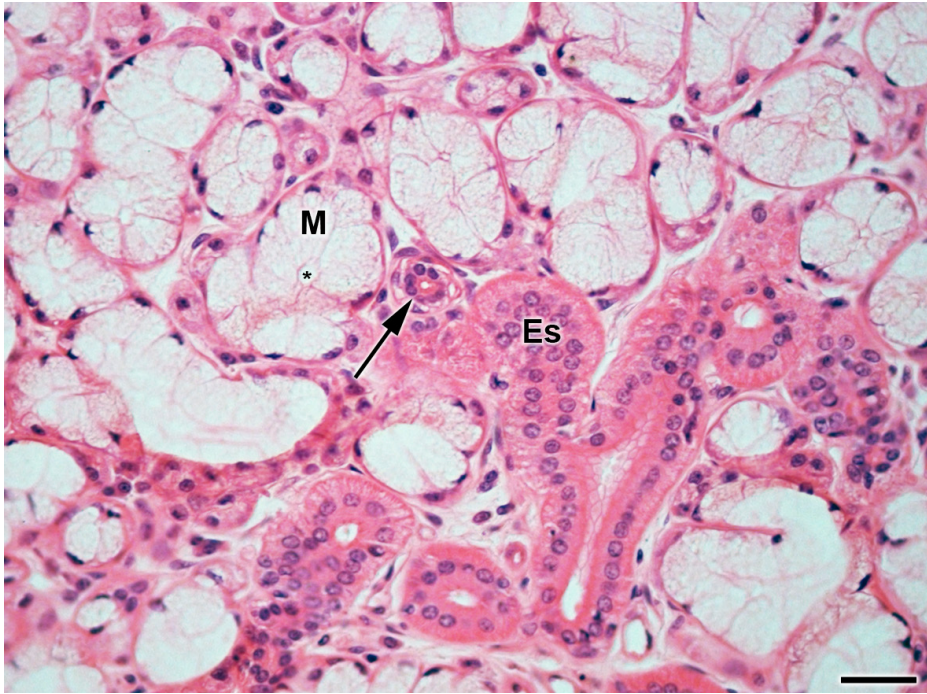


Figura 10.2 - Corte de glândula sublingual, mostrando unidades secretoras formada por túbulos mucosos (M). O asterisco indica o lúmen da unidade secretora. Há ductos estriados (Es). A seta aponta ducto intercalado (hematoxilina-eosina, escala: 20 μ m).

Os ductos ramificados aumentam de diâmetro à medida que se afastam da unidade secretora terminal. Os ductos proximais às unidades secretoras terminais são denominados ductos intercalados (**Figura 10.2**). Em continuação, estão os ductos estriados (**Figuras 10.2 e 10.3**). Os ductos que levam a saliva para a cavidade oral são chamados de ductos excretores (**Figura 10.4**).

Os ductos intercalados estão em continuidade com a unidade secretora terminal. Eles conectam as unidades secretoras terminais ao ducto estriado. A luz ou lúmen da unidade secretora terminal é contínua com a do ducto intercalado. Ao microscópio de luz, o ducto intercalado é formado por uma camada de células cuboides que apresentam núcleo central e citoplasma escasso (**Figura 10.2**). Em razão do pequeno tamanho e da ausência de características específicas, os ductos

intercalados são de identificação difícil em cortes histológicos. Mais recentemente foi descrito o papel dos ductos intercalados na modificação da saliva, pela adição de componentes macromoleculares, como lisozima e lactoferrina.

A reposição das células das unidades secretoras terminais e no ducto estriado é feito através de células totipotentes presentes no ducto intercalado. Essas células proliferam e sofrem diferenciação repondo os componentes acinares e ductais das glândulas salivares.

Os ductos estriados, que recebem a saliva primária dos ductos intercalados, possuem um importante papel na modificação da saliva produzida pelas unidades secretoras terminais. Essa modificação consiste na reabsorção e secreção de eletrólitos. Os ductos estriados constituem a maior porção dos sistemas de ductos. As células que revestem esse ducto são colunares com núcleo central e citoplasma claro e acidófilo (Figuras 10.2 e 10.3). A estrutura das células do ducto estriado reflete sua função. O aspecto morfológico mais relevante é a presença de estrias na região basal do ducto, justificando o nome ducto estriado (Figura 10.3).

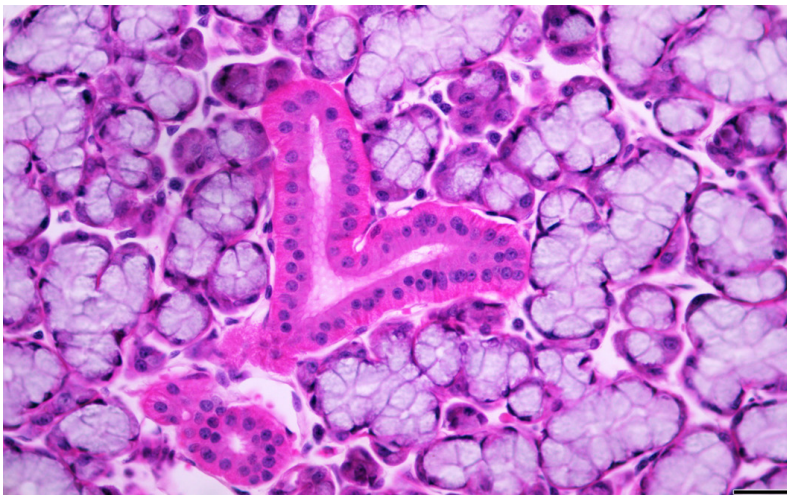


Figura 10.3 - Corte de glândula submandibular, contendo na região central ducto estriado. Observar as estriações basais eosinófilas. As unidades secretoras terminais em torno desse ducto são do tipo mista, formadas por túbulos mucosos circundados por semiluas serosas. Essas unidades mistas são vistas em detalhe na Figura 10.8 (hematoxilina-eosina, escala: 20 μ m).

Essas estrias são provenientes de mitocôndrias alongadas, alinhadas verticalmente, que ficam compartimentalizadas por invaginações da membrana plasmática.

Os ductos intercalados ou estriados em geral se localizam dentro dos lóbulos glandulares, sendo chamados intralobulares. Esses ductos possuem sua saliva drenada para ductos excretores inicialmente intra-lobulares.

Os ductos intra-lobulares se combinam e formam ductos excretores intralobulares, localizados entre os lóbulos (Figura 10.4). Diversos ductos intralobulares convergem formando ductos excretores intralobares. Esses ductos intralobulares formam ductos maiores ou lobares. Todo esse sistema canalicular finaliza a condução da saliva até a cavidade oral.

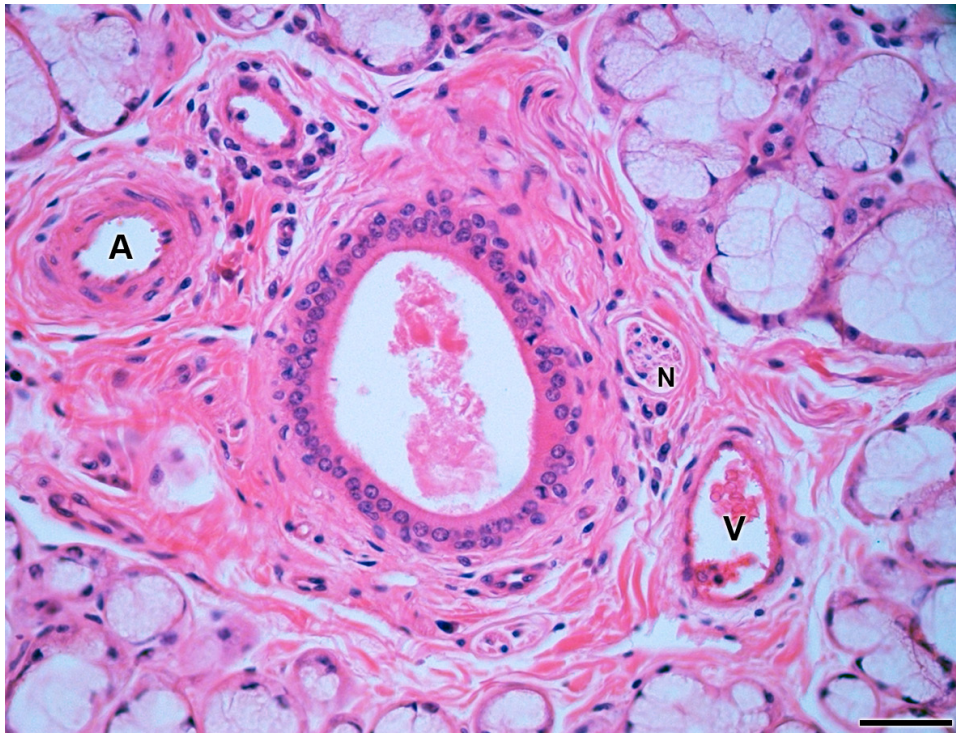


Figura 10.4 - Ducto excretor formado por epitélio pseudoestratificado colunar. O lúmen do ducto apresenta secreção salivar eosinofílica. O estroma conjuntivo apresenta arteríolas (A), vênulas (V) e feixes nervosos (N) (hematoxilina-eosina, escala: 20 µm).

O ducto excretor possui diâmetro maior do que o ducto estriado e é revestido por epitélio pseudoestratificado colunar na porção inicial. À medida que se afasta do ácino, o ducto excretor gradativamente passa a ser revestido por epitélio estratificado, sendo esta a principal característica do ducto excretor principal da glândula, que se abre na cavidade oral (Figura 10.1). Células caliciformes são comuns no ducto excretor, acrescentando secreção mucosa à saliva.

Além de conduzir a saliva da unidade secretora terminal até a cavidade oral, os ductos estriados e excretorios modificam a saliva primária produzida pelas unidades secretoras terminais e os ductos intercalados. Essa modificação ocorre principalmente pela reabsorção e secreção de eletrólitos. Na membrana basolateral das células dos ductos, ocorre a reabsorção de Na^+ e Cl^- , tornando a saliva final hipotônica. Essas células também secretam K^+ e HCO_3^- . A composição final da saliva varia, dependendo do fluxo. Com o fluxo salivar alto, a saliva é pouco reabsorvida, tornando-se rica em Na^+ e Cl^- e pobre em K^+ . O inverso ocorre se o fluxo salivar é lento. Vale ressaltar que a concentração de HCO_3^- cresce quando há aumento do fluxo salivar.

A reabsorção e a secreção de eletrólitos pelos ductos estriados e excretorios são regulados pelo sistema nervoso autônomo e pelos mineralocorticoides produzidos pelo córtex da adrenal.

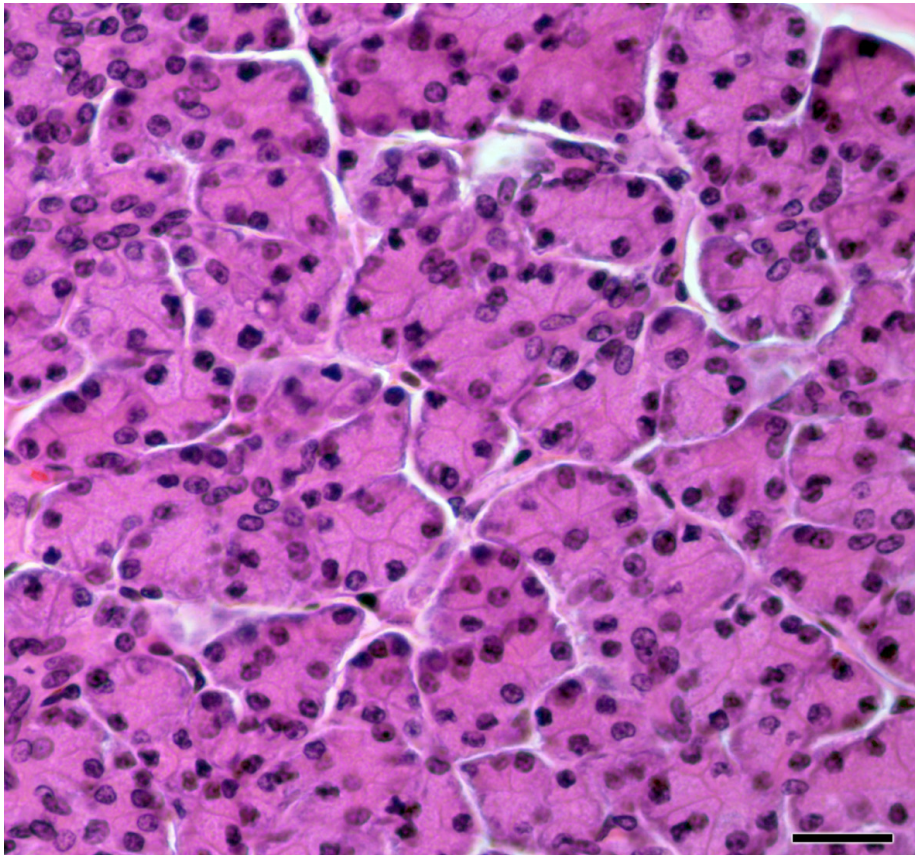


Figura 10.5 - Corte de glândula parótida, exibindo unidades secretoras terminais de ácinos serosos. As células possuem formato piramidal, com núcleo esférico na região basal. O citoplasma, apresenta basofilia característica (hematoxilina-eosina, escala: 20 μm).

10.2.1 CÉLULAS SECRETORAS

Os dois principais tipos de células secretoras nas glândulas salivares são as células serosas (Figura 10.5) e células mucosas (Figura 10.6). Microscopia de luz e eletrônica caracterizaram as diferenças entre células serosas e mucosas. Essas diferenças também são dadas pelos componentes sintetizados. Células serosas produzem proteínas e glicoproteínas, em geral com atividades enzimáticas e antimicrobianas. O principal produto das células mucosas são as mucinas, que são glicoproteínas com características químicas diferentes das glicoproteínas sintetizadas pelas células serosas. A principal função das mucinas é lubrificar e formar uma barreira nas superfícies, além de ligar-se a microorganismos e agregá-los. Células mucosas praticamente não secretam outros componentes macromoleculares.

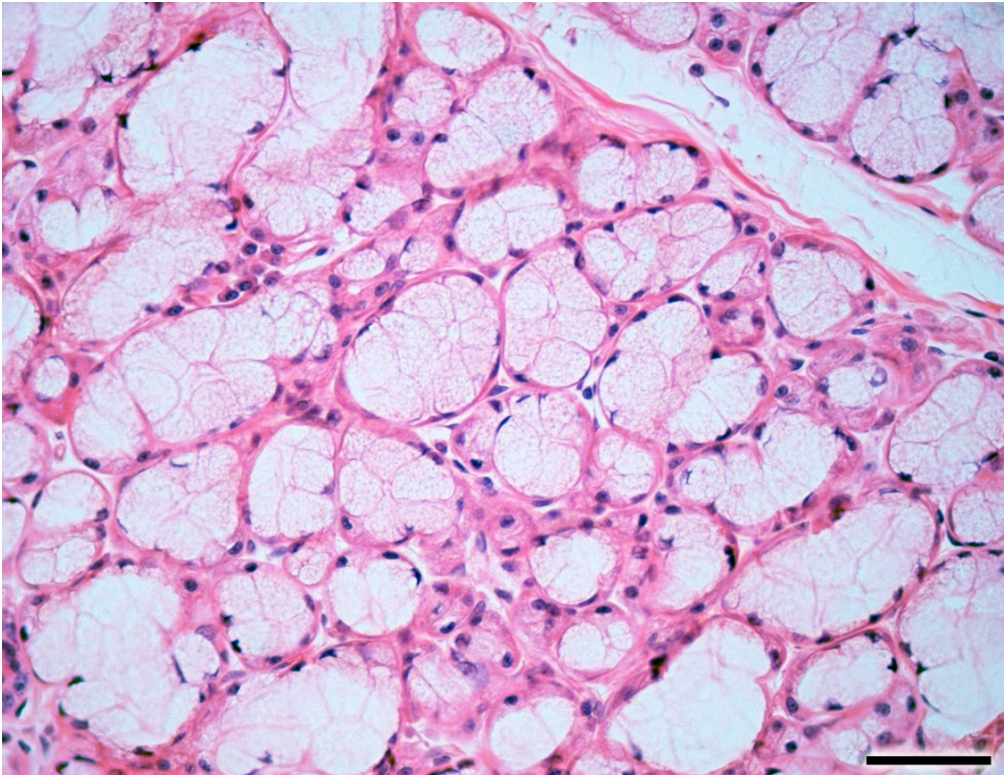


Figura 10.6 - Corte de glândula sublingual, mostrando unidades secretoras formadas por túbulos mucosos (hematoxilina-eosina, escala: 20 μ m).

10.2.2 CÉLULAS SEROSAS

As células serosas das glândulas salivares secretam água, íons, enzimas e glicoproteínas.

As células serosas possuem formato piramidal, com a face basal adjacente ao estroma conjuntivo e o ápice voltado para o lúmen. O núcleo esférico está localizado próximo à região basal da célula (Figura 10.5). Numerosos grânulos secretores, os quais armazenam os componentes macromoleculares da saliva, estão na região apical do citoplasma. Na microscopia de luz, as células serosas são facilmente identificáveis pela sua basofilia citoplasmática. A ultraestrutura dessas células mostra grânulos com elétrons-densidades variáveis. Como só acontece em células com exuberante síntese protéica, o citoplasma é rico em cisternas de retículo endoplasmático granular, complexo de Golgi e grânulos de secreção com tamanhos e densidades variáveis. A densidade dos grânulos aumenta, assim como a condensação do seu conteúdo dando origem aos grânulos secretores maduros.

A membrana plasmática das células serosas exhibe diversas especializações, como microvilos e junções. Junções oclusivas ou “tight”, aderentes e desmosomos, formam complexo juncional que separa a membrana apical da basolateral.

10.2.3 CÉLULAS MUCOSAS

Unidades secretoras terminais compostas por células mucosas tipicamente possuem formato tubular. Quando cortados transversalmente, esses túbulos aparecem como estruturas alongadas, com células mucosas ao redor de um lúmen maior do que das unidades secretoras terminais serosas (Figura 10.6). Unidades secretoras terminais mucosas das glândulas salivares maiores e de algumas menores possuem células mucosas associadas a semilua serosa, que cobre as células mucosas no final do túbulo (Figura 10.7). A secreção das células serosas alcança o lúmen através de canalículos que se estendem entre as células mucosas.

A principal característica das células mucosas é o acúmulo de grandes quantidades do produto de secreção (muco) que comprime o núcleo e as organelas contra a região basal da célula. O material a ser secretado não é corado em preparações histológicas de rotina, e as células aparentam possuir citoplasma vazio (Figura 10.6). Colorações especiais (PAS, Alcian blue e mucicarmin) evidenciam o muco. Na microscopia eletrônica de transmissão, os grânulos que contêm muco são volumosos, de conteúdo elétron-transparente. Células mucosas possuem complexo de Golgi proeminente e localizado em posição basal em relação aos grânulos de secreção. O retículo endoplasmático e o restante das organelas estão presentes na região basal da célula. Possuem junções intercelulares, mas não apresentam canalículos intercelulares, com exceção daquelas cobertas por células serosas semilunares.

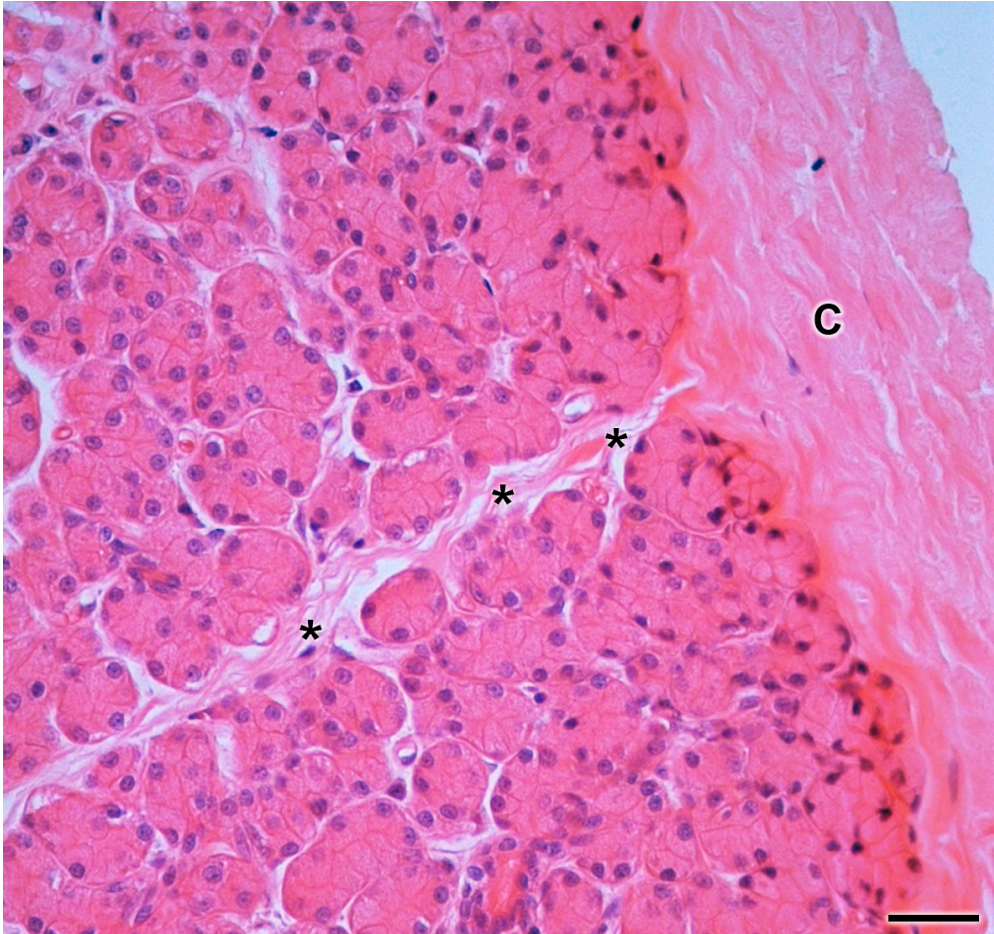


Figura 10.7 - Corte de glândula parótida exibindo cápsula (C) de tecido conjuntivo denso não-modelado. Os asteriscos indicam fina trave de tecido conjuntivo, dividindo o parênquima glândular em lóbulos (hematoxilina-eosina, escala: 20 μ m)..

10.2.4 CÉLULAS MIOEPITELIAIS

As células mioepiteliais são contrácteis, associadas à unidade secretora terminal e aos ductos intercalados das glândulas salivares. São células que possuem característica contráctil das células musculares lisas, mas são de origem epitelial.

As células mioepiteliais estão localizadas entre a lâmina basal e a membrana das células secretoras ou ductais. São unidas a essas células por desmossomos. Possuem forma estrelária e numerosas ramificações que envolvem a unidade secretora terminal. Esses processos são compostos por filamentos de actina e miosina. As células mioepiteliais que envolvem os ductos intercalados possuem formato fusiforme, sem ramificações.

A contração das células mioepiteliais promove suporte das unidades secretoras terminais durante a secreção da saliva. Além disso, estão envolvidas na expulsão da saliva das células secretoras em direção ao sistema de ductos. A contração dessas células diminui o comprimento dos ductos e aumenta o diâmetro facilitando a passagem da saliva. As células mioepiteliais também estão envolvidas com a manutenção da polaridade celular e a organização estrutural da unidade secretora terminal.

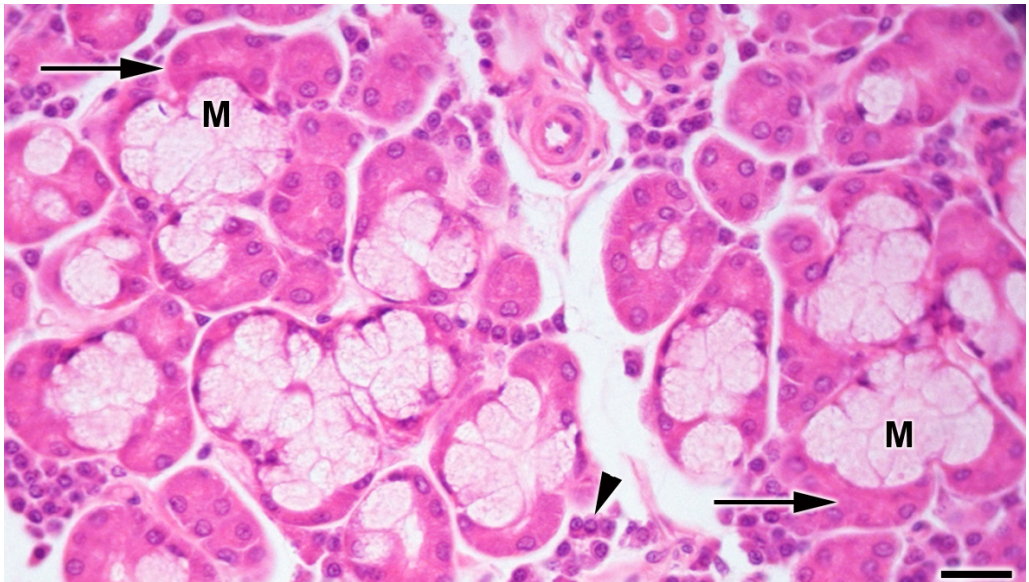


Figura 10.8 - Corte glândula submandibular, com unidades secretoras terminais mistas, formadas por túbulos mucosos (M) circundados por células mioepiteliais (setas). Plasmócitos (cabeça-de-seta) são evidenciados em múltiplas áreas (hematoxilina-eosina, escala: 20 µm).

10.2.5 ESTROMA

O estroma ou tecido de sustentação é formado por tecido conjuntivo denso não-modelado (**Figura 10.7**). Dessa forma, fazem parte do estroma das glândulas salivares: a cápsula, septos que partem da cápsula dividindo a glândula em lobos e lóbulos, além dos vasos sanguíneos, linfáticos e nervos.

Finas traves de tecido conjuntivo carregam, para dentro dos lóbulos arteríolas, vênulas e capilares da microcirculação, além de ramificações dos nervos do sistema autônomo que inervam células do parênquima glandular. Os plasmócitos (**Figura 10.8**) são abundantes no tecido conjuntivo ao redor das unidades secretoras terminais e dos ductos intralobares. Produzem as imunoglobulinas secretadas na saliva, em especial IgA.

10.2.6 INERVAÇÃO E VASCULARIZAÇÃO

As glândulas salivares são inervadas por fibras pós-ganglionares dos nervos autossômicos simpáticos e parassimpáticos. As vias salivares são reguladas, principalmente por sinais nervosos parassimpáticos provenientes dos núcleos salivatórios superior e inferior no tronco cerebral. Esses núcleos localizam-se próximo à junção do bulbo com a ponte e são excitados tanto por estímulos gustativos quanto por estímulos táteis procedentes da língua e de outras áreas da boca e da faringe. Dependendo da glândula a inervação chega através do nervo facial (VII par) ou nervo glossofaríngeo (IX par) aos gânglios submandibular ou ótico, onde fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares que enviam seus axônios às glândulas salivares pelos ramos dos nervos lingual ou aurículo temporal. A salivação também pode ser estimulada, ou inibida, por sinais nervosos que chegam aos núcleos salivatórios provenientes de centros superiores do sistema nervoso central. Nesse caso não há estímulos gustativos ou táteis, mas o odor de um alimento pode estimular o aumento da salivação por meio da área do apetite no encéfalo.

O estímulo parassimpático é responsável pela dilatação dos vasos que resulta em secreção fluída e abundante. Já com o estímulo simpático, a saliva produzida é mais viscosa e pouco abundante, em virtude da constrição dos vasos que irrigam a glândula.

Os nervos penetram os lóbulos da glândula acompanhando os vasos sanguíneos e subdividindo-se até formarem plexos nervosos terminais junto às unidades secretoras terminais, células mioepiteliais e sistema de ductos. As fibras desse plexo são amielínicas. Os axônios de cada feixe de fibras são revestidos pelos processos citoplasmáticos das células de Schwann. Existem dois tipos de

relações entre os nervos e as células epiteliais glandulares. Na intraparenquimal, um axônio deixa o feixe de fibras, perde seu revestimento de células de Schwann, penetra a lâmina basal do epitélio e forma uma dilatação ou varicosidade, muito próximo (10 a 20nm) da membrana basolateral da célula epitelial. A relação mais comum dos neurônios com as células epiteliais é denominada extraparenquimal e ocorre quando há formação da varicosidade, mas ela permanece separada das células epiteliais por uma distância de 100 a 200nm. A inervação intraparenquimal ocorre na glândula submandibular e nas glândulas salivares menores do lábio. A inervação extraparenquimal ocorre somente na glândula parótida. Apesar das diferenças morfológicas não há diferenças funcionais aparentes entre os dois padrões de inervação. As varicosidades são sítios contendo pequenas vesículas com neurotransmissores, sendo, portanto, sítios de liberação dessas substâncias. Liberação dos neurotransmissores e a interação com os respectivos receptores de superfície nas células glandulares iniciam a resposta que pode ser secreção de fluídos e eletrólitos, excitação, modulação do transporte nos ductos, ou contração das células mioepiteliais ou células musculares lisas das arteríolas adjacentes.

Para que ocorra secreção rápida e sustentada de saliva, as glândulas salivares precisam de um extensivo suporte de sangue. Artérias entram na glândula, se ramificam em arteríolas e seguem os ductos excretores. As arteríolas dão origem aos capilares que são distribuídos ao redor das unidades secretoras terminais e ductos estriados. Plexos capilares extensos envolvem os ductos excretores. O endotélio dos capilares e vênulas pós-capilares é fenestrado. O fluxo sanguíneo aumenta durante a secreção salivar. O aumento na filtração do fluido através do endotélio capilar sustenta a quantidade de fluido necessário para manter a secreção. O retorno venoso geralmente acompanha o trajeto arterial.

10.3 GLÂNDULA PARÓTIDA

A glândula parótida é envolvida por uma cápsula fibrosa que envolve o parênquima da glândula e envia septos para o interior, dividindo-o em lobos e lóbulos. Os septos dão um arcabouço de suporte para a glândula e permitem a chegada de vasos sanguíneos e nervos autônomos.

As glândulas parótidas consistem quase exclusivamente em unidades secretoras acinosas com células serosas (ácinos serosos), e produzem secreção aquosa rica em enzimas e em anticorpos. Os ácinos serosos são alongados e ramificados, sendo a glândula parótida uma glândula acinosa composta (**Figura 10.5**). As células serosas possuem formato piramidal, como detalhado anteriormente.

A membrana basal circunda cada ácino e envolve algumas células mioepiteliais achatadas. Quanto ao sistema de ductos da glândula parótida, os ductos intercalares formam a parte inicial e são formados por uma camada de células epiteliais pavimentosas ou cuboides. Eles drenam para os ductos estriados, os quais são revestidos por células cilíndricas com estriações basais. Os ductos intercalares e estriados são intralobulares. Os ductos excretores são interlobulares, intralobulares e lobares, conforme anteriormente descrito. Esse sistema de ductos converge para ducto único (ducto de Stensen), que se abre na região vestibular da cavidade oral. O suprimento de sangue arterial vem da artéria carótida externa e suas ramificações próximas ou internas à glândula. As veias drenam para a veia jugular externa através de tributárias locais. Linfonodos são encontrados tanto na pele que reveste a parótida (nódulos pré-auriculares) como também dentro da estrutura da glândula. Geralmente existem dez linfonodos na parótida. A maioria está localizada na parte superficial, acima do plano relacionado ao nervo facial. A parte mais profunda da parótida, abaixo do nervo facial, contém um ou dois linfonodos. Os linfonodos da parótida drenam para os linfonodos da cadeia cervical profunda. A inervação parotídea é realizada por nervos pré-ganglionares que viajam nos ramos petrosos do nervo glossofaríngeo e fazem sinapse com o gânglio ótico. Fibras pós-ganglionares atingem a glândula através do nervo auriculotemporal.

10.4 GLÂNDULAS SUBMANDIBULARES E SUBLINGUAIS

Assim como a parótida, as glândulas submandibulares apresentam cápsula fibrosa externa que emite delicados septos dividindo a glândula em lobos e lóbulos. As glândulas submandibulares são compostas por glândulas serosas e glândulas mucosas. Embora a proporção de unidades secretoras terminais serosas e mucosas possa variar de lóbulo para lóbulo e entre os indivíduos, o número de estruturas serosas se sobrepõe ao de células mucosas. Dessa forma, sintetizam saliva de composição mista. Os ductos intercalares são menores e os ductos estriados são mais longos do que os da glândula parótida. Nas glândulas submandibulares, aparecem os ácinos mistos, caracterizados por túbulos mucosos envolvidos por semilua serosa (Figura 10.7).

O ducto excretor principal da glândula submandibular é chamado de ducto de Wharton e desemboca junto ao frênulo lingual. O suprimento arterial é feito por ramos das artérias lingual e facial, e o retorno venoso segue o mesmo trajeto arterial. A inervação é feita por meio de fibras provenientes do gânglio subman-

dibular, relacionado principalmente ao nervo lingual, mas também está ligado ao nervo facial e ao nervo corda do tímpano. A drenagem linfática da glândula submandibular é feita pela cadeia de nódulos cervicais profundos, além dos submandibulares.

As glândulas sublinguais são as de menor tamanho entre as glândulas salivares maiores. Não apresentam cápsula fibrosa definida; no entanto, septos do tecido conjuntivo dividem o parênquima glandular em pequenos lobos. Essas glândulas possuem predominantemente unidades secretoras tubulosas com células mucosas (túbulos mucosos, **Figura 10.6**), e produzem secreção viscosa. Os ductos intercalados e os ductos estriados são pouco desenvolvidos. A glândula sublingual possui de oito a 20 ductos excretores. Pequenas ramificações da região anterior da glândula podem se unir e formar um ducto sublingual comum chamado de ducto de Bartholin, que se abre próximo ao orifício do ducto da glândula sublingual. Normalmente cada lobo possui próprio ducto excretor que se abre em baixo da língua. O suprimento arterial é feito pelo ramo sublingual da artéria lingual e o ramo submentoniano da artéria facial. O retorno venoso acompanha o trajeto arterial. A inervação é feita pelos nervos provenientes do gânglio submandibular. A drenagem linfática da glândula sublingual é feita pelos nódulos submentonianos.

10.5 GLÂNDULAS SALIVARES MENORES

Glândulas salivares menores são encontradas em toda a mucosa oral e língua, exceto na mucosa mastigatória (região anterior do palato duro e gengiva). Essas glândulas são formadas por agregados de unidades secretoras terminais e ductos organizadas em estruturas semelhantes a lóbulos localizadas na submucosa (**Figura 10.9**), ou entre os feixes musculares da língua. Cada agregado é drenado por um ducto que se abre diretamente na mucosa oral. As unidades secretoras terminais da maioria das glândulas menores são mucosas. Glândulas salivares menores puramente serosas estão localizadas na língua e denominadas glândulas de Von Ebner. Seus ductos desembocam na base das papilas valadas. Secretam enzimas digestivas e proteínas, provavelmente, estão ligadas ao processo gustativo. O fluído secretado higieniza o vale (*vallum*) ao redor da papila.

A saliva secretada por típicas glândulas salivares menores é rica em muco, proteínas antibacterianas e imunoglobulinas.

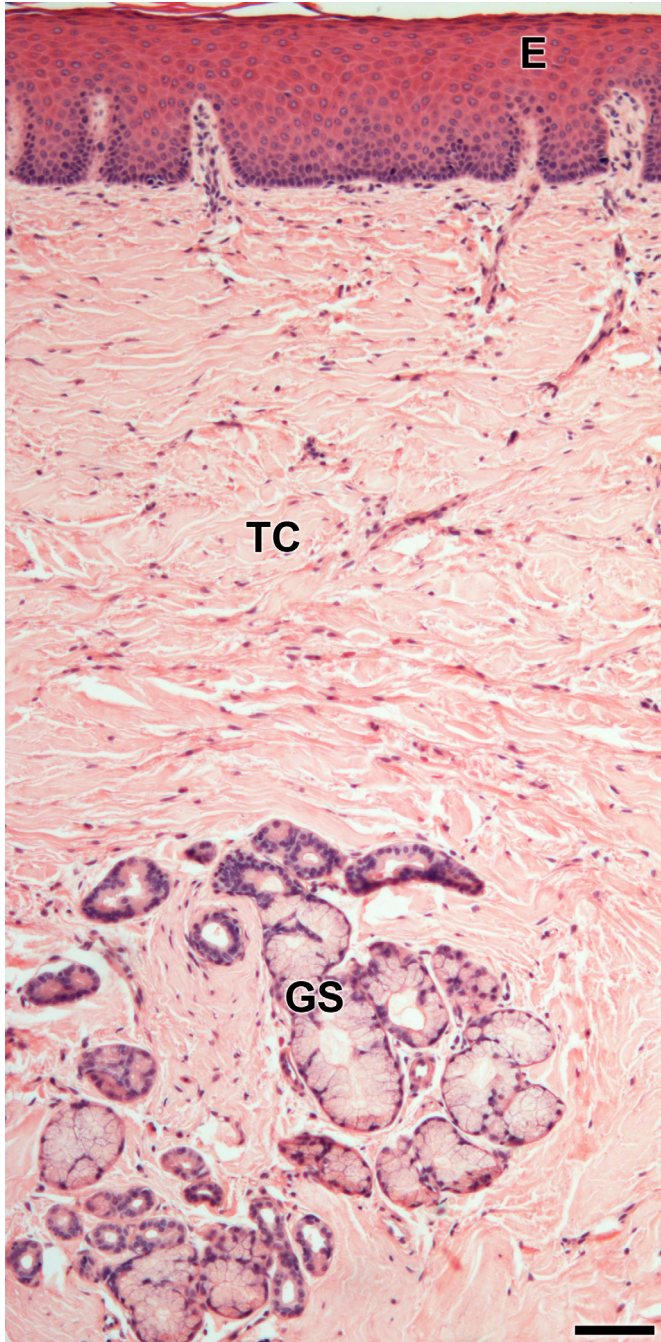


Figura 10.9 - Corte de mucosa palatina, exibindo epitélio pavimentoso estratificado queratinizado (E) e lâmina própria, representada na sua maioria por tecido conjuntivo denso não-modelado (TC). A submucosa apresenta glândula salivar menor (GS) (hematoxilina-eosina, escala: 50 μ m).

10.5.1 DOENÇAS QUE ACOMETEM GLÂNDULAS SALIVARES

Como qualquer tecido do corpo humano, glândulas salivares apresentam variadas doenças. Condições inflamatórias específicas como a parotidite epidêmica (caxumba) e inespecíficas, como a sialoadenite crônica, são frequentes. A glândula submandibular pode exibir sialolitíase, caracterizada por mineralizações (sialolitos) no parênquima glandular ou nos ductos. Glândulas menores do lábio inferior podem ter seus ductos rompidos por diferentes tipos de trauma, levando a acúmulo de muco no interior do tecido conjuntivo. Forma-se a seguir cavidade circunscrita de muco no interior do tecido, circundada por tecido de granulação. Essa condição patológica é denominada mucocele. Adicionalmente, glândulas salivares podem ser alvos de distúrbios de secreção. A diminuição de secreção ou xerostomia já foi abordada. Xerostomia pode estar associada a condições sistêmicas, como a síndrome de Sjögren, sob a qual o paciente mostra tríade caracterizada por xerostomia, queratoconjuntivite ocular que pode levar à cegueira, e uma doença difusa do tecido conjuntivo, em geral, a artrite reumatoide. Finalmente, glândulas salivares apresentam neoplasias. O tumor mais frequente é benigno e denomina-se adenoma pleomórfico. Entre os tumores malignos, destacam-se o carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide, e o adenocarcinoma polimorfo de baixo grau de malignidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DODDS, M. W. J.; JOHNSON, D. A.; YEH, C. K. Health benefits of saliva: review. *Journal of Dentistry*. 33: 223-233, 2005.
- HELMERHORST, E. J.; OPPENHEIM, F. G. Saliva: a Dynamic Proteome. *J. Dent. Res.* 86: 680-693, 2007.
- KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. *Histologia e Embriologia Oral*. 2 ed. Ed. Panamericana, 2004.
- KAUFMAN, E.; LAMSTER, I. B. The diagnostic applications of saliva: review. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 13: 197-212, 2002.
- NANCI, A. *Ten Cate's oral histology*. Development, structure and function. 7 ed. Ed. Mosby-Elsevier, 2008.
- REDMAN, R. S. On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of

related aspects of salivary gland morphology and development. **Biotech. Histochem.** 83: 103–130, 2008.

CICLO CELULAR E *TURNOVER* DO EPITÉLIO GASTROINTESTINAL

Eliane Maria Goldfeder
Mabel Mariela Rodriguez Cordeiro

11.1 INTRODUÇÃO

O ciclo de vida de uma célula envolve seu nascimento, diferenciação, migração, senescência e morte. Para entender mais claramente os mecanismos envolvidos na renovação ou *turnover* do epitélio gastrointestinal, será apresentada, no tópico seguinte, breve revisão sobre o ciclo celular e seu controle.

Para informações mais detalhadas, é indicada a consulta de livros didáticos sobre Biologia Celular e artigos específicos e atualizados.

11.2 CICLO CELULAR

O ciclo celular pode ser definido como o processo pelo qual as células são geradas com base em outras pré-existentes. Em alguns tecidos, como no caso do epitélio de revestimento do tubo gastrointestinal, as células realizam o ciclo celular para a renovação, reposição e a substituição de células mortas, danificadas ou envelhecidas ou para regenerar o tecido após uma lesão. O tempo transcorrido do final de uma divisão mitótica ao início de outra é chamado interfase.

Durante o ciclo celular, as células passam por quatro etapas (Figura 11.1).

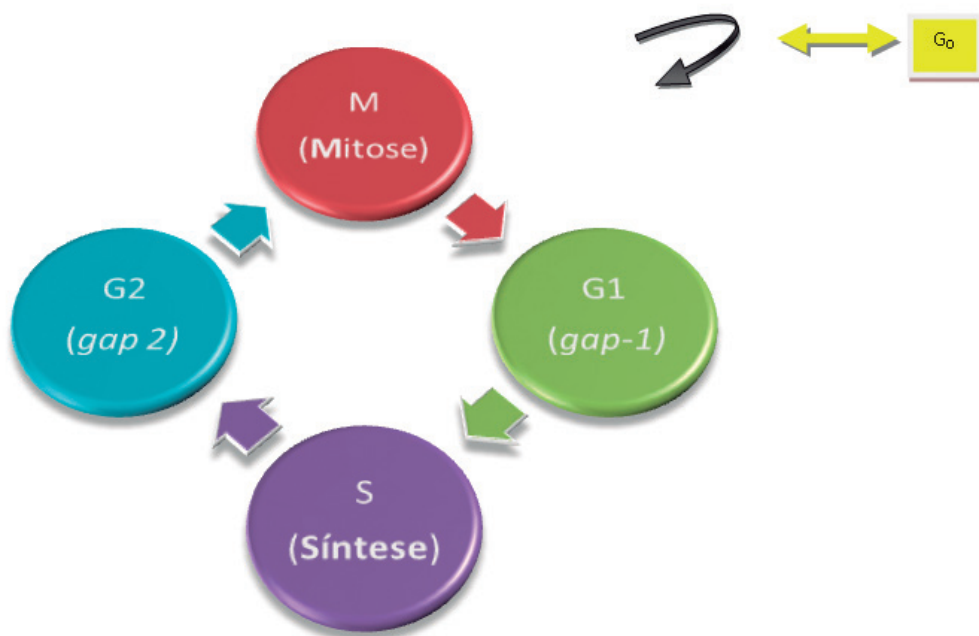


Figura 11.1 – Diagrama mostrando o ciclo celular de uma célula somática. A interfase compreende as fases de crescimento celular G1 e G2 e a fase de síntese de DNA. A mitose (M) é a fase do ciclo em que a célula se divide e origina duas células filhas. A célula em G0 está fora do ciclo.

11.2.1 INTERFASE

Durante a interfase, a célula somática duplica a sua massa por um *continuum*, resultante da transcrição e da tradução dos genes que codificam as proteínas que constituem o fenótipo celular. Nesta etapa, ocorrem as fases G1 (G= *gap*, que significa intervalo), fase do crescimento pós-mitótico, e G2, em que ocorre basicamente a síntese de RNA, de proteínas e outras estruturas necessárias para o

início da divisão celular, como preparativos para a mitose, bem como o reparo de DNA que possa ter passado por alteração durante a fase S.

Durante a fase S, a célula duplica o seu material genético, o qual posteriormente será dividido igualmente entre as duas células filhas. Embora o tempo em que as células permaneçam em interfase seja bastante variável, estima-se que dure em média 24 horas em tecidos que se renovam rapidamente.

O período G1 é o mais variável, pois as células podem “decidir” entre a saída permanente do ciclo celular (p.ex. neurônios) ou apenas por um determinado período (p.ex. hepatócitos); neste caso, podem retornar ao ciclo sob condições específicas, como a lesão do tecido. Diz-se, então, que a célula está em G0, em fase de repouso ou fora do ciclo. Em G1 as células respondem a estímulos tanto positivos como negativos, podendo ser levadas para o crescimento, a diferenciação, a divisão ou a morte.

11.2.2 MITOSE

A mitose (**Figura 11.2**) corresponde à etapa da divisão celular propriamente dita. A duração da mitose em tecidos adultos com renovação constante e rápida pode ser muito variável, mas é estimada em uma ou duas horas. É subdividida em seis estágios sucessivos que resultam na distribuição de dois conjuntos idênticos de DNA para cada célula filha (**cariocinese**) e na divisão do citoplasma (**citocinese**).

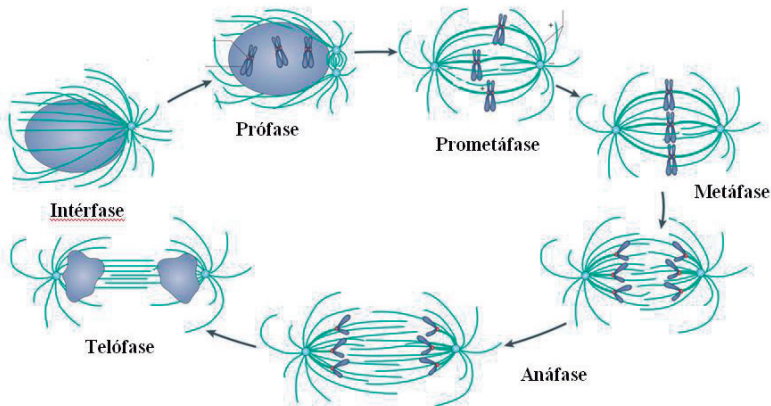


Figura 11.2 – Esquema demonstrando as fases da mitose. (adaptado de Neumüller AR, Knoblich JA: *Dividing cellular asymmetry: asymmetric cell division and its implications for stem cells and cancer*. *Genes Dev.* 2009, 23:2675-99).

Prófase: ocorre condensação gradual da cromatina até que os cromossomos se tornem visíveis ao microscópio de luz. Os centríolos migram em direção aos polos da célula, onde iniciam a formação das fibras do fuso mitótico. O envoltório nuclear se fragmenta e desaparece. O nucléolo desaparece até o final desta fase. Alguns autores referem a **prometáfase** como a etapa em que o

envoltório nuclear desaparece completamente e os cromossomos ficam soltos no citoplasma.

Metáfase: os cromossomos duplicados estão totalmente condensados e individualizados, presos às fibras do fuso mitótico pelo cinetócoro, localizados no plano equatorial da célula e são facilmente identificados ao microscópio. A metáfase é uma fase particularmente importante porque pode ser interrompida pela ação de drogas antimitóticas como alcaloides da vinca, taxanos e colchicina. Essas substâncias são utilizadas no tratamento de alguns tipos de câncer e agem suprimindo a dinâmica dos microtúbulos, o que resulta em lentidão ou bloqueio da mitose na transição da metáfase para anáfase e indução da apoptose.

Anáfase: ocorre a separação dos cromossomos, que são puxados para os polos da célula. Nota-se o início da desespiralização dos cromossomos e da divisão do citoplasma.

Telófase: os cromossomos finalizam a sua desespiralização, formando massas de cromatina. Estas serão recobertas pelo envoltório nuclear, que começa a ser reconstruído. O nucléolo reaparece. Um sulco no plano equatorial da célula torna-se cada vez mais profundo, indicando a separação do citoplasma.

Citocinese: corresponde à separação total do citoplasma, segregando as duas células filhas que finalmente entram na interfase.

Em muitos casos, a divisão celular é assimétrica e pode gerar duas células filhas diferentes. Nesta situação elas podem apresentar tamanhos diferentes, possuir um ou mais constituintes celulares segregados em apenas uma das duas células filhas ou, ainda, cada uma apresentar potencial de diferenciação distinto em um tipo celular específico.

11.2.3 CONTROLES DO CICLO CELULAR

Os mecanismos por meio dos quais a dinâmica do ciclo celular é regulada são muito variáveis, pois as células recebem influência do tecido no qual estão inseridas (**Figura 11.3**).

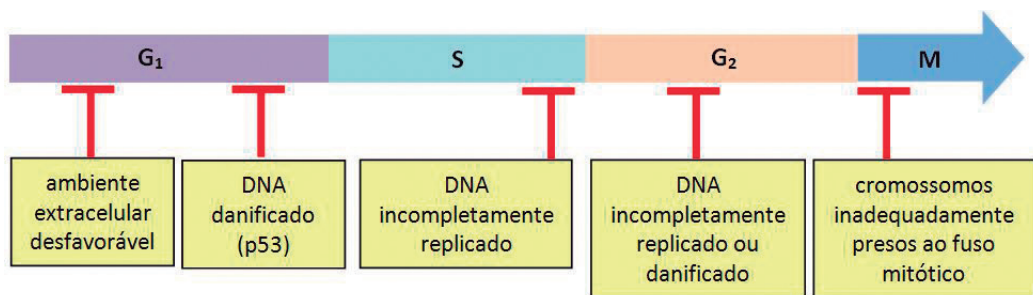


Figura 11.3 – Esquema demonstrando os momentos e os sinais intracelulares que controlam o ciclo celular. O sistema de controle do ciclo celular pode interromper o ciclo em vários momentos (*checkpoints*). (adaptado de Alberts, B, Bray, D, Hopkin, K, Johnson, A, Lewis, J, Raff, M, Roberts, K, Walter, P. *Essential Cell Biology*. 2 ed. New York: Garland Science, 2004).

Muitos fatores externos podem atuar no controle do ciclo celular, incluindo hormônios e fatores de crescimento, proteínas da superfície celular e componentes da matriz extracelular. De modo geral, os sinais extracelulares mitogênicos são aqueles que estimulam a divisão celular e/ou neutralizam controles intracelulares negativos à entrada da célula no ciclo celular. Os fatores de crescimento estimulam o crescimento celular, promovem a síntese de proteínas e/ou inibem a sua degradação. Já os fatores de sobrevivência são os fatores de crescimento que promovem a sobrevivência da célula e suprimem a apoptose. Portanto, um conjunto de fatores gera sinais externos que irão determinar a entrada da célula no ciclo celular. Sem estímulo externo, o ciclo celular estaciona e a célula entra em G0. As alterações no mecanismo de controle do ciclo podem levar a célula a se dividir continuamente e de forma descontrolada, como no caso do câncer.

Atualmente se descrevem na fase G1 dois períodos funcionalmente distintos. No primeiro, a célula é sensível ao meio e depende de fatores mitogênicos ou de fatores inibitórios que sinalizem a sua entrada ou não no ciclo. O segundo período corresponde à fase de insensibilidade das células ao ambiente extracelular e sua progressão no ciclo independente de fatores mitogênicos.

11.2.3.1 COMPLEXO CICLINA-CDK

O sistema de controle do ciclo celular age ativando e desativando ciclicamente as proteínas-chave e os complexos proteicos que iniciam ou regulam a replicação do DNA, a mitose e, finalmente, a citocinese. A fosforilação seguida de desfosforilação é uma das maneiras mais comuns de ativar ou desativar uma proteína, e o sistema de controle do ciclo celular usa este mecanismo repetidamente.

As reações de fosforilação que controlam o ciclo são realizadas por um conjunto específico de proteínas **quinases** com função de enzimas que transferem um grupo fosfato do ATP para uma cadeia lateral de aminoácidos na proteína-alvo. Os efeitos dessa fosforilação podem ser rapidamente revertidos pela remoção do grupo fosfato (desfosforilação), realizada por outro conjunto de enzimas denominadas **fosfatases**.

A ativação e a desativação dessas quinases nos momentos adequados do ciclo celular são responsabilidade do segundo conjunto de componentes proteicos do sistema de controle, as **ciclins**. Assim, no centro do sistema de controle do ciclo celular, estão várias famílias de proteínas de ligação, denominadas ciclins, e enzimas associadas, denominadas **CDK's (proteínas quinases dependentes de ciclins)**. As ciclins, por si, não têm ação enzimática, mas elas se ligam às quinases do ciclo celular antes que estas possam se tornar enzimaticamente ativas e, por isso, recebem o nome de CDK's. A concentração das ciclins ao longo do ciclo é periódica e variável, seguindo um padrão cíclico e, por isso, recebem esse nome. Já foram identificadas mais de 15 ciclins; as ciclins D, E, A e B aparecem sequencialmente durante o ciclo celular e se ligam a uma ou mais CDK's (**Tabela 11.1**). As CDK's precisam formar complexos com as ciclins para que possam desencadear a fosforilação de proteínas que são críticas para os processos específicos do ciclo celular (**Figura 11.4**). Complexos ciclina-CDK desencadeiam etapas do ciclo celular (**Tabela 11.1**).

Tabela 11.1 – Principais ciclins, fases do ciclo em que aparecem e CDK's às quais se ligam

CICLINA	FASE DO CICLO	CDK "parceira"
D	G1	CDK4 e CDK6
E	G1/S	CDK2
A	S/M	CDK2
B	M	CDK1

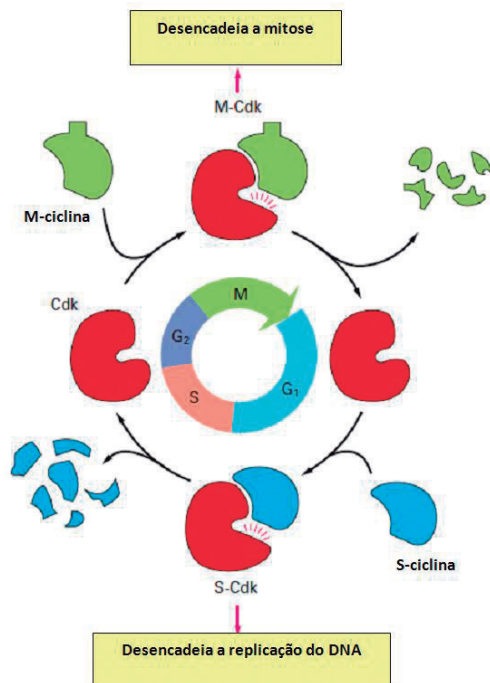


Figura 11.4 – Esquema exemplificando o núcleo do sistema de controle do ciclo celular. (adaptado de Alberts, B, Johnson, A, Lewis, J, Raff, M, Roberts, K, Walter, P. *Molecular Biology of the Cell*. 5 ed. New York: Garland Science, 2007).

Por exemplo: a ciclina D se liga e ativa CDK4 durante a fase G1, formando o complexo D-CDK4 que fosforila proteínas de susceptibilidade, e que, por sua vez, é o controle para ligar e desligar o ciclo celular. A progressão na via da fase S e o início da síntese do DNA envolvem a formação do complexo E-CDK2. A transição G2/M é iniciada com a montagem do complexo A-CDK2, que regula os eventos da prófase. Para que a célula avance por via da mitose é essencial a formação do complexo B-CDK1, que começa a ser acumulado durante a prófase. O complexo ciclina B/cdc2 forma o **fator promotor de mitose**.

A atividade dos complexos ciclina-CDK's é regulada por meio dos inibidores de CDK, conhecidos como **supressores de tumor**. Destes, destaca-se a família Cip/Kip, cujo componente p21 está sob o controle de p53, um gene supressor de tumor envolvido na interrupção do ciclo de uma célula defeituosa, promovendo seu reparo ou levando à sua morte.

11.2.3.2 CHECKPOINTS

A ação mais importante que o sistema de controle do ciclo celular pode fazer é remover completamente a célula do ciclo e evitar que ela se divida. Isso é

diferente de apenas suspender temporariamente o ciclo com o objetivo de atrasar a divisão celular, e tem uma importância especial nos organismos multicelulares. Deste modo, outro recurso importante para o controle de qualidade das etapas do ciclo celular são os *checkpoints*, conhecidos também como os pontos de chegada ou de verificação (**Figura 11.3**). Estes pontos impedem que a célula avance pelo ciclo celular antes que a etapa anterior tenha sido concluída com êxito, garantindo que cromossomos danificados não completem a replicação. A perda do controle do *checkpoint* resulta em instabilidade genômica, acúmulo de lesões no DNA e proliferação celular não controlada, fenômenos relacionados à progressão tumoral.

Checkpoint G1/S: utilizado para certificar que todo o material para a síntese de DNA esteja pronto, como nutrientes, mitógenos e fatores de crescimento, os quais induzem a transcrição de genes que serão necessários para a síntese de DNA. O *checkpoint* G1/S é essencial para verificar se o DNA não está danificado antes de ser replicado e, por este motivo, é conhecido como **ponto de restrição**. A progressão no ciclo, ou seja, a decisão de entrar no ciclo celular ou permanecer em G0 depende da célula atravessar o ponto de restrição.

Como citado anteriormente, o gene p53 é um gene supressor de tumor, pois codifica uma proteína que verifica se a sequência do DNA replicado está correta. A proteína P53 atrasa a progressão do ciclo por meio de enzimas que reparam a sequência errada. Se o dano for muito extenso, o ciclo é interrompido e a célula aciona uma extensa maquinaria de eventos, a qual desencadeará sua morte por **apoptose**.

A apoptose é um processo de morte celular fisiológico imprescindível para a homeostasia tecidual. Sob condições anormais, como na deleção ou mutação do gene p53, a célula entra no ciclo mesmo sem o reparo do DNA. Mutações do gene p53 em tumores, particularmente os da mama e do cólon, indicam um tumor mais agressivo e com menores perspectivas de sobrevivência do paciente.

Checkpoint G2/M: verifica o DNA após a replicação, examinando a necessidade de reparo antes da célula entrar em mitose. Nesses casos, a CDK1 é mantida em seu estado inativo e a progressão para a divisão fica impedida. Neste ponto, também o alinhamento dos cromossomos é verificado, garantindo a distribuição equitativa dos mesmos para as duas células filhas durante a mitose.

Checkpoint M: ocorre durante a divisão celular, entre o término da metáfase e o início da anáfase, e detecta defeitos na formação do fuso mitótico e na adesão dos cinetócoros aos microtúbulos. Dessa forma, as células só entram em anáfase, via de regra, quando todos os cinetócoros estão perfeitamente ligados aos microtúbulos do referido fuso.

11.2.3.3 PROTO-ONCOGENES

Os genes críticos para o desenvolvimento de câncer são agrupados em duas grandes classes, segundo o tumor se forma por pouca ou muita atividade do produto gênico. Os genes do primeiro tipo (pouca atividade) são chamados de **genes supressores de tumor** e o perigo se estabelece quando uma mutação promove uma perda de função. Já a segunda classe de genes (muita atividade gênica) é chamada **proto-oncogenes** onde uma mutação promove um ganho de função que leva à cancerização da célula e as suas formas superativadas são denominadas **oncogenes**.

Os dois tipos de mutação têm efeitos semelhantes na estimulação da proliferação e sobrevivência celulares. Deste modo, considerando uma célula tumoral, os oncogenes e os genes supressores de tumor, bem como as mutações que os afetam, representam cada lado de uma mesma moeda.

Os proto-oncogenes constituem grande grupo de genes que codificam proteínas, as quais fornecem sinais positivos para a proliferação e para a diferenciação celular. As proteínas codificadas pelos proto-oncogenes podem agir como ligantes e/ou receptores do fator de crescimento, transdutores de sinal, fatores de transcrição e componentes do ciclo celular. Os proto-oncogenes, por sua vez, são regulados por genes supressores de tumor, que impedem a proliferação excessiva das células. Quando ocorre perda ou mutação dos genes supressores de tumor, os proto oncogenes são ativados e se transformam em oncogenes, que se caracterizam pela capacidade de promover a proliferação na ausência de sinais mitogênicos. As proteínas codificadas pelos oncogenes, denominadas **oncoproteínas**, favorecem a autossuficiência na proliferação celular. Neste caso, a célula onde ocorreu a alteração pode ter um crescimento descontrolado e passar por transformação maligna. Já foram identificados mais de 50 tipos de proto oncogenes em humanos.

A célula tumoral é caracterizada por apresentar proliferação rápida e descontrolada e instabilidade gênica. Todos os eventos oncogênicos levam ao desequilíbrio da maquinaria que controla o ciclo celular. Se o efeito é direto, ocorre mutação dos genes que regulam o ciclo celular; se for indireto, o resultado é a aceleração do tempo de proliferação.

11.2.3.4 FATORES DE CRESCIMENTO

Os fatores de crescimento são polipeptídeos que se ligam a receptores específicos, fornecendo às células-alvo sinais para as atividades de proliferação, migração e diferenciação celular, entre outras ações. Um efeito importante envolve o estímulo para a transcrição de genes que regulam a entrada das células no ciclo celular e a sua passagem pelas várias etapas do ciclo.

Após a formação do complexo receptor/fator de crescimento, esse é internalizado e degradado. Em seguida, ocorre uma série de eventos como ativação da proteína tirosina-quinase e fosforilação de proteínas intracelulares. O estímulo intracelular resultante é processado por sistemas transdutores de sinal, envolvendo um segundo mensageiro (p.ex. AMPcíclico, cálcio, inositol trifosfato, etc.). A seguir, ocorre a ativação da proteína c-quinase, a qual desencadeia uma série de eventos secundários, incluindo a ativação de genes envolvidos no processo proliferativo, como c-fos, c-jun e c-myc, levando à replicação do DNA e consequente divisão celular.

11.3 RENOVAÇÃO OU *TURNOVER* CELULAR

A homeostase dos tecidos depende da manutenção do tamanho das populações celulares. O início e o término da proliferação celular são importantes no controle do número de células e nas proporções do corpo de um organismo multicelular. Por outro lado, os controles que determinam se uma célula vive ou morre são igualmente importantes. Deste modo, é necessário manter o equilíbrio entre o índice de proliferação e a taxa de células que são perdidas. A morte celular por apoptose representa uma força igual e oposta à mitose. Nos tecidos que se renovam continuamente, como no epitélio gastrointestinal, as células em estado final de diferenciação são perdidas na luz dos órgãos e, geralmente, são substituídas por um número igual de células, as quais proliferam a partir de células precursoras. O desequilíbrio entre a produção e a morte celular pode acarretar patologias relacionadas ao acúmulo de células (hiperplasia, câncer, doenças autoimunes, etc.) ou perda celular (atrofia, doenças degenerativas, anemias, etc.).

A capacidade de as células diferenciadas se adaptarem de acordo com alterações intrínsecas ou extrínsecas é denominada de plasticidade. No caso de uma célula já diferenciada, a plasticidade pode ocorrer na forma de uma transdiferenciação, um processo em que ela se transforma em outro tipo celular, ou se manifesta como uma desdiferenciação, quando a célula reverte a um estado menos diferenciado na linhagem do seu tecido.

11.3.1 APOPTOSE

As células de um organismo multicelular pertencem a uma comunidade altamente organizada. O número de células nesta comunidade é fortemente regulado, não somente pelo controle da taxa de mitose, mas também controlando o índice de morte celular. A morte celular programada ou apoptose é um mecanismo de morte celular fisiológica, responsável pela eliminação de células desnecessárias em tecidos normais para a manutenção do número constante da população celular. Durante o desenvolvimento do organismo, a apoptose é responsável pela remo-

delação dos tecidos. Em um ser humano adulto saudável, bilhões de células da medula óssea e do intestino, por exemplo, morrem por apoptose a cada hora. Nos tecidos adultos, a apoptose deve contrabalançar, exatamente, a divisão celular. O crescimento ou a regeneração pode resultar do aumento da taxa de proliferação ou de uma diminuição da apoptose. Na reabsorção, regressão ou involução tecidual, a proliferação celular pode estar diminuída ou o índice de apoptose aumentado. Resumindo:



Morfologicamente, a apoptose pode ser identificada pela diminuição do volume celular, o citoesqueleto entra em colapso, a cromatina fica segregada na periferia do núcleo e, posteriormente, é alvo de fragmentação; a formação de saliências ou bolhas na superfície da célula culminam na formação de fragmentos celulares envolvidos pela membrana plasmática denominados corpos apoptóticos. Embora possam conter organelas preservadas, os corpos apoptóticos são rapidamente removidos por ação fagocitária das células vizinhas.

A indução da apoptose pode ocorrer por distintos fatores, como uma infecção viral, radiação, toxinas, isquemia moderada, alterações metabólicas, fatores hormonais e depleção de fatores de crescimento.

Os sinais apoptogênicos, quer sejam intra ou extra celulares, envolvem a ativação de uma cascata de proteases denominadas *caspases* (*cysteine-dependent aspartate-specific proteases*), as quais compreendem o grupo de cisteína-proteases que clivam substratos que possuam resíduos de aspartato e estão no citoplasma como pró-enzimas inativas. Uma vez ativadas, elas clivam e ativam outras proteases e proteínas dispersas no citoplasma e no núcleo, como as lamininas, as gelsolininas e as nucleases, iniciando e executando a fase de degradação celular, levando

às mudanças morfológicas típicas da célula apoptótica (fragmentação do DNA, alteração do citoesqueleto e modificação da membrana plasmática).

A ativação do programa de apoptose, como entrada em um novo estágio do ciclo celular, normalmente é acionada de uma forma “tudo-ou-nada”. A cascata proteolítica não é somente destrutiva e auto-amplificada, mas também irreversível, pois, uma vez que a célula atinge um ponto crítico no caminho para a destruição, não pode voltar. Desta maneira, é importante que a decisão de morrer seja rigidamente controlada. Todas as células nucleadas animais contêm as sementes da sua destruição: as procaspases inativas permanecem à espera de um sinal para destruir a célula. Portanto, a atividade das caspases tem que ser altamente regulada no interior da célula para garantir que o programa de morte celular esteja mantido sob controle até que ele seja necessário. Três vias celulares de sinalização distintas são descritas como responsáveis pelo desencadeamento da apoptose: via extrínseca ou de sinalização externa, via intrínseca ou mitocondrial e a terceira via, ativada pelo fator de indução de apoptose (AIF).

A via extrínseca envolve sinais externos que, por meio de ligantes, acoplam-se aos receptores de morte localizados na membrana da célula. Como resultado, as proteínas adaptadoras são acionadas, as quais ativam a cascata de caspases, culminando na morte celular. Esses receptores de morte pertencem à família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF), que compreende os receptores TNF-1 (TNF-R1), Fas (Apo-1 ou CD95), receptor de morte DR3,4 (TRAIL R1) e DR5 (TRAIL R2). As proteínas adaptadoras juntamente com a forma inativa da caspase-8 (caspase iniciadora) formam um complexo de sinalização de indução de morte (DISC). A caspase-8 ativa, por sua vez, inicia a cascata de caspases efetoras 3, 6 e 7 que executam a apoptose.

A via intrínseca ou mitocondrial ocorre pela ativação por estresse de proteínas intracelulares específicas, com a participação dos membros da família de proteínas Bcl-2, considerados os mediadores essenciais de sobrevivência e apoptose celular. A família de proteínas Bcl-2 é composta por cerca de 15 membros com função pró-apoptótica (como Bid, Bad, Bax e Bak) e antiapoptótica (por exemplo, a própria Bcl-2 e a Bcl-XL). Essas proteínas localizam-se na membrana mitocondrial externa, no envelope nuclear e no retículo endoplasmático. Acredita-se que um dos mecanismos pelos quais elas mantêm a homeostasia celular seja o de regulação da permeabilidade das membranas nas quais se distribuem. Os membros pró-apoptóticos da família Bcl-2 são normalmente encontrados no citoplasma e, quando ativados, são translocados para a mitocôndria, alterando a permeabilidade da membrana mitocondrial, permitindo o extravasamento de proteínas pró-apoptóticas, tais como o citocromo-c. Este, por sua vez, forma um complexo com o fator 1 de ativação da proteína apoptótica (APAF-1) e a caspase-9, ativando a cascata de caspases efetoras, como a caspase-3.

A terceira via de sinalização ocorre pela liberação de fatores apoptogênicos, como citocromo-c, fator de indução da apoptose (AIF), proteínas *heat shock*, dentre outros, neutralizando as atividades anti-apoptóticas.

11.3.2 CÉLULAS ESTAMINAIS

Durante toda a nossa vida, os tecidos necessitam ser substituídos, renovados e reparados. A renovação, ou *turnover* das células epiteliais, ocorre a partir de células-tronco (*stem cells*) que ficam localizadas em regiões específicas do epitélio de cada órgão, os chamados nichos ou compartimentos proliferativos.

As células-tronco não são homogêneas, mas existem como parte de um *continuum* do desenvolvimento. Essas células possuem um potencial variado, dependendo da fase do desenvolvimento em que surgem. Nas primeiras divisões do zigoto, cada célula filha ou blastômero é **totipotente**, ou seja, tem a capacidade de formar um embrião completo com sua respectiva placenta. Posteriormente, estas células totipotentes iniciam sua especialização e, na fase de blastocisto, são células **pluripotentes**, capazes de originar quase todas as células derivadas dos três folhetos germinativos, mas não mais a placenta nem os anexos embrionários. À medida que o embrião se desenvolve, suas células mostram um potencial para a diferenciação cada vez mais reduzido. As células-tronco **multipotentes**, também denominadas **células-tronco adultas ou pós-natais**, diferenciam-se em um número restrito de células especializadas, gerando apenas as células específicas de um determinado órgão. No adulto, os tecidos estão em um perpétuo estado de fluxo e as reservas de células-tronco participam na manutenção da homeostase tecidual, gerando novas células para reposição daquelas desgastadas, mesmo na ausência de injúrias. No caso de lesões, essas células participam nos processos de reparo, regeneração e remodelação dos tecidos, respondendo a sinais existentes na matriz extracelular e no ambiente, como consequência da injúria. Por este motivo, as células-tronco pós-natais podem ser encontradas em um estado metabolicamente quiescente na maioria dos tecidos especializados do corpo, como o cérebro, a medula óssea, o fígado, a pele, o tecido adiposo, músculos, tecidos dentários e o trato gastrointestinal.

As células-tronco apresentam outras características peculiares, como a capacidade de autorrenovação e um ciclo de vida bastante longo, podendo aparentemente atingir alguns anos de duração. O padrão de divisão das células-tronco pode ocorrer de forma simétrica ou assimétrica (**Figura 11.5**). Na divisão simétrica, originam-se duas células-filhas idênticas, que podem ser duas novas células-tronco ou duas células progenitoras (ou seja, já houve um avanço no processo de diferenciação celular). Quando a divisão é assimétrica, forma-se uma célula-tronco, que permanece no seu nicho, e uma célula progenitora. As células progenitoras também são denominadas **células amplificadoras em trânsito** (do inglês *transit-amplifying cells*) ou células transitórias. Estas células possuem a capacida-

de se dividir e de gerar linhagens de células que migram, enquanto adquirem características de células diferenciadas, no entanto, já estão definidas no que se refere ao destino celular e não mais se renovam. Finalmente, elas se tornam células terminalmente diferenciadas e eventualmente podem morrer.

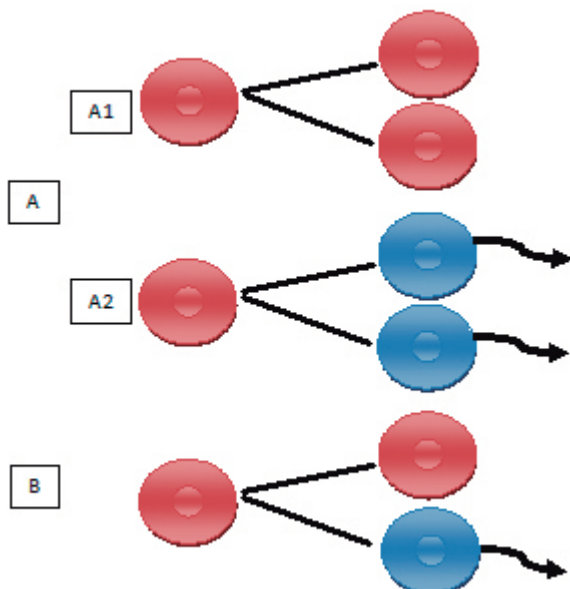


Figura 11.5 – Esquema mostrando os mecanismos de divisão celular que mantêm constante o número de células estaminais. A) Divisão simétrica da célula-tronco ocorre quando se originam duas células estaminais (A1) ou duas células progenitoras (setas-A2). B) Divisão assimétrica da célula-tronco, em que uma das células filhas permanece no nicho, enquanto a outra segue o caminho da diferenciação.

Os nichos podem ser conceituados como locais morfológicamente definidos capazes de regular a auto-renovação e as atividades das células-tronco. Neste local, elas ficam ancoradas na membrana basal e interagem com as células de sustentação, além de estabelecerem contato com moléculas sinalizadoras. No nicho, vários sinais provenientes do meio extracelular podem orientar a expressão de genes, a formação, o funcionamento e as propriedades fundamentais para a sobrevivência das células-tronco. A localização dos nichos é variada ao longo do tubo digestório e estes são formados por componentes estruturais, demonstrando que as características do nicho e a sinalização são específicas para cada região.

11.4 TURNOVER DO EPITÉLIO GASTROINTESTINAL

O revestimento interno do tubo gastrointestinal, denominado de túnica mucosa, é composto por três tecidos: (1) epitelial de revestimento; (2) conjuntivo ou lâmina própria; e (3) muscular da mucosa, constituída por músculo liso. Destes

tecidos, o epitélio de revestimento é o que expressa maior variedade morfológica, pois precisa adaptar-se às funções dos órgãos que compõem o tubo digestório. Além de fornecer uma barreira física que protege o organismo contra a entrada de patógenos, toxinas e substâncias carcinogênicas, o epitélio também apresenta células com funções especiais como, por exemplo, células secretoras, absorptivas, neuroendócrinas, dentre outras.

Em razão das características funcionais do epitélio gastrointestinal, suas células necessitam ser substituídas constantemente. Isso significa que, enquanto um determinado número de células é perdido, outras células são produzidas, mantendo assim a homeostase do tecido epitelial.

11.4.1 RENOVAÇÃO DO EPITÉLIO DO ESÔFAGO

A luz do esôfago é limitada por um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado, constituído por células com padrões de diferenciação entre as camadas profunda e a superficial. A lâmina própria é irregular e apresenta numerosas papilas que se estendem até a porção basal do epitélio.

O epitélio pode ser organizado em dois compartimentos: o basal, contendo uma fileira de células cúbicas pequenas e fortemente basófilas, e o suprabasal, que contém múltiplas camadas de células grandes e poliédricas com núcleo esférico (**Figura 11.6**). Acima do compartimento suprabasal, as células epiteliais apresentam núcleos em degeneração e, posteriormente, são eliminadas na luz do órgão. O *turnover* do epitélio esofágico é estimado em 21 dias.



Figura 11.6 – Fotomicrografia da mucosa do esôfago. Setas - compartimento basal; chave - compartimento suprabasal. (Modificado de <http://biology.clc.uc.edu>- Acesso em 19/11/2010).

11.4.1.1 NICHOS DAS CÉLULAS ESTAMINAIS DO ESÔFAGO

As células-tronco do esôfago estão localizadas no compartimento basal do epitélio, porém a proliferação também pode ser vista no compartimento supraba-sal. As figuras mitóticas são observadas em maior número na região basal papilar em maior número do que na região interpapilar, mais plana.

Na região basal papilar, o eixo da divisão mitótica tende a ser paralelo em relação à membrana basal, de modo que as duas células filhas permanecem no nicho das células estaminais. Já na região interpapilar, o eixo de divisão da célula-tronco é perpendicular à membrana basal. Como resultado, uma célula filha irá permanecer no compartimento proliferativo e a outra torna-se uma célula progenitora que migra para a região supraba-sal, mantendo a proliferação nesta região (Figura 11.7).

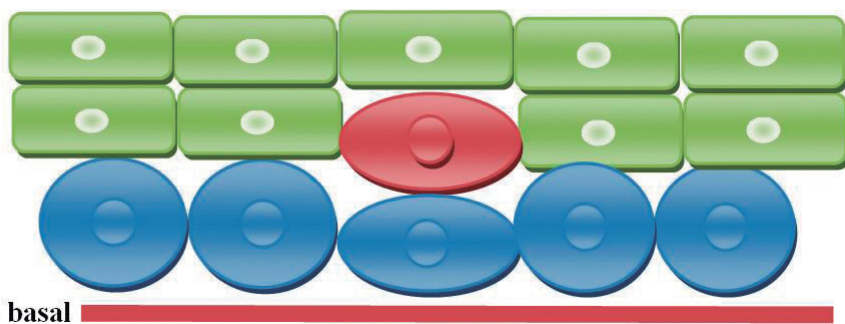


Figura 11.7 – Esquema mostrando o plano de divisão perpendicular que ocorre na região interpapilar. Uma célula permanece no nicho (azul), enquanto a outra é uma progenitora que migra para a região supraba-sal (vermelha).

O deslocamento das células ao longo das camadas do epitélio parece decorrer da pressão exercida pela proliferação das células no compartimento basal. Durante a migração, as células passam a ter contato com um microambiente completamente diferente, o qual irá interferir na sua diferenciação.

Experimentos realizados em esôfagos de camundongo demonstraram que existe intensiva influência do ritmo circadiano na proliferação das células epiteliais. Aproximadamente um terço das células do compartimento basal passa por um ciclo de divisões por dia. A maior intensidade proliferativa ocorre na transição da noite para o dia, ou seja, por volta das 06 horas. Este conhecimento é relevante na prática médica, dado que a fase M representa um dos estágios do ciclo celular de maior radiosensibilidade e a aplicação de radioterapia em caso de câncer seria mais eficiente se administrada durante o período da manhã.

11.4.1.2 DIFERENCIAÇÃO DO EPITÉLIO DO ESÔFAGO

Aproximadamente 12 horas após a divisão, metade das células progenitoras deixa o compartimento basal e prossegue na diferenciação, enquanto a outra metade se mantém no compartimento basal.

A matriz extracelular é formada por um conjunto variado de moléculas localizadas nos espaços intercelulares e contribuem: a) para a manutenção da integridade dos tecidos, b) realizam intercâmbio de sinais entre os meios intra e extracelulares, c) servem como reservatório de moléculas de sinalização para o controle do crescimento e da diferenciação e, d) é o meio pelo qual as células podem se mover.

A ancoragem das células epiteliais entre si e com a matriz extracelular é modificada durante a diferenciação. No compartimento basal, por exemplo, as células mantêm-se aderidas por meio de adesões focais, formadas por integrinas. Durante a migração das células epiteliais em direção às camadas mais superficiais, estas moléculas de adesão celular são continuamente ativadas e inativadas e, concomitantemente, ocorre o aumento das adesões intercelulares por intermédio dos desmossomos. Normalmente, os filamentos de queratina se inserem aos desmossomos e hemidesmossomos, contribuindo para a estabilidade entre as células epiteliais; no entanto, outros papéis fisiológicos podem ser destacados a respeito destas proteínas, como prevenção da apoptose, manutenção da polaridade das células epiteliais e controle do transporte por meio da membrana. O padrão de expressão das queratinas é amplamente utilizado para caracterizar todas as células epiteliais, sendo algumas características nas fases iniciais e terminais da diferenciação celular epitelial, tanto durante o desenvolvimento como no adulto. Em tumores de origem epitelial, as células retêm seu padrão de expressão de queratina mesmo nas metástases, de maneira que isso pode ser explorado para a tipagem das células tumorais.

Durante a diferenciação, as células epiteliais, tornam-se gradativamente maiores e achatadas, mantendo o núcleo e as organelas intactas.

11.4.1.3 PATOLOGIAS RELACIONADAS COM O DESEQUILÍBRIO DO TURNOVER DO EPITÉLIO ESOFÁGICO

As esofagites de refluxo (doença do refluxo gastroesofágico) são inflamações da mucosa esofágica provocadas por conteúdo ácido do estômago no interior do esôfago. O grau de alteração da mucosa esofágica depende da intensidade e do tempo de exposição da mucosa aos sucos gástricos. No refluxo de longa duração, as alterações epiteliais tornam-se severas e são evidenciadas histologicamente pela modificação do epitélio pavimentoso estratificado por epitélio colunar metaplásico, acima da junção gastroesofágica, contendo células calciformes produtoras de mucina. Uma das hipóteses para esta transformação seria a alteração da diferenciação das células-tronco do epitélio esofágico. Esta condição patológica é

denominada **esôfago de Barrett** e constitui um fator de risco importante para o desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago.

No esôfago de Barrett, as células epiteliais apresentam atividade proliferativa aumentada, nas quais vários fatores reguladores do ciclo celular estão envolvidos, como fatores de crescimento, oncogenes e genes supressores de tumor.

11.4.2 RENOVAÇÃO DO EPITÉLIO GÁSTRICO

A mucosa gástrica humana apresenta três regiões histologicamente distintas: mucosa cárdica, próxima da abertura do esôfago; mucosa fúndica, mais extensa e situada entre a cárdia e o piloro; e, mucosa pilórica, situada na parte proximal ao esfíncter pilórico. O epitélio é do tipo secretor, contendo glândulas que lançam seus produtos na superfície da mucosa por meio de fossetas ou foveolas gástricas. As glândulas gástricas apresentam diferenças morfológicas e funcionais nos três segmentos da mucosa. Com exceção das regiões cárdica e pilórica, as glândulas da mucosa fúndica, também denominadas glândulas gástricas, estão em toda a mucosa. Apresentam morfologia tubular ramificada, simples, e se estendem da base da fosseta até a muscular da mucosa. As glândulas gástricas apresentam três segmentos nos quais se distribuem tipos celulares: o istmo, localizado abaixo da fosseta, é curto e local de divisões celulares; o colo, mais longo, e a base ou fundo (Figura 11.8).

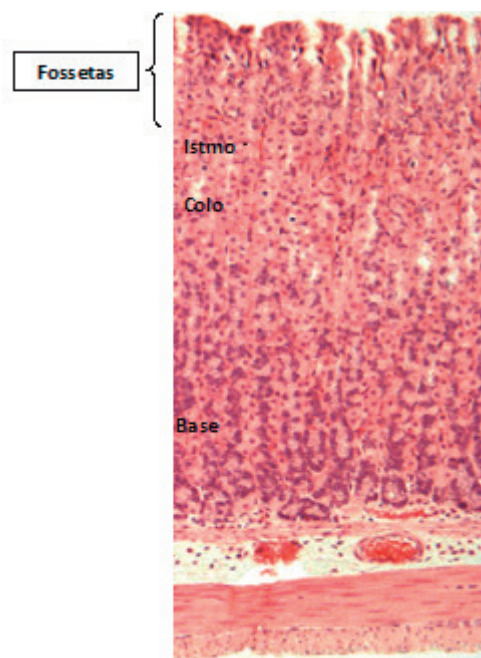


Figura 11.8 – Fotomicrografia da mucosa gástrica da região do corpo do estômago, indicando as fossetas e as regiões da glândula gástrica. (Imagem cedida pela Profa. Dra. Patrícia Gama- CCB-USP).

A superfície da mucosa e as fossetas gástricas são revestidas por células mucosas superficiais que formam um epitélio cilíndrico simples. Essas células sintetizam mucinogênio e secretam um muco rico em bicarbonato e potássio que protege o epitélio do conteúdo ácido do suco gástrico.

As glândulas fúndicas são formadas por tipos celulares que se distribuem nos seus segmentos. Na região do istmo são encontradas as células estaminais, capazes de originar tipos celulares. A região do colo apresenta as células mucosas do colo, entremeadas com as células parietais (oxínticas) secretoras de ácido clorídrico e fator intrínseco antianêmico, além das células enteroendócrinas, as quais secretam uma variedade de hormônios peptídicos e polipeptídicos reguladores das funções gastrintestinais. Ao entrar em contato com o pH ácido, o pepsinogênio é convertido na enzima proteolítica pepsina.

1.1.4.2.1 NICHOS DAS CÉLULAS ESTAMINAIS, MIGRAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DO EPITÉLIO GÁSTRICO

As distintas regiões do estômago são servidas por uma pequena população de células estaminais monoclonais que permitem a autorrenovação epitelial ao longo da vida. Apesar das suas semelhanças com as células estaminais intestinais, cada vez mais bem caracterizadas, as células estaminais gástricas são mal compreendidas, embora elas sejam passíveis de estar envolvidas na patogênese do câncer gástrico. Na mucosa fúndica, elas provavelmente estão na região do istmo, gerando progênie que migra em sentido bidirecional e que se diferenciam em linhagens maduras com expectativa de vida variável.

Na mucosa mais simples do antro gástrico, as células estaminais estão mais próximas da base da glândula, produzindo menos tipos de descendentes. Elas parecem ter características híbridas entre as células estaminais do corpo e as células-tronco intestinais. Em ratos adultos, pelo menos um subconjunto, se não toda a população, das células estaminais antrais expressam o marcador de superfície LGR5 e replicam rapidamente, talvez diariamente, onde contribuirão para a renovação de todas as linhagens epiteliais maduras durante longos períodos.

1.1.4.2.2 FATORES QUE INFLUENCIAM O *TURNOVER* DO EPITÉLIO GÁSTRICO

Como as células estaminais em todo o estômago respondem continuamente a estímulos externos e lesão tecidual local, elas devem ocupar um nicho mais elaborado, que transmite sinais de homeostase, bem como informações sobre infecção e inflamação. Uma combinação de sinais intrínsecos e derivados do nicho poderá converter células gástricas com potencial proliferativo em células aberrantes, com padrões de diferenciação metaplásica que levam à displasia e ao carcinoma.

Vários fatores estão envolvidos com a proliferação e a diferenciação do epitélio da mucosa do estômago. Dentre eles, podem ser citados: mudanças na dieta, programa genético, disponibilidade de hormônios e de fatores de crescimento. Pesquisas realizadas em ratos demonstraram que a idade é um fator relevante em relação ao *turnover* do epitélio gástrico. Alterações na dieta em animais jovens mostram que as taxas de proliferação e apoptose são modificadas de forma mais pronunciada do que em animais adultos. O jejum, por exemplo, estimula a proliferação celular em animais lactentes, mas em animais adultos, a ausência de alimento tem efeito inibitório sobre a proliferação. Como durante o desenvolvimento praticamente todos os tecidos apresentam intensa atividade proliferativa, os hormônios no leite parecem ter um efeito modulatório sobre a proliferação. A somatostatina e o hormônio de liberação do hormônio luteinizante demonstraram ter efeito inibitório sobre a proliferação, *in vivo* e *in vitro*. A corticosterona, também ocorrente, tem efeito sobre a maturação e a diferenciação, além de inibir a proliferação celular do epitélio gástrico.

11.4.2.3 PATOLOGIAS RELACIONADAS COM O *TURNOVER* DO EPITÉLIO GÁSTRICO

Na mucosa gástrica, o equilíbrio entre a proliferação e a morte celular pode ser afetado pela infecção com a bactéria *Helicobacter pylori*, principal agente etiológico de doenças gástricas severas, incluindo úlcera péptica, gastrite ativa crônica e adenocarcinoma gástrico. Dois principais mecanismos são propostos para a carcinogênese gástrica induzida pela *H.pylori*: a proliferação celular elevada e os danos oxidativos nas células epiteliais. A produção excessiva de células pode ser um fator carcinogênico, sendo geralmente considerado um dos sinais mais precoces de câncer.

A carcinogênese gástrica é caracterizada por um processo de múltiplas etapas. Geralmente tem início em uma gastrite ativa crônica, freqüentemente causada pela infecção por *H. pylori*. A gastrite crônica apresenta características marcantes como aumento de figuras mitóticas no colo das glândulas, metaplasia intestinal caracterizada pela substituição do epitélio gástrico por epitélio contendo células absortivas e caliciformes, e alterações displásicas das células, as quais apresentam alterações na forma, tamanho, orientação e atipia nuclear. Múltiplas alterações genéticas são descritas nos cânceres gástricos, como a mutação na proteína P53, alterações na expressão de E-caderina e o aumento na expressão do receptor para o fator de crescimento epidérmico (EGFR), observadas freqüentemente em estudos envolvendo o carcinoma do tipo intestinal. A redução na expressão da E-caderina é um dos mecanismos moleculares relacionados com a disfunção do sistema de adesão célula-célula, facilitando a proliferação e a invasão neoplásica.

11.4.3 RENOVAÇÃO DO EPITÉLIO DO INTESTINO DELGADO

O intestino delgado é o segmento mais longo do tubo digestório e está dividido em três segmentos: duodeno, jejuno e íleo. Sua função está relacionada com a digestão final e a absorção de nutrientes. A mucosa intestinal é revestida por um epitélio cilíndrico simples que se dobra juntamente com a lâmina própria para formar as vilosidades (**Figura 11.9**), as quais se projetam em direção à luz intestinal para ampliar a área de absorção. As glândulas ou criptas intestinais são glândulas tubulosas simples da mucosa, formadas por invaginações do epitélio entre as bases das vilosidades adjacentes. Estas duas regiões do epitélio contêm uma população celular dinâmica e variada, constituída por quatro tipos celulares principais: os enterócitos ou células absorptivas, as células caliciformes, as células enteroendócrinas difusas e as células de Paneth. Em humanos adultos, o *turnover* dos enterócitos e das células caliciformes é de cinco dias, enquanto aquele das células enteroendócrinas e de Paneth, é de aproximadamente 20 dias.



Figura 11.9 – Fotomicrografia da mucosa do intestino delgado, mostrando a vilosidade (seta) e as glândulas ou criptas intestinais. (Modificado de <http://histology.medicine.umich.edu/resources/small-large-intestine-> Acesso em 30/12/2015).

11.4.4 COMPARTIMENTOS PROLIFERATIVOS

No intestino delgado, existem duas populações de células estaminais localizadas em posições na cripta: as primeiras estão entre as células de Paneth, bem na base da cripta, e são células quiescentes (de reserva). Para a regeneração tecidual acontecer, as células lesadas serão substituídas pelas células-tronco que se diferenciam no tipo celular a ser substituído.

Será efetuada pela substituição das células epiteliais lesadas por estas células-tronco. A outra população está alojada na região média da cripta e localizada acima das células de Paneth. Neste modelo, o *turnover* do epitélio intestinal está relacionado com esta população de células-tronco mitoticamente ativas.

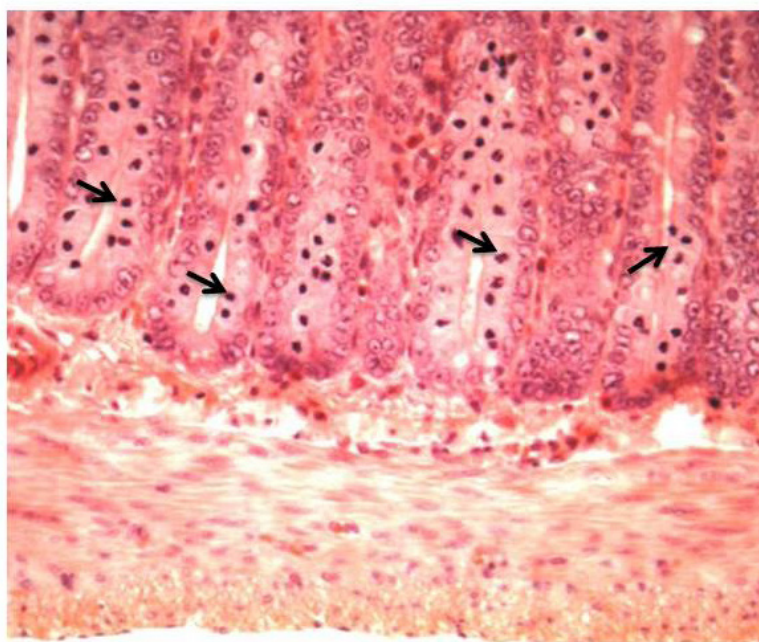


Figura 11.10 – Fotomicrografia destacando o compartimento proliferativo da cripta do intestino delgado. Observar a grande quantidade de mitoses bloqueadas em metáfase (setas). (Imagem cedida pela Profa. Dra. Patrícia Gama - CCB-USP).

O compartimento proliferativo mantém contato com miofibroblastos subepiteliais que ficam dispostos ao redor da base das criptas. Estas células enviam sinais regulatórios para as células-tronco, que auxiliam na manutenção da homeostase do nicho.

As células-tronco mantêm o seu número por meio de divisões assimétricas e, após mitose, originam células progenitoras que se multiplicam rapidamente (Figura 11.10). A localização das células dentro do fluxo contínuo de migração

no eixo cripta/vilo indica sua posição no processo de maturação. Ao chegarem à junção cripta/vilo, estas células se diferenciam nos quatro tipos principais de células do epitélio intestinal: enterócitos, caliciformes e enteroendócrinas, e as células que migram para a base da cripta se diferenciam nas células de Paneth.

A migração em direção ao lúmen pode ser tanto passiva como ativa. Na migração passiva, as células diferenciadas são “empurradas” pela proliferação das células progenitoras e pela perda de células no ápice do vilo. A migração ativa depende de sinais intercelulares e da resposta à sinalização entre as células epiteliais e o mesênquima.

A apoptose é um processo que ocorre espontaneamente no epitélio do intestino delgado e é, em parte, determinado pela posição da célula no vilo. O mecanismo de ativação independe da proteína P53 e tem como objetivo eliminar as células senescentes, mantendo a população de células na unidade cripta/vilo.

11.4.5 RENOVAÇÃO DO EPITÉLIO DO INTESTINO GROSSO

A mucosa do intestino grosso é revestida por epitélio cilíndrico simples que forma um grande número de glândulas tubulares retas, as criptas intestinais. As principais funções do intestino grosso são a reabsorção de eletrólitos e água, bem como a eliminação de alimentos não digeridos e de resíduos do metabolismo. As células mais numerosas são os enterócitos, com função absorptiva, e as células caliciformes, produtoras de muco. Também há, embora em menor número, as células enteroendócrinas. Em humanos, a taxa de renovação das células do epitélio do intestino grosso é de aproximadamente cinco dias e é realizada a partir de células-tronco intestinais localizadas na base das criptas. O terço inferior da glândula constitui o compartimento proliferativo, onde as células progenitoras podem ser alvo de duas a três divisões celulares, antes de migrarem em direção à superfície luminal.

As células-tronco do intestino grosso apresentam um ciclo de divisão celular bastante lento. Elas podem realizar divisões simétricas, quando dão origem a duas células-tronco ou duas células progenitoras, ou divisões assimétricas, originando uma célula-tronco e uma célula progenitora. Acredita-se que o ritmo destas divisões seja responsável pelo equilíbrio populacional e o número de criptas existentes, multiplicadas por meio de um processo descrito como fissurização. Neste se observa a formação de um brotamento lateral da cripta, frequente durante o período de crescimento do cólon, possibilitando sua expansão. No adulto, entretanto, a fissurização pode ser observada na formação de adenomas ou adenocarcinomas. O excesso de células-tronco produzidas por divisão assimétrica pode persistir e seu acúmulo resultar em criptas hiperplásicas. As células excedentes são mais susceptíveis à transformação, o que explica o fato de que o câncer do cólon é muito mais comum do que o câncer de intestino delgado.

A apoptose no compartimento proliferativo do intestino grosso é rara e não é um meio efetivo para a regulação do número de células-tronco. Estas células expressam altos níveis das proteínas antiapoptóticas Bcl-2 e BAX.

Aproximadamente 15% dos tumores malignos do intestino grosso estão relacionados à hereditariedade. As duas doenças mais comuns são a polipose adenomatosa familiar (PAF) e o câncer colorretal hereditário não polipóide (HNPCC, do inglês *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*). A PAF se caracteriza pelo surgimento de milhares de pólipos pré-malignos no intestino grosso em razão de um erro genético. O HNPCC tem como característica não apresentar uma lesão pré-maligna (pólipo), ou seja, surge do tecido normal do intestino.

No câncer colorretal, há duas vias genéticas da carcinogênese: a via de instabilidade cromossômica, que ocorre na PAF, onde o paciente herda uma mutação do gene supressor tumoral APC (polipose adenomatosa colônica), e a via de hipermutabilidade do DNA, que ocorre no HNPCC em que a alteração genética herdada é a inativação de um dos alelos dos genes envolvidos no reparo do DNA (genes hMSH2 e hMLH1). A mutação de outros genes, como os K-ras, DCC, p53, etc., também está envolvida na carcinogênese colorretal.

A perda do gene p53 é crucial para a transformação do adenoma colorretal em carcinoma. Os genes supressores de tumor estão envolvidos no controle de pontos estratégicos da cadeia de eventos que controla o crescimento e a diferenciação celular. Esses genes precisam ter dois alelos alterados para induzir o câncer. A perda de uma cópia do gene decorre de mutação, enquanto a segunda cópia é perdida por deleção do outro alelo. O indivíduo heterozigoto para um gene supressor de tumor não tem neoplasia, mas apresenta risco maior de desenvolver um tumor. O aumento na quantidade da proteína P53 é associado à interrupção do ciclo celular e à ativação da apoptose. Na célula cujo material genético está danificado, a P53 ativa a produção da proteína P21, que interage com o receptor de ciclina dependente de quinases 2 (CDK2), que, por sua vez, estimula a divisão celular. Quando a P21 forma complexos com CDK2, a célula é impedida de avançar para o próximo estágio da divisão celular. Quando mutada, a P53 deixa de ativar a produção de P21, tornando a divisão celular um processo descontrolado e induzindo a formação do tumor.

11.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o uso de técnicas de Biologia Molecular colabora para a compreensão dos mecanismos responsáveis pelo ciclo celular, morte celular e a sua regulação em processos fisiológicos e patológicos. Além disso, o estudo dos processos relacionados com o desenvolvimento e a homeostase tecidual permite o

entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na dinâmica de um tecido e na comunicação intercelular.

Por outro lado, o descobrimento de células-tronco abre novas perspectivas de estudos e o desenvolvimento de novas disciplinas baseadas em Medicina Regenerativa, é descrita como um processo que combina diversas disciplinas com o objetivo de desenvolver tecidos funcionais que regenerem, substituam, ou reparem a função de órgãos e tecidos perdidos por idade, doença, injúrias ou defeitos congênitos. A biologia de células-tronco, Biologia Celular, Biologia Molecular, Terapia Gênica, Engenharia Química, Nanotecnologia e a Engenharia de Tecidos, são algumas das áreas que configuram esse novo paradigma.

Em razão da baixa imunogenicidade e os seus efeitos benéficos na regeneração tecidual, as células-tronco pós-natais são cada vez mais estudadas em um crescente número de aplicações na Medicina Regenerativa, bem como para o tratamento de doenças inflamatórias e imunológicas.

O avanço ocorrido no conhecimento do epitélio gastrointestinal, as células associadas e a organização do tecido, bem como os mecanismos envolvidos na renovação ou *turnover* desse epitélio, permitem a compreensão do funcionamento do tubo digestório. Este conhecimento também auxilia na identificação de alterações nos padrões teciduais que possam caracterizar patologias e, assim, garantir uma terapia mais precoce e efetiva, com melhor prognóstico do caso.

Associada a isso, a identificação dos nichos de células-tronco nos órgãos e estruturas do epitélio do tubo gastrointestinal abre oportunidades de aplicação dos princípios de regeneração tecidual e de Engenharia de Tecidos na busca de substitutos biológicos. Esta ciência multidisciplinar está baseada nos princípios fundamentais que envolvem a identificação de células adequadas, arcabouços e a compreensão dos sinais morfogênicos necessários para estimular essas células para a regeneração do tecido desejado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, B.; BRAY, D.; HOPKIN, K.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; *ET AL.* *Essential Cell Biology*. 2 ed. New York: Garland Science, 2004.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the Cell*. 5 ed. New York: Garland Science, 2007.

ALISON, M. R.; ISLAM, S. Attributes of adult stem cells. *J. Pathol.* 217: 144-60, 2009.

- BRIGNIER, A. C.; GEWIRTZ, A. M. Embryonic and adult stem cell therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125: S336-44, 2010.
- GENESER, F. *Histologia*. 3 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2003.
- KUMMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. *Robbins & Cotran Patologia- bases patológicas das doenças*. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- LODISH, H.; BERK, A.; ZIPURSKY, L.; BALTIMORE, D.; DARNELL, J. *Molecular Cell Biology*. 5 ed. New York: Scientific American Books, 2003.
- MONTGOMERY, R. K.; MULBERG, A. E.; GRAND, R. J. Development of the human gastrointestinal tract: twenty years of progress. *Gastroenterology*. 116: 702-31, 1999.
- NEUMÜLLER, A. R.; KNOBLICH, J. A. Dividing cellular asymmetry: asymmetric cell division and its implications for stem cells and cancer. *Genes Dev.* 23: 2675-99, 2009.
- OGIAS, D.; SÁ, E. R. A.; KASAI, A.; MOISAN, M. P.; ALVARES, E. P.; GAMA, P. Fasting differentially regulates plasma corticosterone-binding globulin, glucocorticoid receptor, and cell cycle in the gastric mucosa of pups and adult rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 298: G117-G125, 2010.
- PINHO, M. S. L. Célula tronco tumoral: novo conceito em carcinogênese colorretal. *Rev. Bras. Coloproct.* 29: 120-4, 2009.
- POTTEN, C. S.; WILSON, J. W.; BOOTH, C. Regulation and significance of apoptosis in the stem cells of the gastrointestinal epithelium. *Stem. Cells.* 15: 82-93, 1997.
- SQUIER, C. A.; KREMER, M. Biology of oral mucosa and esophagus. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 29: 7-15, 2001.
- TARGA, A. C.; SILVA, A. E. Apoptose: implicações na carcinogênese gástrica e sua associação com a *Helicobacter pylori*. *Arq. Ciênc. Saúde.* 12: 37-41, 2005.
- VERSTAPPEN, J.; KATSAROS, C.; TORENSMA, R.; VON DEN HOFF, J. W. A functional model for adult stem cells in epithelial tissues. *Wound Rep. Reg.* 17: 296-305, 2009.

12

CAPÍTULO

HISTOLOGIA DO TUBO DIGESTÓRIO

Luiz Eurico Nasciutti
Marcelo Sampaio Narciso
Ana Valêscia Pinto de Lima
Antoniella Souza Gomes Duarte
Gerly Anne de Castro Brito
Reinaldo Barreto Oriá

12.1 ARQUITETURA GERAL DO TUBO DIGESTÓRIO

O Sistema Digestório, desde a cavidade oral, constitui o **tubo digestório**, formado por quatro segmentos denominados **esôfago**, **estômago**, **intestino delgado** e **intestino grosso**. Estes quatro órgãos possuem características histológicas co-

muns, representadas pelas quatro camadas ou tûnicas concêntricas em suas paredes: a **mucosa**, a **submucosa**, a **muscular** e a **adventícia** ou **serosa** (Figura 12.1). Embora esta organização geral seja uniforme ao longo do tubo, os segmentos apresentam variações estruturais diretamente relacionadas com suas atividades funcionais.

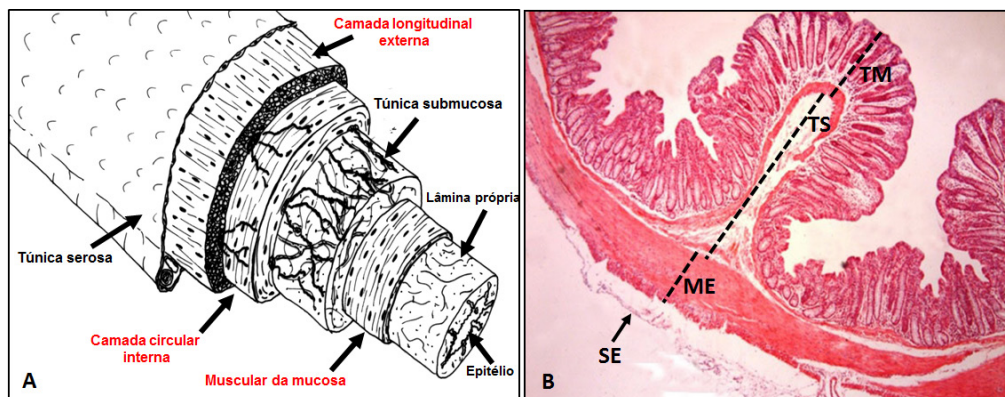


Figura 12.1 – Organiza o histológica geral do tubo digestório. **A.** Desenho esquemático identificando a posi o das t nicas mucosa (epitélio de revestimento, lâmina própria e muscular da mucosa), submucosa, muscular externa (camada circular interna e camada longitudinal externa) e serosa no tubo digestório. **B.** Identifica o das t nicas da imagem A no corte histológico do intestino grosso. Mucosa (TM), submucosa (TS), muscular externa (ME) e serosa (SE). Aumento 40X, colora o HE.

A **mucosa**   constituída por um **epitélio de revestimento**, apoiado sobre uma **lâmina própria** de tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado e por uma camada fina de tecido muscular liso, denominada **muscular da mucosa**. O epitélio de revestimento invagina-se em dire o   lâmina própria e   submucosa, dando origem, respectivamente, às **glândulas mucosas** e **submucosas**. Observa-se também o **ducto colédoco** (ducto biliar comum) e o **ducto pancreático** na parede do duodeno ao nível da ampola hepatopancreática (com seu esfíncter de Oddi), responsáveis pelo transporte das secre es provenientes do fígado e do pâncreas até o lúmen do tubo digestório, respectivamente. Em determinadas regiões, a mucosa e a submucosa formam as dobras gástricas (*rugae* do estômago) e as pregas intestinais (*plicae circularis* do intestino delgado); proje es da mucosa como dedos de luva, as **vilosidades**, são também observadas no intestino delgado. Funcionalmente, as glândulas contribuem para aumentar a capacidade secretora e as vilosidades a capacidade absorptiva do tubo digestório. Como a lâmina própria dos intestinos constitui um importante local de respostas imunes, são encontrados nódulos linfáticos e células imunocompetentes dispersas.

A **submucosa**   formada por tecido conjuntivo denso irregular com gânglios nervosos e numerosos vasos sanguíneos de médio calibre, linfáticos e nervos, que

se ramificam pela mucosa e pela camada muscular. Glândulas estão na submucosa do esôfago e do duodeno.

A **muscular** está organizada em duas camadas de músculo liso. A camada mais interna é formada por células musculares lisas dispostas ao redor do lúmen (camada circular), cuja contração é responsável pela diminuição do diâmetro do lúmen; na camada mais externa, as células musculares se distribuem ao longo do comprimento do tubo (camada longitudinal) e, quando contraídas, reduzem o comprimento do tubo digestório. Na porção superior do esôfago e no esfíncter do ânus, há fibras musculares estriadas esqueléticas.

A **adventícia** é formada de tecido conjuntivo em continuidade com os tecidos adjacentes. Nas regiões do tubo digestório suspensas pelo mesentério, a adventícia é coberta por um epitélio pavimentoso simples (**mesotélio**), formando então a membrana **serosa** ou o **peritônio** visceral.

As principais características diferenciais do padrão mural dos órgãos do trato digestório estão resumidas no **quadro 12.1**.

Quadro 12.1 – Características morfológicas diferenciais entre os órgãos do sistema digestório.

ESTRUTURA	ESÔFAGO	ESTÔMAGO	INTESTINO DELGADO	INTESTINO GROSSO
Epitélio (da mucosa)	Estratificado pavimentoso	Cilíndrico simples secretor	Cilíndrico simples absorvivo e secretor	Cilíndrico simples absorvivo e secretor
Glândulas intra-murais	Na camada submucosa e às vezes na lâmina própria	Camada mucosa	Camada mucosa e submucosa (essa última apenas no duodeno)	Camada mucosa
Muscular externa do órgão	Músculo estriado esquelético e liso	Músculo liso (espessamento no esfíncter pilórico)	Músculo liso	Músculo liso (espessamento nas tênias do cólon)
Outras mudanças anatômicas	Pregas longitudinais transitórias	<i>Rugae</i> (dobras de mucosa e submucosa)	Vilosidades (dobras de mucosa) <i>Plicae circulares</i> (dobra de mucosa e submucosa)	Pregas transversais do reto Apêndices epiloicos Saculações Colunas anais

12.2 ESÔFAGO

O esôfago é um órgão tubular de aproximadamente 25 cm de comprimento, com segmentos que obedecem um trajeto ao longo do pescoço e do tórax, e apresentando uma curta porção (2 a 4 cm) intra-abdominal, logo após a passagem pelo hiato esofágico do diafragma, quando então estabelece sua conexão com o estômago através do orifício denominado de cárdia. O esôfago tem como função principal a condução dos alimentos recém-macerados na cavidade oral pela mastigação até o estômago, onde os eventos de digestão têm continuidade.

A estrutura histológica do esôfago segue o padrão básico de organização em quatro túnicas do tubo gastrointestinal. Deste modo, de dentro para fora, o esôfago é constituído pelas túnicas mucosa, submucosa, muscular e adventícia (sendo esta última substituída por uma serosa – o peritônio – quando o órgão atinge a cavidade abdominal após a sua passagem pelo diafragma) (Figura 12.2).

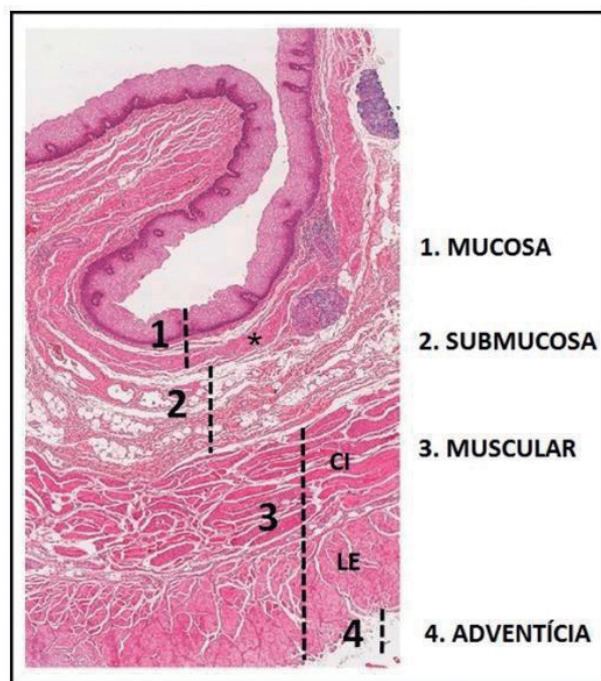


Figura 12.2 – Padrão mural do esôfago. Fotomicrografia do esôfago ao nível cervical, identificando suas túnicas/camadas (mucosa, submucosa, muscular e adventícia). A túnica muscular ainda se subdivide em camada circular interna (CI) e longitudinal externa (LE). O asterisco indica a muscular da mucosa. Aumento 40X, coloração HE.

12.2.1 TÚNICA MUCOSA

A mucosa esofágica é constituída pelos três elementos básicos estruturais na maior parte da mucosa do tubo gastrointestinal, ou seja, um epitélio de revestimento, uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo subjacente, e uma camada muscular da mucosa. O epitélio de revestimento da mucosa esofágica é um típico epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado (Figura 12.3), o qual, a partir de uma camada de células basais cuboides ou cilíndricas, originam-se inúmeras camadas de células de progressivo formato poligonal até que, em atingindo níveis cada vez mais próximos à superfície, estas células tornam-se pavimentosas, mantendo seus núcleos. Tal epitélio, portanto, sofre um típico processo de diferenciação celular a partir de seu estrato basal em direção à superfície, no qual as células vão adquirindo uma quantidade cada vez maior de filamentos de citoqueratinas, no entanto, sem que ocorra a morte das células associada a tal processo de diferenciação celular. Em meio às células epiteliais, também são encontradas células de Langerhans e melanócitos em pequena quantidade, de forma semelhante aos epitélios da cavidade oral e da faringe.

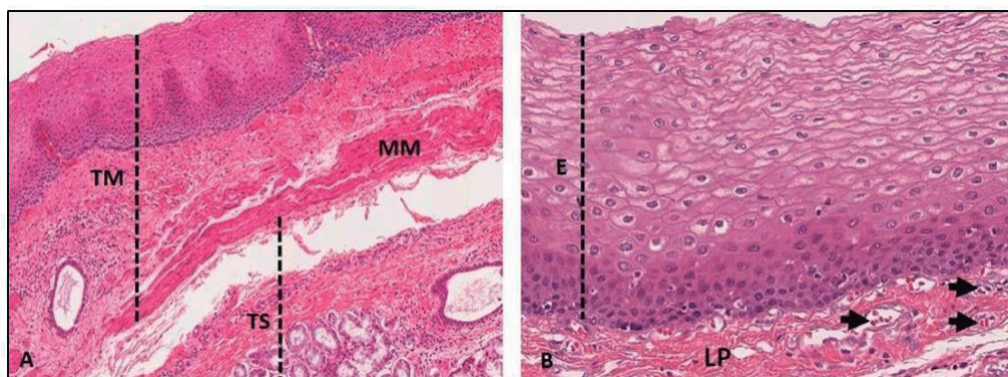


Figura 12.3 – Fotomicrografia do esôfago. **A.** Notar a camada mucosa (TM) que se estende até a muscular da mucosa (MM), que separa a lâmina própria da camada submucosa (TS). **B.** Fotomicrografia da mucosa do esôfago, mostrando o detalhe do epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado (E) e a lâmina própria (LP) de tecido conjuntivo frouxo. As setas indicam pequenos vasos sanguíneos. Aumentos: A – 40X; B – 400X, coloração HE.

Um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado na mucosa esofágica está relacionado à resistência ao atrito que a mucosa deve oferecer aos alimentos de várias texturas que seguem da cavidade oral para o estômago, não obstante o fato de a superfície deste epitélio se apresentar constantemente lubrificada pelas secreções das glândulas esofágicas (ver adiante) e pela saliva deglutida com ou sem os alimentos. Ao final da diferenciação celular, e como resultado da passagem do bolo alimentar, as células achatadas mais superficiais são descamadas e eliminadas no lúmen esofágico. O epitélio estratificado

pavimentoso não queratinizado da mucosa do esôfago humano contrasta com o epitélio da mucosa esofágica de determinados mamíferos, tais como roedores e ruminantes, os quais apresentam um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado – portanto, dotado de uma camada de células queratinizadas na superfície (camada córnea), certamente relacionado à dieta mais grosseira obtida por esses animais. Agressões constantes como fumo, bebidas alcoólicas e quentes a este epitélio podem provocar na espécie humana a formação de uma camada córnea na sua superfície, configurando uma resposta protetora a tais agressões.

Abaixo do epitélio de revestimento, observa-se uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo, bastante vascularizada, com grande quantidade de pequenos vasos sanguíneos da microcirculação e eventuais nódulos linfáticos isolados (Figura 12.3).

Ao longo de sua maior extensão, a lâmina própria da mucosa esofágica não apresenta glândulas imersas no tecido conjuntivo. No início e no final do esôfago, no entanto, ou seja, nos terços cranial e caudal do órgão, podem ocorrer pequenas glândulas tubulosas mucosas, com porções secretoras e ductos revestidos por células cilíndricas secretoras de glicoproteínas. As porções secretoras são enoveladas e os ductos desembocam na superfície da mucosa esofágica. Estas glândulas são bastante semelhantes àquelas encontradas na primeira região de mucosa do estômago (região cárdica); em função desse aspecto, tais glândulas são referidas como glândulas cárdicas. Estas glândulas estão sujeitas a uma enorme variação, podendo inclusive não estar ausentes destas regiões. Alguns autores consideram que as glândulas cárdicas da mucosa esofágica são locais que tenham certa predisposição ao desenvolvimento de cistos, úlceras, ou carcinomas no esôfago. Em seguida à lâmina própria, observa-se uma camada de fibras musculares lisas, caracterizada como o estrato muscular da mucosa.

Esta camada de músculo liso se inicia na transição anatômica entre a faringe e o esôfago, assumindo gradativamente uma espessura maior em direção ao estômago. Mamíferos que apresentam musculatura estriada esquelética na túnica muscular do esôfago (ver adiante) não apresentam uma camada muscular da mucosa na maior parte de sua extensão; tal camada surge ao final do terço distal, continuando com a camada muscular da mucosa do estômago.

12.2.2 TÚNICA SUBMUCOSA

A submucosa do esôfago é constituída por um típico tecido conjuntivo frouxo, geralmente mais fibroso do que o tecido conjuntivo da lâmina própria, inclusive com grande quantidade de fibras do sistema elástico, o que proporciona

uma grande elasticidade ao órgão. Há nela muitos vasos sanguíneos, ocasionais nódulos linfóides isolados e agregados de porções secretoras ramificadas, mucosas (“ácinos mucosos”; na verdade, túbulos mucosos) que formam as chamadas glândulas esofágicas (**Figura 12.4**).

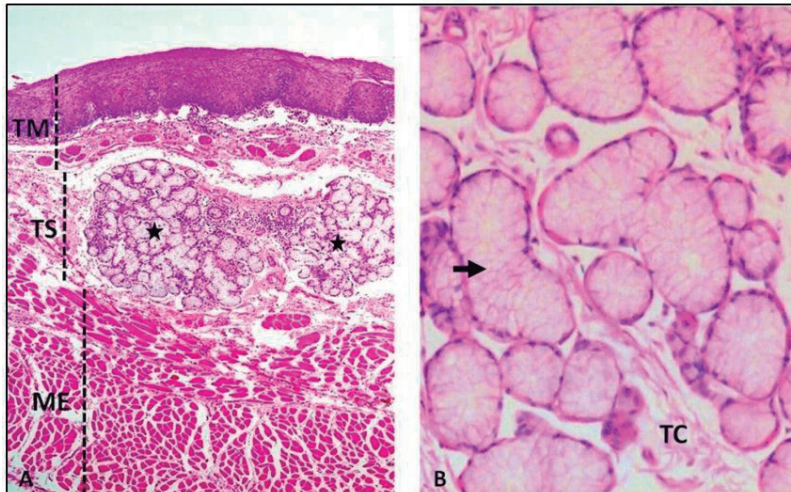


Figura 12.4 – Padrão mural do esôfago ao nível cervical. **A.** Na camada submucosa (TS) ocorrem glândulas mucosas (asterisco). A muscular externa é de músculo estriado esquelético. **B.** Túbulos mucosos (seta) das glândulas esofágicas imersos no tecido conjuntivo da submucosa (TC). Notar as células secretoras mucosas com citoplasma pouco corado e o núcleo no polo basal. TM= túnica mucosa; TS: túnica submucosa; ME: muscular externa do órgão. Aumento: A – 40X; B – 400X, coloração HE.

Estas glândulas são abundantes principalmente nos terços cranial e distal do esôfago, porém, podendo estar em quantidades variáveis ao longo de toda a submucosa. Seus ductos se apresentam revestidos por um epitélio dotado de poucas camadas de células cubóides, atravessando a camada muscular da mucosa, desembocando na superfície do epitélio da mucosa. As glândulas esofágicas são responsáveis em grande parte pela lubrificação da mucosa esofágica, possibilitando a diminuição do atrito entre a mucosa e o alimento a caminho do estômago. A submucosa também contém pequenos gânglios do sistema nervoso autônomo, os quais constituem o plexo submucoso ou de Meissner (**Figura 12.5**). As abundantes veias na submucosa do esôfago tornam o órgão propenso ao desenvolvimento de varizes esofágicas, as quais se caracterizam como veias dilatadas em função de um aumento de pressão sanguínea no sistema porta venoso do fígado, muito frequentemente em consequência de lesões de caráter fibrótico no órgão (cirrose hepática).

12.2.3 TÚNICA MUSCULAR

A túnica muscular do esôfago apresenta as duas típicas camadas de trajeto característico no trato digestório: uma camada interna, com fibras musculares em trajeto circular, e uma camada externa, com fibras musculares em trajeto longitudinal. Dependendo da região do esôfago, o qual, no entanto, sob o ponto de vista histológico, pode ser dividido em três terços de acordo com o tipo de tecido muscular na túnica muscular, observa-se uma característica histológica diferencial. O terço cervical, o qual é contínuo com a estrutura da faringe, localizado cranialmente, apresenta sua túnica muscular constituída exclusivamente por tecido muscular estriado esquelético em ambas as camadas. O terço médio do esôfago é o local onde começam a aparecer fibras musculares lisas na túnica muscular, ocorrendo uma mistura de fibras musculares lisas e estriadas esqueléticas em ambas as camadas da túnica muscular (**Figura 12.5**).

Progressivamente, o tecido muscular liso torna-se predominante e finalmente exclusivo na túnica muscular do terço caudal do esôfago, a qual se continua com a túnica muscular do estômago. Entre as duas camadas de músculo liso no terço distal do esôfago (e em parte do terço médio, onde também existem fibras musculares lisas), são observados gânglios do sistema nervoso autônomo, pertencentes ao plexo mioentérico ou de Auerbach. Alguns mamíferos (por ex., cão, ruminantes, entre outros) não apresentam musculatura lisa na túnica muscular do esôfago; toda a túnica muscular é constituída por duas camadas de tecido muscular estriado esquelético, desde o final da faringe até o terço caudal do esôfago, quando então se observa uma transição da musculatura esquelética para a musculatura lisa, predominante na túnica muscular a desde o estômago.

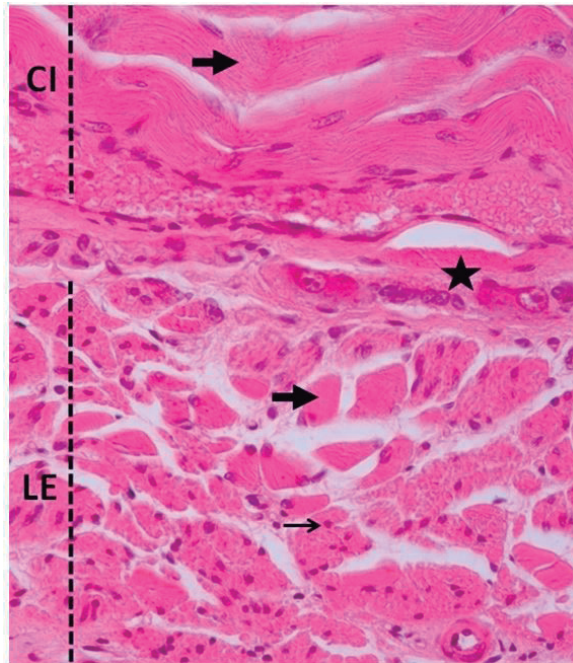


Figura 12.5 – Detalhe da túnica muscular do esôfago ao nível médio, mostrando a camada circular interna (CI) somente com fibras musculares esqueléticas (seta) em corte longitudinal e camada longitudinal externa (LE) com fibras musculares esqueléticas (seta) e grupos de fibras musculares lisas (seta fina) em cortes transversais. Notar corpos celulares de neurônios do plexo mioentérico (asterisco). Aumento: 400X, coloração HE.

12.2.4 TÚNICA ADVENTÍCIA/TÚNICA SEROSA

A maior parte do esôfago é recoberta externamente por uma camada de tecido conjuntivo frouxo fibroelástico, caracterizada como sua túnica adventícia. A túnica adventícia do esôfago recobre essencialmente as porções cervical e torácica do órgão, sendo inclusive compartilhada por órgãos adjacentes (principalmente a traqueia, situada ventralmente ao esôfago). Após sua passagem pelo hiato esofágico do diafragma, o esôfago recebe externamente uma reflexão do peritônio, o qual assim constitui uma túnica serosa para o seu segmento intra-abdominal.

A região de transição entre a porção distal do esôfago e o estômago é denominada de cárdia. Nesta região aumentam as glândulas produtoras de muco em virtude da possibilidade do refluxo do suco gástrico ácido em direção ao lúmen do esôfago. O muco é um importante protetor do epitélio contra a ação lesiva da acidez gástrica. As glândulas estão tanto na parede do estômago quanto nas túnicas mucosa e submucosa da parede do esôfago (Figura 12.6).

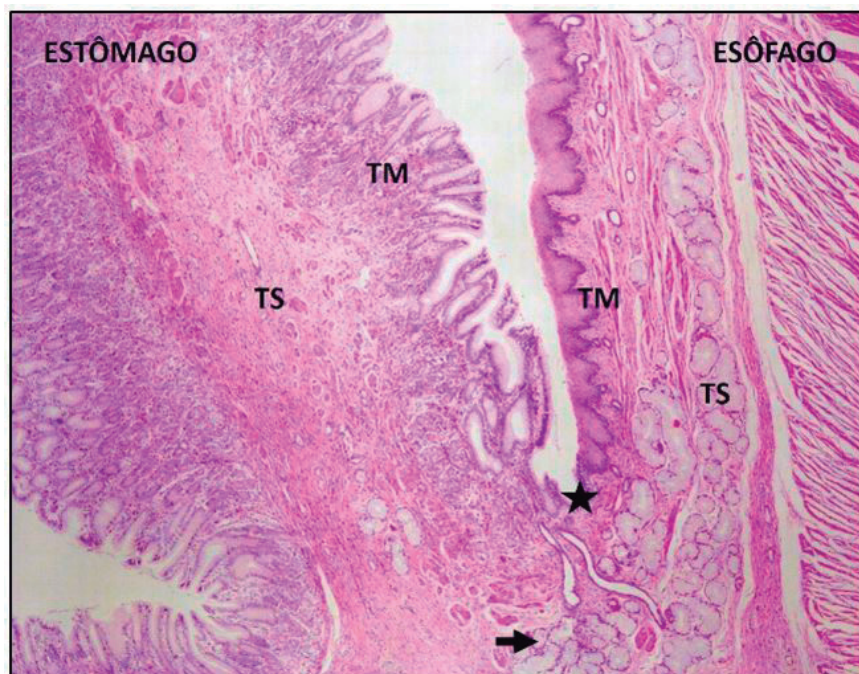


Figura 12.6 – Transição esôfago-gástrica. Fotomicrografia mostrando a porção distal do esôfago e a região da cárdia do estômago. Notar a região de transição entre os dois órgãos (asterisco) e a mudança abrupta do epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado do esôfago para o cilíndrico simples do estômago. Notar as túnicas mucosa (TM) e submucosa (TS) dos dois órgãos e as glândulas mucosas da cárdia (seta). Aumento 40X, coloração HE.

12.3 ESTÔMAGO

O estômago é o órgão que recebe em seu lúmen o bolo alimentar semissólido proveniente do esôfago. Apresenta rugas ou pregas internas em direção ao lúmen que podem se distender à medida em que o bolo alimentar se acumula em seu interior. Grande quantidade de glândulas gástricas em sua parede é responsável pela digestão química do bolo alimentar que é misturado às secreções enzimáticas pela ação da contração de sua espessa musculatura. Ao final desse processo, um **quimo** ácido é liberado gradativamente para o lúmen do duodeno. Além da digestão química e mecânica, o estômago apresenta ainda um baixo poder de absorção de água e eletrólitos. Anatomicamente, é dividido em cárdia, corpo, fundo e piloro (**Figura 12.7**), onde o corpo e o fundo são semelhantes histologicamente. A sua parede segue o padrão mural do tubo digestório, sendo dividido em mucosa, submucosa, muscular e serosa, mas com características histológicas próprias que permitem ao órgão assumir suas determinadas funções.

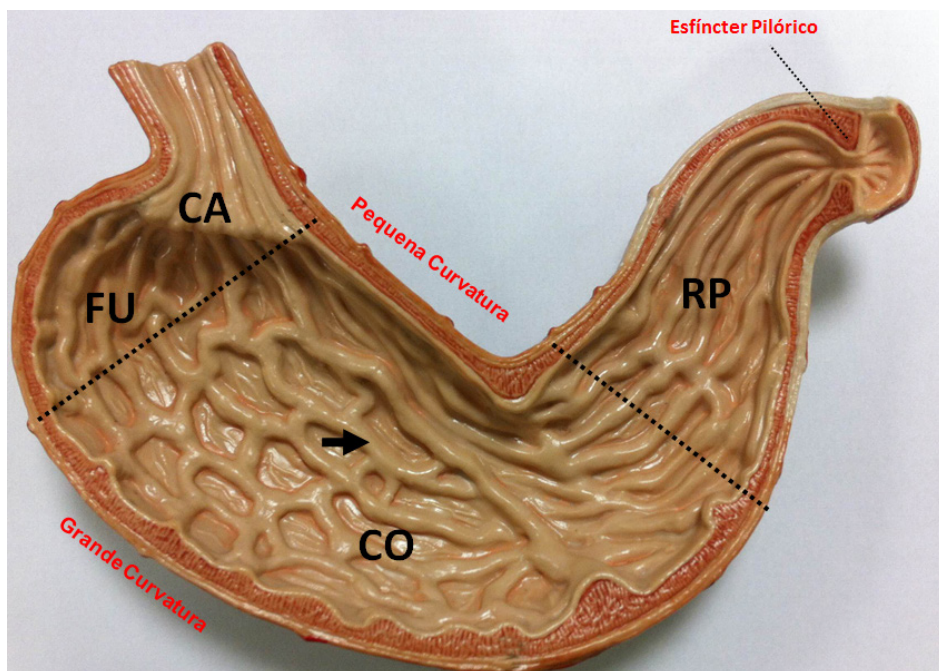


Figura 12.7 – Regiões anatômicas do estômago. Modelo sintético aberto longitudinalmente, mostrando marcos anatômicos do estômago, como a cárdia (CA), fundo (FU), corpo (CO) e região pilórica (RP). A cárdia é a continuação do esôfago abdominal (esfincter esofágico inferior) e o piloro se abre para o lúmen do duodeno. Notar dobras longitudinais (seta) que representam as rugas do estômago.

13.3.1 TÚNICA MUCOSA

A mucosa do estômago apresenta uma superfície levemente irregular revestida por um epitélio cilíndrico simples secretório, que se invagina em direção à lâmina própria e forma inúmeras glândulas gástricas tubulares ramificadas. A irregularidade da superfície decorre da abertura de invaginações epiteliais, as fossetas (também chamadas de fovéolas ou criptas) gástricas, onde são lançadas as secreções das glândulas gástricas, que então alcançam o lúmen do estômago. A fosseta também é revestida pelo epitélio cilíndrico simples. A combinação da fosseta com glândula gástrica é chamada unidade gástrica. A camada muscular da mucosa, composta por músculo liso, está logo após as glândulas gástricas (Figura 12.8).

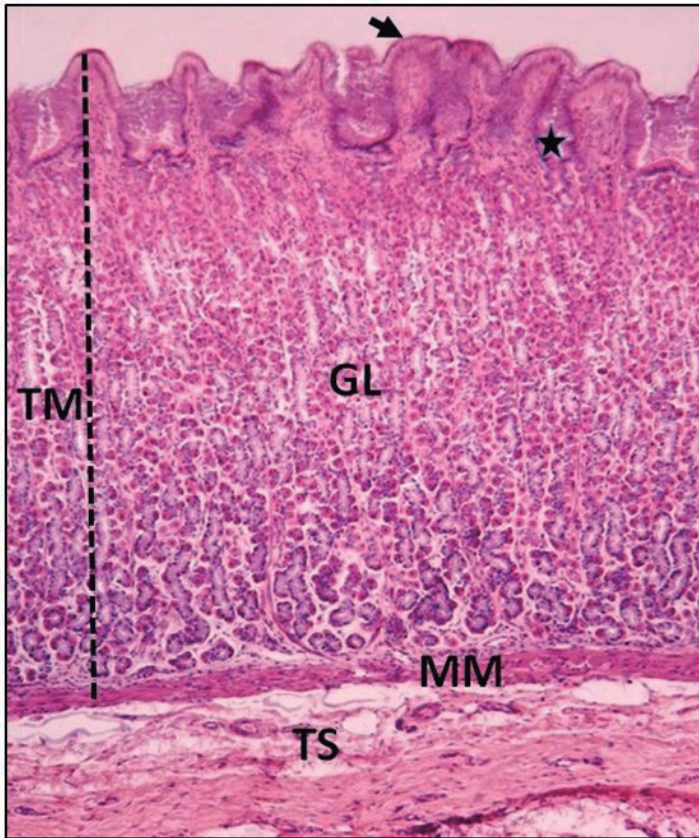


Figura 12.8 – Fotomicrografia mostrando a túnica mucosa (TM) com o epitélio de revestimento (seta) e fosseta gástrica (asterisco) e a túnica submucosa (TS) da região fúndica do estômago. Notar a grande quantidade de glândulas gástricas (GL) preenchendo a lâmina própria da mucosa. MM= muscular da mucosa. Aumento 40X, coloração HE.

As células epiteliais cilíndricas do epitélio de revestimento e das fossetas produzem mucina e também uma elevada concentração de bicarbonato liberados na interface das células com o lúmen, criando uma barreira mucosa com pH alcalino que protege o epitélio, mas também toda a camada mucosa, contra a ação corrosiva das enzimas e do meio ácido do lúmen (Figura 12.9).

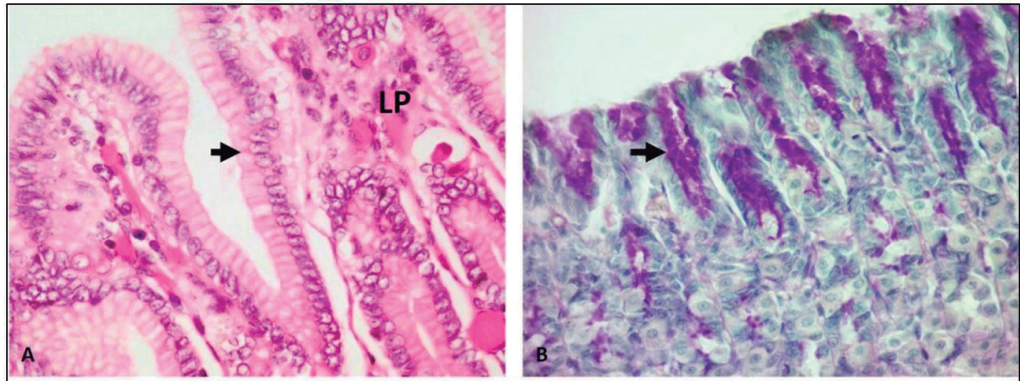


Figura 12.9 – Microfotografias da túnica mucosa do estômago. **A.** As células epiteliais produtoras de muco da cripta/fosseta (seta) são contínuas com o epitélio de revestimento. Há lâmina própria (LP) de tecido conjuntivo frouxo. **B.** Reação pelo método do ácido periódico de Schiff (PAS) nas criptas gástricas. **A.** Aumentos: A – 100X e B – 400X, colorações: A – HE e B – PAS/Hematoxilina.

As glândulas gástricas estão imersas no tecido conjuntivo frouxo da lâmina própria e são formadas por tipos celulares, apresentando uma maior variedade celular as glândulas das regiões do corpo e fundo do estômago, em relação às glândulas da região da cárdia e do piloro. As glândulas gástricas tubulares também podem ser divididas em regiões como o **istmo** (próximo à fosseta gástrica), **colo** (corpo da glândula) e **base** (próximo à muscular da mucosa) (Figura 12.10).

As glândulas das regiões corpo-fúndicas apresentam cinco tipos de células: mucosas do colo, células-fonte, parietais ou oxínticas, principais ou zimogênicas e células enteroendócrinas. As células se distribuem nas regiões das glândulas da seguinte maneira: istmo – células-fonte e parietais; colo – mucosas do colo, células-fonte, parietais e enteroendócrinas; base – parietais, principais e enteroendócrinas.

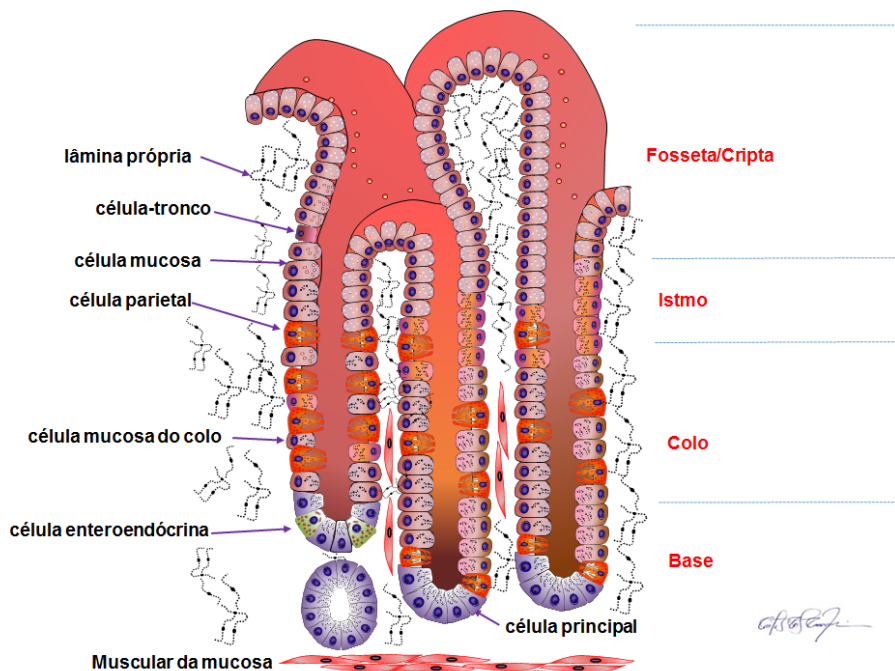


Figura 12.10 – Desenho esquemático representando uma glândula tubular corpo-fúndica com a distribuição das células nas regiões da glândula: **istmo**, **colo** e **base**. Notar célula-tronco no ápice do istmo. Essas células se dividem e as células progenitoras migram ascendentemente para a fosseta ou de forma descendente para o resto da glândula gástrica.

As células mucosas do colo apresentam formato irregular com núcleos na base e grânulos de secreção no ápice celular. São difíceis de identificar em cortes corados com HE. Contribuem com a produção de mucinas para a barreira mucosa protetora da túnica mucosa juntamente com as células mucosas superficiais.

As células-fonte são colunares baixas e com núcleos na posição basal, difíceis de serem visualizadas em lâminas coradas com HE. São mitoticamente ativas e comprometidas com as várias linhagens de células que formam o epitélio das fossetas gástricas e da própria glândula, podendo se diferenciar e repovoar o epitélio de revestimento e glandular gástrico. Elas se situam no istmo da glândula gástrica, logo abaixo da fosseta.

As células principais apresentam a região basal do citoplasma contendo grande quantidade de retículo endoplasmático rugoso, o que determina a sua basofilia citoplasmática (**Figura 12.11**). O núcleo esférico também está no polo basal. Os grânulos de secreção apicais preenchidos pela pró-enzima pepsinogênio são liberados no lúmen da glândula e convertidos em pepsina no meio ácido do lúmen. A pepsina é capaz de digerir grande parte das proteínas do bolo alimentar, continuando a digestão de proteínas iniciada na cavidade oral pela amilase salivar.

As células parietais são arredondadas ou com uma aparência piramidal e com o núcleo em posição central em um citoplasma acidofílico nas lâminas coradas em HE (Figura 12.11). Apresentam características peculiares observáveis em microscopia eletrônica como uma grande quantidade de mitocôndrias que chega a ocupar 40% do citoplasma, causando a acidofilia citoplasmática, canalículos intracelulares revestidos por microvilosidades, que são profundas invaginações da superfície apical da célula e um sistema tubulovesicular próximo aos canalículos intracelulares. Na célula parietal em repouso, sempre que a quantidade de microvilosidades nos canalículos aumenta, reduz-se o sistema de membrana tubulovesicular. Todo esse aparato citoplasmático propicia a produção de ácido hidrocloreídrico, que é liberado no lúmen e contribui para a formação do meio ácido. O ambiente ácido propicia a conversão do pepsinogênio em pepsina. Células parietais em atividade produzem ácido carbônico (H_2CO_3) oriundo de CO_2 e água, sob a ação da enzima anidrase carbônica. O ácido carbônico dissocia-se em um íon bicarbonato (HCO_3^-) e um próton H^+ que é bombeado para o lúmen do estômago. A célula também transporta KCl para o lúmen e o Cl^- se associa ao H^+ para a formação do HCl . Durante a atividade de secreção, a quantidade de microvilosidades nos canalículos aumenta utilizando as membranas do sistema tubulovesicular, que contém bombas de prótons para o bombeamento ativo dos íons H^+ para fora da célula. As células parietais também produzem o fator intrínseco que se ligará à vitamina B_{12} , para que ela seja absorvida no intestino delgado, ao nível do íleo.

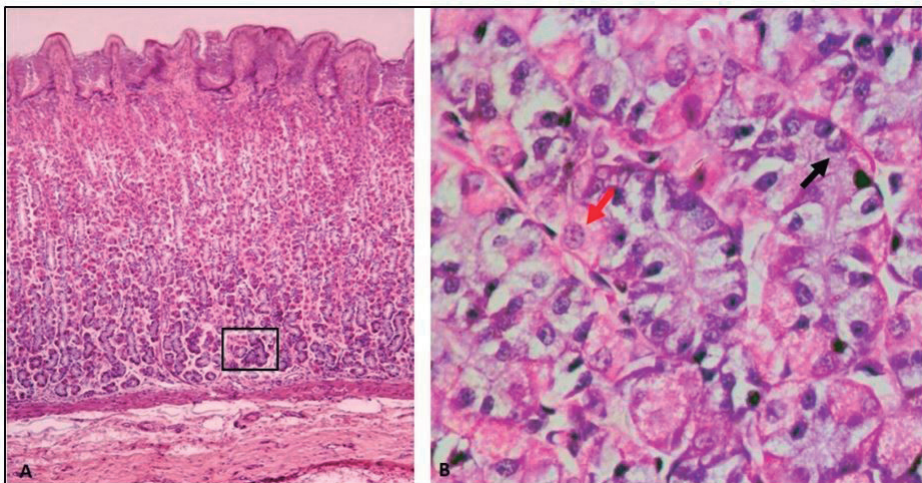


Figura 12.11 – Glândulas corpopúndicas. **A.** Fotomicrografia da região da base (B) da glândula gástrica mostrada em maior aumento na imagem. **B.** Célula parietal acidófila (seta vermelha) e a célula principal basófila (seta escura), essa última mais comum na região da base da glândula gástrica. Aumento A – 40X; B – 600X, coloração HE.

As células enteroendócrinas são pequenas e com grânulos secretórios dispersos pelo citoplasma claro, dificultando a sua identificação entre as células das glândulas gástricas. Produzem vários hormônios, principalmente a gastrina que estimula as células parietais na secreção do ácido gástrico.

As glândulas da região cárdica e pilórica mostram uma diversidade celular menor com predominância de células mucosas e somente algumas enteroendócrinas.

A lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo é escassa e pode ser visualizada entre as glândulas gástricas. Fibras reticulares e colágenas predominam na matriz. Em relação aos constituintes celulares, podemos encontrar fibroblastos, plasmócitos, mastócitos e células do sistema imune. A muscular da mucosa é constituída por músculo liso e se organiza em duas camadas delgadas e helicoidais. Algumas fibras musculares lisas podem invadir a lâmina própria e sua contração auxilia na saída da secreção pelas glândulas.

12.3.2 TÚNICA SUBMUCOSA

A camada submucosa é formada por tecido conjuntivo denso não-modelado com abundância de fibras colágenas e elásticas na matriz e predominância de fibroblastos e fibrócitos. Ainda podem ser visualizados dispersos por essa camada vasos sanguíneos, linfáticos. Gânglios do sistema nervoso entérico formam plexos ao longo do trato intestinal até o esfíncter anal interno, mas isso não é aparente no estômago e esôfago.

12.3.3 TÚNICA MUSCULAR DO ÓRGÃO

A musculatura segue o padrão para o tubo digestório com musculatura lisa organizada em duas camadas: circular interna e longitudinal externa, podendo ocorrer terceira camada que se apresenta com fibras musculares oblíquas em uma posição mais interna do que a circular. A musculatura é responsável pela mistura do bolo alimentar com o suco gástrico e pela liberação do quimo em direção ao duodeno. Entre as camadas circular e longitudinal se encontram corpos celulares de neurônios organizados em vários gânglios nervosos. O conjunto dos gânglios se denomina de plexo nervoso mioentérico ou de Auerbach. Este plexo controla a contração da própria musculatura (Figura 12.12).

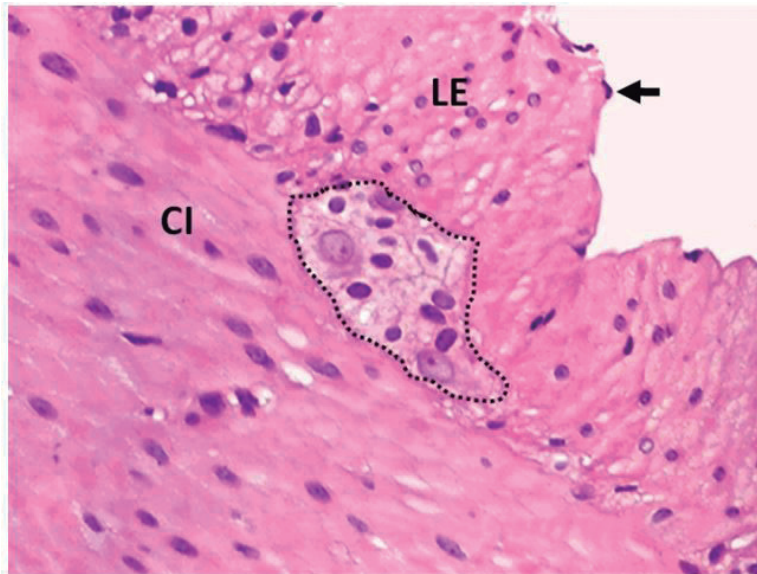


Figura 12.12 – Túnica muscular do estômago. **A.** Fotomicrografia da túnica muscular com as suas subdivisões em camada circular interna (CI) e longitudinal externa (LE). O gânglio nervoso (dentro do pontilhado) do plexo mioentérico está entre as duas subcamadas de músculo liso. O mesotélio da túnica serosa é indicado pela seta. Aumento 400X, coloração HE.

12.3.4 TÚNICA SEROSA

O estômago é um órgão de posição intraperitoneal, sendo recoberto por uma delgada serosa constituída por um tecido conjuntivo e um mesotélio classificado como epitélio simples pavimentoso.

Aplicação clínica

A anemia perniciosa sucede em decorrência de uma resposta autoimune às células parietais. Essas células secretam HCL e produzem o fator antianêmico intrínseco, que é importante para a absorção de vitamina B₁₂ no íleo. A destruição das células parietais pelo processo imune-inflamatório leva a deficiência de vitamina B₁₂, essencial no processo de eritropoiese, gerando assim uma anemia megaloblástica, com hemácias grandes.

12.4 TRATO INTESTINAL

12.4.1 INTESTINO DELGADO

O intestino delgado é o órgão digestório no qual ocorre a continuação da digestão dos componentes advindos do estômago, os quais, sendo devidamente

fragmentados por ação enzimática, são absorvidos e veiculados à circulação sanguínea ou linfática. Para que ocorra um eficiente processo de absorção, é necessária uma grande área de superfície; para tanto, o intestino delgado se apresenta como um longo órgão, atingindo cerca de 4-7 m de comprimento, dotado ainda de uma série de especializações que contribuem para o aumento da sua superfície de absorção de tipos de nutrientes. O intestino delgado é subdividido em três segmentos, a saber: (a) o duodeno, sua primeira e menor porção, formado por uma alça em formato de letra C medindo cerca de 25 cm de comprimento e de localização predominantemente retroperitoneal; (b) o jejuno, que se continua a partir da extremidade final do duodeno, e que constitui a maior parte do intestino delgado, formado por várias alças livremente móveis e suspensas em meio à cavidade abdominal por meio de extensas pregas de peritônio que constituem o mesentério, o qual se insere na região dorsal da parede abdominal; e (c) o íleo, representando a porção final do intestino delgado, também apresentando alças suspensas como as do jejuno, mas em menor quantidade, e que desemboca no início do intestino grosso através de um orifício, denominado óstio ileal.

Como os demais segmentos do trato digestório, o intestino delgado apresenta as típicas quatro túnicas estruturais em sua parede: mucosa, submucosa, muscular e serosa. A **mucosa** apresenta as principais características histológicas relacionadas aos eventos de absorção. A **submucosa** é tipicamente formada por tecido conjuntivo frouxo (**Figura 12.13**), apresentando os tipos celulares clássicos deste tecido (fibroblastos, macrófagos, plasmócitos, entre outros). A população de linfócitos é particularmente abundante, em função da ocorrência frequente de tecido linfoide sob a forma de folículos linfoides isolados ou em grupos (no caso específico das placas de Peyer do íleo, a serem descritas adiante) e de tecido linfoide denso e difuso. A maior parte da submucosa do intestino delgado é destituída de glândulas na submucosa; no entanto, glândulas mucosas são encontradas na submucosa do duodeno (glândulas de Brunner), especialmente em seu terço proximal, o que inclusive representa uma característica distinta deste segmento do intestino delgado em relação ao jejuno e ao íleo. Na submucosa do intestino delgado são encontrados pequenos gânglios do sistema nervoso autônomo, os quais constituem o plexo submucoso ou plexo de Meissner, também presente em outros segmentos anteriores do trato digestório. O plexo de Meissner é responsável pelo controle das funções das estruturas da mucosa do intestino delgado.

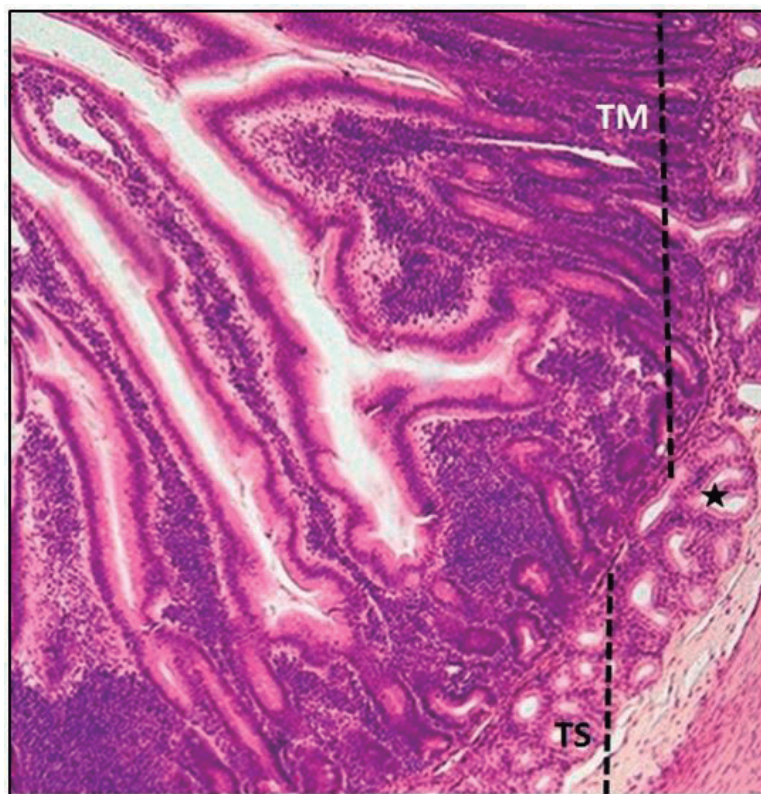


Figura 12.13 – Fotomicrografia do intestino delgado ao nível do duodeno. Notar a presença de vilosidades altas. TM= túnica mucosa e TS= túnica submucosa. Glândulas de Brunner são vistas na submucosa (asterisco). Aumento 4X, coloração HE.

A **túnica muscular** do intestino delgado apresenta duas camadas de fibras musculares lisas em diferentes orientações (**Figura 12.14**). A camada circular interna é composta por fibras musculares lisas dispostas em trajeto circunferencial, sendo responsável pelo estreitamento e alargamento do tubo intestinal, enquanto a camada longitudinal externa apresenta fibras musculares lisas em disposição paralela ao longo eixo do tubo intestinal, sendo responsável pelo alongamento e encurtamento do intestino delgado. Estes movimentos constituem o peristaltismo do tubo intestinal, responsável pelo deslocamento do bolo alimentar ao longo do lúmen intestinal e por promover o contato mais intenso dos componentes luminiais destinados a serem absorvidos com o epitélio de revestimento da mucosa intestinal. O peristaltismo intestinal é controlado essencialmente por pequenos gânglios do sistema nervoso autônomo, disseminados entre as camadas circular interna e longitudinal externa da túnica muscular; tais gânglios formam o plexo mioentérico ou plexo de Auerbach.

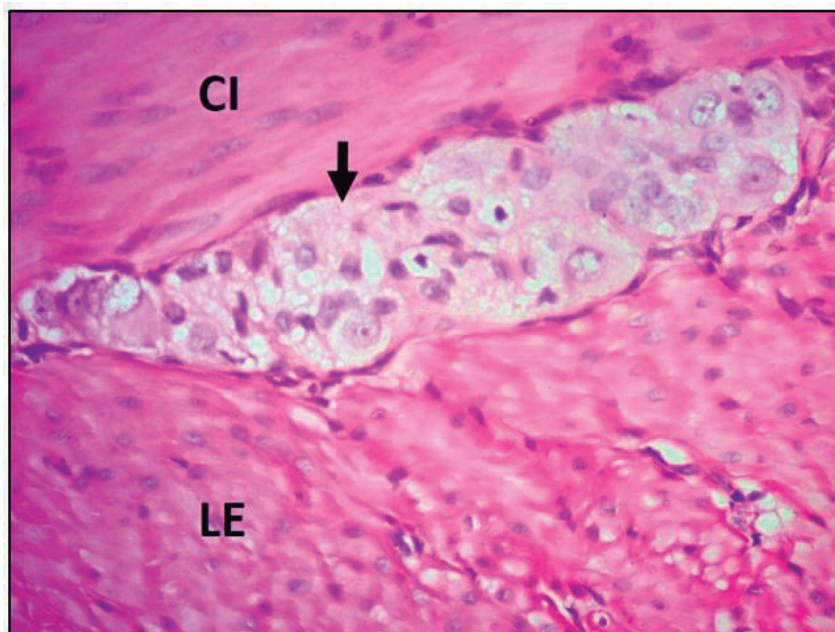


Figura 12.14 – Camada muscular externa do intestino delgado. A. Fotomicrografia de um corte transversal do jejuno, mostrando detalhe da túnica muscular subdividida em camada muscular circular interna (CI) e longitudinal externa (LE) de músculo liso. O gânglio nervoso do plexo mioentérico é indicado pela seta. Aumento 400X, coloração HE.

Externamente à túnica muscular, o intestino delgado é recoberto pelo peritônio visceral em sua maior parte (a exceção é o duodeno, pelo fato de ser predominantemente retroperitoneal). O peritônio visceral constitui a **serosa** do intestino delgado, formado por um delicado tecido conjuntivo frouxo recoberto por um epitélio simples pavimentoso, o mesotélio.

A **mucosa** do intestino delgado revela uma variedade de estruturas que aumenta a eficiência dos processos de absorção. A mais evidente delas, observada ao macroscópio, é representada pelas pregas circulares (*plicae circularis*), ou válvulas de Kerckring, projeções permanentes formadas pela elevação da mucosa e submucosa do intestino delgado em direção ao lúmen e acompanhadas pela mucosa. As pregas circulares se apresentam como dobras em formato de meia-lua, ausentes do duodeno, porém visíveis a partir de cerca de 5 cm distalmente ao piloro, tornando-se bastante evidentes ao longo de todo o jejuno, e diminuindo de tamanho e quantidade até a região média do íleo, quando então raramente existem.

As estruturas mais proeminentes e características da mucosa do intestino delgado são as vilosidades ou vilos intestinais (**Figura 12.15**). Estas estruturas são projeções alongadas da lâmina própria, em direção ao lúmen intestinal, formadas por um eixo de tecido conjuntivo frouxo e revestidas por um epitélio simples

cilíndrico dotado predominantemente de células cilíndricas responsáveis pelos processos de absorção de nutrientes (denominadas de células absortivas ou enterócitos), além de células caliciformes, secretoras de glicoproteínas que constituem o muco que lubrifica e umidifica a superfície da mucosa intestinal. Este epitélio de revestimento das vilosidades é genericamente referido como um epitélio simples cilíndrico com células caliciformes e planura estriada; esta última referência remete aos microvilos abundantes na membrana plasmática do domínio apical das células absortivas, os quais são muito pequenos para serem visualizados a microscopia óptica, mas que, no entanto, de tão abundantes, formam uma delgada faixa mais intensamente corada (mesmo em colorações de rotina) vista ao M.O., acompanhando a superfície do epitélio intestinal. Como os enterócitos são as principais células relacionadas à função mais imediata do intestino delgado – a absorção – elas serão descritas em detalhe mais adiante.

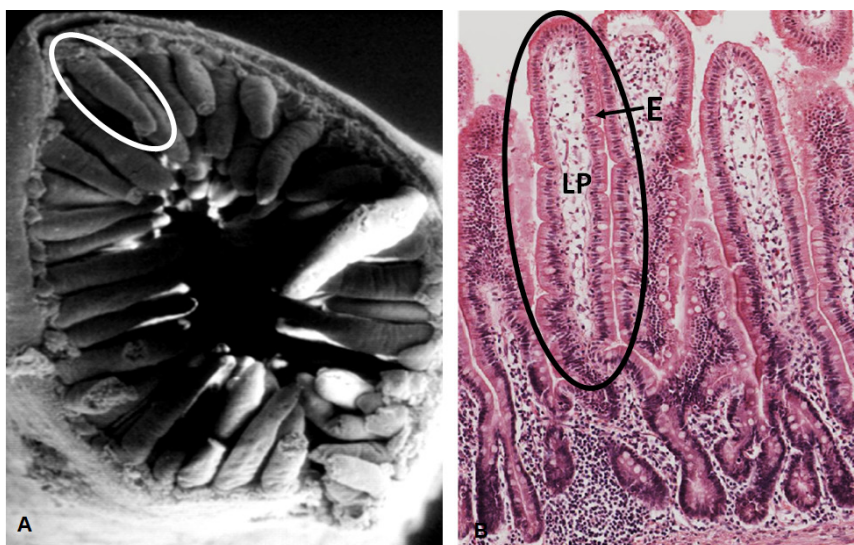


Figura 12.15 – Vilosidades intestinais. **A.** Ultramicrografia de varredura de uma alça intestinal com várias vilosidades (uma delas circundada) se projetando para o lúmen intestinal. **B.** Fotomicrografia do intestino delgado com uma das vilosidades circundada. E= epitélio de revestimento. LP=lâmina própria. A lâmina própria também está presente nas criptas. Aumento: A - 100X; B - 100X, coloração HE.

O eixo de tecido conjuntivo frouxo das vilosidades intestinais apresenta uma grande quantidade de células de defesa, tais como linfócitos T e B, plasmócitos, mastócitos e macrófagos, além de típicos fibroblastos. Em meio às células conjuntivas, são observados delicados feixes de fibras musculares lisas, os quais são provenientes da camada muscular da mucosa do intestino delgado. Estes feixes de fibras musculares são considerados como constituintes do músculo de Brucke, que, ao se

contraírem, movimentam as vilosidades intestinais, colocando-as em maior contato com o material luminal destinado a ser processado e/ou absorvido e, portanto, conferindo motilidade às vilosidades, independentemente do restante da parede intestinal. Além disso, no eixo das vilosidades intestinais, há grande quantidade de capilares fenestrados, envolvidos essencialmente no recolhimento de aminoácidos e sacarídeos liberados pelos enterócitos após o processamento enzimático e a absorção de peptídeos e carboidratos, e geralmente observa-se um vaso linfático de luz ampla e delgado endotélio, caracterizado como quilífero central, para o qual são destinados os lipídios absorvidos previamente pelos enterócitos.

Abaixo do nível das vilosidades intestinais, a lâmina própria da mucosa do intestino delgado é grandemente ocupada por inúmeras glândulas tubulosas simples, que representam invaginações do epitélio de revestimento superficial para o tecido conjuntivo frouxo da lâmina própria. Tais estruturas são denominadas de glândulas de Lieberkühn, ou criptas de Lieberkühn, ou simplesmente, glândulas intestinais (Figura 12.16). As criptas de Lieberkühn desembocam na superfície da mucosa intestinal, em meio às vilosidades intestinais. Estas glândulas são formadas por tipos celulares, além das típicas células absorptivas e células caliciformes, encontradas no epitélio superficial. Entre os tipos celulares especiais, encontram-se as células-tronco do epitélio intestinal, as células oligomucosas, as células de Paneth e as células enteroendócrinas (componentes do sistema neuroendócrino difuso).



Figura 12.16 – **A.** Fotomicrografia da mucosa do intestino delgado. Notar a glândula intestinal (circundada) em continuidade com o epitélio de revestimento cilíndrico simples. **B.** Detalhe da vilosidade intestinal. Notar o epitélio cilíndrico simples (E) e fibras musculares lisas na lâmina própria (LP). Essas fibras musculares constituem o músculo de Brucke (seta). Aumentos: A – 40X; B – 400X, coloração HE.

As células-tronco do epitélio intestinal, situadas na base das criptas de Lieberkühn, são as células indiferenciadas responsáveis pela renovação de todo o epitélio intestinal (incluindo o epitélio superficial e o das criptas). Algumas dessas células-tronco têm um marcador *Lgr-5* (*leucine-rich repeat con-taining G protein-coupled receptor 5*), recentemente descoberto. O epitélio intestinal é o tecido epitelial que se renova mais rapidamente no corpo entre todos os tecidos (Figura 12.17). Após se dividirem na base das criptas de Lie-berkühn, as células-tronco iniciam um processo de diferenciação, originando os tipos celulares do epitélio intestinal. Com relação às células caliciformes, as células-tronco originam suas precursoras, chamadas de células oligomucosas, em função da pequena quantidade de grânulos de secreção com glicoproteínas no citoplasma; à medida que amadurecem, as células oligomucosas se tornam células caliciformes. Da mesma forma, células-tronco dão origem aos enterócitos, os quais iniciam seu deslocamento ao longo do epitélio, em direção ao ápice das vilosidades intestinais, onde, ao final de 2-5 dias, são descamados para o lúmen intestinal.

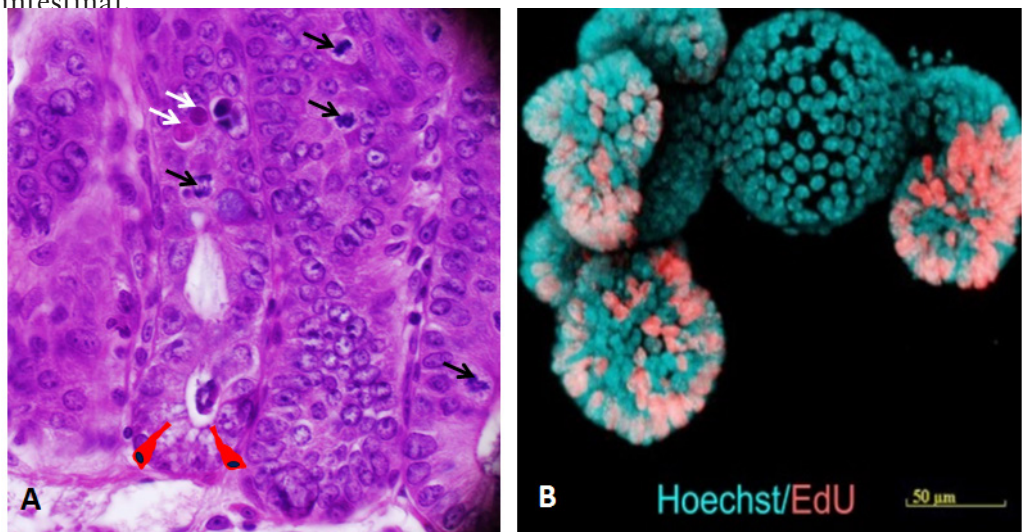


Figura 12.17 – Microfotografias da cripta intestinal. **A.** Criptas intestinais hiperplásicas, com elevada atividade proliferativa. Notar diagrama (em vermelho) da localização de células-tronco *Lgr5*-positivas. Figuras de mitose (setas pretas) e de apoptose (setas brancas) são observadas. Aumento: 400X, coloração HE. **B.** Imunomarcagem para *Edu* (em magenta) por microscopia confocal, que indica células em mitose nas criptas de camundongo cultivadas *in vitro* (modelo enteroide). Aumento: X100. Moore et al, 2015, com permissão. Os demais tipos celulares presentes no epitélio intestinal também são derivados das células-tronco, embora haja relatos sobre a origem neuroectodérmica – a partir das cristas neurais – das células do sistema neuroendócrino difuso de todo o trato gastrointestinal, incluindo-se, portanto, as células do *Sistema Neuroendócrino Difuso (SNED)* presentes no epitélio intestinal.

As células de Paneth são células de formato tipicamente piramidal, situadas também apenas na base das criptas de Lieberkühn. Estas células eventualmente são observadas com colorações de rotina; no entanto, determinadas colorações seletivas são mais indicadas para sua identificação, tais como a safranina O. A principal característica estrutural destas células está em inúmeros grânulos de secreção arredondados preenchendo o citoplasma apical, vistos frequentemente em tonalidade avermelhada, mesmo em boas preparações de colorações de rotina ao M.O.

Ao M.E. de transmissão (Figura 12.18B), esses grânulos de secreção do citoplasma apical se mostram bastante elétron-densos e de grande tamanho; o citoplasma basal é ocupado pelo núcleo eucromático e com formato de arredondado a ovoide e por abundantes cisternas de retículo endoplasmático granular. As células de Paneth são sabidamente responsáveis pela produção de defensinas (ou criptidinas), uma família de proteínas de cadeia polipeptídica curta, dotadas de atividade antibacteriana de amplo espectro, além de também atuar contra fungos, parasitas e vírus. Deste modo, as células de Paneth representam um importante elemento de combate contra patógenos no trato intestinal. Não se sabe ao certo sobre o mecanismo de atuação empenhado pelas defensinas contra patógenos, mas suspeita-se de que elas alterem a integridade da membrana plasmática das bactérias e demais tipos de parasitas. Além disso, as células de Paneth também secretam lisozimas (uma enzima responsável por alterar a permeabilidade da parede bacteriana, causando lise) e fator de necrose tumoral (uma das principais citocinas pró-inflamatórias, atraente de neutrófilos e outros tipos celulares inflamatórios).

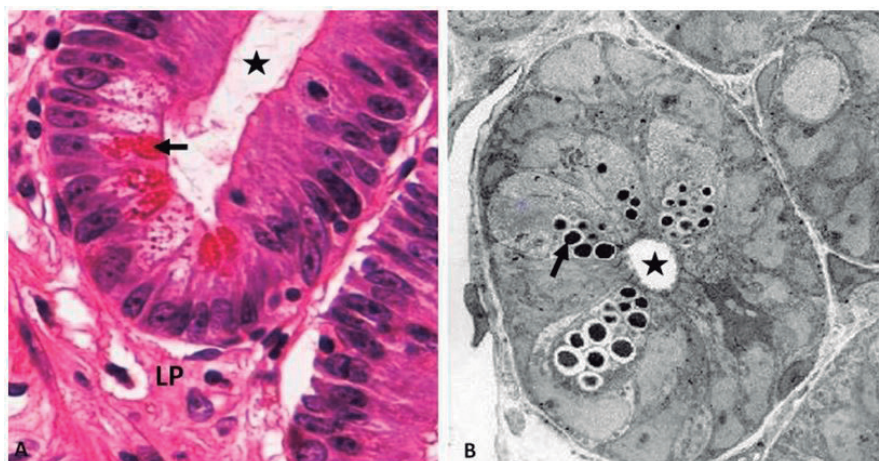


Figura 12.18. A. Fotomicrografia de células de Paneth, encontradas na base das glândulas intestinais, contendo grânulos apicais acidófilos (seta) B. Ultramicrografia das células de Paneth (seta) com seus grânulos de secreções apicais. A secreção é lançada no lúmen (asterisco) da glândula intestinal. LP= lâmina própria. Aumentos: A – 400X, coloração HE; B – 6000X.

As células caliciformes são tipicamente encontradas no epitélio superficial do intestino delgado, além de também estarem presentes na estrutura das criptas de Lieberkühn.

As células caliciformes são células secretoras de glicoproteínas, apresentando ao M.E. de transmissão (**Figura 12.19**) um abundante retículo endoplasmático granular no citoplasma basal, onde também se encontra o núcleo eucromático. O citoplasma supranuclear é ocupado por abundantes cisternas do aparelho de Golgi, onde ocorrem os eventos de intensa glicosilação terminal das glicoproteínas (mucinas) acondicionadas nos grandes grânulos de secreção de aspecto elétron-lúcido que preenchem fartamente o citoplasma apical destas células. Tais grânulos no citoplasma apical das células caliciformes são responsáveis pelo clássico aspecto destas células ao M.O.; em razão da fraca afinidade das glicoproteínas pelos corantes de rotina (pelos abundantes radicais glicídicos associados a essas glicoproteínas), o citoplasma apical das células caliciformes aparece mal corado, pouco corado, ou até mesmo não-corado. É interessante frisar que, apesar do clássico formato de cálice, as células caliciformes são típicas células de formato cilíndrico; seu citoplasma apical alargado decorre de um artefato de técnica, ocasionado pela intensa agregação de moléculas de água às mucinas altamente hidrofílicas contidas nos grânulos de secreção, fazendo-os aumentar de tamanho e, conseqüentemente, o citoplasma apical. Como as células caliciformes também são células de formato cilíndrico, seu núcleo se encontra no mesmo nível dos núcleos dos enterócitos do revestimento epitelial intestinal.

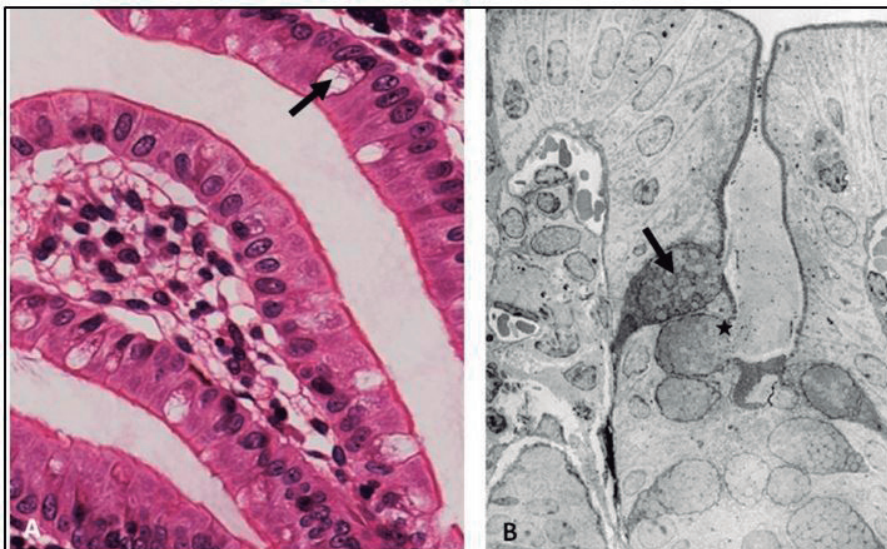


Figura 12.19 – **A.** Fotomicrografia das vilosidades intestinais com células caliciformes (seta). Notar citoplasma mal corado em HE. Aumento 400X. **B.** Ultramicrografia da célula caliciforme (seta). Notar a liberação da secreção em direção ao lúmen (asterisco). Aumento: X3.000.

Os enterócitos (**Figura 12.20**) ou células absorptivas são as células mais abundantes no epitélio intestinal. Elas são achadas tanto no revestimento predominante das vilosidades intestinais como também em meio ao epitélio das criptas de Lieberkühn, sendo geradas no fundo destas criptas a partir de células-tronco. Ao M.O., os enterócitos apresentam-se como células de formato colunar com núcleo eucromático e de formato ovoide ou elíptico localizado preferencialmente no citoplasma basal. A superfície apical dos enterócitos é dotada de uma delicada faixa contínua, frequentemente bem corada, caracterizada ao M.O. como planura estriada, formada pelo conjunto de microvilos da membrana plasmática do domínio apical, muito pequenos para serem vistos individualizadamente.

Ao M.E. de transmissão (**Figura 12.20C**), os enterócitos são dotados de abundantes organelas, distribuídas de maneira polarizada de acordo com a posição nestas células na camada epitelial. O citoplasma basal é ocupado por cisternas relativamente abundantes de retículo endoplasmático granular (REG), enquanto o citoplasma apical é ocupado predominantemente por túbulos e vesículas de superfície lisa do retículo endoplasmático agranular (REA) e pelo aparelho de Golgi. Lisossomas e mitocôndrias são observados relativamente esparsa à M.E. de transmissão. As estruturas que mais chamam de imediato a atenção dos enterócitos são os microvilos da superfície apical. Estes inúmeros microvilos são caracterizados como projeções de formato digitiforme em direção ao lúmen intestinal, relacionados ao crescimento da superfície celular para fins de absorção, ocorrendo em média 3.000 microvilos por enterócito.

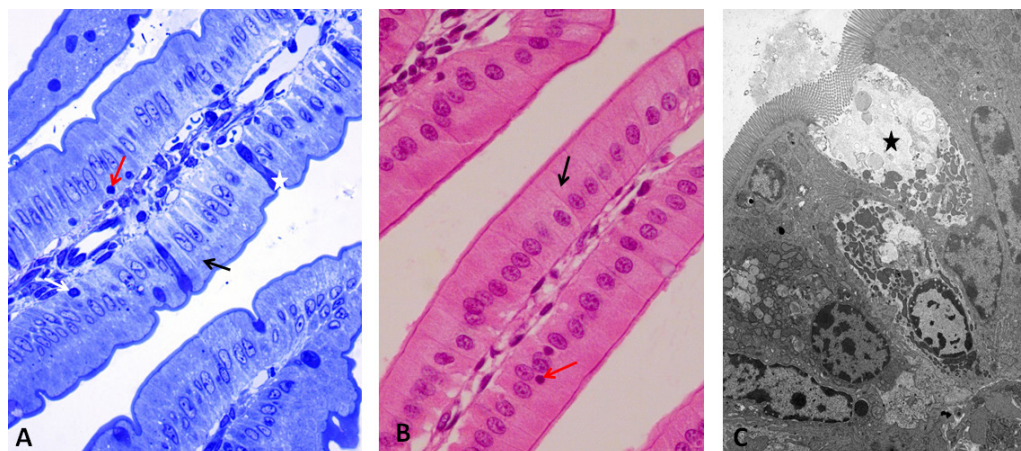


Figura 12.20 – Fotomicrografias de vilosidades intestinais, mostrando enterócitos com borda estriada (seta), linfócito intraepitelial (seta vermelha) e célula caliciforme (asterisco). **A.** Corte semifino corado pelo método de azul de toluidina. Aumento: X100. **B.** Corte fino corado por H.E. Aumento: 100X. **C.** Corte ultrafino (microscopia eletrônica). Aumento: X2.500. Notar detalhe da borda em escova.

O eixo de cada microvilo é dotado de um típico feixe formado por filamentos de actina dispostos paralelamente; estes filamentos apresentam-se unidos uns aos outros por meio de pontes proteicas formadas por tipos principais de proteínas associadas a actina, a fimbrina e a vilina. Estas proteínas mantêm os filamentos de actina bastantes próximos uns dos outros, fazendo com que o espaço entre eles seja muito estreito e, assim, evitando a entrada de moléculas de miosina II para a formação de filamentos espessos, o que ocasionaria um movimento contrátil nos microvilos.

O feixe paralelo de filamentos de actina apresenta-se ancorado à membrana plasmática lateral dos microvilos por meio de moléculas de miosina I e calmodulina, enquanto a extremidade mais “plus” dos filamentos se encontra imersa em um material amorfo de natureza desconhecida no ápice dos microvilos. Desde a porção basal dos microvilos, os filamentos de actina do feixe paralelo de cada microvilo se estendem para o citoplasma apical do enterócito, onde se entrelaçam com filamentos de espectrina, constituindo uma malha tridimensional caracterizada como trama terminal, representando uma forma especializada de rede de actina em uma área de citoplasma periférico (córtex celular) do enterócito. Em meio à trama terminal, moléculas de miosina II se organizam em filamentos espessos que interagem com os filamentos de actina, proporcionando uma contratilidade na região apical do citoplasma, o que ocasiona certa motilidade aos microvilos, favorecendo os processos de absorção em função do contato relativo dos microvilos com os fragmentos de nutrientes a serem absorvidos.

Os microvilos dos enterócitos apresentam um abundante glicocálice, o qual tem função protetora contra o acesso de enzimas digestórias sobre o epitélio intestinal. Em meio ao glicocálice, ocorrem numerosos sítios ativos de proteínas da membrana plasmática dos microvilos, as quais atuam como enzimas para diversos substratos a serem degradados para subsequente absorção. Após a chegada do bolo alimentar advindo do estômago (quimo) ao intestino delgado, nutrientes previamente fragmentados são objeto de uma fragmentação terminal, de modo a permitir sua internalização pelos enterócitos, o que representa a absorção propriamente dita. Em geral, carboidratos (maltose, sacarose, lactose, entre outros dissacarídeos) recebem a ação das dissacaridases, as quais os desdobram em monossacarídeos para que possam ser absorvidos pelos enterócitos pelo transportador simporte de glicose e sódio (SGT1, *sodium-glucose transporter I*), o qual também realiza o transporte acoplado de galactose e sódio (ambos sendo transporte ativo secundário, ou seja, dependente da energia do gradiente de íons Na^+ , mantido em alta concentração no lúmen intestinal pela $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$). Já a frutose requer outro tipo de proteína transportadora, o GLUT5, que realiza transporte passivo (ou difusão facilitada) deste monossacarídeo. Uma vez absorvidos, os monossacarídeos são veiculados pela membrana do domínio basolateral do enterócito por meio do transportador GLUT2, também por difusão facilitada. Após o acesso ao meio extracelular, os monossacarídeos ganham a circulação sanguínea.

Proteínas têm sua digestão continuada com a fragmentação ocasionada pela combinação da pepsina com o ácido clorídrico no estômago, onde há a formação de

pequenos peptídeos a serem desdobrados por enzimas do suco pancreático e subsequentemente por enzimas da membrana plasmática dos microvilos. Neste contexto, é importante comentar sobre as diferentes liberadas pelas células dos ácinos serosos do pâncreas endócrino, tais como a tripsina, a quimotripsina, e a carboxipeptidase, entre outras. A tripsina é uma potente enzima que se mantém inativa – como zimogênio ou proenzima (tripsinogênio) – dentro dos grânulos de secreção das células pancreáticas, assim como outras futuras enzimas a serem ativadas após sua secreção. Uma vez havendo a secreção do conteúdo granular das células acinares pancreáticas, o tripsinogênio é ativado por uma endopeptidase transmembranar da membrana dos microvilos, a enteroquinase. A enteroquinase cliva um hexapeptídeo da extremidade aminoterminal do tripsinogênio, convertendo-o em tripsina. Por sua vez, a tripsina ativada ativa os demais zimogênios secretados, convertendo-os em proteases ativas, os quais fragmentam as proteínas em peptídeos menores. Comparativamente às dissacaridasas, o número e a variedade de peptidasas da membrana plasmática dos microvilos são maiores, as quais podem ser caracterizadas em quatro tipos: endopeptidasas, aminopeptidasas, carboxipeptidasas e dipeptidasas. As endopeptidasas quebram ligações peptídicas internas (como é o exemplo da enteroquinase), enquanto as aminopeptidasas e carboxipeptidasas clivam as ligações peptídicas terminais das cadeias peptídicas. Dipeptidasas clivam dipeptídeos, originando aminoácidos neutros livres. Uma vez obtidos, aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos são absorvidos por um variado sistema de proteínas transportadoras, entre os quais existem simportes que realizam transporte ativo secundário (com o auxílio de gradientes iônicos de Na^+ , Cl^- , K^+ , ou H^+) e uniportes que realizam transporte passivo de aminoácidos. Em sendo absorvidos, os aminoácidos no citossol são direcionados para a membrana do domínio basolateral, onde são transportados para o meio extracelular por via de proteínas carreadoras que se utilizam de transporte ativo secundário ou de transporte passivo, e coletados em capilares sanguíneos.

Por sua vez, os lipídios da dieta não são fragmentados por enzimas da membrana apical dos enterócitos, mas por lipases no suco pancreático e no suco gástrico. Antes de serem absorvidos pelos enterócitos, lipídios devem passar por uma série de modificações bioquímicas para que possam atravessar a membrana plasmática apical dos enterócitos. Os lipídios da dieta são emulsificados pela ação dos sais biliares da bile; como estes sais (ou ácidos) biliares têm um lado hidrofílico e um lado hidrofóbico, eles conseguem agregar moléculas de lipídios formando micelas. Deste modo, as micelas conseguem proporcionar uma superfície maior dos lipídios para a ação das lipases gástrica e pancreática, as quais clivam os triglicerídeos em monoglicerídeos, ácidos graxos, glicerol e colesterol. As micelas não são absorvidas, mas a sua proximidade aos microvilos intestinais permite que elas ofereçam os produtos de degradação das lipases a essas estruturas para que tais produtos sejam absorvidos; ácidos graxos se ligam a diversas proteínas transportadoras de ácidos graxos na membrana apical dos enterócitos, enquanto o colesterol parece ser transportado por outro carreador específico. Uma vez no citoplasma do enterócito, os produtos da digestão de lipídios são direcionados para o retículo endoplasmático agranular (REA), onde passam por

uma re-esterificação por ação de enzimas específicas do REA. Em seguida os ésteres de colesterol recém-formados no REA são combinados a frações protéicas, formando complexos lipoproteicos denominados de quilomícrons, constituídos por uma porção central de triglicerídeos e colesterol coberto por lipoproteínas e fosfolipídios. Uma vez formados no REA, os quilomícrons seguem para o aparelho de Golgi, onde são acondicionados em grânulos de secreção, seguindo para o domínio basolateral da membrana do enterócito, com o qual a membrana de tais grânulos se funde, liberando os quilomícrons no espaço intercelular. Daí, os quilomícrons seguem para a circulação linfática. Ácidos graxos de cadeia curta e glicerol podem ser absorvidos pelo enterócito sem hidrólise e são carreados para a circulação sanguínea. Os quilomícrons podem ser visualizados à M.E.T. como partículas elétrons densas contidas no interior de túbulos e vesículas do REA e de grânulos formados pelo aparelho de Golgi, caso a pessoa tenha ingerido gorduras recentemente. A **figura 12.21** mostra um corte semifino do duodeno de camundongo após dieta de leite. Notar passagem do conteúdo para o vaso linfático lactífero na vilosidade. A **figura 12.21** mostra um corte semifino do duodeno de camundongo após dieta de leite. Notar passagem do conteúdo para o vaso linfático lactífero na vilosidade.

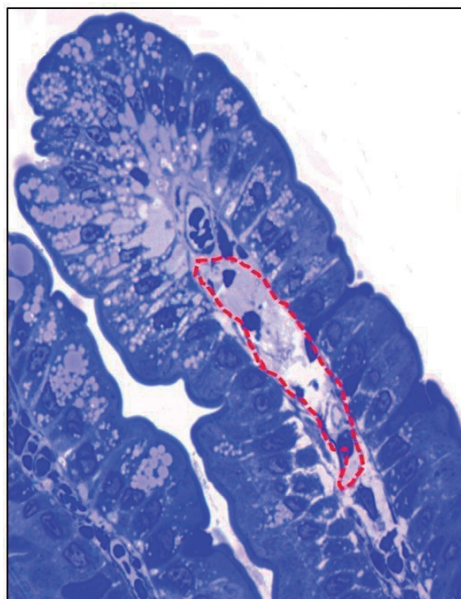


Figura 12.21 – Corte semifino de vilosidades intestinais, mostrando enterócitos com borda estriada no duodeno de camundongo. O duodeno foi colhido logo após dieta de leite. Notar drenagem do conteúdo para o vaso linfático lactífero dilatado (área pontilhada em vermelho) na lâmina própria. Coloração com azul de toluidina. Aumento X400.

Relativamente à absorção de vitaminas pelos enterócitos, sabe-se relativamente pouco. O exemplo mais estudado é o da vitamina B₁₂ (ou cobalamina), a qual se associa previamente a uma glicoproteína, o fator intrínseco da vitamina B₁₂, secretada pelas células parietais das glândulas fúndicas da mucosa gástrica. Uma vez formado o complexo cobalamina-fator intrínseco, este complexo se liga

a um receptor da membrana apical dos enterócitos, denominado cubilina, que o internaliza por endocitose mediada por receptores, havendo subsequentemente sua ligação com uma proteína ligante citossólica (transcobalamina II) e a liberação da cobalamina pelo domínio basolateral para a circulação sanguínea.

Os enterócitos mantêm-se unidos uns aos outros (e a outras células epiteliais do revestimento intestinal) por via das típicas junções intercelulares nos domínios laterais. As junções de oclusão, no imediato perímetro apical, proporcionam a clássica função de barreira do epitélio intestinal, no entanto, sem oferecer muita resistência à passagem de substâncias, comportando-se como junções oclusivas de permeabilidade relativa, influenciando os níveis do fluxo paracelular de fluidos e solutos. Acredita-se que uma parcela significativa de água e de alguns eletrólitos passe através da via paracelular entre os enterócitos. Abaixo da junção de oclusão, observa-se o cinturão de adesão – uma típica junção de adesão, na qual se ancoram os filamentos de actina da trama terminal – seguido por eventuais desmossomas distribuídos aleatoriamente pelos domínios laterais (Figura 12.22).

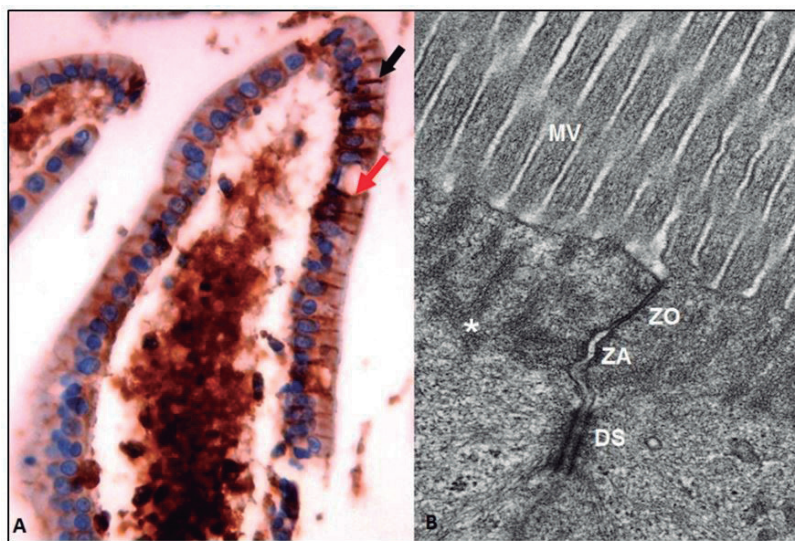


Figura 12.22 – A. Imuno-histoquímica para e-caderina na velocidade intestinal. Imunomarcagem no limite intercelular entre enterócitos (seta preta) e enterócito-célula caliciforme (seta vermelha). Aumento X400. B. Ultramicrografia de enterócitos, com detalhe do complexo unitivo. Aumento X20.000. MV= microvilosidade. ZA= Zônula de adesão, ao nível do trama terminal (asterisco). DS= desmossoma. Os desmossomas e a zônula de adesão apresentam e-caderinas.

Nas criptas de Lieberkühn do intestino delgado existe uma variada população de células do *sistema neuroendócrino difuso* (SNED), células essas também denominadas de células enteroendócrinas ou enterocromafins (em virtude da afinidade por sais de cromo), as quais estão relacionadas à secreção de substâncias de ação

endócrina ou parácrina. Entre essas substâncias e suas respectivas células secretoras estão: (1) a *serotonina* (ou 5-hidroxitriptamina), secretadas pelas células EC, as quais formam a maior população de células do SNED, encontradas difusamente pelas glândulas gástricas e pelas criptas de Lieberkühn dos três segmentos do intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo); (2) o *glucagon*, ou enteroglucagon, secretado por células A nas criptas de Lieberkühn do íleo e do intestino grosso; (3) a *somatostatina*, secretadas pelas células D, encontradas de modo difuso por toda a mucosa intestinal; (4) a *gastrina*, produzida pelas células G, confinadas às criptas de Lieberkühn do duodeno; (5) a *colecistoquinina*, produzida por células I; e (6) a *secretina*, produzida por células S, ambos os tipos celulares sendo mais numerosos nos segmentos duodenal e jejunal do intestino delgado. A identificação dos tipos celulares do sistema neuroendócrino difuso pode ser conseguida por métodos imunocitoquímicos ao M.O., ou da caracterização específica do tamanho e de elétrons-densidade de seus grânulos de secreção ao M.E. de transmissão. Algumas dessas substâncias – de natureza peptídica ou de derivação a partir de aminas biogênicas – têm suas funções e seus mecanismos de liberação conhecidos; no entanto, ainda há muita coisa a ser esclarecida sobre os aspectos histofisiológicos das células do SNED. Por exemplo, é sabido da liberação de gastrina pelas células G em função do quimo no antro pilórico e no duodeno, assim como a colecistoquinina é liberada pelas células I com conteúdo lipídico e proteico no bolo alimentar, e a secretina é estimulada a ser secretada pelas células S em razão do caráter ácido do quimo em contato com o duodeno. Outros hormônios, como o peptídeo inibitório gástrico (GIP, *gastric inhibitory peptide*, produzido pelas células K, presentes na mucosa do jejuno e do íleo) e o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*, produzido por células do SNED ao longo do trato gastrointestinal) inibem as secreções e a motilidade gástricas.

O quadro 12.2 traz, sucintamente, os diferentes tipos de células enteroendócrinas do trato gastrointestinal.

Quadro 12.2 – Células enteroendócrinas do trato gastrointestinal com sua respectiva localização e função.

Células	Localização	Secreção	Função
EC	estômago e ID	serotonina	Aumenta a motilidade intestinal
D	ID/IG	somatostatina	Inibe a proliferação celular e a atuação de outras células enteroendócrinas
G	região pilórica do estômago	gastrina	Estimula a secreção ácida da célula parietal
I	ID (duodeno e jejuno)	colecistoquinina	Estimula a secreção enzimática pancreática
S	ID (duodeno e jejuno)	secretina	Estimula a secreção do bicarbonato pancreático
K	ID (jejuno e íleo)	GIP	Inibe as secreções e a motilidade gástrica
Várias células	trato gastrointestinal	VIP	Inibe as secreções e a motilidade gástrica

ID: intestino delgado; IG: intestino grosso; VIP: peptídeo vasoativo intestinal; GIP: peptídeo inibitório gástrico. EC= célula enterocromafim.

12.4.2 DIFERENÇAS REGIONAIS ENTRE OS SEGMENTOS DO INTESTINO DELGADO

Sob o ponto de vista histológico, os três segmentos do intestino delgado – o **duodeno**, o **jejuno**, e o **íleo** – apresentam características distintivas específicas com relação à estrutura de sua mucosa e de sua submucosa. Existem diferenças sutis com relação à morfologia das vilosidades da mucosa dos três segmentos, de modo que as vilosidades do duodeno sejam caracterizadas como apresentando formatos foliáceos, geralmente menores do que as vilosidades do jejuno e da porção inicial do íleo, as quais se exibem mais longas, com um formato digitiforme (estreitas em sua inserção na mucosa e mais largas no ápice). Na região terminal do íleo, as vilosidades vão se tornando progressivamente mais baixos, até desaparecerem por completo na junção entre o íleo e o ceco (intestino grosso).

Característica importante e exclusiva do duodeno é expressa nas glândulas tubulosas mucosas (com “ácinos mucosos”, ou túbulos mucosos) na submucosa do duodeno, denominadas de glândulas de Brunner (**Figura 12.23**). Essas glândulas têm suas porções secretoras desembocando no fundo das criptas de Lieberkühn duodenais, e elaboram uma secreção clara e viscosa, rica em bicarbonato, e com um pH alcalino, destinado à neutralização do pH ácido do quimo advindo do estômago, embebido em suco gástrico. Deste modo, a função da secreção das glândulas de Brunner é proteger a mucosa duodenal contra os eventuais efeitos lesivos do pH fortemente ácido do suco gástrico, além de proporcionar um ambiente alcalino favorável à ação das enzimas do suco pancreático. As glândulas de Brunner, geralmente, estão confinadas à submucosa do duodeno; no entanto,

estas glândulas podem se estender por uma curta distância pela submucosa do antro pilórico, ou, quando eventualmente muito desenvolvidas, podem ultrapassar e desestruturar a camada muscular da mucosa e ter algumas porções secretoras imersas em meio à lâmina própria da mucosa duodenal. O jejuno e o íleo não apresentam glândulas em sua submucosa.

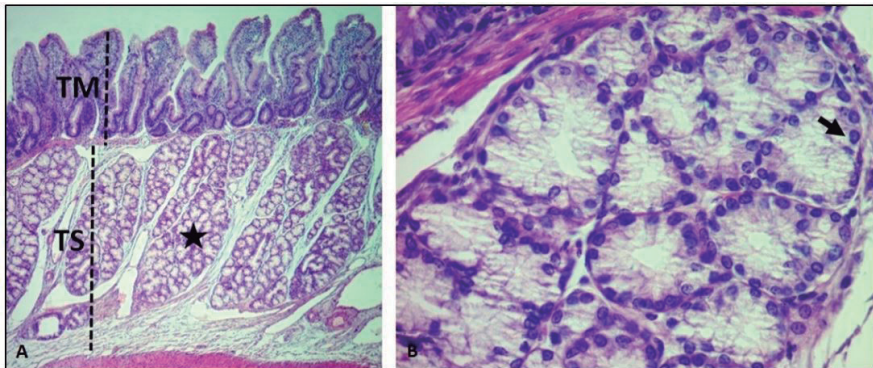


Figura 12.23 – Glândulas de Brunner ou duodenais. **A.** Fotomicrografia do duodeno com a identificação dos túbulos mucosos das glândulas de Brunner (asterisco) na túnica submucosa (TS). Coloração HE. Aumento X40. **B.** Detalhe das glândula duodenais. Notar célula secretora com núcleo ovoide achatado. Coloração HE. Aumento X400.

Por sua vez, a mucosa e a submucosa do íleo abrigam abundantes agregados de nódulos (ou folículos) linfóides em meio a tecido linfóide denso difuso, formando as placas de Peyer (**Figura 12.24**), um dos principais tipos de formações linfóides subepiteliais da mucosa gastrointestinal e componente do GALT (tecido linfóide associado ao tubo digestório, *gut-associated lymphoid tissue*), por sua vez uma subdivisão do MALT (tecido linfóide associado a mucosas, *mucous-associated lymphoid tissue*). Cada uma das cerca de 30 a 40 placas de Peyer do íleo – geralmente encontradas na borda antimesentérica deste segmento – é formada por grandes folículos linfóides que ocupam tanto a mucosa como a submucosa, provocando a formação de áreas de aspecto abaulado (áreas em cúpula) e mudança das vilosidades nesta região da mucosa.

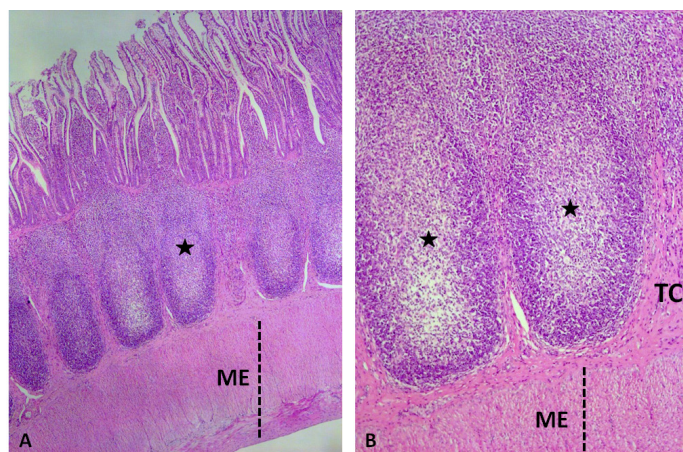


Figura 12.24 – Placa de Peyer no íleo. **A.** Nódulos linfoides (asterisco) na submucosa. Coloração HE. Aumento X100. **B.** Detalhe dos nódulos linfoides imersos no tecido conjuntivo (TC) da túnica submucosa. Notar centro germinativo (asteriscos), um local de proliferação de linfócitos. ME= túnica muscular externa. Coloração HE. Aumento X400.

O epitélio de revestimento por sobre as áreas em cúpula dos folículos linfoides das placas de Peyer (e também por sobre folículos linfoides isolados na mucosa intestinal) apresenta células especializadas, denominadas de células M. Estas células são dotadas de um pequeno e estreito corpo celular, cuja membrana plasmática apresenta curtos microvilos (ou micropregas, daí o nome célula M) que se projetam para o lúmen intestinal; deste corpo celular, partem prolongamentos citoplasmáticos que se associam aos domínios laterais dos enterócitos, fazendo com que a célula M tenha um aspecto semelhante a uma “aranha” ou um “polvo”. Esta morfologia faz com que a célula M desenvolva uma espécie de recesso ou “bolsa” entre a membrana plasmática de seu domínio basal e a lâmina basal, o qual abriga células do tecido linfóide subjacente, tais como linfócitos e macrófagos. A função das células M consiste em um contínuo transporte de eventuais antígenos do lúmen intestinal para o tecido linfóide da placa de Peyer, de modo a promover algum tipo de resposta imunológica. Assim, as células M internalizam o antígeno do lúmen intestinal, colocando-o em uma vesícula de transporte formada desde seu domínio luminal, carregando-o até o domínio de membrana plasmática da célula M voltado para o tecido linfóide da placa de Peyer, realizando assim a transcitose de antígenos, colocando-os em contato com linfócitos T, macrófagos ou células dendríticas do tecido linfóide da placa de Peyer. Deste modo, as células M desempenham papel importante na veiculação de eventuais antígenos adquiridos no trato intestinal durante a alimentação; além disso, estas células são consideradas como uma via potencial de captura de antígenos ina-

tivados e/ou atenuados administrados em vacinas, estimulando a realização de respostas imunológicas ao nível das placas de Peyer.

Aplicação clínica

Quando um indivíduo é tratado com o quimioterápico irinotecano, um inibidor da mitose, para combater o crescimento de um câncer, a renovação do epitélio do trato gastrointestinal, que normalmente ocorre a cada 5-6 dias, fica prejudicada. As células epiteliais continuam a descamar na extremidade das vilosidades intestinais e não são repostas, pois a proliferação das células-tronco, nas criptas ou glândulas de Lieberkuhn, está impedida pelo inibidor de mitose. Sendo assim, as células musculares lisas da lâmina própria se contraem, causando achatamento das vilosidades e as células epiteliais remanescentes se aplanam, tornando o revestimento das vilosidades pavimentoso. Por sua vez as criptas intestinais tornam-se atróficas ou necróticas e células inflamatórias invadem a lâmina própria. O resultado desse processo é chamado de mucosite intestinal que se apresenta clinicamente com diarreia, que pode debilitar o paciente, prejudicando o tratamento de sua doença de base.

12.5 INTESTINO GROSSO

O intestino grosso é um órgão com cerca de 2,5 metros de comprimento, o qual se inicia ao final do íleo, a partir da válvula ileocecal. Consiste em segmentos, caracterizados em sequência como ceco, colo ascendente, colo transverso, colo descendente, colo sigmoide, reto e canal anal, apresentando ainda o apêndice vermiforme, um divertículo em fundo cego que se abre no ceco. Todos os segmentos do intestino grosso apresentam, de modo geral, a mesma estrutura histológica, havendo particularidades estruturais apenas na porção final do canal anal, nas proximidades de sua abertura para o meio externo.

A **mucosa** do intestino grosso é composta pelos mesmos componentes habituais de uma mucosa no trato digestório e, ao contrário da mucosa do intestino delgado, não possui vilosidades, apresentando-se lisa (**Figura 12.25**).

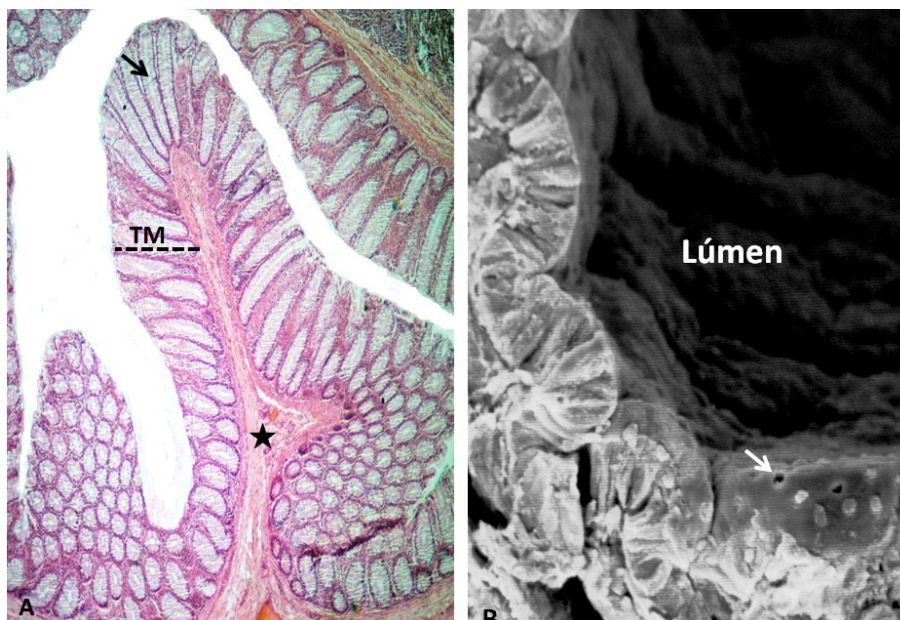


Figura 12.25 – Fotomicrografias do cólon do intestino grosso. **A.** Fotomicrografia do cólon, mostrando uma prega de mucosa (TM) e submucosa (asterisco). Notar ausência de vilosidades e glândulas profundas (seta). Coloração HE. Aumento X40. **B.** Ultramicrografia, mostrando a superfície luminal plana, sem formação de vilosidades. A seta branca indica a abertura da glândula intestinal no lúmen. Aumento X40.

O epitélio de revestimento da mucosa é o mesmo do intestino delgado, constituindo um epitélio simples cilíndrico com células caliciformes e planura estriada. Este epitélio forma inúmeras invaginações em direção ao tecido conjuntivo frouxo da lâmina própria, caracterizadas como glândulas tubulosas simples denominadas de criptas ou glândulas de Lieberkühn, como no intestino delgado. Observa-se, porém, que as criptas de Lieberkühn da mucosa do intestino grosso se apresentam mais longas e com uma quantidade muito superior de células caliciformes em comparação às criptas de Lieberkühn do intestino delgado. Este aspecto estrutural tem correlação imediata com a função primordial de absorção de água e de eletrólitos pelas células absorptivas do epitélio da mucosa do intestino grosso, com a consequente formação da matéria fecal; uma vez que haja a formação da matéria fecal com redução do conteúdo hídrico, o muco produzido pelas abundantes células caliciformes proporciona uma excelente lubrificação, evitando um atrito excessivo entre o bolo fecal e a superfície da mucosa.

Além das típicas células absorptivas (enterócitos) e das abundantes células caliciformes, as criptas de Lieberkühn apresentam ainda tipos de células enteroendócrinas (tais como as células D, secretoras de somatostatina; as cé-

lulas EC, secretoras de serotonina; e as células PP, secretoras do polipeptídeo pancreático) – ainda que em quantidade comparativamente menor em relação ao intestino delgado – e células-tronco que migram do fundo das criptas em direção à superfície, permitindo deste modo a constante renovação das populações de células da mucosa. As criptas de Lieberkühn do intestino grosso não possuem células de Paneth, exclusivas destas criptas no intestino delgado.

A lâmina própria da mucosa é constituída por um típico tecido conjuntivo frouxo, rico em fibroblastos, macrófagos, mastócitos e plasmócitos. São observados ocasionais folículos linfoides, eventualmente de tamanho considerável, espalhados isoladamente em meio à lâmina própria, podendo se estender às vezes em direção à submucosa, ultrapassando a camada muscular da mucosa. Os fibroblastos na lâmina própria organizam-se ao redor das criptas de Lieberkühn, formando uma população conhecida como fibroblastos subepiteliais ou pericriptais, os quais também são encontrados em posição subjacente ao epitélio de revestimento intestinal dos vilos e do epitélio das criptas de Lieberkühn do intestino delgado. Tais células representam uma população de células com atividade contrátil – portanto, referidas comumente como miofibroblastos- α actina em função dos filamentos de músculo liso e, segundo descrições recentes, envolvidas na produção de citocinas que influenciam a proliferação e a migração de células epiteliais nas criptas de Lieberkühn em direção à extremidade das vilosidades (no intestino delgado) ou à superfície da mucosa (no intestino grosso).

Abaixo da lâmina própria, após a camada muscular da mucosa, segue-se a submucosa (**Figura 12.26**), a qual é tipicamente constituída por tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado, com aspecto ligeiramente mais fibroso, em função de um grau maior de fibras colágenas. Folículos linfoides podem ser encontrados ocasionalmente no tecido conjuntivo da submucosa. Na submucosa do intestino grosso também são encontrados pequenos gânglios do sistema nervoso autônomo, pertencentes ao plexo submucoso ou de Meissner.

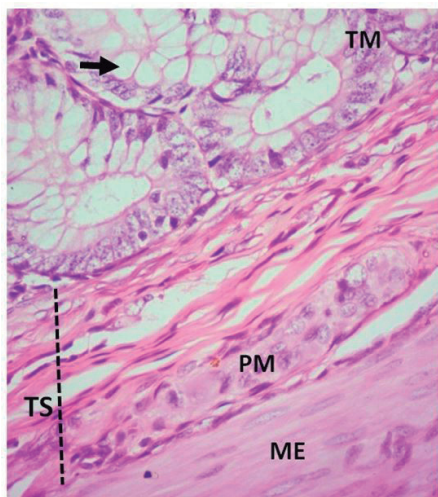


Figura 12.26 – Fotomicrografia do intestino grosso com criptas contendo células caliciformes (seta). TM= túnica mucosa; TS: túnica submucosa. PM= plexo de Meissner. ME= muscular externa. Aumento: X400. Coloração HE.

A túnica muscular do intestino grosso é tipicamente formada pelas duas camadas de tecido muscular liso, a circular interna e a longitudinal externa. Uma particularidade da túnica muscular do intestino grosso é que, na maioria dos segmentos (com exceção do apêndice vermiforme e da porção final do reto), a camada muscular longitudinal externa se condensa em três faixas dispostas equidistantes uma da outra, caracterizadas como as tênias do colo. No reto, a musculatura externa forma uma camada de espessura uniforme, sem a formação das tênias (Figura 12.27).

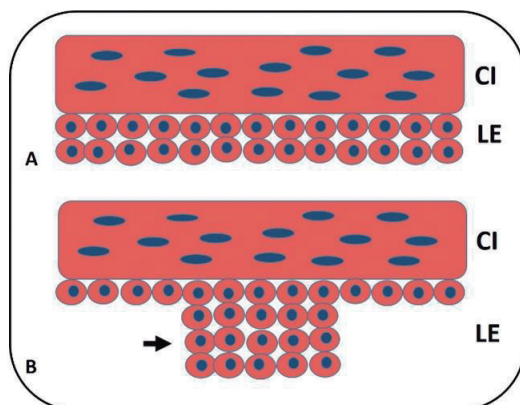


Figura 12.27 – Desenho esquemático representando a camada muscular do intestino grosso dividida em circular interna (CI) e longitudinal externa (LE). O órgão foi seccionado transversalmente. **A.** Camada muscular uniforme e contínua ao redor de todo o órgão. Esse formato é comum na porção do reto. **B.** Espessamento da camada longitudinal externa (LE), formando as tênias (seta) que ocorrem no cólon.

A serosa do intestino grosso, nos segmentos intraperitoneais, apresenta-se constituída por uma delicada camada de tecido conjuntivo frouxo recoberta por um mesotélio (epitélio simples pavimentoso). Na serosa do intestino grosso são observados acúmulos de tecido adiposo unilocular de formato pendular, caracterizados como apêndices epiploicos (**Figura 12.28**).

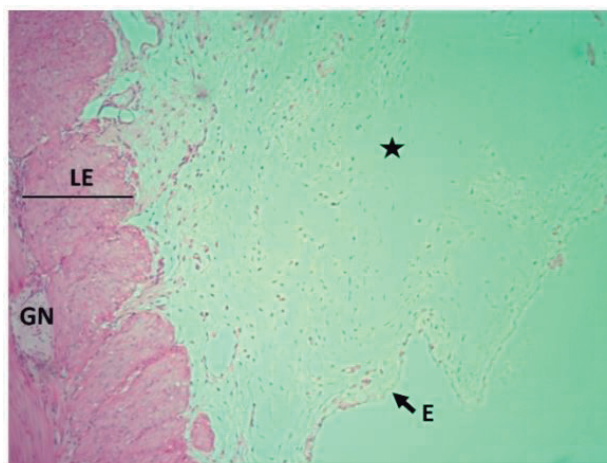


Figura 12.28 – Fotomicrografia do intestino grosso, mostrando evaginação da serosa, formando o apêndice epiploico (asterisco) e recoberto por mesotélio, um epitélio pavimentoso simples (E). LE= camada muscular longitudinal externa. GN: gânglio nervoso do plexo mioentérico. Aumento: X100. Coloração HE.

12.5.1 APÊNDICE VERMIFORME

O apêndice vermiforme é um divertículo em fundo cego que desemboca no ceco, geralmente apresentando cerca de 8 cm de comprimento. Sua estrutura apresenta as típicas túnicas no trato gastrointestinal; no entanto, o apêndice vermiforme é considerado como formação linfoide subepitelial, pertencente ao GALT do MALT, em razão da grande quantidade de folículos linfoides imersos em meio a tecido linfoide difuso da mucosa e da submucosa do órgão (**Figura 12.29**). A mucosa do apêndice vermiforme é essencialmente semelhante à do restante do intestino grosso, sem vilosidades e contendo glândulas de Lieberkühn comparativamente menores. A camada muscular da mucosa pode estar eventualmente desorganizada em virtude da expansão dos folículos linfoides. A túnica muscular apresenta as duas típicas camadas de músculo liso e a serosa é a mesma dos segmentos do intestino grosso. Com a idade, a quantidade de tecido linfoide no apêndice vai diminuindo na estrutura da mucosa e da submucosa.

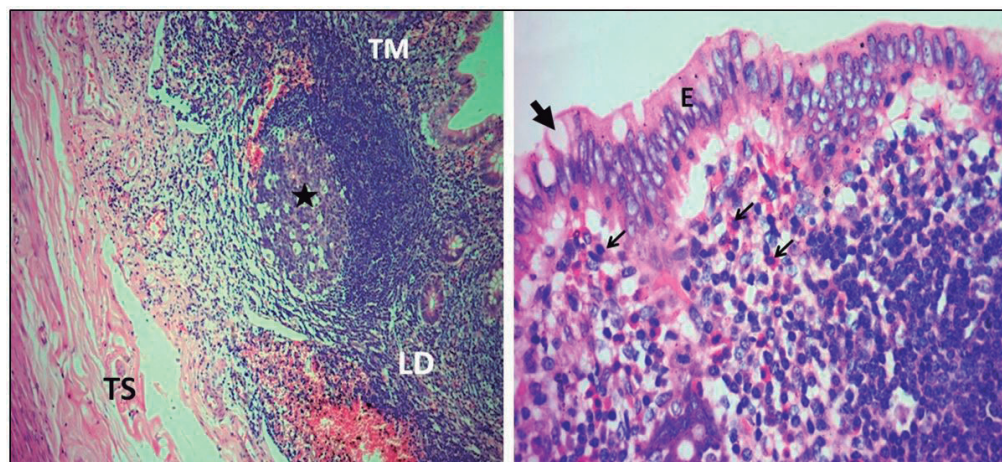


Figura 12.29 – Fotomicrografias do apêndice vermiforme. **A.** Fotomicrografia ilustrando grande extensão de tecido linfoide difuso (LD) e nódulo linfoide com centro germinativo (asterisco). O nódulo pode romper a muscular da mucosa e os limites ficam imprecisos entre a túnica mucosa (TM) e a submucosa (TS). Aumento: X100. Coloração HE. **B.** Detalhe da mucosa do apêndice, mostrando o epitélio com células caliciformes (seta grossa) e lâmina própria com muitos linfócitos e eosinófilos (setas finas) dispersos.

Aplicação clínica

*O **Clostridium difficile** é uma bactéria que causa diarreia associada ao uso de antibióticos. Os antibióticos, especialmente os de largo espectro, destroem a microbiota normal do intestino, permitindo o crescimento do **C. difficile**. Essa bactéria produz duas exotoxinas a toxina A e a toxina B que induzem morte celular do epitélio intestinal e causam uma reação inflamatória intensa, resultante em doença que varia desde uma diarreia leve até a colite pseudomembranosa. A pseudomembrana são placas amarelo esbranquiçadas formadas de restos celulares, neutrófilos e mucina recobrendo a mucosa do cólon. A doença pode evoluir para necrose do cólon e levar à morte.*

12.5.2 RETO E CANAL ANAL

O reto corresponde à porção terminal do intestino grosso, da qual se origina o canal anal, encarregado da drenagem das fezes para o meio exterior. A estrutura histológica do reto é essencialmente semelhante à dos demais segmentos do intestino grosso; no entanto, a quantidade de células caliciformes nas criptas de Lieberkühn aumenta de maneira considerável em direção ao final do reto. O canal anal se apresenta subdividido em três porções, caracterizadas como terços superior, médio e inferior. O terço superior do canal anal corresponde ao final propriamente dito do reto. Nesta região, são observadas pregas longitudinais paralelas, as colunas anais (ou colunas de Morgagni), delimitadas terminalmente por pequenas projeções da mucosa retal denominadas de válvulas anais, as quais determinam pequenos recesos com as colunas anais, caracterizados como seios anais. Ao nível do término das

colunas e válvulas anais, a mucosa do canal anal ainda se apresenta com a mesma estrutura da mucosa retal (epitélio simples cilíndrico com células caliciformes e plana estriada, lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo e camada muscular da mucosa com tecido muscular liso). A seguir, no terço médio do canal anal, observa-se uma mudança abrupta na mucosa, com a substituição do epitélio simples para um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado. Esta transição abrupta é denominada (inclusive sob o ponto de vista anatômico) de linha pectinada. No terço médio, a camada muscular da mucosa desaparece. Do terço médio para o terço inferior, o epitélio da mucosa passa de epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado para um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado – ou seja, a epiderme da pele que forma o revestimento do orifício anal (ânus propriamente dito). A pele perianal é dotada de abundante quantidade de folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas. A túnica muscular do canal anal é formada por duas camadas musculares, sendo que a camada interna é constituído por fibras musculares lisas em disposição circular, constituindo o músculo esfíncter interno do ânus, enquanto que a camada externa é formada por fibras musculares estriadas esqueléticas em disposição circunferencial que constituem o músculo esfíncter externo do ânus.

A submucosa do terço superior do canal anal é dotada de abundantes anastomoses vasculares entre artérias e veias, abastecidas com sangue derivado de artérias retais; tais anastomoses arteriovenosas constituem o corpo cavernoso do reto, que representa um dos recursos do canal anal relacionado ao mecanismo de contenção de fezes. Em conjunto, estes componentes formam o órgão de continência fecal, do qual também fazem parte os músculos esfíncteres interno e externo do ânus. Os vasos anastomosantes do corpo cavernoso do reto formam coxins vasculares, os quais constituem uma espécie de tecido erétil que permanece constantemente ingurgitado com sangue, colaborando com o fechamento parcial do canal anal. Quando da emissão de fezes, o sangue é drenado para veias, esvaziando o corpo cavernoso do reto e permitindo assim o alargamento do canal anal. Frequentemente, hemorroidas internas (as quais eventualmente podem ter prolapso através do ânus) são derivadas destes vasos do corpo cavernoso do reto, enquanto hemorroidas externas são geralmente derivadas de veias subcutâneas da área anal.

12.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A histologia do tubo gastrointestinal se adapta ampliando fisiologicamente a superfície absorptiva necessária para digestão; integrando eficientemente um sistema imunológico de vigilância e defesa contra a entrada potencial de microorganismos, alérgenos, toxinas e patógenos; abrigando e tolerando uma microbiota intestinal simbiótica e atuando como sistema neuroendócrino. O conhecimento

da histologia do tubo digestório contribui para melhor compreensão das doenças que afetam esse sistema e suas repercussões na saúde em geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. **Células** - Uma abordagem multidisciplinar. São Paulo: Editora Manole, 2005.
- FAWCETT, D. W. **Bloom & Fawcett A Textbook of Histology**. 12 ed. Chapman & Hall, 1994.
- KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e Biologia Celular: uma Introdução à Patologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- MOORE, S. R.; GUEDES, M. M.; COSTA T. B.; VALLANCE J.; MAIER, E. A. *ET AL.* **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. 308(10): G831-9, 2015.
- WEISS, L. **Cell and Tissue Biology - A Textbook of Histology**. 6 ed. Urban & Schwarzenberg, 1988.
- WELSCH, U.; DELLE, T. **Sobotta Lehrbuch Histologie**. Auflage: Urban & Fischer, 2006.
- LENTZE, M. J. Molecular and cellular aspects of hydrolysis and absorption. **Am. J. Clin. Nutr.** 61: 946S-51S, 1995.
- MADARA, J. L.; TRIER, J. S. The functional morphology of the mucosa of the small intestine. In: JOHNSON, L. R. **Physiology of the Gastrointestinal Tract**. Raven Press: New York, 1994.
- SPECIAN, R. D.; OLIVER, M. G. Functional biology of intestinal goblet cells. **Am. J. Physiol.** 260:C183-91, 1991.
- MOOG, F. The differentiation and redifferentiation of the intestinal epithelium and its brush border membrane. In: ELLIOTT, K.; WHELAN, J. (eds.). **Development of mammalian Absortive processes. Ciba Foundation Series 70**. Amsterdam: Elsevier, 1979.
- SOLCIA, E.; CAPELLA, C.; BUFFA, R.; USELINI, L.; FIOCCA, R.; SESSA, F. Endocrine cells of the digestive system. In: JOHNSON, L. R. (ed.). **Physiology of the Gastrointestinal Tract**, 2 ed. New York: Raven Press, 1986.

13

CAPÍTULO

O SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

Ana Frauches
Márcia Sanae Mizuno
Juliana Coelho
Ana Lúcia Tavares
Rossana Soletti
Carmem Gotifried
Patrícia Castelucci
Vivaldo Moura Neto

13.1 ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO (SNE)

O sistema nervoso periférico pode ser subdividido em autônomo, e os três subsistemas: simpático, parassimpático e sistema entérico, com base na anatomia e funções. O conceito inicial de Sistema Nervoso Entérico surgiu nos estudos do Professor John Newport Langley, fisiologista e histologista inglês, membro da London Royal Society e da qual foi Vice-President. Foi ele que definiu sistema nervoso autônomo e as demais divisões-simpático, parassimpático e entérico. De fato, durante muito tempo o sistema nervoso entérico foi considerado como a porção pós-ganglionar da divisão parassimpática do sistema nervoso autônomo (SNA). Atualmente, é reconhecido como divisão própria do sistema nervoso autônomo, juntamente com os sistemas nervosos simpático e parassimpático.

O SNE é encontrado ao longo de todo trato gastrointestinal, se estendendo do esôfago ao reto, além estar presente no pâncreas e na vesícula biliar. O controle neural da função gastrointestinal é predominantemente regido pelos neurônios intrínsecos do sistema nervoso entérico, embora possa haver modulação por parte de neurônios extrínsecos provenientes do sistema nervoso simpático, parassimpático e neurônios sensoriais.

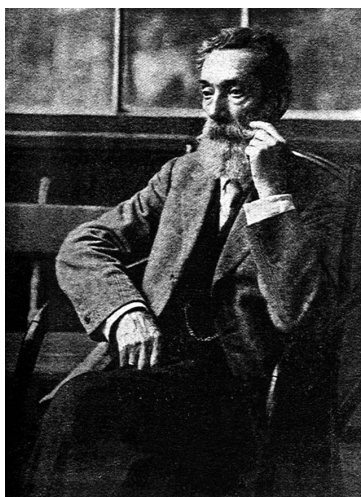


Figura 13.1 – Alexander Stanislavich Dogiel

O sistema nervoso entérico é composto principalmente por populações de células gliais, as células da glia entérica (CGE) e por neurônios entéricos. Estes tipos celulares fazem parte de uma complexa rede que controla a motilidade

gastrointestinal, secreção, absorção de nutrientes, o fluxo sanguíneo e processos inflamatórios. As células da glia entérica foram descritas, pelo histologista russo Alexander Stanislavich Dogiel (1852-1922) que as representou como células satélites nucleadas, intercaladas com as células neuronais. Dogiel presumiu que a glia entérica representava apenas uma espécie de tecido conectivo, e talvez como consequência disso, nos anos seguintes, ela despertou pouco interesse dos neurocientistas de então. Ele também classificou, à época, os neurônios entéricos por critérios morfológicos: neurônios Dogiel tipo I e Dogiel tipo II, sendo que o primeiro possui corpos celulares pequenos (entre 13 e 35mm de comprimento e 9-22mm de largura) com múltiplos e curtos dendritos e com um axônio, e o segundo possui corpos celulares grandes (apresentam diâmetro máximo de 22 a 47mm e diâmetro mínimo de 13 a 22mm) com um ou dois longos processos. Mais recentemente, uma das equipes que mais contribuiu para entendimento da organização do SNE é a equipe de J.B. Furness da Universidade de Melbourne na Austrália. Seus estudos propõem que neurônios do SNE apresentam as seguintes características: 1. grau de independência do Sistema Nervoso Central; 2. presença de trajetos reflexos completos no SNE, em razão de neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores que formam trajetos reflexos, intrínsecos no intestino; 3. a natureza ampla do SNE que contém cerca de 10^7 a 10^8 células nervosas; e 4. a diversidade dos tipos neuronais neste sistema.

13.2 OS PLEXOS ENTÉRICOS

O sistema nervoso entérico é organizado em forma de plexos, com inúmeros gânglios de vários tamanhos, ao longo de todo o trato gastrointestinal, onde. No intestino, os dois principais plexos são o plexo submucoso e o plexo mioentérico. A célula glial entérica esta em ambos os plexos, além do fato de estar em plexos mais difusos onde não há ocorrência de gânglios. Portanto, a glia entérica forma uma grande rede dispersa por todo o trato gastrointestinal, onde, além de interagir com neurônios, parece manter uma comunicação multidirecional com outros tipos celulares, como, por exemplo, células epiteliais do intestino, células mesenquimais e células do sistema imune.

O plexo mioentérico ou de Auerbach, o anatomista alemão Leopold Auerbach (1828-1897) e descreveu em 1826, o plexo mioentérico de vertebrados, localiza-se entre a túnica muscular longitudinal externa e a túnica muscular circular interna, estendendo-se ao longo do trato digestório, desde o esôfago até o reto. Neste plexo, três componentes de fibras são descritos: o plexo primário, o plexo secundário e o plexo terciário (**Figura 13.2**).

O plexo submucoso ou de Meissner, também anatomista alemão, George Meissner (1829-1905) descreveu o plexo mucoso como proeminente nos intesti-

nos delgado e grosso. Divide-se em plexo submucoso interno (plexo de Meissner) abaixo da mucosa. O plexo submucoso externo (plexo de Schabadash ou de Henle) e junto à camada circular do músculo, o plexo intermediário posicionado entre os plexos submucoso e externo (**Figura 13.2**). Suas malhas são menores do que o plexo mioentérico, suas fibras interconectadas são mais finas e o gânglio é menor. Este plexo está situado em torno da circunferência e ao longo do intestino, sendo que, um plexo fica próximo do músculo circular e o outro próximo da mucosa. O esquema realmente é uma modificação ou uma cópia?

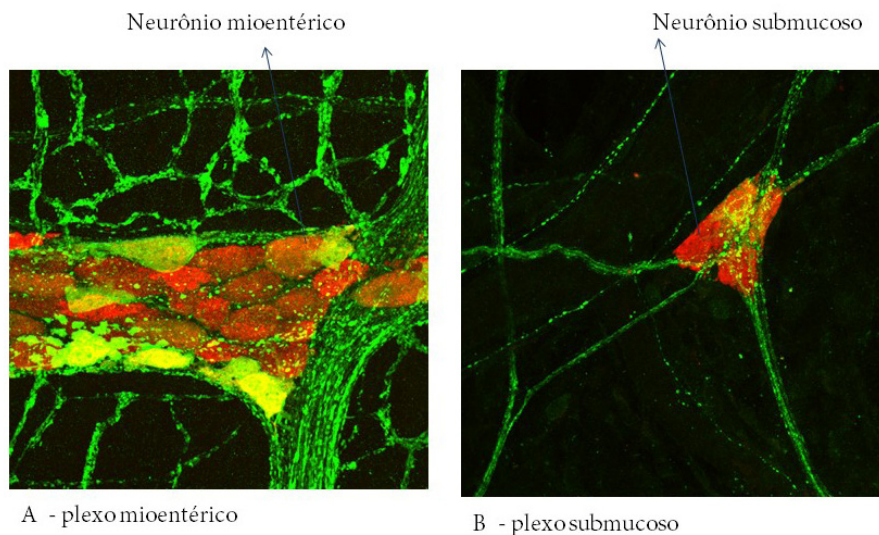


Figura 13.2 – Representação da diferença entre plexos mioentérico e submucoso. Material de imuno-histoquímica de Patrícia Castelucci.

Cada plexo contém vários tipos neuronais, incluindo os neurônios motores, interneurônios, e neurônios aferentes primários intrínsecos, que reflexamente controlam as funções gastrintestinais. A rede neural do plexo mioentérico está predominantemente envolvida com a regulação reflexa das atividades contráteis da musculatura externa, enquanto os neurônios motores do plexo submucoso estão relacionados com o controle das atividades secretomotora e vasomotora da túnica mucosa.

13.3 TIPOS DE NEURÔNIOS

Essencialmente, os plexos entéricos seguem um padrão ao longo do trato digestório tubular, porém diferenças quanto à densidade e ao tamanho dos neurônios, bem como à forma dos gânglios, podem ser encontradas no mesmo segmento do trato digestório dos animais de mesma espécie e com disintos idades ou submetidos a condições experimentais, como a desnutrição e renutrição, isquemia/reperfusão intestinal e inflamação intestinal. Cada neurônio entérico expressa vários marcadores químicos, neurotransmissores, que definem a função neuronal. Até o momento sabe-se que há mais de 14 tipos funcionais de neurônios entéricos. Veja na **Figura 13.3** uma representação destes neurônios identificados por seus marcadores.

A equipe de J.B. Furness descreveu no intestino delgado de cobaias os tipos de neurônios segundo às funções, morfologias do corpo celular, neurotransmissores e projeções, representadas na **Figura 13.2**: 1 interneurônio ascendente; 2 neurônio intestino-fugal; 3 neurônio motor inibitório do músculo circular; 4 neurônio motor excitatório do músculo longitudinal; 5 neurônio motor inibitório do músculo longitudinal; 6 neurônio motor excitatório do músculo circular; 7 neurônio aferente primário intrínseco mioentérico; 8 interneurônio descendente (reflexos locais); 9. interneurônio descendente (reflexo secretomotor); 10 interneurônio descendente (complexo mioelétrico migratório); 11 neurônio vasodilatador/secretomotor colinérgico; 12 neurônio vasodilatador/secretomotor não-colinérgico; 13 neurônio aferente primário intrínseco submucoso e 14 neurônio secretomotor (não-vasodilatador) colinérgico.

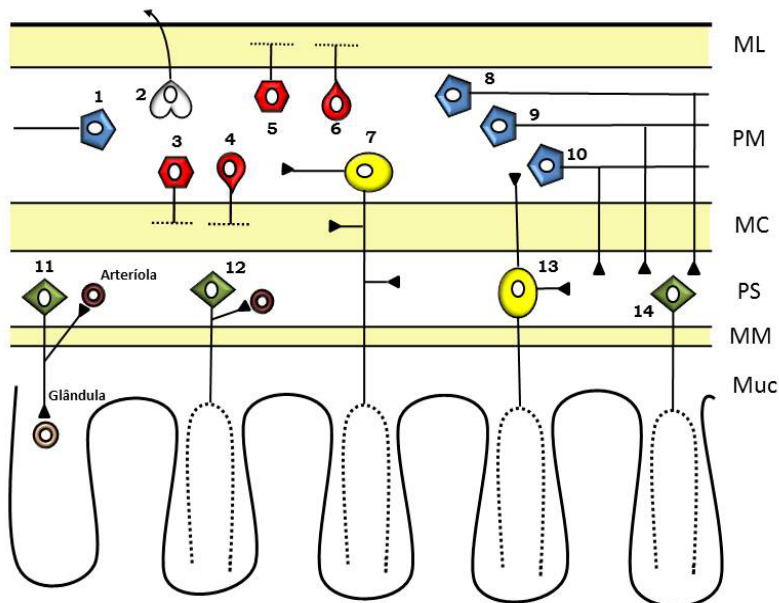


Figura 13.3 – Representação esquemática dos 14 tipos de neurônios do sistema nervoso entérico descrito em cobaias (ML – músculo longitudinal, PM – plexo mioentérico, CM – músculo, PS – plexo submucoso, MM – muscular da mucosa, Muc – Mucosa). Adaptado de Furness, 2006.

Embora fibras do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático estabeleçam conexões com os plexos mioentérico e submucoso, as funções básicas do intestino, como o controle da atividade peristáltica e da secreção de enzimas digestivas, bem como o controle do fluxo sanguíneo, são primariamente reguladas pela rede intrínseca de gânglios entéricos. Esses neurônios são capazes de controlar os movimentos peristálticos do intestino de modo independente do resto do sistema nervoso. Além disso, as células gliais entéricas têm características muito semelhantes às células gliais do sistema nervoso central e notoriamente a expressão da proteína de citoesqueleto GFAP e da proteína S100 β localizada no citoplasma, participando da homeostase do Ca²⁺ celular. Ambas são também proteínas em astrócitos.

13.4 NEUROTRANSMISSORES E CÓDIGO QUÍMICO – NEUROTRANSMISSORES DOS NEURÔNIOS ENTÉRICOS

Mais correntemente, inúmeros marcadores moleculares, como os neurotransmissores, receptores, proteínas citoesqueléticas, ou enzimas nos neurônios entéricos, por exemplo, óxido nítrico-sintase (NOS), P2X, calbindina (Calb) e neurofilamento-N identificam a heterogeneidade da população neuronal entérica, o seu código químico.

A imuno-histoquímica é o método mais utilizado para a detecção do fenótipo dos neurônios entéricos, e de seus marcadores moleculares, discriminando classes de neurônios de acordo com a imunoreatividade ao neuropeptídeo típico da neurotransmissão. Dentre os mais estudados na investigação dos neurônios entéricos, estão: a acetilcolina (ACh), calbindina (Calb), calretinina (Calr), colecistoquinina (CCK), colina acetiltransferase (ChAT), encefalinas (ENK), 5-hidroxi-triptamina (5-HT), neurofilamento-N (NF-N), óxido nítrico sintase (NOS), neuropeptídeo Y (NPY), somatostatina (SOM), peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e a família dos receptores purinérgicos (P2X). Mais de 80% dos neurônios contém substância P como neuromodulador. Há também marcadores que distinguem os neurônios sensoriais de interneurônios e neurônios motores. Grande parte dos neurônios intrínsecos aferentes primários (IPANs) contém calbindina (proteína ligante ao cálcio) e muitos destes neurônios são reativos ao marcador nuclear NeuN. Podemos também, por medidas eletrofisiológicas distinguir neurônios com longa hiperpolarização seguida pelo potencial de ação, e os neurônios que apresentam impulsos sinápticos rápidos.

A equipe de J.B.Furness propõe uma classificação das células nervosas entéricas, encontradas no intestino delgado de cobaias da seguinte maneira: neurônios excitatórios e inibitórios para a musculatura lisa do intestino, neurônios vasomotores/vasodilatadores, neurônios secretomotores e neurônios cujo território de inervação são as células entero-endócrinas. Dentre os interneurônios, existem apenas um tipo com trajeto ascendente e três tipos com trajetos descendentes. Os interneurônios ascendentes são colinérgicos e formam uma rede ao longo do intestino, estando relacionados com os reflexos propulsivos no intestino. Os interneurônios descendentes que apresentam, neurotransmissores como ChAT/NOS/VIP±BN±GABA±NPY, aqueles envolvidos com a motilidade reflexa local. Os interneurônios ChAT/SOM estão envolvidos na condução de complexos mioelétricos migratórios no intestino delgado e os interneurônios ChAT/5-HT estão relacionados com reflexos secretomotores. Dentre os neurônios sensoriais ou os ipans, estão incluídos os neurônios quimiossensores e os mecanorreceptores da mucosa, bem como neurônios responsivos a distensão da parede intestinal.

13.5 DISTÚRBIOS NO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

13.5.1 NEUROPATIAS

13.5.1.1 NEUROPATIAS ENTÉRICAS

A tabela abaixo resume uma série de neuropatologias associadas ao SNE:

Tabela 13.1. Classificação de neuropatias entéricas

Neuropatias congênitas
Doença de Hirschsprung (aganglionose coloretal)
Aganglionose Intestinal (não-Hirschsprung)
Estenose hipertrófica pilórica
Neoplasia endócrina múltipla 2B
Displasia neuronal intestinal
Mitocondriopatias
Desordens esporádicas e adquiridas
Obstrução pseudointestinal
Constipação
Diarréia
Dispepsia funcional
Desordens secundárias a outras patologias
Relacionada a diabetes
Associadas com desordens neurais
Doenças latrogênicas (induzidas por drogas)
Por abuso de laxantes
Pelo uso de drogas antineoplásicas (alcaloides da vinca, cisplatina, etc.)
Induzida por opioides

13.5.2 DESNUTRIÇÃO E RENUTRIÇÃO

A equipe de Patricia Castelucci e outros grupos têm demonstrado aumento na densidade neuronal em diversas regiões do trato gastrointestinal com a desnutrição e recuperação na renutrição e como consequência é verificada a diminuição na área do intestino delgado ou grosso estudados. Ao comparar as diversas partes do trato gastrointestinal com diversas técnicas como a histoquímica pela NADH-diaforase, imuno-histoquímica e técnica de Giemsa, o intestino delgado e o intestino grosso são afetados de maneira diferenciada na desnutrição. No intestino delgado, os autores, com o uso da técnica de histoquímica e com a de

Giemsa, não observaram alterações no perfil neuronal. No entanto, pela técnica de imuno-histoquímica, no entanto a equipe de P.Castelucci demonstrou que no plexo mioentérico, somente os neurônios calretinina-ir (excitatórios) diminuíram o perfil neuronal do íleo na desnutrição e recuperação na renutrição. As classes neuronais, como, os neurônios inibitórios e intrínsecos aferentes primários não foram afetadas. No plexo submucoso demonstrou em alguns grupos de neurônios como, calbindina-(imunorreativo)ir e ChAT-ir, apresentaram uma diminuição na desnutrição e recuperação na renutrição. Já no intestino grosso, os pesquisadores demonstraram diminuição no perfil neuronal e recuperação na renutrição.

Estes dados sugerem que a desnutrição e renutrição podem afetar de maneira diferenciada os plexos mioentérico e submucoso e as diversas regiões do trato gastrointestinal. Talvez estes efeitos possam estar relacionados com as funções dos diversos órgãos (Figura 13.3).

13.5.3 OBESIDADE

A obesidade afeta o trato digestório, dentre os sintomas verificados que foram significativamente positivos quando comparado ao indivíduo normal foram: flatos, constipação, diarreia, distensão, dor abdominal, doença do refluxo gastro-esofágico, síndrome do intestino irritável, vômito, azia, inchaço, diarreia, aumento no volume das fezes e perda de água nas fezes.

No trato gastrointestinal de camundongos diabéticos obesos, a diminuição no volume das fibras nervosas assim como no número de corpos celulares por área ganglionar de neurônios mioentéricos do duodeno contendo peptídeo-intestinal-vasoativo (VIP) e NOS, no entanto, no colo, o volume das fibras nervosas contendo neuropeptídeo Y e do transportador vesicular de acetilcolina (VACHAT) apresenta uma diminuição significativa. Estes achados podem ter alguma relevância nas disfunções gastrintestinais em indivíduos obesos diabéticos.

Além disto, a expressão da NOS neuronal apresenta-se diminuída nos neurônios mioentéricos de camundongos obesos machos, porém não em fêmeas (Figura 13.3).

13.5.4 ISQUEMIA INTESTINAL

A isquemia intestinal, na sua forma crônica ou aguda, é um grande problema clínico. As principais condições para a isquemia intestinal incluem transplante, trombose mesentérica aguda venosa ou arterial, embolismo e obstrução intestinal.

São descritas mudanças estruturais nos neurônios entéricos do íleo de ratos submetidos a isquemia, seguindo de reperfusão. Nesses casos, parecem que ocorrem alterações nos números de neurônios acidófilos, morte celular de neurônios dos plexos submucoso e mioentérico.

Mais interessante ainda é o fato de que isquemia seguida por uma reperfusão de 24 horas mostrou que houve diminuição significativa no número de neurônios mioentéricos imunorreativos ao NOS, ao ChAT e a calbindina em ratos. E, ainda, após 24 horas de isquemia/reperfusão intestinal em cobaias, verificou-se inchamento dos neurônios do plexo mioentérico imunorreativos ao NOS e um encolhimento dos neurônios imunorreativos a calbindina, como se pode observar na **Figura 13.4**.

A mesma equipe de P. Castelucci observou que a isquemia da artéria mesentérica superior com quatro horas de reperfusão acarretou alterações morfológicas nos neurônios do plexo mioentérico que expressam o receptor P2X2 .

13.5.5 INFLAMAÇÃO INTESTINAL

13.5.5.1 INFLAMAÇÃO POR FÁRMACOS

Foram estudados recentemente os efeitos de fármacos sobre os neurônios entéricos e células gliais entéricas mediante a indução de colites ulcerativas experimentais, com substâncias ácidas, como o dinitrobenzeno sulfônico (DNBS) e 2, 4, 6 trinitrobenzeno sulfônico (TNBS) . É possível esperar que a resposta inflamatória seja mediada por células da glia entérica e mastócitos do intestino (**Figura 13.4**).

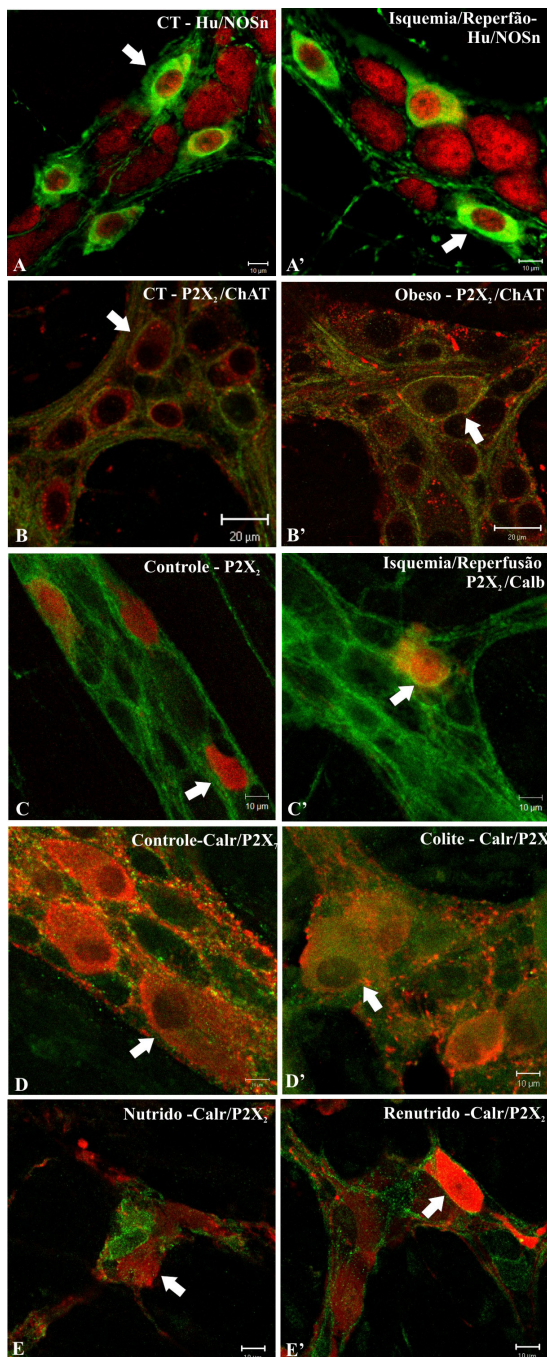


Figura 13.4 – Demonstração de neurônios do plexo mioentérico (A-D') sob diferentes condições de tratamento dos animais, como isquemia com reperfusão, obesidade e colite experimental. Na letra E-E' demonstra plexo submucoso de protocolo de nutrição e renutrição. Óxido nítrico sintase neuronal (NOSn), acetil colina transferase (ChAT), calretinina, (Calr), Calbindina (Calb).

13.5.5.2 A INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) representam as duas principais formas de inflamações crônicas do intestino (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*), manifestando-se pela da inflamação e da ulceração intestinal de etiologia ainda não bem compreendida. As IBDs caracterizam-se por períodos agudos, com crises de diarreia e outras complicações gastrointestinais e sistêmicas, em meio a períodos de remissão, nos quais não ocorre a manifestação dos sintomas. Além de representarem um problema de saúde pública de *per se*, os pacientes portadores de IBD constituem um dos maiores grupos de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal.

Os primeiros relatos médicos de IBDs datam do século XVII. Apesar da origem antiga, foi somente na segunda metade do século XIX que a apresentação clínica das IBDs atraiu o interesse da comunidade médica. As observações clínicas e patológicas de autores como Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), Samuel Wilks (1824-1911), Samuel Fenwick (1821-1902), T. Kennedy Dalziel (1861-1924) e o trabalho de Burril B. Crohn (1884-1983) e seus colegas Leon Ginzburg e Gordon Oppenheimer, em 1932, ajudaram a elucidar as então complexas e obscuras desordens inflamatórias intestinais.

Acredita-se hoje que não existe um só agente ou mecanismo que possa explicar sozinho todos os aspectos das IBDs. Atualmente, entende-se que determinados fatores genéticos predisponham o indivíduo a alterações na regulação da resposta imune à flora intestinal, rompendo o mecanismo fisiológico de tolerância imunológica e propiciando o desenvolvimento de um processo de inflamação crônica mediada pela liberação de várias citocinas inflamatórias, como interleucinas (IL-1 e IL-6), TNF, IFN γ (interferon γ) e TGF- β (fator- β de transformação do crescimento).

Nas duas últimas décadas, alguns pesquisadores encontraram uma associação entre as alterações inflamatórias das IBDs com a atividade das células gliais entéricas (CGE, ver abreviação usada ao longo do capítulo). Um dos primeiros indícios dessa associação veio da observação de que a depleção¹ das CGEs GFAP-positivas em camundongos transgênicos causava uma inflamação severa no jejunó e no íleo. A análise microscópica da mucosa intestinal desses animais revelou uma grande destruição na arquitetura das criptas intestinais e focos de necrose hemorrágica, alterações similares às expressas em modelos animais de inflamação crônica intestinal e em biopsias de pacientes com IBDs, particularmente a DC. Os achados observados em animais foram também comprovados em humanos: a rede de CGEs está rompida em pacientes portadores de DC, mas não em pacientes com RCUI. Uma das hipóteses para a diminuição do número de CGEs na DC é a natureza autoimune dessa doença, na qual o próprio sistema imunológico

passaria a atacar as células gliais do intestino. As CGEs são capazes de produzir e liberar TGF- β 1 e talvez assim controlar uma eventual proliferação de células epiteliais de sua vizinhança, por ação deste fator de crescimento e talvez por isso na depleção experimental de CGEs, e não produção do fator verificou-se uma grande destruição na arquitetura das criptas intestinais e notado focos de necrose hemorrágica.

13.5.5.3 DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG

Grande parte das doenças congênitas ou adquiridas do aparelho digestório decorre de problemas na diferenciação das células da CN para a formação do SNE. Um exemplo é a doença de Hirschsprung, uma condição congênita associada à formação incompleta dos gânglios entéricos do cólon distal, que provoca uma obstrução que impede o trânsito gastrointestinal. Esta grave malformação infantil, tem incidência de 1 em 5000 nascimentos e permanece sem tratamento adequado, sendo tratada através de uma cirurgia bastante debilitante, que consiste na retirada da região que não possui gânglios entéricos e conectar o intestino restante ao ânus. Estudos genéticos de pacientes a doença de Hirschsprung permitiram identificar mutações em genes importantes para o desenvolvimento das células da CN entéricas (Heanue e Pachnis, 2007). No entanto, o papel desses genes e os mecanismos celulares que coordenam a colonização do SNE pelas células da CN ainda são pouco compreendidos.

13.6 A CRISTA NEURAL E A FORMAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

A crista neural (CN) é uma estrutura transitória multipotente dos embriões dos vertebrados, com células que se diferenciam em fenótipos e contribuem para a formação de várias estruturas do organismo. Esta população celular foi descoberta por Wilhelm His (1831-1904), anatomista e professor suíço que inventou o micrótomo e é conhecido como o fundador da Histologia. Em 1868, em estudos com embriões de galinha, ele descreveu a CN como um conjunto de células que saem do tubo neural dorsal para formar os gânglios sensoriais da raiz dorsal, e por isso chamou esta estrutura de crista gangliônica.

O estudo da CN em embriões de vertebrados amniotas ganhou grande impulso com os experimentos realizados pela pesquisadora francesa Nicole Le Douarin. Ela identificou, em 1969, uma diferença na organização do DNA das células de duas espécies de aves, a galinha e a codorna.

A supressão de células gliais entéricas foi realizada pela conjugação do gene da enzima timidina cinase do herpes vírus simplex à sequência promotora da pro-

teína GFAP de camundongos. Após o nascimento dos camundongos transgênicos, a morte celular localizada de células gliais entéricas era induzida pela administração de um agente antiviral ganciclovir, metabolizado pela timidina cinase, originando análogos de nucleotídeos tóxicos e resultando em uma alteração da síntese de ácidos nucleicos e indução de morte celular.

As células da codorna possuem um grande nucléolo condensado à cromatina, o que permite identificar suas células mediante simples coloração do DNA com o corante histológico Feulgen. Esta descoberta permitiu ao grupo de Le Douarin acompanhar o deslocamento das células de codorna quando transplantadas em embrião hospedeiro de galinha, e por estes experimentos, foi possível estudar a CN dos vertebrados amniotas e identificar seus diferentes derivados. As células da crista neural são derivadas das bordas dorsais do tubo neural. Estas células passam por uma transição epitélio-mesênquima, que envolve mudanças nas propriedades de adesão intercelular, e com os tecidos adjacentes, se dissociam do tubo neural, seguindo caminhos de migração para chegar aos locais específicos onde darão origem ao tipo celular apropriado. O restante do TN guarda a estrutura neuroepitelial e forma o sistema nervoso central.

Dentre os diversos tipos celulares originados pela CN há células pigmentadas da pele (melanócitos), neurônios e células gliais do sistema nervoso periférico (SNP), células endócrinas da tireoide e as células cromafins da medula adrenal, e derivados celulares mesenquimais, também chamados de ectomesênquima ou mesectoderma em razão de sua origem ectodérmica. Nos vertebrados amniotas, células ectomesenquimais são originadas apenas pela CN cefálica, e se diferenciam em células do tecido conjuntivo, cartilagem, osso e células de músculo liso. A CN cefálica forma grande parte do esqueleto craniofacial, células da derme, adipócitos, tendões e células do tecido conjuntivo associados aos músculos e glândulas da cabeça. Além disso, elas também contribuem com células para os dentes e os olhos, e participam em estruturas cardiovasculares formando as camadas de células de músculo liso adjacentes ao endotélio dos vasos sanguíneos que irrigam a face e o prosencéfalo, e das grandes artérias dos arcos aórticos.

No SNP, a CN produz células de Schwann ao longo nos nervos, e os neurônios e células gliais satélite dos gânglios sensoriais da raiz dorsal, gânglios simpáticos, gânglios parassimpáticos e gânglios do sistema nervoso entérico.

Em 1973, Le Douarin e sua colaboradora Marie Aimée Teillet identificaram o domínio exato da CN que dá origem ao sistema nervoso entérico por via dos experimentos de transplante do tubo neural de codorna em embrião de galinha do mesmo estágio embrionário. A CN vagal (originada no nível dos somitos 1-7) é a principal fonte das células ganglionares entéricas que migram no sentido rostrocaudal para colonizar o tubo digestório em desenvolvimento em toda sua extensão, desde o esôfago até o intestino grosso e o reto. O restante destas células é originada

da CN sacral (originada na região posterior ao somito 28), que migram para o trato digestório pelo nervo de Remak e gânglios pélvicos. A CN sacral dá origem apenas a algumas células ganglionares do intestino pós-umbilical, que se misturam às células derivadas da CN vagal.

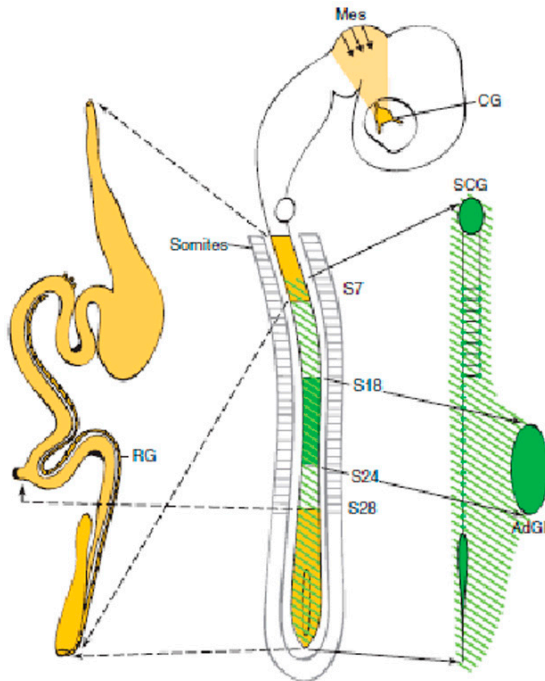


Figura 13.5 – Origem embrionária dos gânglios parassimpáticos e simpáticos desde a crista neural de embrião de pinto. A figura esquematiza a formação do sistema parassimpático (amarelo) e simpático, (verde). Os gânglios parassimpáticos que irão originar as células do SENG são provenientes dos segmentos da crista neural vagal (1-7) e sacral (posterior ao segmento 28). Os gânglios simpáticos têm origem no segmento 5. Figura modificada de Le Douarin, N. & Kalcheim, C. (1999). De fato é uma modificação?? Copy right

No embriões de camundongo o processo é muito parecido com o descrito nos embriões de aves. As células da CN vagal delaminam no dia embrionário (E) 8,5-9,0 e migram para colonizar transitoriamente a região pós-branquial ventral à aorta dorsal. Em seguida, as células da CN invadem o mesênquima do trato digestório anterior. Desde esse momento a colonização rostrocaudal de todo o sistema digestório leva quatro dias e é finalizada em E13,5. Nos humanos, este período é de duas a três semanas. A formação correta de gânglios entéricos funcionais depende da colonização de todo o trato gastrointestinal pelas células da CN. Portanto, é importante conhecer os mecanismos moleculares que controlam a proliferação, a migração e o tempo de diferenciação das células da CN entéricas.

Algumas das células que dão origem ao sistema nervoso entérico se diferenciam rapidamente, e neurônios e células gliais diferenciados já estão em embriões de camundongos à E9,5; entretanto, células progenitoras persistem nos estágios perinatais, até mesmo na idade adulta.

13.7 A CÉLULA GLIAL ENTÉRICA

A glia entérica é essencial para a integridade e função gastrointestinal, orquestrando diversas funções na plasticidade e cadência do sistema digestório, incluindo um importante papel na regulação da neurotransmissão, da resposta imune e da motilidade, por exemplo. Sua participação na resposta inflamatória, provavelmente em conjunto com mastócitos, é considerada como importante. A glia entérica expressa endotelina-1 (ET-1), juntamente com aumento na expressão de receptores para ET-1. Essa molécula é classicamente descrita como um potente modulador da vasoconstrição, porém, recentemente está sendo alvo de estudos relacionados com resposta imune e papel da glia entérica em processos inflamatórios intestinais, por meio de secreção de várias citocinas, moléculas que modulam resposta imune.

O epitélio intestinal é um sistema especializado altamente dinâmico, continuamente renovado por processos envolvendo proliferação, diferenciação e migração celular também desde o de grupo de células precursoras oriundas da crista neural. As células epiteliais alinham inúmeras projeções na sua membrana denominadas vilosidades. Intercaladas nas vilosidades existem pequenas invaginações (criptas) onde residem células-tronco e células progenitoras intermediárias (CLEVERS 2009; Li and Clevers 2010). Com efeito, o microambiente formado pelo sistema nervoso entérico, pelo epitélio vascular e pelo epitélio intestinal apresenta-se como um sistema intrincado, complexo e ainda pouco conhecido e possivelmente importante no controle da homeostase² do sistema digestório. A principal função do trato gastrointestinal é o controle da passagem de nutrientes e fluidos, enquanto previne a passagem de microorganismos e toxinas. Essa seletividade é orquestrada pela barreira de células que formam a parede do intestino e pelas células glióentéricas. Estas últimas fazem parte tanto da barreira hematoneural, conforme ilustrado na **Figura 13.4C**, quanto da barreira neuroentérica, em contato com as células epiteliais do intestino. O conjunto desse sistema de barreira é a chave para o controle da homeostase intestinal mediante condições fisiológicas e patológicas. No SNE pode-se reconhecer as células gliais entéricas no microambiente sináptico (**Figura 13.4C**), as quais, assim como os astrócitos, parecem também modular plasticidade sináptica. Mais ainda, estas células da glia entérica propagam ondas de cálcio, este mensageiro intercelular por via de junções comunicantes, como fazem os astrócitos. O papel destas células gliais

entéricas na neurotransmissão glutamatérgica parece ser importante por haver nestas células (como sabemos dos astrócitos) da enzima glutamina sintetase, que converte glutamato em glutamina, regulando a concentração de glutamato livre e contribuindo para a detoxificação de amônia.

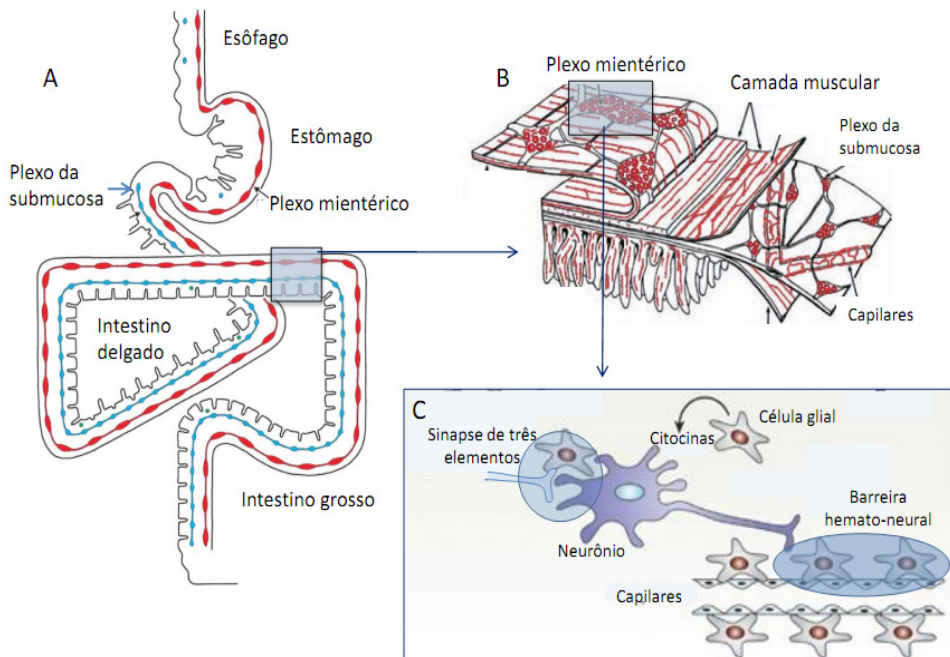


Figura 13.6 – Representação esquemática dos plexos e das interações anatomofuncionais das células que compõem o SENG. (A) Os plexos mientérico e da submucosa estendem-se ao longo do sistema digestório, próximos de capilares e (B) são divididos por uma camada muscular. (C) As células gliais fazem parte da sinapse química como o terceiro elemento (1), modulam o microambiente pela secreção de citocinas e moléculas sinalizadoras, as quais podem atuar de forma autócrina e parácrina (2) e participam da barreira hematoneural (3).

13.8 A GLIA ENTÉRICA E O ENVELHECIMENTO

O envelhecimento também é capaz de alterar o sistema nervoso entérico, mesmo que este seja resultante de um desenvolvimento pós-natal fisiologicamente normal. Evidências sugerem que há uma neurodegeneração seletiva associada à idade, que em roedores afeta principalmente a circuitaria neuronal colinérgica. Trabalhos científicos também relatam perda de células gliais entéricas associada ao envelhecimento, sendo consistente com a deterioração neuronal e eventual atrofia de gânglios mioentéricos.

Homeostase é um conceito abrangente que descreve os processos fisiológicos de um sistema, visando ao equilíbrio dinâmico molecular, por via do qual os organismos mantêm as condições internas constantes necessárias para a vida.

A alteração na densidade de neurônios e de células gliais entéricas em ratos idosos ocorre tanto no plexo mioentérico do intestino delgado quanto do intestino grosso. A diminuição no número dessas células no trato gastrointestinal de roedores começa no início da idade adulta e continua linearmente ao longo de todo o tempo de vida do animal.

Modificações associadas à idade na arquitetura da rede neuroglial que forma o sistema nervoso entérico podem contribuir para os distúrbios gastrointestinais encontrados com maior incidência em idosos, como disfagia, refluxo gastrointestinal e constipação. Outros fatores, como imobilidade, comorbidade e efeitos colaterais da medicação para outras doenças também podem contribuir para a etiologia das disfunções gastrointestinais causadas pelo envelhecimento.

13.9 QUO VADIS?

Os novos rumos da vida moderna implicam a aquisição de maus hábitos alimentares e sedentarismo. O trato gastrointestinal possui aproximadamente 300 m² de superfície luminal em humanos, e toda essa área fica vulnerável à repercussão destes fatores no organismo e ainda sujeito ao surgimento de agentes tóxicos, que podem desencadear neuropatias entéricas. Em função de toda essa vulnerabilidade, o trato gastrointestinal concentra 70-80% dos linfócitos do corpo, na tentativa de proteção a possíveis agressores. Assim, torna-se fundamental a melhor compreensão do funcionamento das células do sistema entérico, dos mecanismos de defesa mediante processos inflamatórios e da resposta imune no local, para favorecer o maior controle de patologias e geração de novas estratégias terapêuticas. Os estudos envolvendo sinalização neurônio-glia no SNC solidifica importantes funções das células gliais na plasticidade neural. Em contrapartida, os estudos envolvendo sistema nervoso entérico ainda propagam muitos questionamentos sobre os mecanismos de comunicação celular e devem ser palco para intensos estudos nos próximos anos sobre o papel da célula glial entérica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUSH *et al.* Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell*. 17;93(2): 189-201, 1998.

SANDS. Inflammatory bowel diseases: past, present and future. *J. Gastroenterol.* 42: 16-25, 2007.

- FURNESS, J. B. **The Enteric Nervous System**. Austrália: Blackwell Publishing, 2006.
- LE DOUARIN, N.; KALCHEIM, C. **The neural crest**. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 1999.
- LOMAX, A. E.; FERNÁNDEZ E.; SHARKEY K. A. Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. **Neurogastroenterol Motil.** 17(1): 4-15, 2005.
- GIROTTI, P. A.; MISAWA, R.; PALOMBIT, K.; MENDES, C. E.; CASTELUCCI, P. Differential effects of undernourishment on the differentiation and maturation of rat enteric neurons. *Cell and Tissue Research (Print)*. **Cell Tissue Res.** 353(8): 367-380, 2013.
- PALOMBIT, K.; MENDES, C. E.; TAVARES DE LIMA, W.; SILVEIRA, M. P.; CASTELUCCI, P. Effects of ischemia and reperfusion on subpopulations of rat enteric neurons expressing the P2X7 receptor. **Digestive Diseases and Sciences.** 58(12): 3429-39, 2013.

14

CAPÍTULO

HISTOLOGIA DO FÍGADO, VIAS BILIARES E PÂNCREAS

Carla B. Collares Carla Buzato
Sarah Arana
Carolina Prado de França Carvalho

O pâncreas, o fígado e as vias biliares são órgãos anexos ao tubo digestivo com origem embriológica de brotamentos endodérmicos da porção caudal do intestino anterior em formação. Apesar dessa origem embriológica comum, cada um desses órgãos apresenta organização tecidual e tipos celulares bem distintos que, por sua vez, se relacionam diretamente com as funções que cada um deles desempenha. Este capítulo traz breve introdução sobre os aspectos anatômicos e do desenvolvimento embrionário do pâncreas, fígado e vias biliares, mas tem como enfoque a abordagem dos aspectos da Biologia Celular e Tecidual, traçando um paralelo entre a morfologia e função destes órgãos. Ainda este capítulo cuidasucintamente sobre histopatologia das doenças mais prevalentes que afetam o

pâncreas e o fígado e relata algumas ideias atuais baseadas no emprego da terapia celular para o tratamento dessas doenças.

14.1 ANATOMIA E BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO

O fígado é a maior glândula do corpo humano, pesando aproximadamente 1500g no humano adulto. Ele está situado no quadrante superior direito da cavidade abdominal, e é dividido em quatro lobos (o esquerdo, o direito, o quadrado e o caudado) com a sua região superior e arredondada inserida no domo do diafragma (**Figura 14.1**).

A vesícula biliar é um órgão piriforme e oco, que ocupa uma fossa rasa na superfície inferior do fígado (**Figura 14.1**). Consiste de um fundo, um corpo e um colo (pescoço) que se continua com o ducto cístico. Normalmente, ela mede 10 por 4 cm e tem uma capacidade de 40-70 mL.

O pâncreas é um órgão alongado situado retroperitonealmente na parede posterior da cavidade abdominal, ao nível da segunda e da terceira vértebras lombares. Este órgão é comumente subdividido em cabeça, corpo e cauda (**Figura 14.1**). A cabeça está alojada na concavidade em forma de C do duodeno e a parte mais afilada do corpo e a cauda estendem-se transversalmente através da parede posterior do abdome ao hilo do baço. No humano adulto, ele mede 20-25 cm em comprimento e pesa cerca de 100-150g.

O pâncreas, o fígado e vias biliares são derivados de brotamentos endodérmicos da porção caudal do intestino anterior (**Figura 14.2**)^{1,2}. No início da quarta semana de desenvolvimento, há a formação de um divertículo (divertículo hepático) na porção ventral da parede do duodeno que se expande em direção ao mesênquima ventral (septo transversal). O divertículo hepático cresce rapidamente e origina os elementos do parênquima hepático (os cordões ou placas de hepatócitos) e os ductos biliares intra-hepáticos. O estroma hepático, por sua vez, se origina do mesênquima do septo transversal. Na quinta semana do desenvolvimento, surge um divertículo (divertículo cístico), na base do divertículo hepático, que também cresce em direção ao mesênquima ventral e dará origem ao ducto cístico e à vesícula biliar (**Figura 14.2**). Ainda na quinta semana, outro brotamento da parede do duodeno cresce em direção ao mesênquima dorsal, oposto ao divertículo hepático, formando o brotamento dorsal do pâncreas (**Figura 14.2**). Poucos dias depois, enquanto este brotamento dorsal se expande em direção ao mesênquima dorsal, outro brotamento, o ventral do pâncreas, surge na região caudal da vesícula biliar em desenvolvimento (**Figura 14.2**); o ducto principal do brotamento ventral se conecta à extremidade proximal do ducto biliar comum. Quando o duodeno roda para a direita e adquire o formato de um C, o broto pancreático ventral é levado dorsalmente, juntamente

com o ducto biliar. Este broto logo se localiza posteriormente ao broto pancreático dorsal e, mais tarde, se funde a ele na sexta semana embrionária. Quando os brotos pancreáticos se fundem, os seus ductos se anastomosam. O ducto pancreático principal (ou ducto de Wirsung) se forma a partir do ducto do broto ventral e da parte distal do ducto do broto dorsal. O brotamento pancreático ventral forma o processo uncinado e parte da cabeça do pâncreas, enquanto o brotamento dorsal forma o restante da cabeça, o corpo e a cauda do pâncreas.

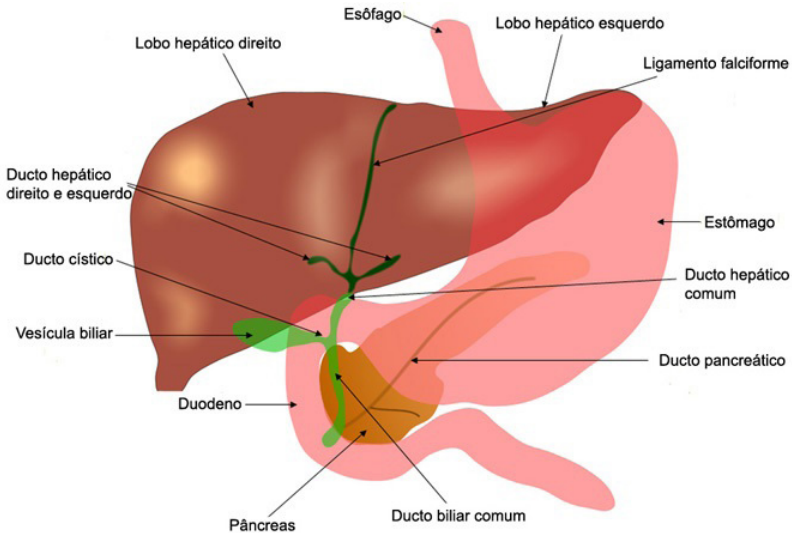


Figura 14.1 – Localização topográfica e anatomia do fígado, das vias biliares e do pâncreas (detalhes no texto). Imagem obtida sob licença de Wikimedia Commons (autor: J.K. Punoose, 2007).

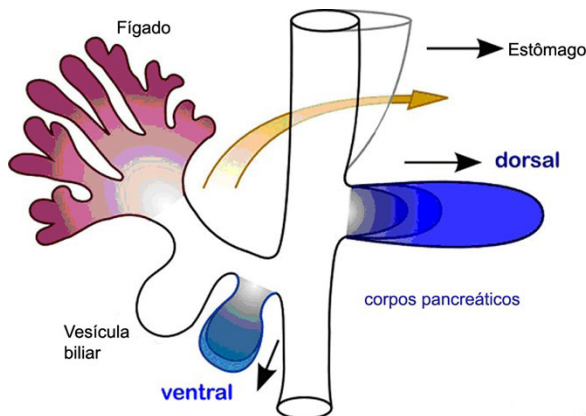


Figura 14.2 – Desenvolvimento embrionário do fígado, das vias biliares e do pâncreas (detalhes no texto). Imagem obtida sob licença de Wikimedia Commons (autor: J. Suckale e M. Solimena, Nature Precedings, 2008).

14.2 HISTOLOGIA DO FÍGADO

O fígado é a maior glândula e o segundo maior órgão do corpo humano, com funções endócrinas e exócrinas. Entre as funções endócrinas, pode-se mencionar secreção de vários hormônios como o fator de crescimento semelhante à insulina ou IGF (*insulin-like growth factor*), também conhecido como somatomedina, e a eritropoetina. Ainda, essa glândula é responsável pela secreção da maioria das proteínas plasmáticas, como: a albumina, o angiotensinogênio, fatores de coagulação, proteínas carreadoras de ferro, proteínas do sistema complemento e proteínas que participam do transporte plasmático de colesterol e de triglicéridos. Como glândula exócrina, o fígado é responsável pela secreção da **bile**. Além das funções citadas acima, este órgão efetua centenas de outras funções, todas interligadas e correlacionadas, como, por exemplo, o processamento e o armazenamento dos nutrientes absorvidos pelo trato digestório, o metabolismo e a degradação de hormônios, fármacos e toxinas. Assim, é fácil perceber que o fígado é um órgão vital, com anatomia e histologia bem particulares que garantem essa diversidade funcional.

O fígado é revestido por cápsula de tecido conjuntivo, conhecida como cápsula de Glisson.^{3,4} Cada lobo organiza-se em lóbulos. A vascularização hepática é um elemento da maior importância para garantir a multiplicidade funcional do órgão. O fígado, além de receber sangue arterial através da **artéria hepática**, recebe cerca de 70% a 80% do seu sangue através da **veia porta hepática**, de modo que quase todo o sangue oriundo do sistema digestório e do baço drena para o fígado. Ambos os vasos sanguíneos alcançam o fígado através do hilo, também conhecido como *porta hepatis*, com origem na qual se ramificam profusamente até que o sangue arterial e venoso se misture na ampla rede capilar hepática dos lóbulos, constituída pelos **sinusóides hepáticos** (Figura 14.3). Dos sinusóides, o sangue drena para a **veia central** e desta para as **veias hepáticas**, as quais drenam para a veia cava inferior.

Uma vez nos sinusóides, o sangue entra em íntimo contato com a principal célula parenquimatosa do lóbulo hepático, o **hepatócito**, relacionado com a maioria das funções já citadas (Figura 14.3).

Como já comentamos, a principal excreção exócrina do fígado é a bile, a qual é transportada para a vesícula biliar, pelos **ductos biliares** ou hepáticos, direito e esquerdo, os quais se unem para formar o ducto hepático comum (Figura 14.1). Os ductos biliares deixam o fígado por via do hilo e seus ramos menores intra-hepáticos são observados associados aos ramos da veia porta e da artéria hepática.

Finalmente, quanto ao arranjo geral do fígado, este órgão tem um **estroma** escasso. Esse é representado pelo tecido conjuntivo perilobular e perivascular e uma rede complexa de fibras de colágeno tipo III (fibras reticulares) que forma um arcabouço de sustentação dos cordões de hepatócitos, que, como expresso constitui o principal elemento do **parênquima** desta glândula.

14.2.1 LÓBULO HEPÁTICO

Há três modelos conceituais empregados atualmente para definir a estrutura organizacional do parênquima hepático, os quais levam em conta aspectos distintos, meramente estruturais ou funcionais. Assim, esses modelos são: 1) o conceito de **lóbulo hepático clássico**, o qual se baseia exclusivamente em parâmetros estruturais; 2) o conceito do **lóbulo portal**, esteado na direção do fluxo biliar no fígado, ou seja, a via de drenagem da bile do canalículo para o ducto biliar; e 3) o conceito de **ácino hepático** que considera o gradiente de distribuição de oxigênio/nutrientes ao longo dos sinusóides hepáticos (**Figura 14.4**).^{3,4}

Iniciaremos este item com a descrição pormenorizada do **lóbulo hepático clássico**, uma vez que este entendimento será muito útil para compreender os outros dois modelos que têm por base aspectos funcionais. Cada lóbulo hepático clássico é formado por cordões, ou placas, de hepatócitos entremeados por capilares sinusoides (**Figura 14.5**).^{3,4} Em alguns mamíferos, os limites destes lóbulos são bem demarcados por uma camada de tecido conjuntivo; nestes casos o arranjo hexagonal dos lóbulos hepáticos é facilmente percebido (**Figura 14.5b**). Em humanos, contudo, esta forma hexagonal não é facilmente identificada, porque a delimitação conjuntiva é delicada e incompleta (**Figura 14.5a**). Em alguns locais da periferia dos lóbulos, precisamente nos cantos do hexágono, se nota maior quantidade de tecido conjuntivo e nele ramos da artéria hepática, da veia porta e do ducto biliar. Nestes locais, também é possível encontrar vasos linfáticos e nervos. Essas regiões são denominadas **espaço porta** e como se observa um ramo da artéria hepática, um ramo da veia porta e um ramo do ducto biliar nesse espaço, o conjunto destas estruturas recebe a denominação de **tríade portal** (**Figuras 14.5c**).

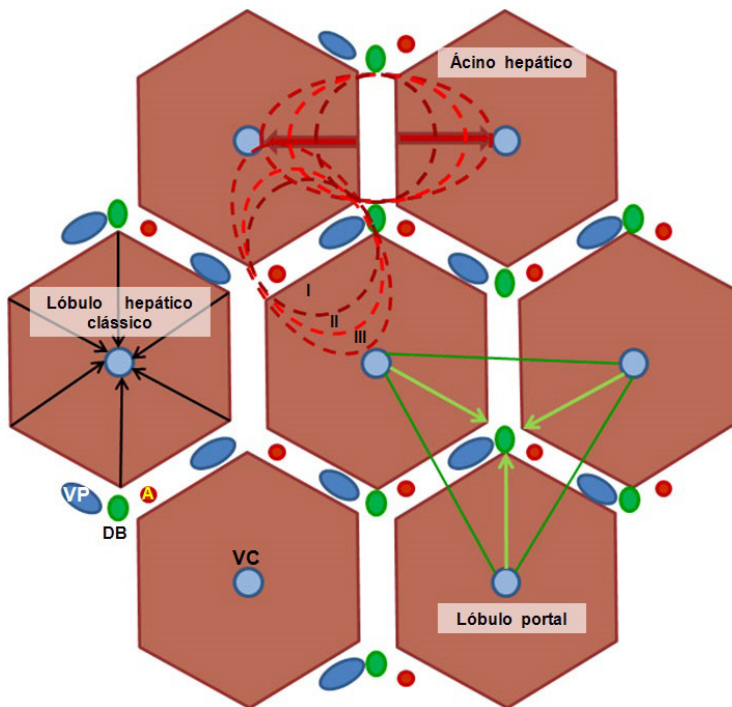


Figura 14.4 – Esquema ilustrativo dos modelos de organização estrutural e/ou funcional do fígado. No lobulão hepático clássico, que se baseia no arranjo estrutural de elementos hepáticos, a região periférica do lobulão faz limites com lobulões adjacentes e com o espaço porta, no qual se notam ramos da veia hepática (VP), ramos do ducto biliar (DB) e ramos da artéria hepática (A); enquanto o centro do lobulão clássico é marcado pela veia central (VC). O lobulão portal, por sua vez, leva em consideração o fluxo da bile; o centro do lobulão é representado pelo ducto biliar e suas extremidades delimitadas pelas veias centrais de três lobulões clássicos vizinhos. O ácino hepático baseia-se no suprimento sanguíneo dos hepatócitos, ou seja, na qualidade do sangue, quanto à quantidade de nutrientes e oxigênio, que nutre essas células: a zona I, que fica próxima ao espaço porta, é rica em oxigênio e nutrientes; a zona III, próxima à veia central, é pobre em oxigênio; e a zona II é intermediária em relação à quantidade de oxigênio e nutrientes.

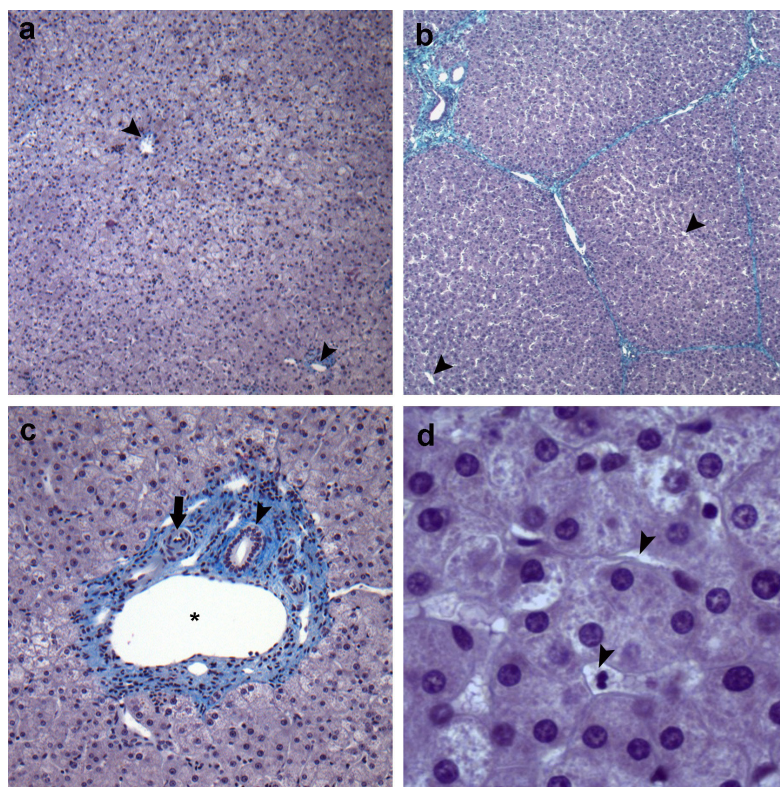


Figura 14.5 – Fotomicrografias de corte histológico de fígado humano corado com tricrômico de Masson mostrando o lóbulo hepático (a, aumento pequeno), um detalhe do espaço porta (c, aumento médio) e dos cordões de hepatócitos entremeados por capilares sinusoides (d, sinusoides indicados por cabeças de seta; aumento grande). Em b, histologia do fígado de porco (coloração com Tricrômico de Masson) que mostra uma lobulação bem definida. Em a e b, cabeça de seta indica a veia central. Em c, asterisco indica ramo da veia porta; seta indica ramo da artéria hepática; cabeça de seta indica ducto biliar.

A partir do espaço porta, os ramos da artéria hepática e da veia porta confluem para a rede de capilares sinusoides, onde o sangue venoso se mistura ao sangue arterial (Figura 14.3). No sentido inverso, do interior do lóbulo hepático, **canalículos biliares** confluem para formar o ductulo biliar e assim conduzir a bile formada no interior do lóbulo para o ducto biliar no espaço porta. As funções endócrinas e de secreção da bile são desempenhadas pelo hepatócito, célula volumosa e polarizada que apresenta seu pólo apical direcionado para o canalículo biliar, local de secreção da bile, e seus domínios basolaterais voltados para o capilar sinusóide. O centro do lóbulo hepático mostra um vaso venoso para onde confluem os capilares sinusoides; por essa razão, a parede dessa veia é interrompida pela abertura desses sinusoides (Figura 14.3). Por estar no centro do lóbulo,

este vaso denomina-se **veia central**, ou centrolobular (**Figura 14.3 a 14.5**). Assim, ao se observar um corte transversal do lóbulo hepático, em microscopia de luz com a utilização de objetiva de pequeno aumento, percebe-se que as placas de hepatócitos se organizam de forma radial da periferia em direção à veia central (**Figura 14.3 a 14.5**).

A veia central, ao abandonar o lóbulo, conflui para a **veia hepática sublobular**; o local anatômico onde isto ocorre é distinto do lugar onde está a veia porta. Assim, em humanos, é possível identificar histologicamente estes dois ramos venosos, pois ramos da veia porta sempre estarão compondo a tríade portal, enquanto a veia hepática segue isolada em septos de tecido conjuntivo até deixar o fígado e confluir para as veias supra-hepáticas, que por sua vez, desembocam na veia cava inferior.

Quanto ao **lóbulo portal** (**Figura 14.4**), ele inclui porções de lóbulos hepáticos vizinhos cujos canalículos biliares drenam para o mesmo ducto biliar, que, por sua vez, se encontra no espaço porta comum a esses lóbulos. Assim, o centro do lóbulo portal é o ducto biliar, tendo por essa razão um espaço porta como centro e uma veia central a demarcar as extremidades de um triângulo (**Figura 14.4**).^{4,5} Este modelo de lóbulo é raramente empregado.

O modelo do **ácino hepático** (**Figura 14.4**), por outro lado, é bastante empregado, principalmente em avaliações histopatológicas, devido ao seu critério funcional que se baseia na unidade microcirculatória do fígado, relacionada com os ramos terminais da circulação aferente.^{4,5} Assim, o conceito de ácino hepático reflete a posição que os hepatócitos ocupam em relação ao seu suprimento sanguíneo. Os hepatócitos mais próximos ao espaço porta, onde se encontram os ramos da artéria hepática e veia porta, estão em contato, por via dos capilares sinusoides, com sangue mais oxigenado e com maior quantidade de nutrientes. A primeira região do ácino hepático é denominada *zona 1* e equivale à região perilobular no conceito do lóbulo clássico. Já os hepatócitos mais distantes do espaço porta, ou seja, aqueles situados perto da veia central, recebem menor concentração de oxigênio e o mesmo se dá com os nutrientes; esta região do ácino é denominada *zona 3* e equivale à região centrolobular no conceito de lóbulo clássico. O sangue circulante na *zona 3* contém maior concentração de dejetos metabólicos, os quais foram eliminados pelos hepatócitos situados nas zonas anteriores. A zona intermediária é conhecida como *zona 2*.

Em função desse distinto gradiente de oxigênio e de vários outros elementos no suprimento sanguíneo, os hepatócitos apresentam uma nítida heterogeneidade funcional em relação à zona do ácino hepático que ocupam.⁵ Assim, hepatócitos localizados na *zona 1*, preferencialmente, catalisam o metabolismo oxidativo, o metabolismo energético de ácidos graxos e aminoácidos, e estão envolvidos com

a síntese de ureia, com a gliconeogênese, e a formação de bile. Os hepatócitos da *zona 3* estão preferencialmente envolvidos com a glicólise, a glicogênese, a liponeogênese, a formação de corpos cetônicos, a formação de glutamina, e o metabolismo de xenobióticos.

Essa heterogeneidade dos hepatócitos também implica em diferenciada suscetibilidade aos agentes tóxicos e lesivos ao fígado de maneira geral, por exemplo: no caso de uma intoxicação, haverá maior concentração dessa substância na *zona 1*. Assim os hepatócitos dessa região serão mais comprometidos; por outro lado, em uma situação de redução dos níveis de oxigênio, os hepatócitos da *zona 3* se mostrarão mais comprometidos. Pelo exposto, fica fácil compreender a importância do conceito do ácino hepático na histopatologia hepática.

14.2.2 HEPATÓCITO

Os hepatócitos, no fígado humano, geralmente apresentam de 20 a 30 μm de diâmetro, são células poliédricas, dotadas de um núcleo central com cromatina descondensada, contendo 1-2 nucléolos evidentes no seu interior; ainda apresentam um citoplasma amplo e eosinofílico, devido principalmente ao grande número de mitocôndrias (**Figura 14.5**). São células polarizadas que apresentam seis ou mais superfícies, ou faces, que se relacionam com o canalículo biliar, com a membrana de hepatócitos vizinhos e com o sinusóide, sendo que nesse caso existe um espaço entre estas duas estruturas, que é denominado **espaço perissinusoidal** ou **espaço de Disse** (**Figura 14.6c**).³⁻⁵

Por ser uma célula multifuncional, todas as organelas citoplasmáticas estão bem representadas nos hepatócitos (**Figura 14.6a**). O retículo endoplasmático rugoso é abundante e está diretamente relacionado com a síntese de proteínas plasmáticas e lipoproteínas. O retículo endoplasmático liso está envolvido com a síntese de ácidos biliares, com a síntese de lipoproteínas e de colesterol e, ainda, contém enzimas relacionadas com os processos de detoxificação, mediante os quais, moléculas lipossolúveis são convertidas em moléculas hidrossolúveis. As mitocôndrias são numerosas, cerca de 1000 ou mais em cada célula, e de particular importância em função das variadas atividades metabólicas do hepatócito, como a detoxificação de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) sob a ação de enzimas mitocondriais. O complexo de Golgi também se destaca, dada a sua participação na secreção das proteínas plasmáticas e lipoproteínas. Grânulos de glicogênio se acumulam no citoplasma, porém a quantidade armazenada varia com o nível de açúcar no sangue; quando esse nível cai, o glicogênio é degradado em glicose que é liberada para os sinusóides. Finalmente, lisossomos e outras vesículas da via endocítica também são

observados. Os lisossomos podem conter **lipofuscina**, constituída por fosfolípidos e proteínas e resulta da digestão incompleta dos restos celulares.

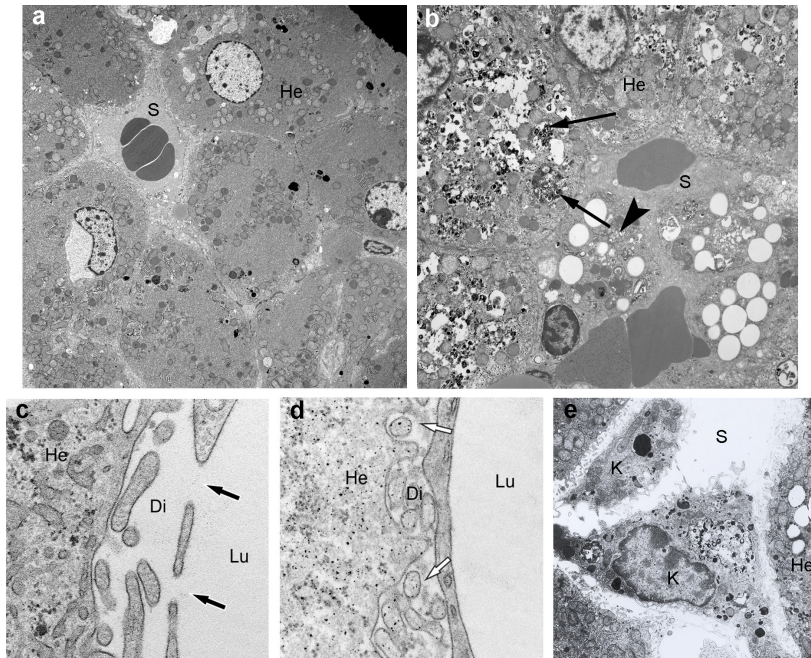


Figura 14.6 – Em a, fotomicrografia ultraestrutural do fígado, mostrando hepatócitos (He) entremeados por um capilar sinusóide (S), no interior do qual é possível ver hemácias. Em b, hepatócitos (He) repletos de autofagolisossomos (setas) em modelo animal de esteatose hepática não alcoólica. Ainda, é possível observar em b, capilar sinusóide (S) e células de Ito (cabeça de seta) contendo gotículas lipídicas no seu citoplasma. Em c, fotomicrografia ultraestrutural (em grande aumento) mostrando detalhe do espaço de Disse (Di) entre o hepatócito (He) e a parede endotelial interrompida por fenestras (setas em preto) no sinusóide (Lu, luz do sinusóide). Em d, imagem mostra ausência de fenestras na parede do sinusóide e acúmulo de material granular eletrondenso (setas em branco) no espaço de Disse (Di), o que está associada com um quadro de esteatose e fibrose hepática em modelo animal. Em e, fotomicrografia de células de Kupffer (K) no interior do sinusóide (S). Imagens a e b reproduzidas do periódico PLoS ONE 10(5):e0124173, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0124173,(autores: Liang T. et al.), sob licença da Creative Commons. Imagens c e d reproduzidas do periódico PLoS ONE 9(12): e115005, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0115005,(autores: Herrnberger L. et al.), sob licença da Creative Commons. Imagem d foi gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Paulo P. Joazeiro.

Na região de contato intercelular entre hepatócitos, são observadas, por microscopia eletrônica de transmissão, junções intercelulares do tipo aderente, de oclusão e desmossomos que permitem uma adesão firme entre essas células, além de junções comunicantes que constituem uma via de comunicação intercelular.⁶ À

semelhança do que acontece com outros tipos celulares, essas especializações da membrana plasmática são muito importantes para a homeostasia funcional do hepatócito; tanto que certas doenças hepáticas, agudas (induzidas por agentes xenobióticos) ou crônicas (cirrose, fibrose e hepatite), estão frequentemente associadas com diminuição significativa na expressão das proteínas estruturais dessas junções ou com inibição da formação dessas junções intercelulares, respectivamente.⁶

14.2.3 ESPAÇO DE DISSE E ESTRUTURA DOS SINUSOIDES HEPÁTICOS

O hepatócito, em sua superfície voltada para o espaço perissinusoidal, apresenta microvilos, os quais ampliam a área de membrana celular já que numerosas moléculas e compostos serão absorvidos do sangue ou secretados para esse compartimento, a partir dos sinusóides (**Figura 14.6c**). Quatro tipos celulares estão regularmente relacionados aos sinusoides e no espaço de Disse: 1) as células endoteliais dos sinusóides; 2) os macrófagos, os quais neste órgão são denominados **células de Kupffer**; 3) as células estreladas armazenadoras de lipídio, também conhecidas como **células de Ito**; e 4) os linfócitos, do tipo “*natural killer*” (NK cells) também conhecidos como “*pit cell*”, células que estão aderidas à margem luminal dos sinusoides e que correspondem a uma população de linfócitos específica do fígado.³⁻⁵

As células endoteliais apresentam o citoplasma bem delgado, com numerosas fenestras de aproximadamente 170 nm de diâmetro sem diafragma (**Figura 14.6c**).⁵ As fenestras são estruturas dinâmicas, cujo diâmetro pode ser modificado pela pressão do sangue luminal, por substâncias vasoativas, drogas, toxinas e, ainda, doenças e envelhecimento. Esse mecanismo de controle parece envolver os microfilamentos de actina do citoesqueleto. As células endoteliais dos sinusóides hepáticos, assim como a de outros capilares, são também secretoras e liberam: **interleucina 1, interleucina 6, interferon, endotelina e óxido nítrico**. Assim, as células endoteliais participam da regulação da pressão do fluxo sanguíneo e, em conjunto com a célula de Kupffer, dos mecanismos de defesa do fígado. Essas células geralmente não apresentam lâmina basal ou esta se mostra interrompida; esta adaptação tem o propósito de facilitar o trânsito de solutos e partículas para o espaço de Disse, facilitando o acesso desse material aos hepatócitos e às células de Ito. Escassas fibrilas de colágeno podem ser encontradas no espaço de Disse, suportando os sinusoides e os hepatócitos, mas, em geral, o material colagênico e outras proteínas de matriz extracelular são escassos nesse local.

As células de Kupffer apresentam, em geral, uma superfície irregular, com numerosos microvilos, filopódios ou lamelopódios que geralmente se projetam para o espaço luminal dos sinusoides (**Figura 14.6e**).⁵ Estes macrófagos têm um

importante papel na remoção de partículas, células e substâncias tóxicas, ou estranhas que alcancem o trato portal, particularmente originárias do intestino. Estas células também secretam uma série de substâncias vasoativas ou citotóxicas, como radicais livres, citocinas, interferon, fator ativador de plaqueta e enzimas lisossomais, os quais podem estar envolvidos na defesa do hospedeiro ou em alguns processos patológicos no fígado.

As **células estreladas**, que recebem várias denominações na literatura médica como células armazenadoras de gordura, **células de Ito** ou lipócitos, apresentam seu citoplasma com numerosas gotículas de lipídio, e representam o principal sítio de estocagem de retinoides no organismo, como a vitamina A (**Figura 14.6b**).⁵ Estas células possuem processos citoplasmáticos que se estendem pelo espaço de Disse e podem envolver e circundar a parede do capilar sinusóide, morfologia que justifica a denominação de células estreladas. Estas células também apresentam grande quantidade de microtúbulos e microfilamentos e estão em estreita associação com terminações nervosas, sendo que tais características, somadas à constatação de que apresentam atividade contrátil, indicam sua participação na regulação do fluxo sanguíneo dos sinusóides.

Como mencionado anteriormente, o fígado humano apresenta uma quantidade relativamente escassa de tecido conjuntivo (estroma). Contudo, algumas injúrias hepáticas, como as induzidas por consumo crônico de álcool, infecção viral, exposição às toxinas e drogas, podem resultar em aumento dos componentes estromais levando à **fibrose hepática** (**Figura 14.7c**).^{5,7} Na fibrose, os componentes de matriz, incluindo colágeno tipo I, podem se acumular no espaço de Disse resultando em um processo conhecido como “capilarização” dos sinusóides. Este processo, que envolve desde alterações no endotélio vascular, como perda de fenestrações e formação de uma verdadeira membrana basal, até mudanças nas interações célula-célula e célula-matriz nos sinusóides hepáticos, nitidamente compromete o transporte de substâncias entre esses compartimentos, hepatócito e sinusóide, e prejudica a função hepática de maneira geral (**Figuras 14.6d e 14.7**).

A secreção de várias citocinas, como o fator de crescimento transformante β (TGF β), pela célula de Kupffer e pelo próprio hepatócito, que ocorre nessas injúrias hepáticas, modula o comportamento das células estreladas, processo denominado ativação.^{5,7} Nesse processo, as células estreladas diminuem o armazenamento de lípidios, proliferam e se tornam engajadas na síntese de proteínas de matriz extracelular, com este fenótipo estas células são denominadas **miofibroblastos** (**Figura 14.7e**).⁵ Com o progresso da doença, ocorre o aumento da resistência vascular, associado à diminuição do lúmen dos sinusóides pela contração dos processos citoplasmáticos dos miofibroblastos. O aumento dessa resistência vascular se reflete na hipertensão portal associada à cirrose. Assim, devido à im-

portância da participação dos miofibroblastos nos processos de injúrias hepáticas, estas células são atualmente alvo de muitos estudos voltados para o controle da cirrose hepática.

Em várias condições patológicas, associadas ou não com o consumo excessivo de álcool (como, por exemplo, na hepatite viral ou na intoxicação por certas drogas e metais, na obesidade e na diabetes), os hepatócitos podem acumular grande quantidade de lipídios, levando ao quadro conhecido como **esteatose hepática** (ou “fígado gorduroso”).⁷ A esteatose hepática pode preceder ou estar associada à fibrose hepática nessas condições (**Figura 14.7b**).

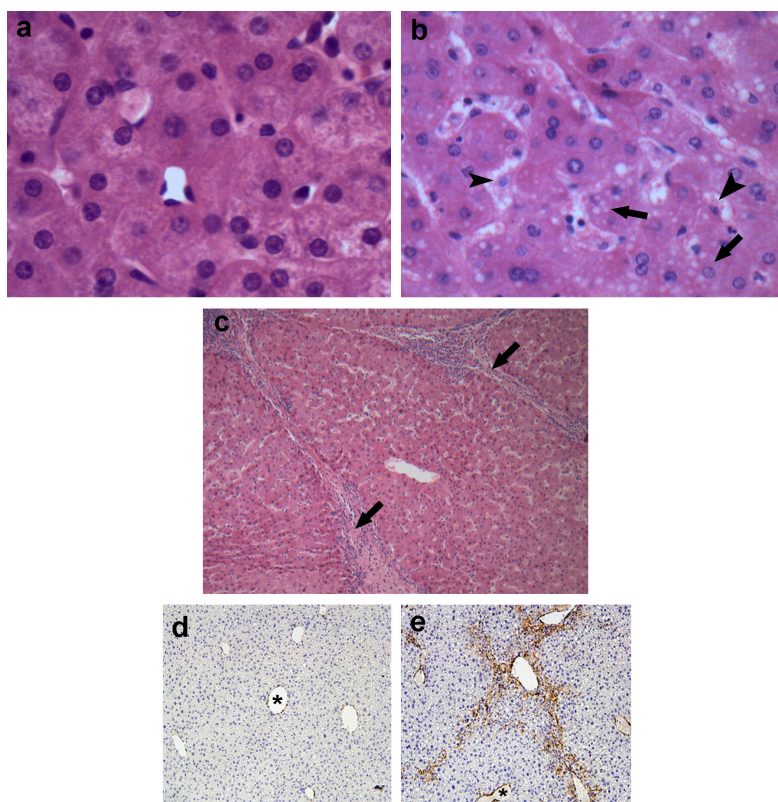


Figura 14.7 – Fotomicrografias de cortes histológicos, corados com hematoxilina e eosina, de fígado humano normal (a) e um com esteatose (em b, setas indicam hepatócitos com gotículas de lipídios e cabeças de seta, células de Kupffer) e fibrose (em c, seta indica acúmulo de tecido conjuntivo perilobular). Em d e e, cortes histológicos de fígado processados para imuno-histoquímica para actina alfa de músculo liso (em marrom), marcador de miofibroblastos, mostrando a ativação das células estreladas no fígado fibrótico (em e, marcação na região perilobular e ao redor da veia centrolobular) mas não no fígado normal (d), em modelo animal. Asteriscos em d e e indicam veia centrolobular. Imagens d e e reproduzidas do periódico PLoS One 8(7): e69114, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0069114 (autores: Chiang D.J. et al.), sob licença da Creative Commons.

14.2.4 SECREÇÃO DE BILE, CANALÍCULOS E DUCTOS BILIARES INTRA-HEPÁTICOS

Diariamente, cerca de 0,5 a 1,0 litro de bile é lançada no duodeno. Essa secreção contém pigmentos (bilirrubina direta ou conjugada), sais biliares (ácido cólico, desoxicólico, litocólico e quenodesoxicólico), proteínas, fosfolipídios, colesterol e eletrólitos. A bilirrubina indireta (não hidrossolúvel) não é produzida pelo hepatócito, é oriunda do sangue drenado do baço e resulta do fracionamento de hemoglobina por macrófagos esplênicos no processo de **hemocaterese** e, em bem menor proporção pelas células de Kupffer. A bilirrubina indireta é conjugada no hepatócito com radicais glicurônicos (por ação da UDP-glicuroniltransferase) formando a bilirrubina direta (hidrossolúvel) e sob esta forma é excretada pela bile. Os sais biliares têm um importante papel na emulsificação de lipídios no intestino, possibilitando a sua digestão por lipase-colipase pancreática e conseqüente absorção pelos enterócitos. Os ácidos cólicos e quenodesoxicólico são considerados ácidos biliares primários porque são sintetizados pelo próprio hepatócito, tendo o colesterol como precursor. Nesse processo, o ácido cólico é conjugado com os aminoácidos taurina e glicina, resultando em ácido glicocólico ou taurocólico, respectivamente. Já os ácidos desoxicólico e litocólico são ácidos biliares secundários sendo sintetizados por bactérias do lúmen intestinal. Em verdade, somente 10% dos ácidos biliares são sintetizados pelo hepatócito, os 90% restantes são absorvidos pelo intestino delgado e chegam ao fígado, mais especificamente ao hepatócito, pela circulação sanguínea e são reexcretados pelo processo conhecido como recirculação entero-hepática.

A bile produzida pelos hepatócitos é liberada nos canalículos biliares. O canalículo biliar é um canal extracelular (com um diâmetro bem reduzido de 0.5-1.5 μm), cuja parede é constituída pela superfícies apicais, contendo microvilos, de dois hepatócitos adjacentes unidos por junções de oclusão (**Figura 14.3**).^{3,4} Essas junções, por permitirem uma firme interação das membranas, praticamente obliteram o espaço intercelular, formando uma barreira (a barreira hematobiliar) que isola o lúmen do canalículo e evita o extravasamento da bile.

Os canalículos biliares se anastomosam à medida que percorrem a placa de hepatócitos e confluem para a periferia do lóbulo; nesse local, continuam com o duto biliar, também denominado **canal de Hering** (**Figura 14.3**), conduto de curto trajeto cuja luz é delimitada, em parte, pelos hepatócitos e, em parte, por células epiteliais denominadas **colangiócitos**.⁸ Estes duto, inicialmente, apresentam colangiócitos cuboide, contendo, no seu citoplasma, discretos retículo endoplasmático e cisternas do Golgi.

Dos canais de Hering, a bile é drenada para os ductos intralobulares dos espaços portais.⁸ Ductos menores são revestidos por um epitélio simples cúbico que passa a ser simples cilíndrico nas vias biliares de maior calibre. Os colangiócitos cilíndricos apresentam considerável aumento de retículo endoplasmático e do complexo de Golgi. Ductos de maior calibre também são envolvidos por fibras musculares lisas esparsas e, mais externamente, por tecido conjuntivo. Nesse tecido conjuntivo, pode-se verificar uma rede capilar própria, denominada plexo vascular peribiliar, originário de ramos terminais da artéria hepática. Essas diferenças morfológicas estão diretamente associadas às distintas funções que os colangiócitos exercem ao longo da árvore biliar, como processos secretórios e absorptivos.

Embora os hepatócitos adicionem os elementos principais da bile, são os colangiócitos que ajustam o seu conteúdo e sua alcalinidade para que ela desempenhe seu papel.⁸ Para tanto, a atividade dessas células é controlada por uma complexa integração de fatores neuroendócrinos, parácrinos e autócrinos. Por exemplo, a secreção de bicarbonato é induzida por secretina, bombesina, glucagon e polipeptídeo vasoativo intestinal e inibida por somatostatina, insulina e gastrina. Além de regular a alcalinidade, os colangiócitos são capazes de reabsorver componentes da bile como sais biliares, glicose e glutatona.

Quadro 14.1 – Regeneração e proliferação hepática

A velocidade de renovação dos hepatócitos no indivíduo adulto e saudável é bastante lenta; a vida média do hepatócito é de 200 a 300 dias; contudo, a capacidade regenerativa do fígado adulto é bastante ampla e reflete uma complexa resposta fisiológica à ressecção cirúrgica ou injúria hepática, onde a porção do órgão remanescente inicia uma série de reações que promovem a replicação celular ou o crescimento para restaurar as funções hepáticas, onde a replicação celular é mediada por fatores endócrinos, parácrinos e autócrinos. Assim, o fígado pode ser restaurado a partir de células maduras preexistentes, que constitui a primeira opção de resposta ao dano hepático.⁹ Também mostra, entretanto, células progenitoras como um compartimento de reserva que é ativado quando a capacidade regenerativa das células maduras está comprometida.^{9,10}

A origem das células progenitoras hepáticas é muito investigada e discutida, dado o interesse do tema para estabelecimento de terapias para o tratamento e controle de doenças crônicas hepáticas e para maior sucesso nos casos de transplante.^{9,10} Atualmente, parece já estar bem estabelecido que essas células se originam de nichos de células progenitoras no trato biliar, particularmente nos canais de Hering, sendo que estas células têm potencialidade tanto para originar hepatócitos como colangiócitos. Essa população de células progenitoras parenquimais é representada por células pequenas, quando comparadas com os hepatócitos preexistentes, de núcleo ovoide e citoplasma escasso e que por conta dessa morfologia foram denominadas células ovas. As células ovas respondem a uma série de eventos de sinalização, em momentos distintos, sendo que as respostas a estes fatores podem ser agrupadas em quatro estágios: ativação, proliferação, migração e diferenciação.

Dada a associação das células ovais aos processos de injúria hepática, tem sido postulado que alterações na frequência ou capacidade proliferativa destas células podem contribuir para o câncer hepático.^{9,10} De fato, a identificação de uma série de oncogenes (c-myc, Ras) e da expressão de proteínas fetais (como a proteína alfa-feto, proteína usualmente expressa por células tumorais) nas células ovais ativadas tem contribuído para essa hipótese. Finalmente, outro aspecto que tem estimulado pesquisas na área é a estreita relação entre o fígado e o pâncreas durante o desenvolvimento embrionário. Estudos investigam a possibilidade de existir uma célula precursora hepatopancreática (célula fonte ou stem cell) que possa persistir no fígado e no pâncreas do indivíduo adulto.^{9,10} Esta hipótese tem sido fortalecida a partir de ensaios onde células semelhantes a hepatócitos surgem no pâncreas de roedores em resposta a numerosos estímulos, como carcinógenos, por exemplo. Em humanos, a existência dessa célula progenitora comum tem sido sugerida pela expressão de marcadores hepatocelulares em câncer de pâncreas. Por outro lado, também ocorrem células progenitoras no fígado que expressam marcadores pancreáticos, como células de colangiocarcinomas que expressam amilase e lipase do tipo pancreática. Observou-se ainda que células ovais em cultura secretam insulina e ao serem transplantadas em ratos diabéticos restauram a função pancreática. No entanto, apesar das várias hipóteses apresentadas, o completo esclarecimento da origem da célula precursora hepática ainda está por vir a partir de estudos in vitro, in vivo e clínicos que vem sendo desenvolvidos de forma crescente.

14.3 HISTOLOGIA DAS VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICAS

Os ductos biliares extralobulares confluem, formando ductos progressivamente maiores até drenarem um lobo hepático. Os ductos hepáticos direito e esquerdo coletam, respectivamente, a bile de todos os segmentos hepáticos da parte direita ou esquerda do fígado e no hilo se unem para formar o ducto hepático comum (**Figura 14.1**).

O ducto hepático comum se une ao ducto cístico (ducto da vesícula biliar) para formar o ducto colédoco (ou ducto biliar comum) (**Figura 14.1**). Frequentemente, o ducto pancreático desemboca no ducto colédoco, formando a ampola hepatopancreática, cuja extremidade distal estreitada se abre na papila duodenal maior (papila de Vater). Podem ocorrer, entretanto, variações anatômicas na desembocadura desses ductos no duodeno.

Os ductos biliares extra-hepáticos são revestidos internamente por um epitélio simples cilíndrico apoiado em uma lâmina própria de tecido conjuntivo com fibras musculares lisas esparsas, exceto nas regiões inferiores de desembocadura dos ductos colédoco e pancreático na ampola hepatopancreática e ao redor dela.^{3,4} Nessa região, as células musculares lisas se organizam circularmente, formando esfíncteres. O ducto colédoco e o ducto pancreático apresentam esfíncteres próprios. Ao redor da ampola hepatopancreática, ocorre um espessamento dessa camada muscular, formando o esfíncter da ampola hepatopancreática, ou

esfíncter de Oddi. A lâmina própria do ducto colédoco apresenta grupos de glândulas túbulo-alveolares secretoras de muco.

14.4 HISTOLOGIA DA VESÍCULA BILIAR

Do ponto de vista histológico, a parede da **vesícula biliar** é composta por três túnicas, mucosa, muscular e de tecido conjuntivo externa, que pode ser serosa ou adventícia, dependendo da face da vesícula biliar em questão (**Figura 14.8**).^{3,4} A face do órgão voltada para o fígado é recoberta por uma túnica adventícia, mas a face oposta a ele é revestida por uma túnica serosa.

A mucosa da vesícula biliar apresenta muitas pregas, especialmente se o órgão está vazio. O epitélio que reveste a sua luz é simples cilíndrico e suas células colunares altas apresentam citoplasma levemente acidófilo, em razão de mitocôndrias (**Figura 14.8**). O pólo apical dessas células apresenta curtas microvilosidades e nos domínios laterais da membrana plasmática, junções de oclusão bem desenvolvidas. O núcleo oval tem localização basal. A lâmina própria de tecido conjuntivo apresenta glândulas mucosas, especialmente na região do colo. Nessa região do colo, a túnica mucosa também possui pregas dispostas em espiral, formando a denominada válvula espiral, ou de Heister.

A vesícula biliar não apresenta muscular da mucosa, nem a túnica submucosa. Os feixes de fibras musculares lisas da túnica muscular são entremeados por fibras colágenas e elásticas (**Figura 14.8**).

A vesícula biliar tem a função de armazenar e concentrar a bile diluída proveniente dos ductos hepáticos em até 20 vezes. A concentração da bile ocorre por absorção de água e eletrólitos, como o Na^+ , pelas células epiteliais que revestem a sua luz. Pregas da mucosa e de microvilos no ápice da célula epitelial de revestimento aumentam a superfície de contato do epitélio com a bile, favorecendo os transportes que ocorrem transcelularmente. Ainda, as junções de oclusão, formando um cinturão ao redor das células epiteliais, evitam o extravasamento de componentes da bile, permitindo a passagem apenas de moléculas de água a favor do gradiente osmótico. Durante o período de jejum, o esfíncter da ampola hepatopancreática está fechado. Assim, a bile produzida é drenada para a vesícula biliar através do ducto cístico. Após uma refeição, os lipídios na luz intestinal desencadeiam a contração da musculatura da parede da vesícula biliar e o relaxamento do esfíncter da ampola hepatopancreática em resposta à **colecistocinina**.

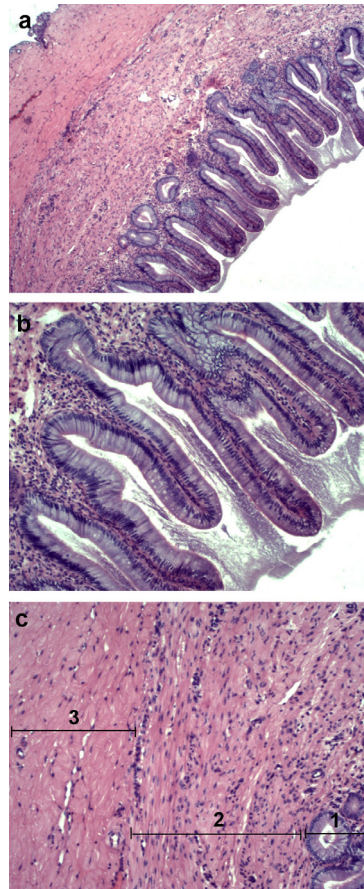


Figura 14.8 – Fotomicrografia de corte histológico de vesícula biliar em aumento panorâmico (a) e em médio aumento (b,c) mostrando as túnicas mucosa (b, e 1 em c), muscular (2, em c) e adventícia (3 em c) que compõem a parede do órgão.

14.5 HISTOLOGIA DO PÂNCREAS

O pâncreas é a segunda maior glândula associada ao tubo digestivo. Ele é envolvido por uma cápsula muito delgada de tecido conjuntivo de onde partem septos que subdividem a glândula em lóbulos. Os septos de tecido conjuntivo contêm vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervos e ductos excretores. A irrigação do pâncreas é feita por vasos derivados da artéria celiaca, da artéria mesentérica superior e da artéria esplênica. A drenagem venosa flui para a veia esplênica e sistema porta. A inervação aferente é feita pelos nervos esplênico e vago.

O parênquima do pâncreas consiste de: 1) uma porção exócrina que compõe cerca de 98% de todo o parênquima e secreta diariamente 1200ml de um fluido alcalino

rico em enzimas necessárias para a digestão de amido, gorduras e proteínas; e 2) uma porção endócrina, que perfaz aproximadamente 2%, secreta cinco hormônios cujas ações estão direta e indiretamente relacionadas à homeostasia glicêmica.

14.5.1 PÂNCREAS EXÓCRINO: ORGANIZAÇÃO TECIDUAL, CITOLOGIA E ULTRAESTRUTURA

O **pâncreas exócrino** é classificado morfológicamente como uma glândula acinosa composta, ou seja, é constituído por várias unidades secretoras arrançadas na forma de ácinos que desembocam num sistema ramificado de ductos (**Figura 14.9a**).^{3,4} Os ácinos são do tipo seroso (secretor de proteínas) e, na luz deles, inicia-se o sistema de ductos secretor-excretor e também se encontram as células centroacinares, células exclusivas do pâncreas (**Figura 14.9b**, setas). As células centroacinares são contínuas com o epitélio simples cúbico baixo que reveste o ducto intercalar (**Figura 14.9c**). Os ductos intercalares convergem para formar os ductos interlobulares, estes revestidos por um epitélio simples cilíndrico com algumas células caliciformes e neuroendócrinas, e imersos no tecido conjuntivo do septo (**Figura 14.9d**). Os ductos interlobulares se anastomosam para formar o ducto pancreático principal (ou ducto de Wirsung), que apresenta uma estrutura histológica semelhante aos ductos interlobulares. O ducto pancreático principal tem um percurso retilíneo por meio da cauda e do corpo, coletando secreções dos ductos interlobulares e tornando-se mais calibroso à medida que se aproxima da cabeça (**Figura 14.1**). Quando atinge a cabeça do pâncreas, desemboca diretamente no duodeno, na ampola de Vater, após se unir ao ducto colédoco (ou ducto biliar comum).

O **ácino seroso** constitui a unidade histológica funcional do pâncreas exócrino (**Figura 14.10a**).^{3,4} O ácino (palavra derivada do grego que quer dizer “bago de uva”) tem um formato arredondado composto por 40 a 50 células, as **células acinares pancreáticas**, organizadas ao redor de um lúmen de tamanho bem reduzido. As células acinares têm um formato trapezoide ou piramidal, cuja base é mais larga do que o ápice, o que facilita a organização tridimensional do ácino (**Figura 14.10b**). Essas células apresentam uma polaridade bem evidente, representada por uma distribuição assimétrica de organelas no citoplasma. Estas células estão firmemente unidas umas às outras por junções intercelulares (principalmente junções de oclusão e desmossomos) localizadas na porção superior da membrana lateral, que impedem o refluxo para o espaço intercelular dos produtos secretados no lúmen do ácino.

Em cortes histológicos, o citoplasma próximo à região basal da célula acinar é fortemente basófilo em virtude da grande concentração de retículo endoplasmático rugoso e polirribossomos (ricos em ácido ribonucléico) (**Figura 14.10a**). Essas organelas perfazem quase 20% do total do volume celular e são fundamentais na síntese

dos produtos de secreção desta célula. O núcleo esférico da célula acinar tem localização basal ou para-basal e contém um nucléolo proeminente e agregados de heterocromatina na periferia (**Figura 14.10a, b**). Na região supranuclear, há uma região menos corada onde se concentra o complexo de Golgi. A região apical é altamente acidófila e repleta de vesículas secretoras, que em razão da sua aparência à microscopia eletrônica de transmissão, são denominadas grânulos de secreção ou **grânulos de zimogênio** (que contém pró-enzimas) (**Figura 14.10c**).

A função principal das células acinares pancreáticas é sintetizar, estocar e secretar 20 enzimas digestivas, como alfa-amilase, lipase-colipase e proteases, que catalizarão a hidrólise de amido, lipídios e proteínas, respectivamente, ingeridos nas refeições. A maioria das **enzimas pancreáticas** é armazenada na forma inativa (pró-enzimas), o que inclui todas as proteases, as quais são ativadas, em condições fisiológicas, somente no lúmen do duodeno sob a ação de enzimas intestinais e em pH ligeiramente alcalino. Este é um fato importante para a proteção do pâncreas contra a ação destas enzimas.

A síntese das enzimas pancreáticas inicia-se, à semelhança de qualquer outra proteína, com a transcrição do DNA em RNAm, o qual é convertido em uma sequência de aminoácidos nos ribossomos associados ao retículo endoplasmático no citoplasma da célula acinar. A molécula proteica completa é transferida para o complexo de Golgi e empacotada dentro de vesículas secretoras. Após um processo de maturação, que envolve perda de água, formam-se os grânulos de zimogênio, que se concentram na porção apical da célula.

A secreção acinar pancreática é primariamente induzida pela ingestão de alimento, a qual desencadeia múltiplas vias de regulação neuroendócrina e parácrina que modulam a liberação de quantidades adequadas de enzimas no lúmen duodenal.¹¹ Dentre os vários moduladores da secreção enzimática pancreática, destacam-se: 1) a **colecistocinina**, secretada pelas células enteroendócrinas da mucosa intestinal, estimuladas por produtos de digestão de proteínas e lipídios, e 2) a acetilcolina, liberada pela inervação parassimpática.¹¹ Ambos agonistas interagem com receptores localizados na membrana basal da célula acinar e desencadeiam a via de sinalização intracelular mediada pelo IP3/diacilglicerol, resultando em um aumento da concentração de cálcio citoplasmático, especificamente no pólo apical da célula (onde ficam localizados os grânulos de zimogênio). O íon cálcio e a reorganização da rede microfilamentos de actina são essenciais para promover o transporte dos grânulos para as proximidades da membrana apical. Numa etapa seguinte, ocorre a fusão da membrana do grânulo com a membrana apical, que depende de proteínas de ancoragem de membranas pertencentes à família das SNAREs (do inglês, *soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor* (NSF) attachment

receptors, receptores de ancoragem do fator sensível ao N-etilmaleimida), e conseqüente excitose dos grânulos, liberando o seu conteúdo no lúmen do ducto.¹²

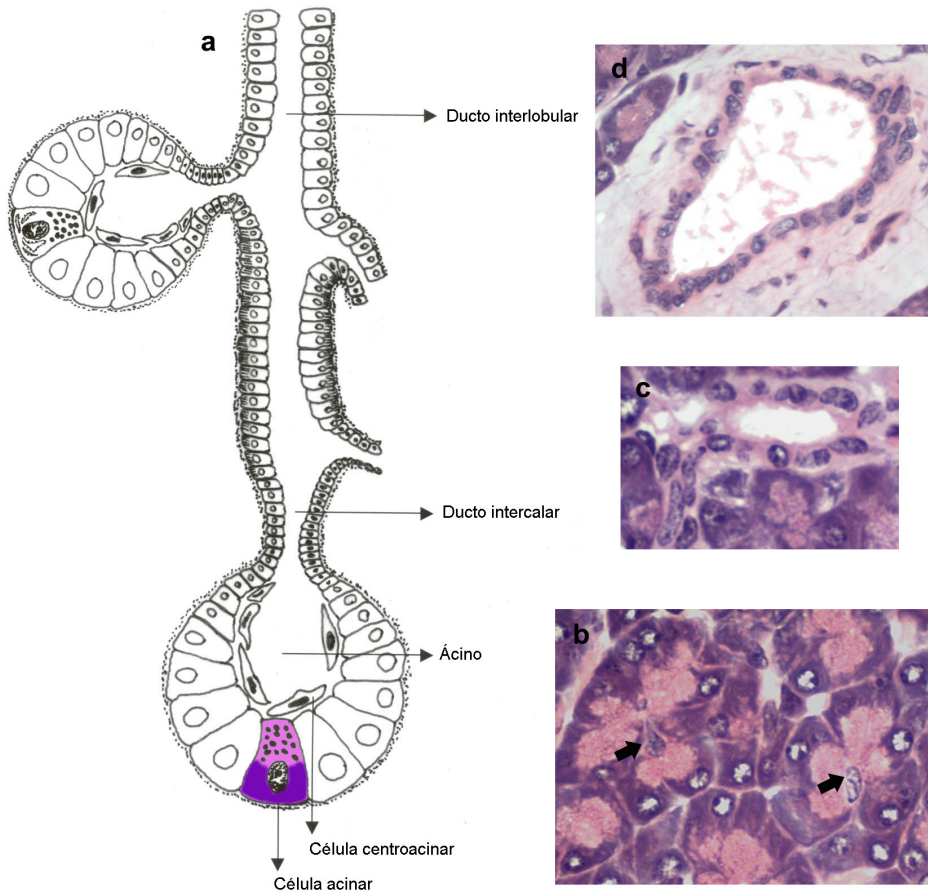


Figura 14.9 – Esquema (a) e fotomicrografias da estrutura histológica do pâncreas que é composta por uma porção secretora em forma de ácino (b) e um sistema de ductos ramificados: ducto intercalar (c) e ducto interlobular (d). Setas em b indicam células centroacinares. Esquema modificado de Taboga et al. (2005) In: Carvalho, H. F. & Collares-Buzato, C. B. Células: uma abordagem multidisciplinar. Editora Manole, SP, pp. 156-162.

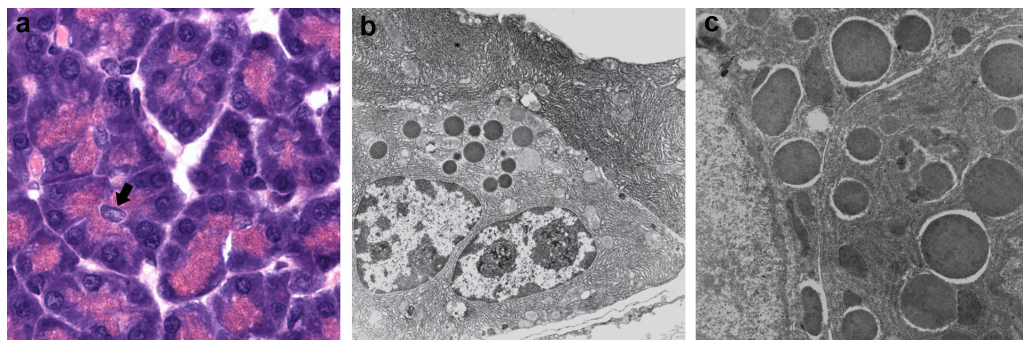


Figura 14.10 – Citologia e ultraestrutura da célula acinar pancreática. Em a, detalhe de um corte histológico de um ácino seroso (corado com hematoxilina e eosina e observado por microscopia de luz), o qual é formado pelas células acinares pancreáticas. No lúmen do ácino, observa-se o núcleo da célula centroacinar (seta). Em b, fotomicrografia ultraestrutural da célula acinar pancreática e de seus componentes, incluindo os grânulos de zimogênio (detalhe em c). Imagem b, cortesia de Paulo P Joazeiro.

Várias dessas etapas de secreção estão alteradas na **pancreatite**, aguda ou crônica, indicando um papel central da célula acinar pancreática na etiologia dessa doença. Os principais eventos intracelulares desencadeadores da pancreatite parecem ser: 1) o bloqueio do processo normal de exocitose apical dos grânulos; 2) a indução da exocitose basolateral dos grânulos, provavelmente resultante de alterações na localização e expressão de proteínas SNAREs, responsáveis pela ancoragem dos grânulos na membrana plasmática; 3) o aumento generalizado da concentração citoplasmática de Ca^{+2} , inclusive no pólo basolateral da célula; e 4) a fusão de lisossomos e grânulos de zimogênio, levando à ativação citoplasmática das pró-enzimas por enzimas lisossomais.^{2,12,13} O processo de injúria e morte da célula acinar pancreática é propagado e amplificado por eventos extracelulares, que incluem uma insuficiência da microcirculação sanguínea local, o desencadeamento de um processo inflamatório mediado por citocinas, culminando em necrose e posterior fibrose do pâncreas.

O suco pancreático, além das enzimas e pró-enzimas, contém grande quantidade de água e eletrólitos, dentre os quais os mais abundantes são o Na^+ e o HCO_3^- . Este componente aquoso do suco pancreático, que é alcalino e isotônico em relação ao fluido extracelular, é secretado pelas células centroacinares e as ductais e tem a função de neutralizar a acidez do quimo, evitando possível lesão da mucosa intestinal e permitindo a ativação das enzimas pancreáticas no lúmen do duodeno.

As **células ductais**, que revestem a porção excretora do pâncreas, têm um formato poliédrico (que varia de cúbico a cilíndrico dependendo do calibre do ducto), com um citoplasma ligeiramente acidófilo e um núcleo grande e indentado (Figura 14.9d). À microscopia eletrônica de transmissão, essa célula é caracterizada por apresentar poucas mitocôndrias, bem como retículo endoplasmático rugoso e complexo de Golgi relativamente pouco desenvolvidos em comparação com os da célula acinar. As **células centroacinares**, que se inserem no lúmen do ácino, assemelham-se ultraestruturalmente às células ductais, embora apresentem um formato mais alongado e um núcleo elíptico (o qual permite a identificação deste tipo celular em preparados histológicos do pâncreas, já que seu limite celular não é visível) (Figura 14.9b e 14.10a). Tanto as células centroacinares como as ductais apresentam transportadores e canais em suas membranas plasmáticas responsáveis pelo transporte ativo de eletrólitos (principalmente Na^+ , HCO_3^- e Cl^-) entre o compartimento luminal e basolateral da célula.¹⁵

O HCO_3^- do **suco pancreático** é derivado do plasma ou produzido dentro da célula centroacinar/ductal como resultado da dissociação de CO_2 e H_2O em HCO_3^- e H^+ sob a ação da anidrase carbônica.¹⁵ A secreção de HCO_3^- para o lúmen do ducto, por sua vez, envolve várias etapas, tais como: 1) o contratransporte de Na^+ (para dentro da célula) e H^+ (para fora) na membrana basal; 2) o contratransporte de HCO_3^- (para fora no lúmen) e Cl^- (para dentro da célula) na membrana apical da célula centroacinar/ductal e 3) a secreção de Cl^- para o lúmen, mediado pelo canal de Cl^- localizado na membrana apical, que mantém uma concentração luminal deste íon adequada para o contratransporte com o HCO_3^- . O Na^+ move-se a favor do gradiente eletroquímico, do plasma para o lúmen pela via paracelular, estabelecendo um gradiente osmótico que resulta também em transporte luminal de H_2O .

A secreção do componente aquoso do suco pancreático, à semelhança do conteúdo enzimático, está sob a regulação neuroendócrina, sendo a secretina o principal secretagogo. A secretina é liberada pelas células enteroendócrinas do intestino delgado sob o estímulo da acidez do quimo. Este hormônio interage com receptores na membrana basal das células centroacinares e ductais e, via proteína cinase dependente de AMPc (PKA), ativa o canal apical de Cl^- e, conseqüentemente, estimula a secreção luminal de Cl^- e de HCO_3^- .¹⁵ O resultado final é a secreção de um grande volume de fluido rico em HCO_3^- . Um defeito genético na proteína do canal de Cl^- , chamada de regulador transmembranar de condutância da fibrose cística (CFTR), é responsável pela **fibrose cística**.^{4,15} No pâncreas, a ausência de secreção de Cl^- resultante dessa doença genética leva à secreção pancreática espessa e viscosa que obstrui os ductos pancreáticos, formando cistos envolvidos por extensa fibrose.

Outra enfermidade associada ao pâncreas exócrino é o **carcinoma pancreático**, uma das neoplasias malignas mais agressivas, cuja origem celular ainda não está totalmente definida, mas possivelmente as células centroacinares e as ductais configuram-se como as principais candidatas (**Quadro 14.2**).

Todas essas doenças que afetam o pâncreas (como o câncer, a pancreatite e a fibrose cística) estão associadas com extensa fibrose do parênquima pancreático. Recentemente, foi demonstrado que, à semelhança do que acontece no fígado, a **fibrose pancreática** é também resultante da ativação de **células estreladas**, que são encontradas em pequena quantidade na região periacinar.¹⁶ Esse achado reforça ainda mais as similaridades histopatológicas entre esses dois órgãos, que compartilham uma origem embriológica comum.

Quadro 14.2 – Em busca das origens celulares do câncer pancreático.

O adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) é um cancer particularmente agressivo e letal. É desconhecido se o ADP é derivado da dediferenciação de células ductais, de células acinares ou de células endócrinas pancreáticas ou, ainda, resultado de diferenciação imperfeita de uma célula precursora ou fonte (talvez com uma origem hepatopancreática comum) que persiste no pâncreas adulto.¹⁷ O aspecto histológico desse tumor sugere uma origem ductal, entretanto, a observação de uma metaplasia acinoductal, que frequentemente precede o ADP, sugere uma origem acinar. Alguns investigadores têm proposto que o ADP derive de células endócrinas pancreáticas, das raras células precursoras ou ainda da transdiferenciação de células beta. Mais recentemente, estudos sugerem que o câncer pancreático teria origem da dediferenciação das células centroacinares. A observação de que as células centroacinares apresentam a via de sinalização Notch ativa (importante via durante a organogênese e que mantém as células progenitoras em estado indiferenciado), aliado ao fato de sua localização estratégica (na interface entre a estrutura acinar e o sistema ductal) coloca este tipo celular como candidato potencial relacionado à origem do ADP.

14.5.2 PÂNCREAS ENDÓCRINO: ORGANIZAÇÃO TECIDUAL, CITOLOGIA E ULTRAESTRUTURA

Imersas no tecido pancreático exócrino, estão as **ilhotas pancreáticas**, ou ilhotas de Langerhans, que, sob microscopia de luz, apresentam-se na forma de aglomerados arredondados (ou ovalados) de células endócrinas, que aparecem palidamente coradas com corantes empregados rotineiramente, em cortes histológicos da glândula (**Figura 14.11a**).^{3,4} O conjunto de ilhotas pancreáticas forma o pâncreas endócrino. As ilhotas são envolvidas por uma delgada cápsula (pouco evidente em preparados histológicos da glândula), rica em fibras reticulares e que as separa do parênquima exócrino. As ilhotas estão distribuídas aleatoriamente pelo pâncreas, embora haja uma concentração maior de ilhotas na região da

cauda em relação ao corpo e cabeça da glândula. Estima-se um número aproximado de um milhão de ilhotas no pâncreas humano, que perfazem apenas 1-2% do volume total da glândula. Cada ilhota contém aproximadamente de duas a três mil células dispostas em cordões ou placas entremeadas por uma rica rede de capilares sanguíneos fenestrados.

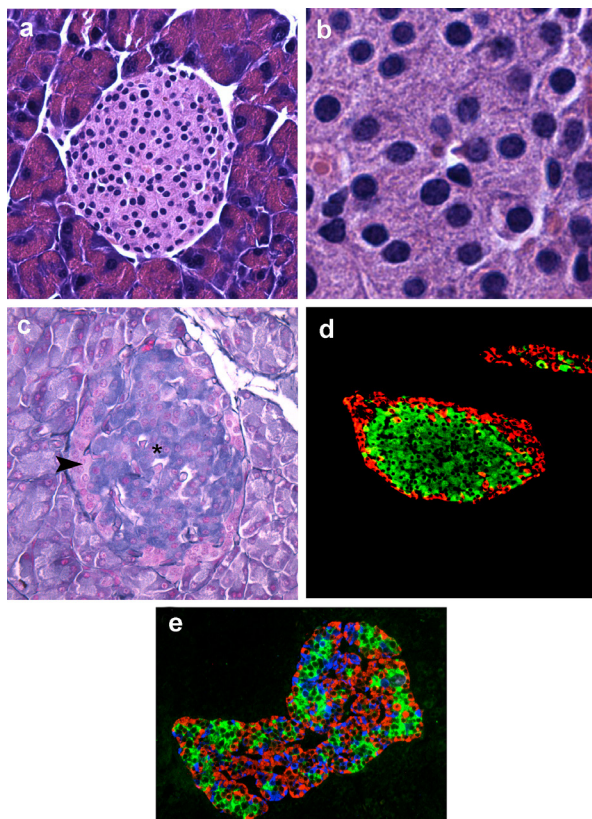


Figura 14.11 – Fotomicrografias de cortes histológicos de ilhotas pancreáticas murinas (a-d) e humana (e). Em a e b, ilhotas coradas com Hematoxilina e Eosina; a, em aumento médio e b, em grande aumento mostrando detalhe da morfologia das células endócrinas pancreáticas. Em c, ilhota corada com hematoxilina crômica-floxina, que permite a distinção de células beta (em azul, ocupando a região central da ilhota, asterisco) das não beta (em rosa, localizadas na periferia da ilhota, cabeça de seta). Em d e e, ilhotas processadas para imuno-histoquímica para insulina (verde), glucagon (vermelho) e somatostatina (azul; em e). Imagem reproduzida do periódico PLoS ONE 6(11): e27445, 2011. doi:10.1371/journal.pone.0027445 (autores: Kilimnik G et al.), sob licença da Creative Commons.

As ilhotas são constituídas por cinco tipos celulares com função endócrina, cada uma responsável em secretar um hormônio peptídico distinto: as **células beta**, secretoras de insulina; as **células alfa**, secretoras de glucagon; as **células**

delta, secretoras de somatostatina; as **células PP** ou F, que secretam o polipeptídeo pancreático; e as **células épsilon**, produtoras de grelina.^{3,4,18}

Esses hormônios estão direta ou indiretamente envolvidos na homeostase glicêmica: a insulina tem ação hipoglicemiante, enquanto o glucagon tem ação hiperglicemiante; a somatostatina possui uma ação inibitória sobre várias funções gastrointestinais, que resultam em diminuição na absorção intestinal de nutrientes, e também sobre a secreção de insulina e glucagon; o polipeptídeo pancreático pode exercer um papel inibitório na secreção exócrina pancreática, e grelina tem uma ação, primariamente, parácrina, inibindo a secreção de insulina. O comprometimento do balanço da secreção destes hormônios pode resultar em disfunções tal como a diabetes melito, doença potencialmente fatal envolvendo uma secreção insuficiente ou ausente de insulina pelas células beta.

Embora funcionalmente diferentes, as células endócrinas da ilhota apresentam características citológicas muito semelhantes entre si, dificultando a sua identificação em preparados histológicos do pâncreas endócrino. Essas células apresentam um formato poliédrico com um citoplasma ligeiramente acidófilo e um núcleo arredondado ou elíptico de localização central, que pode conter de um a dois nucléolos evidentes no seu interior (**Figura 14.11a e b**). Para a distinção, ao microscópio de luz ou fotônico, destes tipos celulares da ilhota, é necessário a utilização de métodos histoquímicos ou imuno-histoquímicos seletivos para determinado tipo celular (**Figura 14.11c-e**).

A proporção e distribuição dos tipos celulares são diferentes nas ilhotas pancreáticas. No caso de ilhotas de roedores, as proporções aproximadas de cada tipo celular em relação ao volume total da ilhota são: 70-80% de células beta, 15-20% de células alfa, 5% de células delta e menos de 1% de células PP e épsilon. Estudos com ilhotas humanas mostraram que esta proporção é diferente da encontrada em roedores, de tal forma que a ilhota humana é constituída por aproximadamente 55% de células beta, cerca de 35% de células alfa, 6% de células delta e o restante por células PP e épsilon.¹⁸

Quanto à organização destes tipos celulares, sabe-se que, em roedores, as células beta localizam-se na região central da ilhota, enquanto as células não beta se organizam na periferia, envolvendo as células beta (**Figura 14.11c e d**). As ilhotas humanas também mostram esta **citoarquitetura**, embora menos definida do que em roedores. As células endócrinas das ilhotas humanas estão, de fato, organizadas em placas epiteliais trilaminares e anatosomantes que são entremeadas por capilares.¹⁸ Nas placas epiteliais, a maioria das células beta está localizada na região central ladeada por células não beta (**Figura 14.11e**). Em relação àquela apresentada pelas ilhotas de roedores, essa citoarquitetura das ilhotas humanas, favorece os contatos heterotípicos entre as células beta e células alfa, cujo significado funcional ainda não é conhecido.¹⁸

Alterações tanto na proporção numérica dos tipos celulares bem como na sua organização espacial (citoarquitetura) das ilhotas são verificadas em animais com quadro estabelecido de diabetes ou em modelos *in vitro* de disfunção secretora de insulina. Essas observações indicam um papel importante da organização tecidual do pâncreas endócrino na função deste órgão.¹⁹

Em cada ilhota, as células endócrinas se conectam, homotipicamente ou heterotipicamente, por meio das junções intercelulares do tipo comunicante, aderente, oclusão e desmossomos, como demonstrado por microscopia eletrônica de transmissão e imuno-histoquímica (Figura 14.12). Tais contatos intercelulares parecem ser cruciais para o perfeito funcionamento deste órgão.²⁰ A expressão diferencial de subtipos de moléculas de adesão associadas à junção aderente determina a citoarquitetura da ilhota. A junção comunicante parece ser particularmente importante na secreção de insulina pelas células beta. Os canais intercelulares das junções comunicantes formados por conexinas atuam “transmitindo”, de uma célula beta a outra, o aumento citossólico de Ca^{+2} , desencadeado pelo metabolismo intracelular da glicose, e crucial para o processo de exocitose dos grânulos de insulina (Figura 14.12). A comunicação intercelular via junções comunicantes permite a otimização do processo de secreção de insulina de duas maneiras: 1) recrutando células beta acopladas e localizadas distantes do estímulo e, 2) diminuindo e/ou corrigindo a heterogeneidade funcional das células beta, que podem diferir com relação à biossíntese e resposta secretória de insulina a secretagogos, permitindo que subpopulações de células beta tenham respostas funcionais semelhantes.²⁰

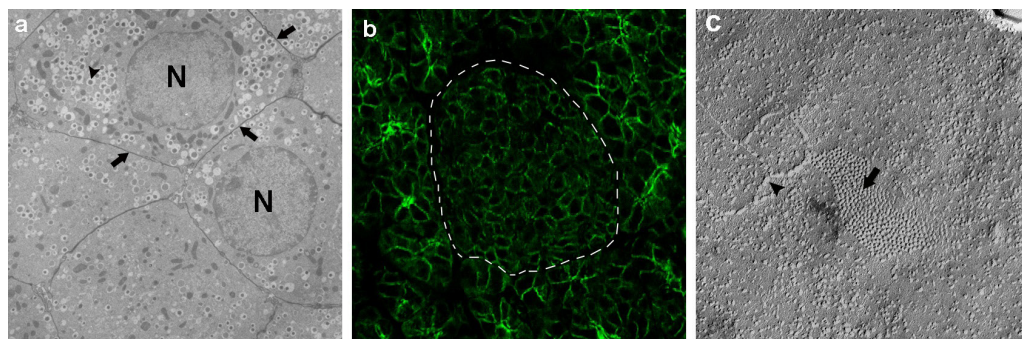


Figura 14.12 – Fotomicrografia ultraestrutural de uma célula beta justaposta a outra célula beta (pâncreas de rato) obtida por microscopia eletrônica de transmissão (a). Em a, setas indicam região de contato intercelular, cabeça de seta, grânulo de secreção e N, núcleo. Na região de contato intercelular, essas células formam junções intercelulares que contêm proteínas de adesão, que podem ser detectadas por imunofluorescência (em verde, b). Em c, réplicas de criofraturas de membranas de uma célula beta contendo junções comunicantes (vistas como agregados de partículas, que correspondem aos canais intercelulares, seta) e junções de oclusão (constituídos por cordões de adesão, cabeça de seta).

Ultraestruturalmente, as células endócrinas da ilhota apresentam características típicas de células epiteliais produtoras de hormônios de natureza protéica.^{3,4} Dentre essas características, destacam-se um retículo endoplasmático rugoso e complexo de Golgi bem desenvolvidos (embora não sejam tão abundantes como os da célula acinar pancreática) e numerosos **grânulos de secreção**, eletrondensos, contendo o hormônio sintetizado (**Figuras 14.12a e 14.13**). Os aspectos ultraestruturais que permitem a distinção dos tipos celulares da ilhota por microscopia eletrônica de transmissão referem-se ao tamanho e a estrutura interna dos grânulos de secreção.³ Por exemplo, em humanos e outros mamíferos, as células beta têm grânulos de formato variável (de ovalado a poligonal) com a região central preenchida por uma estrutura cristalóide bastante eletrondensa, de formato irregular ou arredondada (contendo moléculas de insulina associadas com zinco), excêntrica e circundada por um halo claro amplo e com membrana vesicular (**Figura 14.13a**). Os grânulos das células alfa, contendo glucagon, são menores do que os da célula beta, dotados de um formato regular contendo um cerne arredondado e eletrondenso, cercado por um halo claro pequeno, sob a membrana do grânulo (**Figura 14.13b**). Os grânulos das células delta são maiores do que os dos outros tipos celulares da ilhota, e apresentam um formato bem regular, contendo um material pouco eletrondenso, preenchendo todo o espaço central do grânulo.

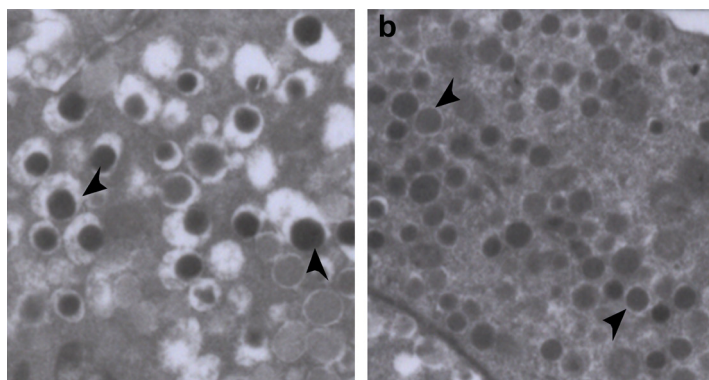


Figura 14.13 – Fotomicrografia ultraestrutural, mostrando as diferenças morfológicas dos grânulos de secreção da célula beta, secretora de insulina (a) e da célula alfa, secretora de glucagon (b) (detalhes no texto). As cabeças de seta indicam os respectivos grânulos.

Os hormônios do pâncreas endócrino são polipeptídeos, portanto, sua síntese depende da maquinaria celular usual de síntese proteica. Os processos de síntese da insulina, pela célula beta, e do glucagon, pela célula alfa, está relativamente bem estabelecidos. A síntese inicia-se no retículo endoplasmático rugoso com a formação de um pré-pró-hormônio, que recebe a primeira clivagem ainda nesta

organela, convertendo-se em pró-hormônio. A conversão do pró-hormônio em hormônio ocorre no complexo de Golgi e/ou no grânulo de secreção. As moléculas de hormônio ficam armazenadas nos grânulos, que, por sua vez, se acumulam próximo à superfície da membrana, situada nas proximidades de capilares. A liberação do hormônio ocorre por um processo de exocitose dos grânulos, que envolve aumento da concentração citoplasmática de Ca^{+2} e reorganização do citoesqueleto, sob o estímulo de um secretagogo.

O estímulo para a secreção hormonal na ilhota chega às células endócrinas principalmente pela circulação sanguínea. A irrigação sanguínea das ilhotas é bastante peculiar. Embora as ilhotas constituam parte muito pequena da massa total do pâncreas humano, o fluxo sanguíneo para o pâncreas ocorre predominantemente para ilhota e desta para o pâncreas exócrino; entretanto, arteríolas podem também desembocar diretamente em redes de capilares, irrigando os ácinos e ductos. As arteríolas aferentes se capilarizam nas ilhotas, formando uma rede de capilares fenestrados intimamente associados às células endócrinas. Esses capilares saem das ilhotas e levam sangue aos ácinos pancreáticos que cercam a ilhota, estabelecendo o **sistema porta insuloacinar**.²¹ Essa distribuição do fluxo sanguíneo no pâncreas é relevante para as ações fisiológicas, no contexto de local, dos hormônios do pâncreas endócrino. É bem conhecido o fato de que a insulina e a somatostatina tem uma ação estimulatória e inibitória, respectivamente, sobre a função secretora das células acinares. A importância do eixo insulinoacinar é particularmente evidente na diabetes melito, onde a deficiência de insulina resulta também em disfunção da célula acinar e fibrose do parênquima exócrino.

A **diabetes melito** é uma das doenças mais prevalentes associadas ao pâncreas endócrino. A deficiência na secreção de insulina associada a essa doença se decorre de uma destruição autoimune das células beta (**diabetes tipo 1**) ou à exaustão das células beta (levando à morte celular) desencadeada por um quadro de resistência periférica à insulina (**diabetes tipo 2**). Análise histológica do pâncreas de indivíduos diabéticos revela hialinização ou fibrose das ilhotas pancreáticas com destruição de grande parte das células betas (**Figura 14.14**).¹⁹ Grandes esforços são despendidos na tentativa de se achar uma forma eficiente de terapia celular desta doença (**Quadro 14.3**).

Tumores originados de células das ilhotas são relativamente raros; essas células tumorais podem produzir insulina, glucagon, somatostatina ou polipeptídeo pancreático ou uma combinação de dois ou mais hormônios simultaneamente, gerando sintomas clínicos complexos.

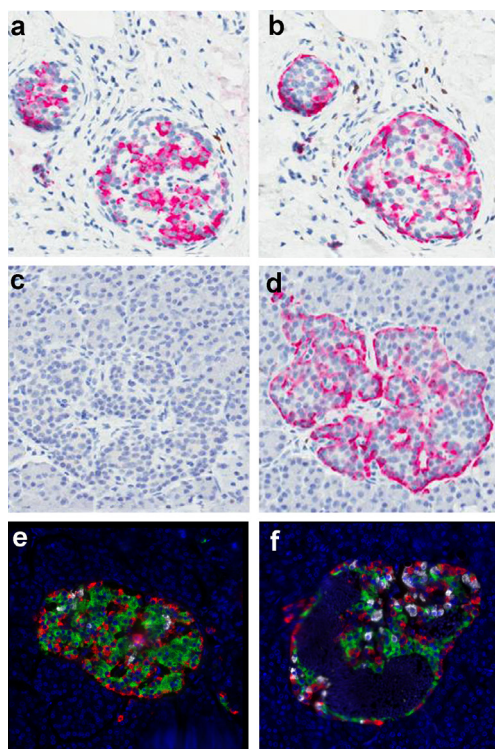


Figura 14.14 – Estrutura de ilhotas pancreáticas em indivíduos saudáveis (a, b, e) e diabéticos tipo 2 (c, d, f). No indivíduo saudável (a), as células beta (imunomarcadas para insulina, em rosa) ocupam grande parte do volume da ilhota (na região central), enquanto no diabético, há redução significativa do número de células beta ou mesmo perda total desse tipo celular na ilhota (c), enquanto as células alfa (imunomarcadas para glucagon, em rosa) são preservadas (d em relação a b). Ainda, ilhota de indivíduo diabético tipo 2 (f) mostra alterações morfológicas (como formação de cisto contendo material necrótico) e ruptura da citoarquitetura em relação à ilhota de não diabético (e). Em e e f, ilhotas processadas para imunohistoquímica para insulina (verde), glucagon (vermelho) e somatostatina (branco). Imagens a a d reproduzidas do periódico PLoS ONE 9(9): e106537, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0106537 (autores: Subauste A et al.), sob licença da Creative Commons. Imagens e e f reproduzidas do periódico PLoS ONE 6(11): e27445, 2011. doi:10.1371/journal.pone.0027445 (autores: Kilimnik G et al.), sob licença da Creative Commons.

Quadro 14.3 – Terapia celular da diabetes melito: realidade ou ficção?

O tratamento atual da diabetes melito envolve reposição hormonal com insulina, o qual não é capaz de manter um controle completamente eficiente da glicemia resultando em complicações clínicas em longo prazo. Nas últimas décadas, o transplante de pâncreas ou o transplante duplo de pâncreas e rim tem sido o tratamento mais efetivo de pacientes diabéticos graves; porém, em função da falta de órgãos disponíveis para transplante, do risco da própria cirurgia e da possibilidade de rejeição do órgão transplantado, novas alternativas terapêuticas, mais

eficientes e menos invasivas, têm sido propostas, incluindo a terapia celular. Uma dessas alternativas, que tem sido utilizada com certo sucesso na clínica, é o transplante de ilhotas pancreáticas isoladas de cadáveres.²² As ilhotas são isoladas enzimaticamente do pâncreas exócrino e mantidas em cultura até o momento do transplante. Mas como as células beta diferenciadas não se dividem em cultura, o fator limitante do emprego do transplante de ilhotas como estratégia terapêutica continua sendo a disponibilidade de órgãos. Então, os avanços na terapia celular da diabetes têm focado na obtenção de uma fonte renovável de células produtoras de insulina e responsivas à glicose. O uso de células tronco embrionárias humanas (CTEh) tem atraído muita atenção por causa do potencial pluripotente dessas células e da facilidade de expansão dessas células em cultura.²² Entretanto, existem várias limitações no emprego das CTEh como ferramentas terapêuticas tais como: 1) falta de métodos confiáveis para induzir a diferenciação dessas células em células beta terminalmente diferenciadas em condições *in vitro*; 2) dificuldade em separar a população de células diferenciadas das células progenitoras; e 3) a impossibilidade de se controlar o destino das CTEh uma vez transplantadas ou, de induzir sua diferenciação *in vivo*. Entretanto, alguns grupos de pesquisa tem reportado a obtenção de células beta a partir de CTEh usando procedimentos que mimetizam as etapas de organogênese do pâncreas endócrino, tais como: 1) formação do endoderma através da estimulação das CTEh com ativina A (um membro da família do fator de crescimento transformante β) e Wnt3a (membro da família da Wnts, proteínas secretadas e envolvidas em vários eventos da embriogênese); 2) sua diferenciação em epitélio pancreático (que expressa a proteína marcadora pancreática, Pdx1) através do tratamento com ciclopamina, um inibidor da via de sinalização mediada pelo Hedgehog; e 3) a indução da diferenciação dessas células progenitoras pancreáticas positivas para Pdx1 em células da linhagem endócrina.²² O resultado desse protocolo foi a obtenção de células endócrinas pancreáticas (incluindo a célula beta), mas não terminalmente diferenciadas (imaturas).

O uso de células precursoras pancreáticas isoladas de pacientes tem sido sugerido como uma possível solução para obtenção de células beta responsivas à glicose e evitar-se problemas imunológicos desencadeados pela terapia celular. Entretanto, o principal problema com esse procedimento é que células fonte adultas são raras e difíceis de expandir em cultura. Tem sido também sugerido o emprego de células fontes derivadas de outros tecidos/órgãos (como as células ovas do fígado, as células do cordão umbilical, da placenta ou da medula óssea) no tratamento celular da diabetes, mas estudos nessa linha de investigação ainda são preliminares e inconclusivos quanto à sua aplicabilidade clínica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Profa. e dra. Cecília A. E. Escanhoela (Departamento de Anatomia Patológica, FCM, UNICAMP) por fornecer material histológico de fígado humano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GITTES, G. K. Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. *Dev. Biol.*, v. 326, p. 4-35, 2009.
2. SI-TAYEB, K.; LEMAIGRE, F. P.; DUNCAN, S. A. Organogenesis and development of the liver. *Dev. Cell*, v. 18, p. 174-189, 2010.
3. JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
4. KIERSZENBAUM, A. L. *Histologia e Biologia Celular. Uma introdução à patologia*. 3 ed. São Paulo: Elsevier, 2012.
5. MCCUSKEY, R. S. The Hepatic Microvascular system in health and its response to toxicants. *Anat. Rec.*, v. 291, p. 661-671, 2008.
6. VINKEN, M.; PAPELEU, P.; SNYKERS, S.; DE ROP, E.; HENKENS, T.; CHIPMAN, J. K.; ROGIERS, V.; VANHAECKE, T. Involvement of cell junctions in hepatocyte culture functionality. *Crit. Rev. Toxicol.*, v. 36, p. 299-318, 2006.
7. JASKIEWICZ, K.; RZEPKO, R.; SLEDZINSKI, Z. Fibrogenesis in fatty liver associated with obesity and diabetes mellitus type 2. *Dig. Dis. Sci.*, v. 53, p. 785-788, 2008.
8. STRAZZABOSCO, M.; FABRIS, L. Functional anatomy of normal bile ducts, *Anat. Rec.*, v. 291, p. 653-660, 2008.
9. DUNCAN, A. W.; DORRELL, C.; GROMPE, M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology*, v. 137, p. 466-481, 2009.
10. SANTONI-RUGIU, E.; JELNES, P.; THORGEIRSSON, S. S.; BISGAARD, H.C. Progenitor cells in liver regeneration: molecular responses controlling their activation and expansion. *APMIS*, v. 113, p. 876-902, 2005.
11. WILLIAMS, J. A. Regulation of pancreatic acinar cell function. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, v. 22, p. 498-504, 2006.

12. GAISANO, H. Y. A Hypothesis: SNARE-ing the mechanisms of regulated exocytosis and pathologic membrane fusions in the pancreatic acinar cell. **Pancreas**, v. 20, p. 217-226, 2000.
13. CRIDDLE, D. N.; MCLAUGHLIN, E.; MURPHY, J. A.; PETERSEN, O. H.; SUTTON, R. The pancreas misled: signals to pancreatitis. **Pancreatology**, v. 7, p. 436-446, 2007.
14. LEUNG, P. S.; IP, S. P. Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, v. 38, p. 1024-1030, 2006.
15. STEWARD, M. C.; ISHIGURO, H. Molecular and cellular regulation of pancreatic duct cell function. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 25, p. 447-453, 2009.
16. MASAMUNE, A.; WATANABE, T.; KIKUTA, K; SHIMOSEGAWA, T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 7, p. S48-54, 2009.
17. STANGER, B. Z.; DOR, Y. Dissecting the cellular origins of pancreatic cancer. **Cell Cycle**, v. 5, p. 43-46, 2006.
18. CABRERA, O.; BERMAN, D. M.; KENYON, N. S.; RICORDI, C.; BERGGREN, P.-O.; CAICEDO, A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 103, p. 334-9, 2006.
19. GEPTS, W.; LECOMPTE, P. M. The pancreatic islets in diabetes. **Am. J. Med.**, v. 70, p. 105-115, 1981.
20. COLLARES-BUZATO, C. B. Junções Celulares. In: CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. **A Célula**. São Paulo: Manole, 2007.
21. BARRETO, S. G.; CARATI, C. J.; TOOULI, J.; SACCONI, G. T. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 299, p. G10-22, 2010.
22. HORI, Y. Insulin-producing cells derived from stem/progenitor cells: therapeutic implications for diabetes mellitus. **Med. Mol. Morphol.**, v. 42, p. 195-200, 2009.

15

CAPÍTULO

BASES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO ASSOCIADO À MUCOSA INTESTINAL

Juliana Lavar Gonçalves

Juliana Navarro Ueda Yachite

Camila de A. Almeida de Queiroz

Carlos Campos Câmara

Reinaldo B. Oriá

O intestino é considerado importante local de interação antigênica, uma vez que está em constante contato com microrganismos comensais, patogênicos, bem como moléculas derivadas de alimentos ingeridos. Assim, o desenvolvimento e progressão das respostas imunológicas nesse local devem ser regulados, evitando por um lado uma reação exacerbada e prejudicial ao organismo frente a antíge-

nos que devem ser incorporados, e ao mesmo tempo promovendo uma resposta efetiva contra patógenos, quando necessária.

Células do sistema imunológico, como macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B (plasmócitos) produtores de anticorpos da classe IgA, encontradas em associação à mucosa intestinal, juntamente com fatores como a microbiota comensal, o peristaltismo, a produção de muco e substâncias antimicrobianas produzidas por células intestinais, atuam em conjunto para proporcionar o equilíbrio do organismo em relação aos agentes fisiológicos ou patogênicos nesse microambiente. Além disso, as células T reguladoras e produção de citocinas anti-inflamatórias na mucosa gastrointestinal proporcionam, na maioria das vezes, um ambiente de tolerância contra antígenos provenientes da dieta e da microbiota residente, evitando assim o desenvolvimento de uma resposta inflamatória indesejável contra essas moléculas.

15.1 BARREIRA EPITELIAL INTESTINAL

A camada epitelial intestinal tem função bimodal de maximizar a absorção de nutrientes digeridos, enquanto impede a passagem dos componentes luminiais, tais como bactérias e componentes intactos de alimentos. Mais de 80% das células epiteliais intestinais são colunares e estão envolvidas na absorção de nutrientes e funções metabólicas. O epitélio intestinal é composto primariamente por enterócitos conectados por junções firmes (zônulas de oclusão), formando uma barreira com permeabilidade seletiva entre a bainha epitelial e o conteúdo luminal. Essas células são responsáveis por absorver nutrientes do lúmen e liberar IgA secretória para o lúmen, como também participam ativamente da imunidade por produzirem peptídeos antimicrobianos e citocinas próinflamatórias em resposta à ativação de seus receptores de reconhecimento de patógenos. A camada epitelial de revestimento possui células especializadas representadas por três linhagens que têm origem da mesma célula-tronco: enterócitos absorptivos, células caliciformes produtoras de muco e células enteroendócrinas produtoras de hormônios.

As células de Paneth (encontradas na base das glândulas ou criptas do intestino delgado) e as células caliciformes (distribuídas no epitélio de revestimento e nas glândulas intestinais) contribuem para a imunidade inata com o suporte na função da barreira epitelial. As células de Paneth residem nas criptas do intestino delgado (**Figura 15.1**) e secretam grandes quantidades de peptídeos antimicrobianos. Essas células também produzem uma matriz de agentes antimicrobianos (tais como as defensinas e lisozimas) que impede o contato de microrganismos com as células-tronco intestinais na base das criptas e regula a microbiota no lúmen intestinal, enquanto células caliciformes produzem mucinas que formam uma camada protetora do epitélio e evitam o contato epitelial direto com microrganismos do

lúmen. Recentemente foi descoberto que as células de Paneth contribuem para formar um nicho para células-tronco intestinais, as células colunares da base da cripta (CBC), identificadas pelo marcador *Lgr4* (*leucine-rich repeat containing G-protein coupled receptor 4*).

Coletivamente, a barreira epitelial intestinal, somada a outros mecanismos da imunidade inata (incluindo a uma camada de muco saturado com peptídeos antimicrobianos), controla a carga bacteriana na interface entre o lúmen e o epitélio.

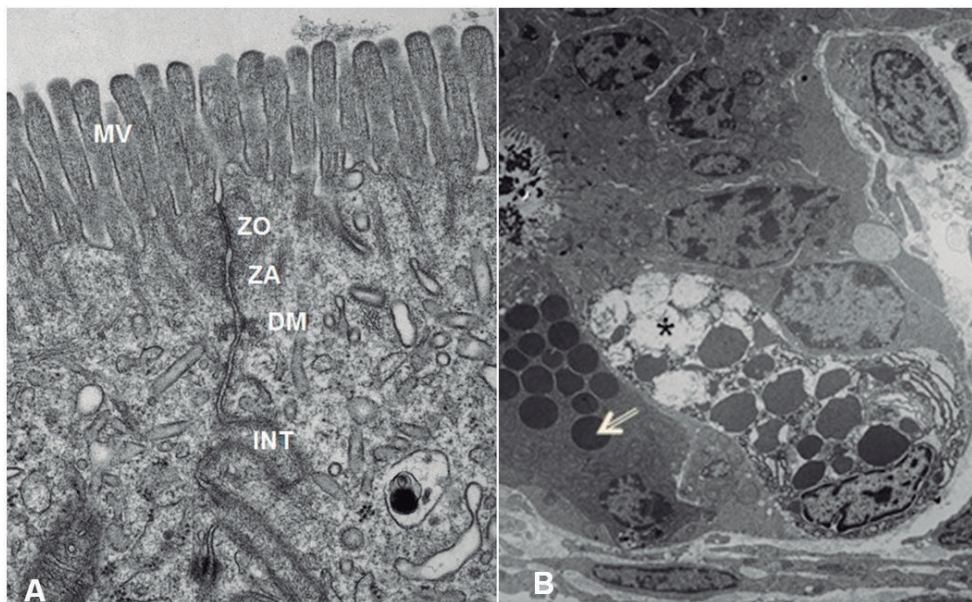


Figura 15.1 – A. Barreira epitelial intestinal. A zônula de oclusão (ZO) representa uma barreira paracelular seletiva, regulando o microambiente intestinal. ZA= zônula de adesão; DM= desmosoma; MV=microvilosidade; INT: interdigitações. Microscopia eletrônica. 20.000X. B. Células de Paneth na base da glândula intestinal. Essas células possuem grânulos citoplasmáticos contendo peptídeos antimicrobianos (seta). Notar célula de Paneth, mostrando degranulação (asterisco). Microscopia eletrônica. Aumento: 2.500X. As células de Paneth estão localizadas na base das criptas de Lieberkuhn e produzem proteínas antimicrobianas (duas α -defensinas, HD5 e 6, e ainda secretam lisozima, fosfolipase A2 e RegIIIa, *regenerating islet-derived protein IIIA*), e também expressam PRRs, especificamente NOD2, TLR2, TLR4, TLR5 e TLR9.

15.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO ASSOCIADO À MUCOSA INTESTINAL

Tecidos linfoides organizados, não encapsulados, constituídos por células do sistema imunológico, são encontrados associados às superfícies mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital, e são chamados coletivamente de M.A.L.T (*mucosa-associated lymphoid tissue*/tecido linfoide associado à mucosa). Além do M.A.L.T. (*mucosa associated lymphoid tissue*/ tecido linfoide associado às mucosas), pode-se encontrar na lâmina própria das superfícies mucosas um tecido linfoide difuso, constituído por células imunes amplamente distribuídas.

Especificamente na mucosa do trato intestinal encontra-se o sistema G.A.L.T (*gut-associated lymphoid tissue*/tecido linfoide associado ao intestino), constituído de tecido linfoide denso, representado por folículos linfoides isolados no intestino grosso ou formando agregados como nas placas de Peyer no íleo (**Figura 15.2**). As placas de Peyer são estruturas semelhantes a linfonodos, não encapsuladas, formadas por agregados de folículos linfoides com centros germinativos, nas quais os linfócitos T e B estão segregados anatomicamente. Nas placas de Peyer, há indução das respostas imunes adaptativas (apresentação/reconhecimento de antígenos, ativação e diferenciação dos linfócitos) contra antígenos imunogênicos no intestino delgado.

Os antígenos do lúmen intestinal são direcionados para o G.A.L.T a partir do epitélio e não através do sistema linfático ou sanguíneo, como ocorre nos outros órgãos linfoides secundários. Um tipo celular muito importante no transporte dos antígenos no lúmen para as placas de Peyer e folículos linfoides isolados compreende as células M (*microfold cells*). Essas são células epiteliais achatadas, localizadas em regiões do epitélio da cúpula (também chamado de epitélio associado ao folículo) que recobre a parte superior das placas de Peyer e folículos isolados, capazes de realizar transporte transcelular de proteínas solúveis, partículas inertes e vários microrganismos (vírus, fungos, bactérias) na interface luminal, permitindo que células dendríticas e macrófagos teciduais capturem esses antígenos para serem transportados até os folículos linfoides.

Abaixo do epitélio de revestimento, existe a lâmina própria, um tipo de tecido conjuntivo frouxo, correspondendo ao estroma acima da muscular da mucosa (*muscularis mucosae*), excluindo assim a submucosa. Nela são encontrados de forma dispersa células dendríticas, macrófagos e mastócitos, que são em grande parte responsáveis pela resposta imune inata na mucosa. As extensões citoplasmáticas de algumas células dendríticas são interdigitadas entre as células epiteliais, possibilitando a captura, processamento e apresentação de antígenos diretamente a partir do lúmen aos linfócitos intraepiteliais e para as células T de folículos

linfóides subjacentes. Há também linfócitos T e B efetores (linfócitos T CD4 auxiliares, linfócitos T CD8 citotóxicos e plasmócitos secretores de IgA) previamente ativados/diferenciados nos G.A.L.T ou linfonodos drenantes.

Os linfonodos mesentéricos recebem diversos antígenos provenientes do intestino grosso e delgado, transportados pela linfa. Nos linfonodos mesentéricos, ocorre a diferenciação de linfócitos virgens em células efetoras (linfócitos T auxiliares e citotóxicos, células T reguladoras, plasmócitos secretores de IgA), que por fim migram para a lâmina própria intestinal para atuarem diretamente contra o antígeno cognato.

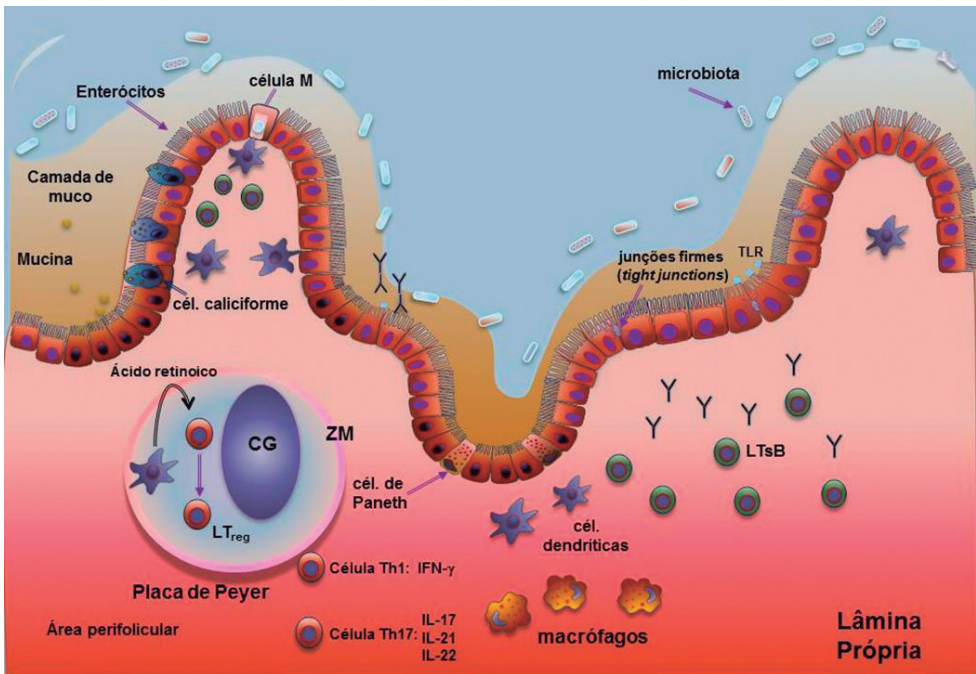


Figura 15.2 – Esquema da região do íleo, mostrando um arranjo nodular da placa de Peyer. O epitélio intestinal, contendo enterócitos, que expressam receptores toll-like, e células caliciformes, forma uma barreira paracelular (com junções de oclusão ou firmes *tight junctions*) contra a translocação bacteriana da microbiota. A barreira de muco e de peptídeos antimicrobianos restringe a penetração de bactérias patogênicas. Notar linfócitos B (LTsB) e linfócitos T, incluindo células da resposta Th1 e células Th2 e suas citocinas na lâmina própria. Células M (*microfold*) são importantes para transferir antígenos (sem processá-los) para linfócitos da lâmina própria e linfócitos intraepiteliais (não representadas). Macrófagos e células dendríticas, apresentadoras de antígenos, também estão na lâmina própria. Linfócitos T reguladores (LT_{reg}) estão nas placas de Peyer e são formados pela influência do ácido retinoico e TGF- β . CG=centro germinativo do folículo linfoide; ZM= zona marginal do folículo linfoide.

15.3 RESPOSTA IMUNE INATA NA MUCOSA DO SISTEMA INTESTINAL

A ação coordenada das células e moléculas da imunidade inata representa a primeira barreira seletiva do organismo, atuando de forma imediata e não específica contra um determinado agente potencialmente invasor que pode ser prejudicial, além de possibilitar o desenvolvimento de mecanismos da resposta imune adaptativa, quando necessários. A camada epitelial intestinal constitui a primeira barreira física de proteção contra invasão tecidual de agentes patogênicos no lúmen do intestino. O epitélio intestinal tem uma taxa de renovação rápida a cada 3-4 dias. Em situações na qual há dano nas células epiteliais, essas devem ser rapidamente substituídas para que a barreira epitelial seja mantida sem causar prejuízos ao indivíduo. Além da função de barreira, as células epiteliais intestinais (células de Paneth) produzem moléculas antimicrobianas (defensinas) que causam alterações na parede celular das bactérias, promovendo sua lise celular.

As mucinas, secretadas por células caliciformes em quantidades copiosas (três litros/dia), criam um gel viscoso protetor que dificulta a penetração microbiana. O muco também atua como um lubrificante para reduzir a abrasividade física da mucosa e participa da proteção da mucosa de danos induzidos por ácidos e outras toxinas luminiais. O transporte ativo de cloro por células epiteliais promove fluxo de fluido intraluminal que lava os agentes nocivos. Secreções mucoides são ricas em anticorpos IgA que efetivamente se ligam e agregam bactérias, prevenindo aderência à mucosa e colonização (assim chamada exclusão imune) e também concentram peptídeos antimicrobianos produzidos pelas células de Paneth. A redução da secreção de bile no intestino facilita a translocação bacteriana, e a exposição à bile durante o crescimento bacteriano diminui a internalização epitelial de bactérias entéricas.

A barreira mais crítica contra a invasão de microrganismos e produtos microbianos intraluminiais, entretanto, é o próprio epitélio. Estruturalmente, o intestino compreende um epitélio de camada única colunar organizado em vilosidades. Complexos de junção célula-célula especializados permitem uma permeabilidade paracelular seletiva (junções de oclusão), mantêm adesão intracelular (junções intermediárias e desmossomos) e permitem a comunicação intercelular (junções lacunares, *gap junctions*). A zônula de oclusão é uma banda circunferencial de junções firmes que limitam a passagem paracelular de íons e fluidos. Normalmente, junções firmes excluem o movimento passivo de componentes hidrofílicos prevenindo, por exemplo, movimento transepitelial de bactérias e também macromoléculas como lipopolissacarídeos (LPS), peptidoglicanos-polissacarídeos etc.

Além disso, sabe-se que bactérias mortas também translocam como um processo biológico normal. Após serem sensibilizadas, células apresentadoras de an-

tígeno e células imunes imaturas do G.A.L.T. deixam o trato intestinal, migram através do ducto torácico, participam na imunidade sistêmica e preferencialmente colonizam a mucosa intestinal como células maduras T e B. Assim, é concebível considerar a translocação bacteriana como um processo provavelmente fisiológico e essencial, regulando a imunidade sistêmica e a tolerância a inúmeros antígenos que entram em contato com o epitélio intestinal. Além disso, células dendríticas podem fazer uma “amostragem” de bactérias comensais (que expressam a receptor-1-de quimocina CX3C, CX3CR1) a partir de seus processo entre as células epiteliais de revestimento do intestino e transportam essas bactérias para os linfonodos mesentéricos, induzindo a produção de IgA secretória e regulando a resposta imunológica intestinal.

O início da resposta imune inata celular é mediado pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) pelos receptores celulares de reconhecimento de padrões (PRRs). Os PRRs mais estudados são os receptores do tipo Toll (TLRs/*Toll-like receptors*) que estão localizados tanto na membrana plasmática da célula como em associação à membrana de endossomas, e podem ser expressos por células epiteliais intestinais (enterócitos), macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e T e células do estroma. O reconhecimento do PAMP pelo PRR celular resulta na ativação do fator de transcrição NF- κ B, entre outros fatores de transcrição, culminando na produção de citocinas e quimiocinas que promovem recrutamento de várias células inflamatórias, bem como no aumento da expressão de moléculas coestimulatórias por células apresentadoras de antígenos. Além disso, a sinalização de TLRs no intestino influencia a proliferação de células epiteliais, a produção de IgA secretória por células B, a manutenção das “*tight junctions*” e expressão de peptídeos antimicrobianos por células epiteliais. Além dos TLRs, outros PRRs estão envolvidos no reconhecimento de PAMPs de microrganismos no intestino e desenvolvimento da resposta inflamatória, como receptores citoplasmáticos do tipo NOD (NOD *like receptors*/NLRs) que reconhecem produtos derivados de bactérias e receptores do tipo RIG (RIG *like receptors*/RLRs) que atuam como sensores de material genético viral no citoplasma.

A ruptura da integridade da barreira epitelial, caracterizada pelo aumento da permeabilidade intestinal, resulta na invasão tecidual por bactérias comensais, como também no aumento dos antígenos dietéticos intactos na mucosa intestinal que levam à produção excessiva de citocinas inflamatórias pelas células do sistema imune na mucosa, podendo originar uma resposta imune exacerbada e patológica, culminando em um processo de inflamação intestinal.

15.4 POPULAÇÕES DE LINFÓCITOS T NA MUCOSA INTESTINAL

Algumas populações de linfócitos T estão especificamente localizadas acima da lâmina própria e da membrana basal do epitélio intestinal, situadas entre as células epiteliais de revestimento e exibem características diferentes de outros linfócitos T encontrados na periferia. Em virtude de sua localização histológica, esses linfócitos são denominados de linfócitos T intraepiteliais (**Figura 15.3**) e por estarem em contato direto com os enterócitos e com os antígenos no lúmen intestinal participam da resposta imune efetora contra microrganismos patogênicos e também dos processos imunorreguladores na mucosa intestinal. Esses linfócitos são heterogêneos, majoritariamente (80%) de fenótipo CD8, com abundantes grânulos citoplasmáticos contendo moléculas citotóxicas, capacidade de produzir diversas citocinas (como IFN- γ , IL-2, IL-4 ou IL-17) e podem se dividir em populações celulares que expressam na superfície o receptor de antígenos (TCR/*T cell receptor*) constituído de cadeias do tipo $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$.

Os linfócitos T intraepiteliais “naturais” (CD8 $\alpha\alpha^+$ ou CD8 $\alpha\alpha^-$ com expressão de TCR $\gamma\delta$ ou TCR $\alpha\beta$) adquirem seu fenótipo ativado durante o desenvolvimento no timo, com antígenos próprios, enquanto os linfócitos T intraepiteliais “induzidos” (CD4 $^+$ ou CD8 $\alpha\beta^+$ TCR $\alpha\beta^+$) são a progênie de células T convencionais que foram ativadas após maturação tímica, em resposta a um antígeno periférico.

A população dominante entre os linfócitos T intraepiteliais é a CD8 $\alpha\beta^+$ /TCR $\alpha\beta^+$, que entra no epitélio intestinal por meio da expressão aumentada de integrinas específicas e receptores de quimiocinas após sua ativação em órgãos linfoides secundários.

Os linfócitos T intraepiteliais naturais TCR $\gamma\delta^+$ possuem funções cruciais na mucosa intestinal, incluindo a manutenção da função da barreira epitelial (promoção do reparo da barreira, controle do crescimento das células epiteliais, secreção de TGF- β), homeostase do tecido e proteção contra patógenos intestinais (produção de citocinas inflamatórias, citotoxicidade).

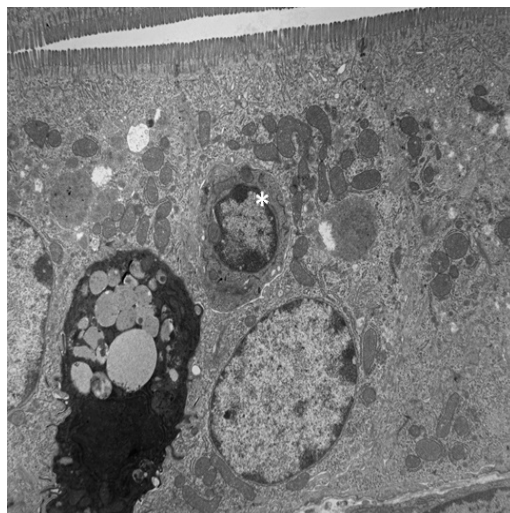


Figura 15.3 – Ultrafotografia do epitélio intestinal com um linfócito intraepitelial (asterisco). Os linfócitos intraepiteliais têm um papel importante na homeostase, mas podem participar de respostas inflamatórias e contribuir para reparo em caso de lesão da barreira epitelial. A maioria dos linfócitos intraepiteliais representa células T CD8⁺. Aumento 3.000X.

A mucosa intestinal contém ainda outras populações de linfócitos T, localizados no interior dos G.A.L.T (placas de Peyer e folículos linfoides isolados), ou de forma difusa ao longo da lâmina própria do intestino. Cerca de 80% de todos os linfócitos no nosso corpo estão localizados na mucosa do trato gastrointestinal. Os linfócitos T são essencialmente CD4⁺ ou CD8⁺ (ambos TCR $\alpha\beta$ ⁺), exibem um fenótipo de memória (CD45RD) e se associam à mucosa intestinal por meio da expressão de integrinas específicas ($\alpha 4\beta 7$) e receptores de quimiocinas (CCR9) que direcionam esses linfócitos após sua ativação e diferenciação em células efetoras.

Para que a resposta imune adaptativa contra antígenos entéricos seja montada, é necessário que os linfócitos T virgens (*naive*) intravasculares se dirijam ao G.A.L.T e aos linfonodos mesentéricos drenantes, onde irão ser ativados, com expansão clonal, polarização/diferenciação em células efetoras do tipo Th1 e/ou Th17 após interação inicial com a célula apresentadora de antígenos. Em seguida, os linfócitos T efetores saem do tecido linfóide via vasos linfáticos eferentes, entram na circulação sanguínea sistêmica e retornam novamente para o intestino onde vão auxiliar no controle/eliminação de determinado antígeno. A circulação dos linfócitos a partir da circulação periférica (sangue periférico) para outros tecidos, incluindo a mucosa do intestino, é um aspecto importante na vigilância da imunidade, sendo esse processo conhecido como recirculação linfocitária.

A entrada dos linfócitos T no tecido linfóide e extralinfóide é regulada por receptores de adesão celular (selectinas, integrinas) entre os linfócitos T e seus

respectivos ligantes no endotélio vascular. As células endoteliais representam uma barreira física entre o sangue e o tecido da mucosa, mas que pode ser atravessada por leucócitos no sangue. A fim de assegurar um rápido movimento de leucócitos através do endotélio, os leucócitos interagem com receptores/ligantes expressos nas células endoteliais após sua ativação por citocinas/moléculas próinflamatórias produzidas por células teciduais residentes e células inflamatórias previamente ativadas na mucosa intestinal. Esse processo de migração dos leucócitos para a mucosa intestinal é facilitado pela interação de selectinas, integrinas, bem como receptores de quimiocinas expressos nos leucócitos com seus ligantes expressos no endotélio vascular.

Muitos receptores estão implicados na migração dos linfócitos T efetores para a mucosa intestinal, como a integrina $\alpha 4\beta 7$, cujo ligante é o MAdCAM-1 (molécula de adesão celular 1), constitutivamente expressa na lâmina própria do endotélio; a integrina αE (CD103) $\beta 7$, cujo ligante é a E-caderina expressa na superfície basolateral dos enterócitos e o receptor de quimiocina CCR9 que tem como ligante a CCL25 (também conhecida como TECK) produzida por pequenas células epiteliais intestinais.

Uma vez que os linfócitos T efetores retornam ao intestino (processo denominado de *homing*), eles são novamente expostos aos antígenos que desencadearam a resposta imune, que por sua vez, já está amplificada e conta com uma população mais diversa de células apresentadoras de antígenos como macrófagos, linfócitos B, além das células dendríticas. Nesse novo contato com o antígeno (promovido por células apresentadoras de antígenos), os linfócitos T efetores respondem de modo mais rápido e vigoroso, secretando citocinas como IFN- γ , IL-17, TNF- α , linfotóxina- α ou IL-2, dependendo do perfil da célula T efetora (Th1 ou Th17). Cada citocina tem uma função específica na coordenação da resposta imune desencadeada. O IFN- γ estimula as células apresentadoras de antígenos a produzirem IL-12 e especificamente em macrófagos ativa a produção de outras citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-8 IL-18 e TNF- α , como também espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. O IFN- γ , em combinação com IL-17 e TNF- α , ativa as moléculas de adesão nas células endoteliais, aumentando, assim, o recrutamento de leucócitos para aquela determinada região. A citocina IL-2 promove a expansão dos clones de células T efetoras antígeno-específicas e aumenta também a capacidade funcional dos linfócitos T e B.

Entre as células que fazem parte dos mecanismos reguladores na mucosa intestinal, podemos destacar as células T com fenótipo CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ (células T reguladoras). Essas células contribuem para a homeostase intestinal e sua deficiência (número/função) está associada ao desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas. Células T reguladoras constituem uma fonte importante da citocina anti-inflamatória IL-10 e estão envolvidas na regulação da resposta imune

de forma geral, na supressão de células T autorreativas e na manutenção da tolerância imunológica periférica. A maioria das células T reguladoras Foxp3⁺ nos tecidos periféricos se diferencia no timo, no entanto, outras populações de células T reguladoras podem ser diferenciadas nos tecidos periféricos, tais como a mucosa intestinal, a partir de células T virgens estimuladas por alguns fatores como a citocina TGF- β . As células dendríticas intestinais parecem ser cruciais para a diferenciação de células T reguladoras na mucosa intestinal, por meio da produção local de ácido retinoico que induz a expressão do fator de transcrição Foxp3. As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos especializadas que regulam tanto a imunidade adaptativa quanto a imunidade inata. Em estado de homeostasia, elas são encontradas em um estado imaturo (baixa expressão de moléculas de MHC, moléculas coestimuladoras) em toda a lâmina própria e nas placas de Peyer, e podem ser ativadas após contato com produtos microbianos (PAMPS). Após o amadurecimento das células dendríticas, elas se tornam capazes de apresentar antígenos processados aos linfócitos T virgens e direcionar sua diferenciação para os perfis Th1, Th17 ou T reguladora, dependendo da citocina/molécula secretada. As células T reguladoras na mucosa intestinal atuam no desenvolvimento e manutenção da tolerância oral, impedindo que o sistema imunológico seja ativado por antígenos proteicos ingeridos ou administrados pela via oral.

15.5 LINFÓCITOS B E O PAPEL PROTETOR DA IgA NA MUCOSA INTESTINAL

Os linfócitos B possuem papel central na resposta imune de mucosas por meio da produção de anticorpos (**Figura 15.4**). Essas células são ativadas nos linfonodos mesentéricos, nos folículos linfoides isolados da mucosa intestinal e também nas placas de Peyer, havendo citocina TGF- β e se diferenciam em células produtoras de anticorpos do isotipo IgA na sua forma dimérica (IgA secretória/S-IgA) ou multimérica. Os plasmócitos migram para a lâmina própria intestinal e secretam os anticorpos que são transportados através do epitélio intestinal para a face luminal por meio do receptor polimérico de IgA (poli-IgR). A IgA tem muitas funções importantes, atuando na proteção do epitélio da mucosa contra patógenos invasores, na modulação da composição da microbiota intestinal e na manutenção da homeostase contra antígenos comensais e antígenos alimentares. A imunoglobulina IgM também é produzida nas mucosas e transportada através do epitélio em concentrações menores do que a IgA dimérica.

As S-IgAs se ligam à bactérias comensais no lúmen intestinal e permitem o transporte delas para a mucosa por meio da ligação do complexo S-IgA/antígeno a receptores específicos expressos nas células M intestinais. Em seguida, células dendríticas de fenótipo tolerogênico na mucosa são estimuladas a produzir IL-10

e induzir a produção de IgA por linfócitos B nas placas de Peyer. Esse processo de amostragem de microrganismos comensais às células do sistema imune em um microambiente regulador (anti-inflamatório) permite a manutenção da tolerância à microbiota intestinal.

Outra função da S-IgA é atuar no controle de patógenos invasores nas mucosas do hospedeiro. O intestino alberga uma população de células B que pode seguir uma via de diferenciação em células especializadas (plasmócitos) produtoras de anticorpos S-IgA. Células epiteliais intestinais expressam na superfície basolateral o receptor poli-IgR que permite o transporte transepitelial da S-IgA para a face luminal do intestino. Um fragmento do poli-IgR (componente secretor) fica conjugado à IgA após transporte transepitelial e dificulta a proteólise da molécula no ambiente intestinal rico em preteinase. Uma vez no lúmen, as S-IgAs bloqueiam a aderência de toxinas e microrganismos invasores à superfície epitelial (neutralização), impedindo os efeitos patogênicos causados por eles. Cerca de 1/3 dos indivíduos que apresentam deficiência na produção seletiva de IgA (imunodeficiência primária humana mais comum) são acometidos por infecções recorrentes nos tratos respiratório e gastrointestinal causadas por bactérias, protozoários, entre outros patógenos. Além disso, esses podem manifestar doenças inflamatórias intestinais crônicas e doenças autoimunes, evidenciando dessa forma o papel crítico da IgA na manutenção da homeostasia e proteção intestinal.

A IgA está no colostro e no leite materno maduro, conferindo proteção ao recém-nascido por meio da transferência de IgA materna. A concentração de IgA no colostro é elevada nos primeiros dias após o parto e em seguida decai rapidamente. A amamentação se faz importante em virtude dessa transferência de anticorpos maternos, conferindo proteção ao recém-nascido até o momento que ele possa sintetizar os próprios anticorpos protetores.

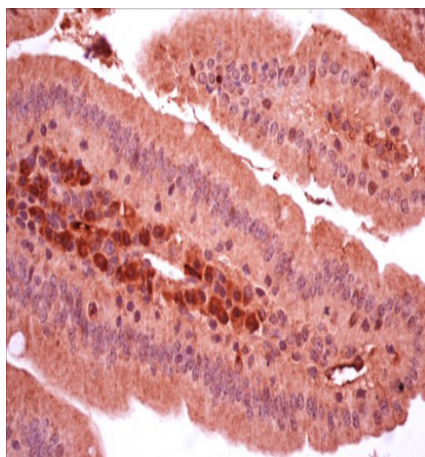


Figura 15.4 – Imuno-histoquímica para CD40, um marcador de linfócitos B, no duodeno de camundongos C57BL/6J. Notar a presença de muitos linfócitos B na lâmina própria da vilosidade intestinal. Os linfócitos B ativados se diferenciam em plasmócitos secretores da imunoglobulina A (IgA). Nesse processo, linfócitos Th ativam linfócitos B, no reconhecimento do complexo peptídeo/MHC-II e o engajamento das proteínas CD40L/CD40, com posterior liberação de citocinas indutoras de IgA.

Um resumo dos componentes do sistema imunológico associado à mucosa intestinal pode ser visto no **Quadro 15.1**.

Quadro 15.1: BASES DO SISTEMA IMUNE ASSOCIADO À MUCOSA INTESTINAL

Barreira epitelial	Barreira física, camada de células epiteliais (enterócitos e colonócitos), células caliciformes produtoras de muco, células de Paneth produtoras de substâncias microbicidas (defensinas), células transportadoras (células M), linfócitos T intraepiteliais
Foliculos linfoides isolados	Local de início das respostas imunes adaptativas, estrutura organizada de populações de células imunes, não encapsulada
Placas de Peyer	Local de início das respostas imunes adaptativas, estrutura organizada de vários foliculos linfoides com centros germinativos, não encapsulada
Tecido linfoide difuso	Macrófagos, células dendríticas, mastócitos, linfócitos T efetores, células T reguladoras, plasmócitos secretores de IgA dispersos na lâmina própria da mucosa
Linfonodos mesentéricos	Local de início das respostas imunes adaptativas contra antígenos intestinais trazidos pelo sistema linfático

15.6 MICROBIOTA INTESTINAL E O SISTEMA

IMUNOLÓGICO

Os seres humanos possuem trilhões de microrganismos (bactérias, vírus, fungos) associados às diversas regiões do corpo e são coletivamente chamados de microbiota ou microrganismos comensais. Todas as superfícies epiteliais do corpo humano, como a pele, cavidade oral, trato respiratório, genital e gastrointestinal, abrigam diversos microrganismos comensais, sendo que no trato gastrointestinal estima-se que há mais de 100 trilhões de células bacterianas e cerca de 100-150 espécies de bactérias no intestino.

A colonização microbiana humana tem início na vida intrauterina a partir da microbiota materna e vai se desenvolvendo ao longo da vida do indivíduo. Após o nascimento, o aleitamento materno auxilia nesse processo uma vez que contém em sua composição oligossacarídeos (prebióticos) que estimulam a colonização.

Na vida adulta, os hábitos alimentares influenciam a composição da microbiota e de forma importante, a ingestão de fibras solúveis, precursores de ácidos graxos de cadeia curta, produzidos pela microbiota, podem contribuir nas respostas anti-inflamatórias através da ligação a receptores acoplados à proteína G (GPRs) nas células imunes.

Assim, a microbiota intestinal exerce um papel importante no desenvolvimento e maturação das células do sistema imune do hospedeiro. Além disso, diversos estudos mostram que alterações da microbiota, denominadas disbiose, influenciam fortemente diversos processos patológicos nos seres humanos, uma vez que parecem estar relacionadas com o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais, autoimunes, metabólicas (obesidade e síndrome metabólica) e até mesmo neurológicas. É importante destacar que algumas doenças são a causa primária do estabelecimento da disbiose no hospedeiro, como é o caso da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

Diversos mecanismos imunológicos atuam no controle e na composição da microbiota intestinal, na tentativa de manter a relação de simbiose entre o hospedeiro e os microrganismos, promovendo homeostasia e prevenindo o desenvolvimento de doenças inflamatórias. Alterações no reconhecimento de PAMPs por TLRs e NLRs em células da imunidade inata e células epiteliais intestinais, bem como produção insuficiente de defensinas pelas células de Paneth e de muco pelas células caliciformes podem afetar a composição da microbiota. Células (células Th17, células T reguladoras e células B) e moléculas (IgA) da imunidade adaptativa também influenciam e são influenciadas pela composição da microbiota.

Sendo assim, o controle da composição microbiana pode ter um fim terapêutico, uma vez que esse controle é capaz de influenciar respostas imunológicas. O desenvolvimento de estratégias que modulem a composição da microbiota para um perfil terapêutico é o foco de pesquisas em todo o mundo. Entre essas

estratégias está a administração de microrganismos isolados para o hospedeiro (probióticos), de oligossacarídeos dietéticos que aumentam a população microbiana (prebióticos), de produtos do metabolismo microbiano com ação benéfica (pósbióticos) ou até mesmo a transferência de microbiomas inteiros (transplante de soluções fecais).

15.7 ALGUNS EXEMPLOS DE DOENÇAS CAUSADAS POR DISFUNÇÕES DAS RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS NA MUCOSA INTESTINAL

Haja vista a complexidade dos mecanismos imunológicos envolvidos na proteção e manutenção da homeostasia intestinal, o desenvolvimento de respostas imunes direcionadas de forma inadequada contra antígenos provenientes de componentes da dieta ou da microbiota podem causar doenças intestinais.

15.7.1 DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn é um tipo de doença inflamatória intestinal, que acomete todo o trato gastrointestinal, na qual há uma resposta anormal da imunidade intestinal contra antígenos luminais em indivíduos geneticamente predispostos. Sugere-se que o primeiro passo para desenvolvimento da doença seja o aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a passagem de antígenos derivados de bactérias comensais para a submucosa e a lâmina própria intestinal. Em pacientes com doença de Crohn, a resposta imune está desequilibrada como resultado de vários fatores, dentre eles a predisposição genética (mutações nos genes NOD2, TLR-4, CARD9, IL-23R, entre outros), mecanismos de autofagia alterados e aumento da citotoxicidade das células T. Assim, há um aumento do recrutamento celular e a produção de citocinas próinflamatórias, em associação com níveis diminuídos de citocinas imunossupressoras.

15.7.2 DOENÇA CELÍACA

A doença celíaca é uma doença inflamatória da mucosa intestinal, resultado de uma resposta imune exacerbada contra proteínas no glúten (encontrado em cereais como trigo, centeio, cevada, entre outros). A doença celíaca é a intolerância alimentar mais frequente na população mundial e se manifesta principalmente na infância, mas pode acometer indivíduos de qualquer faixa etária. É caracterizada por atrofia total ou subtotal da mucosa do intestino delgado proximal e consequente má absorção de alimentos, acometendo indivíduos geneticamente suscetíveis. Diversas falhas nos mecanismos imunológicos contribuem para o desenvolvimento da doença celíaca, como: alterações na barreira epitelial intestinal,

resposta imune humoral e celular excessiva que perpetuam o processo inflamatório e aumentam a permeabilidade intestinal, destruição dos enterócitos e atrofia das vilosidades mediados por linfócitos intraepiteliais.

15.7.3 ALERGIAS ALIMENTARES

Algumas proteínas (alérgenos) contidas em determinados alimentos, como nozes, amendoins, leite e frutos do mar, podem induzir uma resposta imune exacerbada dependente de linfócitos T efetores de perfil Th2 e da imunoglobulina IgE, em indivíduos geneticamente predispostos. Nas gastroenteropatias alérgicas, o alérgeno alimentar ingerido interage com imunoglobulinas IgE na superfície de mastócitos intestinais e provoca a liberação de mediadores pré-formados (histamina, proteases) e induz a síntese de mediadores lipídicos e citocinas por essas células que causam hiperemia, aumento da permeabilidade vascular e contração do músculo liso. Além disso, em alguns pacientes, poderão ocorrer manifestações extraintestinais, como, por exemplo, *rush* cutâneos.

15.8 CONCLUSÃO

O trato gastrointestinal compreende ampla superfície de permeabilidade seletiva em nutrientes em contato constante com uma diversificada microbiota intestinal e também agentes potencialmente patogênicos. Possui o maior conjunto de linfócitos de todo o corpo humano e também maior quantidade de anticorpos produzidos. A mucosa do trato intestinal representa uma via potencial de entrada de microrganismos, e seus produtos precisam ser controlados para limitar seu acesso ao restante do corpo. Nesse sentido, o trato gastrointestinal possui conjuntos de células imunes agregadas e dispersos na mucosa que medeiam processos da resposta imunológica inata e adquirida atuantes na eliminação de agentes patogênicos e na manutenção da homeostasia intestinal, evitando respostas contra antígenos alimentares e da microbiota. Falhas nos mecanismos reguladores e o desenvolvimento de uma resposta imune exacerbada na mucosa podem causar doenças inflamatórias graves. Conhecer as bases do sistema imunológico associado à mucosa intestinal é fundamental para compreender como acontecem os processos de interação do organismo humano com o meio que o cerca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, K. A.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 7 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2011.
- BERG, R. D.; GARLINGTON, A.W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. **Infect. Immun.** 23: 403-411,1979.
- BRANDTZAEG, P.; KIYONO, H.; PABST, R.; RUSSELL, M.W. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. **Mucosal Immunol.** 1(1): 31-37, 2008.
- CARIO, E.; GERKEN, G.; PODOLSKY, D. K. Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C. **Gastroenterology**. 127: 224-238, 2004.
- CHEROUTRE, H.; LAMBOLEZ, F.; MUCIDA, D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. **Nat. Rev. Immunol.** 17: 445-56, 2011.
- CHOUDHRY, M. A.; FAZAL, N.; GOTO, M.; GAMELLI, R. L.; SAYEED, M. M. Gut associated lymphoid T cell suppression enhances bacterial translocation in alcohol and burn injury. **Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol.** 282: G937-G947, 2002.
- DIELI-CRIMI, R.; CENIT, M. C.; NÚÑEZ, C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. **Journal of Autoimmunity.** 64: 26-41, 2015.
- FARIA, A. M.; WEINER, H. L. Oral tolerance and TGF-beta-producing cells. **Inflamm. Allergy. Drug. Targets.** 5(3): 179-190, 2006.
- FARIA, A. M.; WEINER, H. L. Oral tolerance. **Immunol Rev.** 206: 232-259, 2005.
- FUKATA, M., HERNANDEZ, Y., CONDUAH, D., COHEN, J., CHEN, A., *ET AL.* Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitis-associated tumors. **Inflamm. Bowel. Dis.** 15: 997-1006, 2009.
- GOMMERMAN, J. L.; ROJAS, O. L.; FRITZ, J. H. Re-thinking the functions of IgA+ plasma cells. **Gut Microbes.** 5: 652-62, 2014.

- HAYDAY, A., GIBBONS, D. Brokering the peace: the origin of intestinal T cells. **Mucosal Immunol.** 1: 172-174, 2008.
- HOOVER, L. V., MACPHERSON, A. J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. **Nat. Rev. Immunol.** 10: 159-169, 2010.
- IZCUE A.; POWRIE, F. Special regulatory T-cell review: Regulatory T cells and the intestinal tract-patrolling the frontier. **Immunology.** 123(1): 6-10, 2008.
- JUNG, C.; HUGOT, J. P.; BARREAU, F. Patches: The Immune Sensors of the Intestine. **International Journal of Inflammation.** 2010.
- KURASHIMA, Y.; GOTO, Y.; KIYONO, H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. **European Journal of Immunology.** 43: 3108–3115, 2013.
- MANUC, T. E.; MANUC, M. M.; DICULESCU, M. M. Recent insights into the molecular pathogenesis of Crohn's disease: a review of emerging therapeutic targets. **Clin. Exp. Gastroenterol.** 15: 59-70, 2016.
- MASLOWSKI, K. M.; VIERA, A. T.; NG, A.; KRANICH, J.; SIERRA, F.; YU, D.; SCHILTER, H.C.; *ET AL.* Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. **Nature.** 461(7268): 1282-1286, 2009.
- MAYER, L. Mucosal Immunity. **Immunol Rev.** 206-205, 2005.
- MUSILOVA, S.; RADA, V.; VLKOVA, E.; BUNESOVA, V. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. **Beneficial Microbes.** 5(3): 273-283, 2014.
- OWENS, W. E., BERG, R. D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract of athymic (nu/nu) mice. **Infect. Immun.** v.27: 461-467, 1980.
- PALM, N. W.; ZOETE, M. R.; FLAVELL, R. A. Immune–microbiota interactions in health and disease. **Clinical Immunology.** 159: 122–127, 2015.
- PARSLOW, T. G.; STITES, D. P.; TERR, A. I.; IMBODEN, J. B. **Imunologia Médica.** 10 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004.

- PEREZ-LOPEZ, A.; BEHNSEN, J.; NUCCIO, S. P.; RAFFATELLU, M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. **Nat. Rev. Immunol.** 16(3): 135-48, 2016.
- QUEIROZ, C. A. A.; FONSECA, S. G.; FROTA, P. B.; FIGUEIREDO, I. L.; ARAGAO, K. S. *ET AL.* Zinc treatment ameliorates diarrhea and intestinal inflammation in undernourished rats. **BMC Gastroenterology.** 14: 1, 2014.
- SHANG, L.; FUKATA, M.; THIRUNARAYANAN, N.; MARTIN, A. P.; ARNABOLDI, P.; MAUSSANG, D. *ET AL.* Toll-like receptor signaling in small intestinal epithelium promotes B-cell recruitment and IgA production in lamina propria. **Gastroenterology.** 135: 529-538, 2008.
- ZIBERMAN-SHAPIRA, G.; ZMORA, Z.; ITAV, S.; BASHIARDES, S.; ELINAV, H.; ELINAV, E. The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection. **BMC Med.** 14(1): 83, 2016.
- .

16

CAPÍTULO

CONTROLE NEUROENDÓCRINO DA SACIEDADE

Jacqueline Isaura Alvarez-Leite
Fabiola Lacerda Pires Soares
Lílian Gonçalves Teixeira

16.1 INTRODUÇÃO

O peso corporal é regulado por um complexo sistema que coordena a ingestão alimentar e o gasto energético. O cérebro interpreta e integra os sinais neuronais e hormonais para promover uma resposta reguladora coordenada da homeostase energética. Esse sistema é centrado no **hipotálamo** e no **tronco cerebral**, os quais possuem conexões neuronais recíprocas. Especificamente dois grupos de neurônios do núcleo arqueado do **hipotálamo** parecem ser cruciais: neurônios **orexígenos** (ligados ao estímulo do apetite) que expressam o **neuropeptídeo Y** (NPY) e a **proteína relacionada à agouti** (AgRP), e neurônios **anorexígenos** (rela-

cionados à saciedade) que expressam **pró-opiomelanocortina (POMC)** e **transcrito regulado por anfetamina e cocaína (CART)**.

Os sinais importantes para esse sistema regulatório da homeostase energética incluem, primeiramente, os sinais a curto prazo que indicam a ingestão de uma refeição, uma função coordenada principalmente pelo “eixo intestino-cérebro”. Tal eixo existe para transmitir informações vindas do trato gastrointestinal para o **hipotálamo** e o **tronco cerebral**, através dos hormônios intestinais e do **nervo vago**. Em segundo lugar, a regulação dos estoques de energia a longo prazo é feita principalmente pela insulina e **leptina** que sinalizam para o cérebro o balanço energético. Em terceiro lugar, os ritmos circadianos também influenciam o apetite. Assim, a produção de certos hormônios correlaciona entre si de acordo com o ciclo circadiano. Este capítulo se concentrará principalmente no estudo do eixo intestino-cérebro da regulação da ingestão alimentar e estoques de energia corporais.

O **hipotálamo** desempenha importante papel no controle do apetite. Baseado nos primeiros estudos dessa área, acreditava-se que a área hipotalâmica lateral agiria como um “centro da fome” e o núcleo hipotalâmico ventromedial como o “centro da saciedade”; entretanto, já foi demonstrado que vários outros núcleos hipotalâmicos e circuitos neuronais estão intrinsecamente envolvidos na regulação do apetite, interagindo com o **tronco cerebral** e centros corticais superiores.

Os sinais periféricos possuem papel fundamental na transmissão de informações via fibras aferentes vagais para o **tronco cerebral** ou diretamente para o **hipotálamo**. Tais sinais transmitem informações como distensão gástrica, níveis de hormônios e ácidos graxos. Dentro do **tronco cerebral**, é mostrado que os neurônios vagais aferentes expressam uma variedade de receptores, incluindo aqueles para **colecistoquinina (CCK)**, **leptina**, **peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)** e **2 (GLP-2)**, além dos receptores para **grelina**. A expressão de receptores de **leptina** e **insulina** no **tronco cerebral** é similar à expressão vista no **hipotálamo**. No **tronco cerebral** também existem outras populações neuronais relacionadas à regulação do apetite, tais como o **POMC**.

O trato gastrointestinal, juntamente com o pâncreas, forma o maior órgão endócrino do corpo. 30 genes de hormônios intestinais são expressos e cerca de 100 peptídeos bioativos são produzidos no trato gastrointestinal. A antecipação de uma refeição, bem como alimento no estômago e intestino delgado, promovem a secreção de muitos desses hormônios intestinais, por via de estímulos mecânicos e químicos. Esses sinais estão envolvidos tanto com o início como com o término da ingestão alimentar. Os principais sítios do organismo onde tais hormônios exercem seus efeitos podem ser observados na **Figura 16.1**.

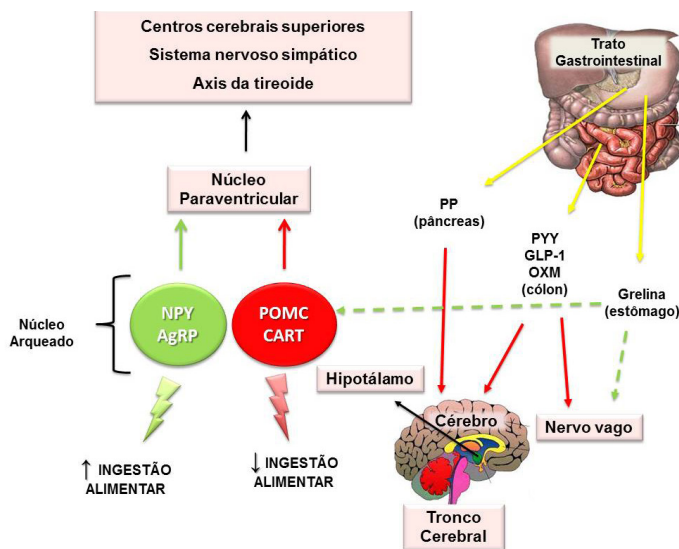


Figura 16.1 - Principais sítios de ação dos hormônios intestinais influenciando a ingestão alimentar: hipotálamo, tronco cerebral e nervo vago. NPY - neuropeptídeo Y, AgRP - proteína relacionada à agouti, POMC - pró-ópiomelanocortina, CART - transcrito regulado por anfetamina e cocaína.

A regulação do consumo de energia é mediada por diversos fatores. A integração central dos sinais periféricos, incluindo aqueles mediados por mecanorreceptores e quimiorreceptores, sinalizam densidade de energia do alimento contido no trato gastrointestinal, enquanto os sensores hipotalâmicos monitoram as flutuações na glicemia. Dois hormônios identificados como cruciais na regulação a longo prazo do balanço de energia são a insulina e **leptina**. Ambas são liberadas proporcionalmente à gordura corporal, transportados para o cérebro, onde irão modular a expressão de neuropeptídeos hipotalâmicos que regulam o comportamento alimentar e o peso corporal. Embora a liberação de insulina esteja diretamente relacionada ao consumo alimentar, a **leptina** não se correlaciona com a ingestão de alimentos, refletindo principalmente a massa de gordura corporal.

16.2 INTEGRAÇÃO HIPOTALÂMICA

O hipotálamo recebe inervação de diversas áreas, especialmente do núcleo do trato solitário e na área postrema no tronco encefálico. Estas áreas liberam vários sinais neurais e hormonais vindos do trato gastrointestinal. O principal hormônio associado ao controle da saciedade é colecistoquinina (CCK), liberada pelo duodeno em resposta dos lipídios ou proteínas no lúmen intestinal. Ela atua por meio de receptores sensoriais no duodeno, enviando sinais ao cérebro sobre o conteúdo nutricional no intestino. O núcleo do trato solitário também libera informação sobre o paladar dos alimentos para os centros do hipotálamo e outros centros. Sinais sobre olfato, visão, memória de alimentos e do contexto social em que ele é ingerido também estão integrados e podem influenciar o consumo de energia pela modulação eferente do hipotálamo. A integração destes sinais resulta na ativação da expressão gênica de mediadores envolvidos na regulação da saciedade e desenvolvimento da obesidade. Estes genes controlam a disponibilidade da termogênese (proteínas desacopladoras), a síntese hormonal (**grelina**, **leptina** e **colecistocina** e **adiponectina**) e neurotransmissores (**neuropeptídeo Y**).

As contribuições relativas desses mediadores para a regulação da ingestão calórica, gasto energético, peso corporal e massa gorda não são completamente compreendidas. Descobertas importantes, no entanto, como a função secretora do tecido adiposo, forneceram novos fatores para a homeostase calórica. O tecido adiposo participa desta complexa rede que regula a homeostase energética, o metabolismo da glicose e lipídios, a homeostase vascular e resposta imune, e mesmo a reprodução. Entre os hormônios identificados que são produzidos pelo tecido adiposo estão a **leptina**, as citocinas (TNF, interleucina-6), o angiotensinogênio, o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), adiponectina, resistina e outros. A secreção de quase todos esses hormônios e citocinas é desregulada como consequência tanto do excesso quanto da deficiência na massa de tecido adiposo, o que sugere que eles estão envolvidos na fisiopatologia da obesidade e caquexia.

Assim, de certo modo, o sistema neuroendócrino envolvido no controle da ingestão alimentar e composição corporal compreende atuação de vários órgãos incluindo o trato gastrointestinal (o pâncreas, o sistema nervoso central, as adrenais e o tecido adiposo).

16.3 HORMÔNIOS INTESTINAIS: VISÃO GERAL

Os hormônios intestinais envolvidos no controle do apetite podem ser **orexígenos** ou **anorexígenos**. Fisiologicamente, a **grelina** é o único hormônio verdadeiramente **orexígeno** encontrado até o momento, enquanto vários hormônios **anorexígenos** são descobertos. Esses hormônios parecem agir como iniciadores ou finalizadores de uma refeição, dessa forma tendo influência sobre a ingestão energética a curto-prazo. Os hormônios intestinais circulantes influenciam a atividade neuronal no sistema nervoso central ou diretamente pela penetração na barreira hematoencefálica, agindo dessa maneira no **hipotálamo** e no **tronco cerebral**, ou via receptores no **nervo vago** aferente.

Nesse grupo de hormônios intestinais estão as **incretinas**, que aumentam a liberação de **insulina** em resposta à ingestão oral de glicose, mas não após a administração intravenosa. As incretinas são secretadas pelo trato gastrointestinal durante a ingestão alimentar e ligam-se a receptores específicos acoplados à proteína G, os quais podem ser encontrados no pâncreas, estômago, músculo esquelético, coração, pulmão e cérebro. Os principais locais de síntese dos hormônios intestinais e suas ações podem ser observados na **Figura 16.2**.

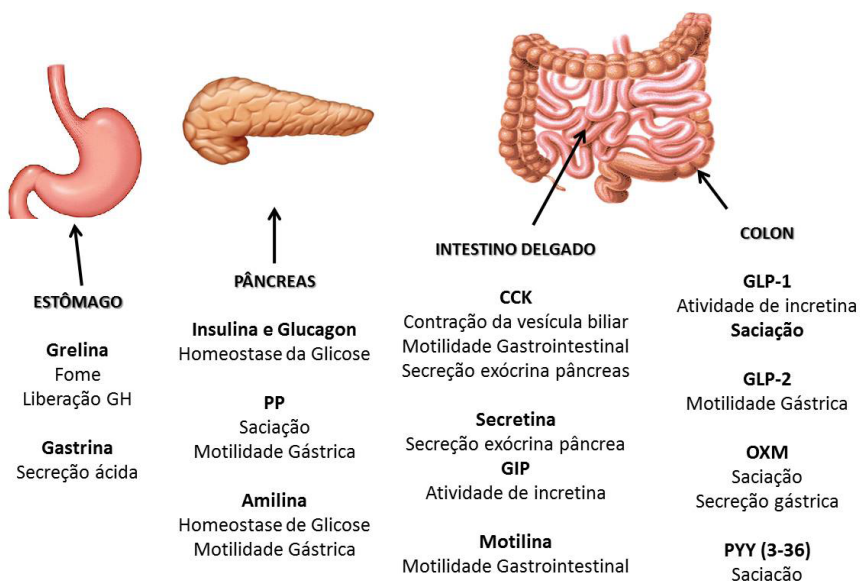


Figura 16.2 - Principais locais e produção e ação dos hormônios intestinais.

16.4 HORMÔNIOS LIGADOS À REGULAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR

16.4.1 HORMÔNIO OREXÍGENOS

16.4.1.1 GRELINA

A **grelina** é um peptídeo acilado com ação **orexígena**, composto de 28 aminoácidos, sendo formado pela clivagem do seu precursor maior, o pré-pró-glucagon. É secretada principalmente pelas células tipo X/A da glândula oxíntica gástrica, mas é também expressa em níveis menores no intestino delgado, **hipotálamo** e placenta. A **grelina** é um ligante endógeno para o receptor secretagogo do hormônio de crescimento, localizado no núcleo arqueado hipotalâmico, especialmente nos neurônios que reconhecem o **NPY**, e somente na forma ligada é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. A desacil-grelina é a principal forma no plasma e pode ser acilada a acilgrelina através da enzima grelina aciltransferase-O (GOAT) no estômago. Os níveis circulantes de **grelina** aumentam quase duas vezes antes de uma refeição e rapidamente diminuem após essa, sendo tal diminuição proporcional ao aporte calórico da refeição. A administração periférica ou diretamente no sistema nervoso central de **grelina** aumenta a ingestão alimentar e o peso corporal com diminuição da oxidação de lipídeos. A acilgrelina também estimula a adiposidade de forma independente da sua ação hiperfágica. Os níveis plasmáticos de **grelina** são altos em pacientes com anorexia nervosa e em pacientes com dieta para perda de peso. Nos obesos, a regulação negativa exercida pelo alimento sobre a **grelina** não existe ou é apenas modesta.

Além dos efeitos **orexígenos** da **grelina**, evidências demonstraram seu papel no controle da secreção da prolactina e do hormônio corticotrófico, no metabolismo lipídico e glicídico, na motilidade gástrica e secreção ácida, no funcionamento do coração, no sono e na reprodução. Estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram ainda que a **grelina** apresenta efeitos antiproliferativos pela indução da apoptose.

A ação da **grelina** é mediada pelo aumento das vias **NPY/AgRP** e pela inibição dos neurônios **POMC**. O **nervo vago** parece ser um importante mediador da ação da **grelina**.

16.4.1.2 NEUROPEPTÍDEO Y (NPY)

O **neuropeptídeo Y (NPY)** é o mais poderoso potenciador do apetite. Sua expressão é predominante no núcleo arqueado do **hipotálamo**, de onde os neurônios **NPY** projetam para neurônios de segunda ordem, desencadeando vias anabólicas. Até o momento, seis receptores (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 e Y6) já foram isolados, dois dos quais (Y1 e Y5) parecem mediar os efeitos anabólicos do **NPY**. Mais de 90% dos neurônios **NPY** coexpressam a **proteína relacionada à agouti (AgRP)**. Baixos níveis de **leptina**, hipoglicemia, hipoinsulinemia e condições negativas de balanço energético aumentam a expressão de RNA mensageiro do **NPY** no núcleo arqueado do **hipotálamo**. Sua administração central inibe a termogênese, aumenta a ingestão alimentar e promove a adipogênese em ratos.

16.4.1.3 PROTEÍNA RELACIONADA À AGOUTI (AGRP)

A **proteína relacionada à agouti (AgRP)** é outra potente proteína **orexígena**. Sua liberação pelo núcleo arqueado hipotalâmico é inibida pela infusão de **leptina**, enquanto sua expressão é regulada positivamente em camundongos deficientes em **leptina (ob/ob)**. A **AgRP** influencia a ingestão alimentar principalmente por via do antagonismo competitivo dos receptores centrais de melanocortina. Aparentemente, qualquer prejuízo no balanço energético provoca a secreção de **AgRP**. Em contraste com o **NPY**, a **AgRP** apresenta uma ação prolongada, tendo um potencial terapêutico nas doenças que se relacionam com anorexia e emagrecimento. Em altos níveis de **AgRP**, por outro lado, é associado à **obesidade**.

16.4.2 HORMÔNIOS ANOREXÍGENOS

16.4.2.1 AMILINA

A **amilina**, um peptídeo de 37 aminoácidos, é armazenada e liberada juntamente com a **insulina** em resposta à ingestão energética. A ação **anorexígena** da **amilina** parece estar associada com os sistemas serotonina-histamina e dopaminérgico no cérebro, bem como com a inibição da liberação de **NPY**. Além disso, a **amilina** inibe o **esvaziamento gástrico** e a secreção de **glucagon**.

16.4.2.2 POLIPETÍDEO PANCREÁTICO (PP)

O **polipeptídeo pancreático (PP)** é um peptídeo de 36 aminoácidos, que apresenta baixa conservação de sequência entre espécies. É secretado principalmente pelas ilhotas de Langerhans e em menor quantidade pelo cólon e reto. Acredita-se que o **PP** reduz a ingestão alimentar diretamente através do receptor Y4 no **hipotálamo** e **tronco cerebral**. **PP** age também via **nervo vago**, já que a vagotomia inibe os efeitos **anorexígenos** do **PP**.

Os níveis circulantes de **PP** aumentam após uma refeição de modo dependente do aporte calórico e continuam elevados por bastante tempo após o término da refeição, sugerindo que esse peptídeo pode exercer seu principal efeito na alimentação pela indução de saciedade. Outros hormônios, como gastrina, **CCK** e secretina também estimulam a liberação de **PP**, enquanto a somatostatina inibe.

16.4.2.3 COLECISTOQUININA (CCK)

A **colecistoquinina** foi o primeiro hormônio intestinal identificado como modulador da ingestão alimentar. A **CCK** é derivada da modificação pós-transducional do gene da pró-colecistoquinina, que produz diversos peptídeos com diferentes números de aminoácidos, indicados pelo sufixo numeral: **CCK8**, **CCK22**, **CCK33** e **CCK58**. A forma predominante no plasma humano é a **CCK33**. A **CCK** é secretada no período pós-prandial pelas células do duodeno e íleo com uma meia vida circulatória de apenas alguns minutos. Seus níveis aumentam rapidamente com um pico de 15 minutos após uma refeição. Os efeitos da **CCK** no trato gastrointestinal inclui a estimulação da contração da vesícula biliar, secreção de enzimas pancreáticas e inibição do **esvaziamento gástrico**.

Existem dois subtipos de receptores para **CCK**, o **CCK1** e o **CCK2**, ambos amplamente distribuídos no cérebro, especialmente no **hipotálamo** e no **tronco cerebral**. Sua ação **anorexígena** parece ser mediada principalmente por meio do receptor **CCK1** nos aferentes vagais.

16.4.2.4 PEPTÍDEO TIROSINA TIROSINA (PYY)

O **peptídeo tirosina tirosina (PYY)** tem 36 aminoácidos, membro da família **PP**, que também inclui o **NPY** e o **PP**. Essa família de peptídeos age por via de receptores acoplados à proteína G, sendo eles o **Y1**, **Y2**, **Y3**, **Y4**, **Y5** e **Y6**. Duas formas circulantes de **PYY** são liberadas pelas células L do intestino distal: **PYY (1-36)** e **PYY (3-36)**. O **PYY (3-36)** é a principal forma circulante produzida pela clivagem do **PYY (1-36)** pela enzima **dipeptidil peptidase IV (DPP-IV)**. O **PYY (3-**

36) se liga com alta afinidade ao receptor Y2 hipotalâmico (e com menor afinidade nos demais receptores) reduzindo a ingestão alimentar. A concentração de PYY circulante é baixa no jejum e aumenta rapidamente após uma refeição, sendo seu pico 1-2 horas após esta e continuando elevada por horas. Esse perfil de elevação de longa duração sugere que seu efeito seja importante na saciedade. A ingestão de gorduras resulta em maior liberação de PYY comparado com a ingestão de carboidratos ou proteínas.

16.4.2.5 PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON 1 (GLP-1) E 2 (GLP-2)

O **peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)** é um peptídeo composto por 30 aminoácidos que, juntamente com o **peptídeo semelhante ao glucagon 2 (GLP-2)** e a **OXM** são derivados do pró-glucagon. O **GLP-1** é coexpresso com o **PYY** pelas células L do intestino e possui um potente efeito de **incretina**, por estimular a secreção de **insulina** em um mecanismo dependente de glicose. O **GLP-1** é completamente conservado entre todas as espécies dos mamíferos, o que indica sua importância fisiológica. O **GLP-1** é expresso principalmente no cérebro, trato gastrointestinal e pâncreas, e sua forma circulante tem meia vida curta, de aproximadamente cinco minutos, em virtude de remoção renal e inativação pela enzima plasmática **DPP-IV**.

Além de agir como **incretina**, **GLP-1** atua como peptídeo **anorexígeno**, mediante a ligação com o receptor **GLP-1R**, que estimula a atividade de adenilato ciclase e AMP cíclico (AMPC). Os níveis circulantes desse peptídeo estão elevados após uma refeição e baixos em estado de jejum. Além de seu efeito na liberação de insulina, **GLP-1**, exerce efeitos tróficos nas células β pancreáticas.

Assim como o **GLP-1**, o **GLP-2** é secretado pelas células enteroendócrinas de forma dependente de nutrientes. Apesar de não apresentar efeitos na ingestão alimentar, exerce efeitos tróficos no intestino e estimula a proliferação das células das criptas intestinais.

16.4.2.6 OXINTOMODULINA (OXM)

A **oxintomodulina (OXM)** é mais um produto do gene do pró-glucagon. É um peptídeo de trinta e sete aminoácidos e possui vinte e nove aminoácidos da sequência do **glucagon**. A **OXM** é secretada pelas células L do intestino em resposta à ingestão alimentar e proporcional ao aporte calórico ingerido. Assim como o **GLP-1**, a **OXM** é inativada pela **DPP-IV**.

Os mecanismos **anorexígenos** da **OXM** ainda não estão totalmente esclarecidos. **OXM** tem a mesma potência na inibição da ingestão alimentar que o **GLP-1**.

Seu efeito **anorexígeno** é dependente do receptor de **GLP-1 (GLP-1R)**, uma vez que pode ser bloqueado por antagonistas deste receptor e abolido em animais que não expressam **GLP-1R**. Apesar dos efeitos anorexígenos semelhantes, porém, **OXM** tem afinidade 50 vezes menor pelo **GLP-1R** comparado ao próprio **GLP-1**. Alternativamente, podem existir outros receptores de **OXM** ainda não identificados pelos quais ele exerce suas ações, visto que efeitos cardiovasculares da **OXM** são preservados em animais que não expressam o **GLP-1R**. Além disso, parte do efeito da diminuição da ingestão alimentar pode ser causada por uma redução da **grelina** plasmática, já que a infusão de **OXM** pós-prandial leva à diminuição de 44% da **grelina** circulante em humanos. Os efeitos de incretina por sua vez, aparecem após a administração de glicose e são dependentes de **GLP-1R**, sugerindo que sua ação na regulação do metabolismo de glicose ocorre via **GLP-1R**.

16.4.2.7 PEPTÍDEO INSULINOTRÓPICO DEPENDENTE DE GLICOSE (GIP)

Assim como o **GLP-1**, o **peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP)** também é uma **incretina**, sendo que os dois peptídeos dividem grande parte da sequência de aminoácidos e são degradados pela enzima **DPP-IV**. Embora ambos aumentem a secreção de **insulina**, apenas o **GLP-1** suprime a secreção de **glucagon**. O **GIP** é um peptídeo de 42 aminoácidos, secretado pelos linfócitos intraepiteliais do duodeno proximal e regulado predominantemente pelo consumo de gorduras. O **GIP** encontra-se reduzido durante o jejum e aumenta após a ingestão alimentar. O receptor para o **GIP** é amplamente distribuído no organismo, sendo encontrado no cérebro, duodeno, rim, fígado, pulmão, pâncreas e estômago. A sinalização do receptor é mediada por uma adenilato ciclase acoplada à proteína G, resultando no aumento de AMPc e ativação da proteína cinase A e, consequentemente, no aumento da secreção de **insulina**.

O mecanismo resumido da ação das principais incretinas pode ser visto na **Figura 16.3**.

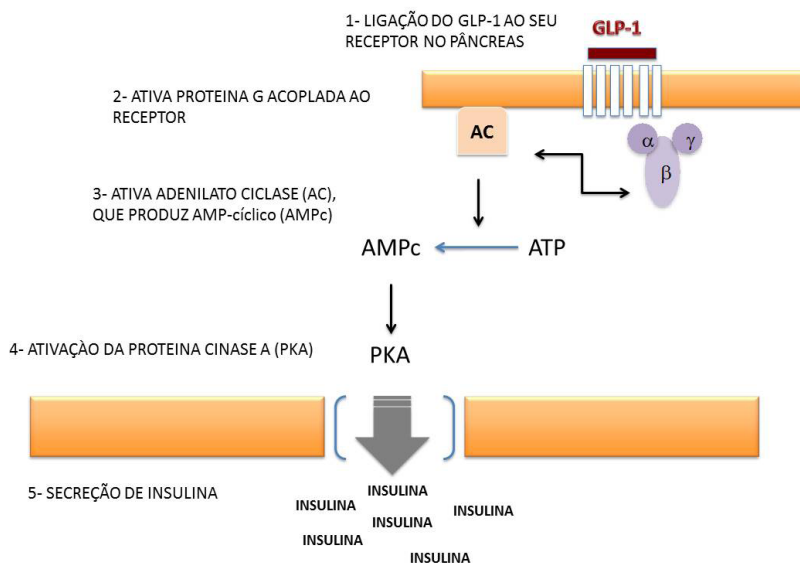


Figura 16.3 - Mecanismo de ação das principais incretinas. A ligação do peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1) ou do peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) aos seus receptores nas células β pancreáticas desencadeiam uma série de reações que culminam no aumento do

16.4.2.8 CART (TRANSCRITO REGULADO POR COCAÍNA E ANFETAMINA)

CART foi primeiro descoberto como o produto de um mRNA cuja a expressão é regulada pela administração aguda de cocaína e anfetaminas. Embora pouco se saiba sobre o seu metabolismo, **CART** é processado em dois peptídeos biologicamente ativos, o 42-89 e o 49-89. **CART** é implicado em uma variedade de processos fisiológicos, incluindo a ingestão alimentar, remodelação óssea, processamento sensorial, estresse e ansiedade, regulação endócrina e propriedades de psicoestimulantes.

Alguns estudos mostram a importância fisiológica da **CART** no controle da alimentação e dependência a psicoestimulantes como cocaína e anfetaminas. Polimorfismos do gene **CART** afetam vários pontos da alimentação e os níveis de seu mRNA estão aumentados no cérebro vítimas de overdose de cocaína.

16.5 O EFEITO DAS INCRETINAS NA FISIOLOGIA NORMAL

A existência de incretinas foi sugerida pelo fato de que os níveis de insulina são duas a três vezes mais altos após a ingestão oral de glicose do que pela administração da mesma quantidade de glicose por via intravenosa. Essas diferenças podem ser atribuídas à secreção pós-prandial de GIP e GLP-1 e sua ação sobre o balanço de insulina e glucagon.

A homeostase da glicose em jejum é estreitamente regulada pela interação da insulina com o glucagon que, posteriormente, controlam a liberação de glicose hepática, bem como a captação de glicose periférica. Além disso, sinais neurais ou autonômicos, bem como outros fatores metabólicos (aminoácidos e ácidos graxos livres), parácrinos (somatostatina) e endócrinos têm grande influxo sobre a secreção de insulina e o glucagon.

No estado pós-prandial, este equilíbrio é alterado significativamente e outros fatores derivados do intestino tornam-se cada vez mais relevantes. Assim, o primeiro mecanismo através do qual o intestino influencia a glicemia pós-prandial é a velocidade do esvaziamento gástrico. Uma diminuição da taxa de esvaziamento gástrico é aceita como uma estratégia terapêutica para diminuir o aumento da glicose pós-prandial em diabéticos, enquanto o aumento da velocidade de esvaziamento gástrico pode aumentar a glicemia, induzido pela alimentação. Estudos em voluntários humanos estimam que cerca de 35% da variação da glicemia pós-prandial podem ser atribuídos às diferenças no esvaziamento gástrico. É claro que variações na absorção de nutrientes também influenciarão a glicemia pós-prandial.

Além do esvaziamento gástrico, o controle da glicemia pelo intestino pode ser feito pelos peptídeos GLP-1 e GIP por meio de suas influências sobre a secreção de insulina ou de glucagon. Em conjunto, a ação insulínica desses hormônios é capaz de mediar cerca de 65% da resposta de insulina após alimentação em pacientes com DMT2.

Os níveis plasmáticos de GIP e GLP-1 começam a subir 10-15 min após a ingestão de uma refeição, alcançam picos de 150-300 pmol/L e 25-40 pmol/L, respectivamente, para retornar aos níveis basais após 180 min. Tanto GIP como GLP-1 aumentam a secreção de insulina induzida pela glicose, sendo o GIP o de maior importância em condições fisiológicas. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon e a motilidade gástrica, enquanto o GIP aumenta moderadamente os níveis de glucagon e não tem efeitos sobre o esvaziamento gástrico.

16.6 SINAIS HORMONAIS RELACIONADOS À ADIPOSIDADE

Além dos hormônios intestinais, alguns sinais vindos ou não do tecido adiposo, estão envolvidos na regulação do balanço energético e da adiposidade a longo prazo.

Os níveis circulantes de **insulina** são proporcionais ao tecido adiposo e estão envolvidos na regulação, em longo prazo, do balanço energético. A **insulina** é rapidamente secretada após uma refeição e atravessa a barreira hematoencefálica de forma dose-dependente, por mecanismo de saturação de receptor. Ela atua no núcleo arqueado hipotalâmico, onde os receptores de **insulina** são altamente expressos, via ativação dos neurônios **POMC**.

Outro sinal de adiposidade, a **leptina**, é produzida e secretada principalmente pelos adipócitos. Essa adipocina mantém um controle em longo prazo da adiposidade e regula mudanças metabólicas adaptativas em resposta a modificações nutricionais.

A **leptina** é transportada pela barreira hematoencefálica e exerce seus efeitos **anorexígenos** por meio do núcleo arqueado do **hipotálamo**, onde tanto os neurônios **NPY/AgRP** quanto os **POMC/CART** expressam receptores de **leptina**. Assim, a **leptina** inibe os neurônios **NPY/AgRP** e ativa os **POMC/CART** resultando em redução da ingestão alimentar e aumento do gasto energético. Já os baixos níveis de **leptina** ativam vias anabólicas e inibem vias catabólicas, aumentando neurônios **NPY/AgRP** e bloqueando a atividade dos neurônios **POMC/CART**, o que resulta em aumento do tamanho da refeição e diminuição do gasto energético.

A **Tabela 16.1** mostra as principais características dos hormônios ligados à regulação da ingestão alimentar.

HORMÔNIO	SÍTIO DE SÍNTESE	FATORES QUE ESTIMULAM (+) OU INIBEM (-) A SECREÇÃO	PAPEL NA HOMEOSTASE ENERGÉTICA E GLICÊMICA
Grelina	Células tipo X/A da mucosa gástrica	+ falta de sono, restrição calórica - macronutrientes, cirurgia bariátrica	Iniciador da refeição Regulador do peso corporal Possível papel patogênico na obesidade
NPY	Núcleo arqueado do hipotálamo	+ baixa leptina, hipoglicemia, balanço energético, hipoinsulinemia	Inibidor da termogênese ↑ a ingestão alimentar Promove a adipogênese
AgRP	Núcleo arqueado do hipotálamo	+ ausência leptina, balanço energético negativo - infusão de leptina	↑ a ingestão alimentar Potencial terapêutico (anorexia, obesidade) Possível papel patogênico na obesidade
GLP-1	Células L intestinais	+ cirurgia bariátrica, macronutrientes - somatostatina, restrição calórica	↑ a saciedade e saciação ↑ secreção insulina induzida por glicose Possível papel patogênico na obesidade
OXM	Células L intestinais	+ macronutrientes	↑ a saciedade e saciação ↑ gasto energético
PPY	Células L intestinais	+ cirurgia bariátrica, macronutrientes, atividade física.	↑ a saciedade e saciação ↑ gasto energético Regulação do peso corporal Possível papel patogênico na obesidade
PP	Células F das ilhotas pancreáticas	+ distensão gástrica e macronutrientes, atividade física, CCK, gastrina - somatostatina	↑ a saciedade e saciação ↑ o gasto energético Possível papel patogênico na obesidade
CCK	Células I duodeno e íleo	+ refeições ricas em gorduras e proteínas - ácidos biliares	↑ a saciação Possível papel patogênico na obesidade

Tabela 16.1 - Resumo das características e ação dos hormônios intestinais e de alguns sinais de adiposidade importantes

16.7 HORMÔNIOS INTESTINAIS NA DOENÇA

16.7.1 OBESIDADE

A **obesidade** é definida como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura, representando um risco para a saúde. Tal doença representa o principal fator de risco para um grande número de doenças crônicas, tais como o **Diabetes Mellitus do tipo 2 (DMT2)** e doenças cardiovasculares. A **obesidade** tornou-se importante problema de saúde em todo o mundo, sendo que sua prevalência aumenta rapidamente. A Organização Mundial da Saúde estima que, em 2015, aproximadamente 2,3 bilhões de adultos em todo o mundo estarão com excesso de peso, e mais de 700 milhões estão obesos.

A **obesidade** decorre de um estado no qual a ingestão excede o gasto energético durante um prolongado período. Além dos fatores fisiológicos que regulam a ingestão alimentar e o gasto energético, outros fatores como os psicológicos e emocionais podem conduzir ao excesso na ingestão além de suas reais necessidades.

Além das terapias tradicionais propostas para a prevenção e tratamento da **obesidade**, outras medidas são propostas com base no conhecimento dos mecanismos de ação de hormônios intestinais. Os hormônios intestinais envolvidos na regulação do apetite são um alvo atraente para o desenvolvimento de drogas que visam a causar perda de peso eficaz com o mínimo de efeitos colaterais.

Dentre os hormônios de interesse estão a **amilina**, que apresenta níveis mais elevados em indivíduos obesos do que em magros. Estudos experimentais mostram que sua administração é capaz de retardar o **esvaziamento gástrico**, reduzir a ingestão alimentar e o peso corporal.

Alguns estudos mostram que os níveis circulantes de **PP** são significativamente menores em obesos, quando comparados aos eutróficos. Em camundongos, a administração periférica aguda ou crônica de **PP** reduziu a ingestão alimentar. Esse efeito é ainda mantido em camundongos deficientes em **leptina** (*ob/ob*), nos quais injeções intraperitoneais de **PP** reduziram o ganho de peso corporal. Além disso, camundongos que superexpressam **PP** são magros e apresentam redução na ingestão alimentar. Esses resultados são confirmados em estudos com indivíduos eutróficos, nos quais a infusão intravenosa de **PP** resultou em redução de 25% na ingestão alimentar por 24 horas e reduziu a velocidade de **esvaziamento gástrico**. Pacientes com síndrome de Prader-Willi, caracterizada por hiperfagia e **obesidade** extrema, apresentam níveis circulantes reduzidos de **PP**. A administração intravenosa desse peptídeo foi capaz de reduzir a ingestão alimentar nesses pacientes, sugerindo que a deficiência de **PP** contribui em parte para a hiperfagia observada nessa síndrome. Embora o **PP** represente um potencial alvo na pesquisa de drogas anti-**obesidade**, esse é rapidamente degradado na circulação, o que limita seu uso clínico. O desenvolvimento de análogos com ação mais duradoura pode representar uma possível opção no tratamento para a **obesidade**.

CCK reduz a ingestão alimentar em roedores e humanos. Entretanto, apesar de estudos com infusão de **CCK** em ratos no início de cada refeição tenha reduzido a ingestão, tal efeito foi compensado por um aumento na frequência das refeições, mantendo o aporte calórico semelhante. Em outros trabalhos, utilizando infusão intraperitoneal contínua de **CCK** não foi capaz de suprimir a ingestão de alimentos.

A administração periférica de **PYY** em indivíduos eutróficos e obesos também foi capaz de reduzir a ingestão alimentar. Adicionalmente ao efeito **anorexígeno** do **PYY**, estudos experimentais mostraram que esse peptídeo aumenta o gasto energético e retarda o **esvaziamento gástrico**. Além de contribuir para a saciedade pós-prandial, foi demonstrado que o **PYY** reduz a motivação para buscar alimentos com alto teor de gorduras, sugerindo que tal peptídeo pode ajudar a prevenir a ingestão recorrente de dietas hiperlipídicas.

Em obesos, os níveis circulantes de PYY são baixos, contudo, tais pessoas permanecem sensíveis aos efeitos **anorexígenos** da infusão venosa de PYY, sugerindo ocorrer uma deficiência relativa na sua concentração em obesos, mas a sensibilidade à sua ação está preservada. Esses achados alimentam o interesse no PYY como um importante sinal de saciedade e um mediador da homeostase energética, sendo assim outra possível terapia para a **obesidade**.

A administração de OXM reduz a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético em estudos clínicos e experimentais. Indivíduos com sobrepeso ou **obesidade** que receberam injeção periférica de OXM 30 minutos antes de uma refeição apresentaram redução de mais de 25% no consumo de energia, induzindo à redução de cerca de 2 kg no peso corporal comparado ao controle, sugerindo seu potencial uso no tratamento da obesidade. A principal limitação do seu uso é que a OXM à semelhança do GLP-1, é inativada pela DPP-IV. Assim, análogos da OXM resistentes à degradação pela DPP-IV estão sendo desenvolvidos para viabilizar seu uso no tratamento da **obesidade**.

A infusão intravenosa de GLP-1 em indivíduos eutróficos ou obesos resulta no retardo do esvaziamento gástrico e na redução na ingestão alimentar de forma dose-dependente. Embora vários experimentos mostrem que GLP-2 não apresenta efeitos na ingestão alimentar, alguns estudos revelam uma ação de GLP-2 em retardar o **esvaziamento gástrico**, embora em menor intensidade do que o GLP-1.

É sabido que um excesso de glicocorticoide é associado com a obesidade, especialmente com a obesidade abdominal. Vários trabalhos indicam que o efeito dos glicocorticoides sob o CART pode ser direto, uma vez que corticosterona aumenta os níveis de CART. Os níveis de CART no sangue apresentam um ritmo circadiano semelhante ao dos glicocorticoides e alterado pela adrenalectomia. Estes resultados sugerem que CART desempenha um papel na função na atividade do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal, que pode ser relevante para a sua ação na ingestão alimentar.

CART e obesidade humana: o papel de CART na obesidade pode ser inferido pela localização de seu gene no cromossomo 5q13-14, um *locus* conhecido de susceptibilidade à obesidade humana. Polimorfismos do gene CART, assim como diferenças nos níveis de peptídeo CART, são implicados na obesidade hereditária, nas variações no gasto energético, no comportamento de ingestão alimentar e na anorexia nervosa. Algumas das provas mais convincentes de que CART desempenha um papel importante na obesidade humana vem do estudo em uma família italiana de obesos. Uma mutação no gene CART resultou na substituição de uma leucina por fenilalanina, o que levou ao quadro precoce de obesidade grave ao longo das três gerações que mantiveram a mutação. Vários polimorfismos de CART estão sendo agora descritos e associados com a ingestão alimentar e obesidade.

16.7.2 CIRURGIAS BARIÁTRICA E METABÓLICA PARA O CONTROLE DO DMT2

O papel dos hormônios intestinais nos resultados favoráveis da cirurgia bariátrica é alvo de estudos diversos. A cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz para a perda de peso naqueles com **obesidade** extrema, levando à melhora das comorbidades e à redução da mortalidade. Essa cirurgia é realizada com o objetivo de restringir o aporte energético ou a absorção dos nutrientes pela modificação da anatomia do trato gastrointestinal. Após a cirurgia, muitos pacientes obesos mantêm uma ingestão calórica muito baixa sem a sensação de fome excessiva. Estes eventos podem estar relacionados com as alterações nos hormônios intestinais decorrentes dos procedimentos cirúrgicos.

Os procedimentos de cirurgia bariátrica são classificados como restritivos, disabsortivos ou combinados (restritivo e disabsortivo). Os procedimentos puramente restritivos, como gastroplastia e bandagem gástrica, têm como objetivo apenas a redução da ingestão alimentar pela restrição do volume gástrico; este passa de 700 mL em um indivíduo normal para 50 mL naquele submetido ao procedimento.

O procedimento misto é representado pelo *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB). Neste procedimento, ocorre também a restrição pela bandagem gástrica associada à secção do jejuno distal. Após a secção do jejuno, sua extremidade distal é ligada ao reservatório gástrico (*ramo de Roux ou alimentar*) e o lado proximal (duodeno e jejuno proximal) chamado de *ramo biliopancreático* é ligado no íleo. Assim, os alimentos ingeridos passam pelo ramo alimentar, mas sem ter contato com as enzimas para sua digestão que estão no ramo biliopancreático. Por outro lado, o ramo biliopancreático contém as secreções necessárias para a digestão e grande parte da superfície absorptiva, mas não recebe o alimento. Apenas após a ligação do ramo biliopancreático no íleo terminal (chamado de ramo comum), alimentos e enzimas entram finalmente em contato.

Os procedimentos disabsortivos usam técnicas semelhantes às utilizadas no procedimento misto, mas o ramo comum é bem menor. Um exemplo é o *bypass* biliopancreático, que consiste de uma pequena restrição gástrica associada a um longo ramo biliopancreático, deixando o ramo comum com apenas 50-75 cm.

Além da restrição física da ingestão e absorção de nutrientes, modificações no perfil de secreção de hormônios intestinais contribuem para que o sucesso da cirurgia bariátrica. Os procedimentos restritivos levam à redução da produção de **grelina**, contribuindo para a redução no apetite e no peso corporal. Alguns estudos encontraram também aumento de **PYY circulante** após a cirurgia, sugerindo sua participação na redução da ingestão alimentar e a perda de peso. Outros

estudos relatam ainda o aumento na secreção de **OXM** e **GLP-1**, importantes na redução da ingestão alimentar e no aumento da secreção de insulina.

Desse modo, um crescente de evidências aponta para o papel dos hormônios intestinais e suas alterações para a obtenção do sucesso do tratamento, entretanto, como a cirurgia bariátrica não é isenta de riscos e pesquisas têm sido realizadas para se obter esses mesmos efeitos no perfil de hormônios intestinais através de agentes farmacológicos.

Mais intrigantes são os benefícios da cirurgia no DMT2, uma complicação comum da obesidade. Certamente a redução de peso melhora o diabetes, mas frequentemente o DM é revertido antes que ocorra perda de peso significativa.

Duas hipóteses principais foram propostas para explicar esses efeitos da cirurgia metabólica em diabetes, independentemente da perda de peso. São as hipóteses do “hindgut” (ou intestino distal) e do “foregut” (intestino proximal). A hipótese do “hindgut” sugere que a melhora do DMT2 é decorrente da liberação mais rápida dos nutrientes para o intestino delgado distal, aumentando a liberação de incretinas como o **GLP-1** e **GIP** que, por sua vez, aumentam a liberação de insulina, melhorando o metabolismo da glicose. De fato, o aumento do **GLP-1** no plasma estimula a secreção de insulina e suprime a secreção de glucagon, aumentando assim a captação da glicose.

Por outro lado, a hipótese “foregut” sugere que a exclusão do intestino delgado proximal (como ocorre no “bypass” gástrico) reduz ou suprime a secreção de hormônios anti-incretinas que antagonizam os efeitos da incretinas, com a consequente melhora no controle glicêmico. O efeito do bypass gástrico é também visto no metabolismo hepático, melhorando a sensibilidade à insulina deste órgão. Este fato ocorre, provavelmente, pela redução da gliconeogênese hepática, sem afetar a sensibilidade periférica à insulina.

Curiosamente, embora o “bypass” gástrico e a derivação biliopancreática melhorem a sensibilidade à insulina os mecanismos parecem ser diferentes: com a derivação biliopancreática, a melhor sensibilidade à insulina, está ligada à menor excreção deste hormônio, enquanto no bypass gástrico, esta melhora ocorre conseqüente à maior secreção de insulina.

16.7.3 *DIABETES MELLITUS* TIPO 2 (DMT2)

O Diabetes Mellitus é reconhecido como um grupo heterogêneo de distúrbios onde os elementos comuns são a hiperglicemia e a intolerância à glicose, decorrentes da deficiência ou da ação prejudicada da **insulina**. O **Diabetes Mellitus do tipo 2 (DMT2)** é frequentemente associado à **obesidade**, em virtude da resistência à **insulina** imposta pelo excesso de peso.

O **DMT2** é uma epidemia global com prevalência mundial atual estimada em 6,6% (285 milhões de pessoas), com previsão de aumento para 7,8% (438 milhões de pessoas) em 2030. As influências negativas à saúde, sociais e econômicas são enormes e, conseqüentemente, o **DMT2** representa um grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo.

Com base no entendimento atual da fisiopatologia do **DMT2**, múltiplas intervenções são propostas com o objetivo de melhorar o controle glicêmico e retardar a progressão da doença. As terapias baseadas no uso de **incretinas** representam nova classe de medicamentos para o tratamento de **DMT2**, e podem evitar alguns dos efeitos colaterais dos tratamentos convencionais (hipoglicemia, ganho de peso, problemas gastrointestinais e edema periférico), efeitos esses que dificultam o controle glicêmico adequado nestes pacientes.

As vantagens das incretinas **OXM** e **GLP-1** descritas para a obesidade também são válidas para o **DMT2**. **OXM** e **GLP-1** têm não só efeitos de **incretina**, mas também efeitos tróficos, aumentando a massa de células β pancreáticas. O **GLP-1** também inibe a secreção de **glucagon** dependente de glicose, melhorando a sensibilidade à **insulina**. Ambas são inativadas pela enzima **DPP-IV**. Assim, grande é a busca por inibidores da **DPP-IV** ou de análogos de **OXM** ou **GLP-1** resistentes à sua ação para o tratamento do **DMT2**. Secretagogos de **GLP-1**, particularmente alguns tipos de agonistas, também se tornaram alvos importantes para o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento de **DMT2**.

Alguns hormônios intestinais e a **leptina**, embora não sejam classificados como **incretinas**, desempenham importante papel no controle da glicemia. A **amilina**, por exemplo, exerce efeitos glicorregulatórios que complementam a ação da **insulina**, suprimindo a secreção de **glucagon** pós-prandial. A administração de **amilina** melhora o controle glicêmico e leva à perda de peso em pacientes com **DMT2**.

A administração periférica de **PYY** ou o agonista de seu receptor **Y2** melhora a sensibilidade à **insulina** mesmo em doses que não afetam o peso corporal.

A grelina é um hormônio por demais intrigante nos pacientes diabéticos, pois além de participar ativamente na modulação da ingestão alimentar e motilidade gastrointestinal tem um comportamento “bifásico em **DMT2**”. Seus níveis estão elevados na fase precoce do **DM**, o que se correlaciona com a alimentação hiperfágica e motilidade gastrointestinal acelerada. Em contraste, os níveis de grelina no plasma podem estar diminuídos nos últimos estágios do **DM**. Este fato está relacionado com falta de apetite, perda de peso e gastroparesia comum desta fase.

16.7.4 COMPULSÃO ALIMENTAR E DEPENDÊNCIA DE DROGAS: O PAPEL DO CART

A maioria dos estudos suporta a hipótese de que a **CART** é um importante regulador do apetite e também da dependência à psicoestimulantes. Anatomicamente peptídeos e/ou mRNA do **CART** são encontrados em diversas regiões, associadas com a alimentação e reforço/recompensa (ligadas à dependência de drogas). Há ainda forte associação anatômica entre **CART** e outros sistemas associados à alimentação e às propriedades gratificantes de psicoestimulantes. **CART** tem sido associado à **leptina** e glicocorticoides, dois importantes reguladores da alimentação, bem como ao GABA, envolvido no efeito de recompensa produzida por psicoestimulantes. Além disso, várias linhas de evidências farmacológicas e comportamentais sugerem que os peptídeos **CART** modulam o sistema dopaminérgico. Em virtude da associação de **CART** com o sistema dopaminérgico mesolímbico talvez **CART** possa ter implicações em outros distúrbios neurológicos que envolvem a transmissão dopaminérgica. Na verdade, a obesidade e o abuso de drogas são altamente prevalentes entre os pacientes que sofrem de transtornos mentais, como a esquizofrenia.

Por isso há um grande potencial do uso de **CART** como alvo terapêutico para o tratamento de transtornos alimentares humanos, incluindo a obesidade e a anorexia nervosa, assim como para o tratamento da dependência de psicoestimulantes.

16.8 INTERAÇÃO DOS HORMÔNIOS INTESTINAIS

Grande parte dos estudos tem como objetivo isolar os hormônios intestinais e analisar seus efeitos individuais na ingestão alimentar e no gasto energético. Entretanto, quando uma refeição é consumida, ocorrem múltiplas alterações na secreção de hormônios intestinais, os quais podem exercer efeitos no apetite, em sinergismo, adição ou antagonismo com os demais hormônios intestinais. Certas combinações, como, por exemplo, **PYY + GLP-1** ou **amilina**, possuem efeitos aditivos na inibição da ingestão alimentar, enquanto outras combinações, por exemplo, o **PYY + PP**, não parecem ter qualquer efeito aditivo sobre ingestão alimentar.

Mais investigações são necessárias, a fim de se descobrir combinações sinérgicas dos hormônios intestinais, de modo a desenvolver um tratamento eficaz contra a **obesidade**, com a redução da ingestão alimentar e aumento do gasto energético, e contra o **DMT2**, principal transtorno metabólico associado à **obesidade**.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CEGLA, J.; TAN, T. M.; BLOOM, S. R. Gut-brain cross-talk in appetite regulation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 13(5): 588-593, 2010.
- SUZUKI, K.; SIMPSON, K. A.; MINNION, J. S.; SHILLITO, J. C.; BLOOM, S. R. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal*. 57(5): 359-372, 2010.
- TAHRANI, A. A.; PIYA, M. K.; KENNEDY, A.; BARNETT, A. H. Glycaemic control in type 2 diabetes: Targets and new therapies. *Pharmacology & Therapeutics*. 125(2): 328-361, 2010.
- NEARY, M. T.; BATTERHAM, R. L. Gut hormones: Implications for the treatment of obesity. *Pharmacology & Therapeutics*. 124(1): 44-56, 2009.
- VALASSI, E.; SCACCHI, M.; CAVAGNINI, F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 18(2): 158-168, 2008.
- HAMEED, S.; DHILLO, W. S.; BLOOM, S. R. Gut hormones and appetite control. *Oral Diseases*. 15(1): 18-26, 2009.
- FREEMAN, J. S. The pathophysiologic role of incretins. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 107(3): S6-S9, 2007.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 20 set. 2010.
- KARRA, E.; BATTERHAM, R. L. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 316(2): 120-128, 2010.
- IDF - INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes and impaired glucose tolerance**. Disponível em: < <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>>. Acesso em: 29 set. 2010.

17

CAPÍTULO

MOTILIDADE DO TRATO GASTRINTESTINAL

Armenio Aguiar dos Santos
Pedro Jorge Caldas Magalhães
Ricardo de Freitas Lima

17.1 MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

A ingestão de alimentos e a exoneração dos resíduos digestivos em condições normais são atos deliberados que se passam pelas extremidades do sistema digestório graças à atividade da musculatura estriada. Já o tubo de permeio é dotado de musculatura lisa cuja atividade motora se desenrola autonomamente.

A motilidade do tubo digestivo mostra características notáveis. Em primeiro lugar, exibe grande variabilidade do comportamento motor nos diversos segmentos e, em cada segmento, em variados momentos. Isso decorre mais por mudanças no estado funcional da musculatura lisa do que por eventuais diferenças morfológicas. Em segundo lugar, a motilidade gastrointestinal, embora automática, está longe de ser caótica. De fato, o exame da motilidade revela padrões típicos, diferentes conforme o órgão e as condições, sugerindo coordenação dos conjuntos musculares, quando das retrações e distensões. E, finalmente, o trato gastrointestinal (TGI) é sede de distúrbios motores com importante influxo na prática médica.

17.1.1 BASES CELULARES DA MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

O TGI é composto desde o lúmen pelas camadas mucosa, submucosa, muscular e serosa. A fina mucosa compreende epitélio, lâmina própria e a muscular da mucosa. Na submucosa, vê-se tecido conectivo frouxo com nervos, vasos e células linfoides. A camada mais espessa é a muscular, formada, exceto no terço superior do esôfago, por células musculares lisas, dispostas de modo ortogonal. A musculatura circular, mais interna, tem disposição circunferencial que, ao se retrair, ocasiona, em cada segmento, contração anelar. A longitudinal, embora mais delgada, forma túnica contínua, abrangendo toda a parede ao longo do comprimento do tubo digestivo — exceto no cólon, restrita às *Teniae coli*. A contratilidade longitudinal afeta o comprimento da víscera. Por via da camada serosa passam a inervação extrínseca e os vasos sanguíneos. As camadas longitudinal e circular são separadas pelo plexo nervoso mioentérico e o plexo nervoso submucoso separa a circular da muscular da mucosa (*vide cap. tal*).

O miócito liso gastrointestinal exibe a forma de fuso e dispõe de miofilamentos aderidos a elementos do citoesqueleto. Embora detenha actina e miosina em maior proporção (15:1), não exibe troponina nem os miofilamentos têm a forma de sarcômeros, conferindo ao tubo digestivo à visão microscópica o aspecto livre de estrias. Rodeados de tecido conectivo, os miócitos se agrupam em feixes musculares. Fato notório nas cólicas abdominais, a musculatura gastrointestinal atua como sincício, mercê das junções intercelulares (“Gap junctions”), sítios de baixa resistência elétrica pelos quais a despolarização atinge rapidamente as células ao redor, sem carecer de sistema especial de condução. Estas junções intercelulares são formadas por canais transmembrana, as conexinas, que permitem a passagem de íons, metabolitos e pequenas moléculas (> 1000 Da), incluindo os segundos mensageiros AMPc e IP3. Tais conexões entre os miócitos fazem do feixe muscular uma unidade contrátil. Há, todavia, perda eletrotônica da despolarização, sendo necessário à amplificação do sinal para garantir a unidade da contração do feixe muscular.

Ao revés dos músculos esqueléticos cuja placa mioneural é bem definida e tem neurotransmissor único (colinérgico e excitatório), nem todo miócito gastrintestinal é inervado, sendo liberado pelos nervos extra e intramurais diversos neurotransmissores que se difundem ao largo e apresentam atributos diversos, seja quanto à fisiologia (excitatórios, inibitórios) ou à farmacologia (adrenérgico, colinérgico, não adrenérgico não colinérgico).

Em comparação ao músculo esquelético, há menor expressão das correntes retificadores de K^+ no músculo liso do TGI, gerando um potencial de membrana (V_m) menos negativo (-40 a $-70mV$) que o potencial de equilíbrio para o K^+ ($V_K \sim -90mV$) devido. Tal fato é relevante, pois comporta dupla modulação: na direção despolarizante ou hiperpolarizante. Ao contrário do miócito esquelético (V_m estável em repouso), o músculo liso exhibe, exceto no corpo esofagiano, flutuações periódicas espontâneas. Tal fenômeno cíclico é chamado de **ritmo elétrico básico** ou **ondas lentas**. Caso ultrapassem um potencial limiar, surgem **espículas**, oscilações rápidas no V_m , ensejando a contração muscular. As ondas lentas ditam, portanto, o ritmo e a frequência máxima de contrações de um segmento gastrintestinal. Evidências recentes indicam serem geradas pelas **células intersticiais de Cajal (ICC)**. Em meio de cultura, tais células exibem atividade espontânea, do tipo marca-passo, capaz de abalar miócitos. No plexo mioentérico as ICC atuam como marca-passo, enquanto as ICC intramusculares mediarão a sinalização autonômica para as células musculares. Os eventos geradores das ondas lentas ainda são controversos, mas é aceito o fato de que canais de Ca^{++} tipo T e oscilações na concentração intracelular do Ca^{++} desempenhem papel essencial na automaticidade das ICC. As oscilações da concentração do Ca^{++} podem decorrer via canais catiônicos não seletivos, canais voltagem-dependente e canais ativados por ligantes, bem como da liberação pela mitocôndria e/ou pelo retículo endoplasmático via receptor de IP_3 e receptor de rianodina do tipo 3 (também conhecido como canal para cálcio ativado por Ca^{++}).

Camundongos mutantes com deleção dos genes envolvidos na orientação neuronal da crista neural para o tubo digestivo não exibem tais células, nem ondas lentas, e desenvolvem megalias e distúrbios na motilidade. Embora o ritmo elétrico básico seja inerente a cada segmento gastrintestinal, o metabolismo tissular exerce notável influência; assim, a tireotoxicose acelera o trânsito enquanto o hipotireoidismo o retarda. Já o inotropismo é bastante variável; neurotransmissores e hormônios modulam a motilidade gastrintestinal ao modificarem o número de espículas e a tensão gerada pelo miócito: a norepinefrina, p. ex., esmaece as espículas enquanto a acetilcolina as intensifica. Como a atividade do músculo liso é lenta, contrações isoladas não produzem abalos mas temporalmente se somam, sob tensão crescente. Entre as salvas de potencial de ação, a tensão gerada pelo

musculatura gastrointestinal até decai, sem ser abolida. Essa tensão em repouso é chamada de **tônus basal**.

A contratilidade do músculo liso gastrointestinal é mais complexa que a do esquelético. No acoplamento excitação-contração, os neurotransmissores promovem a abertura de canais dependentes de voltagem na membrana celular com influxo de Ca^{++} , mas também pode haver liberação de Ca^{++} dos estoques citoplasmáticos, via fosfatidilinositol. Assim, mesmo sob potencial de membrana estável, ativadores da proteína G liberam Ca^{++} (acoplamento farmacomecânico). Pela ideia prevalente, com a formação no citoplasma do complexo Ca^{++} -calmodulina, é ativada a miosina-cinase, que, por sua vez, fosforila a cadeia leve da miosina e potencia a capacidade da actina em ativar a miosina-Mg-ATPase hidrolisar o ATP ligado à cabeça da miosina, fazendo deslizar os miofilamentos. Por outro lado, os níveis citosólicos de Ca^{++} são subtraídos pela bomba Ca^{++} ATPase (transferindo o Ca^{++} para fora da célula ou de volta aos estoques intracelulares) bem como pela própria repolarização (inibindo o influxo de Ca^{++} , via canais operados por voltagem). A miosina é então desfosforilada, interrompendo a interação miofilamentar e permitindo o relaxamento muscular. Sabe-se que as ICC e os miócitos do trato gastrointestinal apresentam canais iônicos mecanossensíveis, e que a distensão da parede intestinal eleva a amplitude e frequência das ondas lentas e, por consequência, a contração. Tais canais contribuem para elevar no miócito a amplitude das correntes de Ca^{++} , via canais operados por voltagem.

O curso temporal dos movimentos ao longo do TGI é bem heterogêneo. Músculos do corpo do esôfago, antrogástrico e intestino delgado retraem-se em segundos (contrações **fásicas**). Já os esfíncteres esofágico inferior, íleocecal e anal interno ou o fundo gástrico exibem contrações sustentadas; por horas, até, de duração (contrações **tônicas**). Embora a latência da contratilidade esquelética seja menor, a gastrointestinal produz grau similar de tensão por área de secção transversal.

O arranjo espacial e temporal da motilidade afeta o trânsito dos conteúdos no tubo digestivo. Com o advento da radiologia, Walter Cannon descreveu as **contrações de segmentação**, síncronas, nas quais o quimo pouco se desloca entre segmentos vizinhos (favorecendo a mistura do bolo alimentar com as enzimas digestivas e a exposição dos nutrientes à superfície absorptiva do intestino), e a propulsão do quimo mediante a contração consecutiva de segmentos vizinhos, ou **peristalse**.

17.1.2 REGULAÇÃO DA MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

Diverso do sistema cardiovascular, cuja bomba única propõe o sangue na mesma direção, o TGI manipula ao mesmo tempo conteúdos sólido, líquido e gasoso, em órgãos distintos, gerando trânsito oroanal embora haja até retropul-

são. No período pós-prandial, enquanto o esôfago permanece quase imóvel, o estômago se esvazia, o intestino delgado propõe lentamente o quimo e os cólons acomodam resíduos fecais, proeza factível mercê da rica inervação, extrínseca e intrínseca, além das dezenas de hormônios disponíveis no trato gastrointestinal.

Foi após o TGI que Bayliss e Starling descreveram em 1902 o primeiro hormônio, a secretina. Hoje sabemos ser o TGI o principal órgão endócrino, secretando dezenas de hormônios, que afetam a motilidade do tubo digestivo, seja ao nível dos neurônios aferentes sensoriais ou dos próprios miócitos. Aliás, a liberação hormonal ao longo do tubo digestivo é bem peculiar; alguns restritos ao estômago e duodeno (p.ex., gastrina), outros confinados ao intestino grosso (p.ex., peptídeo YY). Tomando a homologia estrutural para agrupar hormônios possivelmente originários de genes ancestrais comuns, identificam-se cinco famílias: peptídeos opióides; neurotensina/substância P; neuropeptídeo Y/peptídeo pancreático/peptídeo YY; gastrina/colecistocinina; e secretina/glucagon/peptídeo intestinal vasoativo/peptídeo ativador da adenil ciclase da pituitária/polipeptídeo inibitório gástrico.

O TGI dispõe de cem milhões de neurônios, mesma magnitude encontrada em toda a medula espinhal! Na deriva evolutiva humana, o tubo digestivo manteve “cérebro” próprio, a curta distância, livrando espaço no encéfalo para neurônios com funções “superiores”. Os corpos celulares dos neurônios entéricos agrupam-se em gânglios nos plexos intramurais, **submucoso** e **mioentérico**, com ampla interconexão. O plexo mioentérico provê, ao longo do TGI, inervação motora às camadas circular e longitudinal bem como secretomotora à mucosa. Outras projeções atingem gânglios na vesícula e pâncreas e mesmo os gânglios simpáticos. O plexo submucoso se condensa no intestino delgado, innervando, além do epitélio glandular, a muscular da mucosa, células linfóides e vasos sanguíneos. Plexo afim ocorre na vesícula, nos ductos cístico e hepatocolédoco, bem como no pâncreas. Gânglios entéricos exibem ainda inúmeras **células da glia** (similares aos astrócitos), que liberam interleucinas e expressam antígenos do complexo maior de histocompatibilidade da classe II ao serem estimuladas por citocinas, fenômeno relevante na inflamação gastrointestinal.

O TGI dispõe dos elementos essenciais ao arco reflexo: neurônios aferentes, interneurônios e motores. De fato, segmentos isolados do tubo digestivo conseguem expelir em sentido aboral o conteúdo luminal. Langley propôs assim o sistema nervoso autônomo em ramos simpático, parassimpático e entérico. Quanto à morfologia, Dogiel classificou os neurônios entéricos em tipos I (dendritos curtos, axônio único e longo) e II (dendritos de tamanho variável e extensa ramificação). Em termos biofísicos, neurônios entéricos são ditos de tipos S (alta excitabilidade: múltiplos disparos na despolarização) e AH (baixa excitabilidade: disparo único seguido de longa hiperpolarização).

Na neurotransmissão entérica, é notável a variedade de agentes, excitatórios e inibitórios. Ao divulgar o conceito do sistema nervoso autônomo, Dale limitou-o as vias adrenérgica e colinérgica, considerando os nervos entéricos meros relés. Via técnicas histoquímicas, Hallarp notou ser escassa a inervação simpática direta no miócito gastrointestinal. Com o advento dos fármacos antiadrenérgicos, Jansson notou que a estimulação vagal dilata o estômago de gatos anestesiados mesmo se pré-tratados com atropina e guanetidina. Estudos posteriores revelaram que purinas, feito o ATP, aminoácidos, como o gama-aminobutírico (GABA), e peptídeos, como o intestinal vasoativo (VIP), afetam o músculo gastrointestinal. A literatura mais recente identifica como miorelaxantes os gases óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) e o sulfeto de hidrogênio (H₂S). No total, cerca de 20 tipos de neurotransmissores ocorrem no TGI. Agentes excitatórios, como acetilcolina (ACh) e taquicininas (substância P), elevam o Ca⁺⁺ citosólico e/ou inibem a formação dos nucleotídeos cíclicos. Agentes inibitórios, como VIP e NO, em geral elevam os níveis intracelulares de nucleotídeos cíclicos, AMPc ou GMPc respectivamente. Estímulos mais potentes liberam peptídeos de efeitos mais prolongados em geral. Já opioides e norepinefrina agem de modo indireto, modulando a liberação de neurotransmissores ou hormônios. Ampliando os domínios operacionais, o mesmo neurônio libera mais de um mediador e o mesmo neurônio pode mudar de estrutura e função — fenômeno dito de **plasticidade neural**.

Neurônios primários aferentes (tipo II/AH) nos plexos intramurais monitoram o ambiente do tubo digestivo. Abalos sutis da mucosa, variação na temperatura ou composição química luminal e a distensão radial da víscera despolarizam terminais aferentes, liberando, direta ou indiretamente, serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT) e interleucinas. Células enteroendócrinas e linfóides operam como “papilas gustativas” do tubo digestivo. A hiperpolarização subsequente inibe excitação adicional, mas a própria excitabilidade dos neurônios aferentes pode variar, via lentos potenciais juncionais inibitórios. Mediante sinapses com outros neurônios aferentes, constituem rede com projeção radial até interneurônios e neurônios efetores de plexos circunvizinhos, onde liberam ACh e taquicininas. Além da peristalse, estariam implicados nas respostas a agentes irritantes luminiais e no fenômeno da hipersensibilidade visceral na dispepsia.

De permeio aos neurônios aferentes e neurônios secretomotores ou motores há interneurônios (tipo S) que se projetam tanto em direção oral como anal. A via ascendente é excitatória, atuando a ACh em receptores nicotínicos, enquanto a via descendente é inibitória, tendo o NO ou ATP como prováveis neurotransmissores. Mediante de múltiplas sinapses, interneurônios também modulam a distância a propagação de ondas peristálticas ao longo do TGI.

Neurônios motores (tipo I/S) se projetam nas camadas longitudinal e circular e para a muscular da mucosa. O agente excitatório é a ACh, atuando sobre

receptores muscarínicos. Sob estímulos potentes, tais neurônios também liberam taquicininas (substância P e neurocininas). Já os neurônios inibitórios liberam em projeção caudal neurotransmissor do tipo **não adrenérgico, não colinérgico (NANC)**. Na maioria dos segmentos, o NO é o principal agente, variando a contribuição do VIP, ATP ou PACAP.

Embora o sistema digestório opere até desconectado do sistema nervoso central, há extensas interconexões cujas implicações funcionais se notam claramente nas situações de estresse, na forma de diarreia, vômito ou dor abdominal. A **inervação extrínseca** do TGI compreende corpos neuronais situados fora do tubo digestivo com projeções até suas entranhas. Segundo a localização dos corpos celulares e os trajetos dos nervos, foram agrupados em sistema nervoso **simpático** ou **parasimpático**. Tal separação, no entanto, é incompleta: alguns nervos toraco-lombares se distribuem junto do nervo vago e outros penetram com os nervos pélvicos a partir dos gânglios pré-vertebrais.

A conexão parassimpática do neuroeixo com o TGI se dá ao nível tectal e sacral, via nervos vago e pélvico, nesta ordem. Corpos celulares dos eferentes vagais se situam nos núcleos motor e dorsal do vago e ambíguo, os quais formam com a área postrema e o núcleo do trato solitário no bulbo raquidiano o complexo vagal. Daí o nervo vago passa bilateralmente para o esôfago, estômago e intestinos. Já os corpos celulares dos nervos pélvicos se situam na medula sacral donde atingem o cólon distal e o reto. As fibras pré-ganglionares são colinérgicas e ativam neurônios intrínsecos, via receptores nicotínicos, ou inibem o plexo mioentérico, via NO e VIP. Em geral, as fibras excitatórias exibem baixo limiar de excitação, enquanto as inibitórias são de alto limiar. Diferente dos demais segmentos, a inervação parassimpática do intestino delgado se concentra nos poucos conjuntos de neurônios mioentéricos que atuam como centros geradores de padrão. O efeito mais evidente da vagotomia é o retarde no esvaziamento gástrico e o da terapia anticolinérgica é a constipação colônica.

A inervação simpática gastrointestinal tem corpos celulares situados no corno intermediolateral da medula toracolombar. Da raiz ventral emergem fibras eferentes pré-ganglionares com sinapse inicial nos gânglios pré-vertebrais celíaco e mesentéricos (superior e inferior). Daí, por sua vez, as fibras pós-ganglionares projetam axônios ao TGI, onde estabelecem sinapse com neurônios entéricos, além de inervar vasos sanguíneos, mucosa e musculatura esfíncteriana. Se a transmissão pré-ganglionar é nicotínica, o principal mediador pós-ganglionar é a norepinefrina, atuando nos plexos entéricos em receptores dois pré-sinápticos. A ativação simpática gastrointestinal desvia o fluxo sanguíneo da circulação esplâncnica para a sistêmica durante o estresse, tolhendo a digestão e propulsão dos alimentos.

Por outro lado, as vísceras gastrintestinais dispõem de extensa aferência para o sistema nervoso central. Cerca de 75% das fibras existentes nos nervos vagos,

pélvicos e esplâncnicos são, na verdade, aferentes, ainda que tenhamos normalmente pouca consciência das sensações viscerais.

Com terminais entranhados no tubo digestivo, neurônios aferentes vagais (não mielinizados) possuem corpos celulares nos gânglios nodoso e jugular, donde partem, preservando a viscerotopia, ao núcleo do trato solitário. Dos segmentos distais do intestino grosso, outros terminais partem via fibras não mielinizadas junto dos nervos pélvicos para a medula sacral entre S2 e S4. Os corpos celulares das fibras aferentes sacrais situados no gânglio da raiz dorsal se projetam até o bulbo. Dadas as conexões do complexo motor dorsal com mesencéfalo, hipotálamo, sistema límbico e tálamo, a ativação de núcleos sub-corticais permitiria os estímulos viscerais despertarem emoções. Terminais aferentes extrínsecos nos músculos longitudinal e circular têm baixo limiar e atuam como receptores de tensão (em série), disparando quando da distensão mecânica ou contração contínua da víscera. Terminais aferentes vagais na mucosa são sensíveis à concentração luminal de glicose, aminoácidos ou ácidos graxos de cadeia longa e outros respondem a acidez ou temperatura. Mediadores químicos liberados por células endócrinas da mucosa agiram na transdução de sinais em aferentes vagais. Assim, a liberação excessiva de serotonina pelas células enterocromafim da mucosa gastrointestinal danificada após pulsos de quimioterapia pode induzir vômitos intensos.

Neurônios aferentes primários esplâncnicos têm terminais na parede do tubo digestivo e corpos celulares nos gânglios da raiz dorsal. Os terminais aferentes são geralmente multimodais, respondendo a estímulos mecânicos, térmicos e químicos com potencial lesivo. Muitos contêm receptores para o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e alguns também para a substância P. Expresso difusamente no TGI, em especial nas fibras delgadas ao redor dos gânglios intramurais, há também o receptor **vaniloide** (VRI). Em um canal catiônico não-seletivo, ativado por temperatura, acidez e capsaicina (substância ativa da pimenta). A eventual ativação de tais vias é implicada na hipersensibilidade visceral encontrada na dispepsia funcional, síndrome do intestino irritável e doença intestinal inflamatória.

Eferentes simpáticos participam de vários reflexos autonômicos que em geral inibem a atividade gastrointestinal, notadamente de segmentos distantes da origem da estimulação. A via aferente de tais reflexos seria neurônios entéricos ou extrínsecos intestino-fugais, cujo eixo é o gânglio simpático pré-vertebral ou a medula espinhal.

O gânglio pré-vertebral integra vias que modulam a atividade final de eferentes simpáticos pós-ganglionares. Além de sinapses dos eferentes pré-ganglionares, os gânglios celiaco e mesentérico recebem colaterais de neurônios aferentes espinhais. Neurônios intestino-fugais oriundos do plexo mioentérico estabelecem

assim sinapse colinérgica excitatória com o corpo de neurônios simpáticos pós-ganglionares com projeção para o TGI, atuando em reflexos entero-entéricos nos quais a motilidade do tubo digestivo oral ao sítio de estimulação é inibida. Tais reflexos de retroalimentação permitem o intestino mais distal regular porções proximais, dos quais recebem efluxo. A relevância funcional desta via é descrita como “freio simpático”, cuja ablação em estados de anafilaxia e inflamação ocasiona motilidade exagerada e diarreia secretória.

Reflexos simpáticos, ao nível da medula espinhal ou no gânglio pré-vertebral (reflexos de alça curta), são relevantes na interrupção da motilidade propulsiva sob condições de injúria. O íleo adinâmico (paralítico) advindo do trauma cirúrgico parece ocorrer em duas fases. Mediada pelos reflexos simpáticos extrínsecos ou mudança no programa motor do sistema nervoso entérico, a suspensão inicial da peristalse seria resposta fisiológica de proteção do TGI frente à lesão adicional. Acaso o trauma for intenso e seguido de inflamação extensa, a interrupção motora se acentua. Tal afecção envolveria a interrupção por via neural da peristalse por inibição da excitabilidade da musculatura pelo NO produzido de forma exagerada pelos monócitos e neutrófilos infiltrados. A estase motora prolongada favorece a translocação bacteriana e eventual sepsia, com insuficiência de múltiplos órgãos.

Ademais, aferentes esplâncnicos atuam, em certas situações, direto em sistemas efetores vizinhos. Graças ao “reflexo axonal”, a ativação da alça bifurcada de um axônio propaga a excitação para neurônio colateral, via liberação de mediadores como o CGRP e a substância P. O reflexo axonal ocasionaria assim vasodilatação da submucosa, secreção duodenal de bicarbonato e degranulação dos mastócitos.

17.1.3 DESENVOLVIMENTO DA MOTILIDADE GASTRINTESTINAL NO INÍCIO DA VIDA

Nas crianças, é crucial a evolução adequada das habilidades orais, definidas como resposta motora oral durante a alimentação. São muitos os eventos críticos para a nutrição normal: coordenação da sucção com a deglutição e a respiração, regulação do esvaziamento gástrico, propagação ordenada do conteúdo pelo intestino delgado e, por fim, a eliminação fecal. Isso requer a maturação das funções secretória, absorptiva e motora, as quais dependem do desenvolvimento mioentérico e neurogênico, definidos geneticamente, mas sujeito à intervenção de fatores ambientais (intra e extrauterinos), que só se concluem nos primeiros anos de vida. Ao gerar intensa atividade muscular, o aleitamento materno promove o desenvolvimento craniofacial. Estimula a correção do retrognatismo mandibular fisiológico e posiciona corretamente a língua na região palatina dos dentes incisivos centrais. A alimentação neonatal é atividade complexa, sendo vital a coordenação

entre os processos de sucção, deglutição e respiração. Vários fatores podem nisso interferir, em especial, a idade gestacional do recém-nascido e o tipo de criação. No aleitamento natural, a sucção promove o adequado desenvolvimento dos órgãos fonoarticulatórios quanto a mobilidade, força e postura, amadurecendo a mastigação e a articulação dos sons da fala.

17.1.4 EFEITOS DE GÊNERO, IDADE E RITMO CIRCADIANO

Em comparação a homens e adultos jovens, há nas mulheres e pessoas idosas restrições na peristalse esofagiana, no esvaziamento gástrico e no trânsito colônico. Embora o estágio do ciclo menstrual não altere a atividade mioelétrica gastrintestinal, a taxa de esvaziamento gástrico, em especial de sólidos, é mais lenta em mulheres. Em geral, o envelhecimento traz dismotilidade. É notória a disfagia do presbiêsofago com ondas peristálticas diminutas e lentas. A progressão do **complexo motor migratório** (CMM) também é mais lenta em idosos. É, todavia, incerto o significado de tais fenômenos, talvez pela grande reserva funcional do TGI. Ademais, a evolução do CMM tem variação circadiana, manifesta em retardo do esvaziamento gástrico, à noite.

17.1.5 MASTIGAÇÃO

Com a ingestão de alimento sólido, iniciamos a mastigação. A estimulação das papilas gustativas e epitélio olfatório respondem por muito da satisfação do ato de comer e inclusive desencadeiam a fase cefálica da digestão. Ademais, há secreção reflexa de saliva que, ao se misturar à comida, amacia o bolo alimentar. Aliás, a mastigação reduz o alimento a um volume cômodo à deglutição. Embora a mastigação seja ato voluntário, tem natureza em parte reflexa – tanto que animais descerebrados acima do mesencéfalo mastigam tão logo o alimento é posto na boca. A mastigação combina a ação de músculos estriados na mandíbula, lábios, bochechas e língua – graças ao núcleo ambíguo que coordena a atividade do V par craniano (trigêmeo).

A pressão nos dentes, gengivas, língua e palato relaxa os músculos de fechamento da maxila (principalmente os pares de masseter e temporais) enquanto ativa os músculos de abertura (digástrico e pterigoídes laterais). Graças à articulação temporomandibular, a mastigação, além de mover a maxila para cima e para baixo, também o faz para diante e para trás, bem como lateralmente, moendo o alimento sob a frequência de um ciclo/s. Apesar de a força gerada entre os molares ser necessária para triturar o alimento comum, o principal fator de eficiência mastigatória é a área de contato oclusivo. Distúrbios oclusivos (por ex.: bruxismo) podem originar quadros de cefaleia e desgaste dentário intensos.

17.1.6 DEGLUTIÇÃO

A deglutição é descrita em etapas segundo as regiões de trânsito do bolo alimentar em direção ao estômago: oral, faríngea, esofágica. Aparentemente singelo, o ato de engolir é crucial pelo risco potencial de aspiração pulmonar do material e carece de perfeita coordenação. Embora possa ser iniciada voluntariamente, a deglutição progride de maneira autônoma, sem ser interrompida. Aliás, é iniciada na maioria das vezes de modo inconsciente, independente de ingestão e inclusive ocorrendo durante o sono. Muitos dos fenômenos vigentes na deglutição aparecem na cineradiografia, após a pessoa ingerir suspensão radiopaca de bário. Mediante sondas contendo pequeninos transdutores em vários pontos do trajeto oro-faríngeo-esofágico é possível se medir as pressões vigentes durante e após a deglutição.

17.1.6.1 FASE OROFARINGEANA

Inicialmente, o alimento passa da boca, através do istmo das fauces, para a faringe. A extremidade anterior da língua, ao se lançar para cima e para trás, empurra o bolo alimentar contra o palato duro. Ao mesmo tempo, o músculo milo-hioideo se contrai rapidamente e força o bolo em direção à faringe. Daí o bolo passa rápida (~1seg) e involuntariamente da faringe ao esôfago, graças a fenômenos síncronos. A contração contínua do músculo milo-hioideo e a posição da língua evitam a regurgitação alimentar para a cavidade oral. A inspiração e o reflexo da náusea são inibidos temporariamente. O palato mole eleva-se, fechando a região nasal posterior. A elevação da laringe e a aproximação das cordas vocais fecham a glote, obstruindo a passagem para a laringe. Quando a epiglote é pressionada para baixo sobre o vestíbulo laríngeo, contribui para prevenir a entrada do alimento na via respiratória, mas a remoção da epiglote não impede a deglutição. Ao se fecharem tais válvulas e a faringe se contrair, há propulsão do bolo para o esôfago. Com efeito, a pressão no estreito faríngeo atinge 100mmHg.

17.1.6.2 FASE ESOFAGIANA

Ao unir a faringe ao estômago, o esôfago atravessa o tórax, de pressão sub-atmosférica. Esfíncteres situados nas extremidades velam o esôfago quanto aos conteúdos orofaríngeo e gástrico.

Entre as deglutições, a entrada do esôfago está obstruída pelo *esfíncter esofágico superior*. É formado basicamente por faixa de músculo estriado em forma de “U” com origens nos dois lados da cartilagem cricoide. O músculo cricofaríngeo se contrai de forma tônica entre as deglutições, relaxando só quando o *bolus* se aproxima. A seguir, retrai-se de novo e a pressão intraluminal na região atinge até 150mmHg, prevenindo o refluxo esôfago-faríngeo.

Em humanos, a gravidade favorece naturalmente o trânsito esofágico. Mas o desmame do conteúdo do órgão decorre da motilidade do tipo peristáltica. Assim, a contração anelar da camada circular evolui em onda do esôfago proximal para o distal. Esta seria precedida por outra de relaxamento, de exame difícil pois em repouso o corpo do esôfago está em geral relaxado. Ao gerar gradiente de pressão, a peristalse assegura o trânsito esofágico (~10seg). Enquanto a onda peristáltica progride distalmente, torna-se mais lenta e decai a taxa de variação da pressão intraluminal.

A peristalse é classificada em **primária** ou **secundária**. A primária tem origem na deglutição. Já a distensão mecânica ou a acidez da mucosa esofágica pode ocasionar peristalse secundária, facilitando a remoção de resíduos.

Na porção mais distal do esôfago, o *esfíncter esofágico inferior*, forma, junto com o diafragma crural, zona (2-4cm) de alta pressão (~25mmHg). Embora inexista na **junção esofagogástrica** (JEG) estrutura anatômica típica de esfíncter, com projeção luminal, nota-se contração tônica entre as deglutições. Isso decorre de propriedade mio gênica ou maior sensibilidade da JEG à neurotransmissão excitatória colinérgica. Como a tensão basal da junção tende a ser 5mmHg maior que a pressão intragástrica, há prevenção de refluxo gastro-esofágico. Logo após a deglutição, a pressão na JEG cai e assim se mantém até a onda peristáltica atingir o esôfago distal, esguichando o bolo alimentar no estômago. A seguir, o esôfago distal volta a se relaxar e o esfíncter inferior a se contrair, elevando a pressão ~70mmHg além do valor basal e assim se mantendo (por uns 5seg) até retornar ao nível basal — prevenindo o refluxo gastro-esofágico.

17.1.6.2.1 A REGULAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO & PERISTALSE

A estimulação do ramo interno do nervo laríngeo superior suscita a deglutição, envolvendo excitação e inibição consecutiva de 25 pares de músculos da boca, faringe, laringe e esôfago – de forma estereotipada. Desde Meltzer, considera-se serem a sequência e o ritmo da deglutição estabelecidos por centro gerador de padrão situado no bulbo (“**centro da deglutição**”), estimulado desde receptores oro-faríngeos.

A ativação consecutiva da peristalse esofágica é mediada por via neural: a secção transversal do órgão não afeta o esôfago distal, que ainda se contrai no tempo próprio após a deglutição. A vagotomia bilateral ao nível cervical, no entanto, o paralisa totalmente. O terço superior do esôfago humano dispõe de fibras estriadas, innervadas pelo glossofaríngeo e vago com axônios similares a de neurônios motores somáticos; terminando diretamente em placas motoras e contratilidade sujeita à inibição pelo curare. Todavia, tais fibras estriadas são funcionalmente indistinguíveis das fibras lisas; pois se contraem e se relaxam lentamente, desenvolvendo baixo

nível de tensão por 1-2. Após discreta zona de transição no terço medial do esôfago, o terço distal é composto de fibras lisas. Nos dois terços inferiores, o músculo do esôfago é innervado desde o plexo mioentérico, cuja atividade excitatória e inibitória é modulada por fibras vagais pré-ganglionares colinérgicas. Daí haver peristalse residual no esôfago distal, mesmo após a vagotomia. Já a neurotransmissão inibitória é do tipo não adrenérgica, não colinérgica, seja pela liberação de ATP, VIP ou NO.

17.1.6.2.2 ANOMALIAS NA DEGLUTIÇÃO E PERISTALSE

Distúrbios em qualquer das fases da deglutição ocasionam disfagia. Na acalasia, a peristalse esofágica inexistente, com contrações incoordenadas ou espásticas, déficit de relaxamento do esfíncter inferior após a deglutição, e dilatação do corpo esofágico em fases mais tardias da doença. A patogênese decorre por degeneração dos gânglios do plexo mioentérico, seja por origem idiopática ou sequela de reação inflamatória na doença de Chagas. Um evento importante é a diminuição da síntese de NO pelas fibras nervosas das células intersticiais de Cajal no esôfago distal.

17.1.6.2.3 ANOMALIAS DA JEG

As funções da JEG podem estar afetadas em doenças diversas. A acalasia abala a função esfínteriana e, de forma oposta, a função de barreira está prejudicada na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Tanto o componente esofágico da JEG (o próprio esfíncter inferior) quanto o diafragmático (*pars crural*) podem estar afetados. Recentemente, foi percebido o papel do diafragma crural. Pacientes com esofagite de refluxo parecem ter défices anatômico e funcional do componente crural da JEG, seja pela subtração de sua espessura ou pela menor capacidade de elevar a pressão da JEG durante a inspiração. Neste sentido, a pressão inspiratória da JEG discrimina melhor os pacientes com esofagite daqueles sadios e alguns pacientes com esofagite de refluxo podem ter alívio parcial dos sintomas via treinamento muscular inspiratório.

A DRGE é a dismotilidade gastrintestinal mais comum. Em lactentes sadios, o **refluxo gastroesofágico** (RGE), ou seja, a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago, com ou sem regurgitações ou vômitos, é fenômeno fisiológico que ocorre várias vezes ao dia, com resolução espontânea de 12 a 14 meses de idade. Nos adultos manifesta-se, em geral, com vômitos e dor epigástrica em queimação. Por vezes, ocorre de forma silente, ou RGE oculto, surgindo as complicações após longos períodos assintomáticos. A monitoração contínua do pH esofágico por 24hs (pHmetria esofágica) é o exame mais útil para avaliar a frequência e duração dos episódios de refluxo ácido (cuja definição inclui quedas do pH esofágico < 4).

Pessoas saudáveis exibem, na pHmetria esofágica, episódios frequentes de $\text{pH} < 4$ (em especial logo após as refeições), mas com tempo total de pH ácido nas 24hs inferior a 4%. Métodos mais sensíveis para detecção de RGE são a impedânciometria-pHmetria de 24 h, que mede RGE ácido e não ácido, e a pHmetria pelo método Bravo, que avalia RGE por até 48h.

17.1.7 MOTILIDADE GÁSTRICA

Além de servir de reservatório temporário para alimentos ingeridos, o estômago mistura-os às secreções gástricas e os tritura a ponto de liquefazê-los. Por fim, o quimo é esguichado no intestino delgado sob taxas apropriadas à digestão e absorção. Tudo isso advém de complexos arranjos, sob influência neuro-humoral.

17.1.7.1 RELAXAMENTO RECEPTIVO

A propriedade gástrica de acomodação foi revelada em 1904 por Cannon, via radioscopia. Em adultos sob jejum, o estômago proximal se mostra retraído, contendo volume de ar e uns 50mL de secreção gástrica. Com a ingestão da refeição há, simultâneo ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior, breve dilatação do estômago proximal (**relaxamento receptivo**), seguida doutra mais duradoura, fruto da distensão das paredes da víscera pelo volume recém-ingerido (**relaxamento adaptativo**). Assim, o fundo e o corpo gástrico acomodam alimentos em camadas segundo a densidade, incorporando refeições até volumosas sem incremento substancial na pressão intragástrica. Embora as fibras musculares lisas tenham natureza elástica, deslizando passivamente entre si ao serem estiradas, o aumento na complacência gástrica decorre principalmente de inibição reflexa por via vagovagal da musculatura lisa do fundo e do corpo – pois abolido *ex vivo*. Tal fenômeno envolve neurotransmissão não adrenérgica não colinérgica, possivelmente do tipo NOérgica e/ou VIPérgica.

O estômago proximal também exhibe contrações fásicas que geram suave pressão, mas suficiente para mover o conteúdo luminal para o estômago distal. Essa atividade surge após as refeições, ao cessarem os estímulos de relaxamento gástrico. A duração desse processo varia segundo o volume e a composição da refeição ingerida. Além do já mencionado efeito vagal inibitório sobre a complacência gástrica, a ingestão alimentar libera hormônios, como secretina, colecistocinina (CCK) e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) que contribuem para a dilatação. Já as contrações do estômago proximal dependem de fibras excitatórias colinérgicas.

17.1.7.2 ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

Embora seja víscera única, o estômago tem comportamento motor distinto nas porções proximal e distal. Segundo Cannon, a trituração do alimento envolve quase apenas a porção distal. Esse fato foi ressaltado por Alvarez, ao registrar em 1922 um **eletrogastrograma**, cujo traçado é bem estável no estômago proximal, enquanto o distal exibe despolarização cíclica. Em 1969, Code descreveu tais fenômenos com acurácia em cães acordados. De fato, há gradiente no potencial de membrana que se torna mais eletronegativo desde o corpo gástrico até o piloro. No terço superior e grande curvatura do estômago há um **marca-passo**, responsável pelo ritmo elétrico básico. À medida em que as contrações (~3x por minuto em humanos) se dirigem ao piloro, se tornam mais intensas e velozes. As espículas (expressas na forma de contrações gástricas) são vigoradas pela estimulação vagal, enquanto a estimulação simpática as enfraquecem.

Em 1822, o Dr. William Beaumont cuidou de Alexis St. Martin, ferido por tiro no hipocôndrio. De modo surpreendente, o paciente sobreviveu ao trauma, restando na parede abdominal fístula gástrica, através da qual pôde admirar pela primeira vez o esvaziamento gástrico humano. Assim observou ser o grau de dissipação do quimo no estômago determinado pela natureza do alimento ingerido: mais rápido para líquidos do que para sólidos e, mais rápido para carboidratos do que proteínas e estas do que lipídios. Em meados do século XX, o advento da técnica de intubação gástrica, de refeições-teste com corantes e a mensuração do conteúdo luminal permitiu caracterizar o esvaziamento gástrico como fenômeno reprodutível. Surgem daí relatos da influência da dimensão das partículas e do próprio volume da refeição ingerida, bem como da osmolaridade e da acidez na taxa de esvaziamento gástrico. Posteriormente, o advento e ulterior refinamento da cintilografia, combinando isótopos emissores de radiação gama, com geração e análise de imagens digitais, permitiram ampliar tais estudos, agora realizáveis não invasivamente. Embora a cintilografia seja tida o padrão-ouro para avaliar a motilidade gástrica, é técnica complexa e cara, além de expor pessoas à radiação. Recentemente, foi desenvolvido o teste respiratório (¹³C-ácido octanoico) como método indireto de cálculo do esvaziamento gástrico. Após a refeição-teste, o marcador é rapidamente expelido pelos pulmões. Amostras de ar expirado são coletadas no início do estudo e em intervalos regulares após a refeição e podem ser transportadas até serem analisadas via espectrografia. É uma técnica segura e confiável para ser usada em crianças.

Cada refeição líquida evoca padrão peculiar de esvaziamento gástrico, ao sabor das suas propriedades de volume e composição; todavia, padrões gerais estão definidos. O efluxo de soluções de baixa viscosidade dá-se tão logo sejam ingeridas, de modo exponencial e inversamente proporcional à osmolaridade, à

acidez e ao teor de ácidos graxos de cadeia longa. Soluções eletrolíticas neutras e osmolaridade similar à do plasma esvaziam-se rapidamente, enquanto as de osmolaridade ou acidez elevada, ou ricas em triglicérides ou proteínas, esvaziam-se lentamente.

Os fatores responsáveis pelos padrões de esvaziamento gástrico estão descritos na equação $F=\Delta P/R$, que traduz os fenômenos hidrodinâmicos, sendo F a taxa de esvaziamento gástrico, ΔP o gradiente de pressão entre o estômago e o intestino delgado, e R a resistência ao fluxo gastroduodenal de líquido. Em humanos sob jejum, a pressão intragástrica e intraduodenal é igual à pressão intra-abdominal (~5-10mmHg), na maioria do tempo. Embora a ingestão pouco altere a pressão intragástrica (p.ex. 2L de salina ingerida só adiciona 10mmHg à pressão intraluminal), esta já basta para esvaziar no duodeno notáveis volumes de líquido, cuja resistência ao fluxo é muito baixa: afinal o piloro se mostra relaxado no intervalo das contrações, enquanto a pressão intraduodenal se mantém em níveis basais. Considera-se ser o fundo e o terço proximal do corpo do estômago a parcela responsável pela geração da pressão intraluminal necessária à evacuação de líquido. Aliás, a fundectomia acelera o esvaziamento gástrico de líquidos sem alterar a retenção fracional de sólidos.

O esvaziamento dos sólidos, por outro lado, depende da atividade motora do estômago distal. A cada 20s surge da zona de marca-passo onda de contração (com 2-3cm de extensão), que evolui com velocidade e intensidade crescentes, passando de 0,5cm/s e suave depressão na parede do estômago proximal para alcançar o antro a 4cm/s, formando recorte profundo a ponto de ocluir o lúmen e elevar a pressão intragástrica até 150mmHg. As contrações antrais, além de impulsionarem o quimo em direção pilórica, atritam as partículas entre si ao turbilhonar o conteúdo gástrico, fragmentando-as ainda mais. Através do piloro só passam partículas pequeninas (raio<1mm); as maiores são retidas e são alvo de retropropulsão para o corpo gástrico. Assim, os sólidos, acaso ingeridos em grandes bocados, só são esvaziados após haver suficiente solubilização; daí o lapso entre o fim da ingestão de uma refeição e o início da vazão dos elementos sólidos. No caso de refeição mista (p.ex. pão com leite), o líquido ingerido até influencia o processo; se a composição contiver, por exemplo, alto teor de gordura pode despertar reflexos enterogástricos, postergando assim o esvaziamento do sólido. Por fim, vazam do estômago as partículas indigeríveis, horas após a última refeição.

A motilidade do estômago distal já foi comparada à “bomba” cardíaca, capaz de a cada “sístole antral” esguichar o quimo para o duodeno. Graças a dados radiológicos e manométricos, a noção prevalente é atuar feito um “moedor de carne”, capaz de triturar o quimo, embora também lhe sirva de resistência. À medida que moí a massa do alimento para baixo, fragmentos solúveis se esvaziam junto da fase líquida, enquanto retêm as partículas maiores. Ademais, como o

piloro se retrai vigorosamente ao mesmo tempo ou logo depois do antro terminal, a vazão gástrica ocorre no intervalo (e não durante) das contrações antrais.

O estômago transfere o quimo para o intestino delgado a um fluxo aquém das capacidades da digestão e absorção, ajudando a máxima incorporação de nutrientes. Por sua vez, a mucosa do intestino delgado dispõe de quimiorreceptores capazes de inibir (via reflexos neuro-humorais) o esvaziamento gástrico. O efluxo gástrico tende a ativar um ou mais desses receptores de pH, osmoreceptores, receptores para glicose, lipídeo ou aminoácido. Assim, a chegada de lipídeos ao duodeno dilata o estômago proximal, reduz a amplitude das contrações do antro e a frequência de contrações propulsivas no duodeno, reduzindo o esvaziamento gástrico.

Embora seja notável marco anatômico, é discutível o papel funcional do piloro na regulação do esvaziamento gástrico, em especial dos sólidos. A excisão do piloro ou a inserção de um tubo rígido nele pouco altera a taxa de esvaziamento gástrico. Em vez do esfíncter esofágico inferior, tonicamente contraído que ao se relaxar deixa o *bolus* passar livremente, o piloro é abertura estreita, periodicamente apertada pelas retrações geradas na camada circular, donde o tamanho da abertura pilórica determina a dimensão máxima da partícula que o atravessa. O antro, o piloro e o bulbo reagem de forma síncrona à onda de contração, que, ao atingir o piloro, este se retrai e daí o bulbo duodenal. Além do piloro, o duodeno, cujo diâmetro é menor que o do antro, também resiste ao efluxo gástrico. A motilidade duodenal exerce assim resistência expressiva, segundo a intensidade e o grau de coordenação com o antro e o piloro: o quimo jorra do estômago no curto período entre a oclusão completa do piloro e a contração do bulbo duodenal. Por outro lado, a peristalse pode desaparecer do duodeno, dando lugar a contrações estacionárias ou até anti-peristálticas, ocasionando refluxo duodeno-gástrico — condição de potencial lesão à barreira da mucosa gástrica via ação biliar.

Nas crianças portadoras de DRGE, a bile no conteúdo gástrico pode ensejar refluxo alcalino para o esôfago, bastante lesivo à mucosa esofágica, além de acarretar manifestações de distúrbios das vias aéreas, associadas de modo imprecisa à DRGE na pHmetria esofágica de 24hs. O advento da impedanciometria esofágica intraluminal associada à pHmetria permitiu estabelecer a associação entre sintomas respiratórios e episódios de refluxo não ácidos ($\text{pH} \geq 4$).

17.1.7.3 REGULAÇÃO DA MOTILIDADE GÁSTRICA

Reflexos neuro-humorais afeitos à regulação da secreção gástrica também afetam a motilidade. A distensão do estômago pelo alimento ocasiona secreção de gastrina que, por sua vez, realça a força de contrações e aumenta a mistura do quimo (**reflexo gastrogástrico**). Por sua vez, cadencia o esvaziamento gástrico,

permitindo ao intestino delgado processar inteiramente a digestão e absorção do quimo, além de prevenir a regurgitação de conteúdo entérico para o estômago. Aliás, esses ambientes são bem diferentes: a mucosa gástrica é imune ao ácido mas pode ser corroída pela bile, enquanto a duodenal, resistente aos efeitos da bile, não aguenta a acidez.

É notória a inter-relação funcional do cérebro com o estômago: estudos comportamentais indicam ser o estresse, pela exposição ao frio, e as emoções, como medo e ansiedade, capaz de retardar o esvaziamento gástrico. Já a distensão mecânica da víscera adia a ingestão de alimento em animais famintos. Por outro lado, com a denervação extrínseca do estômago, a motilidade é logo abolida, mas, após a convalescença, a víscera volta a evacuar o quimo, ainda que sob significativo retarde. Em tais condições, a sequência dos fenômenos contráteis se mantém, embora débeis — indicando o papel crucial na motilidade gástrica dos nervos vagos. Aliás, estes dispõem de fibras eferentes tanto de baixo como de alto limiar: a ativação das fibras vagais de baixo limiar evoca contrações no fundo e antro-gástrico, sensíveis a atropina, indicando serem vias colinérgicas; já a estimulação das fibras vagais de alto limiar relaxa o fundo e antro-gástrico, via mediadores não adrenérgicos não-colinérgicos, VIP ou NO. Em geral, fibras pós-ganglionares simpáticas terminam em gânglios entéricos onde a norepinefrina tem ação inibitória. Aliás, a esplancnotomia aumenta a pressão intragástrica após a estimulação vagal. A autonomia residual da motilidade gástrica decorre, pois, i) plexos de Meissner e Auerbach, entranhados com o músculo liso visceral; e ii) a propriedade intrínseca da musculatura lisa de se contrair ao ser distendida (**reflexo miogênico**).

Outros fatores regulam o esvaziamento gástrico, alguns a partir dos intestinos. Normalmente o quimo alcança gradualmente o duodeno, prevenindo assim a súbita irritação química, mecânica ou osmótica da mucosa. A inibição da motilidade gástrica pelos produtos da digestão alimentar, ácidos minerais ou soluções hipertônicas no duodeno decorrem, em geral, do **reflexo entero-gástrico**. Tal fenômeno tem mediação vagal, sendo abolido parcial ou completamente pela vagotomia bilateral. O contato da gordura com o duodeno promove ainda a secreção de hormônios (enterogastrona), identificado como o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP), embora tanto a CCK como a secretina também inibam a motilidade gástrica. Já o conteúdo luminal do estômago estimula neurônios mecanossensíveis conectados a neurônios efetores por variados interneurônios. A acetilcolina, as neurocininas (substância P) e a serotonina são agentes excitatórios enquanto os principais agentes inibitórios são NO, VIP, ATP, opioides ou somatostatina.

Embora a evacuação gástrica dependa em grande parte das condições duodenais, há influência doutras regiões do tubo digestivo. A chegada ao íleo distal

de gordura ou carboidratos complexos inibe notavelmente a motilidade do estômago e do delgado proximal (reflexo ileogástrico), sendo tal retroalimentação negativa (**freio ileal**) mediada pelo peptídeo YY. A supra-distensão dos intestinos também inibe as motilidades gástrica e entérica; é o **reflexo intestino-intestinal**. A estimulação dos nociceptores somáticos e viscerais também inibem os movimentos gástricos. Estados emocionais, como o medo e a raiva, poderiam ainda inibir a motilidade gástrica, via liberação de ACTH.

17.1.8 VÔMITO

Expulsão oral, repentina e forçada, do conteúdo gástrico e às vezes duodenal é antecedida de náusea e eructação, além de ativação autonômica: salivação copiosa, palidez, sudorese fria, hipotensão arterial e taquicardia. A respiração é interrompida por instantes enquanto a vedação da nasofaringe e laringe, impedindo a inalação de material. A principal força para a expulsão advém da contração dos músculos abdominais, mais do que das vísceras – a intoxicação pelo curare até evita a indução de vômito. Já o estômago, desde o piloro até o cárdia, torna-se flácido e a contração duodenal inverte o gradiente normal da pressão intraluminal, levando ao refluxo intestino-gástrico (ou **peristalse reversa**). Contraem-se então vigorosamente o diafragma e a parede abdominal, enquanto o esfíncter esofágico inferior se relaxa e o piloro se contrai. A crescente pressão intraluminal expulsa por fim o conteúdo gástrico. O vômito é, portanto, ato reflexo primitivo, coordenado no plano dorsal do tronco cerebral, próximo às áreas de regulação cardio-vascular e respiratória.

Embora o vômito nos proteja ao remover substâncias com potencial tóxico, quadros prolongados podem induzir hemorragias esofágicas e estado de alcalose metabólica, em razão da drenagem de ácidos do organismo.

17.1.9 MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO

Já parcialmente digerido pelo suco gástrico e liquefeito, o alimento atinge o intestino delgado humano (uns 4m de extensão), onde se completa a maior parte da digestão. De tão eficaz a absorção de nutrientes nos segmentos proximais do delgado, pouco sobra de alimento no íleo de pessoas sob jejum, daí os nomes de jejuno e duodeno, pela extensão de uns doze dedos.

Tal como no estômago, a motilidade intestinal tem subjacente ritmo elétrico básico. As ondas lentas se originam da região de marca-passo, ao nível do bulbo duodenal, donde se propagam, nas direções longitudinal e radial. Se a junção dos agentes elevar num dado segmento o potencial de membrana da musculatura até ao limiar, superpõem-se à onda lenta as espículas, ocasionando contração segmentar. Eventualmente, cada onda lenta se acompanha de potencial de ação e

o segmento intestinal atinge enfim a frequência contrátil máxima. Segundo Code, há um **gradiente de atividade** na frequência do ritmo elétrico básico desde o delgado proximal ao distal: no duodeno é de 12 ciclos por minuto, no jejuno dez por minuto e de oito por minuto no íleo. Os conteúdos tendem, portanto, a fluir no sentido anal e, em caso de ressecção de alças, o intestino restante mantém comportamento motor praticamente normal.

Exceto nos distúrbios metabólicos, a frequência do ritmo elétrico básico do intestino delgado se mantém sob notável constância, ante situações distintas, seja quanto ao estado alimentar ou à vigília. A força da contração associada à onda lenta é bem variável: a estimulação vagal aumenta a segmentação intestinal, enquanto a simpática a diminui ou mesmo a anula. Tais efeitos notórios decorrem da influência dos neurotransmissores, acetilcolina e noradrenalina nesta ordem, sobre o número de espículas e a consequente força das contrações.

17.1.9.1 PADRÕES DE MOTILIDADE INTESTINAL

Tal como ocorre com as secreções entéricas, a condição alimentar modula o a motilidade do intestino delgado humano: vigora um padrão sob jejum e outro no período pós-prandial.

O tempo necessário para concluir o esvaziamento gástrico, a digestão e a absorção intestinal de uma refeição varia segundo o tamanho, índice calórico e composição química – cerca de 4h para o almoço padrão de 500kcal. Ao desaparecer a refeição do lúmen, a atividade secretora e motora do TGI tende a voltar às condições basais. Sob jejum, há interrupção quase total das contrações no intestino delgado até aparecer, de início debilmente, até atingir atividade máxima. Cada ciclo, chamado de **complexo motor migratório** (CMM), é composto de três fases consecutivas. Na fase I, as ondas lentas oscilam abaixo do limiar e, assim, não geram tensão. A seguir, na fase II (~30min), proporção crescente das ondas lentas tende a atingir potenciais de ação. E culmina na fase III (de 5 a 10min), quando quase toda onda lenta culmina em despolarização e se expressa como salva de máxima atividade mecânica. Cada ciclo tem 1,5 a 2h de duração e leva uns 90min para percorrer desde o estômago até a junção ileocecal. Assim, o fim de um ciclo no íleo coincide com o início de outro ciclo no estômago. A velocidade de propagação do CMM diminui do duodeno ao íleo (de 8 a 3cm/seg), bem como ao adormecermos. A madureza da motilidade migratória intestinal é diretamente proporcional à idade gestacional. Os prematuros exibem comportamento desordenado da motilidade gastrintestinal, prorrogando bastante o trânsito intestinal.

Cada frente de atividade motora parece se seguir de aumento nas secreções gástrica, biliar e pancreática, de igual periodicidade. Como o tônus pilórico ten-

de a ser menor sob jejum, o CMM varreria assim o conteúdo gastrintestinal em rumo dos cólons, livrando o TGI dos resíduos alimentares e restos celulares. Aliás, pacientes de lenta progressão do CMM, como na doença de Chagas, apresentam proliferação bacteriana no intestino delgado.

Ao nos alimentarmos, interrompe-se o CMM e passam a vigorar as **contrações de segmentação**. À radioscopia, veem-se breves retrações e dilatações de segmentos intestinais, forçando o quimo a montante e a jusante. Tal padrão motor favorece a digestão dos alimentos ao misturar o quimo com os sucos digestivos (secretados então sob maior volume) e a absorção dos nutrientes ao expor o quimo ao contato com os enterócitos. Tais contrações envolvem segmentos adjacentes (de uns 2cm) e ocorrem quase a todo minuto, durante horas, ao sabor da refeição ingerida. Dado o gradiente de atividade, o quimo se dirige, embora lentamente, para os cólons. Nesta condição, veem-se ainda movimentos rítmicos espontâneos das vilosidades (sobretudo retrações e extensões, feito pistom, mas também pendulares) que espremam os vasos quilíferos.

17.1.9.2 REGULAÇÃO DA MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO

No período pós-prandial, o quimo libera do TGI vários hormônios com efeitos notáveis na motilidade. No jejum, quando o duodeno e o jejuno se tornam alcalinos, dá-se a secreção da **motilina**, peptídeo capaz de induzir de modo prematuro o CMM e cujos níveis séricos seguem em fase com o CMM. Dada a grande homologia estrutural com a motilina, a eritromicina tem assim a propriedade de gerar queixas de embaraço gastrintestinal em seus usuários. Já a exposição da mucosa duodenal à aminoácidos ou ácido oleico agita as vilosidades, fenômeno que seria mediado pela viliquina (humor de estrutura incógnita) ou, segundo a literatura recente, pela ação local de mecanismos mio gênicos ou de mediadores do plexo submucoso.

O próprio tubo digestivo dispõe dos elementos essenciais para a coordenação da motilidade. Como notaram Bayliss & Starling, a peristalse induzida pela distensão entérica por um tufo de algodão se mantém inalterada mesmo após a desnervação de alça intestinal pela aspensão de cocaína na serosa; donde sua progressão pressupor a intervenção dos plexos entéricos. A estimulação mecânica ou química pelo conteúdo luminal é o principal fator ao início e progressão da peristalse. Mesmo em alças desnervadas, a motilidade é afetada de modo evidente pela elevação da pressão intraluminal, introdução de soluções hipo ou hipertônicas, introdução de soluções ácidas ou nutritivas — efeitos inclusive abolidos pela anestesia da mucosa com cocaína, indicando as vias aferentes de tais reflexos.

O intestino delgado dispõe de dois conjuntos de neurônios sensoriais. Um, ativado por estímulos na mucosa, é intramural. O outro, ativado pelo estiramento

do músculo (ou mecanossensório), tem corpos celulares no gânglio da raiz dorsal, sendo que aferentes vagais medeiam respostas fisiológicas em fibras de baixo limiar e aferentes espinhais medeiam respostas nociceptivas nas fibras de alto limiar (Aδ e C). Neurônios intrínsecos são essenciais à resposta fisiológica motora à alimentação, pois contatam interneurônios e motoneurônios. Células da mucosa liberam serotonina e são dotadas de receptores 5-HT₃ estimulatórios e 5-HT₄ inibitórios. Além das fibras de neurônios sensórios, os interneurônios recebem aferência das células endócrinas e dos terminais pós-ganglionares de fibras nervosas extrínsecas. Neurônios sensórios exibem conexões com a mucosa e miócitos e se concentram junto às células intersticiais de Cajal. As fibras musculares são inervadas e, portanto, ligadas ao plexo mioentérico. A camada longitudinal tem inervação excitatória, enquanto a camada circular é inervada por neurônios inibitórios e excitatórios. Fibras aferentes extrínsecas que viajam junto aos nervos autonômicos transmitem a atividade sensória do SNE, via vago e medula espinal, de volta ao SNC.

O **reflexo peristáltico** envolve primeiro a contração da camada longitudinal, encurtando o segmento do intestino distendido e logo a seguir a contração da musculatura circular. No intestino desnervado, a interrupção, pelo hexametônio, da transmissão nos gânglios nervosos, previne a contração circular, embora persista a contração longitudinal. Isto sugere o reflexo peristáltico envolver dois circuitos neurais: um responde a estímulos intra-luminais, sem a intervenção dos gânglios, desencadeando a peristalse pela ação na musculatura longitudinal enquanto o outro, nos quais os gânglios intervêm, auxiliaria a onda propagada a percorrer a musculatura circular. Segundo a **lei do intestino**, a peristalse percorre o intestino delgado em duas ondas: a de dilatação seguida doutra de retração, movendo assim o conteúdo em direção aboral. Embora a onda de contração seja de fácil verificação, a de relaxamento é tema ainda incerto. Em condições normais, o quimo se move lentamente (~1 a 2 cm/s) e progride por apenas 4 a 5cm. A peristalse parece inclusive envolver um circuito neural polarizado, pois ao se retirar e inverter um segmento de intestino, mas mantendo-se a continuidade do TGI, o quimo passa a se acumular e distender o segmento: ou seja, movimentos propulivos do intestino invertido progridem em direção oposta ao normal, impedindo o avanço do quimo.

Embora neurônios mioentéricos tenham aspecto heterogêneo, parecem exibir repertório homogêneo de neurotransmissores. Todos os neurônios motores excitatórios expressam acetil-transferase e uma alta proporção deles co-expressam taquicininas, seja substância P ou neurocinina. Dados obtidos pela estimulação elétrica de campo de tiras isoladas do intestino, pré-tratadas ou não com antagonistas autonômicos, indicam maior “eficácia” da via colinérgica – a ACh preponderaria assim na motilidade intestinal normal, fato confirmado pelo notá-

vel poder constipante dos anti-muscarínicos. Já os neurônios inibitórios exibem maior heterogeneidade. Embora haja maior número de neurônios que expressem NO sintase, há os que exibem receptores para VIP, ATP ou PACAP, com sobreposição variável. Há duas ideias de interação NO e VIP. Uma delas é atuarem em série, onde nervos liberam o VIP que estimularia a produção de NO tanto em células musculares lisas como de terminais neuronais, induzindo o relaxamento via ativação da guanilato-ciclase. Outra é o NO e o VIP atuarem em paralelo, sobre variados receptores, induzindo o relaxamento por mecanismos diferentes, pelas vias guanilato e adenilato-ciclase.

O papel dos nervos extrínsecos na motilidade intestinal é constatado facilmente quando dos arcos reflexos. A distensão de um dado segmento do intestino tende a inibir a motilidade do tubo restante num **reflexo intestino-intestinal**, prevenido pela secção dos nervos esplâncnicos. Fenômeno similar ocorre pela distensão de regiões até mais distantes, como a anorretal (**reflexo ano-intestinal**). No caso de trauma abdominal, a irritação do peritônio provoca o íleo paralítico, afecção potencialmente grave pelo intestino atônico ou flácido, dada a inibição intestinal reflexa. Por outro lado, a chegada de alimento ao estômago ou ao intestino aumenta a atividade de uma alça intestinal isolada, efeito abolido pela secção dos nervos extrínsecos do segmento – fenômeno conhecido como **reflexo intestino-intestinal**.

17.1.10 O SISTEMA BILIAR

A bile produzida pelos hepatócitos é liberada continuamente nos canalículos biliares. Por meio do ducto hepático, tal secreção passa à árvore biliar, daí atingindo o duodeno através da papila de Vater.

17.1.10.1 ENCHIMENTO E ESVAZIAMENTO DA VESÍCULA BILIAR

Em humanos sob jejum a bile secretada distende progressivamente a vesícula, até uns 50ml. Nestas ocasiões, embora a síntese biliar pelos hepatócitos seja contínua, quase nenhum volume de bile chega ao duodeno, indicando a existência de obstáculo à evasão da bile para o intestino delgado e o acúmulo desta na vesícula; fato crível ao se inserir cateter no **esfíncter de Oddi**, tornando contínuo o fluxo biliar. A resistência ao fluxo biliar pode ser determinada pela pressão necessária para forçar a bile através do esfíncter. Ante a resistência esfíncteriana, a bile contida na vesícula sofre importante transformação com a absorção de sais minerais e água (passando de cor marrom dourado para quase preto), fenômeno frágil ao facilitar a precipitação do soluto restante em cálculos biliares.

Quando da ingestão do alimento, dá-se o esvaziamento vesicular mediante uma série de contrações lentas. Ao chegar a 30cmH₂O, a pressão intraluminal

suplanta, em geral, a resistência esfínteriana. Ademais, a vesícula e o esfíncter atuam como unidade funcional, pois, quando aquela se contrai, este se relaxa, sob ação da mesma CCK. Aliás, a bile mina em jorros no duodeno em fase com a atividade motora, sendo o fluxo biliar interrompido nas contrações intestinais, pela compressão do ducto.

17.1.10.2 REGULAÇÃO DO ESAZIAMENTO DA VESÍCULA BILIAR

O esvaziamento da vesícula biliar se inicia ainda na fase cefálica da digestão, indicando a influência reflexa na contração da vesícula tendo como via eferente o nervo vago, embora motilidade vesicular persista normal em animais desnervados.

Em cães sujeitos à circulação cruzada, Ivy notou ser o esvaziamento vesicular dependente da ação hormonal, pois, ao injetar HCl no duodeno de um cão doador, a vesícula deste se contrai e, instantes depois, drena bile também no cão receptor. Ademais, a vesícula biliar também se contrai ao se espalhar extratos ácidos na mucosa duodenal. Surge assim a ideia do quimo, ao contatar a mucosa intestinal, liberar a colecistocinina. Ao atingir a vesícula biliar, tal hormônio estimula a contração. Notou-se depois ter a pancreozimina a mesma composição e função da CCK, ambos atuando via receptores acoplados à proteína G, e conhecidos desde então como CCK- PZ. Agentes colagogos promovem o fluxo biliar. Os principais elementos do quimo promotores da secreção de CCK pelas células I duodenais são os lipídios e seus derivados. Os protídeos também são eficazes, mas os glicídios não. Já os ácidos biliares inibem, por sua vez, a liberação de CCK pela mucosa intestinal.

17.1.11 MOTILIDADE DO CÓLON E DEFECÇÃO

Diariamente, passa pela válvula ileocecal cerca de 1,5L de material similar à fezes diluídas, sem quase nada em termos de glicídios, proteínas e lipídios ingeridos, dada a absorção quase completa nos segmentos iniciais do delgado. Além de extrair sais minerais e água desse material, o intestino grosso armazena de modo temporário os resíduos, como celulose e restos celulares. Os cólons abrigam ainda quantidade notável de microrganismos, alguns dos quais contribuem para nosso bem-estar ao sintetizarem fatores nutricionais, como as vitaminas K e B.

17.1.11.1 ESFÍNCTER ILEOCECAL

Cerca de quatro horas após o início do esvaziamento gástrico os resíduos alcançam o íleo terminal, cujos últimos 3cm têm espessa camada muscular. É a **junção ileocecal**, zona de pressão intraluminal maior do que a do íleo e ceco adjacentes. A distensão mecânica do íleo dilata o esfíncter íleocecal, enquanto a

distensão do ceco o retrai, prevenindo o refluxo de material colônico. A peristalse, geralmente, não é muito ativa no íleo, mas aumenta com a distensão alimentar do estômago (reflexo gastro-ileal). Já a chegada ao íleo de produtos da digestão da gordura ocasiona retarde do esvaziamento gástrico (reflexo ileogástrico), fenômeno conhecido como “freio ileal” e tendo como possível mediador o peptídeo YY.

17.1.1.1.2 MOVIMENTOS DO CÓLON

O intestino grosso humano (cerca de 1,5m de extensão) também exhibe ritmo elétrico básico e movimentos vigorosos, sobretudo ao acordarmos e alimentarmos. Com a distensão do cólon proximal, surgem contrações segmentares que movimentam o conteúdo para diante e para trás, por curtas distâncias. As haustreações expõem o conteúdo à mucosa, facilitando a absorção de água e eletrólitos, restando daí massa pastosa. Embora os cólons absorvam água, são dispensáveis ao balanço hídrico – pois indivíduos submetidos a colostomia sobrevivem normalmente. Dos 8,5L de material que transita diariamente pelo TGI humano, cerca de 7L são absorvidos ao longo do intestino delgado, e dos 1,5L que ultrapassa a válvula ileocecal apenas 100ml são eliminados nas fezes em situações normais. Os cólons exibem grande reserva funcional, pois só ocorre diarreia quando o fluxo ileocecal ultrapassa 4L/dia.

Eventualmente, há contração maciça do cólon proximal a ponto de impulsionar os resíduos até o cólon distal, acumulando na porção sigmóide os materiais fecais. Descritos originalmente por radioscopia, tais **movimentos de massa** (3 - 4 vezes/dia) envolvem a contração simultânea de ampla extensão dos cólons e elevando bastante a pressão intraluminal (~100mmHg). Analgésicos opióides e anti-ácidos à base de alumínio têm ação constipante ao diminuir a frequência de tais movimentos de massa.

Geralmente, o material fecal leva cerca de 18hs após deixar o intestino delgado para chegar ao cólon distal, onde permanece (~36hs) até ser evacuado. Apesar do reto estar normalmente vazio, a contração de massa pode propelir o conteúdo fecal e a resultante distensão retal ocasionar a defecação. Ao nascimento, a grande maioria dos neonatos a termo elimina mecônio nas primeiras 48 horas de vida. Tal expulsão pode retardar por até três a sete dias, quanto mais prematuro for o bebê.

Embora ocorra automaticamente, o ato de defecar está sujeito à modulação voluntária. Tal como se dá noutros segmentos do TGI, a dilatação do músculos lisos do cólon distal e esfíncter anal interno dependem do plexo intramural, pois a agenesia de gânglios entéricos na região induz grave obstipação em neonatos com megacólon congênito. Essa ausência ganglionar, dos plexos mioentéricos e submucoso (de Meissner), decorre de falha na migração das células da crista neu-

ral durante o período embrionário. Além do déficit neuronal, há evidências de escassez e alteração das células intersticiais de Cajal no segmento agangliônico e na zona de transição.

Já o esfíncter anal externo, dotado de musculatura estriada, se relaxa voluntariamente segundo as regras sociais. Outro importante aspecto é a manobra de Valsalva, onde a expiração contra a glote fechada e a contração dos músculos abdominais pode exercer parte substancial da força na evacuação. Vale ainda salientar que o relaxamento dos músculos do assoalho pélvico tende ainda a reterificar o canal, ajudando assim a impedir o prolapso retal e anal. A coordenação desses mecanismos adquire controle voluntário a partir do terceiro ano de vida. O escape fecal – ato completo da defecação, mas em local e/ou momento inapropriado – deve ser considerado apenas em crianças com idade superior a quatro anos.

17.1.11.3 REGULAÇÃO DA MOTILIDADE DO CÓLON

É notória a influência do sistema nervoso central no comportamento motor dos cólons, em especial nas situações de estresse. Além de eritema, as atividades miolétricas dos cólons e reto aumentam, o trânsito colônico se abrevia, despertando o desejo de evacuação. Embora seja fenômeno muito complexo, em pessoas com predisposição genética, o estresse “patológico” parece realçar circuitos neurais a ponto de torná-los vulneráveis. Ademais, fatores físicos (infecções entéricas ou trauma) e/ou psicológicos (medo) podem exacerbar tais fenômenos. Relatos de renitente inflamação crônica na mucosa, com aumento na permeabilidade intestinal e hiperplasia de células enterocromafins após a erradicação de infecção entérica corroboram com a ideia de resposta fisiológica inadequada à inflamação aguda do TGI.

O cólon proximal possui alto grau de autonomia, atuando normalmente, mesmo após a desnervação vaginal. Seus movimentos são provavelmente desencadeados pela distensão colônica, mas também podem ser iniciados de modo automático quando o alimento penetra no estômago ou o duodeno (ditos reflexos gastrocólico e duodeno-cólicos, nesta ordem) são, em geral, mais exuberantes logo após volumoso desjejum e são seguidos com frequência pelo desejo de defecar.

Já o cólon distal é mais dependente da inervação extrínseca: a secção de tais nervos, abole a motilidade colônica. Ainda assim, os movimentos retornam após algum tempo e surge um simulacro de defecação. Em condições normais, o ato de defecar está sob controle voluntário. Embora a estimulação de regiões do tronco cerebral ocasionem evacuação, se a medula espinhal for seccionada na região torácica, após o quadro de choque espinhal, a defecação ainda ocorre, mas sem controle voluntário. Já a secção na região sacral torna a defecação muito imperfeita. Considera-se, portanto, a medula sacral como local de coordenação reflexa da defecação. A distensão retal induz impulsos que passam às fibras aferentes dos

nervos pélvicos para a medula sacral; donde fibras parassimpáticas vão ter ao cólon distal e aos esfíncteres anais. O nervo pélvico provê fibras eferentes para o cólon distal e o esfíncter anal interno, enquanto as do esfíncter anal externo provém do nervo pudendo. Assim, a atividade parassimpática converte o fraco reflexo mioentérico em potente ato de defecar. Se a evacuação for inibida desde centros nervosos mais altos, o reto relaxa-se, dissipando o estímulo da distensão e adiando a defecação.

Tal como ocorre noutros segmentos do TGI, os nervos intrínsecos que liberam ACh ou substância P estimulam a motilidade colônica, enquanto os nervos extrínsecos que liberam purinas, VIP ou NO a inibem. Já a atividade nervosa aferente oriunda dos cólons e reto tem importante influxo funcional: a obstipação voluntária retarda o esvaziamento gástrico em voluntários sadios enquanto pacientes que sofrem de constipação crônica tendem a exibir maior limiar sensório à distensão colônica.

Na constipação crônica funcional, há desvios na fisiologia da defecação pela interação de vários fatores, como alimentares, emocionais (evacuações dolorosas) e, em particular, alteração na motilidade colônica. Mediante estudo radiológico, após a ingestão de marcadores radiopacos, os distúrbios de motilidade colônica podem ser classificados em: obstrução da via de saída, obstrução distal ou inércia colônica. Em geral, o retardo de trânsito colônico ocorre de modo especial no sigmoide e no reto, isto é, na via de saída.

Aspecto desconcertante da motilidade colônica é a eliminação diária de gases (~500ml) oriundos do ar deglutido, da neutralização da acidez gástrica e dos processos da fermentação bacteriana. Além de CO₂, O₂, H₂, CH₄ e N₂ há substâncias feitas ácidos graxos, enxofre, indol e escatol que dão o odor típico dos flatos. Embora a distensão gasosa possa facilmente estimular a motilidade dos cólons, pouco se sabe dos mecanismos envolvidos na sua continência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZIZ, Q.; THOMPSON, D. G. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology*. 114: 559, 1998.
- BHARUCHA, A. E.; RAO, S. S. An update on anorectal disorders for gastroenterologists. *Gastroenterology*. 146: 37, 2014.
- BROWNING, K. N.; TRAVAGLI, R. A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Comprehensive Physiology*. 4: 1339, 2014.

- CAMILLERI, M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology*. 131: 640, 2006.
- CAMILLERI, M.; HASLER, W. L.; PARKMAN, H. P. *ET AL.* Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology*. 115: 747, 1998.
- CAVALCANTE, M. B.; DE LIMA, F. J.; OKOBA, W.; OLIVEIRA-FILHO, F. J.; SBRAGIA, L. *ET AL.* Gastric contractility in experimental gastroschisis. *J. Pediatr. Surg.* 48: 326-32, 2013.
- DIAZ, P. F.; VALDEBENITO, M. R. The transition from tube to nipple in the premature newborn. *Newborn Infant. Nurs. Rev.* 7: 114-9, 2007.
- FIELD, D. G.; HILLEMEIER, A. C. Fetal and neonatal intestinal motility. In: POLIN, R. A.; FOX, W. W.; ABMAN, S. H. (eds). *Fetal and neonatal physiology*. 4 ed. Philadelphia: Saunders, 2010.
- FURNESS, J. B.; CALLAGHAN, B. P.; RIVERA, L. R.; CHO, H. J. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv. Exp. Med. Biol.* 817: 39, 2014.
- HASSAN, B. B.; BUTLER, R.; DAVIDSON, G. P.; BENNIGNA, M.; HASLAM, R.; BARNETT, C. *ET AL.* Patterns of antropyloric motility in fed healthy preterm infants. *Arch. Dis. Child.* (Fetal Neonatal Ed) 87: F95-9, 2002.
- HIBBS, A. M. Maturation of motor function in the preterm infant and gastroesophageal reflux. In: NEU, J. (ed). *Gastroenterology and Nutrition: neonatology questions and controversies*. 2 ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
- LE RÉVÉREND, B. J. D.; EDELSON, L. R.; LORET, C. Anatomical, functional, physiological and behavioural aspects of the development of mastication in early childhood. *Br. J. Nutr.* 111: 403-14, 2014.
- NOBRE E SOUZA, M. Â.; LIMA, M. J.; MARTINS, G. B.; NOBRE, R. A.; SOUZA, M. H.; *ET AL.* Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 305: G862-7, 2013.
- PANDOL, S. J.; RAYBOULD, H. E.; YEE, H. Physiology of Gastric Motility and Gastric Emptying. In: PODOLSKY, D. K.; CAMILLERI, M. *ET AL.* (eds). *Textbook of Gastroenterology*. 6 ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2016.

- SANDERS, K. M.; HWANG, S. J.; WARD, S. M. Neuroeffector apparatus in gastrointestinal smooth muscle organs. **J. Physiol.** 588: 4621, 2010.
- SARNA, S. K. Myoelectric and contractile activities of the gastrointestinal tract. In: SCHUSTHER, M. H.; CROWELL, M. D.; KOCH, K. L. (eds.). **Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease**. 2 ed. London: Hamilton, 2002.
- SHIN, M. S. Esophageal pH and combined impedance-pH monitoring in children. **Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.** 17: 13-22, 2014.
- SOUZA, M. H. L. P.; OLIVEIRA, R. B. Esvaziamento gástrico. In: CASTRO, L. P.; COELHO, L. G. V. (eds). **Gastroenterologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- STAIANO, A.; BOCCIA, G. Development of motility. In: HERNELL, O.; SCHMITZ, J. (eds.). Feeding during late infancy and early childhood: impact on health. **Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.** 56: 85-98, 2005.
- STEEGE, R, W.; KOLKMAN, J. J. The pathophysiology and management of gastrointestinal symptoms during physical exercise, and the role of splanchnic blood flow. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 35: 516, 2012.
- SZURSZEWSKI, J. H. A 100-year perspective on gastrointestinal motility. **Am. J. Physiol.** 274: G447-53, 1998.
- TACK, J. Neurophysiologic mechanisms of gastric reservoir function. In: JOHNSON, L. R (ed). **Physiology of the Gastrointestinal Tract**. 4 ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.

18

CAPÍTULO

FISIOLOGIA DA BARREIRA EPITELIAL INTESTINAL

Francisco Adelvane de Paulo Rodrigues
Pedro Henrique Quintela Soares de Medeiros
Mara de Moura Gondim Prata
Aldo Ângelo Moreira Lima

18.1 PRIMEIROS RELATOS SOBRE A FUNÇÃO DE BARREIRA INTESTINAL: TRANSPORTES CELULARES NO INTESTINO

A busca sobre o entendimento e a classificação do funcionamento das células intestinais é algo constante e não recente. Os primeiros reportes sobre a existência de uma configuração celular, a qual propiciava funções especializadas, tal como a função de barreira morfofuncional intestinal é encontrada na literatura médica ao final do século XIX. Subsequentemente, na primeira metade do século XX, essa função foi extensivamente estudada por técnicas associadas à investigação do transporte iônico.

Nossa compreensão atual de como as moléculas atravessam seletivamente os epitélios, decorre dos trabalhos pioneiros de Hans Ussing e colaboradores, iniciados em 1940. Este cientista dinamarquês investigou a temática do transporte iônico, descrevendo nessa época os mecanismos pelo quais os íons eram ativamente transportados em epitélio de anfíbios. Além disso, Ussing e Zerahn desenvolveram o método *in vitro* denominado de Câmaras de Ussing e, desde então, essa técnica passou a ser amplamente utilizada para estudar o transporte iônico, absorção, transporte de substratos e de fármacos, assim como transporte celular em respostas a estímulos imunológicos e a patobiológicos.

Outro avanço sobre o assunto foram as primeiras visualizações em nível de ultraestrutura, em 1963, por Farquhar e Palade, das junções firmes ou *Tight junctions* (TJs) do inglês, que são componentes proteicos formadores da via paracelular. Os dois propuseram pela primeira vez a existência de uma complexa junção apical entre as células intestinais e que ela se dividia em regiões morfológicamente distintas.

Na mesma temática, estudos mais recentes do grupo de Shoichiro Tsukita e Sachiko Tsukita, na Universidade de Kyoto, utilizando técnicas moleculares refinadas, contribuíram significativamente, para o melhor entendimento do funcionamento da via paracelular e da função de barreira exercida pelo epitélio intestinal. Estes cientistas foram os primeiros a demonstrar, em 1998, a existência de proteínas denominadas de claudinas (Claudina-1 e 2), nome que vem da palavra do latim *claudere* (“para fechar”), localizadas nas junções firmes da via paracelular. Atualmente, essas proteínas são tidas como as principais reguladoras das junções firmes e da permeabilidade intestinal. Com a caracterização do complexo de proteínas formadoras das TJ por Tsukita e colaboradores, a sociedade científica procura investigar a contribuição dessas proteínas e junções para as patobiologias que afetam o trato gastrintestinal (TGI), como também suas correlações com as comorbidades e doenças crônicas degenerativas, tais como a enteropatia ambiental, malnutrição, diabetes, síndrome metabólica dentre outras. Neste contexto,

este capítulo traz uma abordagem atualizada, sobre os componentes estruturais e funcionais, regulação, imunomodulação e biomarcadores da barreira morfofuncional do epitélio intestinal.

18.2 MORFOLOGIA DA BARREIRA INTESTINAL

Os elementos que formam a função de barreira do epitélio intestinal podem ser classificados, conforme a sua localização e função, em componentes extracelulares e celulares.

18.2.1 COMPONENTES EXTRACELULARES

A primeira linha de defesa no trato gastrointestinal é encontrada no lúmen intestinal de forma não específica. A ação do pH gástrico e das secreções pancreáticas e biliares de enzimas digestivas que se localizam neste espaço, tais como as lipases, proteases, amilases e nucleases, ajudam na digestão e exercem efeitos catalíticos e tóxicos sobre microrganismos e antígenos.

Em adição, a superfície da mucosa intestinal é coberta por uma camada de mucinas e lipídios que limitam a exposição da monocamada das células epiteliais intestinais da ação e do trauma físico de partículas dentro do lúmen, como também impedem o contato direto do epitélio a microrganismos.

A camada de muco possui propriedades hidrofóbicas e surfactantes. Esta camada contribui para a retenção das secreções da mucosa que são ricas em peptídeos antibacterianos e imunoglobulina A. O muco fornece proteção contra os microrganismos luminiais, como as bactérias, destruindo-as e prevenindo a sua adesão à mucosa e ao epitélio intestinal.

Além disso, o peristaltismo intestinal, em conjunto com a secreção de água em massa em resposta a um estímulo patogênico, também são fatores essenciais que ajudam na função de proteção da barreira intestinal.

18.2.2 COMPONENTES CELULARES: CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Morfologicamente, uma das principais características do intestino é a existência de vilosidades e de criptas em sua arquitetura. As vilosidades se estendem para o lúmen intestinal e são revestidas por uma só camada de epitélio colunar que contém células terminalmente diferenciadas. As criptas são invaginações epiteliais na mucosa do intestino, responsáveis pelo potencial proliferativo deste tecido. Ambas as regiões (criptas e vilos), possuem uma especificidade em relação às células e suas funções.

Nas criptas, residem as células-tronco intestinais (CTI), que possuem duas propriedades funcionais: a capacidade de se perpetuar ao longo de um período

prolongado (autorrenovação) e a capacidade de gerar todas as células diferenciadas do tecido de origem (multipotência). Assim, são responsáveis por promover a constante renovação da população celular do epitélio intestinal.

As CTIs se renovam ao longo da vida e produzem um tipo especial de células denominadas como progenitoras ou transitórias, as quais preenchem o restante das criptas. As células transitórias têm uma capacidade de autorrenovação muito limitada, ocorrendo diferenciação da sua prole em linhagens de células maduras após três a quatro divisões celulares.

Conforme as células migram das criptas, movendo-se na direção apical, vão diferenciando-se em enterócitos absorptivos ou em qualquer um dos três tipos de células secretórias: células caliciformes, células de Paneth ou células enteroendócrinas. Esse processo é acompanhado por uma redução do ritmo proliferativo e apoptose no ápice da vilosidade.

As células absorptivas, conhecidas ainda como células colunares, são as mais abundantes entre os tipos celulares. Essas células apresentam borda em escova, caracterizada por uma densa matriz de vilosidades em sua superfície apical. As células caliciformes assumem a morfologia permanente de um cálice, pela contínua produção e acúmulo temporário de vesículas de secreção glicoproteica, compostas principalmente de mucina, na região apical. Localizam-se distribuídas entre as células absorptivas (enterócitos). Por produzirem grande quantidade de muco, têm como função lubrificar e proteger o epitélio intestinal.

As mucinas adicionam uma barreira física no epitélio intestinal, ajudando a conter bactérias comensais no lúmen do intestino, impedindo a sua adesão nas células epiteliais.

As células de Paneth diferem dos outros tipos de células diferenciadas, uma vez que se encontram dispersas na parte inferior da cripta, não seguindo o percurso migratório ascendente. Elas são responsáveis por secretar proteínas antibacterianas que impedem ainda mais o acesso direto dos microrganismos à mucosa intestinal, agindo assim como reguladoras da densidade microbiana e protetoras de células-tronco próximas. As menos abundantes, as células enteroendócrinas (de que existem muitos subtipos), são menores e secretam vários hormônios intestinais, dentre os quais peptídeos e catecolaminas.

18.3 JUNÇÕES FIRMES

As junções firmes são estruturas complexas e dinâmicas, que incluem uma série de proteínas juncionais capazes de cruzar a bicamada lipídica celular e se ligarem à porção extracelular na célula adjacente.

Funcionalmente, as junções firmes ou oclusivas regulam a passagem paracelular de íons, solutos e água. Elas exercem função de barreira semipermeável entre

o domínio apical e basolateral, mantendo a polaridade celular e bloqueando a livre difusão de proteínas, lipídeos, produtos patogênicos, dentre outros.

Em nível molecular, as junções firmes são constituídas por três grupos de proteínas integrais de membrana- claudinas, ocludinas e moléculas de adesão juncional- além de um número considerável de outras proteínas citoplasmáticas acessórias, as quais incluem as *zonula occluden* (ZO), cingulina e outras proteínas guanilato-quinase associadas à membrana.

As proteínas transmembranares medeiam às adesões celulares e vedam os espaços, podendo ser divididas conforme a quantidade de alças que cruzam a membrana plasmática. As ocludinas, a família de claudinas e a tricellulina são proteínas que contêm quatro alças transmembranares e duas extracelulares, com os terminais N e C citoplasmático. As proteínas citoplasmáticas acessórias ZOs, subdividem-se em ZO-1, ZO-2 e ZO-3 e conectam as proteínas transmembranares ao citoesqueleto de actina. Esta interação é necessária para a manutenção da integridade estrutural da função de barreira do epitélio intestinal (**Figura 18.1**)

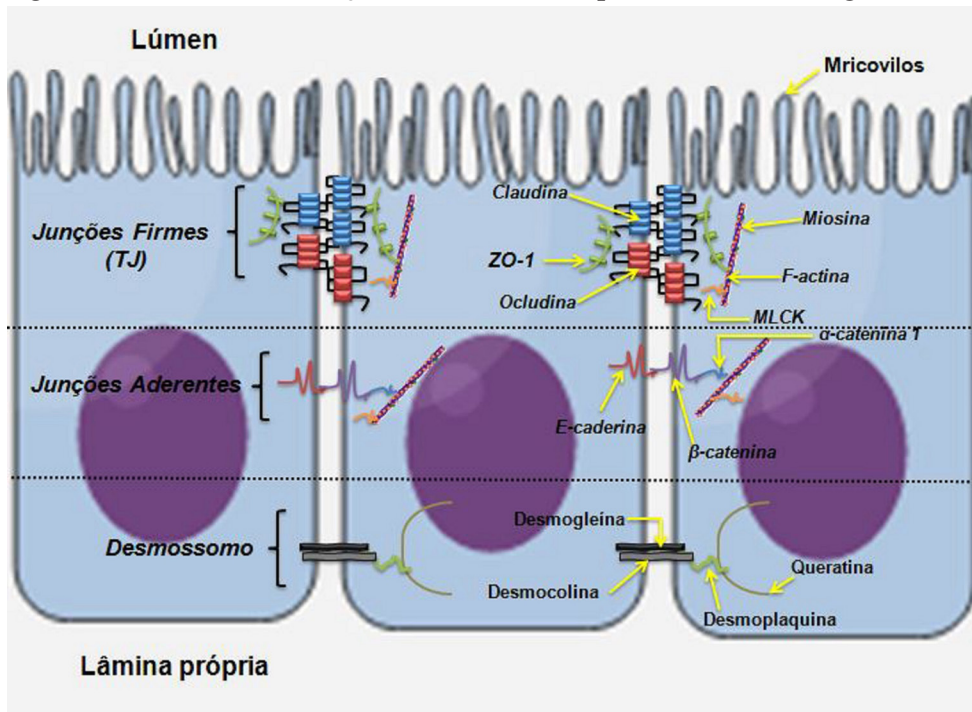


Figura 18.1 – Logo abaixo da base da microvilosidades, as membranas plasmáticas das células adjacentes são fundidas por meio das junções firmes. As proteínas formadoras dessas junções são claudinas, ocludina e ZO-1, que interagem com os filamentos do citoesqueleto (F-actina e Miosina). Mais abaixo se encontram as proteínas das Junções aderentes: E-caderina, α -catenina 1, β -catenina, δ 1 catenina (também conhecido como P120 catenina; não mostrado) que interagem com F-actina. A MLCK está associada com o anel de actomiosina perijuncional. Desmossomos, que estão localizados abaixo do complexo juncional apical é formado por interações entre desmogleína, desmocolina, desmoplaquina e filamentos de queratina. MLCK (Myosin light-chain kinase, do inglês).

A regulação da manutenção das junções firmes é influenciada por vários estímulos fisiológicos e fisiopatológicos. Esta regulação complexa envolve diversas vias de sinalização, incluindo a proteína quinase C (PKC), proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), miosina quinase de cadeia leve (MLCK) e família Rho de pequenas GTPases. Detalharemos a seguir a participação de cada componente molecular para a manutenção da função paracelular no epitélio do TGI.

18.3.1 OCLUDINA

A ocludina foi a primeira proteína integral de membrana a ser identificada nas junções firmes de células epiteliais, em 1993. Seu nome vem do latim “*occludere*” que significa passagem restrita. A ocludina é uma fosfoproteína tetraspanina de 65 kDa de membrana, com quatro domínios transmembranares, duas alças voltadas para o meio extracelular e uma alça para o espaço intracelular. Possui um N-terminal curto e um longo domínio C-terminal citoplasmático. A interação homofílica das alças extracelulares de ocludina com as células adjacentes parece criar uma barreira para macromoléculas, mas não contra os pequenos íons. O domínio C-terminal longo interage com várias proteínas intracelulares das junções firmes, como as ZO, que são necessárias para a ligação de ocludina ao citoesqueleto de actina.

18.3.2 CLAUDINAS

As claudinas fazem parte de uma família multigênica, composta de pelo menos 27 membros. Suas isoformas mostram um padrão de expressão diferente, importantes para determinar as propriedades fisiológicas das junções firmes. Semelhante à ocludina, as claudinas são proteínas de 20-27 Da e, morfológicamente, possuem alça intracelular e duas extracelulares, além de domínios C-terminal e N-terminal citoplasmáticos. As alças extracelulares das claudinas fazem as interações homofílicas e heterofílicas com células adjacentes.

Essas interações criam tanto uma barreira, como poros seletivos para a passagem de determinadas moléculas pela via paracelular. Mesmo na ausência de outras proteínas de membranas (p. ex. ocludina), as claudinas são capazes de manter a função de barreira de forma independente e, por ter essa atribuição, é considerada a espinha dorsal e fundamental para manter a permeabilidade intestinal. Recentemente tem se atribuído às claudinas 2 e 15, função primordial para absorção intestinal. Essas duas proteínas são formadoras de poros e expressadas em todas as regiões do intestino (**Figura 18.2**).

Trabalhos utilizando camundongos geneticamente modificados vêm caracterizando melhor a importância dessa família de proteína. Animais com

deficiência de claudina-1 morrem dentro de 24 horas após o nascimento devido a uma perda severa de fluidos e eletrólitos através das junções prejudicadas.

As claudinas executam funções diferentes e podem ser divididas em dois tipos: aquelas que estão envolvidas na formação de barreira (diminuição da permeabilidade paracelular) e as que desempenham um papel na formação de poros ou canal (aumento da permeabilidade paracelular). É conhecido o efeito que claudina-1, -3, -4, -5, -8, -9, -11, e -14 podem ser categorizadas como claudinas formadoras de barreira, enquanto claudina-2, -7, -12, e -15 são claudinas formadoras de poros (**Figura 18.2**).

As propriedades funcionais de cada claudina dependem dos números e posições de aminoácidos carregados na primeira alça extracelular da molécula. Por exemplo, a distribuição e orientação de resíduos carregados negativamente na alça extracelular trabalham para repelir os íons carregados negativamente (ânions) e favorecem os íons carregados positivamente (cátions). As isoformas claudina-2 e -12, formadoras de poros, têm três (posições 53, 65 e 75) e quatro (posições 62, 66, 71 e 74) aminoácidos respectivamente, carregados negativamente nesta alça e devido a isso formam poros seletivos para cátions.

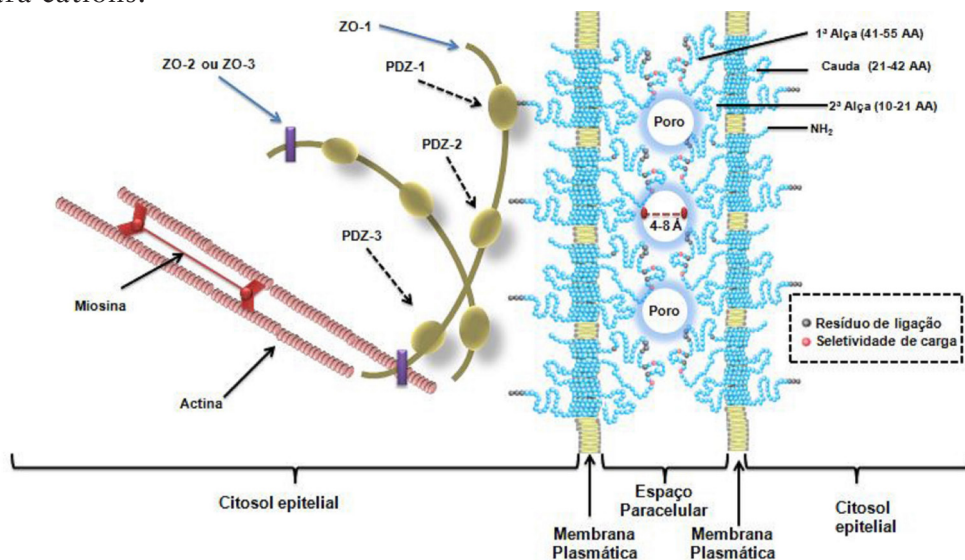


Figura 18.2 – Modelo de poros formados por claudinas. As claudinas (em azul) se ligam ao domínio PDZ-1 das proteínas ZO-1. Por vez, a proteína ZO-1 se liga aos filamentos de actina do citoesqueleto. O complexo de interações moleculares propicia a uma via seletiva para a permeação e a função de barreira funcional intestinal para moléculas que possuam tamanho de 4-8 Å. AA: Aminoácido.

Evidencia-se o fato de que as claudinas formadoras de poros exercem papel ímpar para a permeação de Na^+ e, nesse sentido, contribuem para manter a absorção adequada nas células intestinais. Recentemente, foi demonstrado que a interação de claudina-2 e -15, predominantemente localizada no intestino, é essencial para a homeostase da absorção de solutos e nutrientes pelas vias paracelular e transcelular. Animais geneticamente modificados para essas duas proteínas desenvolvem severas alterações no funcionamento das células intestinais, ocorrendo falha absorptiva e mortalidade considerável.

18.3.3 ZONULA OCLUDENS

As proteínas Zonula Occludens (ZOs) fazem parte de um subgrupo de proteínas que também constituem as junções firmes. Já foram identificadas três proteínas ZOs: ZO-1 (220 Da), -2 (160 Da), e -3 (130 Da). Elas são proteínas com vários domínios de suporte, chamados domínios PDZ (PDZ-1, PDZ-2 e PDZ-3), um domínio Src homologia-3 (SH3), e um domínio-membrana associado à guanilato kinase (GUK) no lado do N-terminal. O PDZ é um domínio estrutural comum de 80-90 aminoácidos encontrados nas proteínas de sinalização. Desta forma, as proteínas contendo domínios PDZ exercem um papel importante na ancoragem de proteínas receptoras em membranas plasmáticas aos componentes do citoesqueleto (Figura 18.1 e 18.2). A terminologia PDZ é oriunda da combinação das primeiras letras de três proteínas: *post synaptic density protein* (PSD95), *Drosophila disc large tumor suppressor* (Dlg1), e ZO-1, nas quais ocorreram as primeiras descobertas e o compartilhamento do domínio.

Essas estruturas com vários domínios fornecem uma base intracelular necessária para a regulação e manutenção da estrutura junções firme. Por exemplo, claudinas se ligam aos primeiros domínios PDZ de ZO-1, -2, -3. Molécula de adesão juncional A (MAJ-A, ver adiante) se liga ao domínio de PDZ-3 de ZO-1 e ocludina se liga ao domínio GUK de ZO-1. O segundo domínio PDZ é utilizado para interações entre proteínas ZO.

Curiosamente, células deficientes de ZO-1 ainda são capazes de manter estruturas de junções firmes normais e mostram permeabilidade normal; no entanto, um atraso evidente na organização de outras proteínas de junções firmes, tais como ocludina e claudinas, é observado, indicando que as proteínas ZOs têm um papel importante na regulação desse conjunto de proteínas. Até o momento, têm sido feitos esforços para esclarecer o papel funcional de proteínas ZOs e estudos moleculares poderão elucidar melhor o papel dessas proteínas.

18.3.4 MOLÉCULA DE ADESÃO JUNCIONAL, JUNÇÕES ADERENTES E DESMOSSOMO

As moléculas de adesão juncional (MAJs) são de proteínas transmembranares que estão envolvidas na formação das junções firmes junto com ocludinas e claudinas. A família MAJ pertence à superfamília das imunoglobulinas (Ig), caracterizada por dois domínios Ig extracelulares, um domínio transmembranar e um domínio C-terminal intracelular. Já foram identificadas várias proteínas dessa família, dentre elas MAJ-A, -B -C, MAJ-4, o receptor “coxsackie” e adenovírus (CAR) e molécula endotelial de adesão seletiva (ESAM). Os membros da MAJ são expressos em vários tipos de células epiteliais, incluindo as endoteliais e células do sistema imunológico, e exibem distintos padrões de expressão; no entanto, em células epiteliais intestinais, MAJ-A, MAJ-4 e CAR são expressas e envolvidas na regulação junções firmes.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que a MAJ-A participa de forma importante da regulação e manutenção da função de barreira. A ausência de MAJ-A exibe em animais uma maior permeabilidade a dextrana, um marcador de permeabilidade intestinal e uma maior atividade de mieloperoxidase no cólon. Já o CAR, co-localizado por interação heterofílica com ZO-1 em células intestinais, parece limitar a invasão do vírus coxsackie e adenovírus.

As junções aderentes e desmossomos compõem o restante dos componentes do complexo paracelular. Junções aderentes são compostas de caderinas, formando imediatamente as junções firmes. A perda de junções aderentes resulta na ruptura da polarização epitelial, diferenciação e apoptose precoce das células epiteliais intestinais (**Figura 18.2**).

Os desmossomos formam estruturas que se conectam aos filamentos intermediários do citoesqueleto, proporcionando fortes ligações adesivas que mantêm a proximidade celular e são também locais de comunicações intercelulares. Recentemente, uma nova proteína humana conhecida como zonulina foi identificada como moduladora diretamente da permeabilidade intestinal. Expressão da zonulina de cadeia simples conduz à ativação de moléculas de sinalização, tais como o receptor de fator de crescimento epidérmico (EGR) e receptor ativado por proteinase 2 (PAR-2), o que resulta no aumento da permeabilidade.

18.4 FISILOGIA DA BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL

18.4.1 PRINCÍPIO DO TRANSPORTE EPITELIAL DE NUTRIENTES, ÍONS E ÁGUA

O transporte epitelial deve ser regulado de modo a atender as necessidades homeostáticas da célula, conforme o tipo de epitélio. Essa regulação envolve mecanismos autorregulados e coordenados. As células epiteliais estão dispostas em folhetos e formam monocamadas altamente polarizadas e apertadas que limitam os espaços luminiais dos espaços intracelulares.

As propriedades eletroquímicas do epitélio do TGI permitem a absorção e o movimento de nutrientes, íons e ocorrem por meio de processos altamente coordenados, como também proporcionam barreira física contra a permeação de agentes patogênicos, toxinas, antígenos e moléculas pró-inflamatórias, do lúmen intestinal para o espaço basolateral.

As células epiteliais localizadas nos enterócitos intestinais criam esse mecanismo de permeabilidade seletiva por duas vias: o transporte transcelular e o transporte paracelular. A base dos transportes celulares no epitélio intestinal ocorre pela ação de proteínas transportadoras. Nesse sentido, o transporte ativo e a difusão facilitada são os principais mecanismos responsáveis pela absorção dos micronutrientes no intestino e essa capacidade é mantida pela influência de estímulos neurais, humorais e hormonais.

18.4.2 TRANSPORTE TRANSCELULAR DE NUTRIENTES, ÍONS E ÁGUA

A via de transporte transcelular no intestino está envolvida na absorção e no transporte de nutrientes, incluindo glicose, aminoácidos, peptídeos, ácidos graxos, minerais e vitaminas. Como a membrana celular é impermeável, esse processo é mediado predominantemente por transportadores ou canais específicos localizados nas membranas apicais e basolateral (**Figura 18.3**).

A glicose é um soluto essencial para o metabolismo celular. Sua absorção no intestino ocorre por meio de transporte transcelular em dois estágios, inicialmente por meio da passagem através da membrana apical e seguidamente pela basolateral dos enterócitos absorptivos. O transportador de glicose sodi-dependente (SGLT-1) é o responsável pela absorção de glicose na membrana apical por meio de transporte ativo secundário, utilizando o gradiente de Na^+ . O SGLT-1 possui uma região de ligação ao Na^+ e, após a sua ligação, permite o acesso da glicose ao receptor. São necessárias duas unidades de Na^+ para cada molécula de glicose, ambos transportados no mesmo sentido (lúmen- basolateral).

Após a passagem por SGLT-1, a concentração aumentada de glicose no meio intracelular estimula a sua passagem por difusão facilitada por via da membrana basolateral pelo transportador de glicose GLUT2. Esse transportador atua independente da presença de Na^+ , possui elevada capacidade de transportar glicose, embora tenha baixa afinidade, com K_m para a glicose > 50 mM, ou seja, é necessário que existam concentrações superiores a 50 mM de glicose no meio intracelular para que a velocidade de transporte seja a metade da velocidade máxima (**Figura 18.3**).

A frutose, em contrapartida, é transportada através da membrana apical pelo GLUT-5; no entanto, pelo fato de este transporte não ser acoplado ao de Na^+ , sua entrada é relativamente ineficiente e pode, com facilidade, ser interrompida se forem ingeridas grandes quantidades de alimentos contendo esse açúcar. O mecanismo basolateral da absorção de frutose ainda não é bem compreendido.

As proteínas também são absorvidas via transporte transcelular. As enzimas digestivas (enteropeptidase e pepsina) reduzem a ingesta proteica a 40% de aminoácidos livres e a 60% de pequenos peptídeos (dois a seis aminoácidos). Estes são absorvidos pelos enterócitos. Em geral os transportadores de aminoácidos têm especificidade razoavelmente ampla, transportam possíveis subgrupos de aminoácidos (p. ex: neutros, aniônico e catiônico), no entanto, ocorre alguma sobreposição de sua afinidade para aminoácidos particulares. Além disso, alguns transportadores de aminoácidos, mas não todos, transportam seus aminoácidos, por um simporte em conjunto com a absorção obrigatória de Na^+ .

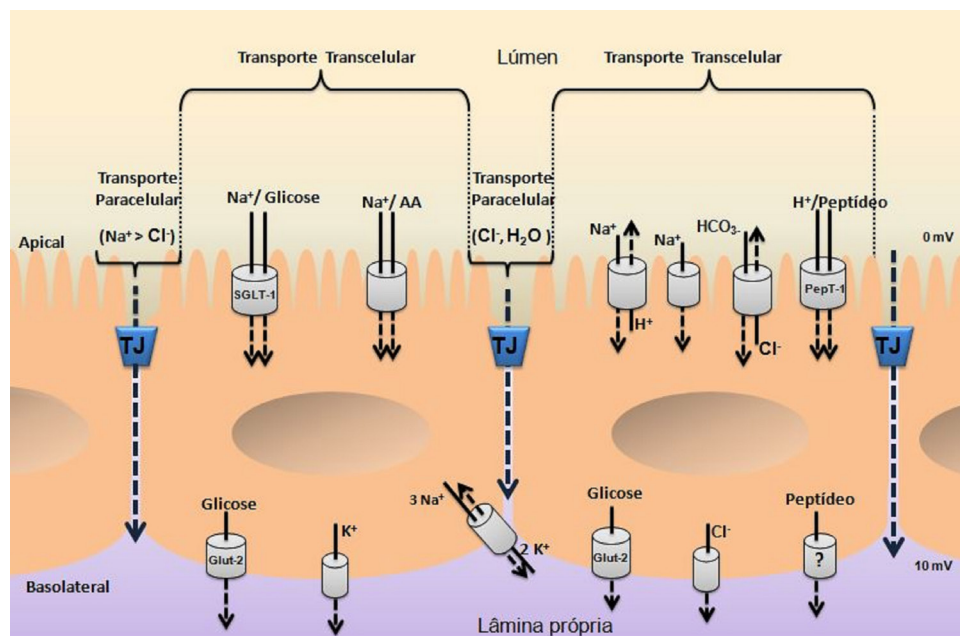


Figura 18.3 – Transportes nos enterócitos intestinais. Transporte transcelular e paracelular para íons, aminoácidos e substratos é mantido por proteínas e canais especializados. O gradiente eletroquímico de Na^+ fornece condições para absorção adequada de considerável quantidade das moléculas pela via transcelular. As proteínas que formam as junções firmes direcionam seletivamente uma via paracelular para Na^+ , Cl^- e água. TJ: *Tight Junctions*.

O transportador primário e o responsável pela absorção de peptídeos é o peptídeo transportador 1 (PepT-1), um simportador que carrega peptídeos em conjunto com prótons. Os peptídeos absorvidos pelos enterócitos e imediatamente hidrolisados por uma série de peptidases citosólicas em seus aminoácidos constituintes. Os aminoácidos considerados não essenciais pelos enterócitos são exportados através da membrana basolateral e entram nos capilares sanguíneos para serem transportados para o fígado através da veia porta. O PepT-1 é de interesse clínico porque pode mediar a absorção dos fármacos, chamados fármacos peptidomiméticos, que incluem diversos antibióticos, bem como os agentes quimioterápicos. O mecanismo pelo qual os aminoácidos e os fármacos peptidomiméticos saem dos enterócitos não está completamente esclarecido, mas se presume que envolva proteínas transportadoras adicionais.

O Na^+ é um íon por demais importante para a via transcelular. Resumidamente, a absorção de Na^+ ocorre por meio de mecanismos situados na membrana apical das células em borda em escova, todos impulsionados pelo potencial eletroquímico deste íon. Os valores de potencial eletroquímico favorecem o influxo de Na^+ por quatro mecanismos distintos: o primeiro mecanismo é de uma difusão via canal seletivo de Na^+ . O segundo mecanismo é constituído pelas várias proteínas

de membrana que medeiam os cotransportes de substratos, tais como aminoácidos, peptídeos e glicose. O terceiro mecanismo é constituído do co-transporte eletro-neutro $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ e, por fim, o quarto mecanismo é exercido pelo co-transporte $\text{Na}^+\text{-H}^+$ também eletroneutro da membrana apical das células dos vilos e nas membranas basolaterais das células dos vilos e criptas.

Além disso, durante o transporte iônico de Na^+ , o cloreto (Cl^-) e o bicarbonato (HCO_3^-) são transportados de forma contrária ao transporte de Na^+ , desta forma mantendo a neutralidade elétrica através do trocador cloreto-bicarbonato. O fluxo de água via paracelular vai seguindo o gradiente osmótico gerado passivamente pelo transporte transcelular de eletrólitos.

18.4.3 TRANSPORTE PARACELULAR E PERMEABILIDADE INTESTINAL

A função de barreira ou permeabilidade intestinal é um evento dinâmico e, funcionalmente, responde a vários estímulos fisiológicos, patológicos e farmacológicos. Em condições fisiológicas normais, o espaço paracelular deve formar rigorosa barreira seletiva e semipermeável. Esta seletividade é proporcionada pelas junções firmes e é formada por um complexo de multiproteínas (ver anteriormente) transmembranares, dentre elas ocludina, claudinas, molécula de adesão e proteínas acessórias ZO.

O complexo de proteínas das junções firmes tem propriedades funcionais, estruturais e bioquímicas necessárias para a interação com as proteínas actina e miosina perijuncional apical e, com base nisso, regulam o ritmo da permeação de íons via paracelular. A função de barreira exige que as biomoléculas possuam características específicas em relação a tamanho e carga, de íons e solutos de baixo peso molecular, condições essas necessárias para permear pelo espaço paracelular. É conhecido o fato de que as junções firmes expressas na cripta são mais permeáveis às moléculas com raios maiores de 50 Å, enquanto junções apertadas nas vilosidades só permitem a passagem de moléculas que tenham tamanhos menores a 6 Å de raios.

Os íons podem mover-se do lúmen para a lâmina própria e vice-versa por via paracelular. O movimento passivo de Na^+ entre os dois compartimentos é feito pela via paracelular, que tem na junção firme, um elemento regulador e, nos gradientes eletroquímicos e osmóticos, a energia determinadora do sentido de deslocamento. O fluxo paracelular é bidirecional e a limitação dos transportes nessa região é determinada pelas proteínas de junções firmes, principalmente.

A regulação da permeabilidade intestinal envolve diversas vias funcionais. Mudanças rápidas na permeabilidade ocorrem via atividade da quinase de cadeia leve da miosina (MLCK: Myosin light chain kinase, do inglês), contração do citoesqueleto e por endocitose de proteínas das junções firmes. Enquanto isso, os

distúrbios de permeabilidade mais prolongados envolvem a modulação da transcrição de proteínas das junções firmes, a apoptose de células epiteliais e alterações estruturais no epitélio.

A MLCK é uma enzima calmodulina Ca^{++} dependente que fosforila especificamente a cadeia leve da miosina (MLC) em resposta, tanto a estímulos fisiológicos, quanto a patológicos. A fosforilação da MLC resulta em contração do complexo actina-miosina e alteração conformacional do arranjo intracelular do citoesqueleto, e, assim, conduz a uma disfunção da barreira epitelial. Por exemplo, a atividade MLCK está envolvida na endocitose da ocludina em resposta a mediadores inflamatórios como o TNF (fator de necrose tumoral). É reportado que essa citocina induz especificamente a internalização de ocludina mediante a endocitose. Esse evento destaca o papel das vias de tráfego vesicular na regulação das junções firmes.

In vivo, a avaliação funcional da permeabilidade epitelial intestinal pode ser alcançada com a medição da permeabilidade diferencial da mucosa intestinal por meio de marcadores moleculares não absorvíveis, incluindo monossacarídeos e dissacarídeos, ao longo do eixo das vilosidades e criptas. Além disso, a propriedade fisiológica da via paracelular, também pode ser corretamente avaliada *in vitro* pela medição da resistência elétrica transepitelial e potenciais de difusão iônica, como também por via da quantificação do fluxo paracelular mediante moléculas marcadas e/ou de elétrons-densos de vários tamanhos. Por exemplo, o teste de permeabilidade intestinal por lactulose e manitol. Dois açúcares não metabolizados que especificamente marcam a via paracelular e transcelular de barreira funcional intestinal.

Utilizando ambas as abordagens, alguns estudos demonstraram que a permeabilidade intestinal anormal é caracterizada por vários distúrbios inflamatórios crônicos, em que esse fenômeno é associado ao desaparecimento de proteínas estruturais essenciais, localizadas nas junções firmes no epitélio intestinal.

Animais geneticamente modificados e técnicas *in vitro* para avaliar a permeabilidade intestinal, mostraram que o transporte eficiente de glicose no intestino é dependente de junções firmes, em especial dependente de claudinas -2 e -15. A deficiência de claudina -15 favorece drasticamente para reduzir a absorção e, conseqüentemente, resulta em alterações da homeostase e no metabolismo desse substrato, comprometimento significativo na resistência transepitelial e na condutância iônica paracelular para Na^+ . Além disso, os padrões de expressão dessas proteínas e de suas funções variam, diferenciando-se entre a infância e a fase adulta.

Estudo recente demonstrou por meio de um modelo mais avançado, utilizando duplo *Knockout* para claudina -2 e -15, que o fluxo paracelular de Na^+ desde a submucosa intestinal é dependente dessas duas proteínas. Claudinas-2 e -15, proteínas formadoras de poros, desempenham papel essencial para a manutenção dos níveis adequados de Na^+ luminal, que subsequentemente é necessário para a absorção adequada de glicose, aminoácidos e gorduras. O gradiente gerado para Na^+ proporciona condições necessárias para o funcionamento das funções eletrofisiológicas (resistência, condutância e permeabilidade) à barreira intestinal. Vale ressaltar que a perda de claudinas-2 e -15 leva à morte na infância de camundongos transgênicos, como resultado da alteração no metabolismo absorptivo iônico e má absorção de nutrientes (Figura 18.4).

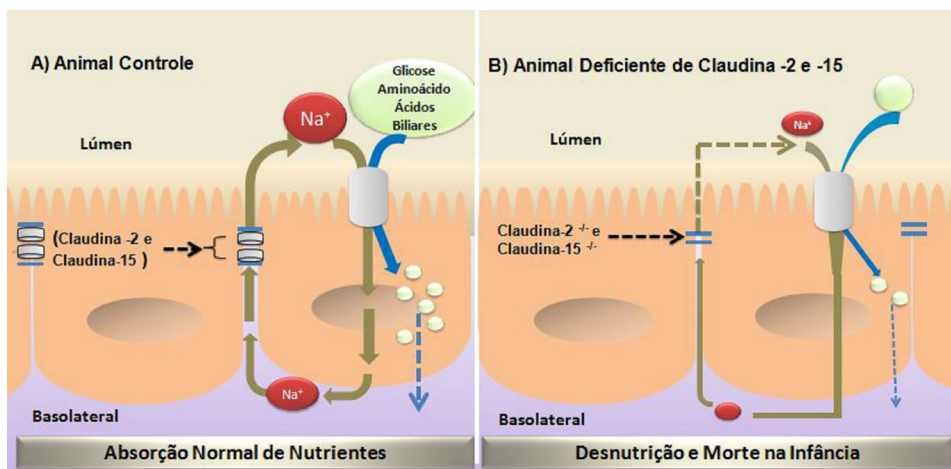


Figura 18.4 - Disrupção do transporte paracelular decorrente da deficiência de claudina -2 e -15 em camundongos geneticamente modificados. Simultânea ausência de claudina -2 e -15 no espaço paracelular leva a falha na absorção dos principais nutrientes (glicose, aminoácidos e ácido graxos via ácido biliares) que depende de valores adequados de Na^+ luminiais. A) Esquemática da absorção dos principais substratos em condição normal. B) Transporte deficiente de Na^+ na ausência de claudina -2 e -15 resulta em comprometimento da absorção de glicose, aminoácido, e ácido biliares e subsequentemente morte durante a infância.

Resultados de estudo também recente com desnutrição animal demonstraram que essa condição modifica o perfil de transporte paracelular. O déficit nutricional desencadeado por dieta multideficiente em proteína propicia elevada transcrição nos níveis RNAm de claudina -2 e alteração na permeabilidade celular avaliada com marcador dextrana.

18.5 REGULAÇÃO DA BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL

A manutenção da homeostase da barreira funcional intestinal é um processo co-regulado por mediadores: células epiteliais, células do sistema imune, microbiota e sistema nervoso entérico. Por motivos didáticos, este tópico abordará cada um destes componentes de forma fragmentada, porém é preciso compreender que a atuação destes fatores se dá de forma integrada e dinâmica. As Figuras 18.5 e 18.6 mostram estes componentes em conjunto, caracterizando, respectivamente, a representação histológica da anatomia da barreira e os mecanismos regulatórios da barreira.

18.6 PAPEL DO EPITÉLIO INTESTINAL: FUNÇÕES ESPECIALIZADAS

A capacidade de diferenciação das células epiteliais do intestino permite o desenvolvimento de um completo aparato celular capaz de impedir a invasão de substâncias no epitélio. Neste contexto, a primeira linha de defesa é formada pela ação de células especializadas secretoras. Estas células, células caliciformes e células de Paneth, produzem, respectivamente, mucinas glicosiladas e proteínas antimicrobianas, composição que permite uma barreira física e química.

A mais abundante das mucinas é a mucina do tipo 2 (MUC2), sendo essencialmente importante na superfície epitelial do cólon. Estudos em camundongos deficientes de MUC2 mostram desenvolvimento espontâneo de colite. Outros fatores produzidos pelas células de goblet e que também são importantes para a formação da barreira física do intestino junto ao muco são: fator de trevo 3 (TFF3) e molécula B semelhante à resistina (RELMB).

As proteínas antimicrobianas produzidas pelas células de Paneth são as defensinas, catecilidinas e lisozimas. Estas proteínas, juntamente com a proteína III γ lectina do tipo C – produzida tanto pelas células de Paneth como pelas células epiteliais comuns, rompem estruturas bacterianas. Podem ter como alvo as membranas de superfície, no caso das defensinas e catecilidinas, ou a parede de peptidoglicanos de bactérias Gram-positivas, no caso das lectinas do tipo C.

Outra contribuição das células do epitélio para a proteção da barreira intestinal se dá no transporte da imunoglobulina IgA através do epitélio. A IgA é produzida por células plasmáticas na lâmina própria e tem papel importante na neutralização inespecífica de microorganismos.

Vale ressaltar o papel importante das células M, células especializadas do epitélio que têm a propriedade de endocitose e transporte de antígenos para as células do sistema imune na lâmina própria. Estudos mais recentes mostram que estas células são capazes de mediar transportes específico e não-específico de antígenos microbianos e que tais processos também podem ser mediados pelas células caliciformes.

18.7 PAPEL DO SISTEMA IMUNE: ATIVAÇÃO DA INFLAMAÇÃO

A influência do sistema imune no controle homeostático da barreira intestinal é de grande relevância. Ele permite que o organismo adquira tolerância a antígenos inofensivos (como antígenos da dieta ou microbiota residente no intestino) e simultaneamente seja capaz de desenvolver respostas contra patógenos. Este estado é também chamado de “inflamação fisiológica”.

A primeira resposta imune a ser ativada é não-específica e pertence à imunidade inata, representada por células epiteliais e células do sistema imune localizadas na lâmina própria: células dendríticas, macrófagos e células NK (‘natural killer’). Estas células reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMP – pathogen-associated molecular patterns) a partir de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs – pattern recognition receptors), como receptores toll-like (TLRs – toll-like receptors) e receptores de domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos (NODs – nucleotide-binding oligomerization domain receptors). No epitélio intestinal em condições normais, os PRRs são ativados na porção apical por bactérias da microbiota residente, ajudando na secreção de substâncias antimicrobianas e na manutenção da tolerância. Quando há alteração na barreira do epitélio e entrada de bactérias, uma resposta pró-inflamatória é gerada pela ativação basolateral dos PRRs, bem como de PRRs de outras células do sistema imune inato, como as células dendríticas, que determinam o desenvolvimento das respostas celular e humoral pelo sistema imune adaptativo.

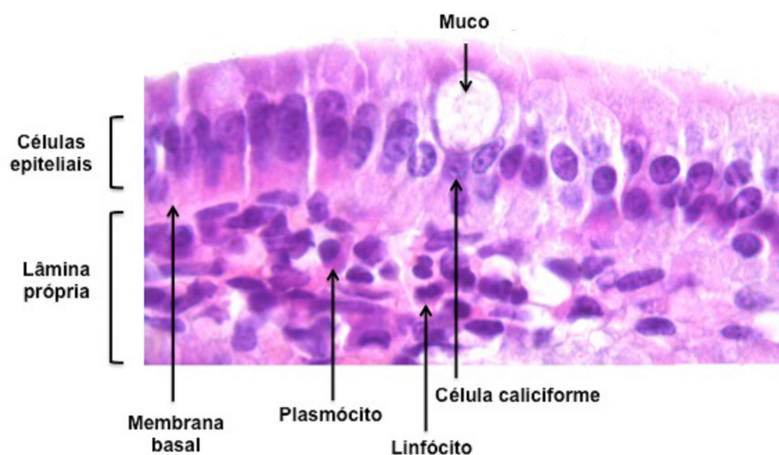


Figura 18.5 - Representação histológica dos componentes da barreira intestinal. A barreira intestinal é composta de uma camada simples de células epiteliais colonares, assim como pela camada mucóide e lâmina própria. As células caliciformes, que sintetizam e liberam mucina, assim como outras células especializadas, estão presentes. Mais externamente, a camada mucóide (que não pode ser visualizada histologicamente) é localizada imediatamente acima das células epiteliais. As junções firmes fecham o espaço paracelular entre as células epiteliais. A lâmina própria, localizada abaixo da membrana basal, contém várias células do sistema imune.

A resposta adaptativa inclui linfócitos T e B com resposta específica e de memória para certos antígenos. Células T CD4⁺ localizam-se na lâmina própria, gerando células Th1 e Th17 com propriedades pró-inflamatórias. As células T regulatórias (Treg), expressando Foxp3, atuam contrabalanceando este efeito, ajudando a manter a inflamação sob controle.

A habilidade de citocinas, como TNF- α e IFN- γ , de regular a função das junções firmes já está bem descrita. Os efeitos de aumento de expressão de junções firmes, remoção vesicular de proteínas do complexo de junções firmes, degradação das junções firmes, ativação de quinase e modulação do citoesqueleto são todos eventos descritos como mediados por estas citocinas. É também sabido que o tratamento com anticorpos anti-TNF em doença de Crohn corrige a função da barreira intestinal. Nos mecanismos de lesão da barreira induzida por TNF- α , é proposto que o aumento da expressão MLCK seja bastante presente, sendo um mecanismo comum de vários estímulos, como IL-1 β , lipopolissacárido, acetaldéido, infecções por *Escherichia coli* enteropatogênica, *Helicobacter pylori* e giardíase.

Outras células do sistema imune importantes para a homeostase da barreira intestinal são os macrófagos e as células dendríticas, fagócitos encontrados na lâmina própria. Elas atuam na manutenção da tolerância a antígenos da dieta e no controle de patógenos e microorganismos comensais.

18.8 PAPEL DA MICROBIOTA: INTEGRAÇÃO COM SISTEMA IMUNE

Há mais de 10¹⁴ tipos de bactérias residentes no trato gastrointestinal que estabelecem uma relação simbiótica com as células do organismo humano. Esse ecossistema é comumente denominado microbiota intestinal. Neste contexto, as células do epitélio intestinal, juntamente com as células do sistema imune, mantêm um mecanismo de imunorregulação complexo, tolerando a microbiota e desenvolvendo respostas contra patógenos.

A importância dos microorganismos residentes no intestino é verificada nos mais diversos níveis, passando desde a influência nas propriedades de proliferação, diferenciação e renovação celular do epitélio intestinal, até a modulação da permeabilidade intestinal, expressão de peptídeos antimicrobianos e camada de muco para a barreira físico-química.

A influência da microbiota nas propriedades de renovação celular foi mostrada em diversos estudos com animais criados em ambientes livres de microorganismos. Estes animais possuem morfologia intestinal danificada, com reduzido vilo ileal e menores criptas, além de diminuição da capacidade de renovação ce-

lular. Tais efeitos parecem estar associados à ativação de receptores TLR e NOD, que induzem sinais de fortificação da barreira.

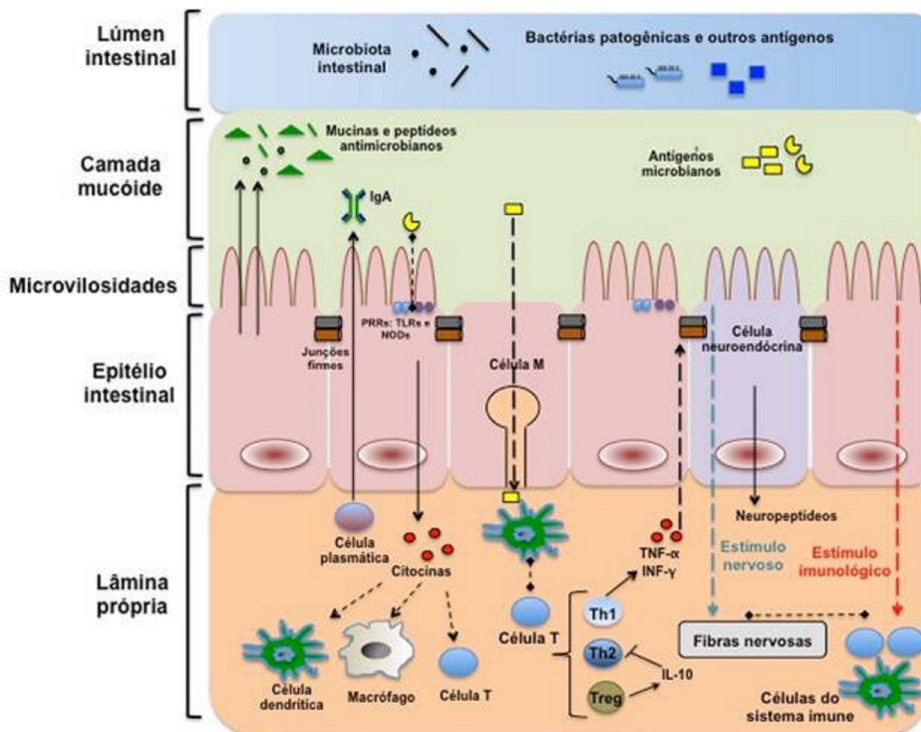


Figura 18.6 - Representação esquemática da regulação da barreira funcional intestinal. Diversos componentes atuam na manutenção da homeostase desta barreira. No lúmen intestinal, a microbiota residente tem papel protetor contra bactérias patogênicas, evitando a colonização e invasão no epitélio. A camada mucóide, com peptídeos antimicrobianos e mucinas, funciona como barreira para a penetração de antígenos microbianos. Tais substâncias são produzidas por células especializadas do epitélio intestinal, células caliciformes (mucina) e células de Paneth (peptídeos antimicrobianos). A IgA, presente também na camada mucóide é secretada por células plasmáticas na lâmina própria. A regulação imunológica da barreira se inicia com a ativação por antígenos de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), receptores toll-like (TLRs) e receptores de domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos (NODs), que induzem a liberação de citocinas que podem ativar células do sistema imune localizadas na lâmina própria. Alternativamente, células do epitélio intestinal especializadas em endocitar e transportar antígenos para a lâmina própria (células M) podem atuar, havendo reconhecimento por células apresentadoras de antígenos (células dendríticas) para processamento e indução de células T, podendo gerar distintos perfis Th1, Th2 e Treg. Os mediadores inflamatórios liberados no processo (citocinas TNF- α e IFN- γ) podem modificar as funções das junções firmes, levando à distúrbios de permeabilidade intestinal. A complexa interação sistema nervoso-sistema imune também ocorre na barreira intestinal, com atuação importante de células especializadas do epitélio, células neuroendócrinas, que podem secretar neuropeptídeos reguladores da resposta imune.

Em relação aos efeitos da microbiota na permeabilidade intestinal, a maioria dos estudos mostra que o uso de probióticos pode reverter o aumento da permeabilidade intestinal em diversos contextos, seja em modelos de lesão da barreira induzida por estresse, por deleção de genes de receptores TLR. Animais criados em ambientes estéreis também tem sua permeabilidade intestinal diferencialmente modulada por populações bacterianas. Estudos sugerem que uma microbiota mais diversa possa contribuir para manutenção da homeostase intestinal. Em modelo experimental de enteropatia ambiental em camundongos, a modulação da microbiota exacerbou os distúrbios na barreira intestinal, com aumento da permeabilidade intestinal e da expressão de claudina-2.

O reconhecimento da microbiota intestinal pelas células do sistema imune permite o desenvolvimento de funcionalidade da resposta imune. Estudos em animais livres de micróbios mostraram reduzida celularidade e prejudicada funcionalidade do sistema imune na lâmina própria do intestino delgado. Quando ocorre a disbiose da população microbiana residente no intestino, entretanto, bactérias podem ser transportadas para os linfonodos mesentéricos, levando ao desenvolvimento de resposta imune exacerbada anormal contra microorganismos. Além disso, certos componentes da microbiota são relacionados ao desenvolvimento de respostas inflamatórias, enquanto outros se relacionam a mecanismos anti-inflamatórios. A diversidade e composição da microbiota são fatores-chave para a manutenção da homeostase intestinal.

As evidências do papel da microbiota em doenças gastrointestinais indicam intensa associação, porém a exata cascata de mecanismos ainda não foi elucidada. É possível que o desequilíbrio da microbiota desencadeie a inflamação intestinal pela influência nos sinais de manutenção da barreira intestinal.

18.9 PAPEL DO SISTEMA NERVOSO: INTEGRAÇÃO COM SISTEMA IMUNE

A influência do sistema nervoso central na fisiologia intestinal inclui regulação da barreira intestinal, motilidade, secreção e fluxo sanguíneo. Esta interação SNC-intestino é também bidirecional, podendo a inflamação intestinal alterar mecanismos de nocicepção e outras doenças neurológicas.

O sistema nervoso entérico constitui uma rede de neurônios e células gliais que se distribuem em dois plexos principais: plexo mioentérico (ou plexo de Auerbach) e plexo submucoso (ou plexo de Meissner), estando em íntimo contato e comunicação com as células do epitélio intestinal, células do sistema imune e as células neuroendócrinas, colaborando para resposta do sistema imune a patógenos. Esta comunicação envolve a ação de neuropeptídeos, neuro-hormônios, neurotransmissores, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, dentre outras moléculas regulatórias.

Sob condições fisiológicas ou patológicas, o sistema nervoso entérico regula a função da mucosa intestinal. Enquanto o plexo mioentérico regula principalmente a motilidade, o plexo submucoso, juntamente com as fibras nervosas na lâmina própria, é envolvido na regulação dos transportes epiteliais. Essas fibras têm íntimo contato com a lâmina basal, permitindo o reconhecimento de nutrientes absorvidos e antígenos, que podem agir na mudança das propriedades dos neurônios sensoriais e causar sensibilização periférica.

Um dos mecanismos mais estudados da sinalização neuroimune na fisiologia intestinal é ativação de mastócitos por fibras nervosas extrínsecas ou intrínsecas contendo hormônio liberador de corticotropina ou acetilcolina. Tal ativação induz a liberação de variados mediadores pelos mastócitos, como TNF- α e interleucinas, com efeitos nos transportes trans e paracelular do epitélio. Este distúrbio pode gerar ativação de resposta inflamatória exacerbada.

18.10 DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL

Várias evidências sugerem que a desregulação da função da barreira intestinal está associada à patogênese de várias doenças, como diabetes, doenças inflamatórias do intestino, doença celíaca, alergia a alimentos, esclerose múltipla e síndrome do intestino irritável. Os exatos mecanismos de causalidade, contudo, ainda não estão completamente elucidados.

Estudos em humanos e camundongos mostram que a alteração da permeabilidade intestinal não é condição suficiente para gerar doença. Além disso, a recuperação da barreira pode ocorrer, uma vez que o estímulo desapareça. Mecanismos regulatórios relacionados ao sistema imune parecem estar envolvidos neste processo. Em condições patológicas, entretanto, em que a capacidade regulatória é superada, há progressão do aumento da permeabilidade com potencial de aparecimento de doença intestinal inflamatória.

Pacientes com doença inflamatória do intestino denotam aumento da permeabilidade e alterações na expressão das junções firmes, caracterizados pela redução dos níveis de claudina-3, 4, 5 e 8 e ocludina, e aumento dos níveis de claudina-2 e ativação da quinase de cadeia leve de miosina. Essas mudanças na barreira são detectadas apenas em pacientes com doença ativa, sugerindo que tais distúrbios sejam consequências de uma resposta pró-inflamatória exacerbada com elevados níveis de IFN- γ e TNF- α , capazes de modular as junções firmes. Outro achado que concorre para o envolvimento de outros fatores, sejam genéticos ou ambientais, para o desenvolvimento da doença, é a associação de mutações em genes das proteínas NOD-2 e XBP1, relacionadas à reduzida produção de IL-10 ou inadequada tolerância a produtos microbianos.

A doença celíaca é uma condição autoimune de etiologia desconhecida que resulta da intolerância ao glúten, possuindo causas genéticas e ambientais. Não

há consenso sobre a permeabilidade intestinal como causa da doença celíaca, sendo os estudos conflitantes. Em muitos casos, a permeabilidade intestinal alterada existe apenas em pacientes com a doença ativa, não ocorrendo na remissão da doença - remoção do glúten da dieta.

O aumento na permeabilidade intestinal é também relacionada a alergia a alimentos, sendo detectada mesmo na ausência dos alérgenos. Apesar de não ser colocada como a causa primária, os fatores ambientais (como infecção e estresse) aumentam a permeabilidade intestinal e a passagem de substâncias que, em condições normais, não passariam, colaborando para a resposta alérgica em indivíduos suscetíveis.

A síndrome do intestino irritável é uma desordem crônica funcional cujos mecanismos patofisiológicos continuam desconhecidos. Apesar dos subtipos clínicos variarem, todos os pacientes apresentam aumento na permeabilidade intestinal, com reduzidos níveis de ZO e ocludina, além de aumento dos níveis de claudina-2 e ativação da quinase de cadeia leve de miosina.

Outra condição clínica relevante e associada a distúrbios na barreira intestinal é a enteropatia ambiental, condição subclínica de alterações morfológicas e funcionais do intestino de indivíduos que vivem em ambientes com elevada contaminação ambiental. Alterações na permeabilidade intestinal em humanos e camundongos, além de modulação das junções firmes (aumento da expressão de claudina-2) em camundongos já foram relatadas na literatura.

Um dos modelos propostos para a indução de doenças inflamatórias baseados em alterações na função da barreira intestinal pressupõe a existência de um hospedeiro com sistema imune suscetível. O contato com um produto do ambiente externo neste organismo desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada, levando ao desenvolvimento da doença. Segundo este modelo, os três componentes indispensáveis para o aparecimento de doenças são: 1) sistema imune geneticamente suscetível, 2) uma substância ambiental que desencadeia o processo patológico e 3) a habilidade desta substância de interagir com o sistema imune – permeabilidade intestinal.

Similarmente, alguns estudos inferem um mecanismo no qual o complexo das junções firmes integra uma relação de equilíbrio entre antígenos do lúmen e o sistema imune. Em um indivíduo saudável, aumentos regulados da permeabilidade intestinal levam ao desenvolvimento de resposta pró-inflamatória (com citocinas TNF- α e IFN- γ) balanceadas por respostas imunorregulatórias (com a citocina TGF- β e ácido retinóico, que levam à diferenciação de células T regulatórias). A quebra deste equilíbrio, seja por fatores externos ou por suscetibilidade genética, leva a um aumento da resposta inflamatória e aumento da permeabilidade intestinal, levando a um estado de inflamação crônica potencialmente associada a um quadro patológico.

Outro mecanismo apontado como relevante para a doença é por via da zonulina. Muitas bactérias alteram o estado das junções firmes para satisfazer os próprios interesses. *Vibrio cholerae* secreta uma variedade de toxinas e uma delas, a

toxina zonula occludens, foi reconhecida como capaz de aumentar a permeabilidade intestinal com a ligação a um receptor da membrana apical do enterócito, com subsequente ativação de mecanismo intracelular, resultando em contração do anel actomiosina e elevada permeabilidade paracelular. Estudos posteriores descobriram o homólogo humano, nomeado zonulina. Sugere-se que, em várias condições de doença, um evento patofisiológico comum seja a expressão aumentada de zonulina da lâmina própria, com inadequada ativação desta via e subsequente aumento da permeabilidade paracelular.

Ainda não há estudos que mostrem uma relação direta de causalidade entre função da barreira intestinal e doenças inflamatórias, colaborando para a concepção multifatorial destas doenças. Além disso, melhor entendimento de como a microbiota intestinal modula a barreira ajudará a desenvolver alvos terapêuticos para prevenção ou tratamento de doenças gastrointestinais.

18.11 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE BARREIRA INTESTINAL

Para avaliação da permeabilidade intestinal e suas doenças associadas, existe o uso de múltiplos testes e biomarcadores. Desses alguns apresentam uma correlação com a função da barreira intestinal, com o dano tecidual e ao grau de inflamação e resposta imune. (Tabela 18.1).

Tabela 18.1 – Marcadores intestinais associados a absorção, permeabilidade, danos e reparação intestinal, inflamação sistêmica e resposta imune.

Biomarcadores	Tipo de amostra	Função	Patobiologia	Referências
A absorção, permeabilidade, danos e reparação intestinal				
Taxa de lactulose/ mannitol (taxa de LM)	Urina	A taxa LM é utilizada para avaliar a área de absorção, lesão e reparação da barreira funcional intestinal.	A razão LM tem mostrado ser um teste sensível para avaliar alterações na permeabilidade, absorção e lesão da barreira funcional intestinal.	Barbosa Jr. et al., 1999 Wang et al., 2015
% Excreção de lactulose (%L; 342 Da)	Urina	%L mensura o aumento da permeabilidade ou do dano do epitélio intestinal.	%L está associada com doenças que alteram a permeabilidade e / ou lesão da barreira funcional gastrointestinal.	Barbosa Jr. et al., 1999 Wang et al., 2015

Biomarcadores	Tipo de amostra	Função	Patobiologia	Referências
% Excreção de Mannitol (%M; 182 Da)	Urina	%M mensura a área de absorção intestinal.	%M está associada com doenças que alteram a área de absorção do intestino.	Barbosa Jr. et al., 1999 Wang et al., 2015
Proteína ligadora de ácidos graxos do íleo (I-FABP; ~13-14 kDa)	Plasma, soro, urina	Localizado nas células epiteliais do intestino delgado e este é importante para a utilização, transporte e metabolismo de ácidos graxos.	Esse é um marcador bioquímico para a célula intestinal isquemicamente danificada (baixo ou ausência de I-FABP).	Pelsters et al., 2015 Wang et al., 2015
Diamina oxidase (DAO; ~91kDa)	Soro	DAO expressa na mucosa intestinal e correlaciona-se inversamente a permeabilidade intestinal.	DAO relacionada a integridade da membrana e maturidade celular da mucosa do intestino delgado	Wang et al., 2015
Litostatine-1-beta (Reg1β; 19 kDa)	Fecal	Essa proteína é produzida em células de criptas intestinais e desempenha um papel na reparação de tecidos, crescimento e proliferação de células.	Deteção da proteína presente nas fezes, é um indicador da proliferação de células da cripta.	Peterson et al., 2013
Inflamação Intestinal				
Leucócitos marcados	Fecal	Leucócitos ligados a radiomarcadores, considerado o padrão ouro para teste de inflamação nas fezes	Este indica o aumento de mediadores inflamatórios no aumento da permeabilidade intestinal	Turkay; Kasapoglu, 2010
Alfa-1-antitripsina (α-1-AT; 52 kDa)	Fecal, Soro	α -1-AT é uma glicoproteína, proteína de fase aguda e é inibidor de proteinase.	A presença na amostra fecal reflete um aumento da permeabilidade intestinal durante o processo inflamatório.	Kosek et al., 2013 Turkay; Kasapoglu, 2010

Biomarcadores	Tipo de amostra	Função	Patobiologia	Referências
alfa2-macroglobulina (α2M, 820kDa)	Fecal, Soro	É uma glicoproteína que age anti-proteínase, capaz de inativar uma grande variedade de proteínase.	Atua na regulação de reações inflamatórias e inibe a atividade proteolítica da tripsina, da plasmina e da calicreína. Associado a doença de Crohn, mas não doença ulcerativa.	Turkay; Kasapoglu, 2010
Lactoferrina (LAF; 80 kDa)	Fecal	LAF está presente nos grânulos de neutrófilos e tem atividade antimicrobiana.	Uma concentração elevada é um indicador de inflamação do intestino.	Turkay; Kasapoglu B, 2010
Calprotectina (CAP; 36.5 kDa)	Fecal, plasma, soro, urina	CAP é uma proteína ligadora de cálcio e zinco da família de proteínas S100, formada em granulócitos neutrófilos (também conhecida como MRP-8/14, calgranulina A/B ou S100A8/A9).	CAP é presente no citoplasmática de neutrófilos, macrófagos e eosinófilos do tecido do íleal. Tem atividade antimicrobiana, imunomoduladora e efeitos antiproliferativos. É um potente fator quimiotático de neutrófilos	Jun et al., 2010 Turkay; Kasapoglu, 2010
Mieloperoxidase (MPO; 150 kDa)	Fecal, urina	MPO está presente nos grânulos de neutrófilos e catalisa a oxidação da substância através H2O2.	O sistema MPO H2O2 tem um efeito tóxico sobre os microrganismos e reflete a atividade inflamatória no intestino.	Kosek et al., 2013 Turkay; Kasapoglu, 2010
Neopterina (NEP; 253 Da)	Fecal, plasma, soro, urina	NEP é sintetizado e liberado pela reação do sistema imune celular de macrófagos e de células dendríticas após estimulação com IFN-g.	NEP está associada com a ativação do sistema imune celular	Kosek et al., 2013 Nancey et al., 2013

Biomarcadores	Tipo de amostra	Função	Patobiologia	Referências
Elastase neutrofílica (NE)	Fecal	É uma proteinase serina de grânulos primários de leucócitos polimorfonucleares os quais são liberados após ativação neutrofílica.	Elastase neutrofílica pode solubilizar matrix extracelular e é um indicador de doenças inflamatórias.	Turkay; Kasapoglu, 2010
Inflamação sistêmica e resposta imune				
Anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA)	Plasma	São anticorpos para grânulos de neutrófilos. Associados a pacientes com doença ulcerativa, mas não doença de Crohn.	Indica inflamação crônica correlacionada com aumento de permeabilidade intestinal.	Turkay; Kasapoglu, 2010
Anticorpos anti-Saccharomyces (ASCA).	Plasma	Homólogo à parede celular de enterobactérias Associados a pacientes com doença Crohn, mas não doença ulcerativa.	Indica inflamação crônica correlacionada com aumento de permeabilidade intestinal	Turkay; Kasapoglu, 2010
Proteína c-reativa (PCR; 125.5 kDa)	Plasma, Soro	PCR é uma proteína de fase aguda produzido exclusivamente no fígado após estimulação pela interleucina-6.	PCR é um marcador para a inflamação aguda e necrose do tecido. A concentração de PCR aumenta dramaticamente após infecções microbianas.	Turkay; Kasapoglu, 2010

Biomarcadores	Tipo de amostra	Função	Patobiologia	Referências
Soro Amilóide A (SAA-1; 12.5 kDa)	Plasma, Soro, Urina	O fígado é o principal local de síntese de SAA-1 e é um reagente de fase aguda. SAA-1 tem funções imunomoduladoras (quimiotaxia e expressão de moléculas de adesão), propriedades de citocinas e regulam positivamente metaloproteinases. SAA-1 é envolvido no transporte e metabolismo de colesterol.	O aumento da concentração de SAA-1 é associada com a inflamação sistêmica.	Reisinger et al., 2014 de Villiers et al., 2000
Lipossacarídeo (LPS; ~20 kDa)	Plasma, Soro, Tecido homogenado	LPS é uma endotoxina liberada pelas bactérias.	O aumento de LPS pode induzir efeitos inflamatórios e anti-coagulantes.	Wang et al., 2015
Proteína de Ligação ao LPS (LBP; 51 kDa)	Plasma, Soro	LBP é uma proteína de fase aguda que é constitutivamente produzida pelo fígado. A proteína catalisa a monomerização do LPS e sua transferência para sCD14 e às lipoproteínas.	Esta proteína tem ambos os papéis na ativação de monócitos por LPS e na neutralização dos LPS pela via da lipoproteína	Brenchley et al., 2011 Forsyth et al., 2011

*Abreviação: Da= daltons

18.12 TESTES E BIOMARCADORES ASSOCIADOS À ABSORÇÃO, PERMEABILIDADE, DANOS E REPARAÇÃO INTESTINAL

Clinicamente, são utilizados métodos para a avaliação da permeabilidade intestinal. Destes, incluem os métodos clássicos de administrar aos pacientes substâncias que não metabolizadas, com tamanhos moleculares diferentes, a fim de verificar de forma específica as rotas transcelular e paracelular do enterócito intestinal, além da verificação da integridade da mucosa gastrointestinal. Essas substâncias, geralmente, são administradas via oral e marcadas na urina. Dentre os principais marcadores, podemos citar carboidratos não metabolizáveis (manitol e lactulose), radioisótopos (p. ex. ^{51}Cr -EDTA) e polietilenoglicol (PEG).

Frequentemente são utilizados na clínica e na pesquisa, e dentre estes temos como exemplo o teste do percentual de excreção de lactulose/manitol. Este teste consiste na administração de dose oral de uma solução contendo lactulose/manitol. O teste visa identificar a eliminação desses compostos na urina e, por não ser invasivo, é utilizado para avaliar a extensão da má absorção e comprometimento da permeabilidade intestinal. No ensaio, verifica-se a análise de dois carboidratos, o manitol, um monossacarídeo de peso molecular de 182 Da, o qual é transportado na célula intestinal através da via transcelular, enquanto outro carboidrato -a lactulose- um dissacarídeo de 342 Da, é transportado através do cruzamento das junções firmes localizadas nos espaços intercelulares consistentes na via paracelular da barreira intestinal. Utiliza-se para a detecção da taxa de excreção lactulose/manitol a cromatografia líquida de alta eficiência, em inglês: High performance liquid chromatography, HPLC, esse método possui o detector amperométrico pulsado (HPLC-PAD) considerado vantajoso, fácil e sensível para medir a permeabilidade intestinal.

Em pacientes com doenças diarreicas, verificou-se um aumento da taxa de excreção de lactulose/manitol. Desta forma foi sugerido o comprometimento da integridade da mucosa intestinal, observado pelo elevado nível de lactulose urinário. Por outro lado, a função de absorção foi mantida nesses pacientes, já que não ocorreram alterações na medida da excreção de manitol (**Figura 18.7**).

A avaliação dos aspectos histopatológicos do dano ou a recuperação tecidual intestinal apresenta como uma importante técnica a histologia que visualiza a integridade das membranas, mediante coloração de hematoxilina e eosina e, possibilita detectar, em secções intestinais, doenças ulcerativas, como também inflamação intestinal grave, que podem acarretar no aumento da permeabilidade intestinal.

Em laboratórios, testes *in vitro* e *in vivo* estão implementando novas tecnologias com o intuito de proporcionar uma investigação mais minuciosa das estruturas histopatológicas, permitindo a constatação de alterações no tecido. No caso, a microscopia eletrônica é um importante método, em razão de que, essa permitiu a descoberta das junções firmes na barreira intestinal, possibilitando análise destas

estruturas relacionadas com alterações na permeabilidade intestinal. Em adição, pesquisas têm utilizado métodos de coloração de imunofluorescência com aplicação de anticorpos específicos direcionados à visualização de várias proteínas de junções firmes na barreira gastrointestinal.

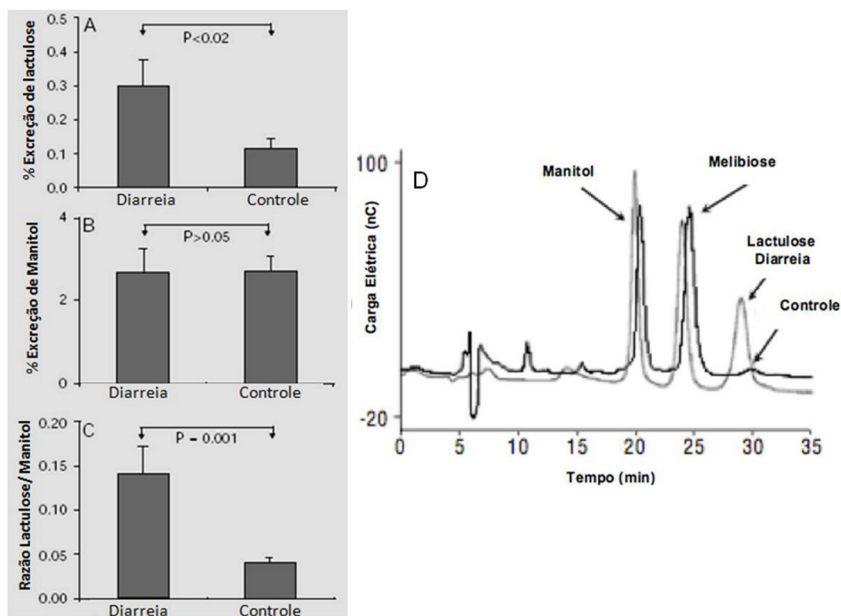


Figura 18.7 - Avaliação da permeabilidade intestinal pelo método de lactulose e de manitol. A) e B) apresenta a quantificação da lactulose e manitol, respectivamente, em urina de crianças com e sem diarreia aguda m apresenta. C) A razão entre lactulose/manitol no grupo avaliado. D) Cromatograma da quantificação dos carboidratos utilizados na avaliação da permeabilidade intestinal. Em ambos os cromatogramas apresentaram picos de melibiose como padrão interno na quantificação dos biomarcadores. O aumento de lactulose sugere alterações na permeabilidade intestinal das crianças com diarreia em relação a crianças sem a manifestação de diarreia. Reproduzido a partir de A.A.M Lima, Barbosa-Junior MS, Silva TMJ, Guerrant R, Lima AAM. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. v. 32 p. 1499-1504, 1999.

Análises de proteômica e a transcrição de RNA das proteínas de junções firmes por meio, do *western blot* e da reação de polimerase, respectivamente, utilizado em estudos laboratoriais, indicam importantes marcadores de alterações na permeabilidade intestinal.

Além disso, as proteínas de ligação de ácidos graxos no íleo (I-FABPs) estão localizadas, exclusivamente, em enterócitos maduros do intestino delgado é liberado para a circulação logo quando ocorre o dano epitelial intestinal, podendo ser detectado na urina ou no plasma. Medições de concentrações I-FABP no plasma em animais laboratoriais e estudos clínicos mostraram que esse é um método altamente específico e sensível para avaliar a gravidade da lesão da mucosa intestinal.

Em adição, a permeabilidade intestinal também pode ser avaliada pela detecção da zonulina, que é uma proteína das células intestinais localizada na zona de oclusão. Estudos laboratoriais demonstraram que a zonulina está associada ao desarranjo celular, promovendo o aumento da permeabilidade intestinal. O aumento de zonulina foi verificado em patologias clínicas como a doença celíaca.

A diamina oxidase (DAO) é a principal enzima para catalisar a oxidação de diaminas como a histamina, putrescina, cadaverina. A DAO apresenta expressão, de forma predominante na mucosa intestinal humana e pode ser encontrada no soro, esta tem a característica de correlacionar-se inversamente à permeabilidade intestinal. DAO é especificamente localizada na extremidade dos enterócitos das vilosidades, e sua atividade reflete a integridade e maturidade da mucosa do intestino delgado.

Em pesquisas clínicas com crianças desnutridas, verificou-se a associação com as proteínas de gene de regeneração 1 (Reg1) que estão envolvidas na reparação de tecidos, crescimento celular e regeneração epitelial. Entre as proteínas de Reg1, a proteína denominada litostatine-1-beta ou gene de regeneração -1-beta (Reg1 β) foi indicada como um potencial marcador para lesão intestinal, bem como foi associada a desnutrição.

18.13 BIOMARCADORES ENVOLVIDOS NA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E RESPOSTA IMUNE ASSOCIADOS A AVALIAÇÃO DE PERMEABILIDADE INTESTINAL E DOENÇAS ASSOCIADAS

Marcadores biológicos são estudados nas inflamações intestinais, como parâmetro mensurável, que permitem conhecer o grau de severidade, capacidade de monitoramento do curso de uma doença ou de uma resposta a uma intervenção terapêutica.

O diagnóstico estabelecido das doenças inflamatórias intestinais envolve testes endoscópicos, radiológicos, patológicos, clínicos e laboratoriais no entanto, medidas indiretas pelos índices clínicos da atividade da doença não podem oferecer um prognóstico da atividade inflamatória encontrada pela via endoscopia e pelo exame histológico. A endoscopia é precisa, mas é invasiva e de alto custo.

Assim, é importante a investigação de biomarcadores com a vantagem da obtenção de testes simples, reprodutíveis, rápidos, não-invasivos e de relativamente baixo custo monetário, com potencial de diagnóstico de precisão e de acompanhamento do curso das doenças inflamatórias.

A abordagem clínica aponta uma grande variedade de biomarcadores relacionados com a inflamação, tal como a resposta imune. Estes marcadores são baseados em auto-anticorpos, sorológicos, detectados em fezes como também relacionados com a resposta imune e infecção.

Biomarcadores auto-anticorpos são marcadores imunológicos, os quais são baseados na detecção de uma ampla variedade de anticorpos. Esses biomarcadores utilizam reações cruzadas, com numerosos antígenos de fungos e bactérias. Logo, os anticorpos no decorrer da doença inflamatória intestinal podem resultar numa resposta imune anômala do organismo entre o hospedeiro e a microbiota.

Estes marcadores são encontrados como diagnóstico de doenças inflamatórias intestinais que têm a capacidade de aumentar a permeabilidade intestinal. A combinação dos biomarcadores auto-anticorpos e fecais foram sugeridos para acompanhamento e identificação de pacientes que necessitam de testes invasivos.

Alguns biomarcadores já utilizados como diagnóstico estão correlacionados a uma doença de forma proeminente como anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (pANCA), que são anticorpos para grânulos de neutrófilos associados, principalmente a pacientes com doenças ulcerativas (DU), em contraste com anticorpos *anti-Saccharomyces* (ASCA), que são anticorpos contra um polímero de manose da levedura, *Saccharomyces*, homólogo à parede celular de enterobactérias e, principalmente, existentes naqueles com a doença de Crohn (DC).

Outros biomarcadores como proteína C porina da membrana da *Escherichia coli* (OmpC), o anticorpo antissequência I2 associada a *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2), anticorpo antiflagelina (anti-cBir); anticorpo anti-carboidrato lamina-ribosido (ALCA) e anticorpo anti-carboidrato citobiosido (ACCA) são encontradas as doenças inflamatórias intestinais, no entanto, não são utilizadas como ferramentas de diagnóstico e diferenciação de doenças.

Biomarcadores sorológicos são conhecidos por serem bons indicadores da atividade inflamatórias intestinais e extraintestinal. Na abordagem clínica, incluem a proteína C-reativa (PCR) e soro amiloide A (SAA).

A PCR é considerada a proteína mais importante na inflamação aguda. Ademais, em indivíduos saudáveis, os hepatócitos secretam baixos níveis dessa proteína (1 mg/L). As citocinas (IL-6, TNF- α e IL-1 β), associadas à inflamação aguda intestinal, podem aumentar rapidamente a PCR e, posteriormente, acarretam a sua diminuição acentuadamente; pois esta apresenta uma meia-vida de aproximadamente 19 horas. A PCR está mais proeminente associada à doença de Crohn do que às doenças ulcerativas.

A SAA é considerada proteína de fase aguda, que indica resposta inflamatória em processos infecciosos e não infecciosos. Estudos clínicos e em animais demonstram que níveis de SAA refletem a gravidade da doença de cólon.

Biomarcadores fecais compreendem um grupo bastante heterogêneo de substâncias e são importantes indicadores da inflamação intestinal, associados especificamente ao trato gastrointestinal.

A marcação de leucócitos radiomarcados, nas fezes, por meio do índio-111 é considerada o padrão de diagnóstico-ouro da inflamação com alta sensibilidade de diagnóstico nas doenças inflamatórias intestinais. Ademais, a técnica de radiomarcados nas fezes continua muito importante; contudo, não são recomendadas

na rotina clínica em decorrência da exposição à radiação, ao elevado custo e à demora de quatro dias, em razão da coleta de fezes.

Na rotina clínica, são necessários testes rápidos, fáceis e, relativamente, de baixo custo; então foram criados outros ensaios. Alfa1-antitripsina fecal, que é um inibidor de protease produzida pelo fígado, epitélio intestinal e macrófagos, é um indicador de inflamação intestinal e é marcador útil para o aumento da permeabilidade da barreira intestinal durante a inflamação intestinal, sendo considerado um teste fácil, mas de alto custo.

O alfa2-macroglobulina, soro anti-proteinase, também apresenta uma relação positiva com a inflamação intestinal, principalmente, associado ao índice da atividade de doença de Crohn, mas não com a colite ulcerativa.

Os marcadores fecais oriundos de ativação neutrofílica têm emergido como ferramentas importantes ao diagnóstico de inflamação intestinal, provavelmente em razão da facilidade e relativamente baixo custo. Dentre os marcadores fecais, estão a mieloperoxidase, a calprotectina, a lactoferrina e a elastase neutrofílica. A lactoferrina e a calprotectina são liberadas ativamente pela mucosa inflamada durante a migração de ativação de neutrófilos, que pode estar correlacionada com o aumento de permeabilidade intestinal.

A lactoferrina consiste numa glicoproteína ligada aos íons de ferro e, é o maior componente dos grânulos secundários dos neutrófilos polimorfonucleares, sendo a lactoferrina significativamente aumentada na inflamação aguda no trato gastrointestinal. Apesar de a lactoferrina ser um marcador neutrofílico, células exócrinas também podem liberar quantidades inferiores dessa proteína, como também a lactoferrina está em muitos fluidos, como leite humano normal, lágrimas, fluido sinovial e soro. Estudos mostram que a lactoferrina e a calprotectina apresentam desempenho semelhante; todavia, apenas aquela se correlaciona bem com a proteína C-reativa na inflamação da mucosa diagnosticada por endoscopia.

A calprotectina é proteína ligada ao cálcio e ao zinco, que inibe metaloptotainase, apresenta atividade antifúngica e induz a apoptose em cultura de células. É encontrada em monócitos e macrófagos e constitui cerca de 50-60% do citoplasma neutrofílico. Diversos estudos mostram que esta proteína está associada à quantificação de neutrófilos na mucosa intestinal, como um indicador de condições inflamatórias, associada também a outros biomarcadores, o que é considerado um parâmetro de indicação de alteração da permeabilidade intestinal.

A mieloperoxidase (MPO) é um importante componente dos grânulos primários (azurofílos) e está em menores quantidades em monócitos e em macrófagos. A MPO é uma enzima que catalisa oxidação de hidrogênio, formando substâncias reativas, como o ácido hipocloroso, radicais tirosil e intermediários de nitrogênio. A MPO tem se mostrado um importante marcador no monitoramento de doenças inflamatórias intestinais.

Outro marcador é a neopterina, reconhecida como pertencente ao grupo das pterinas e é sintetizada por macrófagos, sendo considerada como um indicador da inflamação intestinal e da resposta imune celular.

Marcadores como a elastase neutrofílica (NE) são liberados pela ativação de neutrófilos polimorfonucleares, associados à inflamação gastrointestinal.

Outros biomarcadores são associados ao grau de infecções que podem potencialmente refletir translocação bacteriana acarretada pelo aumento da permeabilidade da barreira funcional intestinal.

Para fins científicos e experimentais, metodologias mais refinadas são utilizadas para a identificação de bactérias e de padrões moleculares associados a patógenos (PMAPs), de forma indireta, tal como por meio da expressão gênica, p. ex a transcrição do RNA ribossômico 16S ou do sequenciamento de rRNA 16S.

Alguns modelos *in vivo* em pesquisas utilizam a expressão marcadora com uma proteína verde fluorescente associada à transfecção plasmidial da *Escherichia coli*, é manipulada em uma suspensão de bactérias marcadas com fluorescência, e, esta é administrada no animal demonstrando que a ruptura da barreira intestinal pode promover a translocação de bactérias viáveis marcadas detectadas por meio da microscopia de fluorescência.

Avaliação de aspectos da resposta inflamatória desencadeada pelo lipopolissacarídeo (LPS), pela proteína de ligação ao LPS (LBP) e pela proteína de cluster de diferenciação 14 solúvel (sCD14) estão associadas à infecção, podem ser mensurados nos níveis séricos do plasma ou dos tecidos por imunoensaio enzimático (ELISA). Pesquisas em pacientes com doenças inflamatórias intestinais demonstraram aumento dos níveis séricos de LBP e sCD14 correlacionado com a atividade da doença, após tratamento, verificou-se recuperação dos parâmetros normais, menos para pacientes com Doença de Crohn.

18.14 BIOMARCADORES DO FUTURO PARA AVALIAÇÃO DE PERMEABILIDADE INTESTINAL E DOENÇAS ASSOCIADAS

A investigação e a experimentação de novos biomarcadores é uma área ativa da pesquisa. Atualmente, as plataformas tecnológicas podem ser utilizadas para estudar formas de diagnósticos de inflamação intestinal, como também de mensurar e investigar o grau de absorção, o dano e o reparo da barreira intestinal. Recentemente, passaram a existir estudos em Genética, proteômica e metabolômica sobre o tema.

Estudos em Genética mostram vários genes como candidatos para a avaliação da inflamação intestinal, incluindo a investigação de estudos genômicos (GWAS) ou de polimorfismo genéticos, como aqueles associados aos genes NOD2, IL23/17 e os genes codificadores da autofagia. Ademais, os pequenos RNA não-codificantes (miRNAs) podem apresentar expressão diferentes na mucosa intestinal alterada.

Estudos em Proteômica mostram avanços significativos na área de Biotecnologia com estudos em Proteômica Clássica, como também a subproteômica

associadas aos fluídos, aos compartimentos celulares e às organelas, que podem estar associados à inflamação da mucosa intestinal e à medição de junções firmes. Pesquisas clínicas sugerem como potencial biomarcador a isoforma dimérica da piruvato quinase (M2-PK tumoral) que é localizada em tecidos com alta capacidade proliferativa. M2-PK foi detectado nas fezes de pacientes com cancro color-retal e outras doenças que podem aumentar a permeabilidade intestinal.

Estudos em metabolômica, com base em análises comparativas de grupos, permitem a abordagem do perfil metabólico para um entendimento mais profundo das alterações das vias metabólicas, bem como possibilitam a identificação de inúmeras substâncias com potencial para serem biomarcadoras. Pesquisa realizada por Mayneris-Perxachs e colaboradores detectou indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) é uma enzima que está presente em vários tecidos extra-hepáticos e a sua expressão é aumentada em resposta a infecção e inflamação. Essa reflete a inflamação sistêmica associada a um aumento da permeabilidade intestinal que é observado em crianças com desnutrição e infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON, J. M.; ITALLIE, C. M. V. Physiology and Function of the Tight Junction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 1: 1-16, 2009.
2. ITALLIE, C. V. W.; ANDERSON, J. M. *American Physiological Society*. 19: 331-338, 2004.
3. TAMURA, A.; TSUKITA, S. Paracellular barrier and channel functions of TJ claudins in organizing biological systems: Advances in the field of barrierology revealed in knockout mice. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 36: 177-185, 2014.
4. MARTÍNEZ, C.; GONZÁLEZ-CASTRO, A.; VICARIO, M.; SANTO, J. Cellular and Molecular Basis of Intestinal Barrier Dysfunction in the Irritable Bowel Syndrome. *Gut and Liver*. 305-315, 2012.
5. TUNER, J. R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 9: 799-809, 2009.
6. RADTKE, F.; CLEVERS, H. Self-Renewal and Cancer of the Gut: Two Sides of a Coin. *Science*. 25: 1905-1908, 2005.
7. TAMURA, A.; TSUKITA, S. Paracellular barrier and channel functions of TJ claudins in organizing biological systems: Advances in the field of barrierology revealed in knockout mice. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 36: 177-185, 2014.

8. SUZUKI, T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. **Cellular and Molecular Life Sciences**. 70: 631-659, 2013.
9. TAMURA, A.; HAYASHI, H.; IMASATO, M.; YAMAZAKI, Y.; HAGIWARA, A. *ET AL.* Loss of Claudin-15, but Not Claudin-2, Causes Na Deficiency and Glucose Malabsorption in Mouse Small Intestine. **Gastroenterology**. 140: 913-923, 2011.
10. WADA, M.; TAMURA, A.; TAKAHASHI, N.; TSUKITA, S. Loss of Claudins 2 and 15 From Mice Causes Defects in Paracellular Na⁺ Flow and Nutrient Transport in Gut and Leads to Death from Malnutrition. **Gastroenterology**. 144: 369-380, 2013.
11. ARRIETA, M. C.; BISTRITZ, L.; MEDDINGS, J. B. Alterations in Intestinal Permeability. **Gut**. 55: 1512-1520, 2006.
12. NATIVIDAD, J. M. M.; VERDU, E. F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. **Pharmacological Research**. 69: 42-51, 2013.
13. PETERSON, L. W.; ARTIS, D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. **Nature Reviews Immunology**. 14: 141-153, 2014.
14. CARICILLI, A. M.; CASTOLDI, A.; CÂMARA, N. O. S. Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**. 5: 18-32, 2014.
15. KEITA, A. V.; SODERHOLM, J. D. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. **Neurogastroenterology & Motility**. 22: 718-733, 2010.
16. NATIVIDAD, J. M. M.; VERDU, E. F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. **Pharmacological Research**. 69: 42-51, 2013.
17. BARBOSA-JUNIOR, M. S.; SILVA, T. M. J.; GUERRANT, R.; LIMA, A. A. M. Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. 32: 1499-1504, 1999.
18. BRENCHLEY, J. M.; DOUEK, D. C. Microbial translocation across the GI tract. **Annual Review of Immunology**. 30: 149-73, 2012.

19. CHEVALIER, M. F.; PETITJEAN, G.; DUNYACH-REMY, C.; DIDIER, C.; GIRARD, P. M. *ET AL.* The Th17/Treg ratio, IL-1RA and sCD14 levels in primary HIV infection predict the T-cell activation set point in the absence of systemic microbial translocation. *PLoS Pathogens*. 9: e1003453, 2013.
20. DE VILLIERS, W. J.; VARILEK, G. W.; DE BEER, F. C.; GUO, J. T.; KINDY, M. S. Increased serum amyloid a levels reflect colitis severity and precede amyloid formation in IL-2 knockout mice. *Cytokine*. 12: 1337-47, 2000.
21. FORSYTH, C. B.; SHANNON, K. M.; KORDOWER, J. H.; VOIGT, R. M.; SHAIKH, M. *ET AL.* Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One*. 6: e28032, 2011.
22. ISKANDAR, H. N.; CIORBA, M. A. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Translational Research*. 313-325, 2012.
23. JUNG, S. Y.; PARK, Y. B.; HA, Y. J.; LEE, K. H.; LEE, S. K. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J. Rheumatol*. 37: 1029-34, 2010.
24. MAYNERIS-PERXACHS, J.; LIMA, A. A.; GUERRANT, R. L.; LEITE, A. M.; MOURA, A. F. *ET AL.* Urinary N-methylnicotinamide and β -aminoisobutyric acid predict catch-up growth in undernourished Brazilian children. *Sci. Rep*. 6: 19780, 2016.
25. NANCEY, S.; BOSCHETTI, G.; MOUSSATA, D.; COTTE, E.; PEYRAS, J. *ET AL.* Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 19: 1043-52, 2013.
26. PELSERS, M. M.; NAMIOT, Z.; KISIELEWSKI, W.; NAMIOT, A.; JANUSZKIEWICZ, M. *ET AL.* Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin. Biochem*. 36: 529-35, 2003.
27. PETERSON, K. M.; BUSS, J.; EASLEY, R.; YANG, Z.; KORPE, P. S. *ET AL.* REG1B as a predictor of childhood stunting in Bangladesh and Peru. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 9: 1129-33, 2013.
28. REISINGER, K. W.; KRAMER, B. W.; VAN DER ZEE, D. C.; BROUWERS, H. A.; BUURMAN, W. A. *ET AL.* Non-invasive serum amyloid A (SAA) measurement and plasma platelets for accurate prediction of surgical

- intervention in severe necrotizing enterocolitis (NEC). **PLoS One.** 9: 90834, 2014.
29. TURKAY, C.; KASAPOGLU, B. Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: where do we stand now? An update. **Clinics.** 65: 221-31, 2010.
 30. WANG, L.; LLORENTE, C.; HARTMANN, P.; YANG, A.; CHEN, P.; SCHNABL, B. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. **Journal of Immunological Methods.** 421: 44-53, 2015.

19

CAPÍTULO

FISIOLOGIA DAS SECREÇÕES SALIVARES E GASTRINTESTINAIS

Vilma Lima
Iracema Matos Melo
Vilana Maria Adriano Araújo
Jairo Diniz Filho

19.1 INTRODUÇÃO

A função do sistema digestório consiste em prover nutrientes para o corpo enquanto o alimento transita pelo tubo digestivo desde a boca, seguindo pelo esôfago, o estômago e os intestinos, antes de ser esvaziado. O trato gas-

trointestinal realiza a digestão dos alimentos, porém não digere a si mesmo. Abriga grande quantidade de bactérias, mais que o próprio número de células do corpo humano, sendo que o ácido clorídrico gástrico, bem como o muco, previnem a multiplicação anormal da microbiota e acúmulo de seus produtos, prevenindo danos aos órgãos. Os mecanismos por trás dessas habilidades variam, mas uma das principais razões refere-se às suas secreções glandulares (Johansson *et al.*, 2013).

Assim, as glândulas secretoras desempenham duas funções primárias: a secretora, com a produção de enzimas e muco, e a função de proteção do tubo digestivo. As secreções das glândulas do trato gastrointestinal e órgãos associados ocorrem em resposta aos alimentos que trafegam ao longo do tubo digestivo, tornando-os, portanto, passíveis de serem absorvidos. Desse modo, para cada tipo de secreção é importante compreender sua composição e sua função no organismo, além de sua formação e seu controle (Fry, 2009).

Existem vários tipos de secreções do trato gastrointestinal, como as relacionadas com mecanismos neuroendócrinos, endócrinos e exócrinos. A primeira envolve neurotransmissores e/ou neuromoduladores; a endócrina, envolvendo hormônios, enquanto a última envolve mucosa, serosa e/ou hidroeletrolitos (Lee *et al.*, 2012). As secreções mais importantes são as salivar, gástrica, pancreática, hepática e as do intestino delgado. A secreção salivar é constituída por grandes quantidades de muco e, também, enzimas como a ptialina, uma enzima que inicia a digestão de compostos amiláceos. A secreção gástrica é formada por grande quantidade de ácido clorídrico e da enzima pepsina, ambos muito importantes para o início da digestão de proteínas. O pâncreas contribui com grandes quantidades de tripsina, utilizada para a continuação da digestão de proteínas, além de amilase e lipase pancreáticas, para a digestão de carboidratos e gorduras, respectivamente. Ainda, a secreção pancreática contém concentrações elevadas de bicarbonato de sódio, necessário para a neutralização de ácidos que chegam ao duodeno, provenientes do estômago. Já o fígado, contribui para a digestão com a secreção de bile, rica em sais biliares, o que favorece a emulsificação das gorduras. As secreções do intestino delgado contém altos teores de muco, água e eletrólitos, não obstante suas células epiteliais que recobrem as vilosidades contém peptidases, para a etapa final da digestão das proteínas, além de sucrase, lactase e maltase, para a finalização da digestão de carboidratos, e ainda, pequena quantidade de lipase intestinal, útil para a digestão de gorduras (Guyton; Hall, 2011) (**Figura 19.1**).

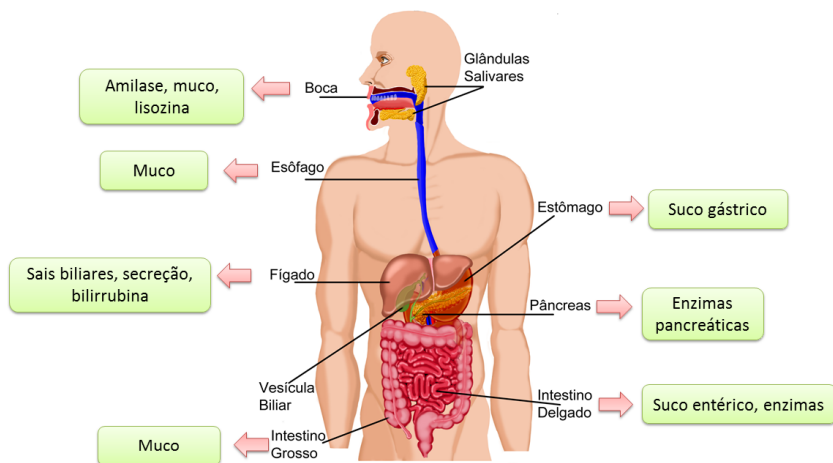


Figura 19.1 – A produção de secreções salivares e gastrintestinais no corpo humano.

19.2 GLÂNDULAS SALIVARES E SALIVA

As glândulas salivares consistem em uma série de ductos ramificados, acabando na porção secretora terminal, conhecida como ácino, de formato esférico ou tubular. O ducto excretor principal, que desemboca dentro da cavidade oral, divide-se progressivamente em ductos excretores menores interlobulares, que adentram nos lóbulos das glândulas. O componente predominante do ducto interlobular é o ducto estriado, que determina maior modificação da saliva primária (Nanci, 2008; Varga, 2012). Assim, os diversos ácinos são ligados por ductos intercalados, e a saliva secretada é drenada para a cavidade oral através de ductos estriados e excretores (Figura 19.2).

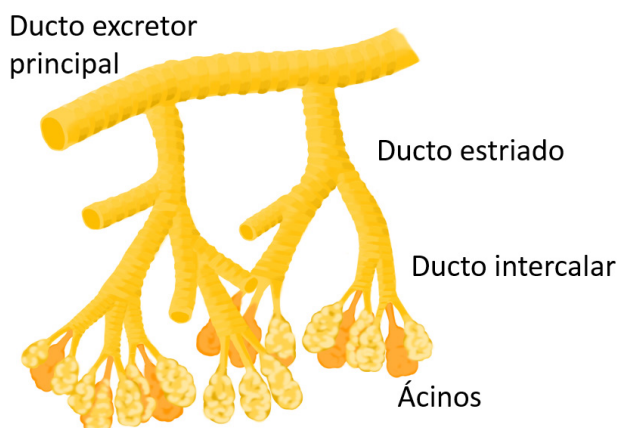


Figura 19.2 – Ilustração do sistema de ducto salivar maior.

Os ácinos e as células dos ductos das glândulas salivares expressam vários receptores ionotrópicos e metabotrópicos P2, tanto no lúmen como nas membranas basais (Turner *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2012). Os receptores P2Y parecem ser mais importantes no desenvolvimento glandular e, talvez, também na sua reparação. Já os receptores P2X podem ter papel preponderante na secreção de fluidos e eletrólitos. Estudos têm mostrado que a estimulação dos receptores P2X7 expressos tanto nos ácinos como nas células dos ductos das glândulas salivares determina um aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} (Li *et al.*, 2003; Nakamoto *et al.*, 2009; Novak; Jans; Wohlfahrt, 2010).

A saliva é um fluido aquoso encontrado na cavidade oral, composto por uma mistura complexa de produtos secretórios orgânicos e inorgânicos (Lima *et al.*, 2010). Cerca de 90% desse fluido oral originam-se de três pares de glândulas salivares maiores, as glândulas parótidas, as submandibulares e as sublinguais. Outras fontes responsáveis por sua composição final, aproximadamente 10%, compreendem o sulco gengival, além de inúmeras glândulas salivares menores presentes na língua, mucosas labial, bucal e palatina, além de secreções da nasorofaringe (Aps; Martens, 2005), compostos derivados do sangue e de refluxo gastrointestinal (Dodds; Johnson; Yeh, 2005).

A saliva inicial é produzida nos ácinos das glândulas salivares, e estocada nos grânulos desses ácinos. Tais grânulos são preenchidos com água, nos quais eletrólitos e proteínas são dissolvidos (Aps; Martens, 2005). As células acinares são amplamente divididas em dois tipos: células serosas e mucosas. Assim, cada tipo de glândula produz uma secreção salivar típica. A glândula parótida produz um líquido seroso; a submandibular produz secreção mucoserosa, enquanto que as glândulas sublinguais secretam apenas saliva mucosa. As glândulas menores, situadas na mucosa bucal dos lábios e no palato, produzem secreções viscosas (Veerman *et al.*, 1996).

Em condições basais, ocorre secreção de cerca de 0,5 ml de saliva por minuto, variando de 0,5 a 1 litro de saliva por dia (Catalán; Nakamoto; Melvin, 2009), quase que totalmente do tipo mucoso, exceto durante o sono, quando a secreção é reduzida (Guyton; Hall, 2011). Nesse contexto, observa-se que a secreção salivar se torna extremamente importante para a manutenção da saúde dos tecidos orais, uma vez que o fluxo salivar contribui para a higiene desses tecidos, e também por que a saliva contém vários fatores capazes de destruir micro-organismos.

A saliva é um dos fluidos mais complexos, versáteis e importantes do corpo, compreendendo uma vasta extensão de necessidades fisiológicas (Lima *et al.*, 2010). A saliva secretada possui papel multifuncional, pois na cavidade oral protege dentes e mucosa contra os efeitos prejudiciais de toxinas microbianas, de estímulos nocivos e de traumas menores decorrentes da presença alimentar, além de favorecer meio adequado para os receptores gustativos, e a capacidade

de comunicação através da fala. Clinicamente, o papel mais relevante da saliva é a manutenção da saúde oral. Contudo, a saliva exerce ainda papel relevante na fisiologia esofágica, no processo digestivo e na proteção das células gástricas (Mese; Matsuo, 2007).

19.3 FISIOLOGIA DA SALIVAÇÃO

A presença de alimento na boca geralmente estimula as glândulas salivares à secreção. O sistema nervoso autônomo exerce um papel importante na salivacão (Aps; Martens, 2005). Fisiologicamente, a secreção salivar é quase que totalmente controlada por esse sistema, onde nenhum hormônio usualmente inicia a salivacão (Mese; Matsuo, 2007). Tanto um estímulo parassimpático como um simpático poderão produzir secreções a partir das glândulas parótidas e submandibulares. Raramente suas participações se farão na ausência de um estímulo autonômico, sendo a estimulação parassimpática a predominante (Som; Brandwein, 2003). A taxa de secreção salivar aumenta sinergicamente quando as glândulas são expostas simultaneamente a ambas estimulações autonômicas, ou seja, tanto estimulação colinérgica, como também alfa e beta-adrenérgicas das glândulas salivares são possíveis (Aps; Martens, 2005). A inervação parassimpática, via receptores colinérgicos acinares, é a responsável principal pela secreção de água e eletrólitos, enquanto a inervação simpática é responsável principalmente pela secreção de proteínas, acompanhadas por exocitose nas células acinares (Som; Brandwein, 2003).

A estimulação autonômica parassimpática, principalmente por ativação de receptores colinérgicos muscarínicos M3 e, em menor extensão, M1 (Proctor; Carpenter, 2007), envolve o sistema de transdução de sinais com liberação dos estoques intracelulares de Ca^{2+} . O aumento dos níveis de Ca^{2+} intracelular conduz à abertura dos canais de Cl^- na membrana apical e consequente secreção de Cl^- no lúmen. A partir de então, por causa da eletronegatividade causada pela secreção de Cl^- , ocorre a passagem de Na^+ através das zonas de oclusão (tight junctions) permeáveis a cátions nas células acinares, a fim de se preservar a eletroneutralidade (Mese; Matsuo, 2007). A secreção de NaCl cria, então, um gradiente osmótico através dos ácinos, o qual arrasta água a partir do suprimento sanguíneo. Desse modo, a saliva inicial secretada no lúmen (saliva primária) consiste em um fluido líquido com isotonicidade semelhante à do plasma. Conforme a hipótese de dois passos, a seguir, tal composição é modificada nos sistemas de ductos. Assim, durante a passagem da saliva por tais ductos, as concentrações de eletrólitos apresentam várias alterações devido ao transporte iônico (Aps; Martens, 2005; Guyton; Hall, 2011). Embora a secreção primária da saliva seja um ultrafiltrado plasmático, portanto, isotônico, a reabsorção dependente de energia de Na^+ e Cl^- no sistema de ductos salivares e

porque o epitélio do ducto é pobremente permeável a água, torna a secreção da saliva final marcadamente hipotônica (Dodds; Johnson; Yeh, 2005; Catalán; Nakamoto; Melvin, 2009). Tal hipotonicidade, no entanto, facilita a percepção dos sabores; o fluxo de bicarbonato permite o tamponamento, enquanto o fluxo de cálcio e fosfato permite a integridade mineral dos dentes (Varga, 2012). Quando ocorre refluxo a partir do estômago, ocasionalmente o ácido gástrico chega até a boca através do esôfago; o bicarbonato da saliva é o maior fator neutralizador contra os danos deletérios (Lee *et al.*, 2012). Ainda, o pH salivar normal é, em média, 6,7, podendo variar de 5, 6 a 7, alterando-se diretamente com o pH do sangue (teor de CO₂). A saliva final possui constituintes inorgânicos os quais incluem principalmente Na⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, K⁺ e, em menor quantidade, Ca²⁺, Mg²⁺ e fosfato (Mese; Matsuo, 2007). Desse modo, a composição iônica e o pH podem influenciar a atividade dos constituintes orgânicos na saliva (Dodds; Johnson; Yeh, 2005).

A estimulação simpática, via receptores beta-adrenérgicos, causa exocitose, porém menos fluido é secretado. A ativação desses receptores aumenta os níveis intracelulares de adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (AMPC), o qual é primariamente um segundo mensageiro para a secreção de amilase. Tem sido descrito que o AMPC ativa proteínas quinases A (PKA), cujos alvos, embora não estejam completamente identificados, elas podem regular os processos pelos quais ocorrem liberação do conteúdo de seus grânulos secretórios. Sabe-se ainda que o conteúdo liberado compreende uma ampla variedade de proteínas, as quais são únicas para a saliva, com funções biológicas particularmente importantes para a homeostasia da cavidade oral (Mese; Matsuo, 2007). Não apenas o volume, mas também a composição da saliva final podem variar dependendo da contribuição das diferentes glândulas salivares durante uma estimulação reflexa. As glândulas parótidas contribuem com baixa taxa de salivação sob condições de repouso (de não estimulação), quando comparadas a situações de estimulação de tais glândulas. Em contraste, as glândulas submandibulares e sublinguais secretam relativamente mais saliva sob condições de repouso (Mese; Matsuo, 2007). Porém, mesmo quando não estimuladas, tais glândulas secretam um fluido, o qual é produzido por meio de vesículas (Aps; Martens, 2005).

A saliva humana é composta de 98% de água e os 2% restantes consistem de outros compostos, tais como os eletrólitos, lubrificantes (mucinas e proteínas ricas em prolina), compostos antimicrobianos (Imunoglobulina secretória A, aglutinina, lisozima, lactoferrina, lactoperoxidase salivar, cistatina, histatina, estaterina), várias enzimas (amilase, lipase, ribonuclease, protease) e fatores de crescimento [Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), Fatores de Crescimento Transformador(TGF)- α e β , Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF), Fatores

de Crescimento insulina-*like* (IGF) I e II e Fator de Crescimento de Nervo (NGF)]. Estes componentes salivares facilitam a mastigação, a fala e a deglutição, e inicia o processo de digestão de certos tipos de alimentos por várias enzimas. Além disso, protege a mucosa oral e os dentes, e limpa as superfícies. Deste modo, qualquer condição que afete a composição e o volume de saliva secretada pode ter um impacto negativo sobre a região orofaríngea (Varga, 2012).

Dentre os constituintes orgânicos da saliva, destacam-se as mucinas, glicoproteínas que atuam como lubrificantes de alimentos, protegem a mucosa oral contra agentes bacterianos, virais ou fúngicos. Embora as glândulas salivares menores e sublingual, que secretam a maior parte do componente mucina da saliva, correspondam apenas a 10% do volume total de saliva, seu comprometimento funcional, por exemplo, devido a doenças autoimunes ou irradiação, resulta em xerostomia (Som; Brandwein, 2003).

As proteínas ricas em prolina são proteínas de massa molecular relativamente elevada, enquanto as esterinas possuem tamanhos menores. Ambas as proteínas servem para prevenir a precipitação de fosfato de cálcio em cálculos salivares. Quando alcançam a cavidade oral, dada a sua propriedade de se ligar à superfície dentária, compõem o biofilme dental (Varga, 2012).

O componente adaptativo do sistema imune na saliva consiste de diferentes classes de imunoglobulinas (IgA, IgE, IgG, IgM). A atividade antibacteriana da saliva é realizada pela imunoglobulina secretória A (IgAs), além de enzimas como a lisozima, a peroxidase, a alfa-amilase e a lactoferrina, e de íons, tais como tiocianato e hidrogênio (Mese; Matsuo, 2007). A IgAs, em particular, é derivada das células plasmáticas diretamente no interstício das glândulas salivares e, continuamente, move-se para o lúmen. Estudos em animais têm demonstrado que a ativação reflexa simpática pouco ou nenhum efeito causa nas concentrações secretadas dessa imunoglobulina (Matsuo *et al.*, 2000). Somando-se à IgAs nas defesas inatas contra micro-organismos, encontram-se as lisozima, lactoperoxidase e lactoferrina. A lisozima rompe a parede de bactérias gram-positivo (Varga, 2012). Esta enzima, descoberta casualmente por Alexander Fleming, foi a primeira a ter sua estrutura revelada (**Figura 19.3A**). A capacidade desta enzima em combater bactérias deve-se ao fato de que a estrutura da parede bacteriana contém segmentos para os quais existe afinidade no sítio ativo da lisozima. Ao serem expostos um ao outro, as interações moleculares favorecem a quebra da estrutura da parede bacteriana. Para compreender como isso acontece, pode-se expor a estrutura atômica dessa enzima com mais detalhe (**Figura 19.3B**). Neste caso, uma mutação em um dos aminoácidos da estrutura original permitiu registrar cristalograficamente um passo intermediário no qual um dos anéis presentes na estrutura da parede bacteriana apresenta-se distorcido (**Figura 19.3B**, circulado em vermelho). Sugere-se que esta é uma etapa essencial do processo catalítico (Kuroki *et al.*, 1993).

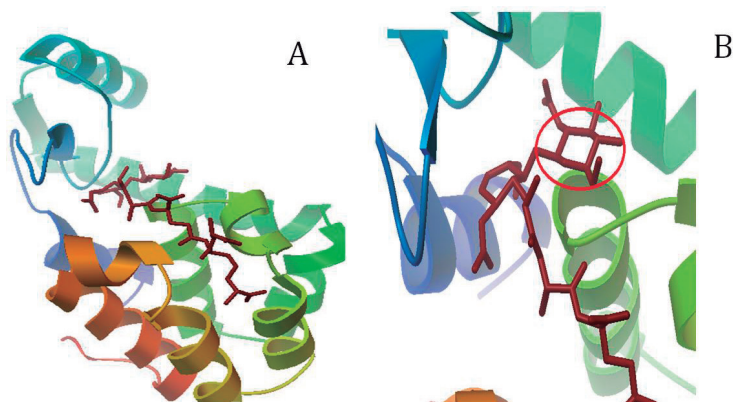


Figura 19.3 – Modelo estrutural da lisozima. (A) Na cor vinho, um fragmento de parede bacteriana; (B) detalhe da modificação proposta para a estrutura da parede bacteriana sob atuação da lisozima. Nesta situação, o anel circulado em vermelho encontra-se mais aplanado (Baseado em Sanner, 1999; PMV-MGLTools, v. 1.5.6, para Windows).

A lactoperoxidase oxida o tiocinato, da saliva, em hipotiocinato, um poderoso agente antibacteriano. A lactoferrina é uma glicoproteína ligadora de metais na saliva, no leite e em outras secreções exócrinas, assim como em grânulos neutrofílicos. A lactoferrina possui um número considerável de funções biológicas, incluindo, além de efeito antimicrobiano, atividade imunomodulatória. De fato, a inibição do crescimento da *C. albicans* decorre do aumento do número de leucócitos e da resposta de citocinas nos linfonodos regionais contra infecção fúngica (VARGA, 2012). Somando-se a esse efeito, as histatinas exibem atividade citotóxica contra *C. albicans* por causar mudanças estruturais na parede da membrana celular, induzindo sua desintegração (VARGA, 2012). Ainda, a saliva é conhecida como “fonte da vida” devido ao seu bem conhecido efeito cicatrizante de feridas. Esta atividade decorre principalmente ao fato de que as glândulas salivares produzem e secretam uma quantidade extremamente elevada de EGF na cavidade oral, exibindo efeitos citoprotetores e proliferativos, não apenas para a mucosa oral, como também para o esôfago e parte baixa do trato gastrointestinal. Em pequenas quantidades, outros fatores de crescimento, tais como TGF- α , TGF- β , FGF, IGF-I, IGF-II e NGF, também são relatados em várias concentrações na saliva (VARGA, 2012).

A saliva é também importante para o processo digestivo. A mastigação de alimentos estimula a secreção de saliva pelas glândulas principais, provocando um aumento do fluxo salivar e da concentração de amilase. O fluxo de água aumenta e a concentração de amilase elevada facilitam o *clearance* de restos alimentares e a digestão, respectivamente. A amilase salivar hidrolisa ligações O-glicosídicas de amido e o divide em fragmentos menores e hexoses simples (VARGA, 2012). A

simplificação do amido produzida pela atividade da alfa-amilase favorece a atividade metabólica das bactérias, que produzem ácidos a partir da maltose. Estes ácidos estão implicados no ataque ao esmalte dentário, no processo que culmina em cáries. Ainda, a alfa-amilase também exibe capacidade de ligação à hidroxiapatita e ligação a bactérias. Tem-se demonstrado que esta enzima é também um fator importante para a colonização bacteriana, como no caso do *Streptococcus gordonii*. Embora o sítio ativo para hidrólise do amido esteja bem caracterizado, há ainda um esforço da pesquisa para definir melhor o segmento molecular implicado na ligação às bactérias (RAGUNATH *et al.*, 2008). Uma representação da estrutura da alfa-amilase salivar produzida a partir dos dados publicados por estes autores aparece na **Figura 19.4**. Sua ação, porém, é limitada, uma vez que é apenas ativa acima de pH 6,0. Portanto, a amilase salivar é inativada quando se atinge o ambiente ácido do estômago. A digestão do amido, então, é completada pela amilase pancreática no intestino delgado. A lipase também é secretada pela glândula parótida e pelas glândulas linguais de von Ebner, mas apenas em uma quantidade bastante limitada. Por isso, o seu real papel fisiológico ocorre durante os primeiros meses após o nascimento, quando o pâncreas imaturo é incapaz de produzir atividade lipolítica necessária para digerir a pequena quantidade de gordura no leite (VARGA, 2012).



Figura 19.4 – Modelo estrutural da amilase salivar. Em vermelho vivo, o local aproximado do sítio ativo (Baseado em Sanner, 1999; PMV-MGLTools, v. 1.5.6, para Windows).

A análise salivar tornou-se um importante recurso para a avaliação das condições salivares com implicações fisiológicas e patológicas e tem sido um meio

útil para o diagnóstico de doenças, principalmente devido a sua origem, composição, funções e interações com outros sistemas orgânicos. Além disso, tal análise envolve um método de coleta simples, não invasivo, de fácil armazenagem e de baixo custo, quando comparado às coletas sanguíneas ou outros fluidos biológicos (MALATHI *et al*, 2014). Com o advento recente de técnicas e equipamentos de instrumentação química modernos houve um aumento observável no seu uso para investigações laboratoriais, aplicáveis para fins básicos e clínicos na odontologia e em outras áreas médicas. O valor da saliva como uma ferramenta de diagnóstico para doenças orais e sistêmicas tem sido uma área de estudo para muitos pesquisadores, com o objetivo de aumentar a sua utilização como um possível exame complementar de rotina (Lima *et al.*, 2010). Dentre as diversas possibilidades de uso de saliva como meio de diagnóstico de doenças, têm-se as medidas de funções digestivas, tamponamento, remineralização e prevenção de desmineralização dentária, lubrificação e proteção contra micro-organismos. Clinicamente, ainda, a saliva pode contribuir para análises proteômica, genômica, transcriptômica, dentre outras. Em suma, o diagnóstico por meio salivar pode contribuir para a detecção de desordens genéticas, infecções, neoplasias malignas, doenças renais e autoimunes, como marcadores de turnover ósseo e cardiovascular, doenças periodontais e cáries, doenças do córtex adrenal, útil ainda para monitoramento de fármacos e como evidências forenses (MALATHI *et al*, 2014).

19.4 ESÔFAGO E SECREÇÃO ESOFÁGICA

O esôfago é um tubo muscular de cerca de 25 cm de comprimento, que se estende desde a 6^a vértebra cervical até a 11^a vértebra torácica, abrangendo três regiões anatômicas (PATTI; GANTERT; WAY, 1997; GAVAGHAN, 1999). O esôfago cervical parte da linha média, posterior à laringe e à traqueia, e anterior à camada pré-vertebral da fáscia cervical. A porção superior do esôfago torácico curva ligeiramente para a direita e passa por trás da bifurcação traqueal e à esquerda do brônquio. A porção inferior do esôfago torácico segue por atrás do pericárdio e do átrio esquerdo, onde ele se curva para a esquerda e entra no abdômen através do hiato esofágico. Nesse caso, esôfago abdominal, medindo 2 a 4 cm de comprimento, termina na sua junção com o estômago. Existem ainda três áreas de estreitamento normal do lúmen esofágico: a cartilagem cricoide; brônquio principal esquerdo e arco aórtico, onde o esôfago é comprimido por essas estruturas, e o hiato diafragmático (PATTI; GANTERT; WAY, 1997). As funções motoras do esôfago resultam de interações de uma variedade de mecanismos de controle. Tais mecanismos ligam a função do esôfago a aspectos de deglutição, a funções motoras gástricas, a outros órgãos torácicos e ao sistema nervoso central, isto é, as funções esofágicas incluem a facilitação do transporte de alimentos

para o estômago e a prevenção de refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago e à faringe (CLOUSE; DIAMANT, 2006). Baseado em sua função, o esôfago pode ser pensado como três estruturas: o esfíncter esofágico superior (EES), o corpo do esôfago propriamente dito e o esfíncter esofágico inferior (EEI). Suas atividades coordenadas são responsáveis pela performance motora do esôfago (PATTI; GANTERT; WAY, 1997).

As glândulas submucosas esofágicas são estruturas importantes dentro da parede do esôfago humano e de muitas outras espécies. O corpo principal do esôfago é revestido com muitas glândulas mucosas simples. No terminal gástrico e em uma pequena extensão na porção inicial do esôfago, há, contudo, muitas glândulas mucosas compostas (GUYTON; HALL, 2011). Elas parecem funcionar em alguma extensão tais como as glândulas salivares, visto que secretam seus produtos para o lúmen do trato digestivo, sendo úteis para uma variedade de funções de proteção. A regulação das glândulas submucosas esofágicas parecem estar sob o controle do nervo vago, mas, ao contrário das glândulas salivares, praticamente apenas as terminações colinérgicas parassimpáticas parecem exercer um efeito estimulador (LONG; ORLANDO, 1999). A deglutição também combina processos voluntários e involuntários atuando em conjunto: a fase orofaríngea inicialmente é voluntária, mas se torna involuntário o seguimento da atividade motora do esôfago (CLOUSE; DIAMANT, 2006).

As secreções esofágicas são inteiramente mucosas e fornecem principalmente a lubrificação para a deglutição. O muco produzido pelas glândulas compostas no esôfago superior evita a escoriação da mucosa causada pela passagem de alimento, enquanto que as glândulas compostas localizadas próximas à junção esofagogástrica protegem a parede esofágica da digestão por sucos gástricos ácidos que geralmente refluem do estômago para o esôfago inferior (GUYTON; HALL, 2011). De fato, a função clinicamente mais relevante das glândulas submucosas esofágicas é a sua capacidade de aumentar a secreção de bicarbonato em resposta ao ácido no seu lúmen, embora careça ser esclarecido se tal resposta à acidificação esofágica é unicamente decorre da secreção das glândulas submucosas esofágicas ou se é também um subproduto da lesão tecidual induzida por ácidos (LONG; ORLANDO, 1999). A despeito dessa proteção, eventualmente pode se desenvolver uma úlcera péptica na terminação gástrica do esôfago (GUYTON; HALL, 2011).

19.5 ESTÔMAGO E SECREÇÃO GÁSTRICA

O estômago é constituído por três regiões anatômicas (fundo, corpo e antro) e duas regiões funcionais (mucosas glandulares oxíntica e pilórica) (CHU; SCHUBERT, 2012), além de células secretoras de muco que revestem toda a sua

superfície (GUYTON; HALL, 2011). Essa região funcional é formada por glândulas tubulares oxínticas ou gástricas, localizadas nas superfícies internas do corpo e do fundo do estômago, constituindo 80% do estômago proximal, bem como por glândulas tubulares pilóricas, localizadas na porção antral do estômago, correspondente aos 20% distais deste órgão (GUYTON; HALL, 2011). Tais unidades funcionais são divididas em fenda (pit), istmo, pescoço e base, sendo as células-tronco e as células progenitoras localizadas no istmo das glândulas (CHU; SCHUBERT, 2012).

Basicamente, as glândulas oxínticas, do grego *oxys* que significa ácido, secretam ácido clorídrico, pepsinogênio, fator intrínseco e muco (GUYTON; HALL, 2011; SCHUBERT, 2001). As glândulas pilóricas secretam principalmente muco, assim como o hormônio gastrina (GUYTON; HALL, 2011). Entre essas glândulas, a superfície da mucosa estomacal possui ainda uma camada contínua de um tipo especial de células denominadas de células mucosas superficiais, que secretam grandes quantidades de um muco muito viscoso e alcalino, constituído por mucoproteínas e mucopolissacarídeos, de forma que uma camada gelatinosa de muco adere à mucosa do estômago. Tal camada proporciona uma barreira de proteção, muitas vezes com mais de um milímetro de espessura, para a parede estomacal, protegendo-a contra a abrasão promovida pelos alimentos sólidos e contra o ácido do lúmen do estômago, bem como contribuindo para a lubrificação do transporte de alimento. A proteção ácida é também conferida pelos íons bicarbonato (HCO_3^-) secretados nessa camada mucosa e conferem a esta um pH ligeiramente alcalino. A alcalinidade desse muco impede, ainda, que a parede do estômago seja exposta à secreção proteolítica altamente ácida desse órgão, uma vez que a pepsina requer um pH inferior a cinco para permanecer ativa. Assim, é importante que essa camada de muco esteja em contínua renovação, pois, de outra forma, o ácido pode promover eventuais ulcerações. Irritações locais da mucosa aumentam a secreção de muco e de HCO_3^- , mediante a produção de prostaglandinas no local, de modo que fármacos anti-inflamatórios que inibem a produção de prostaglandinas limitam a renovação dessa barreira mucosa. As catecolaminas também podem contribuir para a formação de úlceras, uma vez que inibem a secreção de HCO_3^- . Por fim, o álcool aumenta a produção de ácido e, se suficiente, pode superar essa barreira mucosa (GUYTON; HALL, 2011; FRY, 2009).

19.5.1 SECREÇÃO DAS GLÂNDULAS OXÍNTICAS

As glândulas oxínticas são formadas por diversos tipos de células que diferem em suas localidades e secreções: as células mucosas localizadas no pescoço das glândulas, que secretam basicamente muco; as células pépticas ou principais, localizadas predominantemente na base das glândulas, que secretam grandes quantidades de pepsinogênio; e células parietais ou oxínticas, localizadas em

todas as regiões das glândulas, que secretam ácido clorídrico e fator intrínseco (GUYTON; HALL, 2011; SCHUBERT, 2001; 2002). Essas células parietais, embora estejam predominantemente presentes na mucosa oxíntica (fundo e corpo do estômago), também são encontradas no antro, em até 50% das glândulas antrais, correspondendo a 5% do total dessas células (CHOI *et al*, 2014; SCHUBERT, 2015). Células neuroendócrinas também são encontradas na base das glândulas oxínticas, como as células enterocromafins, responsáveis pela síntese de serotonina, peptídeo natriurético atrial e adrenomedulina; as células semelhantes às enterocromafins, produtoras de histamina; as células D, produtoras de somatostatina; e células tipo A ou Gr, produtoras de grelina (SCHUBERT, 2001; CHU; SCHUBERT, 2012). Dentre todas essas células da mucosa oxíntica, as predominantes são as parietais e as semelhantes às enterocromafins (CHU; SCHUBERT, 2012).

O ácido clorídrico facilita a digestão de proteínas pela conversão do pepsinogênio à enzima proteolítica ativa, pepsina. Além disso, o ácido clorídrico facilita a absorção de ferro, cálcio, vitamina B12, certas medicações, bem como previne o crescimento bacteriano excessivo, infecções entéricas e, possivelmente, pneumonia adquirida na comunidade, peritonite bacteriana espontânea e alergia alimentar mediada por IgE (CHU; SCHUBERT, 2012; Schubert, 2015). Juntamente com o ácido clorídrico, é secretada pelas células parietais a substância fator intrínseco, essencial para absorção de vitamina B12 no íleo (GUYTON; HALL, 2011).

Existem vários tipos de pepsinogênio, que, apesar de ligeiramente diferentes, realizam as mesmas funções. São secretados não somente pelas células pépticas das glândulas gástricas, mas também pelas células mucosas. O pepsinogênio não possui atividade digestiva, entretanto, assim que entra em contato com ácido clorídrico é clivado para formar pepsina ativa. Assim, a pepsina atua como uma enzima proteolítica ativa em meio muito ácido (pH ideal entre 1,8 e 3,5), tornando-se completamente inativada em pouco tempo em um pH acima de 5 (GUYTON; HALL, 2011).

19.5.2 SECREÇÃO DAS GLÂNDULAS PILÓRICAS

As glândulas pilóricas são tubulares com estrutura semelhante às oxínticas, no entanto, apesar de possuírem células D, enterocromafins, células tipo A ou Gr, poucas células pépticas e quase nenhuma célula parietal, são essencialmente formadas por células mucosas, que secretam grande quantidade de muco e uma pequena quantidade de pepsinogênio (GUYTON; HALL, 2011; CHU; SCHUBERT, 2012). O pepsinogênio é produzido, portanto, pela mucosa oxíntica (pepsinogênio I e II) e, adicionalmente, pela mucosa pilórica, assim como pelo duodeno (pepsinogênio II) (HOU; SCHUBERT, 2006; SCHUBERT 2011). Além disso, a marca da mucosa pilórica são as células da gastrina, também chamadas de células G, responsáveis por secretarem o hormônio gastrina e encontradas tanto na base das glândulas pilóricas como no duodeno. Basicamente, a gastrina tem um papel

crucial no controle da secreção gástrica, sendo liberada em resposta aos alimentos proteicos, bem como denota propriedade trófica para as células da mucosa (GUYTON; HALL, 2011; CHU; SCHUBERT, 2012). Uma quantidade maior do que 95% da gastrina secretada é aminada, com 85% desta sendo um peptídeo com 17 aminoácidos (G-17), 5-10% um peptídeo com 34 aminoácidos (G-34) e o restante uma mistura com peptídeos tanto maiores como menores que estes (CHU; SCHUBERT, 2012).

19.5.3 FISIOLOGIA DA SECREÇÃO GÁSTRICA

19.5.3.1 FORMAÇÃO E SECREÇÃO DE ÁCIDO CLORÍDRICO

A taxa de secreção de ácido gástrico varia entre jejum e alimentação, mas, quando estimuladas, as células parietais secretam uma solução ácida com cerca de 160 milimoles de ácido clorídrico por litro ($\text{pH} = 0,8$), que é quase exatamente isotônica aos líquidos corporais. Neste pH , a concentração de íons hidrogênio é aproximadamente três milhões de vezes maior do que a do sangue arterial. O principal ânion dessa secreção é o Cl^- . A célula parietal é altamente especializada com um sistema de canalículos intracelulares ramificados que formam projeções em vilos, nas quais o ácido clorídrico é formado, e que aumentam muito a área de superfície apical dessa célula. Essa área de superfície aumenta ainda mais quando a produção de ácido é estimulada. O ácido formado e armazenado nessa área segue através dos canalículos até a abertura secretora da célula (GUYTON; HALL, 2011; FRY, 2009).

O mecanismo básico para a formação do ácido clorídrico envolve várias etapas. O íon cloreto é transportado do citoplasma da célula parietal para o lúmen do canalículo e os íons sódio são transportados do canalículo para o citoplasma da célula parietal. Ambos os transportes são ativos e em conjunto criam um potencial negativo de -40 a -70 milivolts no canalículo, o que promove a difusão de íons carregados positivamente do citoplasma para o interior do canalículo, mais especificamente K^+ e um pequeno número de Na^+ , formando cloreto de potássio e quantidades menores de cloreto de sódio no interior do canalículo. Íons hidrogênio, decorrentes da dissociação da molécula de água em H^+ e OH^- (hidroxila) no citoplasma celular, são ativamente secretados no canalículo em troca de K^+ (GUYTON; HALL, 2011). Este processo de troca ativa é catalisado pela bomba de prótons $\text{H}^+\text{K}^+-\text{ATPase}$, que, no estado de repouso está sequestrada na sua forma inativa dentro de túbulo-vesículas citoplasmáticas. A estimulação da secreção gástrica, no entanto, resulta no aumento intracelular de AMPc e na sinalização dependente de cálcio que promovem o recrutamento e fusão dessas vesículas com a membrana apical da célula e o início da troca

de íons (SCHUBERT, 2010; CHU; SCHUBERT, 2012; SCHUBERT, 2015). As proteínas envolvidas na translocação e fusão da bomba de prótons H^+K^+ -ATPase incluem a miosina, actina, Rab GTPases e ezrina. Por outro lado, a cessação do estímulo secretório promove a recuperação e internalização das vesículas (SCHUBERT, 2010, 2014, 2015; CHU; SCHUBERT, 2012). Assim, em decorrência dessa troca iônica, grande parte dos íons K^+ e Na^+ que foi difundido no canalículo é reabsorvida para o citoplasma, e os íons H^+ tomam seu lugar no canalículo. Esse íon H^+ associa-se com os íons Cl^- presentes no canalículo, gerando uma solução forte de ácido clorídrico, que é, então, secretado para o exterior através da abertura do canalículo no lúmen da glândula (GUYTON; HALL, 2011).

Devido aos íons extras secretados no canalículo, a água também passa por osmose para o interior deste. Assim, além do ácido clorídrico, em uma concentração aproximada de 150 a 160 mEq/l, a secreção final do canalículo contém água, cloreto de potássio a uma concentração de 15 mEq/l e uma pequena quantidade de cloreto de sódio. Por fim, ocorre a formação de íons bicarbonato, em decorrência da interação do dióxido de carbono, formado durante o metabolismo celular ou proveniente da entrada na célula pelo sangue, com íons hidroxila sob a influência da anidrase carbônica. Os íons bicarbonato difundem-se para fora do citoplasma para o líquido extracelular em troca de íons cloreto, que são secretados para o canalículo (GUYTON; HALL, 2011).

19.5.3.2 REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE ÁCIDO PELO ESTÔMAGO

A secreção gástrica de ácido é regulada por vias aferentes e eferentes dos sistemas nervosos central e entérico, assim como por mecanismos neuroendócrinos e células do sistema imune que atuam por vias autócrinas, parácrinas e hormonais. Essas vias convergem para quatro células essenciais para a secreção ácida: células parietais da mucosa oxíntica, que são as responsáveis pela produção de ácido clorídrico; células semelhantes às enterocromafins, também ocorrentes na mucosa oxíntica, e responsáveis pela síntese de histamina, substância principal para estimulação parácrina da secreção de ácido; células G das glândulas pilóricas, produtoras de gastrina, principal estimulante hormonal da secreção ácida; e células D, nas mucosas oxíntica e pilórica, e responsáveis pela síntese de somatostatina, o principal inibidor parácrino da secreção de ácido clorídrico (SCHUBERT, 2004).

Resumidamente, os maiores responsáveis pela secreção ácida gástrica são a histamina, a gastrina e acetilcolina, sejam agindo de forma direta nas células parietais ou estimulando-as indiretamente. No entanto, outras substâncias podem estimular a liberação de ácido, como a grelina, o glutamato e o peptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária (SCHUBERT, 2011; 2015). A acetilcolina, liberada

por neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso entérico, estimula as células parietais diretamente via receptores muscarínicos 3 (M3) e indiretamente via receptores muscarínicos 2 e 4 (M2 e M4), estes últimos relacionados a inibição da secreção de somatostatina e, conseqüente aumento da secreção de histamina e gastrina (SCHUBERT, 2007; 2011; 2015).

A histamina produzida pelas células semelhantes às enterocromafins estimula a secreção ácida de forma parácrina, uma vez que é liberada por tais células no espaço adjacente às células parietais das glândulas, alcançando-as por difusão e estimulando-as diretamente via receptores H2 e indiretamente pela ativação dos receptores H3, relacionados à inibição da secreção de somatostatina e, assim, ao aumento da secreção de histamina e gastrina (GUYTON; HALL, 2011; SCHUBERT, 2005; CHU; SCHUBERT, 2012). Provavelmente, o mecanismo mais potente de estimulação da secreção de histamina seja o hormônio gastrina, produzido em decorrência da proteína nos alimentos em digestão; no entanto, as células semelhantes às enterocromafins podem ser estimuladas também pela acetilcolina liberada pelas terminações nervosas vagais do plexo entérico do estômago e, provavelmente, por outras substâncias hormonais secretadas pelo sistema nervoso entérico da parede estomacal (GUYTON; HALL, 2011).

A gastrina é secretada não somente pelas proteínas, mas também devido a outros estímulos químicos, como pH elevado, e a estímulos mecânicos, como a distensão gástrica, que age diretamente nas células G ou indiretamente via células neuroendócrinas e neurônios adjacentes (SCHUBERT, 2010). A gastrina liberada nos sucos digestivos do estômago é rapidamente transportada para as células semelhantes às enterocromafins, estimulando assim a liberação de histamina e, conseqüente liberação de ácido clorídrico (GUYTON; HALL, 2011). Em nível molecular, tal efeito é mediado pela ligação da gastrina ao receptor CCK-2 encontrado tanto nas células semelhantes às enterocromafins, como nas células parietais e nas células D (SCHUBERT, 2007).

O principal inibidor da secreção ácida gástrica é a somatostatina, produzida pelas células D nas glândulas oxínticas e pilóricas. Atua de forma parácrina e inibe as células parietais direta e indiretamente, ao inibir a secreção de histamina pelas células semelhantes às enterocromafins e de gastrina pelas células G, exercendo, portanto, uma ação tônica nessas células durante o período interdigestivo, de modo a manter a secreção ácida gástrica a um nível economicamente baixo. As ações biológicas da somatostatina são mediadas por seis receptores acoplados à proteína G, que são codificados por cinco genes denominados sst1-sst5. O subtipo 2 do receptor de somatostatina (SSTR2) é o mais amplamente distribuído e está envolvido nessa regulação da secreção ácida gástrica (SCHUBERT, 2004; 2010; 2011; 2015). Outros inibidores da secreção ácida incluem a colecistocinina (CCK, do inglês cholecystokinin) e o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1, do inglês glucagon-like peptide-1). A CCK atua estimulando, via ligação ao seu receptor (CCK-1R), a liberação de somatostati-

na. O GLP-1 também inibe a liberação de ácido ao atuar em seu receptor (GLP-1R), encontrado tanto nas células parietais da mucosa oxíntica, como nas células neuroendócrinas da mucosa pilórica (SCHUBERT, 2015).

19.5.3.3 REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE PEPSINOGENIO

Durante o processo digestivo, a liberação da acetilcolina pelos neurônios colinérgicos intramurais provavelmente seja o estimulante fisiológico mais importante para a secreção de pepsinogênio. Essa estimulação colinérgica é mediada por receptores muscarínicos 1 e 3 (M1 e M3) (HOU; SCHUBERT, 2006). Além disso, as células pépticas também podem ser estimuladas a secretarem pepsinogênio pelo ácido no estômago, embora, o ácido provavelmente não as estimule diretamente, mas sim provoque outros reflexos entéricos que amplifiquem os sinais nervosos para essas células (GUYTON; HALL, 2011).

Em termos moleculares, a secreção de pepsinogênio pelas células pépticas é mediada por pelo menos duas vias principais de transdução de sinais: 1) AMPc, com consequente ativação de proteína quinase; 2) aumento dos níveis intracelulares de cálcio, derivado tanto de reservas intracelulares quanto do meio extracelular (SCHUBERT, 2000).

19.5.3.4 INTEGRAÇÃO DA PRODUÇÃO DA SECREÇÃO GÁSTRICA

Quando o estômago está vazio, ocorre uma secreção gástrica basal, que corresponde a aproximadamente 10% da taxa máxima, sendo maior durante a noite. Essa secreção é em geral quase que inteiramente do tipo não-oxínico, composta basicamente de muco, pouca pepsina e quase nenhum ácido. Estímulos emocionais, no entanto, aumentam a secreção gástrica nesse período interdigestivo e acredita-se que seja um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de úlceras pépticas. Após uma refeição, a secreção aumenta rapidamente e ocorre em três fases: cefálica, gástrica e intestinal (GUYTON; HALL, 2011; FRY, 2009).

A fase cefálica da secreção gástrica inicia-se mesmo antes do alimento alcançar o estômago, enquanto está sendo digerido e é resultante da visão, do odor, da lembrança ou do sabor do alimento. Outros fatores como a hipoglicemia no sangue arterial cerebral também evocam secreção gástrica. Essa fase é mediada pelo nervo vago, e quanto maior o apetite, mais intensa é a estimulação. O controle central da secreção gástrica é complexo, no entanto, os sinais neurogênicos que causam a fase cefálica são originados no córtex cerebral e nos centros do apetite da amígdala e do hipotálamo, sendo transmitidos até o estômago pelos núcleos motores dorsais do nervo vago. Fibras e neurônios co-

linérgicos do plexo intramural liberam acetilcolina que ativa as células parietais, bem como estimula a liberação de histamina e gastrina. Essa fase da secreção normalmente contribui com cerca de 20% da secreção gástrica associada à ingestão de uma refeição (GUYTON; HALL, 2011; FRY, 2009).

A maior parte da secreção ocorre na fase gástrica, correspondendo a aproximadamente 70% da secreção gástrica total associada à ingestão de uma refeição. Os principais fatores estimuladores são a distensão do estômago pela presença do alimento e a de produtos proteicos da digestão. Assim, receptores de estiramento na parede do estômago iniciam uma resposta local, entérica e central, com reflexos vasovagais longos do estômago para o cérebro e de volta para o estômago. Em relação aos produtos da digestão de proteínas, tem-se que aminoácidos e pequenos peptídeos estimulam a secreção de ácido por estimularem a secreção de gastrina. Outros compostos da comida, como cafeína e álcool também estimulam a secreção ácida (GUYTON; HALL, 2011; FRY, 2009).

Mesmo após o alimento sair do estômago, a secreção gástrica continua, em sua fase intestinal. O quimo no duodeno estimula a secreção de pequenas quantidades de suco gástrico, devido ao mecanismo de distensão do intestino e em razão de aminoácidos e peptídeos, que estimulam as células G intestinais a secretarem gastrina. Essa gastrina, portanto, promove a liberação de ácido pelas células parietais estomacais. Após algum tempo, no entanto, o alimento no intestino delgado inibe a secreção gástrica, pois se inicia um reflexo enterogástrico reverso, transmitido através do sistema nervoso mioentérico, dos nervos vagos e simpáticos extrínsecos. Tal reflexo pode ser iniciado por distintos estímulos, como a distensão da parede do intestino, por ácido no intestino superior, pelos produtos da hidrólise de proteínas e pela irritação da mucosa (GUYTON; HALL, 2011; FRY, 2009).

A liberação de hormônios intestinais também está relacionada com essa inibição da secreção gástrica. O aumento da acidez do quimo, pelo próprio esvaziamento estomacal, as gorduras, produtos da digestão de proteínas, líquidos hiperosmóticos ou hiposmóticos ou qualquer fator irritante no intestino delgado superior são fatores que promovem a liberação desses hormônios intestinais e que, portanto, inibem a secreção gástrica. A secretina é um desses hormônios liberados no duodeno que exerce efeitos inibitórios sobre as células G e as células parietais, ativando um reflexo inibitório local. Alguns outros hormônios também denotam efeitos leves a moderados sobre a inibição da secreção gástrica, como o peptídeo inibidor gástrico, o polipeptídeo intestinal vasoativo, a somatostatina e a colecistocinina (Guyton; Hall, 2011; Fry, 2009).

19.6 PÂNCREAS E SECREÇÃO PANCREÁTICA

O pâncreas é uma grande glândula composta, localizada sob o estômago, com uma parte endócrina e outra exócrina, desenvolvidas a partir das superfícies ventral e dorsal do intestino anterior primitivo, respectivamente (LEE *et al*, 2012). A porção endócrina é composta por células organizadas em ilhotas que estão espalhadas por toda a glândula. Tais ilhotas possuem células alfa produtoras de glucagon; células beta, responsáveis pela secreção de insulina; células delta que liberam somatostatina; e células PP, que produzem o polipeptídeo pancreático (CHANDRA; LIDDLE, 2009, 2014). A porção exócrina, em contrapartida, secreta principalmente enzimas digestivas e grandes volumes de solução de bicarbonato de sódio, no intestino delgado (GUYTON; HALL, 2011; CHANDRA; LIDDLE, 2014). Essa porção é composta por dois tipos principais de células, as acinares, que compreendem 90% do pâncreas exócrino; e as ductais, que compreendem apenas 10% das células pancreáticas em número e 5% do peso total do pâncreas (LEE *et al.*, 2012; ISHIGURO *et al*, 2012).

A produção diária de suco pancreático é em torno de dois a três litros e consiste em um fluido isotônico alcalino, que contém uma variedade de enzimas digestivas e outras proteínas, como a lactoferrina (ISHIGURO *et al*, 2012). Essas enzimas são secretadas pelos ácinos pancreáticos com uma pequena quantidade de fluido rico em Cl⁻, enquanto os ductos secretam bicarbonato de sódio (GUYTON; HALL, 2011; ISHIGURO *et al*, 2012). Assim, a secreção pancreática contém enzimas capazes de digerir proteínas, carboidratos e lipídeos, bem como grandes quantidades de íons bicarbonato, que neutralizam a acidez do quimo transportado do estômago para o intestino. Esse produto combinado de enzimas e bicarbonato de sódio flui através de um longo ducto pancreático que normalmente encontra o ducto hepático imediatamente antes de se esvaziar no duodeno através da papila de Vater, que é envolta pelo esfíncter de Oddi (GUYTON; HALL, 2011).

As células acinares são células epiteliais tipicamente polarizadas, cuja secreção é regulada pela mobilização de íons Ca²⁺. A secreção pelos ductos, por sua vez, é largamente controlada pelo AMPc. A transição entre os ácinos pancreáticos e a árvore ductal ocorre com as células centroacinares, que possuem várias características ductais e ligam as células acinares às ductais. Os ductos possuem vários segmentos baseados em seu tamanho e localização, e além de células secretoras, expressam ainda células ciliadas e produtoras de mucina. Estruturalmente, pequenos ductos intercalados unem-se e formam sequencialmente segmentos ductais intralobulares, interlobulares e interlobares (LEE *et al*, 2012).

19.6.1 ENZIMAS DIGESTIVAS PANCREÁTICAS

As enzimas digestivas pancreáticas são capazes de digerir os três principais tipos de alimentos, proteínas, carboidratos e gorduras. As mais importantes para a digestão de proteínas são a tripsina, a quimotripsina e a carboxipolipeptidase, sendo a mais abundante delas, a tripsina. A enzima relacionada à digestão de carboidratos é a amilase pancreática e as envolvidas na digestão de gorduras são a lipase pancreática, a colesterol esterase e a fosfolipase (GUYTON; HALL, 2011).

A tripsina e a quimotripsina hidrolisam proteínas a peptídeos de tamanhos variados, sem levar à liberação de aminoácidos individuais. Por outro lado, a carboxipolipeptidase cliva alguns peptídeos a aminoácidos individuais, de forma a completar a digestão de algumas proteínas (GUYTON; HALL, 2011). Como ocorre com as proteases em geral, essa capacidade de corte das proteínas-alvo é potencialmente perigosa para as células que produzem a enzima e a solução é produzi-las em uma forma inativa, sendo importante que elas não se tornem ativadas antes de chegarem ao intestino, pois poderiam digerir o próprio pâncreas (GUYTON; HALL, 2011). Assim, quando nas células pancreáticas, as enzimas tripsina, quimotripsina e carboxipolipeptidase estão em suas formas inativas, tripsinogênio, quimotripsinogênio e procarboxipolipeptidase, respectivamente, tornando-se ativadas somente após serem secretadas no trato intestinal (GUYTON; HALL, 2011). O tripsinogênio é ativado tanto pela enzima enterocinase, secretada pela mucosa intestinal quando o quimo entra em contato com a mesma, quanto pela tripsina já formada em decorrência de uma atividade autocatalítica desta. A tripsina também ativa o quimotripsinogênio e a procarboxipolipeptidase, de forma que a inibição da tripsina quando esta ainda está no pâncreas é de fundamental importância para a inibição das demais enzimas proteolíticas pancreáticas, de sorte que as mesmas células que secretam tais enzimas nos ácinos pancreáticos secretam simultaneamente um inibidor de tripsina, que inativa a tripsina ainda nas células secretoras, nos ácinos e nos ductos do pâncreas (GUYTON; HALL, 2011).

A enzima pancreática para a digestão de carboidratos é a amilase pancreática, sendo responsável pela hidrólise de amidos, glicogênios e outros carboidratos, exceto a celulose, a dissacarídeos e trissacarídeos, principalmente. Em relação à digestão das gorduras, a lipase pancreática hidrolisa gorduras neutras em ácidos graxos e monoglicerídeos, enquanto a colesterol esterase e a fosfolipase clivam os ésteres de colesterol e os ácidos graxos de fosfolipídeos, respectivamente (GUYTON; HALL, 2011).

19.6.2 FISIOLOGIA DA SECREÇÃO PANCREÁTICA

19.6.2.1 SECREÇÃO DE ÍONS BICARBONATO E ÁGUA

Os íons bicarbonato e a água são secretados pelas células epiteliais dos ductos que se originam nos ácinos, principalmente nos pequenos ductos pancreáticos intralobulares e intercalados, assim como por células centroacinares (GUYTON; HALL, 2011; ISHIGURO *et al*, 2012, LEE *et al*, 2012). Uma vez estimulado, o pâncreas secreta grandes quantidades de suco pancreático em que a concentração de íons bicarbonato pode atingir 145 mEq/l, valor cinco vezes maior que a sua concentração no plasma, o que confere uma grande quantidade de álcali no suco pancreático, que serve para a neutralização do ácido clorídrico que alcança o duodeno após o esvaziamento do estômago (GUYTON; HALL, 2011).

Os mecanismos celulares da secreção da solução de íons bicarbonato (HCO_3^-) nos ductos pancreáticos são complexos e envolvem tanto a secreção de HCO_3^- , quanto à absorção de Cl^- . Além disso, nesse processo participam diversos canais iônicos, bombas de prótons e transportadores localizados nas membranas basolateral e apical (luminal) das células ductais (GUYTON; HALL, 2011; ISHIGURO *et al*, 2012; LEE *et al*, 2012). Essa tarefa impõem diversos critérios para que possa ser cumprida. Em primeiro lugar, há a necessidade de que o HCO_3^- concentre-se no citoplasma celular. Em segundo, uma vez secretado no espaço luminal é necessário que o HCO_3^- se concentre nesse local. Por fim, enquanto absorve Cl^- e secreta HCO_3^- , o ducto pancreático deve mediar a secreção de sais, necessária para a secreção copiosa de fluidos (LEE *et al* 2012).

Basicamente, o dióxido de carbono difunde-se para o interior das células ductais a partir do sangue e, sob a influência da enzima anidrase carbônica, combina-se com a água para formar ácido carbônico (H_2CO_3). Esse ácido dissocia-se, então, em H^+ e HCO_3^- . Os íons hidrogênio (H^+) formados, por sua vez, são trocados por íons Na^+ por meio de transporte ativo secundário na membrana basolateral (membrana sanguínea) da célula. Por outro lado, os íons bicarbonato (HCO_3^-) são transportados acopladamente com os íons Na^+ na membrana luminal para o lúmen do ducto (GUYTON; HALL, 2011; ISHIGURO *et al* 2012). Ainda, essa secreção de HCO_3^- para o lúmen envolve a troca deste por Cl^- , de forma a ocorrer a absorção de Cl^- . Simultaneamente, no entanto, o Cl^- é reciclado para o lúmen ductal através do CFTR, um canal de ânions regulado por AMPc, de forma que quando essa reciclagem é acelerada pela ativação do CFTR por AMPc, a troca de HCO_3^- por Cl^- ocorre mais rapidamente e a secreção de HCO_3^- aumenta (ISHIGURO *et al* 2012). Por fim, a secreção de Na^+ e HCO_3^- para o lúmen do ducto cria um gradiente de pressão osmótica, causando o fluxo de água para o interior do ducto pancreático, formando uma solução de bicarbonato quase isotônica (GUYTON; HALL, 2011).

19.6.2.2 REGULAÇÃO DA SECREÇÃO PANCREÁTICA

Assim como a secreção gástrica, a secreção pancreática também ocorre em três fases, cefálica, gástrica e intestinal, e os ácinos e ductos pancreáticos expressam receptores para uma variedade de hormônios e neurotransmissores que regulam tal secreção (GUYTON; HALL, 2011; LEE *et al* 2012). Basicamente, são três os estímulos importantes na regulação da secreção exócrina do pâncreas, a acetilcolina, a colecistocinina e a secretina (Guyton; Hall, 2011), os dois últimos sendo produzidos a distância e alcançando o pâncreas pela corrente sanguínea (Lee *et al.*, 2012). No entanto, além desses estímulos clássicos, um grande número de agentes humorais é liberado pelo pâncreas a fim de modular a sua função. A liberação de insulina pelas ilhotas de Langerhans, de somatostatina e de outros hormônios pépticos e agonistas parácrinos liberados pelas células acinares e ductais do pâncreas, tais como purinas, prostaglandinas e tripsina ativada, regulam a função das células ductais pancreáticas em estados fisiológicos e patológicos (LEE *et al* 2012). Ainda, a bombesina e o peptídeo intestinal vasoativo estimulam a secreção de íons bicarbonato, enquanto a substância P, a arginina vasopressina e o ATP, inibem a sua secreção (ISHIGURO *et al* 2012).

A acetilcolina e a colecistocinina estimulam principalmente as células acinares do pâncreas, levando a larga produção das enzimas digestivas pancreáticas e pequenas quantidades de água e eletrólitos, mas também podem estimular ou potencializar a secreção ductal. Em contrapartida, a secretina promove a secreção de grandes volumes de solução de bicarbonato de sódio pelo epitélio do ducto pancreático; no entanto, os estímulos da secreção pancreática agem simultaneamente, de forma que a secreção total é maior do que a soma causada por parte de cada um deles separadamente, havendo um sinergismo entre as vias de sinalização do AMPc (secreção ductal) e do Ca^{2+} (secreção acinar) (GUYTON; HALL, 2011; LEE *et al* 2012).

Durante a fase cefálica da secreção pancreática, quantidades moderadas de enzimas digestivas são secretadas nos ácinos pancreáticos, correspondendo a cerca 20% da secreção enzimática total após uma refeição. Tal fase é regulada pelos mesmos sinais nervosos que controlam a fase cefálica da secreção gástrica, causando a liberação de acetilcolina pelo nervo vago no pâncreas (GUYTON; HALL, 2011). Essa acetilcolina age em receptores muscarínicos tipo 1 e 3 (M1 e M3), sobretudo M3, nos ácinos, promovendo o aumento da concentração intracelular de íons Ca^{2+} . Os ductos pancreáticos, também exprimem tais receptores muscarínicos, de forma que a estimulação colinérgica além de promover a secreção enzimática, aumenta a secreção ductal estimulada pela secretina (LEE *et al* 2012).

A estimulação nervosa da secreção de enzimas pancreáticas prossegue durante a fase gástrica, contribuindo com 5 a 10% do total de enzimas pancreáticas secretadas após uma refeição; no entanto, tanto na fase cefálica como na gástrica,

pouco dessa secreção flui imediatamente através dos ductos pancreáticos para o duodeno, pois somente pequenas quantidades de água e eletrólitos (secreção líquida) são secretadas juntamente com as enzimas (GUYTON; HALL, 2011).

A fase intestinal da secreção pancreática inicia-se quando o quimo entra no intestino, uma vez que este estimula a liberação de colecistocinina e secretina pelas mucosas do duodeno e do jejuno (GUYTON; HALL, 2011). A colecistocinina é um polipeptídeo com 33 aminoácidos liberado pelas chamadas células I, na mucosa duodenal e jejunal, em decorrência de produtos da digestão parcial de proteínas, como proteoses e peptonas, e de ácidos graxos de cadeia longa no quimo que alcança o intestino. Ela chega ao pâncreas pela corrente sanguínea e provoca, principalmente, a secreção de enzimas digestivas pancreáticas pelas células acinares, apesar de poder pronunciar o efeito da secretina nas células ductais (GUYTON; HALL, 2011; CHANDRA; LIDDLE *et al* 2009; LEE *et al* 2012). O efeito da colecistocinina nos ácinos é semelhante ao efeito promovido pela estimulação vagal, sendo, entretanto, mais pronunciado, respondendo por cerca de 70 a 80% da secreção total das enzimas digestivas após uma refeição (GUYTON; HALL, 2011).

O mecanismo de ação da colecistocinina nas células acinares é controverso, mas sugere-se que ela atue por dois possíveis mecanismos. Primeiro, interação da colecistocinina aos seus receptores nos ácinos pancreáticos, com o consequente aumento dos níveis intracelulares de Ca^{2+} e exocitose das enzimas. Segundo, efeito indireto via estimulação vagal, devido à ligação da colecistocinina a receptores sensíveis à capsaicina do tipo C, presentes em fibras aferentes do nervo vago, o que resulta na liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas vagais eferentes (LEE *et al* 2012).

A secretina, em contrapartida, estimula o pâncreas a secretar grandes quantidades de líquido contendo elevadas concentrações de íons bicarbonato. Ela é um polipeptídeo com 27 aminoácidos, em sua forma inativa, a pró-secretina, nas chamadas células S no duodeno e jejuno. O pH intraduodenal inferior a 4,5, resultante da entrada do quimo ácido proveniente do estômago no intestino, promove a ativação e liberação da secretina da mucosa duodenal para o sangue (GUYTON; HALL, 2011; LEE *et al* 2012). A sua liberação aumenta bastante quando o pH cai para 3,0, levando à secreção abundante de suco pancreático com grande quantidades de bicarbonato de sódio, o que é de enorme importância para a proteção da mucosa intestinal, pois a neutralização do ácido gástrico é essencial para evitar o desenvolvimento de úlceras duodenais. Essa neutralização ocorre pela reação entre o ácido clorídrico (HCl) com o bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$), com consequente formação de cloreto de sódio (NaCl) e ácido carbônico (H_2CO_3), o qual se dissocia imediatamente em dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O). O dióxido de carbono é transferido, então, para o sangue e expirado pelos pulmões, deixando uma solução neutra de NaCl no duodeno (GUYTON; HALL, 2011).

19.7 FÍGADO E SECREÇÃO BILIAR

O fígado é o maior órgão do corpo e possui uma habilidade única em modificar seu volume dependendo do estado fisiológico do indivíduo (YOKOYAMA *et al* 2007). É responsável por várias funções vitais e pela manutenção da homeostasia corporal, como regulação do metabolismo de diversos nutrientes, papel imunológico, síntese proteica e de outras moléculas, armazenamento de vitaminas e ferro, degradação hormonal e a inativação e excreção de fármacos e toxinas (CORREA; NATHANSON, 2007). Por outro lado, alguns fatores podem afetar negativamente a capacidade de autorregeneração hepática, tais como diabetes, má nutrição, etilismo, obstruções biliares, infecções virais, idade e gênero do indivíduo (YOKOYAMA *et al* 2007).

O fígado compreende um sistema de captação e exportações da bile e de seus compostos (TRAUNER *et al* 2005), sendo a secreção biliar uma das principais funções desempenhadas por este órgão, representando sua função exócrina (CORREA; NATHANSON, 2007). A secreção biliar serve, portanto, como uma importante via excretora para diversos endo e xenobióticos, tais como a bilirrubina, produtos lipídicos bacterianos (endotoxinas) e diversos mediadores inflamatórios (ARRESE; TRAUNER, 2003; RESHETNYAK, 2015). Além disso, a bile é responsável pela homeostase do metabolismo lipídico, em particular o metabolismo do colesterol, e é essencial para absorção de lipídios no lúmen intestinal (ARRESE; TRAUNER, 2003; RESHETNYAK, 2015).

A bile, em sua constituição, possui quase todos os compostos do organismo: proteínas, principalmente globulinas; lipídios, como o colesterol e fosfolipídios (lectinas); carboidratos, com pequenas quantidades de diglicerídeos; sais minerais, similar ao conteúdo eletrolítico do plasma; e vitaminas (RESHETNYAK, 2015). Dentre esses constituintes, as substâncias mais abundantemente secretadas na bile são os sais biliares (67%), fosfolipídios (22%), proteínas (4,5%), colesterol (4%) e bilirrubina (0,3%) (RESHETNYAK, 2015).

A bile, com grande quantidade de sais biliares e colesterol, é inicialmente secretada pelos hepatócitos nos canalículos biliares, os quais desembocam nos ductos biliares terminais, onde uma secreção hepática aquosa de íons sódio e bicarbonato é acrescentada à bile, pelos colangiócitos (TRAUNER *et al.*, 2005; RESHETNYAK, 2015).

O processo de secreção da bile pelos hepatócitos é dependente de ATP, isto é, os componentes da bile são secretados por transporte ativo, seguido pelo movimento passivo de água (ARRESE; TRAUNER, 2003; TRAUNER *et al.*, 2005). Além disso, a secreção biliar depende da polarização dos hepatócitos, que consiste em um domínio basocelular voltado para a circulação e um domínio apical que forma o canalículo biliar, ambos contendo diferentes proteínas de transporte na membra-

na, importantes para a formação e secreção da bile (ARRESE; TRAUNER, 2003; RESHETNYAK, 2015). De forma semelhante aos hepatócitos, os colangiócitos também possuem transportadores de membrana essenciais à formação da secreção biliar (ARRESE; TRAUNER, 2003).

Através dos ductos biliares terminais, a secreção biliar flui até o ducto biliar comum, de onde alcança diretamente o intestino. Continuamente a bile é secretada pelas células hepáticas, entretanto a maior parte é armazenada na vesícula biliar até que ele seja necessária no duodeno. Embora a água e a maioria dos eletrólitos sejam continuamente absorvidos pela mucosa da vesícula biliar, concentrando a bile, outros componentes como sais biliares, colesterol, lectina e a bilirrubina, não são reabsorvidos (GUYTON; HALL, 2011).

A maioria dos compostos biliares secretados, tais como ácidos biliares, bilirrubina e colesterol, é alvo de intensa circulação entero-hepática, ou seja, são reabsorvidos no intestino delgado, alcançam o fígado e são secretados novamente na bile. Tal processo pode ocorrer repetidas vezes até serem excretados nas fezes. Além disso, os compostos biliares também podem ser reabsorvidos pelos colangiócitos no epitélio ductal, retornando para os hepatócitos, bem como reabsorvidos no túbulo renal proximal, também retornando aos hepatócitos, impedindo a excreção de ácidos biliares na urina (TRAUNER *et al.*, 2005).

Quando o alimento começa a ser digerido na porção superior do trato gastro-intestinal a vesícula biliar começa a se esvaziar, principalmente quando alimentos gordurosos chegam ao duodeno, aproximadamente 30 minutos após a refeição. A vesícula esvazia, pois sua parede que é constituída de músculo liso apresenta contrações rítmicas, entretanto para o seu esvaziamento, ocorre o relaxamento do esfíncter de Oddi que se localiza na entrada do ducto biliar comum ao duodeno (GUYTON; HALL, 2011).

Alimentos gordurosos na mucosa duodenal constituem os principais responsáveis pelo estímulo de colecistocinina na corrente sanguínea. O hormônio colecistocinina é o estímulo mais potente para o esvaziamento da vesícula, enquanto que o sistema nervoso entérico e vagal são estímulos mais fracos. O hormônio secretina também aumenta a secreção da bile, mas geralmente algumas horas após a refeição (GUYTON; HALL, 2011).

19.7.1 BILIRRUBINA

A bilirrubina não conjugada é um pigmento tetrapirrol formado pelo catabolismo de hemoglobina (Ostrow, 1986), produzida no sistema reticuloendotelial do baço, fígado e medula óssea, predominantemente a partir da degradação do heme, ou seja, da destruição de eritrócitos. Embora citocromos e mioglobina contribuam com uma pequena quantidade (Butcher, 2003), a bilirrubina se torna

cl clinicamente importante quando os processos de excreção hepática estão comprometidos (Ostrow, 1986).

A coloração da hemoglobina é vermelha e sua estrutura é cíclica. Através de um sistema enzimático oxidante sua estrutura é transformada em linear originando a biliverdina que possui coloração verde. A biliverdina por sua vez é reduzida à bilirrubina, a qual possui coloração amarelada (Chowdhury *et al.*, 2007; Kuntz; Kuntz, 2006b; Guyton; Hall, 2011).

A conversão de bilirrubina não conjugada a diglicuronídeo ou monoglucuronídeo de bilirrubina, através de esterificação de ambos ou de um dos grupos carboxil do ácido propiônico, é um processo crítico para excreção de bilirrubina (Chowdhury *et al.*, 2007), pois a mesma é insolúvel em água e difundida através de membranas. A solubilização da bilirrubina não conjugada ocorre através de fortes ligações com a albumina e na bile, pelo estabelecimento de interações fracas com os sais biliares, micelas mistas e vesículas lipídicas. Por isso, a excreção renal da bilirrubina não conjugada é limitada, devido à ligação com a albumina, razão pela qual é eliminada, sobretudo pelo fígado (Butcher, 2003; Brites; Tiribelli, 2001). Assim, para que haja uma excreção da bilirrubina pela bile é indispensável a sua biotransformação em conjugadas.

Após a clivagem de albumina, a bilirrubina é conjugada com glicuronídeo, utilizando a enzima UDP glicuronil-transferase no retículo endoplasmático do hepatócito. A bilirrubina conjugada é solúvel em água e é excretada ativamente através da membrana canalicular em canalículo biliar, usando uma bomba dependente de ATP. A maioria é, então, excretado nas fezes, mas algumas desconjugações ocorrem no intestino e uma pequena quantidade deste urobilinogênio é reabsorvido e excretado na urina (Butcher, 2003). A bilirrubina é um dos vários substratos endógenos e exógenos, cuja conjugação com ácido glicurônico é mediada por uma ou mais isoformas de uridinadifosfato glicuronosiltransferases (UGTs). As UGTs são enzimas que catalisam a transferência do radical ácido glicurônico de UDP-glicurônico para os substratos agliconas, formando produtos polares e, geralmente, menos bioreativos (Chowdhury *et al.*, 2007).

As causas mais comuns de icterícia envolvem um defeito no metabolismo da bilirrubina ou sua excreção. No entanto, o aumento da renovação das células vermelhas, como na hemólise, pode saturar o sistema responsável pela eliminação da bilirrubina, resultando em icterícia (Butcher, 2003). Na icterícia, a pele fica amarelada devido o acúmulo de bilirrubina no plasma (Guyton; Hall, 2011).

19.7.2 SAIS BILIARES

Os sais biliares, principais constituintes da bile, são sintetizados no fígado a partir do colesterol, constituindo-se como a principal via de catabolismo desse composto nos seres humanos (Chiang *et al.*, 2009; Reshetnyak, 2015). O coleste-

rol é primeiramente convertido em ácido cólico ou ácido quenodesoxicólico, os quais se combina principalmente com a glicina ou taurina para formar os ácidos biliares glico e tauroconjugados, respectivamente. Os sais desses ácidos são, então, secretados na bile (Reshetnyak, 2015). A característica anfipática dos sais biliares fornece à bile importante função no metabolismo e absorção de lipídios no intestino delgado, uma vez que essas moléculas servem como detergentes fisiológicos, emulsificando as gorduras (Chiang *et al.*, 2009; Kroll, 2012). A absorção e o transporte de nutrientes e vitaminas no intestino também são facilitados pelos sais biliares (Chiang *et al.*, 2009). Os ácidos biliares funcionam, ainda, como moléculas de sinalização e agentes inflamatórios, ativando receptores nucleares e vias de sinalização celular que regulam o metabolismo de glicose, de lipídeos e o metabolismo energético (Chiang, 2009; Kroll, 2012).

A síntese dos ácidos biliares pode ocorrer por uma via clássica, neutra, ou uma via alternativa, ácida (Reshetnyak, 2015). Ambas consistem em conversões enzimáticas sucessivas, onde o processo é iniciado classicamente pela enzima colesterol-7 α -hidroxilase, seguido pela oxidação dos intermediários formados pela ação dessa enzima, no retículo endoplasmático liso, e pelo encurtamento da cadeia lateral nas mitocôndrias. Os produtos formados por esses passos são chamados de ácidos biliares primários e o fígado é o único órgão que tem as 14 enzimas necessárias para a síntese dos dois principais ácidos biliares primários encontrados em humanos, o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico. O passo terminal da síntese dos ácidos biliares envolve a conjugação dos mesmos com aminoácidos, geralmente a glicina ou a taurina, o que diminui a sua toxicidade e aumenta a sua anfipaticidade e solubilidade, o que os torna impermeáveis à membrana celular e beneficia a secreção desses sais na bile (Russel, 2003; Reshetnyak, 2015). A partir dos ácidos primários, os ácidos biliares secundários (litocólico e deoxicólico) são formados, o que resulta na atividade de micro-organismos anaeróbios intestinais no íleo, ceco e cólon. Os ácidos biliares secundários tornam-se parcialmente absorvidos no intestino e, após reconjugação com glicina ou taurina no fígado, são excretados para o canalículo. A bile contém, portanto, uma mistura de ácidos biliares primários e secundários (Kuntz; Kuntz, 2006c). Os ácidos biliares terciários (sulfolitocólico e ursodesoxicólico) são formados no fígado e intestino, e são derivados a partir dos ácidos biliares secundários que passam pela circulação ênterohepática, formando uma nova estrutura química (Kuntz; Kuntz, 2006c). A síntese de ácido biliar e fluxo biliar diminui acentuadamente durante o envelhecimento (Bertolotti *et al.*, 2007) e que os ácidos biliares e seus receptores são alvos terapêuticos para o desenvolvimento de drogas no tratamento de doenças esteatohepáticas e colestáticas, diabetes, obesidade e síndrome metabólica (Chiang, 2009).

Após cada refeição, a vesícula biliar libera o conteúdo de sais biliares no intestino, onde se misturam com quimo proveniente do estômago e participam do processo de metabolismo e absorção das gorduras (Reshetnyak, 2015). Aproximadamente 95% desses ácidos biliares são reabsorvidos e retornam ao fígado através da circulação portal, enquanto que os não reabsorvidos são excretados nas fezes (Guyton; Hall, 2011). Na porção intestinal da circulação ênterohepática, os ácidos biliares são reabsorvidos tanto por processo passivo como por processo ativo, este limitado ao íleo e responsável pela maior reabsorção dos ácidos biliares por meio do transportador de ácido biliar dependente de sódio (ASBT) (Reshetnyak, 2015; Kullak-Ublick; Stieger; Meier, 2004). O passo final da circulação ênterohepática é a captação dos ácidos biliares presentes na circulação porta, que estão associados à albumina ou a lipoproteínas de baixa densidade (HDL), pelos hepatócitos. Essa captação é mediada por um sistema de transporte de membrana específico, que compreende polipeptídeos e glicoproteínas com fortes afinidades para os ácidos biliares, tais como o polipeptídeo co-transportador sódio-dependente de tauricolato (NTCP). Além disso, os hepatócitos contêm outras proteínas transportadores independentes de sódio, incluindo os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs) (Reshetnyak, 2015; Kullak-Ublick; Stieger; Meier, 2004).

19.8 INTESTINOS E SECREÇÕES ENTÉRICAS

O intestino consiste em um longo órgão de absorção, cujo epitélio é constituído por vilosidades, dentre as quais, encontram-se as criptas de Lieberkühn. Tais epitélios, tanto de criptas como de vilos, são formados por células caliciformes, responsáveis pela secreção de muco que lubrifica e protege as superfícies intestinais, e também pelos enterócitos que, nas criptas, secretam grandes quantidades de água e eletrólitos, enquanto que nas vilosidades adjacentes, absorvem água, eletrólitos e produtos finais da digestão. Em geral, o epitélio intestinal separa toxinas e antígenos bacterianos, altamente concentrados no lúmen intestinal, dos tecidos linfoides associados ao trato intestinal (Kagnoff & Eckmann, 1997), enquanto extremamente importante no processo digestivo. Dessa maneira, tal superfície representa uma importante barreira entre os agentes deletérios presentes no lúmen e o organismo (Sturm *et al.*, 1999). Além disso, o intestino é preparado para a eliminação de certos ácidos orgânicos, bases e compostos neutros, de acordo com a sua afinidade, para os sistemas de transporte intestinal (Wagner *et al.*, 2001).

O duodeno é um segmento principal do trato gastrointestinal (TGI) devido ao seu posicionamento estratégico entre o piloro e ducto pancreático. A mucosa duodenal está exposta a produtos químicos endógenos e exógenos, incluindo ácidos, CO₂, ácidos biliares e nutrientes. As respostas fisiológicas, tais como a

secreção, a digestão, a absorção e a motilidade dependem da atuação de sensores químicos presentes na mucosa (Yasutada; Jonathan, 2011).

Os intestinos delgado e grosso são protegidos por muco, constituído principalmente por mucina MUC2, entretanto, as propriedades do muco nestes dois locais são distintas. O muco ileal tem apenas uma camada, não está aderido ao epitélio e é permeável a bactérias, diferente do muco no intestino grosso (Johanson *et al.*, 2013).

As secreções intestinais resultam predominante da secreção ativa dos íons cloreto nas criptas e bicarbonato. A secreção destes íons gera uma diferença de potencial elétrico que se constitui na força para a secreção de íons sódio. A secreção dos eletrólitos causa fluxo osmótico de água. Tais processos secretores quais estão sob controle de vários mediadores intracelulares como adenosina monofosfato cíclico (AMPC), guanidina monofosfato cíclico (GMPc), cálcio, calmodulina, e metabólitos de fosfatidilinositol. As respostas secretoras dependentes de AMPC são prolongadas, enquanto as dependentes de cálcio são transitórias e de menor magnitude (Banks; Farthing, 2002).

A produção dessas secreções é importante para o processamento do quimo, o qual será o substrato para a digestão e absorção. Os estímulos osmóticos e neurais desencadeiam a liberação hormonal, promovendo uma absorção normal, em que macromoléculas são progressivamente hidrolisadas. Impulsos aferentes vagais mediados por 5-hidroxitriptamina, peptídeo intestinal vasoativo e substância P são os principais agentes da estimulação secretória (Wapnir; Teichberg, 2002).

19.8.1 INTESTINO DELGADO

A digestão enzimática ocorre dentro do intestino delgado, enquanto a desagregação mecânica ocorre no estômago. A fim de aumentar a área da superfície do intestino delgado, e ter uma maior absorção, o epitélio intestinal é dividido em centenas de milhares de projeções digitiformes, vilosidades, para dentro do lúmen (Mazzucchelli; Maurrey, 2003).

No início da submucosa duodenal existe um grande número de glândulas denominadas *glândulas de Brunner*, que secretam um fluido alcalino composto de Mucina (Muc-6) que protege o epitélio duodenal por contrabalancearem o ácido produzido no estômago (Costa-Pinho *et al.*, 2011). Estímulos táteis e vagais, além de hormônios gastrointestinais como a secretina podem aumentar a produção deste muco alcalino. Ainda, esta secreção contém grande quantidade de íons bicarbonato, que se somam aos íons bicarbonatos da secreção pancreática e da bile, auxiliando na neutralização do pH do quimo. A inibição desta glândula ocorre por estimulação simpática, portanto, sugere-se que tal estimulação em pessoas tensas seja responsável pelo aparecimento de úlceras pépticas, haja vista uma desproteção do bulbo duodenal (Guyton; Hall, 2011).

A lâmina própria, rica em células linfóides, forma a parte central de cada uma das vilosidades, onde estão presentes numerosas criptas de Lieberkuhn (Krause, 2000). Estas são formadas por dois tipos de células epiteliais, as células caliciformes que secretam muco para proteger e lubrificar as superfícies intestinais e também os enterócitos, células que nas criptas secretam água e eletrólitos, e nas vilosidades, reabsorvem água, eletrólitos e produtos finais da digestão (Guyton; Hall, 2011). Logo após as secreções, ocorre a reabsorção nas vilosidades. É esta circulação de secreção e reabsorção que proporciona um meio aquoso para a reabsorção de substâncias que entram em contato com as vilosidades intestinais (Guyton; Hall, 2011). Assim, a principal função do intestino delgado é a digestão e absorção de nutrientes. Nesse processo, o papel da motilidade intestinal consiste em promover um contato entre os produtos alimentares e as enzimas digestivas, contribuindo para absorção pelas células presentes ao longo do intestino (Freeman; Thomson, 2005).

Mensageiros químicos também podem regular as ações e o controle do trato gastrointestinal (Rodrigues; Fonseca; Neves, 2005). Dentre estes incluem a colecistocinina (CCK) e secretina. Estes mediadores são liberados endogenamente pelo estômago e intestino. As ações fisiológicas da CCK consistem na estimulação da secreção pancreática, contração da vesícula biliar, regulamento do esvaziamento gástrico, indução da saciedade. Portanto, CCK regula a ingestão, digestão e absorção de nutrientes (Liddle, 1997). A secretina, por sua vez, tem sido identificada como hormônio regulador da secreção exócrina de fluido e bicarbonato, secreção gástrica ácida e motilidade gástrica (William; Ta-Min, 2003).

As enzimas secretadas no intestino delgado são sacarase, maltase, isomaltase e lactase para a dissolução de dissacarídeos em monossacarídeos, produto final da digestão dos carboidratos. Peptidases são responsáveis pela digestão final das proteínas em pequenos aminoácidos, e lipases, pela a degradação final de gorduras (Guyton; Hall, 2011).

19.8.2 INTESTINO GROSSO

A função do intestino grosso consiste na absorção da água dos nutrientes ingeridos após a sua passagem através do intestino delgado. O intestino grosso é também responsável por ajudar a manter o equilíbrio de sódio e outros minerais no organismo. Seu epitélio é constituído de três tipos de células: caliciformes produtoras de muco, enterendócrinas e colunares, que também são referidos como colonócitos (Worrell *et al.*, 2003).

O intestino grosso, assim como o intestino delgado, secreta grande quantidade de muco, desde a válvula ileocecal até o ânus. Entretanto, diferente do intestino delgado, o intestino grosso não possui vilosidades, apenas e muitas glândulas de Lieberkühn. O muco do intestino grosso protege a parede intestinal contra esco-

riações, além de proporcionar um meio aderente para manter as substâncias fecais úmidas. Além disso, protege a parede intestinal da atividade bacteriana local (Guyton; Hall, 2011). No cólon transverso, a secreção de muco é mais abundante ainda. O muco do cólon é formado por 2 camadas. Uma delas é formada por células caliciformes secretoras e possui uma morfologia estratificada, permanecendo ligada ao epitélio e sendo convertida em externa (Johansson *et al.*, 2011)

A regulação homeostática da função do cólon é principalmente dirigida para a inibição da via de absorção ou a estimulação da via secretora. A regulação da secreção ocorre através de mecanismos parácrinos, endócrinos, autócrinos e neuroendócrinos. Embora um grande número de agentes terem demonstrado influenciar a secreção de Cl^- e K^+ , a maioria destes o fazem por efeitos sobre o AMPc intracelular, GMPc, Ca^{2+} ou PKC. (Worrell *et al.*, 2003)

Os dois agonistas fisiológicos mais importantes são acetilcolina (ACh) e polipeptídeo intestinal vasoactivo (VIP), o que leva a um aumento intracelular de Ca^{2+} e AMPc, respectivamente (Worrell *et al.*, 2003).

Em contraste com os processos de absorção, os processos secretórios são mais regulados. Perturbações patológicas do equilíbrio entre a absorção e processos secretórios geralmente envolvem um aumento na secreção e, assim, a diarreia (Worrell *et al.*, 2003).

19.9 A INTERFERÊNCIA DE FÁRMACOS NAS SECREÇÕES SALIVARES E GASTRINTESTINAIS

A influência dos fármacos nas secreções salivares e gastrintestinais relaciona-se aos seus efeitos terapêuticos ou adversos. Por exemplo, em casos de úlceras pépticas, refluxo gastroesofágico e lesões causadas por anti-inflamatórios não-esteroidais podem ser utilizados fármacos que neutralizam ou inibam a secreção de ácido gástrico, promovendo uma melhoria nos sintomas e no quadro patológico das doenças. Entretanto, alguns medicamentos também podem contribuir para o aparecimento de reações adversas, que podem envolver qualquer sistema de órgãos do corpo, incluindo as secreções salivares, induzindo a xerostomia, hipersalivação e sialolitíase (Vinayak *et al.*, 2013).

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, um sintoma que pode ou não ser acompanhado de hiposalivação, uma diminuição do fluxo salivar (Napeñas; Brennan; Fox, 2009). Em contrapartida, a hipersalivação consiste na produção excessiva de saliva (Lakraj; Mohimi; Jabbari, 2013). Por sua vez, a sialolitíase é definida como a formação ou a presença de cálculos nas glândulas salivares (Andretta *et al.*, 2005).

Entre os fármacos que reduzem a acidez intragástrica, destacam-se os antiácidos, antagonistas dos receptores H_2 , inibidores da bomba de prótons e antago-

nistas muscarínicos. Os antiácidos, tais como bicarbonato de sódio, bicarbonato de cálcio, hidróxido de magnésico e hidróxido de alumínio, consistem em bases fracas que neutralizam o meio ácido do estômago, formando sal e água. Apesar do seu principal mecanismo seja a diminuição da acidez, essas preparações também aumentam a produção de prostaglandinas, as quais protegem a mucosa gástrica (Plevry, 2009; Katzung; Masters; Trevor, 2014).

Quanto aos antagonistas dos receptores H_2 , como a cimetidina, sabe-se que estes exibem inibição competitiva nos receptores H_2 das células parietais e reduzem a secreção ácida estimulada pela histamina e pela gastrina. Consequentemente, também há a supressão da secreção de pepsina (Rang *et al.*, 2012; Katzung; Masters; Trevor, 2014). Os inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, consistem em pró-fármacos inativos que inibem a secreção tanto em jejum quanto estimulada, uma vez que atuam na via final desse processo, a bomba de prótons. Estes fármacos se ligam covalentemente com o grupo sulfidril de cisteína localizado no domínio extracelular de H^+/K^+ -ATPase, sendo esta associação essencial para a inibição irreversível da bomba de prótons (Rang *et al.*, 2012; Plevry, 2009). Antagonistas muscarínicos são utilizados raramente na redução da secreção gástrica, uma vez que provocam efeitos adversos, como xerostomia e midríase. Possuem um mecanismo de ação associado à redução dos efeitos da acetilcolina, liberada por um estímulo vagal, nos receptores muscarínicos. Pirenzepina, um antagonista seletivo do receptor M_1 , pode reduzir a secreção ácida cerca de 40%. Acredita-se que este fármaco previna a estimulação vagal pós-sináptica nas células parietais (Plevry, 2009) (Figura 19.5).

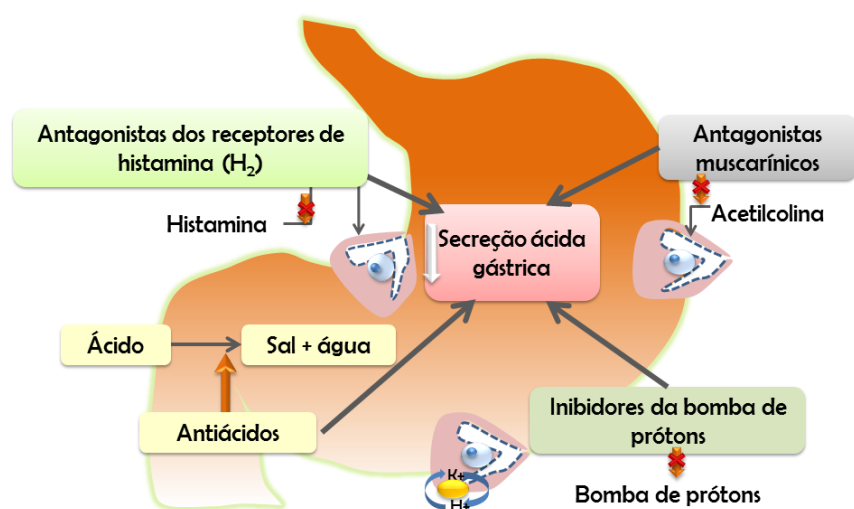


Figura 19.5 – Mecanismo de ação dos fármacos que reduzem a secreção gástrica.

A respeito das secreções salivares, sabe-se que estas são produzidas por glândulas controladas pelo sistema nervoso autônomo e afetadas por uma variedade de fármacos, induzindo xerostomia ou hipersalivação. No que concerne à xerostomia, esta consiste em um sintoma oral desconfortante e potencialmente prejudicial, geralmente provocada por uma diminuição da taxa de secreção de saliva pela hipofunção da glândula salivar. Possui etiologia relacionada aos hábitos, como tabagismo e alcoolismo, além de uma ampla variedade de fármacos, os quais aumentam a suscetibilidade da condição (Sreebny; Schwartz, 1997). Cerca de 70% dos adultos que estão sendo submetidos a tratamentos farmacológicos podem desenvolver a xerostomia como efeito adverso (Ciancio, 2004). Dentre estes, destacam-se os indivíduos que tomam antidepressivos tricíclicos, anticolinérgicos, α - e β -bloqueadores, diuréticos, antipsicóticos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos (Scully, 2003; Miranda-Rius *et al.*, 2015).

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) exercem seus efeitos através de mecanismos noradrenérgicos, histamínicos e colinérgicos, culminando no aparecimento de xerostomia ao bloquear os receptores muscarínicos M3. Choi *et al.* (2006) observaram que a desipramina inibe diretamente a bomba de Na^+/H^+ , a qual é importante para a secreção salivar na glândula submandibular em humanos. Ao utilizar glândulas parótidas de ratos, Silva *et al.* (2009) revelaram que a fluoxetina e venlafaxina reduziu o fluxo salivar estimular e aumentou o volume celular, resultando em hipertrofia glandular com fluoxetina e em ação anticolinérgica mais pronunciada quando administrada por 60 dias.

Agentes antimuscarínicos podem atuar em algumas condições sistêmicas, como incontinência urinária e bexiga hiperativa. Entretanto, a maioria desses fármacos não possui seletividade para os receptores, induzindo o aparecimento de efeitos adversos, como a xerostomia (Scully, 2003). Quanto aos antagonistas adrenérgicos relacionados também aos problemas urinários, destacam-se os antagonistas seletivos para α_1 , como prazosina, silosina, tansulosina. Esses fármacos, além de promoverem o relaxamento das células musculares da próstata e uretra, agem em receptores pós-sinápticos α_1 presentes em glândulas salivares, causando a xerostomia (Scully, 2003; Rang *et al.*, 2012). De fato, Ynai-Inamura *et al.* (2012) mostraram que a tansulosina inibiu a secreção salivar, induzida por fenilefrina, de maneira dose-dependente.

Os diuréticos de alça e os poupadores de potássio se destacam na indução da xerostomia, visto que seus mecanismos de ação incluem a maior excreção de eletrólitos como Na^+ , Cl^- e K^+ , os quais participam do processo da produção salivar (Nederfors; Nauntofte; Twetman, 2004).

O tratamento ao longo prazo com antipsicóticos, como fenotiazinas, são comumente associados com a xerostomia, uma vez que interferem nos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e histamínico (Rang *et al.*, 2012).

Classicamente, os anti-histamínicos são utilizados em reações alérgicas menores ou sintomas da gripe. Atuam na inibição dos receptores de histamina H1 e podem causar xerostomia, por mecanismos ainda não totalmente elucidados. No entanto, sugere-se que os receptores histaminérgicos estão envolvidos na sinalização de cálcio funcional das glândulas salivares humanas (Kim *et al.*, 2009). Atualmente, a explicação mais aceita está relacionada ao efeito antimuscarínico do anti-histamínico (Liu *et al.*, 2006).

Os anti-hipertensivos, como os diuréticos, beta-bloqueadores, agonistas α_2 e bloqueadores dos canais de cálcio, também podem estar relacionados à xerostomia. Prasanthi, Kannan, Patil (2014) revelaram que pacientes utilizando diuréticos obtiveram uma diminuição da taxa de fluido salivar, pH, capacidade de tamponamento e concentração de Na^+ e Cl^- . Esses dados estão relacionados ao fato dos diuréticos bloquearem o sistema de co-transporte de eletrólitos. Tanna *et al.* (2010) demonstraram que a xerostomia consistiu em um efeito adverso presente em pacientes utilizando agonista α_2 . Em relação aos beta-bloqueadores, Croog *et al.* (1994) observaram que pacientes utilizando atenolol também tiveram sintomas de xerostomia. Quanto aos bloqueadores dos canais de cálcio, como nifedipina, diltiazem e verapamil, Hattori, Wang (2007) demonstraram que os canais de cálcio estão envolvidos na secreção salivar. Assim, esses fármacos bloqueiam esses canais e inibem a secreção de água destilada, culminando na diminuição da produção de saliva.

Exemplos de classes farmacológicas que podem estar envolvidas na redução da secreção salivar estão listadas na **Tabela 19.1**.

O aumento da secreção salivar (hipersalivação) ocorre por efeitos colinérgicos de fármacos que podem atuar no sistema parassimpático, ligando-se diretamente aos receptores ou agindo em inibidores da colinesterase (Vinayak *et al.*, 2013). Agonistas muscarínicos diretos, como pilocarpina, arecolina, betanecol podem aumentar o tônus colinérgicos e induzir sialorreia (Freudenreich, 2005; Gorsky *et al.*, 2004).

Os psicóticos de primeira geração, como haloperidol e flufenazina, e os de segunda geração, como clozapina, risperidona e reserpina, podem promover hipersalivação pelo bloqueio de receptores adrenérgicos α_2 ou diminuição de norepinephrina ou o antagonismo direto dos receptores muscarínicos M3 e M4 (Miranda-Rius *et al.*, 2015). As classes farmacológicas que estão relacionadas ao aparecimento da hipersalivação estão listadas na **Tabela 19.1**.

Tabela 19.1 – Fármacos relacionados à xerostomia e à hipersalivação

Classes farmacológicas	Fármacos	Efeito farmacológico
Antidepressivos	Amitriptilina	Xerostomia
Anticolinérgicos	Atropina, Pirenzepina	Xerostomia
α-bloqueadores	Tansulozina, Prazosina	Xerostomia
Antipsicóticos	Fenotiazina	Xerostomia
Diuréticos	Furosemida	Xerostomia
Anti-hipertensivos	Atenolol, nifedipina	Xerostomia
Broncodilatadores	Tiotrópio	Xerostomia
Relaxantes musculares	Tizanidina	Xerostomia
Benzodiazepínicos, hipnóticos, opioides e drogas de abuso	Morfina, diazepam	Xerostomia
Inibidores da bomba de prótons	Omeprazol	Xerostomia
Agonistas muscarínicos	Pilocarpina, betanecol	Hipersalivação
Anticolinesterásicos	Fisostigminina	Hipersalivação

Fontes: Scully, 2003; Scully; Bagan-Sebastian, 2004.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRETTA, M.; TREGNAGHI, A.; PROSENIKLIEV, V.; STAFFIERI, A. Current opinions in sialolithiasis diagnosis and treatment. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 25: 145-149, 2005.
- ARRESE, M.; TRAUNER, M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis. *Trends Mol. Med.* 9: 558-564.
- BANKS, M. R.; FARTHING, M. J. Fluid and electrolyte transport in the small intestine. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 18(2): 176-181, 2002.
- BERTOLOTI, M.; GABBI, C.; ANZIVINO, C.; CRESTANI, M.; MITRO, N.; *ET AL.* Age-related changes in bile acid synthesis and hepatic nuclear receptor expression. *Eur. J. Clin. Invest.* 37: 501-508, 2007.

- BRITES, D.; TIRIBELLI, C. Metabolismo das bilirrubinas. Mecanismos celulares da secreção biliar. Patogenia da icterícia e da colestase. In: GAYOTTO, L. C.; AVANCINI, V. (eds.). **Doenças do Fígado e das Vias Biliares**. São Paulo: Atheneu, 2001.
- BUTCHER, G. P. Jaundice and Liver Disease. In: **Gastroenterology**. Churchill Livingstone, 2003.
- CATALÁN, M. A.; NAKAMOTO, T.; MELVIN, J. E. The salivary gland fluid secretion mechanism. **The Journal of Medical Investigation**. 56: 192-196, 2009.
- CHANDRA, R.; LIDDLE, R. A. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 25(5): 441-446, 2009.
- CHANDRA, R.; LIDDLE, R. A. Recent advances in the regulation of pancreatic secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 30(5): 490-494, 2014.
- CHIANG, J. Y. L. Bile acids: regulation of synthesis. **J. Lipid. Res**. 50(10): 1955-1966, 2009.
- CHOI, S. Y.; LI, J.; JO, S. H.; LEE, S. J.; OH, S. B.; KIM J. S.; LEE, J. H.; PARK, K. Desipramine inhibits Na⁺/H⁺ exchanger in human submandibular cells. **J. Dent. Res**. 85(9): 839-843, 2006.
- CHOI, E.; ROLAND, J. T.; BARLOW, B. J.; O'NEAL, R.; RICH, A. E.; NAM, K. T.; SHI, C.; GOLDENRING, J. R. Cell lineage distribution atlas of the human stomach reveals heterogeneous gland populations in the gastric antrum. **Gut**. 63(11): 1711-1720, 2014.
- CHOWDHURY-R, N.; LU, Y.; CHOWDHURY-R, J. Functions of the liver. In: RODÉS, J.; BENHAMOU, J. P.; BIEL, A.; REICHEN, J.; RIZZETTO, M. **Textbook of hepatology**. Principles from Basic Science to Clinical Practice. Blackwell Publishing, 2007.
- CHU, S.; SCUBERT, M. L. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 28(6): 587-593, 2012.
- CIANCIO, S. G. Medication's impact on oral health. **J. Am. Dent. Assoc**. 135(10): 1440-1448, 2004.
- CLOUSE, R. E.; DIAMANT, N. E. Motor Function of the Esophagus. In: **Physiology of the Gastrointestinal Tract**. Elsevier, 2006.

- CORREA, P. R. A. V.; NATHANSON M. H. Functions of the liver. In: RODÉS J; BENHAMOU J-P; BIEL A; REICHEN J; RIZZETTO M. **Textbook of hepatology**. Principles from Basic Science to Clinical Practice. Blackwell Publishing, 2007.
- COSTA PINHO, A.; PINTO-DE-SOUSA, J.; BAPTISTA, M. *ET AL.* Brunner's gland hyperplasia: na usual cause of hemorrhagic shock. **J. Surg. Case Rep.** 2011: 1-2, 2011.
- CROOG, S. H.; ELIAS, M. F.; COLTON, T.; BAUME, R. M.; LEIBLUM, S. R. Effects of Antihypertensive Medications on Quality of Life in Elderly Hypertensive Women. **American Journal of Hypertension.** 7(4): 329-339, 1994.
- DODDSA, M. W. J.; JOHNSONB, D. A.; CHIH-KO, Y. Health benefits of saliva: a review. **Journal of Dentistry.** 33: 223-233, 2005.
- DING, X. K.; HAKANSON, R. Evaluation of the specificity and potency of a series of cholecystokinin-B/gastrin receptor antagonists in vivo. **Pharmacol. Toxicol.** 79(3): 124-130, 1996.
- FREEMAN, H. J.; THOMSON, A. B. R. The Small Intestine. In: THOMSON, A. B. R.; SCHAFFER, E. A. (eds.). **First principles of gastroenterology**. Janssen-Ortho, 2005.
- FREUDENREICH, O. **Review Drug-induced sialorrhea.** 41(6): 411-418, 2005.
- FRY, C. Secretions of the salivary glands and stomach. **Surgery.** 27(12): 503-506, 2009.
- GAVAGHAN, M. Anatomy and Physiology of the Esophagus. **AORN Journal.** 69(2), 1999.
- GORSKY, M.; EPSTEIN, J. B.; PARRY, J.; EPSTEIN, M. S.; LE, N. D.; SILVERMAN, S. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** 97(2): 190-195, 2004.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Funções secretoras do trato alimentar. In: **Tratado de Fisiologia Médica**. Elsevier, 2011.
- HATTORI, T.; WANG, P. L. Calcium antagonists cause dry mouth by inhibiting resting saliva secretion. **Life Sci.** 81(8): 683-90, 2007.

- HOU, W.; SCUBERT, M. L. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol.** 22(6): 593-598, 2006.
- HYLEMON, P. B.; ZHOU, H.; PANDAK, W. M.; REN, S.; GIL, G.; DENT, P. Bile acids as regulatory molecules. **J. Lipid. Res.** 50: 1509–1520, 2009.
- ISHIGURO, H.; YAMAMOTO, A.; NAKAKUKI, M.; YI, L.; ISHIGURO, M.; YAMAGUCHI, M.; KONDO, S.; MOCHIMARU, Y. Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion by pancreatic duct epithelium. **Nagoya J. Med. Sci.** 74(1-2): 1-18, 2012.
- JOHANSSON, M. E. V.; AMBORT, D.; PELASEYED, T. *ET AL.* Composition and function role of the mucus layers in the intestine. **Cellular and Molecular Life Sciences.** 68: 3635-3641, 2011.
- JOHANSSON, M. E. V.; SJÖVALL, H.; HANSON, G. C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.** 10(6): 352-361, 2013.
- KAGNOFF, M. F.; ECKMANN, L. Epithelial cells as sensors for microbial infection. **J. Clin. Invest.** 100: 259-263, 1997.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica.** 12 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2014
- KIM, J. H.; PARK, S. H.; MOON, Y. W.; HWANG, S.; KIM, D.; *ET AL.* Histamine H1 receptor induces cytosolic calcium increase and aquaporin translocation in human salivary gland cells. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 330(2): 403-12, 2009.
- KRALL, J. Bile acids, chaperones, and mammalian longevity. **Rejuvenation Research.** 15(2): 210-212, 2012.
- KRAUSE, W. J. Brunner's glands: a structural, histochemical and pathological profile. **Prog. Histochem. Cytochem.** 35(4): 259-367, 2000.
- KULLAK-UBLICK, G. A.; STIEGER, B.; MEIER P. J. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. **Gastroenterology.** 126(1): 322-342, 2004.
- KUNTZ, E.; KUNTZ, H. D. Biochemistry and Functions of the Liver. In: **Hepatology. Principles and Pratic.** Springer, 2006b.

- _____. Biochemistry and Functions of the Liver. In: **Hepatology**. Principles and Pratic. Springer, 2006c.
- _____. Morphology of the Liver. In: **Hepatology**. Principles and Pratic. Springer, 2006a.
- KUROKI, R.; WEAVER, L. H.; MATTHEWS, B. W. A covalent enzyme-substrate intermediate with saccharide distortion in a mutant T4 lysozyme. **Science**. 262(5142): 2030-2033, 1993.
- LAKRAJ, A. A.; MOGHIMI, N.; JABBARI, B. Sialorrhea: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. **Toxins**. 5: 1010-1031, 2013.
- LEE, M. G.; OHANA, E.; PARK, H. W.; YANG, D.; MUALLEM, S. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO⁻³ secretion. **Physiol. Rev.** 92: 39-74, 2012.
- LI, Q.; LUO, X.; ZENG, W.; MUALLEM, S. Cell-specific behavior of P2X7 receptors in mouse parotid acinar and duct cells. **J. Biol. Chem.** 278: 47555-47561, 2003.
- LIDDLE, R. A. Cholecystokinin cells. **Annu. Rev. Physiol.** 59: 221-242, 1997.
- LIMA, D. P.; DINIZ, D. G.; MOIMAZ, S. A. S.; SUMIDA, D.H.; OKAMOTO, A. C. Saliva: reflection of the body. **International Journal of Infectious Diseases**. 14: 184-188, 2010.
- LIU, H.; ZHEN, Q.; FARLEY, J. M. Antimuscarinic actions of antihistamines on the heart. **Journal of Biomedical Science**. 13(3): 395-401, 2006.
- LONG, J. D.; ORLANDO, R. C. Esophageal Submucosal Glands: Structure and Function. **The American Journal of Gastroenterology**. 94(10): 2818-2824, 1999.
- MALATHI, N.; MYTHILI, S; VASANTHI, H. R. Salivary Diagnostics: A Brief Review. **ISRN Dentistry**. 2014, Article ID 158786, 8 pages.
- MATSUO, R.; GARRETT, J. R.; PROCTOR, G. B.; CARPENTER, G. H. Reflex secretion of proteins into submandibular saliva in conscious rats, before and after preganglionic sympathectomy. **Journal of Physiology**. 527: 175-184, 2000.

- MAZZUCHELLI, L.; MAUREEY, C. C. Anatomy. In: JOHNSON, L. R. Encyclopedia of Gastroenterology. **Academic Press**. 3 ed. 1: 408-412, 2003.
- MESE, H.; MATSUO, R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. **Journal of Oral Rehabilitation**. 34(10): 711-723, 2007.
- MIRANDA-RIUS, J.; BRUNET-LLOBET, L.; LAHOR-SOLER, E.; FARRÉ, M. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management. **Int. Med. Sci.** 12(10): 811-824, 2015.
- MO, J. Z.; WANG, C. D. Effects of the gut hormones on gastric emptying. **Biomedical Research-Tokyo**. 15(2): 127-131, 1994.
- NAKAMOTO, T.; BROWN, D. A.; CATALAN, M. A.; GONZALEZ-BEGNE, M.; ROMANENKO, V. G.; MELVIN, J. E. Purinergic P2X7 receptors mediate ATP-induced saliva secretion by the mouse submandibular gland. **J. Biol. Chem.** 285: 4815-4822, 2009.
- NANCI, A. **Ten Cate Histologia Oral: Desenvolvimento, Estrutura e Função**. Elsevier, 2008.
- NAPEÑAS, J. J.; BRENNAN, M. T.; FOX, P. C. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). **Odontology**. 97: 76-83, 2009.
- NEDERFORS, T.; NAUTOFTE, B.; TWETMAN, S. Effects of furosemide and bendroflumethiazide on saliva flow rate and composition. **Arch. Oral. Biol.** 49(7): 507-513, 2004.
- OSTROW, J. D. Overview of bile pigment metabolism. In: OSTROW, J. D. (ed.). **Bile pigments and jaundice: molecular, metabolic and medical aspects**. New York: Marcel Dekker, 1986.
- PATTI, M. G.; GANTERT, W.; WAY, L. W. Surgery of the esophagus: Anatomy and Physiology. **Surgical Clinics of North America**. 77(5): 959-970, 1997.
- PLEUVRY, B. J. Gastric disorders: modifications of gastric content, antacids and drugs influencing gastric secretions and motility. **Anesthesia and Intensive Care Medicine**. 10(7): 351-354, 2009.
- PRASANTHI, B.; KANNAN, N.; PATIL, R. Effects of Diuretics on Salivary Flow, Composition and Oral Health Status: A clinic-biochemical study. **Ann. Med. Health Sci. Res.** 4(4): 549-553, 2014.

- PROCTOR, G. B.; CARPENTER, G. H. Review: Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. **Autonomic Neuroscience**. 133: 3-18, 2007.
- RAGUNATH C.; MANUEL, S. G. A.; KASINATHAN, C.; RAMASUBBU, N. Structure-function relationships in human salivary α -amylase role of aromatic residues in a secondary binding site. **Biologia**. 63: 1028-1034, 2008.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R.; HENDERSEN, G. Trato Gastrointestinal. In: **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- RESHETNYAK, V. I. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. **World J. Gastroenterol**. 19: 7341-7360, 2015.
- RODRIGUES, S. S.; FONSECA, C. C.; NEVES, M. T. D. Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: Conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. **Arq. ciên. vet. zool**. 8(2): 171-180, 2005
- RUSSEL, D. W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acids synthesis. **Annu. Rev. Biochem**. 72: 137-174, 2003.
- SANNER, M. F. Python: a programming language for software integration and development. **J. Mol. Graph. Model** 17(1): 57-61, 1999.
- SCREEBY, L. M.; SCHWARTZ, S. S. A reference guide to drugs and dry mouth - 2nd edition. **Gerodontology**. 14(11): 33-47, 1997.
- SCHUBERT, M. L. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**, v. 16, n. 6, pp. 463-468, 2000.
- _____. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 17(6): 481-488, 2001.
- _____. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 18(6): 639-649, 2002.
- _____. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 20(6): 519-525, 2004.
- _____. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 21(6): 636-643, 2005.
- _____. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 23(6): 595-601, 2007.
- _____. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 26(6): 598-603, 2010.
- _____. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol**. 27(6): 536-542, 2011.

- _____. Gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol.** 30(6): 578-582, 2014.
- _____. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. **Curr. Opin. Gastroenterol.** 31(6): 479-485, 2015.
- SCULLY, C. B. E. Drug effects on salivary glands: dry mouth. **Oral Diseases.** 9: 165-176, 2003.
- SCULLY, C.; BAGAN-SEBASTIAN, J. V. Adverse Drug Reactions in the Orofacial Region. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.** 15(4): 221-240, 2004.
- SILVA, S.; AZEVEDO, L. R.; LIMA, A. A.; IGNÁCIO, S. A.; MACHADO, M. A. *ET AL.* Effects of fluoxetine and venlafaxine and pilocarpine on rat parotid glands. **Med. Chem.** 5(5): 483-490, 2009.
- SOM, P. M.; BRANDWEIN, M. S. Anatomy and pathology of the salivary glands. In: **Anatomy and Pathology Head and Neck Imaging.** Elsevier, 2003.
- SONESSON, M.; ELIASSON, L.; MATSSON, L. Minor salivary gland secretion in children and adults. **Archives of Oral Biology.** 48(7): 535-539, 2003.
- STURM, A.; SUDERMANN, T.; SCHULTE, K-M.; GOEBELL, H.; DIGNASS, A. U. Modulation of intestinal epithelial wound healing in vitro and in vivo by lysophosphatidic acid. **Gastroenterol.** 117: 368-377, 1999.
- TANNA, A.; RADEMAKER, A.; STEWART W., FELDMAN, R. Meta-analysis of the efficacy and safety of alpha2-adrenergic agonists, beta-adrenergic antagonists, and topical carbonic anhydrase inhibitors with prostaglandin analogs. **Arch. Ophthalmol.** 128: 825-833, 2010.
- TRAUNER, M.; WAGNER, M.; FICKERT, P. *ET AL.* Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. **J. Clin. Gastroenterol.** 39(4): 111-124, 2005.
- TURNER J. T.; LANDON L. A.; GIBBONS S. J.; TALAMO B. R. Salivary gland P2 nucleotide receptors. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.** 10: 210-224, 1999.
- VARGA, G. Physiology of the salivary glands. **Surgery (Oxford).** 30(11): 578-583, 2012.

- VEERMAN, E. C. I.; VAN DEN KEIJBUS, P. A. M.; VISSINK, A.; VAN NIEUW AMERONGEN, A. Human glandular salivas: their separate collection and analysis. *Eur. J. Oral Sci.* 104: 346-352, 1996.
- VINAYAK, V.; RAJESHWARI, G. A.; HASHIKESH, A.P.; MITTAL, S. Adverse effects of drugs on saliva and salivary glands. *Journal of Oral Sciences.* 5(1): 15-20, 2013.
- WAGNER, D.; SPAHN-LANGGUTH, H.; HANAFY, A.; KOGGEL, A.; LANGGUTH, P. Intestinal drug efflux: formulation and food effects. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 50: 13-31, 2001.
- WALPNIR, R. A.; TEICHBERG, S. Regulation mechanisms of intestinal secretion: implications in nutrient absorption. *Nutr. Biochem.* 13(4): 190-199, 2002.
- WILLIAM, C. Y.; TA-MIN, C. Secretin, 100 years later. *J. Gastroenterol.* 38: 1025-1035, 2003.
- WORRELL R. T.; CUPPOLETTI, J. E.; MATTHEWS, J. B. Colonic Absorption and Secretion. In: JOHNSON, L. R. *Encyclopedia of Gastroenterology.* 3 ed. Academic Press, 2003.
- YASUDA, S. U.; YASUDA, R. P. Affinities of brompheniramine, chlorpheniramine, and terfenadine at the five human muscarinic cloningeric receptor subtypes. *Pharmacotherapy.* 19(4): 447-451, 1999.
- YASUTADA, A.; JONATHAN, D. K. Duodenal Chemosensing and Mucosal Defenses. *Digestion.* 83: 25-31, 2011.
- YNAI-INAMURA, H.; OHTAKE, A.; NOGUCHI, Y.; HATANAKA, T.; SUZUKI, M.; UESHIMA, K.; SATO, S.; SASAMATA, M. Effects of $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists on phenylephrine-induced salivary secretion and intraurethral pressure elevation in anesthetized rats. *Eur. J. Pharmacol.* 679(1-3): 127-131, 2012.
- YOKOYAMA, Y.; NAGINO, M.; NIMURA, Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J. Sugar.* 31: 367-374, 2007.

20

CAPÍTULO

FISIOLOGIA PANCREÁTICA: PÂNCREAS ENDÓCRINO

Renan Montenegro Jr.
Mariana Chaves
Virginia Fernandes

20.1 ANATOMIA PANCREÁTICA

O pâncreas é uma glândula retroperitoneal, lobulada, com peso entre 60 e 170g, medindo de 12 a 25cm. É dividido em três partes: cabeça (proximal), corpo e cauda (distal). A primeira encontra-se em íntimo contato com o duodeno, enquanto a última com o hilo esplênico e flexura cólica esquerda. O canal de *Winsurg* é um ducto excretório, o qual acompanha toda a extensão do pâncreas. Conecta-se ao duodeno através da ampola de Vater, onde se junta ao ducto biliar. O esfíncter de Oddi, juntamente com a ampola de Vater, regula a secreção pancreática no trato gastrointestinal.

Mais de 95% da massa pancreática corresponde a células exócrinas, agrupadas em lóbulos (ácinos). O ácinos estão conectados aos ductos pancreáticos, formando uma espécie de rede. As células acinares são responsáveis pela liberação de enzimas digestivas e outros componentes não enzimáticos (bicarbonato) no duodeno, para facilitar a digestão. As Ilhotas de Langerhans são responsáveis pela função endócrina do pâncreas. São agrupamentos de células envolvidos por tecido exócrino, altamente vascularizados e innervados, compostos por vários tipos diferentes de células, sendo as principais: α , β , δ e células PP.

O suprimento sanguíneo arterial pancreático é proveniente principalmente das artérias esplênicas (cauda e corpo) e pancreático duodenais superior e inferior (cabeça). A drenagem venosa do pâncreas se dá na veia porta hepática. Assim, o fígado se torna exposto a altas concentrações dos hormônios pancreáticos, sendo o principal órgão-alvo dos seus efeitos fisiológicos.

A inervação pancreática é proveniente dos nervos vago e esplâncnicos abdominopélvicos que atravessam o diafragma. As fibras simpáticas e parassimpáticas chegam ao pâncreas passando ao longo das artérias do plexo celíaco e do plexo mesentérico superior. As fibras simpáticas e parassimpáticas também são distribuídas para as células acinares e ilhotas pancreáticas. Essa inervação simpática é a responsável pelo quadro de dor abdominal em barra que irradia para região intercostal, característico dos quadros de pancreatite.

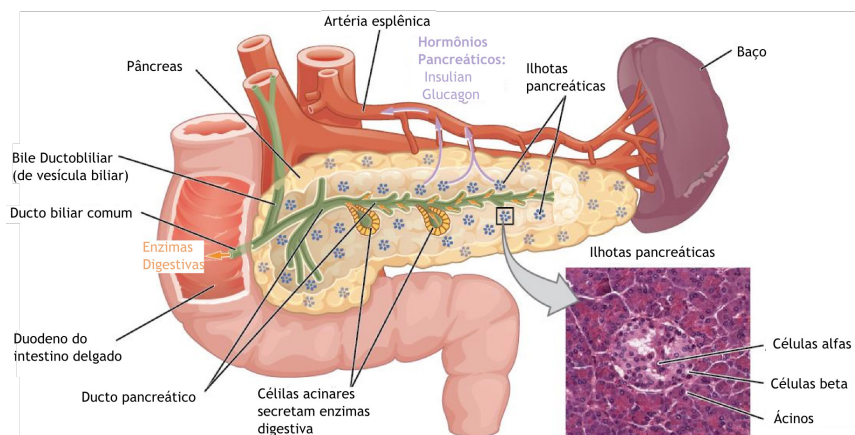


Figura 20.1 - Estrutura anatômica do pâncreas. Fonte: Traduzido de OpenStax College, 2013.

20.2 PÂNCREAS EXÓCRINO

O pâncreas exócrino corresponde à maior parte da massa pancreática, constituída basicamente por células acinares, organizadas na forma de ácinos. As células acinares sintetizam enzimas digestivas, em sua forma inativa, tais como amilases, proteases, lipases e nucleases. Posteriormente, essas enzimas são secretadas nos ductos pancreáticos e transportadas até o duodeno, onde são ativadas. As células dos ductos produzem mucina e fluidos ricos em bicarbonato, úteis na neutralização do conteúdo ácido estomacal.

20.3 PÂNCREAS ENDÓCRINO

20.3.1 ILHOTAS PANCREÁTICAS

A função endócrina do pâncreas é desempenhada por aglomerados de células, dispersas no tecido acinar pancreático, denominados Ilhotas de *Langerhans*. Foram descritas pela primeira vez em 1869, por Paul Langerhans. O pâncreas adulto normal, contém cerca de 1 milhão de ilhotas, o que constitui até 2% da massa pancreática. São distribuídas irregularmente pelo parênquima exócrino, mais densamente na região da cauda.

Existem pelo menos 6 tipos de células pancreáticas descritas: α , δ , β , células PP (ou células Y), G e ϵ .

Células α : Correspondem a cerca de 15-20% das células das ilhotas. Localizam-se na periferia, juntamente com as células δ e PP. Sintetizam e secretam glucagon, glicentina, GRPP (peptídeo pancreático relacionado com glicentina), GLP 1 e GLP 2 (peptídeo tipo glucagon 1 e 2).

Células β : São as mais numerosas, correspondendo a aproximadamente 70 – 80% das células das ilhotas pancreáticas. Localizam-se no centro da ilhota (“medula”) e são responsáveis pela síntese e pela secreção, principalmente, da insulina e peptídeo C. Em menor escala, produzem amilina, também conhecida como IAPP (polipeptídeo amilóide das ilhotas), que é um antagonista insulínico, dentre outros peptídeos.

Células δ : Representam 5-10% das células. Produzem principalmente somatostatina, um eficiente supressor da secreção de insulina, glucagon e hormônio de crescimento.

Células PP: Constituem 1% das células. Sintetizam o polipeptídeo pancreático, encontrado exclusivamente no pâncreas. Parece ser liberado durante alimen-

tação e outros estímulos vagais, mas seus efeitos metabólicos ainda não são tão bem esclarecidos.

Células G: Representam 1% das células da ilhotas. Elas produzem gastrina.

Células ϵ : São as menos numerosas, respondendo por 0,5-1%. Responsáveis pela produção de grelina.

As ilhotas pancreáticas podem receber até 15% do fluxo sanguíneo, apesar de representarem no máximo 2% da massa pancreática. A irrigação das ilhotas pancreáticas se dá de forma centrífuga, sendo as células β , localizadas no centro, as primeiras a receberem fluxo sanguíneo arterial. Posteriormente ocorre a irrigação das células mais periféricas, α e δ . Devido aos capilares fenestrados que são responsáveis por essa vascularização e possibilitam que os hormônios secretados rapidamente atinjam a circulação, essas células ficam expostas a altas concentrações de insulina, provocando uma inibição na síntese de glucagon. As ilhotas são ricamente inervadas por fibras provenientes do sistema nervoso autônomo, simpáticas e parassimpáticas, as quais desempenham um papel fundamental na modulação da secreção hormonal através de neurotransmissores e neuropeptídeos.

20.3.1.1 NEUROTRANSMISSORES PROVENIENTES DE FIBRAS PARASSIMPÁTICAS QUE MODULAM A SECREÇÃO HORMONAL DAS ILHOTAS PANCREÁTICAS

Acetilcolina: Estimula liberação de insulina, glucagon e polipeptídeo pancreático. Sua ação se inicia após a ligação no receptor muscarínico da célula β , ativando a fosfolipase C, a via inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG) e, conseqüentemente, aumentando a concentração de cálcio intra-celular.

Polipeptídeo Intestinal Vasoativo (VIP): Amplamente distribuído na fibras parassimpáticas que inervam as ilhotas pancreáticas e o trato gastro-intestinal. Parece aumentar a concentração de cálcio intra-celular, porém os mecanismos são pouco conhecidos.

Polipeptídeo liberador de gastrina (GRP): é abundante nas fibras parassimpáticas do pâncreas, sendo liberado sob estimulação vagal. Aumenta a secreção de insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático. Assim como a acetilcolina, age via fosfolipase C, IP3, DAG, aumentando a concentração de cálcio intra-celular.

20.3.1.2 NEUROTRANSMISSORES PROVENIENTES DE FIBRAS SIMPÁTICAS

Noradrenalina: Inibe a secreção de insulina, diminuindo a concentração de AMPc e a concentração de cálcio intra-celular. Estimula a secreção do glucagon.

Galanina: Presente tanto nas fibras simpáticas que inervam as ilhotas, como no pâncreas exócrino. Inibe tanto a secreção basal de insulina quanto a estimulada.

Neuropeptídeo Y: Presente tanto na porção endócrina, quanto exócrina do pâncreas. Inibe a secreção de insulina basal e estimulada.

As células das ilhotas pancreáticas interagem entre si, permitindo regular e sincronizar a liberação hormonal. O mecanismo ainda não está totalmente esclarecido, porém existem algumas possibilidades, sendo elas:

a) “célula-a-célula”, via comunicações juncionais, permitindo a passagem de moléculas e íons, despolarização da membrana e propagação de estímulos.

b) O padrão de microvasculatura da ilhota pancreática. O fluxo sanguíneo arterial do centro à periferia permite melhor ação da insulina nas células α e γ .

c) Interação parácrina, por difusão facilitada pelo interstício.

20.3.2 HORMÔNIOS PANCREÁTICOS

20.3.2.1 INSULINA

A insulina é um hormônio anabólico, sendo o principal regulador do metabolismo da glicose. Sua molécula é constituída por duas cadeias de polipeptídeos, denominadas A e B, unidas por duas pontes dissulfeto, com peso molecular de aproximadamente 5800 *daltons* (Figura 20.2). A cadeia A é formada por 21 resíduos de aminoácidos e a cadeia B, por 30. A insulina é produzida pelas células β pancreáticas e sua síntese é estimulada por nutrientes, tais como glicose, aminoácidos e lipídeos. Seus receptores estão presentes em diversos tecidos, incluindo hepático, adiposo e muscular, o que reflete a variedade de funções da insulina. Seus principais efeitos metabólicos são: aumento da captação periférica de glicose, destacando-se nos tecidos muscular e adiposo, estímulo à síntese protéica e bloqueio da proteólise, aumento da síntese de ácidos graxos livres e glicogênio e bloqueio da lipólise e produção hepática de glicose.

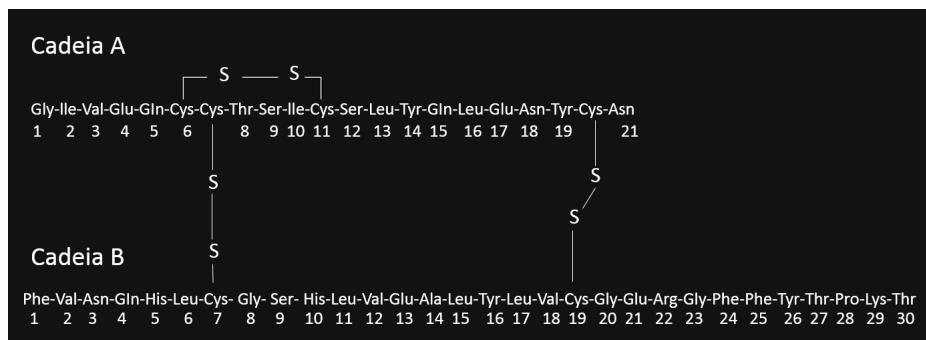


Figura 20. 2 – Estrutura molecular da insulina. Fonte: Adaptado de Sanger, 1958.

20.3.2.1.1 Síntese

A principal função da célula β é produzir, estocar e secretar insulina. Sob condições normais, a célula β está em constante reposição do estoque de insulina, de modo que, em situações agudas como sobrecarga de glicose, há disponibilidade imediata do hormônio.

A pré-pro-insulina é uma molécula de alto peso molecular, constituída por quatro domínios diferentes: peptídeo C, cadeias A e B (insulina) e um peptídeo sinalizador, sendo este último responsável pela rápida penetração no retículo endoplasmático (Figura 20.3).

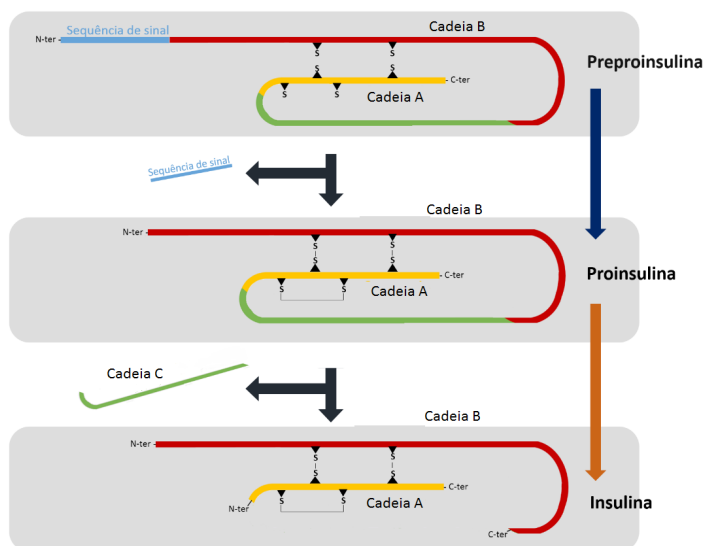


Figura 20.3 - Síntese e ativação da insulina. Fonte: Traduzido de Beta Cell Biology Consortium, 2015.

No retículo endoplasmático rugoso (RER), a pré-pró-insulina sofre clivagem de seu peptídeo sinalizador, dando origem a pró-insulina.

A pró-insulina, é formada por 2 cadeias, α -carboxiterminal e β -aminoterminar, unidas pelo peptídeo C. A principal função do peptídeo C, neste caso, é o alinhamento das pontes dissulfeto que ligam as duas cadeias, permitindo o dobramento adequado da molécula e, conseqüentemente, sua clivagem. Apró- insulina

é transportada por microvesículas até o complexo de Golgi (CG), num processo ATP-dependente (Figura 20.4).

Durante o trajeto pelo CG até a formação dos grânulos de secreção, a pró-insulina é convertida em insulina através da clivagem do peptídeo C, predominantemente na junção com a cadeia β , por endopeptidases específicas (pró-convertases 2 e 3) e uma exopeptidase (carboxipeptidase H). Uma vez separados, a insulina e o peptídeo C são acondicionados em grânulos secretores. As moléculas de insulina, na presença de zinco e ph ácido, se agregam e formam exâmeros, iniciando o processo de cristalização. Sob condições normais, 95% dos hormônios secretados estão na forma de insulina e 5%, pró-insulina.

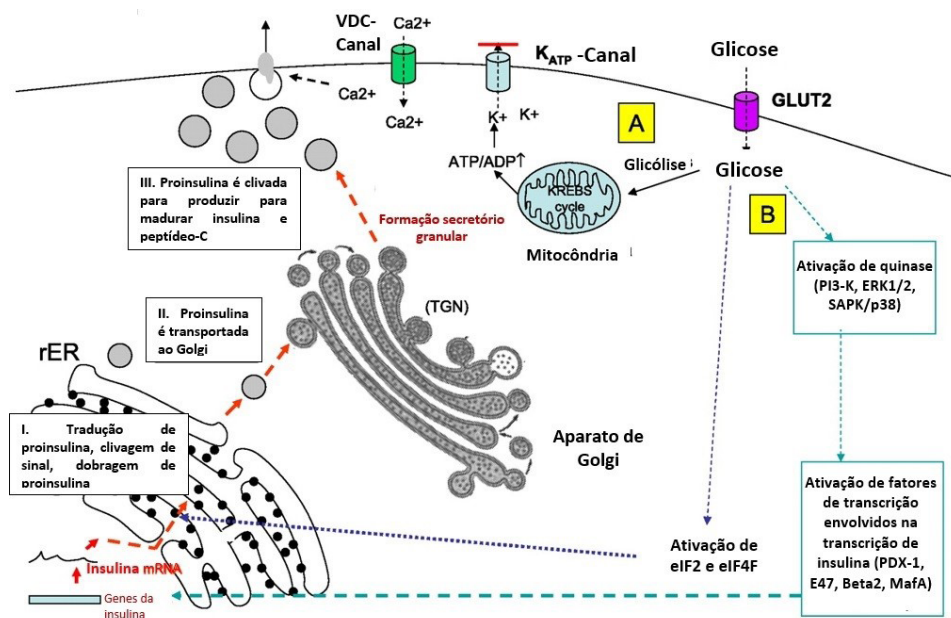


Figura 20.4 - Regulação da síntese de insulina. Fonte: Traduzido de Hartley; Brumell; Yolchuk, 2008.

20.3.2.1.1.1 Regulação da síntese de insulina na célula β

A célula β é capaz de modular a síntese e secreção de acordo com a demanda metabólica. Aumentos na concentração extra-celular de glicose, neurotransmissores, nutrientes e hormônios estimulam a síntese de pró-insulina, porém a taxa de glicose não tem efeito na sua conversão em insulina.

O limiar da concentração de glicose para estimular a síntese de insulina está entre 2 e 4 mmol/L e, para estimular sua secreção, de 4 a 6 mmol/L.

Dentre os nutrientes que podem estimular a síntese de insulina estão a ribose e alguns aminoácidos como leucina.

Hormônio de crescimento (GH), cortisol, glucagon, peptídeo *glucagon-like* -1 (GLP₁), polipeptídeo inibitório gástrico (GIP), secretina, colecistoquinina, gastrina, situações como gravidez e obesidade estimulam a síntese de insulina. A somatostatina e epinefrina inibem a secreção da insulina, porém a somatostatina não tem efeito na síntese da pró-insulina.

No caso de produção excessiva de insulina pela célula β , os grânulos são degradados pelos lisossomos, através de ação proteolítica, processo conhecido como crinofagia.

20.3.2.1.2 Secreção

A insulina persiste armazenada até que algum estímulo promova sua exocitose, sendo o principal a concentração de glicose no interstício. O processo de secreção da insulina é complexo, envolvendo vários mecanismos, muitos deles ainda não muito bem esclarecidos.

Na célula β , a glicose atravessa a membrana plasmática por difusão facilitada, através de seus transportadores GLUT₁ e ₂, os quais possuem baixa afinidade pela mesma (Km entre 15-20 mM). Uma vez dentro da célula, a glicose é fosforilada em glicose-6-fosfato, via ação enzimática da glucoquinase. Essa enzima, pertencente à família das hexoquinases, possui baixa afinidade pela glicose (Km 6-10mM), mas alta capacidade enzimática. Regula a secreção de insulina de acordo com a concentração de glicose do meio, funcionando assim como um sensor de glicose da célula β . Também está presente em abundância nas células hepáticas. Mutações no gene que codifica a glucoquinase resultam em isoformas hipoativas, levando ao MODY-2 (*maturity-onset diabetes of the young*).

A fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato leva à geração de acetil-coenzima A (Acetil CoA) e trifosfato de adenosina (ATP) no ciclo de Krebs. O aumento da relação ATP/ADP promove o fechamento dos canais de potássio (K⁺) ATP-dependentes, reduzindo o efluxo de K⁺.

Os canais de potássio são compostos por dois complexos de proteínas: um receptor de sulfoniuréia SUR1 e Kir6.2. São responsáveis por controlar a movimentação de cátions através da membrana, mantendo um potencial em torno de -70 mV. O acúmulo de cargas positivas dentro da célula (K⁺ e Na⁺) provoca a despolarização da membrana. Quando o potencial atinge em torno de -20 mV, ocorre abertura dos canais de cálcio (Ca⁺) voltagem-dependentes, aumento do influxo de cálcio, além da mobilização das reservas intracelulares do cátion. A

elevação das concentrações intra-celulares de cálcio desencadeia a exocitose dos grânulos de insulina.

As sulfoniuréias, medicações utilizadas no tratamento do diabetes mellitus, e outras como diazóxido ligam-se em um sítio da subunidade SUR1 do canal de potássio ATP-sensível, fechando-o, o que culmina com a liberação de insulina. Aumentam a secreção de insulina basal e da insulina liberada pelo estímulo oral de glicose.

As células β expressam as enzimas adenilatociclase (AC), fosfolipase C (PLC), fosfolipase A2 (PLA2) e fosfolipase D em sua membrana. São ativadas por estímulos via receptores acoplados à proteína G e por aumento na concentração de Ca^{2+} intra-celular. O acúmulo de cálcio induz a formação de proteinoquinases (PK). A adenilatociclase induz a geração de AMPc, um potente estimulador da secreção de insulina, ativando assim a proteinoquinase A (PKA). A fosfolipase C atua no ciclo dos fosfatidilinositóis induzindo a formação de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG). O IP3 promove aumento do cálcio intra-celular, por meio da abertura de canais de cálcio do retículo endoplasmático. O DAG ativa a proteinoquinase C (PKC) e, a partir dele, a fosfolipase A2 aumenta a formação do ácido aracdônico, culminando com a formação das prostaglandinas e leucotrienos, os quais inibem e estimulam, respectivamente, a secreção de insulina. Uma outra proteína citosólica, a calmodulina dependente de cálcio, juntamente com a PKC e a PKA, induz a fosforilação de diversos componentes, contribuindo para o processo de secreção da insulina (**Figura 20.5**).

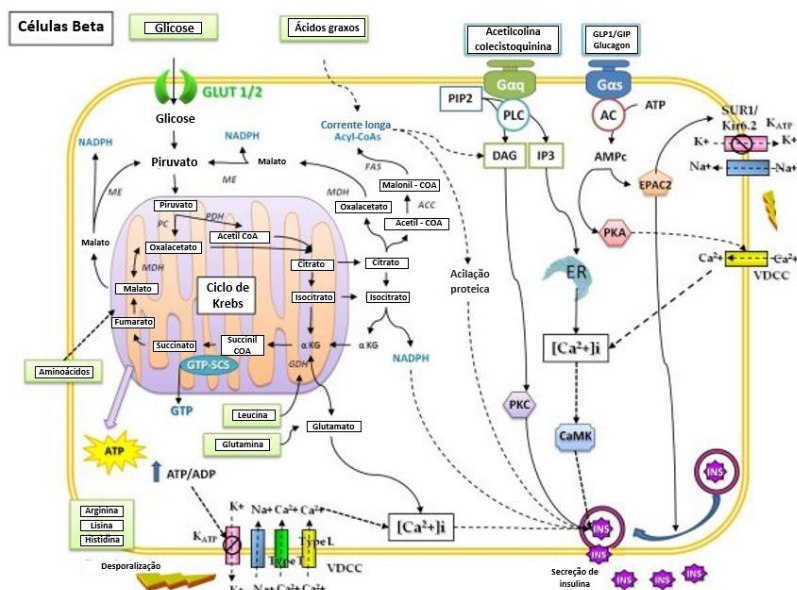


Figura 20.5 - Regulação da secreção de insulina. Traduzido de Vega-Monray; Fernandez-Mejia, 2011.

O principal regulador da secreção da insulina é a glicose, o que ocorre de maneira dose dependente, seguindo uma curva sigmoideal.

A resposta secretória da insulina é maior a uma ingestão oral do que a uma infusão intravenosa, o que é conhecido como efeito incretínico. Esse processo está relacionado a diversos hormônios gastrointestinais, como o GLP_1 e GIP. Esses hormônios não são secretagogos, mas aumentam a percepção da célula β à presença de hiperglicemia. Durante uma infusão intravenosa de glicose, é observado um padrão bifásico de secreção de insulina, sendo a primeira fase de caráter agudo e a segunda, lento (Figura, 20.6). A primeira fase reflete o “pool” de insulina, prontamente disponível para a secreção, enquanto a segunda fase está diretamente relacionada à taxa de elevação da glicose.

Como observado anteriormente, um aumento da razão ATP / ADP causada pelo metabolismo da glicose nas células beta é um dos principais mecanismos pelo qual a primeira fase de secreção de insulina é deflagrada. Contudo, existe uma série de outros fatores que podem iniciar e sustentar a segunda fase da secreção de insulina. Alguns destes estão envolvidos na sinalização mitocondrial, como NADPH, piruvato, malato, citrato, isocitrato, Acetil- CoA e glutamato.

Outros fatores que também modulam a liberação da insulina incluem aminoácidos, ácidos graxos livres (AGL), hormônios e neuropeptídeos.

Os principais aminoácidos que estimulam a secreção de insulina são a arginina, lisina e leucina, este último em menor escala. O efeito dos aminoácidos é independente dos níveis de glicose. Os AGL parecem ter efeitos mínimos na célula β . A elevação aguda dos níveis séricos de AGL induziu adequadamente uma resposta compensatória na secreção de insulina, o que não é observado em exposições crônicas e no DM₂.

Peptídeo gastrointestinal, opióides, glucagon, peptídeo vasoativo intestinal (VIP) e colecistocinina estimulam a liberação de insulina, enquanto a adrenalina, noradrenalina e a somatostatina, inibem a sua secreção. Outros hormônios que podem estimular a secreção de insulina por induzirem resistência insulínica são hormônio do crescimento, glucocorticóides, prolactina, lactogênio placentário e esteroides sexuais.

O sistema nervoso autônomo, com suas fibras simpáticas e parassimpáticas, inerva as ilhotas pancreáticas. A secreção de insulina é estimulada pelas fibras vagais, enquanto sua inibição se dá pelas fibras simpáticas. É ativado, por exemplo, em situações de jejum prolongado, hipoglicemia ou atividade física, onde ocorre liberação de noradrenalina, diminuição da AC e da PKA, inibindo a secreção de insulina e estimulando a liberação do glucagon. Do contrário, estímulos sensoriais em situações pré-refeições, como aroma, visão ou expectativa de alimentação, desencadeiam um reflexo condicionado e estimulação vagal. A acetilcolina é então liberada, sensibilizando a célula β , via ativação da PLC, aumento do IP3 e PKC, estimulando a secreção de insulina e prevenindo o aumento precoce dos níveis de glicose.

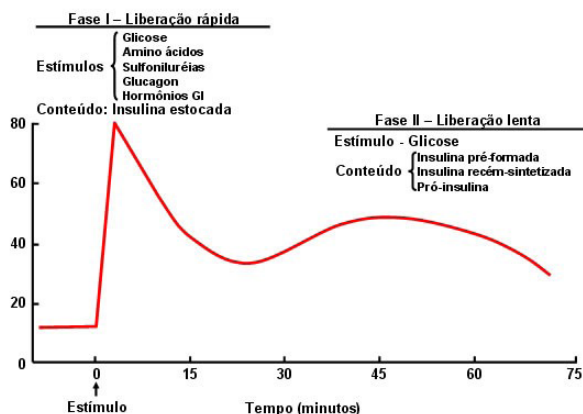


Figura 20.6 - Sinalização da insulina. Fonte: Adaptado de Nomura *et al.*, 1984.

20.6.2.1.3 Etapas da Sinalização Insulínica

O receptor de insulina é uma proteína tetramérica, composta por duas subunidades α e duas subunidades β , pertencente à família das tirosinas cinases. Está amplamente distribuído pelos tecidos e muitas vezes não está relacionada ao controle glicêmico ou lipídico, a exemplo do que ocorre nos ovários, onde está relacionado à regulação do estrógeno e andrógenos. Funciona como uma enzima alostérica, na qual a subunidade α inibe a atividade tirosina cinase da subunidade β . A ligação da insulina à subunidade α promove a atividade cinase da subunidade β , levando à mudança conformacional, autofosforilação e potencializando ainda mais sua atividade cinase.

O receptor de insulina, quando ativado, fosforila vários substratos protéicos em tirosina. No mínimo, dez substratos já foram identificados, sendo que quatro desses pertencem à família dos substratos do receptor de insulina, conhecidas como proteínas IRS (1 a 4). Outros substratos incluem Gab-1, P62^{dok}, várias isoformas da proteína Shc, Cbl, JAK2 e APS. A fosforilação em tirosina das IRS's cria sítios de reconhecimento para moléculas intracelulares que contêm o domínio SH2 (Src-homology 2), intermediando a sinalização insulínica. Dentre essas moléculas, destacam-se as proteínas Grb2 e Nck, sendo a mais importante a fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K).

As proteínas IRS's também podem se fosforilar em serina, provocando um *feedback* negativo na sinalização da insulina, atenuando a transmissão do sinal através da diminuição da capacidade do receptor em se fosforilar em tirosina após estímulo com insulina. Essa ação inibitória na sinalização pode acarretar resistência à insulina. Várias enzimas foram implicadas no envolvimento da fosforilação da serina, como Akt, JNK cinase e PI 3-cinase. Outro fator inibitório da sinalização insulínica inclui a ação das PTPases (*protein tyrosin phosphatases*), responsáveis pela desfosforilação do receptor de insulina e seus substratos, destacando-se a PTP1B.

As IRS-1 e 2 estão amplamente distribuídas nos tecidos. Camundongos *Knockout* para IRS-1 apresentam resistência ao IGF-1 e à insulina, retardo no crescimento, podendo ou não apresentar intolerância à glicose. Os camundongos *Knockout* para IRS-2 apresentam falência de células β , hiperglicemia acentuada, resistência insulínica (principalmente hepática) e diabetes mellitus tipo 2. Já os animais *knockout* para IRS 3 e 4 exibem crescimento normal e metabolismo da glicose praticamente normal.

Vias de Sinalização

Existem várias vias de sinalização da insulina: a via do fosfatidilinositol 3-cinase (PI 3-cinase), CAP/Cbl e a via da *Ras* – Proteína Mitogênica Ativada-cinase (*Ras*-MAP-cinase). A via do PI 3-cinase (PI3K) é a mais importante, levando às ações metabólicas como transporte de glicose, glicólise, síntese de glicogênio, metabolismo de lipídeos e síntese protéica, além do crescimento celular e inibição da apoptose. A inibição da PI3K bloqueia quase todas as respostas metabólicas estimuladas pela insulina.

A PI3K é uma enzima constituída por duas subunidades, sendo uma regulatória (p85) e outra catalítica (p110). A subunidade catalítica é instável e só detectada em associação com a subunidade regulatória. Tem um papel fundamental na mitogênese e na diferenciação celular. A subunidade regulatória contém dois domínios SH2 os quais permitem sua ligação com os sítios YMXM e YXXM (Y= tirosina, M= metionina e X= qualquer aminoácido) fosforilados das proteínas IRS, ativando o domínio catalítico associado. A enzima catalisa a fosforilação dos fosfoinosítídeos na posição 3 do anel de inositol, produzindo fosfatidilinositol-3-fosfato, fosfatidilinositol-3,4-difosfato e fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3). O PIP3 recruta outras serina/treonina/cinases para a membrana plasmática, como a PDK-1 (*phosphoinositide-dependent kinase 1*), e a AKT ou PKB (*v-akt murine thymoma viral oncogene*). A AKT é ativada pela PDK-1. A AKT tem um papel importante no controle do crescimento, da proliferação, do metabolismo, da apoptose e da migração celular, pois é responsável pela fosforilação de diversas proteínas. Em resposta à insulina, a PDK-1 também pode fosforilar isoformas atípicas da PKC (ζ e λ), as quais estão envolvidas na síntese protéica e captação periférica de glicose através do transporte de GLUT4 para a superfície da membrana celular.

A via da CAP/Cbl também é necessária para que a insulina estimule o transporte de glicose. O Cbl é um proto-oncogene, o qual está associado à proteína adaptadora CAP. O complexo CAP-Cbl é fosforilado, migra para a membrana celular e interage com duas proteínas associadas, a Crk II – C3G. A C3G ativa uma nova proteína, a TC10, causando um segundo sinal para a translocação do GLUT4, paralelamente a via PI3K.

A *Ras* é uma proteína envolvida na regulação do crescimento celular e do seu metabolismo. A via da *Ras*-MAP-cinase inicia-se com a fosforilação das proteínas IRS e/ou Shc, que interagem com a proteína Grb2. A Grb2 está constitutivamente associada à SOS, a qual ativa a *Ras*. Uma vez ativada, a *Ras* estimula a fosforilação em serina da cascata da MAP-cinase (Raf -> MAP cinase MEK -> ERK 1 e ERK 2), que leva à proliferação e diferenciação celulares. Essa via não parece desempenhar um papel significativo nos efeitos metabólicos da insulina, mas sim nos efeitos proliferativos e de diferenciação da mesma. Estudos demonstram que

essa via pode estar aumentada no DM₂, podendo contribuir para a aterosclerose associada à resistência insulínica.

A proteína cinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*) pertence a família da PI3K. Está envolvida na síntese e degradação de proteínas. AAKT estimula diretamente o crescimento celular através da ativação do complexo mTOR, que fosforila a p70 S6-quinase e eIF-4E-BP1 (também conhecido como PHAS-1). A consequência é ativação da síntese ribossomal, aumentando a tradução do mRNA e síntese de proteínas.

A sinalização insulínica também controla a atividade de vários fatores de transcrição nuclear, incluindo a Foxo-1 (*forkhead box-containing gene, O subfamily*). A Foxo-1, que é inativada pela AKT após sinalização insulínica, modula a atividade de genes envolvidos no metabolismo de nutrientes, agindo juntamente com outros fatores transcricionais como oSREBP3, membros da família de receptores PPARs e o PGC1 α (coativador dos receptores PPARs). As proteínas Foxo podem regular expressão de genes envolvidos em apoptose, ciclo celular, reparo de DNA, estresse oxidativo, longevidade e controle de crescimento. Na presença de insulina, através da via PI3K, a Akt catalisa a fosforilação da Foxo1 em Ser253, o que culmina na produção hepática de glicose (**Figura 20.7**).

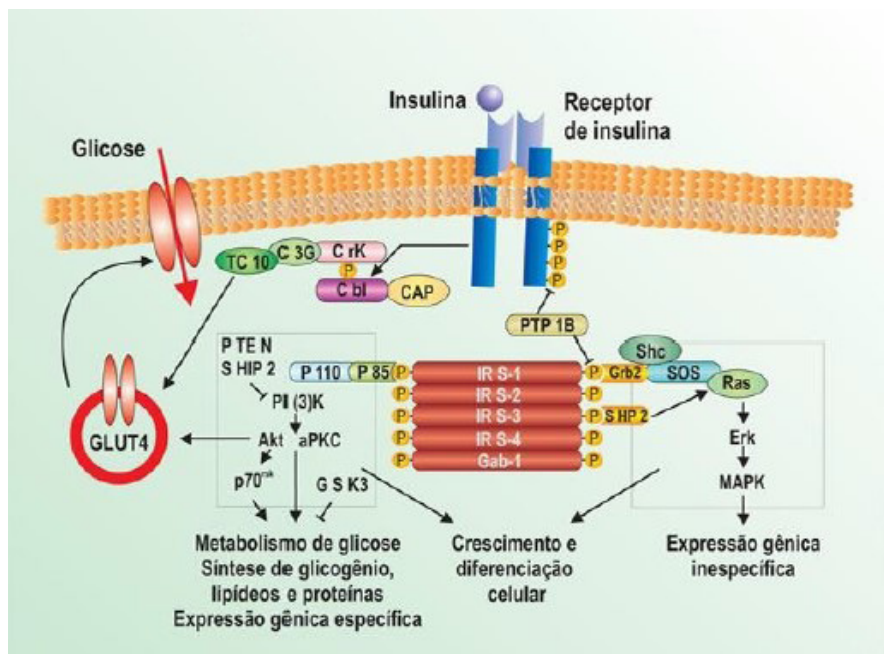


Figura 20.7 – Mecanismo de ação molecular da insulina. Fonte: Adaptado de Saltiel; Kahn, 2001.

Regulação do transporte de glicose

A glicose necessita de transportadores específicos, uma vez que é uma molécula hidrofílica, não sendo capaz de atravessar a membrana. O transporte é feito a favor de um gradiente de concentração, ou seja, não requer energia. Pelo menos seis transportadores de glicose (GLUTs) já foram identificados. O GLUT₁ está amplamente distribuído nos tecidos e está mais relacionada ao transporte de glicose basal e não mediada pela insulina. O GLUT₂ permite o influxo de glicose na célula β , onde sua concentração intra-celular aumenta proporcionalmente aos níveis extra-celulares. Juntamente com a enzima glucoquinase, funciona com um sensor de glicose para a célula β . O GLUT₃ está presente no sistema nervoso central e, juntamente com o GLUT₁, permite o fluxo de glicose cerebral. O GLUT₄ é expresso em tecidos sensíveis à insulina, principalmente no músculo esquelético e adiposo. É responsável pela captação periférica de glicose nesses tecidos. Está localizado em vesículas, no citoplasma, ao contrário dos outros GLUTs. O GLUT₄ é um transportador de glicose do intra-celular próximo à membrana plasmática. A insulina aumenta a exocitose de vesículas contendo o GLUT₄ e, no estado basal, há uma contínua reciclagem do transportador entre a membrana celular e estruturas intra-celulares.

A insulina regula o transporte, acoplamento e fusão das vesículas de GLUT₄ na membrana plasmática. Esses processos envolvem uma série de proteínas, co-

nhecidas como SNARE *proteins* (VAMP₂ e VAMP₃). Durante a translocação até a membrana plasmática, as v-SNARE's interagem com suas respectivas t-SNARES (syntaxina₄ e SNAP₂₃), regulando o acoplamento e fusão das vesículas contendo GLUT₄ na superfície celular. Um resumo sobre os receptores de glicose e dos efeitos da insulina encontram-se nas Tabelas 20.1 e 20.2, respectivamente.

Tabela 20.1 - Características dos principais transportadores de glicose:

TRANSPORTADOR	SÍTIOS DE EXPRESSÃO	FUNÇÃO
GLUT ₁	Tecidos fetais, barreira hematoencefálica, Rim, células sanguíneas	Transporte basal de glicose na maioria das células; Captação de glicose na gordura e musculatura esquelética
GLUT ₂	Células β do pâncreas, fígado, intestino, rins, astrócitos de núcleos cerebrais	Confere a capacidade de "sensor de glicose" à célula na qual se expressa, regulando a captação de glicose.
GLUT ₃	Principal transportador em neurônios Também presente em testículos e placenta	Junto com o GLUT1 regula a passagem da glicose pela barreira hematoencefálica
GLUT ₄	Presentes no músculo estriado (esquelético e cardíaco) e adiposo (brancomarrom)	Medeia o transporte de glicose estimulado pela insulina
GLUT ₅	Intestino delgado, testículos	Transportador de frutose
GLUT ₇	Hepatócitos (Somente no RE)	Transporta glicose derivada da glicose-6-fosfatase

Fonte: Adaptado de Machado, 1998.

Tabela 20.2 - Efeitos fisiológicos da insulina:

	ESTIMULA	INIBE
FÍGADO	Síntese de glicogênio Síntese de TGL e lipoproteínas Síntese protéica	Glicogenólise e gliconeogênese Oxidação dos ácidos graxos e cetogênese Degradação do glicogênio
MÚSCULO	Síntese protéica Síntese de glicogênio Transporte de glicose Taxa de glicólise	Degradação do glicogênio Oxidação dos ácidos graxos e cetogênese Degradação de proteína
TECIDO ADIPOSEO	Transporte de glicose Taxa de glicólise Síntese de glicogênio Síntese protéica Aumenta o armazenamento de TGL	Lipólise

TGL = Triglicérides

Fonte: Adaptado de Jamerón; Groot, 2010.

20.3.2.1.4 Resistência à insulina

É uma condição na qual concentrações fisiológicas de insulina provocam uma resposta subnormal na captação de glicose pelas células, especialmente nas musculares e gordurosas. Em consequência da menor captação de glicose, torna-se necessária uma maior produção de insulina pelo pâncreas para a manutenção dos níveis glicêmicos normais. Pode ser adquirida ou genética e ocorrer em múltiplos níveis, do ponto de vista molecular, desde o seu receptor ao pós-receptor (vias de sinalização insulínica). Está presente em diversas doenças como diabetes mellitus tipo 2 (DM₂), obesidade, hipertensão, ovários policísticos, infecções, síndromes genéticas e situações como gravidez, estresse e puberdade. A resistência à insulina também pode ser secundária ao uso de diversas medicações, particularmente glicocorticoides. As formas mais raras de resistência insulínica são devido a defeitos genéticos, enquanto as formas adquiridas podem ocorrer por vários mecanismos.

Nas situações mais comuns de resistência insulínica, os defeitos podem estar presentes em múltiplos níveis. Por exemplo, no DM₂ há diminuição na concentração do receptor de insulina, da atividade cinase do receptor e da fosforilação em tirosina dos substratos. Há também diminuição na concentração e fosforilação das IRS-1 e 2, na PI3K, na translocação do transportador de glicose GLUT₄ e na atividade de enzimas intra-celulares. A via da MAP-cinase mantém sua atividade normalmente e é importante para regular ações proliferativas da insulina. Na vasculatura, essa via estimula o crescimento e a proliferação celular, a expressão de fatores pró-trombóticos e pró-fibróticos, como o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), podendo ser aterogênica.

No DM₂, há resistência à ação da insulina nos tecidos muscular, adiposo e hepático, acompanhada de sua menor secreção. No geral, os pacientes com DM₂ apresentam hiperinsulinemia, porém em valores inapropriadamente baixos para o grau de hiperglicemia.

Os pacientes obesos apresentam graus variados de resistência insulínica, caracterizando-se, principalmente, pelo aumento da secreção. Quanto maior o índice de massa corpórea, maior será o estado hiperinsulinêmico. Há evidências que nos indivíduos obesos, há uma hiperplasia anormal da massa de células beta, responsável por manter níveis normais de glicemia na presença de resistência insulínica. Em muitas situações, essa hiperplasia ocorre antes de alterações nos níveis glicêmicos, indicando haver outros fatores que podem contribuir com a hiperplasia de células β . Da mesma forma que a lipotoxicidade culmina em resistência insulínica, a lipoatrofia ou lipodistrofia também está associada a esta patologia.

No DM₂ e obesidade, há aumento de ácidos graxos livres (AGL) na circulação, os quais desempenham um papel fundamental na resistência à insulina. Os

AGL inibem a captação muscular de glicose estimulada pela insulina etapa do transportador de glicose e/ou fosforilação, podem inibir a capacidade da insulina de suprimir a secreção hepática de glicose, além de inibir a secreção insulínica pelas células β pancreáticas. Os adipócitos centrais são mais resistentes à inibição da lipólise pela insulina, aumentando a oferta de ácidos graxos ao fígado, induzindo ao acúmulo de triglicérides e contribuindo para aumentar a resistência insulínica hepática.

Além de funcionar como estoque de energia, o tecido adiposo modula a sensibilidade insulínica através da produção de diversas citocinas ou adipocinas. As citocinas são proteínas de baixo peso molecular relacionadas com inflamação e resposta do sistema imune. Destacam-se a leptina, a adiponectina, TNF- α , IL-6, IL-1 e PAI-1.

A leptina regula o balanço energético através do controle hipotalâmico da saciedade e do gasto energético, possivelmente pela inativação da AMPK e elevação nos níveis locais de malonil—CoA, inibindo a fome. Obesidade grave tem sido relacionada à deficiência congênita de leptina ou mutações em seu receptor. A adiponectina é um peptídeo cujos níveis séricos correlaciona-se positivamente com a sensibilidade à insulina. Pode também estar envolvida na redução de ácidos graxos livres, triglicérides no músculo e fígado e no aumento da capacidade da insulina de suprimir a produção de glicose.

20.3.2.1.5 Vias inflamatórias na resistência à insulina

A obesidade está associada a um estado inflamatório crônico do tecido adiposo, o qual pode culminar em resistência insulínica, intolerância à glicose e DM₂. Os adipócitos produzem uma grande variedade de citocinas pró-inflamatórias e, juntamente com os AGL, estão envolvidas na fisiopatologia da obesidade e resistência insulínica.

Estudos mostraram que o tecido adiposo em obesos é infiltrado por macrófagos, o que o torna a maior fonte de citocinas pró-inflamatórias. Além da inflamação, a hipóxia e o estresse do retículo endoplasmático também contribuem para a resistência insulínica. A hipóxia gera um microambiente favorável à infiltração macrofágica, aumentando a circulação local de MCP-1, TNF- α , IL-6 e IL-1. Várias dessas citocinas são fatores de risco independentes para doenças arteriais coronarianas e cerebrovasculares.

Tanto o TNF- α quanto os AGL podem ativar cascatas de sinalização em tecidos sensíveis à insulina, as quais resultam na ativação de serinas quinases, especialmente JNK1 (Jun N-terminal kinase 1) e da IKK β (Ikappa B Quinase). Estudos em ratos com deficiência da JNK1 mostraram que, após alimentação com

dieta hiperlipídica, não apresentaram obesidade ou resistência insulínica, mas sim diminuição no tecido adiposo, melhora na sensibilidade à insulina e aumento na capacidade de sinalização do seu receptor. Assim, a JNK é um mediador chave da obesidade e resistência insulínica e um possível alvo para agentes terapêuticos. A IKK β também participa da via de transmissão de sinal do TNF- α e IL-1, importantes no desenvolvimento do processo inflamatório o que culmina com a regulação de fatores de transcrição, como o NF-kB. O NF-kB está envolvido na expressão de uma variedade de genes que regulam a resposta inflamatória. Outras moléculas implicadas na resistência insulínica promovida pelo TNF- α são as iNOS (*inducible nitric oxide synthetase*) e SOCS (*suppressors of cytokine signaling*), cujos genes são alvos das vias da JNK e IKK e apresentam expressão aumentada na obesidade. Atualmente, sabe-se que o stress do retículo endoplasmático, ou seja, uma sobrecarga na sua capacidade funcional, e o aumento do metabolismo de glicose, o que gera um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, também estão implicados na ativação de vias inflamatórias e resistência insulínica.

Outros possíveis mecanismos envolvendo o TNF- α na resistência insulínica incluem aumento da lipólise e AGL, inibição do GLUT $_4$, do receptor de insulina e da síntese e fosforilação da IRS-1, além da diminuição da função do PPAR- γ (peroxisome-proliferator-activated receptor- γ).

20.3.2.1.6 Modelos experimentais de resistência à insulina

Para se melhor compreender o papel de cada um dos elementos envolvidos na fisiopatologia da obesidade, pesquisadores utilizam-se de modelos experimentais que podem determinar de maneira controlada o papel de cada um dos componentes da resistência à insulina e obesidade (**Figura 20.8**). As deleções selecionadas ou *Knock-outs* dos componentes de sinalização insulínica permitiram uma melhor compreensão da fisiopatologia e tratamento da resistência à insulina e obesidade.

O primeiro modelo de *knock-out* para o estudo da resistência à insulina foi o do *knock-out* para o próprio receptor da insulina. Os animais heterozigotos tinham apenas 50% dos receptores de insulina viáveis, enquanto que os homozigotos não possuíam este receptor. Na ausência do receptor de insulina, os animais desenvolviam cetoacidose diabética e morriam uma semana após o nascimento, enquanto que os heterozigotos eram capazes de sobreviver.

Com a intenção de mimetizar o DM $_2$ poligênico, foram realizadas combinações de *knock-outs* entre o receptor de insulina (IR) e IRS-1, IR e IRS-2, IR e IRS, IRS-1 e IRS-2, do IRS-1 e da glicoquinase. O *knock-out* heterozigoto isolado do IR ou IRS-1 propiciou apenas alterações leves na sinalização insulínica, enquanto que o *knock-out* heterozigoto combinado pode levar ao DM $_2$.

Em animais *Knock-out* do GLUT₄ em tecidos insulino-sensíveis como o músculo esquelético, verifica-se o aparecimento de resistência à insulina, intolerância à glicose e um aumento na síntese hepática de glicogênio. Há também diminuição da captação hepática e em tecido adiposo de glicose, evidenciando o papel do receptor na captação de glicose em todos os tecidos insulino-sensíveis.

Animais *knock-out* para receptor de insulina na célula β podem apresentar defeitos no sensor de glicose e deficiência relativa de insulina. Além disso, pode ocorrer perda da primeira fase da secreção da insulina, mimetizando o diabetes tipo 2. O *knock-out* dos receptores de insulina nas células β do pâncreas mostrou o papel contra-regulatório da secreção de insulina mediado pela própria insulina.

Animais *knock-out* para receptores de insulina no sistema nervoso central são obesos, hiperfágicos e, conseqüentemente, podem apresentar resistência à insulina e hipertrigliceridemia, evidenciando a importância da insulina na regulação do apetite. Podem também apresentar hipogonadismo hipotalâmico e dificuldade em regular a hipoglicemia através de liberação de catecolaminas.

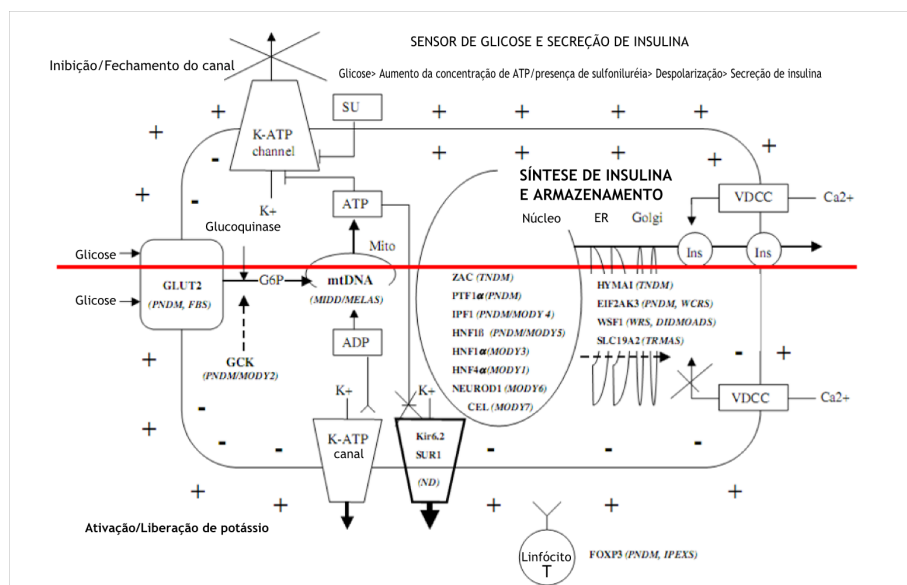


Figura 20.8 – Alterações metabólicas e resistência à insulina. Fonte: Traduzido de Lingerlan, 2006.

Como mostrado na Figura 20.8, mutações em fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento pancreático e na síntese de insulina, podem levar a atrofia (PTF1 α , HNF1 β) ou agenesia pancreática (IPF1), redução da síntese de insulina - Diabetes Neonatal Transitório (ZAC) ou MODY (HNF1 α , HNF4 α , NEUROD1). Em genes envolvendo o empacotamento da insulina em grânulos,

aparelho de Golgi ou Retículo endoplasmático, resultam em Diabetes Neonatal Transitório (HYMAI) ou apoptose da célula β - Diabetes Neonatal Permanente PNDM (EIF2AK3 - Síndrome Wolcott Rallison), DIDMOAD – Síndrome de Wolfram (WSF1) ou diabetes na Síndrome de Roger (Anemia Megaloblástica responsiva a Tiamina TRMAS). As mutações que alteram a função dos linfócitos T também podem levar a destruição de células β e Diabetes Neonatal Permanente (FOXP3) IPEX- Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked. A redução da sensibilidade da célula β à glicose, causada por mutações, pode levar a Diabetes Neonatal Transitório (mutações GLUT₂ - parte da Síndrome Fanconi-Bickel), MODY 2 (glucoquinase). As mutações no DNA mitocondrial interferem com fosforilação oxidativa e reduzem a relação ATP/ADP.

As mutações ativadoras do canal de K ATP sensível (Kir6.2/SUR1) reduzem a sensibilidade ao ATP e favorecem o estado aberto do canal, impedindo a secreção de insulina (Figura 20.9).

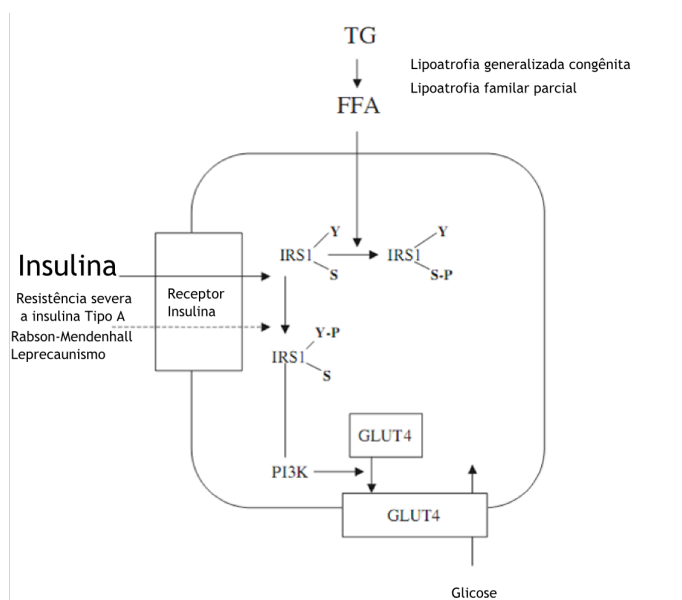


Figura 20.9 - Resistência à insulina causada por defeitos genéticos em seu receptor. Fonte: Traduzido de Lingerlan, 2006.

Esta situação ocorre na Resistência Insulínica Tipo A, Rabson-Mendenhall e Leprecaunismo. Na presença de altos níveis de triglicerídeos e ácidos graxos, os resíduos de serina são fosforilados no lugar da tirosina, piorando a captação de glicose.

Isto ocorre na Lipodistrofia generalizada e na lipodistrofia parcial familiar. Nestas situações, níveis mais altos de insulina são necessários para levar à captação de glicose.

20.3.2.1.7 Betatrofina

Em situações de resistência insulínica, pode ocorrer proliferação das células β pancreáticas na tentativa de compensar a necessidade de insulina e manter níveis glicêmicos normais. Esse mecanismo de expansão da massa de células β ainda não está bem esclarecido. A partir de modelos animais de resistência insulínica foi identificado um gene, o qual codifica uma proteína, expressa no fígado e tecido adiposo. Esse gene foi chamado de Betatrofina.

A Betatrofina está relacionado à produção e à expansão de células β e foi capaz de aumentar o tamanho da ilhota e a quantidade de insulina na célula, melhorando estados de intolerância à glicose induzidos em ratos. O mecanismo de ação desse novo hormônio ainda é desconhecido. Sua identificação abre novas possibilidades de tratamento do diabetes.

20.3.2.1.8 Peptídeo C

O peptídeo C é uma molécula derivada da pró-insulina durante o processo de síntese da insulina. Sua função primordial é o alinhamento das pontes dissulfeto que ligam as duas cadeias α e β da insulina permitindo o dobramento adequado da molécula e sua posterior clivagem. O peptídeo C é um hormônio ativo com importantes funções fisiológicas, porém durante um longo tempo foi considerado uma molécula biologicamente inativa. Após liberado, o peptídeo C é armazenado em grânulos secretórios nas células β pancreáticas e co-secretado com a insulina, em quantidades equimolares, após estímulo com glicose.

O peptídeo C se liga a membrana celular através de receptores possivelmente acoplados à proteína G, estimulando vias de sinalização intra-celular. A proteína G ativa os canais de cálcio, aumentando sua concentração intracelular, o que estimula a eNOS (endotelial nitric oxide synthase) e promove a desfosforilação da Na⁺/K⁺-ATPase na sua forma ativa. As atividades de ambas as enzimas estão diminuídas no diabetes tipo 1 (DM₁), especialmente no tecido renal e nervoso.

Estudos recentes mostraram que a infusão intravenosa de peptídeo C em pacientes com DM₁ melhora a disfunção renal, neural e vascular, diminui a filtração glomerular e a excreção urinária de albumina e melhora a circulação arteriolar na musculatura esquelética e pele. Esses efeitos não foram observados em pacientes saudáveis, cujos níveis de peptídeo C são normais. Assim, existe a possibilidade de a reposição de peptídeo C

juntamente com insulina prevenir o desenvolvimento ou retardar a progressão de complicações da doença, em longo prazo, nos pacientes com DM₁.

Os efeitos benéficos do peptídeo C são, em parte, relacionados a sua habilidade de estimular o fluxo sanguíneo e promover o recrutamento capilar em tecidos periféricos, assim como à estimulação direta da Na⁺K⁺ATPase. Os mecanismos moleculares do efeito vasodilatador do peptídeo C ainda não foram bem estabelecidos, mas parece ter relação com o aumento da concentração intracelular de cálcio, estimulando a atividade da enzima eNOS e, assim, a secreção de óxido nítrico (ON). Estudos em ratos mostraram que o peptídeo C, juntamente com a insulina, diminui o fluxo coronariano no estágio inicial do DM₁ e otimiza a produção de ON.

O peptídeo C já mostrou ter efeitos na redução da hiperfiltração e hipertrofia glomerulares, além da diminuição da excreção urinária de albumina no DM₁. Foi observado que o peptídeo C e o captopril (inibidor da enzima conversora de angiotensina) são igualmente efetivos em diminuir a taxa de filtração glomerular, porém não foi detectado um efeito aditivo de ambos os tratamentos. Pacientes com DM1 e neuropatia, tratados com peptídeo C por 3 meses, apresentaram uma melhora significativa na velocidade de condução nervosa sensorial e motora e aumento na sensibilidade vibratória, porém não houve diferença na sensibilidade térmica. O tratamento também preveniu a progressão da neuropatia diabética e diminuiu alterações estruturais dos nervos (desmielinização, edema paranodal, aumento da regeneração de fibras nervosas).

20.3.2.1.9 Regulação do Metabolismo dos Carboidratos, Lipídeos e Proteínas pela Insulina

20.3.2.1.9.1 carboidratos

A concentração de glicose plasmática, em condições basais, é mantida estável pela regulação do balanço entre sua entrada na circulação e captação pelos tecidos. Esse processo é importante para a manutenção adequada do suprimento de glicose cerebral.

O fígado e a musculatura esquelética são os principais tecidos que regulam a glicose plasmática. O fígado produz glicose através da glicogenólise (quebra de glicogênio) e, juntamente com o rim, através da gliconeogênese. Os principais substratos da gliconeogênese são lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos como alanina e glutamina.

O metabolismo dos carboidratos é regulado pela atividade do sistema nervoso central (simpático e parassimpático) e por hormônios, sendo a insulina o

principal. A insulina inibe a gliconeogênese e a glicogenólise, além de estimular a captação periférica de glicose pelos tecidos, principalmente tecido adiposo e muscular esquelético. Baixas concentrações de insulina já são suficientes para promover a inibição hepática de glicose, enquanto que altas concentrações são necessárias para estimular sua captação periférica. Em situações de estresse, como hipoglicemias, onde a mobilização de glicose imediata é necessária, são liberados hormônios contra-reguladores e o sistema nervoso autônomo é ativado. As fibras simpáticas estimulam diretamente a glicogenólise e a gliconeogênese hepáticas e inibem a produção de insulina.

Nas células musculares, a glicose é rapidamente fosforilada por uma hexoquinase e tanto pode ser estocada como glicogênio (via ativação da enzima glicogênio sintase) ou oxidada a fim de gerar ATP (via piruvato quinase).

O transporte de glicose e a síntese de glicogênio muscular iniciam-se com a desfosforilação do glicogênio sintase, através da ativação de fosfatases específicas (proteína fosfatase 1- PP1) e da inibição da PKA e GSK3 pela Akt. Todas essas etapas são estimuladas pela insulina. Após inibição da GSK3, a glicogênio sintase aumenta sua atividade. A ativação da PP1 pela insulina é um processo dependente da PI3K.

A Insulina inibe a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas. A inibição da gliconeogênese ocorre tanto via regulação da transcrição de genes que codificam enzimas hepáticas, quanto ao processo de fosforilação/desfosforilação descritos acima. A principal enzima envolvida nesse processo de regulação é conhecida como PEPCK (*fosfoenolpiruvato carboxicinase*). A PEPCK também aumenta a transcrição de enzimas glicolíticas, como a glucoquinase e piruvato quinase, e de enzimas lipogênicas, como a ácido graxo sintase e acetil-CoA carboxilase.

A insulina também inibe o fator de transcrição Foxo A Akt, através da via PI3K, catalisa a fosforilação da Foxo1, reduzindo a produção hepática de glicose. A Foxa2, outro fator de transcrição pertencente à mesma família, também é inibido pela insulina no período pós-prandial, enquanto no jejum, sob baixos níveis de insulina, entra no núcleo e atua na regulação de genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos e corpos cetônicos.

20.3.2.1.9.2 lipídeos

A insulina estimula a síntese de lipídeos e inibe a sua degradação. O metabolismo de lipídeos é regulado por uma família de fatores de transcrição denominada SREBP (*sterol regulatory element-bindings proteins*). Essas proteínas estão ancoradas na membrana do retículo endoplasmático (RE) e seus domínios NH₂-terminal e COOH-terminal, estão projetados no citoplasma. Quando as células

estão depletadas de ácidos graxos, as SREBPs são transportadas do RE ao Complexo de Golgi, onde passam por uma série de clivagens por proteases específicas (S1P e S2P). O domínio NH₂-terminal é liberado, entra no núcleo e controla a expressão de genes relacionados à síntese de colesterol, ácidos graxos, fosfolípidos e triglicérides. O NADPH é um cofator necessário para todo esse processo.

No fígado, há três tipos de SREBP (SREBP-1a, SREBP-1c, SREBP-2). Após estímulo da insulina, a SREBP-1c induz a transcrição genes, envolvidos na produção de enzimas que participam da síntese de lipídeos, entre as quais a acetil-CoA carboxilase (ACC) e a ácido graxo sintetase (FAS). A ACC converte acetil-CoA em malonil-CoA e a FAS converte malonil-CoA em palmitato, sendo este um dos ácidos graxos saturados mais utilizados pelos tecidos. A insulina estimula a síntese de ácidos graxos no fígado na vigência de excesso de carboidratos. No jejum, a SREBP-1c está reduzida no fígado. Em situações de resistência insulínica, os níveis de SREBP-1c aumentam no fígado, podendo levar a esteatose hepática.

A gordura é armazenada na forma de triglicérides, sendo esse processo estimulado pela insulina. Nos adipócitos, a insulina induz a produção de lipase lipoproteica, a qual promove a hidrólise de triglicérides das lipoproteínas circulantes (VLDL e quilomícrons), levando à formação de ácidos graxos livres para os adipócitos. Em condições de hiperglicemia, ocorre estímulo à esterificação de ácidos graxos livres em triglicérides. A insulina inibe a lipólise intra-celular dos triglicérides inibindo a enzima lipase hormônio-sensível (lipase intra-celular). Essa enzima é ativada pela PKA, a qual também é inibida pela insulina. Esse processo ocorre em virtude da diminuição dos níveis de AMPc nos adipócitos, via ativação da fosfodiesterase AMPc-específica (PDE3B). A lipase hormônio-sensível degrada as triglicérides, liberando ácidos graxos livres na circulação. Em suma, a insulina diminui o fluxo de ácidos graxos livres ao fígado, diminuindo a cetogênese e a gliconeogênese.

Os hormônios que aumentam a lipólise nos adipócitos incluem catecolaminas, hormônio de crescimento, glicocorticoides, tiroxina.

20.3.2.1.9.3 proteínas

A insulina é um hormônio anabólico, podendo influenciar a síntese proteica de várias formas, incluindo efeitos no gene responsável pela transcrição (RNAm), na estabilidade do RNAm, estímulo à síntese proteica ribossomal, tradução de proteínas, além de inibir a proteólise. A síntese proteica muscular, em resposta à alimentação, requer um aumento na concentração tanto de aminoácidos quanto de insulina. Diariamente, um adulto de 70kg produz e degrada aproximadamente 280g de proteínas. Situações catabólicas como fome ou deficiência de insulina,

aumentam a degradação de proteínas, principalmente do músculo esquelético, por ser um reservatório importante de aminoácidos. O aumento de aminoácidos circulantes tem como consequência o fornecimento de substratos para nova síntese proteica ou gliconeogênese no fígado.

20.3.2.2 PRÓ-GLUCAGON / GLUCAGON

O pró-glucagon é um precursor de vários peptídeos, incluindo o glucagon, glicentina e os hormônios glucagon-like (GLP-1 e 2). É produzido nas células α , células L do intestino delgado, no cólon, hipotálamo e nos núcleos do trato solitário cerebral. Os GLP-1 e 2 estão localizados na porção C-terminal inativa, constituindo a maior parte da molécula.

O glucagon humano é um hormônio polipeptídico, composto por 29 aminoácidos, dispostos em uma cadeia única, com peso aproximado de 3500 daltons. É produzido pelas células α das ilhotas de Langerhans. O principal papel fisiológico do glucagon é estimular a produção de metabólitos energéticos pelo fígado, além de aumentar a concentração de glicose e corpos cetônicos no sangue.

20.3.2.2.1 Síntese e secreção

O padrão de clivagem proteolítica do pró-glucagon difere entre as células α , cerebrais e células L intestinais. Nas células α , o pró-glucagon recebe a ação de uma enzima proteolítica específica, a convertase pró-hormonal 2 (PC2), cujo sítio de clivagem permite que o glucagon seja o único hormônio biologicamente ativo, deixando para trás sua porção biologicamente inativa. Do contrário, nas células L e cerebrais, o pró-glucagon é clivado por meio de um grupo diferente de enzimas, as convertases pró-hormonais 1 e 3 (PC1/PC3), gerando principalmente GLP-1 e GLP-2. Assim, um único precursor é capaz de gerar o hormônio responsável por aumentar os níveis de glicose (glucagon) e um hormônio incretínico capaz de estimular a célula β (GLP₁).

A secreção do glucagon é regulada por neuropeptídeos, hormônios (pancreáticos e gastrointestinais), aminoácidos e sistema nervoso autônomo. Assim como a insulina, o principal estímulo da regulação da secreção do glucagon é o nível plasmático de glicose.

Insulina e glucagon são antagonistas fisiológicos e a regulação desses hormônios se dá de uma maneira recíproca. Durante o período de alimentação, há aumento da secreção de insulina, a qual remove a glicose sérica, estimulando sua captação periférica (muscular, hepática, gordurosa) e há diminuição dos níveis séricos de glucagon. No jejum, os níveis séricos de glicose são mantidos principal-

mente pela produção hepática, em parte pelo aumento da secreção de glucagon e inibição da secreção de insulina pelas células β . Esse balanço hormonal, mantém os níveis de glicose de 60-120mg/dl, respectivamente no jejum e durante alimentação. Uma refeição rica em carboidratos, especialmente a glicose, suprime a liberação do glucagon via produção do GLP_1 e estimula a liberação de insulina pelas células β . A Tabela 20.3, abaixo, lista os efeitos da secreção de glucagon sobre alguns processos fisiológicos.

Tabela 20.3 - Efeitos fisiológicos da secreção de glucagon:

	ESTIMULA	INIBE
SECREÇÃO DE GLUCAGON	Aminoácidos	Glicose
	Gastrina	Somatostatina
	Cortisol	Secretina
	Hormônio do crescimento	Ácidos Graxos Livres
	Catecolaminas	Insulina
	Acetilcolina	GABA
	Estresse / Hipoglicemia	GLP_1
	GIP/Colecistocinina/Jejum	Gravidez

Fonte: Adaptado de Burcelin; Katz; Charron, 1996.

Em pessoas normais, tanto os níveis séricos de glucagon quanto de catecolaminas estão aumentados durante exercícios físicos, principalmente quando prolongados. O aumento do glucagon, neste caso, parece ter relação com o grau e duração do exercício.

A secreção do glucagon pela célula α está aumentada em situações de estresse, que podem ou não ser induzidas por hormônios, tais como cortisol, vasopressina, β -endorfinas, catecolaminas. Nas células L intestinais, a epinefrina estimula a secreção do glucagon via aumento do influxo de cálcio, processo dependente da proteína cinase A (PKA), levando à exocitose. Aminoácidos como a glutamina, alanina, piruvato e arginina estimulam tanto a secreção de insulina quanto a de glucagon.

A glicose estimula a secreção de GABA pelas células β , além de reduzir a atividade elétrica e exocitose, por desativar canais iônicos da membrana, como os canais de cálcio, induzindo a despolarização da membrana. Esse processo também constitui um mecanismo de supressão do glucagon. As células α expressam receptores de insulina e são dispostas na periferia da ilhota pancreática, em volta das células β . Essa disposição anatômica, juntamente com a direção centrífuga do

fluxo sanguíneo, pode favorecer a ação da insulina em inibir a secreção do glucagon, porém os mecanismos ainda não estão bem esclarecidos.

Os receptores de glucagon são pertencentes a uma família de receptores acoplados à proteína G. Esta família também inclui os receptores de GLP-1 e 2, GIP, PTH, calcitonina e VIP. Estão em diversos tecidos, incluindo hepático, adiposo, cardíaco, sistema nervoso central e células β . O glucagon se liga ao seu receptor, o qual é alvo de mudanças conformacionais, permitindo a dissociação das subunidades e ativação da das proteínas Gs e Gq. A ativação da Gq leva a ativação da fosfolipase C, produção de PIP3 e posterior liberação de cálcio intracelular. A ativação da Gs promove ativação da adenilato ciclase, aumento de AMPc intracelular e ativação da PKA.

A PKA dá sequência a uma série de fosforilações de enzimas-chave relacionadas à glicogenólise, glicólise e gliconeogênese, as quais incluem piruvato carboxilase, fosfoenolpiruvato e frutose 1,6 bifosfato. Este processo está ilustrado na Figura 20.10.

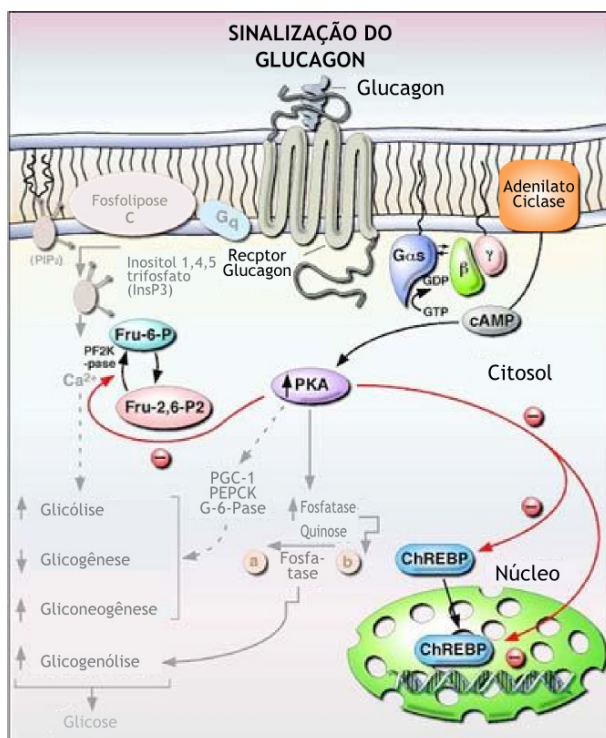


Figura 10 – Sinalização celular, após ligação do glucagon ao seu receptor e conseqüente ativação. Fonte: Traduzida e adaptada de Guoqiang Jiang; Bei B. Zhang, 2002.

O glucagon também modula a expressão de genes que codificam essas enzimas e regula o metabolismo dos ácidos graxos via redução do malonil-CoA e estímulo a oxidação dos ácidos graxos. O fator transcripcional dependente de AMPc é um mediador das ações do glucagon. Um de seus mecanismos de ação é por meio de supressão da atividade agonista do PPAR- γ , o que estimula a gliconeogênese hepática. O PPAR- γ é alvo de terapia no tratamento de pacientes com DM2, sendo as tiazolidinedionas drogas ativadoras do receptor.

Glucagon tem meia vida curta, aproximadamente cinco a seis minutos após sua liberação na corrente sanguínea. Cerca de 50% do glucagon são removidos da circulação pelo fígado e rins, e o restante é alvo de ação de enzimas circulantes, incluindo DPP4 (*dipeptidyl peptidase-4*).

20.3.2.2.2 Efeitos fisiológicos do glucagon

Os principais tecidos-alvo do glucagon são o fígado e o tecido adiposo. Nos períodos de jejum, o glucagon estimula a glicogenólise, cetogênese e a gliconeogênese pelo fígado, lipólise no tecido adiposo, glicogenólise no músculo e diminui a glicólise, fundamentais para suprir as necessidades cerebrais. A ação do glucagon no fígado é responsável por cerca de 75% da produção de glicose no jejum.

No tecido adiposo, a importância do glucagon se dá em períodos de privação de alimento ou supressão da insulina. No adipócito, o glucagon estimula a fosforilação da lipase hormônio-sensível, mediada pela PKA, enzima responsável pela degradação das triglicérides em diacilglicerol (DAG) e ácidos graxos livres (AGL) na circulação. A DAG pode ter reesterificação hepática em triglicérides ou servir de substrato para a gliconeogênese hepática. Os AGL também podem ser reesterificados no fígado ou receber β -oxidação e serem metabolizados em corpos cetônicos, servindo como fonte de energia adicional.

Durante atividade física intensa, há necessidade de maior quantidade circulante de glicose e ácidos graxos livres. O músculo esquelético necessita de uma quantidade maior de energia, porém as reservas de glicogênio e lipídeos são suficientes para um curto período. As catecolaminas desempenham um papel importante no exercício, pois estimulam a secreção do glucagon e a diminuição na insulina, aumentando assim a glicogenólise, gliconeogênese e lipólise, fornecendo glicose e ácidos graxos livres para serem utilizados como fonte de energia.

No tecido vascular periférico, o glucagon funciona como um vasodilatador, devido a efeitos tônicos locais, aumenta o débito cardíaco e a frequência cardíaca.

Em resumo, a sinalização hepática do glucagon estimula a quebra do glicogênio armazenado, mantém o débito hepático de glicose por meio da gliconeogênese e cetogênese, utilizando como precursores aminoácidos e ácidos graxos, respectivamente.

20.3.2.3 SOMATOSTATINA

A somatostatina é um hormônio sintetizado pelas células δ das ilhotas pancreáticas, formado por uma sequência de 14 aminoácidos, em cadeia única. O gene que codifica o seu hormônio precursor, a pró-somatostatina, está transcrito em órgãos, como pâncreas, sistema nervoso central e musculatura lisa intestinal; assim como o pró-glucagon, pode gerar duas moléculas de somatostatina, biologicamente ativas: SS-14 e SS-28. O pâncreas e o sistema nervoso central secretam exclusivamente a SS-14, mais potente em inibir o glucagon e a insulina, enquanto o intestino, a SS-28, mais potente em inibir o hormônio de crescimento. A somatostatina inibe praticamente todas as funções gastrointestinais e pancreáticas. O efeito inibitório na secreção de insulina é associado à diminuição do AMPc, hiperpolarização da membrana e diminuição da concentração intracelular de cálcio.

A liberação da somatostatina é estimulada pelas refeições ricas em gorduras, carboidratos e proteínas.

20.3.2.4 INCRETINAS

As incretinas são hormônios derivados das células intestinais, membros da família do glucagon, secretados em resposta a nutrientes, principalmente glicose e gordura. Estimulam a secreção pancreática de insulina, de maneira dependente da alimentação. Essa resposta insulínica, chamada de efeito incretínico, é responsável por cerca de 50% da secreção total de insulina liberada após ingestão de glicose.

O conceito de efeito incretínico surgiu da comparação entre os níveis de insulina sérica após infusão intravenosa e ingesta via oral de glicose, em modelo experimental. Foi comparada a resposta insulínica frente administração venosa versus oral, concluindo ser maior a resposta quando da administração via oral. Esses resultados sugerem que algum fator hormonal, liberado pelo intestino, estimularia a secreção de insulina somente em resposta à ingestão de glicose e estaria envolvido na transmissão de sinais entre o intestino e as células β .

Atualmente, sabe-se que os principais hormônios incretínicos são o *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) e o *glucagon-like peptide-1* (GLP₁), o primeiro a ser

descrito foi o GIP, um hormônio formado por 42 aminoácidos, produzido pelas células k intestinais, as quais estão distribuídas pelo estômago, duodeno e jejuno.

O GLP_1 é um hormônio incretínico, produzido por clivagem pós-traducional da molécula de pró-glucagon. Na célula α , sob a ação da convertase pró-hormonal 2 (PC2), o pró-glucagon libera o glucagon e nas células L intestinais, através das convertases pró-hormonais 1 e 3, libera o GLP_1 e 2 , entre outros peptídeos. O GLP_1 possui cerca de 50% de homologia com a molécula de glucagon. O GLP_2 não é considerado uma incretina, pois não possui efeito insulínico. Tanto o GLP_1 quanto o GLP_2 são produzidos pelas células L intestinais, localizadas no jejuno distal, íleo, cólon e reto.

Os níveis séricos das incretinas caem rapidamente em virtude da inativação pela enzima DPP4, cujo sítio de ação é a alanina na posição 2. O GLP_1 apresenta meia-vida em torno de dois a três minutos, enquanto o GIP de cinco a sete minutos. Tanto a inibição da DPP4 quanto análogos do GLP_1 ou agonistas do receptor de GLP_1 são estratégias usadas como terapia em pacientes com intolerância à glicose ou DM_2 .

A regulação da secreção dos hormônios incretínicos inclui fatores hormonais, nutricionais e neurais. O principal estímulo para a secreção de GLP_1 são refeições ricas em carboidratos e gorduras, porém aminoácidos e fibras também podem provocar sua liberação. Alguns estudos realizados em humanos mostraram que a proteína, quando ingerida isoladamente, não contribui significativamente para o efeito incretínico, ao contrário da gordura, que tem efeito importante na secreção de insulina e aumento nas concentrações plasmáticas de incretinas.

Os níveis séricos de GLP_1 seguem um padrão bifásico de secreção após alimentação, com um pico precoce cerca de cinco a quinze minutos e um tardio de trinta a sessenta minutos. O curto tempo da fase secretória precoce levou à especulação do envolvimento de vias neurais e hormonais responsáveis pela transmissão de sinais, uma vez que esse tempo é insuficiente para a chegada do alimento ao intestino. A secreção tardia ocorre pelo contato direto do nutriente com as células intestinais.

O sistema nervoso vagal é um importante mediador da secreção de GLP_1 induzida por nutrientes. Estudos em ratos mostraram que a vagotomia bilateral inibiu a secreção de GLP_1 após ingestão de gordura, enquanto a estimulação direta aumentou a secreção de GLP_1 . A **Figura 20.11** mostra os mecanismos intracelulares que levam a secreção de GLP_1 pelas células intestinais.

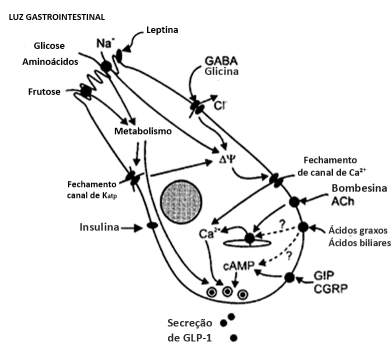


Figura 20.11 – Secreção de GLP₁ pelas células intestinais em resposta a presença de nutrientes no lúmen intestinal. Fonte: Traduzida de Reimann; Ward; Gribble, 2006.

Receptores do GLP₁ foram identificados em diversos órgãos, incluindo cérebro, coração, estômago, intestino, pâncreas (células α , β e δ) e rins. São receptores acoplados à proteína G e pertencem à mesma família do glucagon. Alguns receptores específicos são necessários a sua secreção, incluindo o GPR119, GPR120 e GPR40. No intestino, os ácidos graxos provenientes da dieta interagem com esses receptores, estimulando a secreção de GLP₁.

O mecanismo de ação do GLP₁ inicia-se com sua ligação ao seu receptor. Na célula β , a ativação do receptor dispara vias de sinalização que podem mediar respostas agudas, como potencializar a secreção insulínica, ou respostas em longo prazo, incluindo transcrição gênica e replicação celular. O GLP₁ estimula a produção de AMPc via ativação da adenilatociclase e subsequente ativação da PKA e Epac, o que leva ao bloqueio dos canais de potássio, despolarização da membrana, aumento do influxo de cálcio e exocitose das vesículas secretoras de insulina. O GLP₁ também modula a produção de insulina, transcrição do seu gene e o crescimento de células β por vias dependentes ou independentes da PKA, sendo o PDX-1, um fator de transcrição da insulina, essencial para essa via de sinalização. O GLP₁ pode estimular a proliferação de células β através de várias vias, incluindo a via PI3K/PKB, a qual promove a translocação nuclear do PDX-1, a via PI3K/PKC δ e a via CREB/IRS-2. A ativação da via da MAPK pode levar à diferenciação de células progenitoras em células β pancreáticas e diminuir a lipogênese hepática. O GLP₁ também induz efeitos anti-apoptóticos e protege a célula β contra a glicose e lipotoxicidade, ambos mediados pela via PI3K/PKB (Figura 20.12).

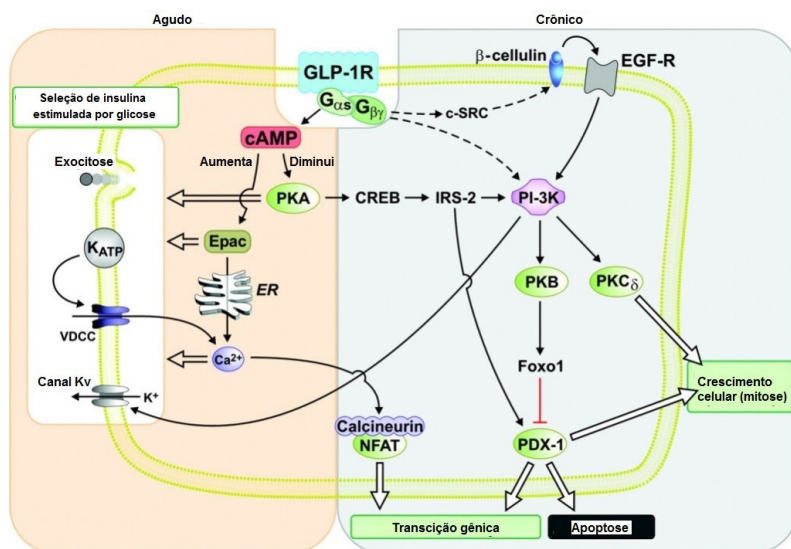


Figura 20.12 – Efeitos da ativação do receptor de GLP_1 nas células β pancreáticas. Fonte: Adaptada de Salehi; Aulinger; D'Alessio, 2008.

O GLP_1 expressa uma diversidade de ações fisiológicas, refletindo a variedade de tecidos onde seu receptor se mostra. Os análogos do GLP_1 e o agonista do seu receptor, utilizados no tratamento do DM_2 , também possuem ações semelhantes.

20.3.2.4.1 Células α e β pancreáticas

O GLP_1 e o agonista do seu receptor estimulam a diferenciação de células precursoras das ilhotas em células produtoras de insulina. Além de promover a proliferação da célula β , também mostraram ter um papel protetor contra a apoptose de células β induzida por citocinas inflamatórias (aumenta a expressão do Bcl-2, antiapoptótico e diminui a expressão do bax, pró-apoptótico). Esse efeito proliferativo é limitado pelo próprio GLP_1 , induzindo mecanismos regulatórios de sinalização intracelular, o que inibe a expansão celular inapropriada. A preservação da massa de células β pode ser resultado de uma ação direta na própria célula, por via da modulação da proliferação, neogênese e apoptose e/ou de uma ação indireta, reduzindo os níveis de glicose e ácidos graxos livres, evitando a glico e lipotoxicidade. O GLP_1 estimula a expressão do transportador de glicose $GLUT_2$ e da enzima glucoquinase, aumentando a sensibilidade da célula à glicose, o que potencializa a secreção insulínica.

O GLP_1 aumenta a biossíntese de pró-insulina e estimula a secreção de insulina e somatostatina, de forma dependente da glicose. Em pacientes com DM_2 , o efeito incretínico é menor em razão dos níveis diminuídos de GLP_1 no estado pós-prandial, diminuindo o estímulo fisiológico à secreção de insulina e à supressão do glucagon. Ao contrário do GLP_1 , as sulfoniuréias aumentam tanto a secreção de insulina basal quanto estimulada pela refeição.

O GLP_1 também modula a função das células α , pela inibição da secreção do glucagon, de forma dependente da glicose. Mesmo sob altas concentrações de GLP_1 , os mecanismos contrarregulatórios estão preservados, no caso de baixos níveis séricos de glicose, inclusive a secreção de glucagon.

20.3.2.4.2 Trato gastro-intestinal

O GIP e o GLP_1 diminuem a motilidade intestinal e o esvaziamento gástrico, além de exercerem efeito inibitório na secreção ácida gástrica estimulada pela refeição, tendo como consequência a saciedade.

20.3.2.4.3 Sistema nervoso central e periférico

O GLP_1 e o agonista do seu receptor regulam o controle do apetite, aumentando a saciedade, o que diminui a ingesta calórica e promove perda de peso. Agem nos receptores cerebrais, principalmente localizados no núcleo hipotalâmico, inibindo a expressão de fatores orexígenos. Portanto, o GLP_1 pode ser considerado um hormônio anorexígeno, assim como a leptina, produzida pelo tecido adiposo.

20.3.2.4.4 Sistema cardio-vascular

Os estudos dos efeitos cardiovasculares do GLP_1 são principalmente em animais. Há indícios de que o agonista do receptor de GLP_1 reduz o tamanho da área de infarto miocárdico, captação de glicose, melhora a resistência vascular periférica e a função ventricular esquerda. O GLP_1 melhora a função endotelial, atenua lesões ateroscleróticas, reduz albuminúria e lesão glomerular, além de aumentar a excreção de sódio, o que pode conferir efeito anti-hipertensivo e renoprotetor. A **Figura 20.13** resume os efeitos sistêmicos do GLP_1 .

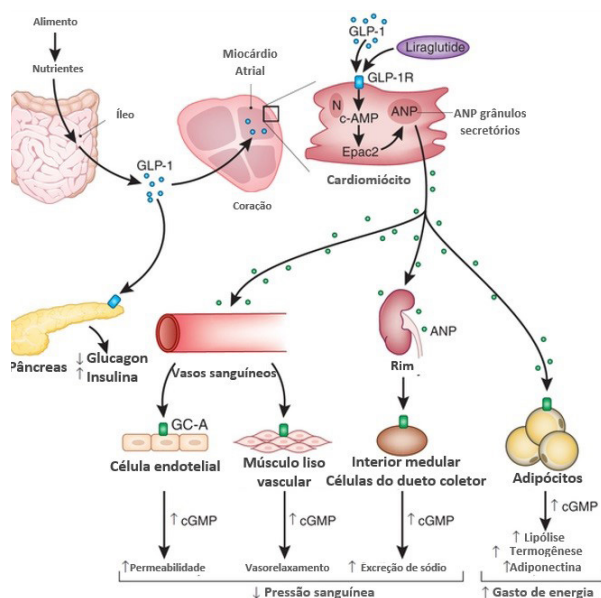


Figura 20.13 – Efeitos do GLP₁ em diversos sistemas. Fonte: Traduzida de Buglioni; Burnett Jr, 2013.

20.3.2.4.5 Metabolismo lipídico

O GLP₁ e o agonista do seu receptor melhoram o perfil lipídico em jejum e pós-prandial (triglicérides e ácidos graxos livres), possivelmente pela lentificação do esvaziamento gástrico e pela inibição da lipólise mediada pela insulina.

20.3.2.4.6 Músculo, fígado e tecido adiposo

O GLP₁ e o agonista do seu receptor diminuem a liberação hepática de glicose, melhoram a sensibilidade hepática à insulina, estimulam glicogênese e a captação de glicose nos tecidos muscular e adiposo. No tecido adiposo em humanos, o GLP₁ pode apresentar efeitos lipolíticos ou lipogênicos, dependendo da sua concentração. Quando em baixos níveis, exerce efeito lipogênico e, em altos níveis, efeito lipolítico. Agonistas do receptor de GLP₁ aumentam a sensibilidade à insulina e foram capazes de reverter a esteatose hepática em ratos ob/ob.

20.3.2.4.7 Metabolismo ósseo

O GIP induz à formação óssea enquanto o GLP₁ a inibe. A Tabela 20.4 mostra os efeitos da secreção de GLP₁ em outros processos endócrinos.

Tabela 20.4 - Efeito da secreção de GLP₁:

SECREÇÃO DE GLP-1	ESTIMULA	INIBE
	Carboidratos, gordura, aminoácidos, fibras Peptídeo liberador de gastrina GIP Acetilcolina Leptina Insulina	Somatostatina

Fonte: Adaptado de Drucker, 2001.

20.3.2.5 POLIPEPTÍDEO PANCREÁTICO (PP)

É um polipeptídeo formado por 36 resíduos de aminoácidos, produzido pelas células *Y* das ilhotas pancreáticas. Tem como efeitos regular funções gastrointestinais como contração e esvaziamento da vesícula biliar, inibir secreção pancreática exócrina, modular o esvaziamento e secreção de ácidos gástricos e diminuir a motilidade gastrointestinal. Pode elevar-se em diversas condições, incluindo etilismo, insuficiência renal crônica, hipoglicemia, insulnomas, gastrinomas e estados inflamatórios.

20.3.2.6 GRELINA

A forma ativa da grelina é um peptídeo constituído por 28 aminoácidos, produzido por células endócrinas na mucosa gástrica e pelas células ϵ das ilhotas pancreáticas. Seu precursor, a pré-pró-grelina, é codificada pelo gene GRELINA. Porém, alguns tecidos já foram implicados na produção do hormônio, incluindo hipofisário, hipotalâmico, cardíaco e renal. A grelina estimula a secreção do hormônio do crescimento tanto pela produção do GHRH hipotalâmico, quanto pelos seus receptores nos somatotrofos hipofisários. Além disso induz o aumento do apetite, secreção ácida gástrica, aumenta o esvaziamento gástrico e ajuda a regular o balanço energético. A grelina está relacionada com o aumento da glicemia plasmática, tanto pelo aumento da secreção de GH quanto pela redução dos níveis de insulina.

20.4 HOMEOSTASE ENERGÉTICA NO JEJUM E NA ALIMENTAÇÃO

O ser humano está em constante necessidade de energia para garantir as funções vitais do organismo. Para isso, é capaz de estocar nutrientes provenientes de uma refeição e mobilizá-los durante períodos de jejum. Os principais substratos energéticos são os carboidratos (glicose), lipídeos e as proteínas. A glicose é a principal fonte de energia para a maioria dos tecidos, sendo estocada na forma de glicogênio. O glicogênio é um polissacarídeo de alto peso molecular, formado por várias unidades de glicose ligadas linearmente por ligações α -1,4 e α -1,6 nas ramificações que ocorrem a cada 8-12 resíduos.

As principais reservas de glicogênio encontram-se no fígado, o qual estoca glicose para consumo extra-hepático, e o músculo, para consumo próprio, uma vez que não possui a enzima glicose 6 fosfatase. O fígado contém estoque de glicogênio que está prontamente disponível para suprir a demanda energética.

A musculatura esquelética representa cerca de 40% da massa corporal e é o principal reservatório de proteínas, que podem ser degradadas, liberando aminoácidos. Um homem normal de 70 kg pode fornecer em torno de 25.000 kcal, proveniente de proteínas, porém a proteólise em excesso pode levar à disfunção celular e morte. Dessa forma, o organismo desenvolveu mecanismos para minimizar a proteólise durante o jejum, preservando a função e sobrevivência das células. O tecido adiposo, fígado e lipoproteínas circulantes são locais de estoque para os lipídeos. Os ácidos graxos livres provenientes da dieta são estocados na forma de triglicérides, os quais constituem a forma mais eficaz de geração de energia. Cada grama (g) de triglicérides fornece cerca de 9,5 Kcal, enquanto o glicogênio contém 4 Kcal/g.

Em todos esses processos, a insulina desempenha um papel chave na manutenção da homeostase energética, regulando o fornecimento de substratos energéticos, auxiliada pela ação contrarregulatória do glucagon.

20.4.1 METABOLISMO HEPÁTICO E MUSCULAR DA GLICOSE

Em indivíduos normais, a concentração de glicose plasmática no jejum gira em torno de 65 a 100 mg/dL (3.6 a 5.6 mmol/L) e, após uma refeição, não deve exceder 160-180mg/dl (8.9 a 10 mmol/L). O cérebro utiliza em torno de 50 a 60% da glicose corporal, os órgãos esplâncnicos 20 a 25%, enquanto a musculatura é responsável pelos 20 a 25% restantes. A estabilidade nos valores de glicose é um equilíbrio constante entre a taxa que entra na circulação e a captação periférica nos tecidos. O fígado e o tecido muscular esquelético são os principais tecidos que

regulam o metabolismo da glicose. A glicose plasmática circulante também entra em equilíbrio com a glicose dos glóbulos vermelhos do sangue, por um processo de difusão facilitada, independente da insulina.

20.4.1.1 JEJUM

A secreção hepática de glicose está em torno de 1,8 a 2,2mg/min/kg de peso corporal, após jejum noturno. Nas primeiras 12-24h de jejum, a maior parte da glicose será fornecida a partir dos estoques de glicogênio, via glicogenólise. À medida que o estoque vai sendo depletado, a maior parte da glicose será proveniente da gliconeogênese e irá suprir, principalmente, a demanda metabólica do sistema nervoso central.

Nos primeiros estágios da fome ocorre primeiramente um declínio nos níveis de insulina e um aumento modesto nos níveis de glucagon, onde terá um efeito na gliconeogênese e glicogenólise hepáticas. À medida que o jejum se prolonga, o músculo e o tecido adiposo irão fornecer substratos necessários à gliconeogênese e à cetogênese. A diminuição dos níveis de insulina provoca proteólise e lipólise, fornecendo aminoácidos do músculo e glicerol do tecido adiposo ao fígado. A noradrenalina também estimula a lipólise. A hipoinsulinemia induz a ativação da gliconeogênese, assim como contribui para a redução do metabolismo da glicose por tecidos extra-hepáticos, como o músculo. No fígado e no músculo esquelético, a quebra do glicogênio é regulada pela insulina e por hormônios contrarreguladores, incluindo glucagon, epinefrina, hormônio de crescimento e cortisol. Esses hormônios estimulam a glicogenólise e a gliconeogênese, compensando a ação hepática da insulina.

20.4.1.1.1 Gliconeogênese

A gliconeogênese é responsável por aproximadamente 35-60% do fornecimento de glicose hepática, após um período aproximado de 12h de jejum e por 97% após 60h. Durante a fase precoce do jejum, os principais substratos da gliconeogênese são o lactato (50-60%) e a alanina. O músculo esquelético é a maior fonte de aminoácidos, sendo os principais a alanina e a glutamina. A alanina liberada do músculo é transportada pelo sangue até o fígado, onde é convertida em glicose. A hipoinsulinemia no jejum é o maior estímulo à proteólise. Os rins utilizam a glutamina como substrato principal para a gliconeogênese. Em homens normais, após jejum noturno, os rins podem contribuir em até 10% do total da produção corporal de glicose, chegando até 25% em jejuns prolongados. Outro substrato é o glicerol, derivado da hidrólise dos triglicérides do tecido adiposo. No

jejum, a diminuição nos níveis de insulina induz a lipólise, aumentando os níveis de glicerol e ácidos graxos livres (AGL). No fígado, os AGL, combinados com a diminuição da relação insulina/glucagon, estimula a β -oxidação, acúmulo de acetil-CoA, o qual modula o fornecimento de piruvato à gliconeogênese.

A gliconeogênese hepática se inicia com o piruvato, o qual pode ser originado do lactato, por meio da enzima lactato desidrogenase, aminoácidos etc. Duas moléculas de piruvato, através de uma série de reações, dão origem a uma molécula de glicose-6-fosfato. A gliconeogênese compartilha uma série de enzimas com a glicólise. A direção do fluxo é determinada por vários fatores e o balanço entre os níveis de glucagon e insulina é determinante neste processo. Aumento do glucagon e diminuição na insulina reduzem a atividade na piruvatoquinase e estimulam a PEPCK. Diminuição da insulina e aumento dos ácidos graxos não esterificados (NEFA), durante o jejum, inibem a piruvato desidrogenase. Piruvato não pode ser transformado em fosfoenolpiruvato (PEP) por ação da piruvato cinase, por isso, na mitocôndria, ele sofre a ação da piruvato carboxilase na presença de dióxido de carbono e é transformado em oxaloacetato. Este composto não atravessa a membrana interna da mitocôndria, mas pode ser transformado em malato (produto da redução do oxaloacetato), que migra para o citosol e é oxidado, transformando-se em oxaloacetato. A enzima fosfoenolpiruvato carboxicinase, tanto na mitocôndria como no citosol, catalisa a transformação de oxaloacetato em PEP. As etapas de PEP até frutose-1,6-bisfosfato são etapas da via glicolítica, invertidas. Na sequência, frutose-1,6-bisfosfatase gera frutose-6-fosfato, que é, em seguida, transformada em G6P. A última etapa é catalisada pela glicose-6-fosfatase, com a liberação de glicose.

20.4.1.1.2 Glicogenólise

É a quebra do glicogênio, pelo fígado ou tecido muscular, para a liberação de glicose e sua utilização como fonte de energia pelos tecidos (fígado) ou para consumo próprio (músculo).

Para que haja a glicogenólise, o glucagon é capturado pelos receptores específicos, ativando a proteína G e, conseqüentemente, a enzima adenilatociclase (AC) no interior da célula. A AC transforma ATP em AMPc, que, por sua vez, ativa a PKA. A PKA inibe a glicogênese por inativar a glicogênio sintase, ativar a glicogênio fosforilase e ativar a proteína inibidor-1.

A fosforilase libera a glicose na forma de glicose-1-fosfato, que é transformada em glicose-6-fosfato. Esta recebe ação da glicose-6-fosfatase hepática, a qual é convertida em glicose, pronta para ser liberada aos tecidos. A glicogenólise

continua ocorrendo até que o indivíduo se alimente e restitua os níveis normais de glicose sérica.

20.4.1.1.3 Cetogênese

Os corpos cetônicos, β -hidroxibutirato e acetoacetato, podem ser utilizados como fonte de energia alternativa pelo sistema nervoso central, quando o estoque de carboidratos não for suficiente para suprir suas necessidades. Após uma noite de jejum, os corpos cetônicos são responsáveis por até 6% da energia total necessária e, após cerca de 72h, pode chegar até 40%. Esse aumento decorre da maior mobilização do tecido adiposo por meio da lipólise.

A cetogênese ocorre quase que exclusivamente no fígado. Um fator determinante na taxa de produção de corpos cetônicos é o suprimento hepático de ácidos graxos não esterificados, o que é determinado pela lipólise. Os principais hormônios reguladores são a insulina e o glucagon. A insulina inibe a cetogênese, enquanto o glucagon estimula, porém sua ação estimulatória só ocorre na deficiência de insulina. Durante a oxidação de ácidos graxos na mitocôndria, o acetil-CoA poderá entrar no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), juntamente com o oxaloacetato, ou ser usado para produção de corpos cetônicos. O uso de corpos cetônicos pelo sistema nervoso central é uma forma de evitar o uso de proteínas como fonte de energia.

20.4.1.2 ALIMENTAÇÃO

Após ingestão de uma refeição rica em carboidratos, há um crescimento na concentração plasmática de glicose, o que aumenta a secreção de insulina e diminui os níveis de glucagon. Dessa forma, o organismo entra num estado anabólico, que o aumento na concentração de insulina estimula a síntese proteica, supressão hepática da produção de glicose e aumento da sua captação periférica, síntese de glicogênio e lipídeos. O fígado é responsável pela captação de cerca de 1/3 da glicose proveniente de uma refeição. A regulação da produção hepática de glicose é realizada por inúmeros fatores, incluindo insulina (inibe), glucagon e AGL (estimulam). Os AGL também aumentam a atividade da glucose-6-fosfato, enzima que controla a liberação hepática de glicose.

20.4.1.2.1 Glicólise

A glicólise corresponde ao metabolismo de glicose para obtenção de energia. Quando a glicose entra na célula, através de seus transportadores (GLUTs), é

fosforilada em glicose-6-fosfato e pode tanto ser convertida em glicogênio quanto entrar na via glicolítica ou via da pentose fosfato. Sob condições fisiológicas, se a glicogênese e a glicólise ocorrem de maneira equivalente, porém, a medida que a concentração sérica de insulina vai aumentando, predomina a síntese de glicogênio. Na via glicolítica, 90% da glicose é objeto de oxidação, enquanto o processo anaeróbio equivale a 10%. Logo, os possíveis destinos da glicose são:

- armazenada: glicogênio, amido, sacarose;
- oxidada através da glicólise: piruvato;
- oxidada através das vias pentoses fosfatos.

A via glicolítica apresenta três etapas. A primeira inicia-se a partir da fosforilação da glicose pela ação da hexocinase e a glicose-6-fosfato (G6P). Quando o fígado necessita exportar glicose para outros tecidos, a G6P é alvo da ação da enzima glicose-6-fosfatase, que catalisa a reação reversa daquela catalisada pela hexocinase. A G6P é transformada no seu isômero frutose-6-fosfato (F6P), por ação da enzima fosfoglicose isomerase e, em seguida, transformada no composto frutose-1,6-bisfosfato. Esta reação também é irreversível e é catalisada pela fosfofruto-cinase. Na segunda etapa, a frutose-1,6-bisfosfato recebe a ação da aldolase gerando uma molécula de diidroxiacetona fosfato e uma molécula de gliceraldeído-3-fosfato (GAP). Sob a ação da triose fosfato isomerase, diidroxiacetona fosfato é convertida em gliceraldeído-3-fosfato. A terceira etapa, tem início com a produção de 1,3-bisfosfoglicerato, composto gerado pela ação da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase sobre o GAP. Essa enzima tem como coenzima o NAD (Nicotinamida adenina di-nucleotídeo). O composto 1,3-bisfosfoglicerato possui elevado potencial energético permitindo que, na reação seguinte, catalisada pela fosfogliceratocinase, ocorra produção de ATP. A outra reação onde ocorre síntese de ATP é catalisada pela piruvato cinase, enzima que transforma fosfoenolpiruvato em piruvato. Esta é a terceira reação irreversível da via glicolítica. As principais fontes de energia para a glicólise incluem os carboidratos (lactose, sacarose, amido), glicose e glicogênio.

20.4.1.2.2 Glicogênese

É a produção de glicogênio a partir da glicose. O glicogênio, ao ser sintetizado, é armazenado no fígado e músculos, sendo utilizado como fonte de energia, quando as taxas de glicose sanguíneas caem.

O glicogênio pode ser formado da adição de glicose a uma cadeia de glicogênio preexistente ou por via de uma proteína iniciadora chamada glicogenina. Essa proteína é necessária à produção de glicogênio quando não há mais reserva deste. A glicogenina se catalisa, fazendo com que resíduos de glicose se liguem. À tirosina-94 de sua cadeia e, com o auxílio da glicogênio-sintase, há formação de uma nova cadeia de glicogênio. A glicogênio-sintase é uma enzima-chave no controle da taxa de síntese de glicogênio muscular. A insulina estimula sua atividade, por via de uma série de cascatas de fosforilação/desfosforilação, levando a formação de uma enzima chamada glicogênio sintase fosfatase, a qual pode estar envolvida na patogênese da resistência insulínica no DM2.

O lactato usado para a síntese de glicogênio pode ser derivado do tecido adiposo, fígado ou intestino. A produção do lactato e a glicogênese podem ocorrer simultaneamente, em distintas regiões do fígado. Assim, a glicose captada pelo fígado pode ser metabolizada a lactato via glicólise, depois convertida em glicose pela gliconeogênese e usada para a síntese de glicogênio. A **Figura 20.14** mostra a distribuição corporal de glicogênio, considerando um adulto com 70 kg de peso corporal.

Armazenamento de glicose e de glicogênio no organismo (adulto, 70 kg)				
Tecidos	Tipos	Quantidade	% de massa tecidual	Calorias
Fígado	Glicogênio	75 g	3-5%	300
Músculo	Glicogênio	250 g	0,5-1,0%	1.000
Sangue e líquido extracelulares	Glucose	10 g	----	40
Distribuição tecidual das reservas energéticas de carboidratos (adulto, 70 kg).				

Figura 20.14 – Distribuição corporal de glicose/glicogênio. Fonte: Extraído de Adeva-Andany; González-Lucán; Donapetry-García, Fernández-Fernández; Ameneiros-Rodríguez, 2016.

20.4.1.3 HIPOGLICEMIA

A glicose é a principal fonte de energia do sistema nervoso central. Em condições fisiológicas, durante o jejum, o cérebro requer constante suprimento de glicose, o que corresponde a cerca de 2/3 da captação de todos os tecidos. Durante períodos prolongados de jejum, o cérebro pode se adaptar e utilizar fontes alternativas de energia, incluindo corpos cetônicos.

Durante um episódio de hipoglicemia em indivíduos normais, o limiar de glicemia para ativar os mecanismos contrarregulatórios é bem mais alto do que para disparar os sinais e sintomas de hipoglicemia. Assim, a resposta hormonal inicial, além da diminuição da secreção de insulina, é a secreção de glucagon e epinefrina. A epinefrina estimula diretamente as células α a secretarem glucagon. As células α também secretam glutamato e, de uma maneira autócrina, estimulam a secreção de glucagon. Outros neurotransmissores que também estimulam sua secreção incluem a acetilcolina e o VIP. Todas essas alterações ocorrem quando os níveis de glicose estão em torno de 70 mg/dl (3,9 mmol/L), antes que o indivíduo apresente sinais ou sintomas de hipoglicemia.

À medida que a glicemia continua a cair, aproximadamente 60 mg/dL (3.3 mmol), começam a ser percebidos sinais e sintomas adrenérgicos, como ansiedade, palpitação, tremores, boca seca, sudorese e sintomas colinérgicos como parestesias e fome. Se os níveis persistem em queda, o indivíduo pode evoluir com tonturas, confusão mental, danos cerebrais permanentes, convulsões e parada cardiorrespiratória.

O glucagon, assim como a epinefrina, aumenta a produção hepática de glicose rapidamente, em torno de dez minutos, via glicogenólise inicialmente e gliconeogênese no caso de persistência da hipoglicemia. A epinefrina inibe a captação muscular de glicose, estimula a lipólise (glicerol e AGL) e estimula a liberação muscular de lactato, piruvato e aminoácidos para serem utilizados como precursores da gliconeogênese.

O cortisol e o GH estimulam a gliconeogênese, lipólise e proteólise, além de inibirem a captação periférica de glicose. Para desencadear suas ações, são necessários tempos mais prolongados de hipoglicemias, portanto, não são importantes no caso de eventos agudos.

20.5 CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

Existem várias doenças relacionadas aos hormônios pancreáticos, em especial à insulina, destacando-se o *Diabetes Mellitus* (DM). O DM pertence a um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos

na secreção e/ou ação da insulina. O DM pode ser classificado em dois grandes grupos: DM tipo 1, cuja causa primária é a falência de células β por destruição auto-imune e o DM tipo 2, cuja causa primária é a resistência insulínica, associada ou não à falência progressiva das células β . O DM₂ é a forma frequente de diabetes e é considerado uma das grandes epidemias mundiais do século XXI, além de um problema de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima uma incidência de 300 milhões de casos de DM₂ em 2030. Apresenta fatores genéticos importantes, é de caráter poligênico, onde múltiplos genes podem estar envolvidos em mecanismos predisponentes. Fatores ambientais também podem predispor ao surgimento de DM₂, tais como idade, sedentarismo, hábitos alimentares e obesidade.

A resistência à insulina é um dos principais fatores predisponentes ao desenvolvimento de DM₂ e está relacionada também a hipertensão, dislipidemia, aterosclerose e obesidade, configurando a Síndrome Metabólica (SM). Sabe-se que indivíduos com SM apresentam risco cardiovascular aumentado, em parte pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, aumento do estresse oxidativo e presença de um estado pró-trombótico. Para diagnóstico de SM, utilizam-se os critérios da *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII)*. O indivíduo deve apresentar pelo menos três dos cinco critérios: obesidade visceral, hiperglicemia, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e baixos níveis de colesterol HDL (*High-density lipoprotein.*).

Indivíduos com DM₂ apresentam disfunção das células β , caracteristicamente a perda da primeira fase da secreção de insulina estimulada pela glicose. Esse defeito também está em estados de pré-diabetes ou intolerância à glicose, quando ocorre hiperglicemia no período pós-prandial. A segunda fase de secreção insulínica também é prejudicada no DM₂, porém em menor extensão, aparecendo na evolução da doença. Outra característica de pacientes com DM₂ é a perda do padrão oscilatório de secreção de insulina, que pode ocorrer precocemente, antes mesmo do diagnóstico da doença, ou tardiamente. Alterações na pulsatilidade da secreção insulínica prejudicam o controle regulatório da insulina sobre a produção hepática de glicose.

Há evidências de que a disfunção das células β possa ocorrer até dez anos antes do diagnóstico de DM₂. À medida que a resistência insulínica progride, as células β respondem com aumento na secreção insulínica, na tentativa de compensar a hiperglicemia. Nos obesos há aumento compensatório da massa de células β , estimulado pelos ácidos graxos livres provenientes da dieta e pelo GLP₁. Quando há falha nos mecanismos compensatórios, ocorre falência progressiva das células β e instalação do DM₂. No momento do diagnóstico, o paciente já pode apresentar deficiência de 50% da secreção insulínica (**Figura 20.15**).

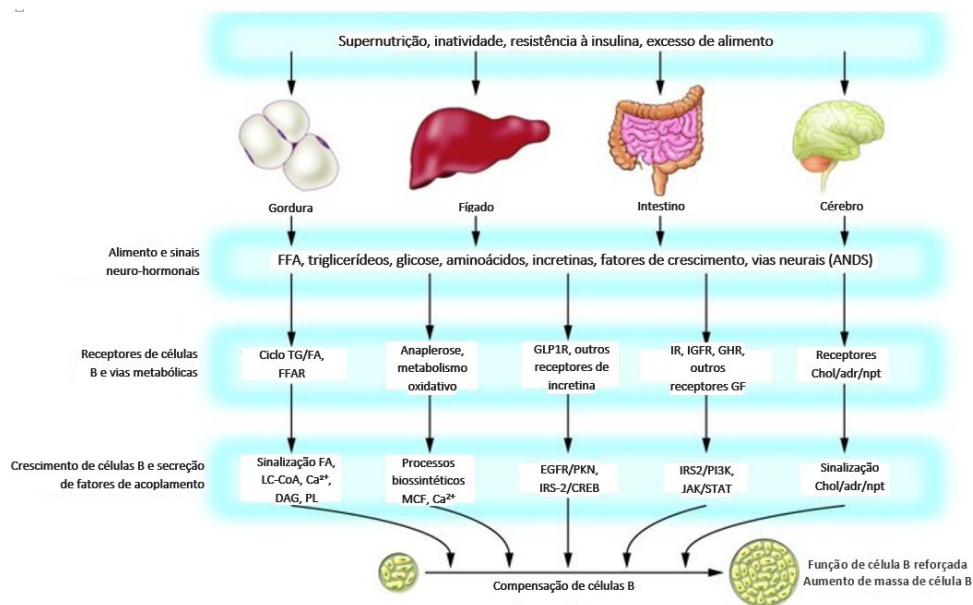


Figura 20.15 – Compensação das células β ante a privações/excesso de alimento. Fonte: Adaptado de Nolan, 2006.

Existem vários mecanismos que podem explicar a disfunção da célula β no DM₂, incluindo glicotoxicidade e lipotoxicidade.

A glicotoxicidade se caracteriza pelos efeitos tóxicos da hiperglicemia crônica sobre a função da célula β, levando à intolerância à glicose, exaustão e apoptose. Essa hipótese foi aventada da recuperação da função de células β em DM₂ após tratamentos que reestabeleceram a normoglicemia. Conforme já citado, o mecanismo compensatório inicial para a glicotoxicidade é a redução da primeira fase de secreção da insulina, promovendo menor supressão da liberação hepática de glicose após refeições, consequentemente, aumentando ainda mais a glicemia pós-prandial. Alguns pacientes que se apresentam em um estado de glicotoxicidade podem não conseguir redução adequada de níveis glicêmicos, necessitando de tratamento periódico com insulina, podendo posteriormente responder a antidiabéticos orais. O termo lipotoxicidade se refere aos efeitos tóxicos de ácidos graxos livres e triglicérides na função de células β. Geralmente encontra-se em pacientes com DM₂ e obesidade visceral. Em pacientes normoglicêmicos, os lipídeos parecem não alterar a função de células β, sendo utilizados por ela como fonte de energia. É necessária a hiperglicemia para mediar seus efeitos tóxicos, além de elevações crônicas dos ácidos graxos livres.

O DM₂ está associado a complicações crônicas, incluindo retinopatia, nefropatia, neuropatia e risco aumentado de doenças cardiovasculares, se não for

bem controlado. Atualmente, a morbidade e a mortalidade atribuídas ao diabetes ainda são elevadas, o que faz da prevenção a maneira mais eficaz de evitar complicações. Além do tratamento medicamentoso, a prevenção está associada a mudanças no estilo de vida, principalmente relacionadas à dieta e à prática de exercícios físicos. Por serem medidas relativamente seguras e de baixo custo, a dieta, a atividade física e a perda de peso são terapias de primeira linha, no caso de não haver contraindicações, pois diminuem a resistência insulínica, previnem ou retardam a progressão para DM₂.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEVA-ANDANY, M.M.; GONZÁLEZ-LUCÁN, M; DONAPETRY-GARCÍA, C; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, C; AMENEIROS-RODRÍGUEZ, E. *BBA Clin.* 5(27): 85–100, 2016. Adults: Challenges for researcher clinician and patient. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, Boston. 7: 171-185, 2006.
- ARAÚJO, T. G.; OLIVEIRA, A. G.; SAAD, M. J. Insulin-resistance-associated compensatory mechanisms of pancreatic beta cells: a current opinion. *Front. Endocrinol.*, Lausanne. 4: 146, 2013.
- ASMAR, M. *et al.* GIP may enhance fatty acid re-esterification in subcutaneous, abdominal adipose tissue in lean humans. *Diabetes*, Alexandria (VA). 59(9): 2160-2163, 2010.
- BAGGIO L. L.; DRUCKER D. J. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, Philadelphia (PA). 132(6): 2131-2157, 2007.
- BALAGE M. *et al.* Amino acids and insulin are both required to regulate assembly of the eIF4E-eIF4G complex in rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Bethesda (MD). 281(3): E565-E574, set. 2001.
- BELL, G. I. Molecular defects in diabetes mellitus. *Diabetes*, Alexandria (VA). 40(4): 413-422, 1990.
- BELL, G.L. *et al.* Structure and function of mammalian facultative sugar transporters. *J. Biol. Chem.*, Baltimore. 268(26): 19161-19164, 1993.
- BEN-SHLOMO, S. *et al.* Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via

- activation of AMP-activated protein kinase. **J. Hepatol.**, Amsterdam. 54(6): 1214-1223, 2011.
- BERGMAN R. N.; ADER M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Trends Endocrinol. Metab.**, New York. 11(9): 351-356, 2000.
- BETA CELL BIOLOGY CONSORTIUM. **Insulin-maturation**. 2015. Disponível em: <http://www.betacell.org/images/CMS/insulin-maturation_01_w500.jpg>. Acesso em: 01 ago. 2016.
- BOLLEN, M.; KEPPENS, S.; STALMANS, W. Specific features of glycogen metabolism in the liver. **Biochem. J.**, Londres. 336(1): 19-31, 1998.
- BUGLIONI. A.; BURNETT, J. C. A gut-heart connection in cardiometabolic regulation. **Nature Medicine**. 19: 534-536, 2013.
- BURCELIN, R.; KATZ, E. B.; CHARRON, M. J. Molecular and cellular aspects of the glucagon receptor: role in diabetes and metabolism. **Diabetes Metab.**, Paris. 22(6): 373-396, 1996.
- CARREL, G. *et al.* Contributions of fat and protein to the incretin effect of a mixed meal. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda (Md). 94(4): 997-1003, 2011.
- CERNEA, S.; RAZ, I. Therapy in the early stage: incretins. **Diabetes Care**, Alexandria (VA). 34(Sup. 2): S264-S271, 2011.
- CESARETTI, M. L. R.; KOHLMANN JUNIOR, O. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo. 50(2): 190-197, 2006.
- CNOP, M. *et al.* Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. **Diabetes**, Alexandria (VA). 54(Sup. 2): S97-S107, 2005.
- DEZAKI, K.; SONE, H.; YADA, T. Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. **Pharmacol. Ther.**, Oxford. 118(2): 239-249, 2008.
- DING, X. *et al.* Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist,

reverses hepatic steatosis in ob/obmice. **Hepatology**, Philadelphia (PA). 43: 173-181, 2006.

DRUCKER, D. J. Minireview: the glucagon-like peptides. **Endocrinology**. Disponível em: <<http://cnx.org/content/col11496/1.6/>>. Acesso em: 01 ago. 2016.

EKBERG, K. *et al.* A melioration of sensory nerve dysfunction by C-Peptide in patients with type 1 diabetes. **Diabetes**, Alexandria (VA). 52(2): 536-541, 2003.

FELIG, P.; SHERWIN, R. S. Carbohydrate homeostasis, liver and diabetes. **Prog. Liver Dis.**, New York. 5: 149-171, 1976.

FERRANNINI, E.; DEFRONZO, R. A. Insulin actions in vivo: glucose metabolism. In: DEFRONZO, R. A. *ET AL.* **International text book of diabetes mellitus**. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2004.

GERICH, J. E. *et al.* Renal gluconeogenesis. Its importance in human glucose homeostasis. **Diabetes Care**, Alexandria (VA). 24: 382-391, 2001.

GONZALEZ-MUNOZ, C.; NIETO-CERON, S.; CABEZAS-HERRERA, J. *ET AL.* Glucagon increases contractility in ventricle but not in atrium of the rat heart. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam. 587(1-3): 243-247, 2008.

GUTZWILLER, J. P.; TSCHOPPS, B. *ET AL.* Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield. 89: 3055-3061, 2004.

HARTLEY, T.; BRUMELL, J.; VOLCHUK, A. Glucose stimulated insulin biosynthesis and secretion in pancreatic β -cells. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, Bethesda (MD). 296(1): E1-E10, 2008.

HIROSUMI, J.; TUNCMAN, G.; CHANG, L. *ET AL.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, Londres. 420: 333-336, 2002.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked

- insulin resistance. *Science*, Washington (DC). 259(5091): 87-91, 1993.
- JAMESON J. L.; GROOT, L. J. *Endocrinology: adult and pediatric*. 6. ed. Philadelphia: Saunders, 2010.
- JIANG, G.; ZHANG, B. B. Targeting β -Cell Mass in Type 2 Diabetes: Promise and Limitations of New Drugs Based on Incretins. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 284(4): 671-678, 2003.
- KAHN, C. R. *et al.* *Joslin's diabetes mellitus*. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- LANDAU, B. R. *et al.* Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor (MI). 98: 378-385, 1996.
- LINGERLAND, A. S. Monogenic diabetes in children and young. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 7(3): 171-185, 2006.
- MACHADO, F. Transportadores de glicose. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo. 42(6): 413-421, 1998.
- MASSILLON, D.; BARZILAI, N.; HAWKINS, M. *et al.* Induction of hepatic G-6-Pase gene expression by lipid infusion. *Diabetes*, Alexandria (VA). 46: 153-157, 1997.
- MCINTOSH, C. H.; WIDENMAIER, S.; KIM, S. J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP). *Vitam. Horm.*, New York. 80: 409-471, 2009.
- MEIER, J. J. *et al.* Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia*, Berlin. 49: 452-458, 2006.
- MOLLER, D. E.; FLIER, J. S. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N. Engl. J. Med.*, Boston. 325(13): 938-948, 1991.
- NAKAMOTO, H. *et al.* Synergistic effects of C-peptide and insulin on coronary flow in early diabetic rats. *Metabolism*, Duluth (MN). 53(3): 335-339, 2004.
- NAUCK, M. A.; HEIMESAAT, M. M.; BEHLE, K. *ET AL.* Effects of glucagon-

like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield. 87: 1239-1246, 2002.

NAUCK, M. A. *ET AL.* Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. **J. Clin. Invest.**, Ann Arbor (MI). 91(1): 301-307, 1993.

NIKOLAIDIS, L. A.; MANKAD, S.; SOKOS, G. G. *ET AL.* Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. **Circulation**, Dallas (TX). 109: 962-965, 2004.

NOLAN, C. J.; PRENTKI, M. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. **J. Clin. Invest.** 116: 1802-1812, 2006.

NOMURA, M. *ET AL.* A mathematical insulin-secretion model and its validation in isolated rat pancreatic islets perfusion. **Comput. Biomed. Res.**, New York. 17(6): 570-579, 1984.

OPENSTAX COLLEGE. **Illustration from Anatomy & Physiology**. 2013. Disponível em: <<http://cnx.org/content/col11496/1.6/>>. Acesso em: 01 ago. 2016.

PARKER, H. E.; REIMANN, F.; GRIBBLE, F. M. Molecular mechanisms underlying nutrient stimulated incretin secretion. **Expert Rev. Mol. Med.**, Cambridge (UK). 12: e1, 2010.

PESSIN, J. E.; SALTIEL, A. R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **J. Clin. Invest.**, Ann Arbor (MI). 106(2): 165-169, 2000.

PRENTKI, M.; NOLAN, C. J. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. **J. Clin. Invest.**, Ann Arbor (MI). 116: 1802-1812, 2006.

REIMANN, F.; WARD P.; GRIBBLE F. Signaling mechanisms underlying the release of glucagon-like peptide 1. **Diabetes**, Alexandria (VA). 55(Sup. 2):

S78-S85, 2006.

- ROCCA, A. S.; BRUBAKER, P. L. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. **Endocrinology**, Baltimore (MD). 140: 1687-1694, 1999.
- ROTHMAN, D. L. *ET AL.* Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with NMR. **Science**, Washington (DC). 245: 573-576, 1991.
- SALEHI, M.; AULINGER, B. A.; D'ALESSIO, D. A. Targeting β -Cell Mass in Type 2 Diabetes: Promise and Limitations of New Drugs Based on Incretins. **Endocrine Reviews**. 29(3): 367-379, 2008.
- SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, Londres. 414(6865): 799-806, 2001.
- SAMNEGARD, B. *ET AL.* C-peptide and captopril are equally effective in lowering glomerular hyperfiltration in diabetic rats. **Nephrol. Dial. Transplant**, Berlin; New York. 19(6): 1385-1391, 2004.
- SANGER, F. **The chemistry of insulin**. Nobel Lecture, 1958. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1958/sanger-lecture.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2016.
- SEINO, Y.; FUKUSHIMA, M.; YABE, D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. **J. Diabetes Investig.**, Tokyo. 1(1-2): 8-23, 2010.
- THORENS, B.; CHARRON, M. J.; LODISH, H. F. Molecular physiology of glucose transporters. **Diabetes Care**, Alexandria (VA). 13(3): 209-218, 1990.
- VEGA-MONROY, M. L. L.; FERNANDEZ-MEJIA, C. Beta-cell function and failure in type 1 diabetes. In: WAGNER, D. (ed.). **Type 1 Diabetes - Pathogenesis, Genetics and Immunotherapy**. Rijeka: InTech, 2011. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/type-1-diabetes-pathogenesis-genetics-and-immunotherapy/beta-cell-function-and-failure-in-type-1-diabetes>>. Acesso em: 01 ago. 2016.

21

CAPÍTULO

FISIOLOGIA HEPÁTICA

Armenio Aguiar Santos
José Milton de Castro Lima

Entre os órgãos do corpo humano, o fígado se destaca pelo tamanho. É o maior órgão sólido e seu peso corresponde 1/34 do peso corpóreo (1.200 a 1.500 g), com uma variedade de funções e prodigiosa capacidade de regeneração. Ocupa posição crucial no metabolismo, ao processar, armazenar e redistribuir combustíveis como glicose, aminoácidos e ácidos graxos. Atua ainda em vias bioquímicas na modificação e detoxificação de compostos endógenos ou absorvidos do intestino, na metabolização e eliminação de xenobióticos, medicamentos e hormônios. Ademais, o fígado apresenta papel fundamental na defesa inata e em diversos processos imunológicos. Assim sendo, as lesões hepáticas, agudas ou crônicas, ocasionam diversas afecções.

O fígado, situado no quadrante superior direito da cavidade abdominal, apresenta quatro lobos, envoltos pela cápsula de Glisson. O ligamento falciforme

fixa o fígado ao diafragma e à parede anterior do abdome, além de separar os lobos direito e esquerdo. Os lobos menores, caudado e quadrado, estão na face posterior. Um mesentério dorsal, o omento menor, fixa o fígado à pequena curvatura do estômago. No recesso da face inferior do lobo direito, está a vesícula biliar. A bile é sintetizada pelo fígado e conduzida através dos ductos biliares terminais que se fundem para formar o ducto hepático comum, que, por sua vez, ao se estender para o duodeno, une-se ao *ducto cístico* (conduto de drenagem da vesícula biliar) para formar o *ducto colédoco*. Na ampola hepatopancreática, há o esfíncter de Oddi, porta de passagem da bile entre o colédoco e o duodeno.

21.1 SUPRIMENTO VASCULAR

Em condições basais, o fígado recebe cerca de 25% do débito cardíaco. Ademais, é o único órgão abdominal a usufruir de dupla perfusão: pela artéria hepática flui cerca de $400 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ de sangue rico em O_2 enquanto na veia porta flui sangue rico em nutrientes na ordem de $1000 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. As vênulas portais, situadas nos septos entre os lóbulos, recebem sangue das veias portais. A partir das vênulas, o sangue flui por sinusoides ramificados entre as colunas de hepatócitos. Os sinusoides constituem rede capilar permeável, da qual o sangue flui para a veia central. O sangue desoxigenado das veias centrais segue para as veias hepáticas (em número de três) que se unem à veia cava inferior, logo abaixo do diafragma. A drenagem do lobo caudado é feita diretamente pela veia cava inferior. Por isso, na síndrome de Budd-Chiari, condição em que ocorre obstrução das veias hepáticas, observa-se hipertrofia do lobo caudado. Como a pressão na veia porta é de meros 10 mm Hg e na veia hepática é ainda ligeiramente menor ($\sim 5 \text{ mm Hg}$), tais vasos do fígado contêm uns 200-400 mL de sangue que podem retornar à circulação sistêmica em caso de hipovolemia aguda. Os septos inter-lobulares contêm arteríolas hepáticas, derivadas da artéria hepática, muitas das quais drenam diretamente nos sinusoides, fornecendo sangue saturado com O_2 .

21.2 UNIDADE FUNCIONAL

Ao microscópio, o fígado contém de 50.000 a 100.000 lóbulos separados por septos. Os lóbulos são estruturas algo hexagonais, com diâmetro de 1-2 mm. Cada lóbulo compreende a veia central que corre perpendicular ao fluxo sinusoidal até desaguar na veia hepática, de onde se irradiam colunas simples de hepatócitos em direção à fina camada circundante de tecido conjuntivo. Entre os hepatócitos, cursam os canálculos biliares, que drenam nos ductos biliares e, a seguir, nos ductos biliares terminais. Em cada uma das seis faces do lóbulo, há a tríade portal, dada a presença constante de três estruturas: ramo da artéria hepática,

ramo da veia porta e o ducto biliar. Embora o ácino hepático seja considerado a unidade estrutural do órgão, a função hepática é mais bem descrita com o ácino portal que se estende desde a veia central até as seis tríades portais circunvizinhas

21.3 HETEROGENEIDADE FUNCIONAL E ANATÔMICA

Os hepatócitos adjacentes à veia central compõem a zona pericentral (zona III) cujos hepatócitos se contrapõem aos da zona periportal (zona I) que contornam a tríade portal hepática. Este novo arranjo surgiu com a percepção de tais zonas terem susceptibilidades diferentes à lesão hepática, talvez pelas marcantes variações no microambiente, como a relativa hipóxia da zona pericentral e o excesso de amônia da zona periportal. O fígado converte a amônia em ureia pela ação conjunta das enzimas do ciclo de Cori (ciclo da ureia) localizada na zona I e pela metabolização da amônia em glutamina, etapa catalizada pela glutamina sintetase, expressa só nos hepatócitos pericentrais (zona III). As enzimas envolvidas na gluconeogênese localizam na zona I, enquanto as enzimas glicolíticas encontram-se mais abundantes na zona III. As funções de oxidação e glucuronidação predominam na zona centrolobular, enquanto as funções de sulfatação são predominantemente periportais. Existe uma diferença marcante entre a quantidade de organelas, principalmente mitocôndrias e retículo endoplasmático liso, o que contribui para explicar um predomínio de lesão induzida por determinadas drogas, como no caso do acetaminofeno e tetracloreto de carbono que é predominante centrolobular. As fenestrações nos sinusoides apresentam diferenças entre aquelas da zona I e zona III. Na zona I, notam-se mais células de Kupffer, mitocôndrias, lisossomos e complexo de Golgi; por outro lado, a concentração de retículo endoplasmático liso é menor quando comparada à zona III (**Quadro 21.1**).

Quadro 21.1 – Heterogeneidade ultraestrutural e metabólica de acordo com a zona lobular hepática

Ultraestruturas	Zona I – periportal	Zona III - centrolobular
Mitocôndrias	Maior número	Menor número
Complexo de Golgi	Maior número	Menor número
Glicogênio	Aumentado	Reduzido
Retículo endoplasmático liso	Reduzido	Aumentado
Lisossomas	Reduzido	Aumentado
Fenestração sinusoidal	Reduzida	Aumentada
Células de Kupffer	Aumentada	Reduzida
Células de Ito	Aumentado	Reduzido
Metabolismo	Zona I – periportal	Zona III - centrolobular
	Gliconeogênese. β-oxidação dos ácidos graxos. Síntese de ureia (aminoácido). Hidrólise da glutamina. Degradação de aminoácidos. Ciclo do citrato. Cadeia respiratória. Anidrase carbônica mitocondrial. Fração ácido biliar-dependente. Síntese de glicogênio (lactato e aminoácidos). Degradação de glicogênio. Captação de oxigênio. Síntese de colesterol	Glicólise Liponeogênese Síntese da glutamina Transporte de glutamato Anidrase carbônica citosólica Fração ácido biliar-independente Síntese de glicogênio (glicose) Degradação de glicogênio a lactato Biotransformação Cetogênese

21.4 CÉLULAS PARENQUIMATOSAS (HEPATÓCITOS) E NÃO PARENQUIMATOSAS HEPÁTICAS

Além dos *hepatócitos* (células mais abundantes – 60% de todas as células hepáticas, e funcionalmente a de maior importância), pelo menos, seis outras células distintas do ponto de vista estrutural e funcional compõem a matriz celular do fígado: os colangiócitos, células do endotélio sinusoidal, células de Kupffer, linfócitos com variados fenótipos, células estelares ou células de Ito e células dendríticas.

21.5 HEPATÓCITOS CÉLULAS POLARIZADAS

Os hepatócitos são células epiteliais polarizadas, delimitadas por domínios distintos: i) a membrana sinusoidal ou basolateral, defronte ao espaço sinusoidal; ii) a membrana apical ou canalicular, que circunscreve o canaliculo, de onde brota a árvore biliar; e iii) a membrana hepática lateral, entre hepatócitos adjacentes. O espaço sinusoidal é separado do canaliculo biliar por junções densas entre hepatócitos vizinhos, cujo rompimento pode regurgitar os solutos biliares no sangue. A transferência bidirecional de solutos inclusive macromoléculas através da membrana sinusoidal do fígado é favorecida pela baixa pressão no sistema venoso portal que permite a lenta filtração do sangue pelo sinusóide hepático. Como o endotélio é fenestrado e sem membrana basal, quase não há barreira entre sinusóides e hepatócitos na troca de partículas ($PM < 250.000$). O contato direto do sangue portal com a superfície sinusoidal se dá no espaço subsinusoidal de Disse, drenado por vasos linfáticos terminais e contendo teia de fibras de colágeno de sustentação. Microvilosidades na membrana sinusoidal ampliam ainda mais a área de superfície para troca entre o sangue capilar e hepatócitos (**Quadro 21.2**).

Células de Kupffer – Representa 80 a 90% dos macrófagos residentes no fígado e 15% do total de células do parênquima hepático. São localizadas no lúmen dos sinusóides, mais numerosos na região portal. Apresentam importante atividade fagocítica por via da ativação de receptores C3 (fração do complemento) e Fc (receptores expressos nas superfícies dos macrófagos que fixa IgG), clareando o sangue de partículas maiores como bactérias, células danificadas (eritrócitos senescentes, hepatócitos danificados ou mortos). As células endoteliais e as células de Kupffer ao nível dos sinusóides hepáticos formam um complexo e eficiente sistema de remoção de células e proteínas danificadas que se encontram na corrente sanguínea nos sinusóides. A função dos macrófagos depende de seu fenótipo. Quando classicamente ativados (fenótipo M1), secretam grande quantidade de citocinas próinflamatórias, incluindo TGF- β 1 (*transforming growth factor beta-1*) e PDGF (*platelet-derived growth factor*) potentes ativadores das células estelares. Por outro lado, quando se encontram alternativamente ativados (fenótipo M2) apresentam pequena atividade inflamatória. Assim, as células de Kupffer, além de sua função imunológica, participa ativamente na iniciação do dano hepatocelular e fibrinogênese mediante vários mediadores de inflamação (citocinas, superóxido, quimiocinas, NO), importantes na reação de fase aguda. As células de Kupffer são continuamente supridas por monócitos, leucócitos circulantes que servem como precursores dos macrófagos teciduais.

Colangiócitos – Representam menos de 1% do total de células do parênquima hepático, e a maioria localizada nos ductos biliares do espaço porta. Importante na formação ductal da bile e são sede de importantes patologias benignas e malignas.

Quadro 21.2 – Sumário das organelas hepáticas mais relevantes (adaptado de Alberts, 1983)

	Proporção da superfície em relação à superfície do hepatócito	Proporção em relação ao volume do hepatócito	Número/Hepatócito	Função
Reticulo Endoplasmático Rugoso	35%	13%	1	Síntese de proteínas, glicose-6- fosfatase, fatores de coagulação, triglicerídeos.
Reticulo Endoplasmático Liso	16%	7,7%	1	Biotransformação, síntese de hormônios esteroides, fosfolipídeos, conjugação de bilirrubina, colesterol, ácidos biliares, metabolismo da glicose.
Complexo de Golgi	7%			Secreção de lipoproteínas, ácidos biliares, síntese de glicoproteínas.
Mitocôndria	39%	20%	1700-2000	Secreção de proteínas, síntese de heme, geração de ATP, fosforilação oxidativa, síntese de ureia, gliconeogênese, liponeogênese, cetogênese, β -oxidação de ácidos graxos, ciclo ácido cítrico, cadeia respiratória.
Lisossomos	0,4%	2%	200-300	Degradação por hidrólise de macromoléculas “estranhas”, Deposição de cobre, ferritina, pigmento biliar e lipofuscina.
Peroxisomos	0,4%	1,3%	400-1000	Degradação oxidativa via peroxidases, catalase, xantina-oxidase, degradação de ácidos graxos de cadeias longas, função anti-oxidativa, síntese de ácidos biliares, metabolismo de álcool, metabolismo de purinas.

Células do endotélio hepático – Representam 3% das células do parênquima hepático; como já descrito, não apresenta membrana basal, com várias fenes-

trações, cada uma em torno 150-170 nm de diâmetro e são cercados por uma complexa mistura de moléculas, incluindo colágenos I, III, IV, V, e VI, laminina, fibronectina, sulfato de condroitina, heparina. As células endoteliais apresentam intensa atividade pinótica e avidamente limpam macromoléculas, proteínas e coloides que chegam até o fígado pela circulação sanguínea, sendo portanto a principal via de eliminação de macromoléculas da circulação. Na cirrose hepática, ocorre uma capilarização dos sinusoides, contribuindo para hipertensão portal, formação de varizes esofagogástricas e de circulação colateral.

Células estelares (células de Ito) – Localizam-se no espaço de Disse, representam 1,5% das células no fígado humano. Juntamente com os hepatócitos, participam do metabolismo e armazenamento de vitamina A. As células estelares sintetizam, secretam e degradam componentes da matriz extracelular perissinusoidal. Apresentam vários receptores para antígenos e respondem a várias citocinas, adquirindo fenótipo de miofibroblatos. A ativação da célula de Ito em miofibroblasto promove a expressão do gene do colágeno, a redução do teor intracelular de vitamina A e mudanças morfológicas profundas. A compreensão do processo de ativação da célula estelar, evento precoce da resposta hepática fibrogênica, pode gerar novas estratégias terapêuticas para a fibrose e a cirrose hepáticas.

Imunócitos do fígado (linfócitos T, NK, e NKT e poucos linfócitos B) – juntamente com as células dendríticas; compõem o sistema imunológico no fígado. Estima-se em 10^{10} , o número de linfócitos de vários fenótipos, localizados ao longo dos sinusoides e trato portal no parênquima hepático humano. As células NK (natural killer) ou células de pit são linfócitos específicos residentes nos sinusoides hepáticos e representam a primeira linha de defesa contra vírus e células metastáticas, principalmente contra neoplasias colônicas. As células de Kupffer e as células NK dos sinusoides hepáticos são importantes como apresentadores de antígenos, e, portanto, componente essencial no sistema imunológico, além de secretar quimiocinas, citocinas que ajudam estimular reações de fase aguda e maturação de clones específicos de linfócitos T. O sistema imunológico (inato e adaptativo) está envolvido na remoção de inúmeros antígenos que chegam ao fígado principalmente oriundas do trato digestório, incluindo bactérias (imunidade inata). Este sistema é responsável pela reparação do dano hepático após injúria. A imunidade adquirida (adaptativa) relaciona-se com eliminação de vírus, clareamento de linfócitos T ativados e desenvolvimento de tolerância.

21.6 PAPEL DO FÍGADO NO METABOLISMO INTERMEDIÁRIO

Estudando os efeitos da hepatectomia total em cães, Claude Bernard verificou ser o fígado fonte vital e contínua de energia. A capacidade hepática de armazenar e modular a oferta sistêmica de nutrientes é regulada por fatores locais e demandas energéticas dos órgãos periféricos. A influência metabólica hepática é sujeita à modulação hormonal do pâncreas, glândulas adrenal e tireoide, além de regulação neural. O fígado regula o fluxo de nutrientes nos períodos pós-prandiais (quando os nutrientes absorvidos são metabolizados, armazenados no fígado e tecido adiposo ou ainda postos à disposição dos órgãos restantes como fontes de energia) e jejum, quando as necessidades metabólicas são atendidas pelas fontes armazenadas. Tal regulação envolve interações complexas entre o nível sérico de nutrientes, dos produtos finais do metabolismo que funcionam como precursores para a síntese hepática e a ação hormonal.

Dado seu papel crítico na síntese de glicogênio e de gliconeogênese, o fígado regula o metabolismo dos carboidratos, processo vital ao humano, pois a glicose é a fonte preferencial de nutriente ao cérebro, hemácias, sistema musculoesquelético e córtex renal. O fígado é a sede principal da gliconeogênese que envolve piruvato e lactato, produtos do metabolismo não-oxidativo da glicose, gerados por hemácias e sistemas musculoesqueléticos, seja durante exercícios intensos ou jejum prolongado. É vital a homeostase da glicemia, pois o sistema nervoso central normalmente usa a glicose como combustível. Após 24 a 48h de jejum, o cérebro passa a consumir cetonas, diminuindo em 50 a 70% a demanda por glicose, minimizando assim a gliconeogênese. A enzima glicose-6-fosfatase (apenas no fígado) converte a glicose 6-fosfato em glicose o que torna o fígado importante no fornecimento de glicose. A glicose 6-fosfatase é fundamental no metabolismo intermediário dos carboidratos, uma vez que pode tanto fornecer glicose para a corrente sanguínea como pode armazenar na forma de glicogênio. Pacientes com cirrose hepática costumam sofrer de distúrbios como hiperglicemia e hiperinsulinemia. Os cirróticos têm maior taxa basal de metabolismo e consomem de preferência ácidos graxos como fonte de energia. A hiperglicemia decorreria da menor absorção muscular de glicose pelo menor armazenamento de glicogênio no fígado e musculatura esquelética. Isto levaria à resistência insulínica, o que, por sua vez, aumenta os níveis séricos de insulina. O resultado final é o comprometimento no uso não-oxidativo da glicose com menor armazenamento de glicogênio e a restrição na captação da glicose pela musculatura esquelética, gerando um quadro de resistência insulínica similar àquele encontrado no diabetes e na obesidade.

21.7 METABOLISMO DOS LIPÍDIOS E GLICOPROTEÍNAS

É bem conhecida a associação de hepatopatia e distúrbios nos lipídeos. A hepatopatia crônica pode alterar as lipoproteínas séricas por menor síntese de lipoproteínas, menor clareamento hepático ou regurgitação de conteúdo biliar no sangue. Atualmente a esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) é a terceira causa de elevação de aminotransferases no EUA, podendo evoluir até cirrose. É comum a hipertrigliceridemia (250 a 500 mg/dL), que tende a resolver com a regressão da hepatopatia. O alcoolismo ocasiona um tipo especial de dislipoproteinemia. A hipertrigliceridemia ocorreria pela maior síntese de ácidos graxos e menor *b*-oxidação lipídica, dado o excesso de NADH gerado no metabolismo do álcool. A ingestão moderada de álcool eleva os níveis de HDL, o que explicaria o menor risco de aterosclerose nos alcoólicos. O efeito específico do álcool no lipidograma é difícil de distinguir da lesão tóxica ao fígado. Doenças colestáticas exibem padrão distinto de dislipoproteinemia. Afinal a excreção biliar é rica em colesterol, fosfolipídeos e lectinas, mas pacientes com colestase e níveis elevados de triglicérides podem ter o soro límpido pois a maioria dos triglicérides está contida na lipoproteína Y e fração LDL. A regurgitação de fosfolipídeos biliares no sangue altera o metabolismo lipídico e é tida como principal fator da dislipoproteinemia nos quadros colestáticos. Na hepatopatia parenquimatosa crônica, é comum haver redução nos níveis séricos dos ésteres de colesterol, sugerindo menor atividade da LCAT (“Lecithin cholesterol acyltransferase”). A dislipoproteinemia crônica pode alterar lipídeos da membrana celular a ponto de intervir nas suas propriedades biofísicas, com óbvias consequências fisiopatológicas.

As gorduras ingeridas na dieta são emulsificadas pelos sais biliares no intestino delgado e as lipases intestinais degradam os triacilgliceróis em ácidos graxos, mono, di-acilgliceróis e glicerol. Os triacilgliceróis são os lipídios dietéticos mais abundantes. São a principal forma de armazenamento de energia no organismo, perfazendo em média 20% do peso corpóreo, o que equivale a uma massa 100 vezes maior do que a do glicogênio hepático. Eles são armazenados no tecido adiposo, mas para isso precisam ser transportados. Na mucosa intestinal sob ação da ApoC-II os ácidos graxos e os acilgliceróis são incorporados com o colesterol e apolipoproteínas formando os quilomícrons. Estes são transportados através do sistema linfático e corrente sanguínea. Nos capilares dos tecidos (adiposo e muscular) receptores específicos se ligam a lipoproteína lipase ativada pela ApoC-II que converte os triacilgliceróis em ácidos graxos e glicerol; os ácidos graxos são utilizados para gerar energia ou são armazenados no tecido adiposo. Os ácidos graxos são degradados dentro da mitocôndria, a primeira etapa sob a ação da acil-CoA sintase, consome 1 ATP dando origem a acil-CoA. Esta pode ser utilizada no citoplasma para síntese de lipídios de membrana ou transportada para dentro da mitocôndria

para geração de energia. Dentro da mitocôndria a acil-CoA sobre β -oxidação formando Acetil-CoA que entra no ciclo de Krebs gerando CO_2 , NADH e FADH_2 . A degradação dos lipídios pode ser realizada também em organelas, nos peroxissomas e no retículo endoplasmático. Enquanto isso, o glicerol é transformado em glicerol-3-fosfato sendo metabolizado no fígado e outros tecidos via glicolítica para produção de energia. No fígado, os quilomícrons restantes, depletados dos triacil-trigliceróis, ligam-se ao receptor ApoB-48 e a lipoproteína é endocitada. No fígado são sintetizados os VLDL pela inclusão da apoproteína B-100 e o HDL colesterol.

O colesterol é obtido da dieta (fonte exógena) e síntese endógena, esta ocorrendo principalmente no fígado, intestino, córtex adrenal, ovários, testículos e placenta, embora outros tecidos possam sintetizar em pequena quantidade. Cerca de 60 a 70% do colesterol do organismo é de proveniência endógena. O colesterol é precursor dos ácidos biliares, hormônios esteroides, como os glicocorticóides (cortisol), aldosterona e outros mineralocorticóides, os andrógenos e estrógenos. A vitamina D é sintetizada a partir de um intermediário da biossíntese do colesterol, o 7-deidrocolesterol.

21.8 METABOLISMO E SÍNTESE PROTEICA

O fígado é o único órgão que sintetiza albumina, em média 100 a 200 mg/kg de peso são sintetizados ao dia, com meia vida de três semanas no adulto. A albumina é a proteína sérica mais abundante (3,5 a 5,5 g/dL) e é responsável por 80% da pressão oncótica plasmática. A pré-albumina (*transthyretin*) também é produzida no fígado. Além de manter a pressão oncótica plasmática, a albumina funciona como transportadora de várias drogas, hormônios e da bilirrubina indireta. É um parâmetro útil na avaliação da capacidade de síntese hepática. Nas hepatites agudas denota pouca alteração, uma vez que a meia vida é longa, entretanto nas hepatites crônicas e principalmente na cirrose valores abaixo de 3,5 g/dL indicam redução na reserva hepática contribuindo para formação de ascite, edema de membros inferiores, e perda de massa muscular.

A síntese de várias proteínas que participam no processo de coagulação sanguínea ocorre no fígado: fator I (fibrinogênio), II (protrombina), V, VII, IX, X, XII e XIII. Alguns destes fatores são vitamina K dependente (II, V, VII, IX e X). A meia vida destes fatores é relativamente curta (menor que 24 h), podendo alterar nas hepatites agudas, crônicas e na cirrose. O tempo de atividade protrombínica (TAP) e o INR (*internacional normalized ratio*) são parâmetros utilizados na avaliação de reserva hepática. Quando INR persistente alterado (normal < 1,20) relaciona com pior prognóstico. A maioria da síntese dos anticoagulantes, anti-protrombina III, proteína C, proteína S ocorre no fígado.

As proteínas de fase aguda como haptoglobina, ferritina, fibrinogênio, a1-glicoproteína ácida, proteína-C-reativa, além de vários componentes do complemento são sintetizadas no fígado. A síntese de várias proteínas transportadoras: ceruloplasmina (ligam-se ao cobre), e encontra-se reduzida na doença de Wilson; transferrina e ferritina (liga-se ao ferro), e encontram-se elevadas na hemocromatose hereditária. Proteínas transportadora de hormônios (CBC-cortisol, TBC-hormônio tireoideano, SHBC-testosterona, estradiol). A haptoglobina transporta grupo heme, as proteínas transportadores de retinol, transcobalamina (transportador de vitamina B12), lipoproteínas (transportadores de colesterol, triglicérides, sais biliares, vitamina E), são essenciais e sintetizadas no fígado.

A síntese do grupo heme ocorre nos eritrócitos (80%) e nos hepatócitos (20%) e a hemo-oxigenase1 que cataboliza o grupo heme, evitando seu acúmulo tóxico ocorre em grande concentração no fígado e baço. A a1-antitripsina é produzida pelos hepatócitos e macrófagos, na deficiência de a1-antitripsina ocorrem lesões hepática, pancreática e pulmonar. As globulinas (α_1 , α_2 , β e γ) são sintetizadas pelo sistema retículo endotelial e em geral estão elevadas nas doenças hepáticas crônicas, exceto na deficiência da a1-antripsina, onde a concentração de a1-globulina é baixa.

21.9 METABOLISMO DA AMÔNIA

A amônia é um produto do catabolismo das proteínas e ácidos nucleicos. Quando em excesso apresenta neurotoxicidade e contribui para encefalopatia hepática nos pacientes cirróticos. O fígado é o principal órgão responsável pela metabolização da amônia incorporando-a na forma de glutamina ou produzindo ureia (ciclo da ureia). No fígado normal, de 70 a 80% da amônia contida no sangue venoso portal são depurados, por duas vias distintas. Nos hepatócitos periportais (zona I) através do ciclo da ureia, e nos hepatócitos centrolobulares (zona III) a amônia é metabolizada em glutamina.

O trato digestório é responsável pela maior parte da amônia que chega ao fígado, seja pela ação das ureases da flora bacteriana do intestino grosso (o uso de antibióticos pouco absorvidos, como a neomicina, reduz a produção de amônia). Seja de origem do metabolismo dos aminoácidos especialmente a glutamina, pelos enterócitos que apresentam elevada concentração de glutaminase, liberando assim uma grande quantidade de amônia que cai na circulação portal (a concentração de amônia na veia portal é 10 vezes superior quando comparada com a de outros vasos).

Nos rins, a glutamina transforma-se por ação da glutaminase em amônia e glutamato, a maior parte da amônia é excretada na urina e uma fração menor é reabsorvida, entretanto, quando ocorre hipopotassemia e sob o uso de diuréticos, o rim passa a ser uma fonte importante de amônia que cai na corrente sanguínea.

Nos pacientes que apresentam lesão hepática de natureza grave (cirróticos) ou naqueles com grandes *shunts* portossistêmico a concentração de amônia eleva-se bastante e uma boa parte desta amônia é metabolizada pela musculatura esquelética. Entretanto, o sistema musculoesquelético não possui enzimas que participam do ciclo da ureia e metaboliza a amônia, formando glutamina. A glutamina liberada pelo sistema musculoesquelético, ao cair na circulação, pode receber a ação das glutaminases nos enterócitos e nos rins produzindo amônia, assim é reduzindo o efeito benéfico da captação da amônia pela musculatura, embora nos pacientes cirróticos avançados, com reduzida massa muscular, a capacidade músculo-esquelética em captar amônia é bem menor.

No cérebro os astrócitos contêm elevada concentração da glutamina sintetase e o excesso de amônia contribui para aumentar muito a concentração de glutamina e, conseqüentemente, o edema; uma vez que a glutamina apresenta grande poder osmótico, e, por fim, influi na piora na encefalopatia hepática.

21.10 METABOLISMO DE DROGAS E XENOBIÓTICOS

O fígado é o órgão central no metabolismo dos fármacos e xenobióticos transformando-os em metabólitos mais polares e que possam ser eliminados pela urina ou bile. Em geral, a metabolização ocorre em duas fases, I e II. A fase I envolve reação de oxidação, redução e hidrólise, e os produtos originários desta reação são em geral mais reativos e tóxicos do que a droga original ou com potencial carcinogênico. As enzimas do citocromo P450 (CYP1, CYP2, CYP3) codificam as enzimas que participam na biotransformação na fase I. A CYP3A4 é responsável pela metabolização da maioria dos fármacos.

A fase II envolve a conjugação e acetilação, tornando o composto mais hidrofílico. As enzimas envolvidas no metabolismo na fase II, são a glicuronosiltransferase, que insere o ácido glicurônico à molécula do fármaco ou xenobiótico ocorrendo nos retículos endoplasmáticos dos hepatócitos. Outra enzima é a n-acetiltransferase que ocorre no citosol das células e insere um grupo acetil na molécula do fármaco ou xenobiótico. A velocidade de acetilação depende do traço herdado configurando os “fenótipos acetiladores”; a toxicidade hepática tende a ser maior nos acetiladores lentos, entretanto o efeito terapêutico parece não diferir entre acetiladores rápidos ou lentos. Outras enzimas que participam do metabolismo na fase II são sulfotransferases, metiltransferases, arilsulfotransferases e conjugação com a glutatona que insere glicina, cisteína ou ácido glutâmico, reação catalisada pela enzima glutatona S-transferase encontrada no citosol e retículo endoplasmático dos hepatócitos.

Para receber o metabolismo da fase II, a droga ou xenobiótico não necessariamente precisa ser metabolizada na fase I. E alguns compostos, ao serem meta-

bolizados na fase I já podem ser eliminados, sem que tenham que receber metabolismo na fase II, desde que o produto seja um composto inativo e já polarizado que possa ser eliminado pela urina ou bile.

Uma série de fatores pode contribuir para uma menor capacidade de metabolização de uma determinada droga ou xenobiótico, a saber, fatores genéticos (acetiladores lentos, produção deficiente ou em excesso de citocromo P450), diferença de gênero, uso de contraceptivos orais, uso concomitante de drogas indutoras do citocromo; faixa etária – os recém-nascidos e idosos apresentam menor capacidade de metabolização; estado nutricional, estado patológicos; inibição ou competição enzimática quando uma ou mais droga compete pelo mesmo sítio ativo; o uso de álcool, fumo podem interferir na metabolização.

21.11 METABOLISMO DO ÁLCOOL

O álcool é absorvido rapidamente pelo trato digestório, por difusão passiva no estômago (20%) e o restante ao longo do duodeno e jejuno. É metabolizado principalmente no fígado e um menor percentual pelo estômago por via da álcool desidrogenase (ADH) gástrica. Apenas uma pequena fração é eliminada pelos pulmões (0,7%), urina (0,3%) e pelo suor (0,1%) sem ser metabolizada.

Três sistemas enzimáticos são responsáveis pelo metabolismo do álcool no fígado, a álcool desidrogenase (ADH), o citocromo p4502E1 (CYP2E1) e a catalase. A ADH é a principal enzima responsável pelo metabolismo do etanol em doses baixas, enquanto a CYP2E1 metaboliza o etanol quando se há doses elevadas ou nos alcoolistas, apenas em doses extremas é que entra em ação a catalase. As enzimas convertem o etanol em acetaldeído, substância altamente tóxica e reativa, que necessita ser metabolizada pela aldeído desidrogenase (ALDH) em acetato.

A ADH é uma enzima que oxida o etanol em acetaldeído, uma reação reversível, que ocorre no citoplasma dos hepatócitos. Pela elevada afinidade (K_m 0,2 a 2,0 nM) e baixa capacidade a ADH, torna-se saturada após poucas doses de álcool. Subsequentemente o acetaldeído é oxidado numa reação irreversível em acetato ao nível das mitocôndrias pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH) e consumo de NAD^+ (nicotinamida adenina dinucleosídeo) e produzindo $NADH$ e acetato.

A oxidação do etanol pela CYP2E1 (anteriormente MEOS), localizado nas mitocôndrias, é o segundo sistema enzimático mais importante no metabolismo do etanol. Nos alcoolistas e quando o indivíduo ingere grandes quantidades de álcool, aumenta sua participação, uma vez que apresenta K_m 8 a 10 nM, comparado com K_m de 0,2 a 2,0 nM da ADH. A atividade da CYP2E1 é induzida nos alcoolistas, o qual contribui

para indução de tolerância observada nestes indivíduos e conseqüentemente a toxicidade de várias drogas que utilizam o mesmo sistema enzimático.

A catalase nos peroxissomos é capaz de oxidar o etanol *in vitro* na presença de H_2O_2 . Em condições fisiológicas tem pouca importância no metabolismo do etanol, exceto nos períodos de jejum e em doses extremas.

Existem evidências de a toxicidade do etanol estar associada a maior produção de intermediários reativos de oxigênio (estresse oxidativo), principalmente em nível microsomal, via indução da CYP2E1. Esta indução está associada à proliferação do retículo endoplasmático dos hepatócitos, acompanhada pela maior oxidação do NADPH e geração de H_2O_2 . A geração de radicais livres pode ainda mediar dano hepático por lesão direta ou mediante ativação de mediadores, como o fator nuclear kappa B (NFkB), responsável por estimular a produção de citocinas, tais como TNF- α . Com a ingestão crônica de álcool, observa-se maior permeabilidade intestinal a endotoxinas, que estimulam as células de Kupffer, que, por sua vez, produzem ainda mais citocinas como resposta às endotoxinas circulantes. Em condições normais, o TNF- α não é tóxico para o fígado. Acredita-se que o consumo de álcool sensibilize os hepatócitos ao TNF, possivelmente pela redução da glutatona mitocondrial e acúmulo de s-adenosilhomocisteína. A associação de aumento de citocinas com a sensibilização dos hepatócitos induz à morte celular, que libera IL-8 e IL-18 e mantém o estado pró-inflamatório. Um mecanismo adicional é a formação de complexo acetaldéido-proteína que funcionaria como neoantígeno que, ao serem apresentados na superfície dos hepatócitos junto com os anticorpos anti-TNF, estimulariam a resposta imune. O acetaldéido quando associado a IL-6, TNF- α e TGF- β estimula a diferenciação das células de Ito em fibroblastos, que induziria a maior produção de colágenos. Assim, nos alcoolistas uma resposta fibrótica provocada pelo excesso de colágeno associado à resposta inflamatória e à regeneração desorganizada dos hepatócitos seria responsável pela progressão da lesão hepática induzida pelo álcool para modalidade mais avançada (cirrose alcoólica).

21.12 FÍGADO E REGULAÇÃO DA VOLEMIA

Vale ainda salientar evidências recentes indicando o papel do fígado na regulação da volemia: além de responsável pela síntese de angiotensinogênio, o fígado dispõe de osmorreceptores que monitoram o teor da composição sanguínea proveniente do intestino e se projetam por via vagal para as regiões hipotalâmicas envolvidas na secreção do hormônio antidiurético, constituindo alça reflexa de caráter antecipatório com relevância funcional.

21.13 CAPACIDADE DE ARMAZENAMENTO

O fígado exprime papel central na captação, armazenamento e manutenção dos níveis plasmáticos de vitamina A. As células de Ito denotam elevada concentração de vitamina A. Na hipervitaminose A, pode ocorrer dano hepático que se não detectado pode evoluir para hipertensão porta e cirrose. Todo paciente que faz reposição de complexos vitamínicos que contenham doses elevadas de vitamina A, deve suspender a ingesta durante 30 dias a cada três meses de uso para evitar hipervitaminose A.

A vitamina D é armazenada, principalmente na musculatura esquelética e tecido adiposo. O fígado participa no metabolismo da vitamina D, produzindo uma proteína de ligação da vitamina D e convertendo a vitamina D₃ em 25-hidroxivitamina D₃, forma ativa.

No metabolismo do ferro, o fígado participa na síntese de transferrina (carreador), na síntese de ferritina (depósito de ferro), síntese de hemopexina que facilita o transporte intracelular do ferro e do heme. A ferritina diminui a toxicidade do ferro livre, sendo sintetizada pelo retículo endoplasmático liso. Na hemocromatose idiopática ocorre um excesso de ferro no organismo, por uma mutação no gene HFE, causando lesões em diversos órgãos (fígado, coração, pâncreas, articulações, e depósito de ferro na pele).

Metabolismo do cobre – na doença de Wilson ocorre um acúmulo de cobre no fígado, na córnea, gânglios da base, por um defeito na excreção biliar do cobre. A ceruloplasmina é uma proteína transportadora de cobre sintetizada pelo fígado e que está reduzida na maioria dos casos de doença de Wilson.

21.14 SÍNTESE DE SAIS BILIARES

A bile é secreção digestiva, pois os ácidos biliares, seus ânions orgânicos predominantes, são essenciais na absorção dos lipídeos. Ao participar da eliminação do colesterol, da bilirrubina, dos metais pesados, e de muitos íons orgânicos, a bile também serve de via de excreção. A bile elaborada pelos hepatócitos flui nos canalículos em contracorrente à perfusão sanguínea. Do terminal pericentral (sem saída) brota rede canalicular em direção ao terminal periportal que se funde à rede de outro lóbulo, formando o canal de Hering, que drena no duto biliar. Tais dutos, por sua vez, se fundem para formar ductos interlobares, os quais se fundem nos ductos hepáticos.

O contraste da composição do fluido biliar indica a fisiologia do sistema. O líquido coletado do ducto hepático comum ou de uma fístula biliar externa é chamado de bile hepática, tem pH de 7 a 8 e composição iônica similar ao plasma. Contém ainda sais biliares, pigmentos biliares, colesterol, fosfolipídeos e muco. À medida que a flui ao longo dos ductos biliares, as células epiteliais ductais (colangiócitos) transformam a suspensão pela secreção de líquido aquoso, rico em bicar-

bonato, que contribui bastante para o volume total de bile produzida diariamente pelo fígado, cerca de 600 a 1.000 ml. Na vesícula, o material é concentrado por absorção ativa de água e eletrólitos pela mucosa, formando a bile vesicular. O fluido obtido por um tubo implantado no ducto colédoco é uma mistura das biles hepática e vesicular. Já a bile duodenal é uma mistura de secreções biliopancreáticas.

Os sais biliares são produtos do metabolismo do colesterol. Inicialmente são formados os ácidos cólico (CA) e quenodesoxicólico (CDCA), ditos ácidos biliares primários. A adição de grupos OH ocorre só num lado da molécula, de tal modo que o CA e o CDCA têm um lado hidrofóbico e o outro hidrofílico. A **Figura 21.1** ilustra as principais etapas da síntese hepática e excreção biliar dos ácidos biliares. Logo após a biossíntese ocorre, ainda no hepatócito, o acoplamento do radical carboxila dos ácidos biliares primários ao radical amino do aminoácido glicina ou taurina. Após ligação ao Na⁺, formam enfim os sais biliares hidrossolúveis. Ácidos biliares conjugados são mais solúveis sob pH ácido e resistentes à precipitação por íons Ca⁺⁺ que os ácidos biliares não-conjugados. Em termos biológicos, a conjugação torna os ácidos biliares impermeáveis às membranas celulares. Assim sendo, só são absorvidos no trato biliar ou no intestino delgado pela ação de molécula carreadora ou bacteriana.

Os sais biliares são moléculas anfipáticas, isto é, têm regiões tanto hidrofóbicas quanto hidrofílicas. Até atingir um certo teor (concentração micelar crítica ou CMC) os sais biliares formam micelas simples. Agregam-se de tal modo que os grupos hidrofílicos dos sais biliares ficam voltados para o meio aquoso, enquanto os hidrofóbicos, voltados um para o outro, formam o núcleo. Tal propriedade química dos sais biliares é crucial à emulsificação das gorduras. As lipases e esterases pancreáticas convertem os ésteres de lipídeos ingeridos em ácidos graxos e monoglicerídeos. Em lactentes, a lipólise é facilitada pela lipase do leite materno. Os ácidos graxos e os monoglicerídeos se acumulam na interface óleo/água até se difundirem passivamente através das membranas dos enterócitos.

Uma vez secretados na bile e eliminados no duodeno, pequena parcela dos ácidos biliares primários é transformada por desidroxilação bacteriana nos ácidos biliares secundários, desoxicólico (DCA) e litocólico (LCA). A maioria dos ácidos biliares conjugados excretados no duodeno é absorvida intacta. Uma pequena fração (~ 15%) é alvo de desconjugação no intestino distal e após absorção passiva retorna ao fígado, onde é reconjugado e secretado na bile. Tal circulação entero-hepática é parte normal do metabolismo. Pequena fração dos ácidos biliares não absorvidos alcança o intestino grosso, onde se completa a desconjugação. A desidroxilação bacteriana forma os ácidos biliares secundários, absorvidos em parte no cólon. Assim sendo, os ácidos biliares na bile dos adultos são compostos por CA, CDCA e DCA. Outro tipo menor de modificação bacteriana é a epimerização em C₇ que leva à formação de ácido ursodeoxicólico (UDCA), o principal ácido biliar

dos ursos. Embora UDCA seja conjugado e circule com os ácidos biliares primários, não constitui nem 5% do conjunto de ácidos biliares. O UDCA é usado com algum sucesso nas síndromes coleostáticas, principalmente na coleostase benigna gestacional, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária.

Os ácidos biliares são os principais componentes da secreção biliar. Os ácidos biliares induzem a secreção de fosfolipídeos, cuja existência reduz a citotoxicidade da bile e promove a formação de micelas mistas. Os ácidos biliares secretados no duodeno são reabsorvidos ao nível do íleo e retornam ao fígado pela veia portal. A excreção hepática pelas células periportais é altamente eficiente e os ácidos biliares transportados novamente através do hepatócito para os canalículos. Graças à eficiência do processo, acumula-se no corpo grande massa de ácidos biliares, (~5 mmol) no adulto.

Estima-se que a meia-vida dos ácidos biliares circulantes seja de dois a três dias. Durante o jejum, a maior parte é armazenada na vesícula. Quando uma refeição é ingerida, a vesícula se contrai, liberando os ácidos biliares armazenados no intestino delgado, onde são reabsorvidos e novamente secretados na bile. Durante uma grande refeição, a vesícula permanece contraída e os ácidos biliares secretados pelo fígado passam diretamente ao duodeno. Após a refeição, o esfíncter de Oddi se contrai e a vesícula se relaxa, acumulando a bile secretada na vesícula. Assim, o ciclo entero-hepático dos ácidos biliares se acelera durante a digestão e se retarda entre refeições ou sob o jejum. Da divisão da secreção diária dos ácidos biliares pelo tamanho do “pool” têm-se um quociente de 6 a 10, indicativo do número da circulação diária do “pool” dos ácidos biliares.

A conservação intestinal dos ácidos biliares é parcial, sendo alguns eliminados na evacuação. A perda fecal é compensada pela síntese de novos ácidos biliares a partir do colesterol. Em animais, a síntese dos ácidos biliares ocorre principalmente nos hepatócitos pericentrais. Os ácidos biliares recém-sintetizados são transportados para os canalículos junto com os ácidos biliares previamente sintetizados que retornam do intestino via porta. No adulto sadio, menos de 3% dos ácidos biliares da bile hepática são recém-sintetizados. A absorção de ácidos biliares pelo intestino delgado se dá por via transcelular, pois o ânion conjugado de ácido biliar é muito grande para ser absorvido pela via paracelular. A eficácia de tal conservação decorre do mecanismo de cotransporte acoplado ao Na^+ da membrana apical dos enterócitos no íleo distal. Este carreador, chamado de transportador ileal de ácido biliar (IBAT), já foi até clonado. Como os ácidos biliares conjugados são ácidos relativamente fortes, estão no pH intestinal sob a forma aniônica, dificultando sua absorção passiva. Nos intestinos delgado (distal) e grosso, os ácidos biliares são desconjugados pelas bactérias. Ácidos biliares não-conjugados são ácidos fracos e absorvidos passivamente, se presentes no lúmen.

Os ácidos biliares absorvidos no intestino passam à circulação portal, geralmente ligados à albumina, sendo extraídos com eficácia do sangue por transportadores das membranas basolaterais dos hepatócitos. Já foram clonados dois carreadores: um cotransporte de sódio com ácidos biliares conjugados e o outro medeia a captação independente de sódio de ácidos biliares conjugados e de muitos outros ânions orgânicos. O clareamento inicial dos ácidos biliares conjugados pelo fígado varia de 50 a 90%, na dependência mais do tipo de ácido biliar do que da carga hepática. Ácidos biliares menos unidos à albumina recebem filtração glomerular, mas são em geral reabsorvidos pelo IBAT no epitélio do túbulo proximal. Assim sendo, a concentração (e a perda) urinária dos ácidos biliares é bem discreta.

Ânions conjugados dos ácidos biliares são secretados ativamente no espaço canalicular por uma ou mais enzimas do tipo tri-fosfatase de adenosina (ATPases). O transporte é extremamente potente, afinal a sua concentração no hepatócito talvez seja menor que 5 rmol/L enquanto na bile canalicular é da ordem de 1.000 rmol/L .

A elaboração da bile pelo fígado envolve mecanismos distintos: i) dependentes e ii) independentes dos ácidos biliares. A intensidade com que os sais biliares são ativamente secretados nos canalículos depende da velocidade de retorno dos ácidos biliares aos hepatócitos via circulação entero-hepática. Tal componente da secreção biliar é designado, portanto, como fração ácido-biliar dependente. Já a fração da secreção biliar ácido-biliar independente se refere à secreção de água e eletrólitos pelos hepatócitos e células epiteliais ductais. O transporte ativo de sódio para os canalículos biliares é seguido pelo movimento passivo de íons cloreto e água e a secreção ativa de íons bicarbonato para a bile pelas células ductais é seguida de movimento passivo de sódio e de água.

Solutos bombeados ativamente pela membrana do hepatócito no espaço canalicular geram fluxo de bile e são denominados solutos primários. Em humanos, os principais solutos primários são ácidos biliares conjugados. Embora numa taxa muito menor, são também secretados bilirrubina conjugada, glutadiona, hormônios esteroides conjugados e leucotrienos. Cada soluto primário secretado na bile induz fluxo canalicular da bile. Em roedores, um fluxo considerável é gerado por outras moléculas que não os ácidos biliares, sendo chamado de fluxo independente de ácido biliar. Em humanos a maior, porém, parte do fluxo da bile canalicular é gerada pela própria secreção de ácido biliar. Vale salientar a existência na bile de um soluto secundário: o cálcio. Sua concentração, em ordem milimolar, contribui para o frequente achado na bile de sais insolúveis de cálcio, evento crucial na formação da “lama” vesicular e de cálculos.

O principal fator na secreção pelo hepatócito de um dado ânion para a bile é sua especificidade pelo substrato dos transportadores canaliculares estimulados por ATP. Um carreador (chamado de transportador multiespecífico de ânions orgânicos ou MOAT) parece transportar vários tipos de ânions (bilirrubina con-

jugada, leucotrienos, ácidos biliares sulfatados e mesmo antibióticos). Tal transporte seria mediado por uma proteína multirresistente a drogas ou a homólogos específicos do fígado. Um carreador similar ou MDRL (“*multidrug-resistance-1P-glycoprotein*”), transporta cátions orgânicos e moléculas sem carga elétrica, mas sua taxa de transporte é menor que a do MOAT. A **Figura 21.1** esquematiza o processo de formação da bile.

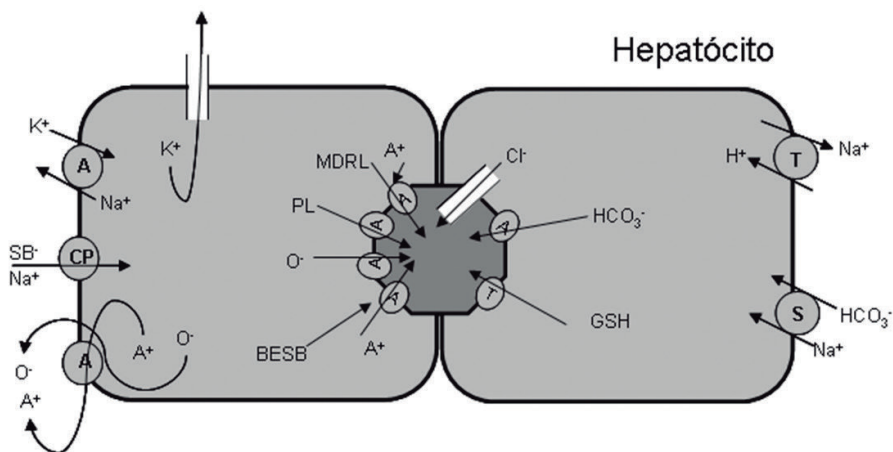


Figura 21.1 – Processo de formação da bile hepática. A – transporte ativo dependente de ATP; T – trocador; S – sim-porte; A+ e O- – cátions e ânions orgânicos; PL – fosfolipase C; MDRL – proteína multi-resistente à drogas; BESB – bomba excretora de sais biliares – MOAT e T/GSH – Transportador de Glutaciona. (Adaptado de Carlos R. Douglas – Tratado de Fisiologia, 6a. Ed. Guanabara, Rio de Janeiro – 2006)

Cerca de 94% dos sais biliares que chegam ao intestino na bile são reabsorvidos para a circulação porta, por transporte ativo, no íleo distal. A maior parte dos sais biliares retorna intacto ao fígado e são reciclados. Alguns, desconjugados no lúmen intestinal, retornam ao fígado, onde passam por nova reconjugação e reciclagem. Alguns poucos ácidos biliares desconjugados são acidificados pelas bactérias intestinais, gerando os ácidos biliares secundários. Alguns destes, em especial o ácido litocólico, são relativamente insolúveis e excretados nas fezes. Estima-se que os ácidos biliares sejam reciclados até 20 vezes, antes de serem enfim excretados.

A via biliar é rota crítica para a excreção de íons e moléculas menos polares e de alto peso molecular, incapazes de serem excretados pela via urinária, como colesterol, bilirrubina, cobre e ferro. O colesterol é insolúvel na água, sendo transportado na bile como vesículas lipídicas que após a emulsificação com sais biliares formam micelas mistas, à base de ácidos biliares, fosfolipídeos e colesterol. Os ácidos biliares induzem a secreção de fosfolipídeos (em especial a lecitina) na bile

ao solubilizar um subconjunto de moléculas fora da face luminal da membrana canalicular. As moléculas de fosfatidilcolina são repostas por “flippase” estimulada por ATP, ou *mdr2*. A fosfatidilcolina na bile aumenta bastante a solubilidade do colesterol pois: i) micelas mistas contendo fosfolipídeos e ácidos biliares solubilizam muito mais colesterol que micelas simples ii) fosfolipídeos na bile abaixam a CMC e a concentração monomérica de ácidos biliares, tornando a bile hepática menos citotóxica. Aliás, ratos com deleção de genes *mdr2* não contêm fosfolipídeo na bile e desenvolvem colangite. O colesterol distribui-se no núcleo hidrofóbico, enquanto a lecitina que é anfipática se situa parte no núcleo e parte próximo à superfície externa da micela. Qualquer excesso de colesterol, incapaz de ser disperso em micelas, pode se cristalizar na bile. Tais cristais podem contribuir para a formação de cálculos nos ductos hepáticos ou na vesícula biliar, servindo de núcleo para a deposição de sais de cálcio e de fosfato. Se o ducto colédoco for obstruído por cálculo, a bile não pode chegar ao duodeno. Com a distensão e elevação da pressão no interior da vesícula biliar, podem sobrevir cólica biliar e icterícia.

Uma vez no intestino delgado, cada constituinte das micelas mistas tem destino diferente. Os ácidos biliares solubilizam os lipídeos e facilitam sua absorção; sendo eventualmente também absorvidos no intestino distal. Os fosfolipídeos são hidrolisados pela fosfolipase até lisofosfatidilcolina e ácidos graxos, sendo ambos também absorvidos. O colesterol, em cerca de dois terços, é excretado nas fezes e o restante é absorvido. Em humanos, o balanço de colesterol é mantido pela excreção do colesterol como tal (~600 mg/dia) e na forma de ácidos biliares (~400 mg/dia). A circulação êntero-hepática dos ácidos biliares impõe um decurso no prazo para eliminação do colesterol. Em comparação a outros animais, a bile humana tem maior proporção de colesterol por ácidos biliares. Isto pode ser resultado de falha na conversão do colesterol em ácidos biliares ou da taxa relativamente baixa na secreção de ácido biliar. Tal fenômeno concorre para tornar a bile supersaturada de colesterol em 25% dos adultos, a ponto de 10% da população apresentar colelitíase. A síntese dos ácidos biliares a partir do colesterol é regulada pelo tipo retroalimentação negativa. A queda no retorno dos ácidos biliares ao hepatócito aumenta em até dez vezes a biossíntese dos ácidos biliares, às custas de aumento correspondente na síntese de colesterol.

A bile serve ainda de via de excreção para xenobióticos das plantas, metabólitos lipofílicos de vitaminas lipossolúveis e hormônios esteroides bem como de numerosas drogas lipofílicas e seus metabólitos. Em geral, todas estas moléculas são excretadas na bile sob a forma conjugada a glutatona, glucuronato ou sulfato. Outras modalidades de conjugação à glicose, xilose ou aminoácidos (glicina ou taurina) também são descritas. Para escapar da reabsorção pelo intestino delgado, tais conjugados devem ser resistentes à hidrólise entérica, sendo providencial, portanto, a inexistência de enzimas digestivas que hidrolisem tais conjugados.

O balanço orgânico para o ferro e o cobre é mantido graças à excreção biliar; ambos os cátions são secretados na bile por uma bomba canalicular estimulada pelo ATP. Aliás, outros metais podem usar esta modalidade de excreção. Na doença de Wilson ocorre um acúmulo progressivo de cobre no organismo, por alteração no mecanismo de eliminação de cobre pela bile. É a doença autossômica recessiva, que se não tratada adequadamente evolui inexoravelmente para o óbito, seja por insuficiência hepática, hemólise intravascular ou comprometimento neurológico.

A deficiência de ácidos biliares no intestino delgado também se dá na perda de continuidade da circulação êntero-hepática, tal como ocorre por desvio biliar externo (p. ex., em paciente com dreno hepático após cirurgia) ou em caso de má-absorção (p. ex., após ressecção do íleo distal). Ao contrário dos pacientes com obstrução biliar, os com má-absorção não retêm os constituintes biliares. A deficiência de ácidos biliares no intestino delgado compromete a digestão das gorduras, pois os produtos da lipólise não podem ser solubilizados. Embora a porção distal do delgado sirva de reserva anatômica para a absorção de nutrientes, pode não bastar para completar a absorção lipídica, sobrevivendo a esteatorreia. Vitaminas lipossolúveis também não são absorvidas, pois também requerem a solubilização micelar. No adulto sedentário, a deficiência na absorção de gorduras não importa clinicamente, pois as demandas calóricas são facilmente supridas por outras fontes de energia, mas, nas crianças em fase escolar, pode comprometer o crescimento.

A vesícula biliar é um saco muscular de paredes delgadas, com uns 10 cm de comprimento, que se projeta na borda inferior do fígado. Quando o órgão está vazio, a mucosa da vesícula biliar apresenta pregas, à semelhança do estômago. Em virtude do tônus relativamente alto do esfíncter de Oddi, o órgão se expande no intervalo das refeições, acomodando até 60 mL de bile. A vesícula biliar também concentra a bile ao absorver Na^+ , Cl^- , HCO_3^- e H_2O . Desta forma, os sais biliares da bile vesicular são concentrados em até 20 vezes. O transporte ativo de Na^+ , pela mucosa luminal para o sangue, constitui o mecanismo primário para a concentração biliar. A absorção de Cl^- e HCO_3^- garante a eletroneutralidade e a H_2O .

Minutos após o início de uma refeição, em especial naquelas ricas em gorduras, o músculo da vesícula biliar se contrai, gerando pressão que força a bile para o duodeno. Essa resposta inicial é mediada pelos nervos vagos, porém o principal estímulo para sua contração é a CCK, secretado em resposta à presença de quimo gorduroso e ácido no intestino. Além de estimular a secreção de enzimas pancreáticas, a CCK induz por via não adrenérgica e não colinérgica o relaxamento do esfíncter de Oddi, permitindo a entrada de bile e de suco pancreático no duodeno. A atividade vagal parassimpática tem contribuição relativamente pequena na estimulação

da contração da vesícula biliar. Já o esvaziamento da vesícula biliar é suprimido por atividade simpática. Em condições normais, a vesícula biliar se esvazia, de modo completo, cerca de 1h após uma refeição rica em gordura. Isso mantém no duodeno o nível de ácidos biliares acima da concentração micelar crítica.

Nos períodos interdigestivos, o esfíncter de Oddi está fechado, e a bile flui para a vesícula biliar. Dois mecanismos básicos agem simultaneamente, provocando o esvaziamento da vesícula biliar. Inicialmente, a CCK é secretada na corrente sanguínea por ácidos graxos, produtos da digestão proteica, acidez e cálcio do duodeno. Ao atingir a circulação, a CCK estimula a contração da vesícula ao mesmo tempo em que relaxa um pouco o esfíncter de Oddi. Posteriormente, os alimentos no duodeno desencadeiam as contrações peristálticas que enviam sinais inibitórios pelo sistema nervoso entérico, relaxando o esfíncter de Oddi. A combinação simultânea de contração vesicular com abertura do esfíncter faz com que a bile contida na vesícula biliar seja lançada no intestino delgado.

21.15 METABOLISMO DA BILIRRUBINA

A maior parte (70 a 80%) da bilirrubina origina-se da degradação do grupo heme das hemácias senescentes pelas células do sistema fagocítico mononuclear do baço e medula óssea. Outra parte, em torno de 20 a 30%, origina-se do heme das hemoproteínas hepáticas (citocromo P450 e catalase), e extra-hepáticas (mioglobinas), e menos de 1% procede da destruição de hemácias prematuras na medula óssea ou na circulação (eritropoiese ineficaz).

Ao nível do sistema fagocítico mononuclear, o grupo heme da hemoglobina sob a ação da hemo-oxigenase origina a biliverdina, liberando ferro, monóxido de carbono e globina. A seguir, sob a ação da biliverdina redutase, a biliverdina é convertida em bilirrubina não conjugada, lipossolúvel, apolar, que é transportada por meio da ligação à albumina até o fígado, onde ocorre a captação pelas membranas dos hepatócitos. Após a captação, ocorre transporte dentro do hepatócito até o retículo endoplasmático, onde a bilirrubina não conjugada, sob a ação da enzima UDP-glicuroniltransferase, origina a bilirrubina conjugada que é excretada na bile. Esta última etapa, a excreção, é a limitante da velocidade de toda a reação.

O fígado normal conjuga 250 mg de bilirrubina ao dia; contudo, o órgão tem capacidade de conjugar até três vezes esta quantidade. Por esta razão, quando ocorre hemólise, o nível de bilirrubina indireta raramente excede a 5 mg/dl, exceto quando existe lesão hepática ou obstrução biliar associada.

Os pigmentos biliares são produtos de excreção do heme. Embora constituam só 0,2% da composição biliar total conferem à bile sua cor amarelo-esverdeada.

deada. Como não há circulação êntero-hepática para a bilirrubina, a secreção de bilirrubina na bile é proporcional à degradação do heme.

Podemos, então, resumir o metabolismo da bilirrubina em distintas etapas: 1^a – **PRODUÇÃO** (em torno de 4 mg/kg de peso por dia no adulto), a maior parte ocorrendo fora do fígado; 2^a – **TRANSPORTE** da bilirrubina não conjugada no plasma ligada à albumina, **captação** pelas membranas dos hepatócitos e transporte intracelular através das ligandinas Z e Y; 3^a – **CONJUGAÇÃO** com a enzima UDP-glucoroniltransferase; 4^a – **EXCREÇÃO** da bilirrubina conjugada pelo polo biliar, etapa limitante de toda a reação. Na fase de excreção, pelo menos dois sistemas de transporte ATP dependente, MRP2 (multidroga resistente associada à proteína 2) e cMOAT (canalicular multi-específico orgânico ânion transportado), são importantes e várias drogas podem induzir colestase, agindo sobre estes sistemas.

A bilirrubina conjugada é excretada pelo polo biliar do hepatócito, segue os canalículos biliares e ductulos biliares, ducto interlobular, ducto septal hepático e finalmente colédoco e vesícula, sendo eliminada juntamente com a bile. No intestino grosso o diglicuronídeo de bilirrubina é hidrolisado por bactérias, formando urobilinogênio, substância incolor e altamente hidrossolúvel, bem como estercobilina e urobilina, responsáveis pela típica cor marrom das fezes. Cerca de 20 a 25% do urobilinogênio são reabsorvidos (circulação êntero-hepática), cai na corrente sanguínea, sendo filtrados pelos rins e o restante eliminado nas fezes. No intestino, parte do urobilinogênio é oxidado formando urobilinas (estercobilinogênio), dando coloração às fezes.

O urobilinogênio está ausente ou bastante reduzido das icterícias causadas por obstrução mecânica ao nível do colédoco, uma vez que a bilirrubina conjugada não chega ao intestino.

Quando ocorre hemólise, apesar do predomínio de bilirrubina indireta, sucede um aumento na formação de bilirrubina direta, aumentando assim o aporte de urobilinogênio na urina decorrente da circulação êntero-hepática.

O acúmulo no corpo da bilirrubina ocasiona a icterícia, que se evidencia pela pigmentação amarela da esclera dos olhos, da pele e tecidos profundos. Nas icterícias obstrutivas (cálculo, fibrose, ou lesão tumoral obstruindo o colédoco, neoplasia de cabeça de pâncreas, ou tumor da papila de Vater) ou nas doenças colestáticas, ocorrem acolia fecal (ausência de estercobilina) e colúria.

Colestase refere-se à diminuição ou interrupção do fluxo de bile para o duodeno, podendo ser funcional ou mecânico-obstrutiva, e dependendo da topografia em que ocorre a disfunção ou obstrução, a colestase é definida como intra-hepática (colangiólos, ductos interlobulares, ductos septais de 1^a e 2^a geração) e colestase extra-hepática (grandes ductos, colédoco, vesícula, papila, pâncreas).

Nas icterícias colestáticas, a bilirrubina direta reflui dentro do hepatócito, cai na corrente sanguínea, é filtrada pelos rins, causando alteração na cor da urina, tornando-a mais escura, “cor de coca-cola”, podendo manchar as roupas. As fezes podem estar mais claras (hipocolia) ou, quando há obstrução mecânica total ao fluxo biliar em qualquer nível, pode ocorrer acolia fecal, fezes com aspecto em “massa de vidraceiro”, esbranquiçadas, uma vez que a bilirrubina direta não chega ao intestino. A esteatorreia e a deficiência de vitaminas lipossolúveis, especialmente a vitamina K, ocorrem nos casos mais acentuados.

Como a bilirrubina conjugada é excretada na urina, níveis acima de 30 mg/dl são raros na ausência de insuficiência renal. A bilirrubina conjugada pode formar uma ligação mais estável com a albumina, a chamada δ -bilirrubina, que tem uma meia-vida semelhante à da albumina, em torno de 21 dias. Isso justifica uma eliminação bimodal da bilirrubina nos quadros colestáticos prolongados, com queda inicial, rápida, dos níveis de bilirrubinas (direta e indireta) após a resolução da doença responsável pela icterícia, e uma redução mais lenta em decorrência da meia vida do complexo albumina δ -bilirrubina.

A concentração normal de bilirrubina no plasma é constituída quase na sua totalidade por bilirrubina não conjugada ou bilirrubina indireta (0,8 mg/dl) e em menor proporção de bilirrubina conjugada ou bilirrubina direta (0,2 mg/dl).

21.16 CLASSIFICAÇÃO DA ICTERÍCIA

De acordo com o tipo de bilirrubina predominante, podemos classificar a icterícia em três grandes grupos (Tabela):

- 1 – icterícia com predomínio da bilirrubina não conjugada;
- 2 – icterícia de origem hepatocelular; e
- 3 – icterícia por obstrução mecânica dos ductos biliares.

Tabela – Classificação e Principais Causas de Icterícia

1. Icterícia com predomínio de bilirrubina não conjugada
a. Produção excessiva de bilirrubina
Hemólise - anemia falciforme, hemoglobinúria paroxística noturna, esferocitose, eliptocitose, deficiência de G6PD, anemia hemolítica.
Hipersplenismo. Absorção de hematomas, embolia pulmonar, transfusão sanguínea. Hemólise por trauma (prótese cardíaca mecânica)
Eritropoiese ineficaz – anemia megaloblástica, anemia ferropriva, intoxicação por chumbo, talassemia, porfiria
b. Diminuição da captação hepatocelular
Síndrome de Gilbert. Uso de rifampicina, sulfas e probecide
Insuficiência cardíaca congestiva
c. Diminuição ou ausência na conjugação
Síndrome de Gilbert. Síndrome de Crigler-Najjar I e II
Icterícia fisiológica do recém-nascido, icterícia do leite materno
Síndrome de Lucey-Driscoll. Uso de cloranfenicol e pregnanediol
2. Icterícia com predomínio de bilirrubina conjugada
a. Colestase intra-hepática
Hepatopatias agudas e crônicas. Doenças infecciosas, sepse
Doenças infiltrativas hepáticas. Choque – hipofluxo, hipóxia
Alimentação parenteral. Colestase benigna da gestação
Colestase no pós-operatório. Colestase intra-hepática recorrente benigna
Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor
b. Colestase extra-hepática
Processos benignos da árvore biliar - coledocolitíase, estenose cicatricial, colangite, síndrome de Mirizzi, Discinesia da papila, Pancreatites agudas e crônicas, Colangite esclerosante primária, Colangiopatia na SIDA
Áscaris na via biliar, Má-formação da árvore biliar (Caroli, cistos do colédoco, ou atresia), Processos malignos: vesícula, vias biliares, pâncreas, papila e duodeno.

21.17 INTEGRAÇÃO FISIOPATOLÓGICA

Identificação: A.J.P., 45 anos, casado, bancário, natural e procedente de Fortaleza-CE.

Q.P: Aumento do volume abdominal e confusão há dois meses.

HDA: Há dois meses vem apresentando sonolência, esquecimento, alteração sono-vigília, tremores de extremidades e mudança no hálito, tendo observado aumento progressivo do volume abdominal, edema de membros inferiores

e icterícia. Há um mês, apresentou vômito com sangue vivo (hematêmese) em grande quantidade, hipotensão e choque, sendo encaminhado à emergência, onde após controle hemodinâmico (soro fisiológico e reposição de seis concentrados de hemácias), realizou esofagogastroduodenoscopia que evidenciou varizes de esôfago de grosso calibre, com ruptura. Realizada ligadura elástica das varizes. Na ocasião PA: 80 x 60 mm Hg, FC: 130 bpm, icterícia ++/4, hipocorado +++/4, sonolência, hálito hepático, *flapping*, ginecomastia bilateral, aranhas vasculares, abdome em batráquio, presença de hérnia umbilical, macicez móvel (ascite), circulação colateral na parede abdominal, baço palpável (2 cm abaixo do RCE), fígado palpável (3 cm abaixo RCD), com bordas rombas, consistência aumentada e superfície irregular.

Extremidades: edema de membros inferiores ++/4, baqueteamento digital e eritema palmar.

Antecedentes pessoais e familiares – nega hepatite, transfusão sanguínea anterior, nega cirurgia. Tio faleceu aos 50 anos de cirrose alcoólica. Pai diabético, mãe hipertensa.

Hábitos: fuma 1 maço/dia, bebe desde os 12 anos, inicialmente 12 unidades de álcool semana, nos últimos 15 anos passou quatro a seis unidades ao dia, aumentando no fim de semana.

Realizou os seguintes exames: Proteínas totais: 8 g/dl, albumina: 3 g/dl, globulina: 5 g/dl, INR: 2,5, bilirrubina total: 6 mg/dl, bilirrubina direta: 4 mg/dl, AST:80 UI (nl < 40), ALT: 60 UI (nl <40), gamaGT: 240 UI (nl < 60). Creatinina 2 mg/dl (nl < 1,2); Leucócitos: 4.000/mm³, Plaquetas: 90.000/mm³ (nl >150.000), Htc: 28%, Hb: 7g%. Glicemia: 130mg/dl

Recebeu alta em uso de espironolactona 100 mg (diurético), dieta 2 g de sal, redução de proteína animal, propranolol 40 mg de 12/12 h (para reduzir pressão no sistema portal).

Com base neste caso, podemos fazer algumas correlações com o conteúdo do capítulo:

1. Trata-se de hepatopatia crônica, evoluindo para cirrose de etiologia alcoólica.
2. Uma unidade de álcool é igual a 10 a 12 g de álcool, e corresponde a 350 ml de cerveja, 90 ml de vinho tinto, 50 ml de destilado. A OMS estabelece que o consumo diário (> 1 unidade) para mulher e mais de duas unidades para o homem como bebedor moderado. Bebedor pesado é aquele que consome > 5 unidades/dia para homem e mais de 4 unidades para mulher.
3. Alteração importante na função de síntese hepática: albumina: 3 g/dl (nl >3,5), e INR alterado (nl < 1,20). Na excreção, bilirrubina elevada (>1,2, predomínio de bilirrubina direta), e pouca alteração de necrose (AST e ALT), gamaGT elevada em decorrência do álcool, sinais de hiperesplenismo (plaquetas baixas, leucopenia e anemia).

4. Várias complicações da doença alcoólica no fígado: cirrose descompensada com hipertensão portal (varizes de esôfago, ascite, edema de membros inferiores, circulação colateral), encefalopatia hepática, alteração na função renal (síndrome hepatorenal), icterícia e alteração na glicemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GOODMAN, Z. D. Drug hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis.* 6: 381-397, 2002.
- JAESCHKE, H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 26(Suppl. 1): 173-179, 2011.
- KUNTZ, E.; KUNTZ, H. D. *Hepatology – textbook and atlas.* 3 ed. Springer, 2008.
- LIMA, J. M. C.; PINHEIRO, S. R. Doença hepática induzida pelo álcool. In: LIMA, J. M. C.; SANTOS, A. A.; COSTA, J. I. F *Gastroenterologia e Hepatologia: sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento.* Ceará: Edições Universidade Federal do Ceará, 2010.
- MILLER, A. M.; Horiguchi, N.; JEONG, W-IL., RADAeva, S.; GAO, B. Molecular Mechanisms of Alcoholic Liver Disease: Innate Immunity and Cytokines. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 35: 787-793, 2011.
- MPABANZIA, L.; DAMINKA, O. S. W. M.; VAN DE POLLA, M. C. G.; SOETERSA, P. B.; JALANC, R.; DEJONGA, C. H. C. To pee or not to pee: ammonia hypothesis of hepatic encephalopathy revisited. *Eur. J. Gastroenter. Hepatol.* 23: 449-454, 2011.
- SANTOS, A. A.; GRAÇA, J. R. V. Bases celulares da fisiopatologia gastrointestinal. In: LIMA, J. M. C.; SANTOS, A. A.; COSTA, J. I. F. *Gastroenterologia e Hepatologia: sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento.* Ceará: Edições UFC, 2010.
- SZABO, G.; MANDREKAR, P.; PETRASEK, J.; CATALANO, D. The Unfolding Web of Innate Immune Dysregulation in Alcoholic Liver Injury. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 35: 782-786, 2011.
- TSO, P. The physiology of the liver. In: RHOADES, R. A.; BELL, D. R. (eds.). *Medical physiology, principles for clinical medicine.* 3 ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

22

CAPÍTULO

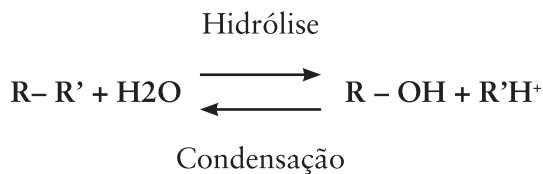
DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE NUTRIENTES ORGÂNICOS

Sônia Malheiros Lopes Sanioto

22.1 INTRODUÇÃO

Os processos digestivos dos nutrientes orgânicos são efetuados por enzimas luminais e da borda em escova dos enterócitos do delgado,

A digestão de macronutrientes orgânicos (carboidratos, proteínas e lipídios) é efetuada pelas enzimas do sistema gastrointestinal (SGI) ou sistema digestório (SD). Estas são *hidrolases*, que catalisam a adição de moléculas de água às ligações C-O e C-N dos nutrientes em sítios específicos como representado na sequência:



O processo de adição de água cinde a molécula dos nutrientes orgânicos em moléculas menores; o processo inverso, de remoção de água, é a condensação.

As enzimas secretadas na luz do SGI denominam-se **enzimas luminais** e as sintetizadas nas células do SGI, denominadas *enterócitos* e incorporadas às suas membranas luminais como proteínas integrais, são as **enzimas da borda em escova**. A meia vida destas enzimas é menor do que a dos enterócitos. Assim, vários ciclos de quebra e síntese das enzimas ocorrem durante a vida destas células. As atividades das enzimas digestivas são facilitadas pelas secreções de água e íons para a luz do TGI (trato gastrointestinal). Resultam dos processos digestivos monômeros, dímeros e trímeros absorvidos através do epitélio do delgado.

Os processos hidrolíticos ocorrem nas várias porções do TGI, na cavidade oral, no estômago e predominantemente no duodeno e nas porções proximais do íleo. O cólon não apresenta enzimas luminais e da borda em escova.

Na **Figura 22.1** estão indicados os locais de secreção das principais enzimas luminais e da borda em escova ao longo do TGI.

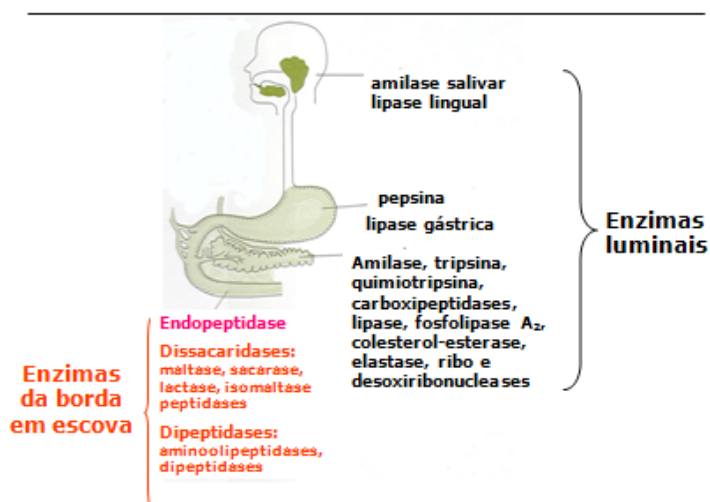


Figura 22.1 – Sítios de secreção das enzimas luminais e localização das enzimas da borda em escova ao longo do trato gastrointestinal.

A superfície absorptiva do delgado é amplificada cerca de 600 vezes, em razão dos graus crescentes de complexidade morfológica. A primeira amplificação se deve às **dobras de Kerckring** (dobras circulares ou *valvulae conniventes*). Estas são **dobras da mucosa e da submucosa** e projetam-se para a luz intestinal com comprimentos de 3 a 10 mm diminuindo em comprimento e número ao longo do delgado, sendo mais numerosas e maiores no duodeno e no jejuno proximal. Não se submetem a modificações de suas formas com a distensão do intestino. Elevam cerca de 3 vezes a área absorptiva do delgado (Figura 22.2).

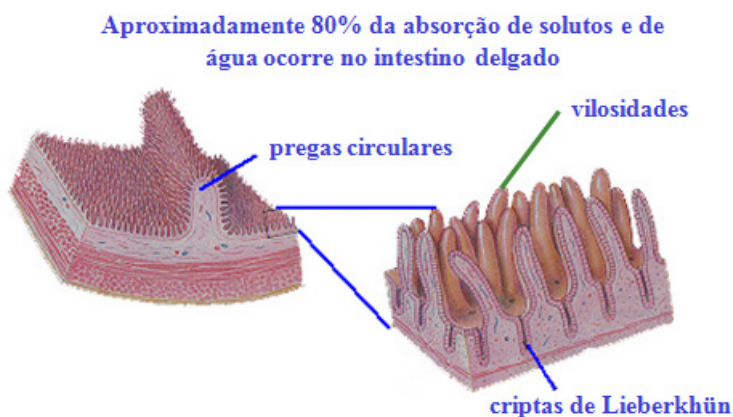


Figura 22.2 – Aumento da superfície absorptiva do intestino delgado mostrando as pregas circulares (dobras de Kerckring), as vilosidades e nas suas bases as criptas de Lieberkhün.

O segundo grau de complexidade estrutural no delgado são as **vilosidades**, que são **dobras da mucosa** (epitélio, lâmina própria e muscular da mucosa). Seus comprimentos têm cerca de 0,5 a 1,5 mm e elevam mais cerca de **dez vezes** a superfície absorptiva do delgado. Têm formas foliáceas e digitiformes, embora variem com a distensão do delgado. Diminuem em número e tamanho no delgado no sentido caudal, desaparecendo no cólon.

A arquitetura das vilosidades pode ser modificada por processos de adaptação em resposta à dieta e às demandas fisiológicas, como na lactação ou em resposta à remoção de parte do intestino. Há diminuição do número de vilosidades em várias condições patológicas, formando o que se denomina “mucosa careca”.

As bases das vilosidades têm depressões, as chamadas **criptas de Lieberkhün**, cujas células são indiferenciadas e estão em constantes mitoses. As células nascentes, indiferenciadas, migram para os ápices das vilosidades, diferenciando-se, neste trajeto, em células absorptivas ou mucosas. As células das criptas são predominantemente secretoras de água e íons e as do ápice das vilosidades são absorptivas e digestivas.

A membrana luminal (ML) dos enterócitos absorptivos apresenta **microvilosidades** com cerca de $1\ \mu\text{m}$ comprimento por $0,1\ \mu\text{m}$ de diâmetro, elevando mais cerca de **20 vezes** a superfície absorptiva. As microvilosidades formam a **borda em escova** do epitélio intestinal, havendo cerca de 3.000 por célula ou 200 milhões por mm^2 de membrana luminal. Assim, o aumento total da área absorptiva do delgado, considerando-se os três graus de complexidade morfológica, é igual a $3 \times 10 \times 20$, ou seja, 600 vezes superior à área de um cilindro liso de dimensão semelhante à do delgado. Isto equivale a uma área absorptiva de 200 a $250\ \text{m}^2$, o que corresponde a aproximadamente 100 vezes a área superficial corpórea (**Figura 22.3**).

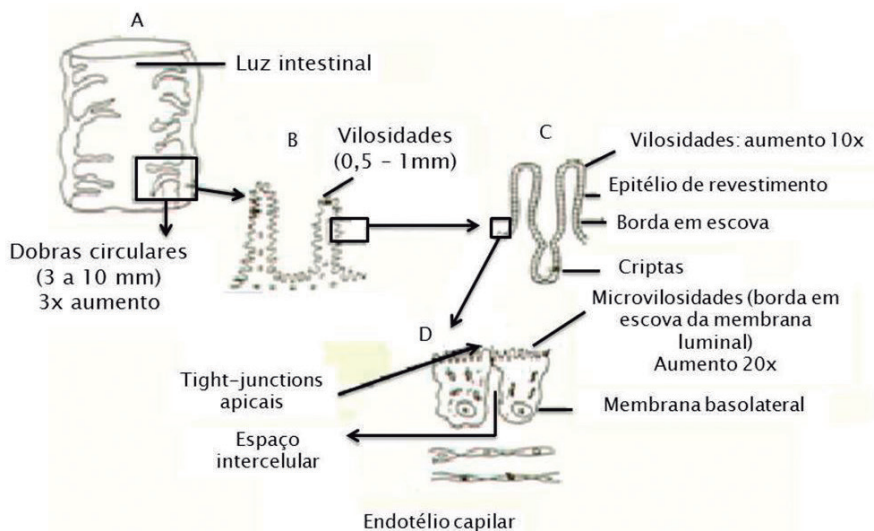


Figura 22.3 – As dobras ou pregas circulares que aumentam a superfície absorptiva 3 vezes, em B e C as vilosidades (aumento de dez vezes) e em D as microvilosidades da membrana luminal ou borda em escova (aumento de 20 vezes).

A mucosa duodenal compreende o epitélio, a membrana basal, a lâmina própria e a muscular da mucosa.

O epitélio da mucosa intestinal é monoestratificado e heterocelular contendo as seguintes células: 1. absorptivas, 2. secretoras, 3. caliciformes, secretoras de muco (*globet cells*), 4. digestivas contendo enzimas luminiais, 5. endócrinas variadas e 6. células M.

A **lâmina própria** é o tecido conjuntivo de sustentação do epitélio e preenche as vilosidades e as criptas, fazendo contato, de um lado, com a **membrana basal** do epitélio e, do outro, com a **muscular da mucosa**. Os tipos celulares mais comuns encontrados na lâmina própria são células mononucleadas como linfócitos, mastócitos, macrófagos e eosinófilos. São comuns, em caso de doenças inflamatórias do intestino, leucócitos polimorfonucleados.

As células do sistema imunológico do intestino secretam vários parácrinos que regulam processos absortivos e secretores dos enterócitos, como histamina, cininas, metabólitos do ácido araquidônico, prostaglandinas e leucotrienos. São encontrados ainda na lâmina própria, miofibroblastos, fibras colágenas e elásticas, além de fibras nervosas amielínicas do SNE (sistema nervoso entérico) e do SNA (sistema nervoso autônomo).

A **membrana basal**, sobre a qual repousa o epitélio, é formada por proteoglicanas, fibronectina, laminina, colágeno e fibroblastos, localizados na face contraluminal da membrana basal. Estas proteínas afetam funções epiteliais como diferenciação celular e transporte de íons e de água. Cerca de 500 poros com 0,5 a 5 μm de diâmetro são encontrados na membrana basal de cada vilosidade, o que torna esta membrana bastante permeável às moléculas absorvidas pelos enterócitos e que trafegam entre a lâmina própria e o epitélio.

O epitélio das criptas apresenta os seguintes tipos de células: 1. principais, indiferenciadas, secretoras de água e íons; 2. absortivas; 3. mucosas caliciformes (*goblet cells*); 4. endócrinas variadas; 5. raras células caveoladas (*tuft cells*) e 6. células de Paneth, secretoras.

Durante o processo de migração das células, das criptas aos ápices das vilosidades, há aumento de suas atividades enzimáticas e de seus elementos transportadores. Esta migração ocorre com uma velocidade de 10 $\mu\text{m}/\text{h}$, levando 3 a 4 dias para as células nascentes alcançarem os ápices das vilosidades, onde substituem as células mais velhas que são descamadas para a luz intestinal. Desta maneira, o epitélio intestinal é completamente renovado a cada 6 a 7 dias. O processo de descamação das células dos ápices das vilosidades fornece cerca de 10 a 25 g de proteínas endógenas por dia. Estas são digeridas e absorvidas como as proteínas exógenas da dieta.

A divisão celular das células das criptas e o seu processo de migração é regulado por fatores tróficos, hormônios gastrointestinais, fatores de crescimento epidérmico e também pela natureza do conteúdo luminal. Como o epitélio do TGI é constantemente renovado, é muito susceptível a agentes quimioterápicos e a radiações.

O cólon não tem enzimas luminais e da borda em escova e absorve apenas água, íons e ácidos graxos voláteis.

O cólon possui diâmetro superior ao do delgado, mas comprimento inferior, de 1,5 m. Estende-se do esfíncter ileocecal ao ânus, apresentando as seguintes diferenciações anatomo-fisiológicas: o ceco, os cólons **ascendente**, **transverso**, **descendente** e o **sigmoide** que termina no **canal retal** que se abre para o exterior pelos esfíncteres **anais interno e externo**.

O ceco é uma porção dilatada do cólon ascendente e a mais rica em bactérias, apresentando o apêndice vermiforme, uma extensão agregando nódulos linfáticos. O **cólon ascendente** localiza-se na região ilíaca direita, dirigindo-se para cima e curvando-se à esquerda, formando o **cólon transverso**, logo abaixo do fígado. O cólon transverso sofre uma inflexão para baixo na região ilíaca esquerda, formando o **cólon descendente** que é a porção mais estreita do cólon. Sua posição é retroperitoneal e origina, na região pélvica, o **cólon sigmoide**, cuja forma resulta da contração tônica do músculo puborretal innervado pelo nervo pudendo. Na altura da terceira vértebra sacral inicia-se o **reto** e, na sua porção mais distal, forma o **canal retal** que se abre no ânus.

As características estruturais do cólon são: 1. presença das *Taenia coli*, que são espessamentos da musculatura longitudinal formando quatro feixes, abaixo dos quais localizam-se os plexos mioentéricos; 2. a ausência de vilosidades, mas existência das microvilosidades formando a borda em escova; 3. grande número de células caliciformes mucosas superficiais no seu epitélio e 4. grande número de linfócitos e nódulos linfáticos na submucosa.

As características fisiológicas importantes do cólon, distintas das do delgado, são: 1. ausência de enzimas luminais e da borda em escova; 2. absorção apenas de água e íons, em quantidades muito inferiores às que ocorrem no delgado e 3. presença de bactérias residentes. O cólon é capaz de absorver produtos orgânicos como os derivados da fermentação bacteriana, e ácidos graxos de cadeias curtas (ácidos graxos voláteis) resultantes predominantemente de carboidratos não digeridos e não absorvidos no delgado.

Tanto os enterócitos como os colonócitos são células prismáticas, altas, com o núcleo ovoide basal, sistema de Golgi para e supranuclear, retículo endoplasmático bastante desenvolvido, microtúbulos e microfilamentos, lisossomas com estruturas relacionadas como corpos multivesiculares, e peroxissomas.

São muitas as barreiras que devem ser transpostas para a absorção de substâncias da luz intestinal até os capilares.

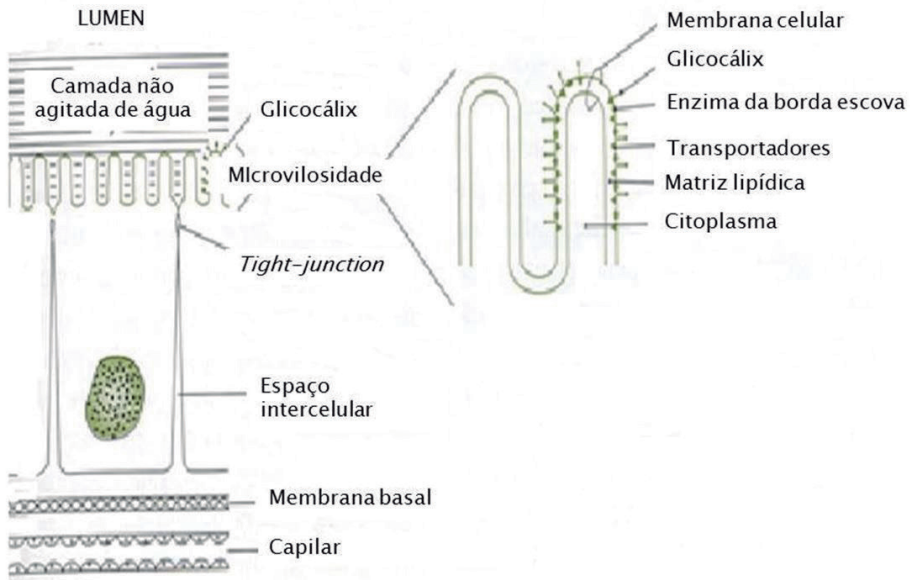


Figura 22.4 – As barreiras epiteliais absorptivas intestinais. Adaptada de Johnson L.R. In *Gastrointestinal Physiology, The Mosby Physiology Monograph Series*, 6th Ed, 2001.

1. A camada de água não agitada que recobre a borda em escova. Sua espessura é de 200 a 500 μm e é a principal barreira para a absorção dos produtos da hidrólise lipídica. 2. O glicocálix. 3. A estrutura lipoproteica da membrana luminal ou borda em escova das células absorptivas. 4. O citosol, se a absorção for transcelular; se for intercelular, as *tight-junctions* apicais e os espaços intercelulares. 5. A membrana basolateral das células absorptivas. 6. O endotélio capilar. Estas barreiras estão esquematizadas na **Figura 22.4**.

O epitélio intestinal diferencia-se eletrofisiologicamente no sentido cefalocaudal.

O compartimento luminal é negativo em relação ao intersticial. Esta diferença de potencial elétrico decorre dos distintos mecanismos de transporte de íons nas duas membranas em série das células epiteliais, a **membrana luminal (ML)** e a **membrana basolateral (MBL)** e da contribuição das *tight-junctions* (TJ), que são os elementos estruturais mais apicais dos complexos juncionais intercelulares que mantêm as células epiteliais coesas. Abaixo estão comparadas as razões entre as resistências elétricas das membranas celulares (MC) e as das “*tight-junctions*” (TJ) apicais intercelulares no intestino delgado e no cólon.

$$R_{MC} / R_{TJ} = 20 \text{ no delgado, e}$$

$$R_{MC} / R_{TJ} \sim 1 \text{ no cólon.}$$

Isto significa que a resistência das MC no delgado é 20 vezes superior à das TJ, enquanto no cólon, a resistência das TJ é quase tão alta quanto à das MC. Por este motivo, o epitélio do delgado é classificado como epitélio do tipo *leaky* e o do cólon do tipo *tight*. Como consequência, há, assim, um gradiente decrescente de permeabilidade iônica (ou de condutividade iônica) intercelular, no sentido cefalocaudal no intestino refletindo o aumento de resistência elétrica (ou diminuição da condutância elétrica) da via intercelular. Assim, no delgado, os fluxos iônicos intercelulares contribuem de maneira mais significativa aos fluxos transepiteliais totais do que no cólon.

Decorrem desta diferença várias características de transporte nos epitélios. Como as TJ funcionam como uma via de “*shunt*” ou de curto-circuito do transporte transcelular de cargas elétricas ou íons, quanto maior for a resistência das TJ, menor é o curto-circuito e maior a diferença de potencial elétrico transepitelial ou DP_{trans} . Assim, a magnitude da DP_{trans} eleva-se gradativamente no sentido cefalocaudal, alcançando no cólon valores entre -30 a -50 mV, a luz negativa, em relação ao compartimento intersticial-vascular. No delgado, a via de “*shunt*” é muito condutiva (ou pouco resistiva), representando quase 95% da condutância total do epitélio; no cólon, assim a contribuição da via de “*shunt*” à condutância transepitelial total é menor, de 60 a 80%.

Na **Figura 22.5** estão representados os principais mecanismos de transporte de um epitélio do tipo *tight*, no qual o influxo de Na^+ do meio luminal para o intracelular ocorre de maneira desacoplada ou eletrogênica, por mecanismo de eletrodifusão via canais epiteliais para Na^+ , bloqueáveis por amiloride. Estes canais epiteliais para o Na^+ (ENaC) já foram clonados no cólon de mamíferos. A Na^+/K^+ ATPase, eletrogênica (ou reogênica) é mostrada em círculo escuro nas MBL onde também está representado um canal para K^+ . As vias de transporte transcelular, por via das duas membranas em série e da via intercelular estão também esquematizadas.

Na base da figura está representado o perfil de potencial elétrico através do epitélio. Tomando-se, como referencial, o potencial luminal, como zero, a célula é negativa tanto em relação à luz como em relação ao interstício. O potencial elétrico do interstício é superior ao da célula e ao da luz. A DP_{trans} é a diferença entre o potencial elétrico entre a luz intestinal e o interstício.

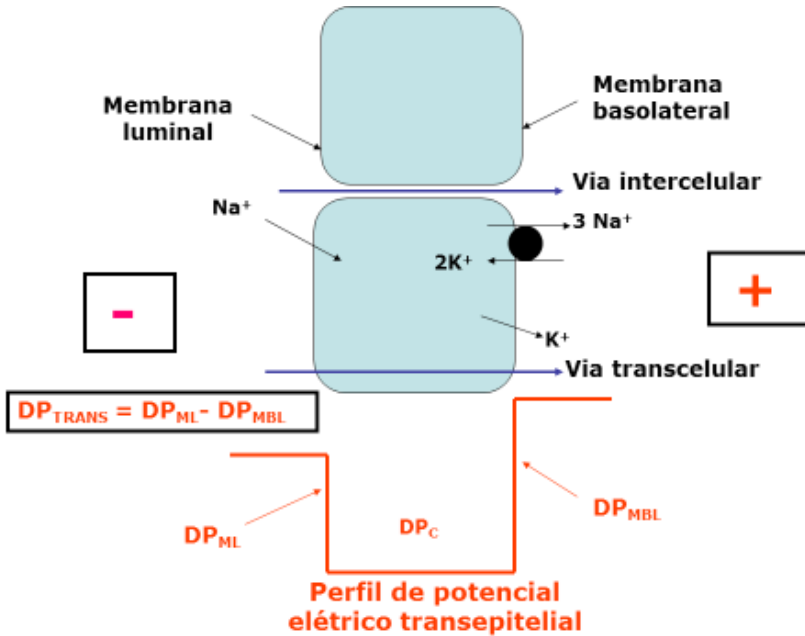


Figura 22.5 – Esquema dos principais processos de transporte através de epitélio do tipo “tight”: a via transcelular de transporte e a via intercelular. A parte inferior do esquema representa o perfil de potencial elétrico transepitelial DP_{trans} , sendo esta a diferença entre a DP da membrana celular, a membrana luminal (ML) e a basolateral (MBL). O compartimento luminal é negativo e o intersticial positivo. O compartimento intracelular é mais negativo do que os compartimentos luminal e intersticial.

Fatores exógenos induzem alterações adaptativas dos processos digestivos e absorptivos.

Ocorrem alterações dos processos digestivos e/ou absorptivos do intestino induzidas por fatores externos, como modificações da dieta, ressecções cirúrgicas de porções do intestino. Tais modificações permitem ao organismo um ajuste no sentido de manter a homeostase e são, **adaptativas**. Alterações da dieta levam também a adaptações do padrão enzimático. Estas adaptações refletem **alterações na síntese das enzimas** e são pouco compreendidas.

Remoções cirúrgicas de porções do delgado levam, após um período, a adaptações dos processos digestivos e absorptivos, acompanhados de hiperplasia dos segmentos restantes do intestino. Remoção do íleo, entretanto, leva a defeitos não compensados na absorção da vitamina B₁₂ e na dos sais biliares.

Adaptações decorrentes do processo de desenvolvimento são muito estudadas em ratos. Nestes animais, os níveis das dissacaridases da borda em escova, exceto o da lactase, são muito baixos no recém-nascido. Após o desmame, a atividade das dissacaridases da borda em escova eleva-se, enquanto a da lactase diminui, podendo desaparecer na idade adulta. Estas alterações,

que acompanham o desenvolvimento do indivíduo são geneticamente programadas.

Em humanos há pouca informação sobre alterações enzimáticas relacionadas com o desenvolvimento. As dissacaridases estão no nascimento e não diminuem com a idade, com exceção da lactase. Esta enzima é mais elevada no recém-nascido do que no adulto, e em muitos adultos ela diminui ou desaparece.

RESUMO

1. Digestão e absorção dos nutrientes orgânicos ocorrem predominantemente no duodeno e nas porções proximais do jejuno. A digestão é efetuada por enzimas lançadas na luz intestinal, **enzimas luminais**, e pelas **enzimas da borda em escova**, proteínas integrais da ML dos enterócitos.
2. O íleo absorve vitamina B₁₂ e a grande parte dos sais biliares. O cólon não possui enzimas e absorve água, íons, produtos da fermentação bacteriana e ácidos graxos voláteis.
3. A área absorptiva do delgado é grandemente amplificada pelas dobras circulares, vilosidades e microvilosidades (borda em escova) sendo cerca de 100 vezes superior à área corpórea superficial.
4. As células dos ápices das vilosidades do delgado e das porções mais superficiais do cólon são absorptivas. As células das criptas são predominantemente secretoras.
5. As células das criptas são indiferenciadas e estão em constantes mitoses gerando células que migram para os ápices das vilosidades substituindo-as a cada 6 a 7 dias.
6. As barreiras epiteliais que as substâncias absorvidas atravessam são a camada não agitada de água, o glicocálix, a ML, o citosol, as *tight-junctions* (TJ), os espaços intercelulares, a MBL e a membrana basal do epitélio.
7. O epitélio intestinal apresenta um gradiente decrescente de condutividade iônica das TJ no sentido cefalocaudal. O duodeno é mais “leaky” do que o jejuno, este mais do que o íleo, sendo o cólon um epitélio “tight”. Por este motivo, a DP_{trans} aumenta no mesmo sentido.
8. As vias intercelulares contribuem significativamente para a absorção no delgado, e menos no cólon.

22.2 DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE CARBOIDRATOS

A quantidade de carboidratos da dieta humana é por demais variável sendo função de fatores culturais, geográficos e nível socioeconômico das populações. Seu consumo varia inversamente com o seu poder aquisitivo.

A proporção relativa de carboidratos da dieta humana, recomendada pela Organização Mundial de Saúde e pelo Comitê Americano de Nutrição, é de 58%, mas a proporção efetivamente utilizada na dieta das populações de países desenvolvidos é de 50%, o que representa de 300 a 500 g/dia. Como os carboidratos, quando totalmente degradados a CO₂ e água fornecem 4 kcal, uma ingestão de 300 a 500 g/dia representa 1.200 a 2.000 kcal/dia.

Os principais carboidratos e suas proporções relativas na dieta humana ocidental.

Na Tabela 22.1 estão representados os principais carboidratos e suas proporções relativas na dieta humana ocidental.

Tabela 22.1 – Principais carboidratos e suas proporções relativas (em %) na dieta humana ocidental

Amido (grãos e cereais): unidades de glicose	50
Sacarose (cana de açúcar): glicose + frutose	30
Lactose (leite e derivados): glicose + galactose	10
Maltose (malte): glicose + glicose	2
Glicogênio de origem animal: unidades de glicose	quantidades variáveis
Celulose e pectinas (vegetais)	quantidades variáveis

O amido é um polímero de glicose com PM > 100 Kd, encontrado em grãos e tubérculos de origem vegetal. É formado por cadeias retilíneas de **amilose** com PM < 10⁶, com ligações α [1-4]-glicosídicas e de cadeias ramificadas de **amilopectina** com PM > 10⁶, com ligações α [1-6]-glicosídicas. A amilose representa 20% da molécula de amido com aproximadamente 25 a 2.000 monômeros de glicose. A amilopectina representa 80-90% da molécula do amido com 6.000 ou mais monômeros de glicose. O glicogênio é um polissacarídeo semelhante à amilopectina, de origem animal e com um número maior de ramificações e de

monômeros de glicose, de 1.700 a 22.000 ou mais (Figura 22.6). A celulose, de origem vegetal, é um polissacarídeo com cerca de 2.500 moléculas de glicose em cadeia retilínea, mas com ligações β [1-4]. A celulose, hemicelulose e as pectinas não são hidrolisadas em humanos e representam as fibras.

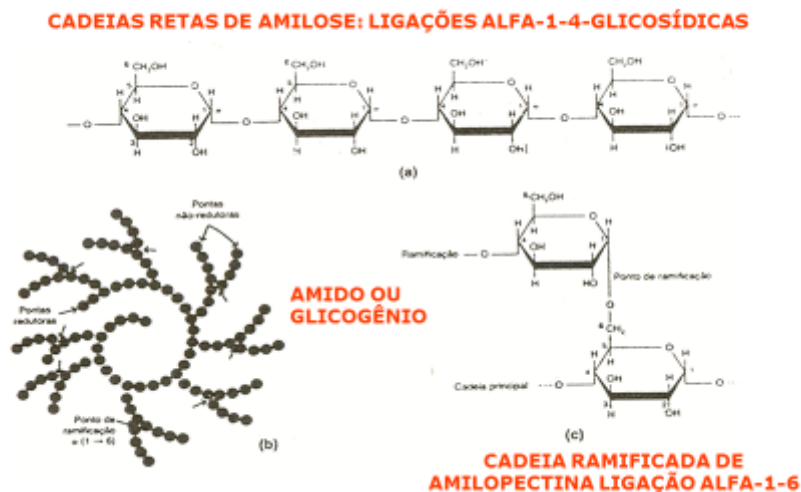


Figura 22.6 – Estruturas químicas das cadeias retas de amilose (a) do amido ou glicogênio (b) da cadeia ramificada da amilopectina (c).

A digestão dos carboidratos inicia-se na boca e continua-se no delgado pela α -amilase e pelas enzimas da borda em escova.

A α -amilase salivar ou ptialina é muito semelhante à pancreática. Difere desta, porém, pelo fato de que a ptialina não é capaz de romper a camada de celulose que recobre o amido cru, agindo apenas sobre o amido cozido. Ambas atuam na mesma faixa de pH, entre quatro e onze, sendo o pH ótimo da ação hidrolítica 6,9, tendo o Cl como cofator da ação hidrolítica. Valores de pH menores do que 4,0 inativam as α -amilases. Como o alimento permanece pouco tempo na cavidade oral, a hidrólise do amido ingerido, nesta porção do TGI, é de apenas 3 a 5%.

As duas α -amilases são endoamilases, ou seja, elas hidrolisam ligações glicosídicas no interior das cadeias polissacarídicas e apenas ligações α [1-4]- glicosídicas. Assim não resultam de suas ações hidrolíticas, monômeros ou hexoses.

A digestão do amido continua no estômago, durante quase uma hora, na fase de armazenamento, em que o alimento ainda não foi submetido à ação de mistura pelas peristalses gástricas. No interior do estômago, a α -amilase salivar

pode hidrolisar até 75% do amido ingerido, resultando os **dissacarídeos**, **maltose**, **maltotriose** e **α -limite dextrina** que são os mesmos oligossarídeos com ligações α [1-6]-glicosídicas, contendo de seis a nove moléculas de glicose.

No intestino delgado, a **α -amilase pancreática** é secretada na forma de enzima ativa, em concentração elevada possuindo, também, alta atividade catalítica: 1 ml de suco duodenal é capaz de hidrolisar 1 a 9 g do amido por hora. Assim, dez minutos após a chegada do quimo ao duodeno, o amido é completamente hidrolisado. A hidrólise final dos di e trissacarídeos e da α -limite dextrina é efetuada pelas oligossacaridasas da borda em escova: maltase (ou glicoamilase), lactase, sacarase, α -dextrinase (ou isomaltase) e trealase. Assim, a digestão final dos polissacarídeos é efetuada por estas enzimas da membrana luminal.

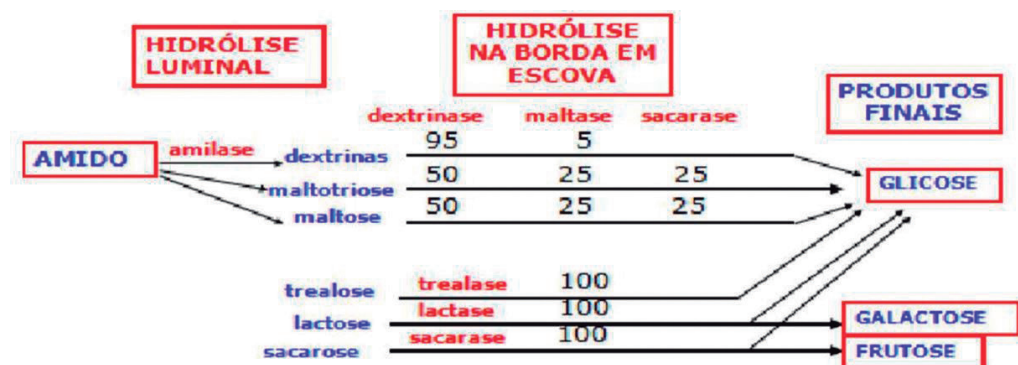


Figura 22.7 – Os produtos intermediários da hidrólise de polissacarídeos (glicogênio ou amido) pelas α -amilases luminais (salivar e pancreática) e pelas enzimas da borda em escova intestinal e os produtos finais destas hidrólises.

A Figura 22.7 ilustra a hidrólise dos polissacarídeos tanto pelas enzimas luminiais, as α -amilases salivar e pancreática, como pelas enzimas da borda em escova, maltase, dextrinase, lactase, sacarase, trealase e glicoamilase.

As enzimas da borda em escova têm especificidades para vários substratos. Assim, as α -dextrinases hidrolisam quase 95% das α -limite dextrinas que também podem ser hidrolisadas (cerca de 5%) pela maltase, embora apenas as α -dextrinases hidrolisem as ligações α [1-6]-glicosídicas. A maltotriose pode ser hidrolisada tanto pela α -dextrinase (50%) como pela maltase (25%) e pela sacarase (25%). As mesmas enzimas hidrolisam a maltose em proporções similares. As enzimas da borda em escova com especificidade para os seus substratos são a lactase e a trealase. Lactose, trealose e sacarose são 100% hidrolisadas, respectivamente, pelas lactase, trealase e sacarase. Os produtos finais da digestão dos carboidratos pelas enzimas luminiais e da borda em escova são **glicose**, cerca de 70 a 80%, **frutose**, cerca de 15% e **galactose**, cerca de 5% (Figura 22.7).

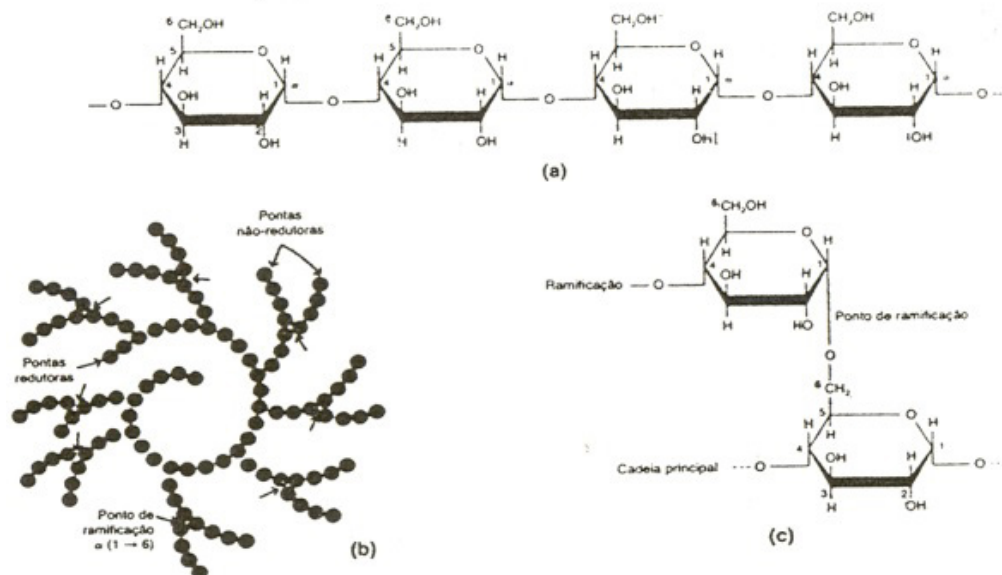


Figura 22.8 - Esquema indicando a cadeia reta de amilose com ligações [alfa-1-4]-glicosídicas (a); a estrutura do amido ou glicogênio, sendo cada círculo um monômero de glicose (b) e a cadeia ramificada da amilopectina com ligações [alfa-1-6]-glicosídicas (c).

As atividades das enzimas da borda em escova são mais elevadas no duodeno e jejuno proximal, decaindo no sentido cefalocaudal ao longo do delgado. Isto significa que a digestão dos carboidratos completa-se já no jejuno proximal. As oligossacaridasas da borda em escova são afetadas tanto por fatores exógenos, genéticos, assim como por alterações da dieta.

Nas populações não caucasianas, como negros e asiáticos, assim como, em vários outros mamíferos, ocorre, com frequência bastante elevada, uma diminuição ou mesmo um desaparecimento da atividade da lactase após o desmame. Estas alterações são programadas geneticamente, causando a condição patológica conhecida como **intolerância à lactose** que pode ser congênita aparecendo no recém-nascido.

Crônica ingestão de sacarose ou ausência de sua ingestão afeta grandemente a atividade da sacarase. Por outro lado, a atividade da lactase é mais resistente às alterações da dieta do que a sacarase, mas é muito mais sensível do que as outras oligossacaridasas às injúrias dos enterócitos.

Como há grande reserva de α -amilase pancreática e de dissacaridasas na borda em escova, o passo limitante para o aproveitamento ou assimilação dos carboidratos da dieta não é o processo digestivo, mas a absorção das hexoses que,

em condições normais e efetua no duodeno e jejuno proximal, decaindo no jejuno distal e no íleo.

Os produtos finais da digestão dos carboidratos, glicose, galactose e frutose são absorvidos em duas etapas mediados por carregadores nas duas membranas dos enterócitos.

Como as hexoses não permeiam facilmente a bicamada lipídica das membranas celulares dos enterócitos, elas são transportadas por carregadores específicos. Na membrana luminal (ML), a glicose e a galactose são transportadas ativamente pelo carregador **SGL-T₁** (*sodium-glucose transporter*), o número 1 refere-se ao fato deste carregador de hexoses ter sido o primeiro descrito. Há um acoplamento do influxo de 1 mol glicose (ou de galactose) a 2 moles de Na⁺. Este, portanto, é um cotransportador 2 Na⁺: glicose ou galactose, eletrogênico, que depende tanto do gradiente eletroquímico para o Na⁺ através da ML, mantido pela Na⁺/K⁺ - ATPase da MBL, como do potencial elétrico da ML. Assim, a absorção intestinal de glicose e de galactose através da ML é um transporte ativo secundário acoplado ao influxo de Na⁺. Inibição da Na⁺/K⁺ - ATPase inibe a absorção intestinal de glicose e/ou galactose porque dissipa o gradiente de potencial eletroquímico para o Na⁺ através da célula. Além disso, a redução de Na⁺ luminal ou a sua ausência afetam também a absorção intestinal destas hexoses, porque diminui a afinidade do SGL-T₁ para a glicose e/ou galactose. Na MBL, a glicose e a galactose, são transportadas passivamente por difusão facilitada mediada pelo carregador pertencente à família dos **GLUTs**, no caso, o **GLUT 2** que também transporta frutose através desta membrana. A frutose é transportada através da ML por difusão facilitada, independente de acoplamento com o Na⁺ e mediada pelo **GLUT 5**. Os mecanismos de absorção das hexoses nas duas membranas dos enterócitos estão na **Figura 22.9**.

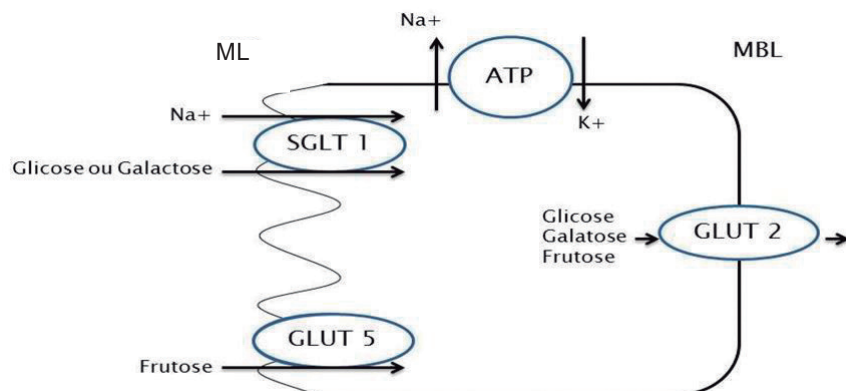


Figura 22.9 – Mecanismos de absorção de glicose, galactose e frutose nas duas membranas das células do delgado, a membrana luminal (ML) e a membrana basolateral (MBL). Os produtos finais da digestão dos carboidratos, glicose, galactose e frutose são absorvidos em duas etapas mediados por carregadores nas duas membranas dos enterócitos.

O cotransportador 2Na^+ : glicose ou galactose e as várias isoformas dos GLUTs (transportadores de glicose) já foram sequenciados e clonados. A especificidade SGL- T_1 é apenas para as formas D e para as hexoses que possuem o anel piranose. A Figura 22.10 mostra a estrutura do transportador de glicose/galactose da membrana luminal do enterócito do delgado.

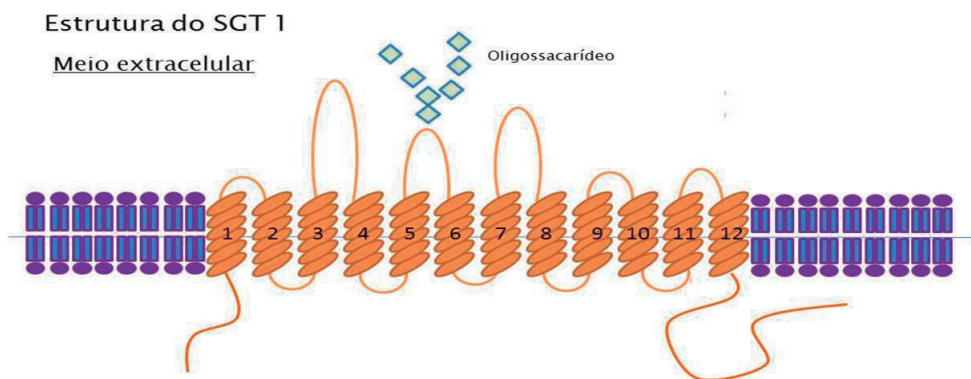


Figura 22.10 – Transportador de glicose e/ou galactose através da membrana luminal dos enterócitos. Esta proteína apresenta 12 domínios intramebrânicos. Seu PM é cerca de 73 kDa e é específico para o transporte de hexose que tem conformação D e anel piranose como na figura em que o anel é o da D-glicose. O anel da D-galactose tem o H e o OH no carbono 4 invertidos (adaptado do livro de Medical Physiology, Boron WF e Boulpaep EL, updated ed., 2005, figura 44-4, pag. 952).

A absorção de hexoses diretamente ingeridas ou provenientes de dissacarídeos ocorre mais rapidamente e se completa totalmente até o jejuno proximal; entretanto, as taxas e os sítios de absorção de hexoses provenientes do amido variam conforme o tipo de alimento e certa quantidade não é absorvida. Esta quantidade é cerca de 6% a 10% de uma refeição contendo 20 a 60 g de amido. Os carboidratos não absorvidos no delgado servem de fonte de carbono para as bactérias colônicas.

Há grande variação nos **índices glicêmicos** de pessoas normais, medidos após a ingestão dos diversos tipos de alimento contendo amido. Esta variação pode ser aferida pelo **índice glicêmico** é o valor da quantidade de glicose sanguínea após a ingestão de uma determinada quantidade de alimento contendo amido, comparativamente à quantidade de glicose sanguínea 2 h após a sua ingestão.

Como há grande reserva de alfa-amilase pancreática e de dissacaridases na borda em escova, o passo limitante para o aproveitamento dos carboidratos da dieta não é o processo digestivo, mas sim a absorção das hexoses que, em condições normais, efetua-se no jejuno proximal, decaindo no jejuno distal e no íleo.

FISIOPATOLOGIA

Deficiência de sacarase-isomaltose (dextrinase). É uma doença hereditária autossômica recessiva, caracterizada por baixos níveis de atividade destas enzimas da borda em escova resultando intolerância à sacarose e ao amido. Estas duas enzimas são subunidades da mesma proteína, associadas não covalentemente. A doença é descrita em 10% dos esquimós e em cerca de 0,2% em norte-americanos. Os pacientes recebem dietas com baixo conteúdo de amido e sacarose.

Síndrome de má absorção de glicose e galactose. É uma doença de origem genética, bastante rara, em consequência de múltiplas mutações que resultam em substituição de um único aminoácido do cotransportador 2Na^+ : glicose ou galactose (SGLT-1). Cada uma destas substituições induz alterações que previnem o transporte de glicose e/ou de galactose nos indivíduos afetados. Os pacientes apresentam diarreia osmótica em consequência da má-absorção das hexoses e de Na^+ . Neste caso, a dieta não deve conter amido, glicose ou galactose. A frutose é bem tolerada. As outras dissacaridases da borda em escova não são afetadas. Os pacientes não apresentam glicosúria, uma vez que o túbulo proximal do néfron possui as isoformas SGLT-1 e SGLT-2, ocorrendo, assim, reabsorção tubular normal de glicose no rim.

Intolerância à lactose. Pode ser congênita, acometendo recém-nascidos, ou ser programada geneticamente, induzindo diminuição ou desaparecimento total da lactase da borda em escova após o desmame. Predomina em negros e asiáticos, ocorrendo em menor proporção nas populações brancas. Sua frequência é alta na população brasileira devido à miscigenação. Como a lactase não é digerida, ela permanece na luz intestinal, podendo causar um espectro de sintomas como: diarreia osmótica, distensão abdominal e cólicas.

RESUMO

1. O amido, a sacarose (açúcar da cana) e a lactose (açúcar do leite e derivados) são os carboidratos mais frequentes da dieta humana.
2. Quando totalmente degradados a CO_2 e água, 1 g de carboidrato fornece 4 kcal. São ingeridos cerca de 300 a 500 g/dia, o que representa o fornecimento de 1.200 a 1.300 kcal/dia.
3. Na cavidade oral são hidrolisados 3-5% e no estômago, antes da mistura do quimo, aproximadamente 75% pela α -amilase salivar. No delgado a α -amilase pancreática e as oligossacaridasas da borda em escova terminam a digestão dos carboidratos resultando glicose (~80%), galactose (~5%) e frutose (~15%).
4. Glicose e galactose são absorvidas por transporte ativo secundário eletrogênico mediado pelo cotransportador SGL-T₁ da ML que acopla o transporte das hexoses a 2 íons Na^+ . A frutose é absorvida passivamente pelo GLUT5 na ML. Na MBL as hexoses são absorvidas por GLUT2, passivamente.
5. A intolerância à lactose na idade adulta é a patologia mais frequentemente observada.

22.3 DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE PROTEÍNAS

Todas as proteínas contidas no TGI são digeridas e absorvidas.

A quantidade de proteína na dieta, para manter o balanço nitrogenado, varia extremamente com fatores socioeconômicos da população. Nas populações de países desenvolvidos, são ingeridos entre 70 e 100 g de proteínas por dia, uma quantidade excessiva relativamente às necessidades do organismo e representa 10 a 15% da ingestão calórica. Nas populações pobres, a ingestão proteica é em média de 50 g por dia. Nestas populações, as crianças, cujo requisito proteico é maior do que nos adultos, ingerem frequentemente cerca de 4 g de proteína por dia, sendo, assim, as mais afetadas.

As proteínas ingeridas originam-se de carnes e de vegetais. Os processos digestivos e absorptivos das proteínas são muito eficientes, praticamente todas as proteínas ingeridas e as contidas no TGI são completamente hidrolisadas e absorvidas em condições normais. São excretados nas fezes apenas 1 a 2 g de nitrogênio por dia, correspondente a 6 a 12 g de proteína.

São encontradas de 35 a 200 g por dia de **proteínas endógenas** na luz do TGI. Estas resultam das secreções salivar, gástrica, pancreática, biliar e intestinal e são enzimas, hormônios e imunoglobulinas e do muco além das originárias da descamação das células da parede do TGI e algumas proteínas plasmáticas que podem ter entrado na luz do TGI. Todas são hidrolisadas e absorvidas como as da dieta. As proteínas encontradas nas fezes são originárias do cólon, de células descamadas, do muco, e principalmente, de proteínas derivadas de origem bacteriana (**Quadro 22.1**).

Quadro 22.1 - Proteínas contidas na luz do TGI.

Proteínas exógenas da dieta (quantidade recomendada para manter o balanço nitrogenado de 70 a 100 g/dia).

Proteínas endógenas originadas de células descamadas e de bactérias na luz do TGI: quantidade de 35 a 200g/dia.

Nas fezes são encontradas proteínas originárias do cólon: 6 a 12 g de proteína/dia ou 1 a 2 g de N.

Os processos digestivos e absorptivos são altamente eficientes no delgado. 1g de proteína fornece 4 Kcal.

Os principais processos digestivos e absorptivos das proteínas ocorrem no duodeno e no jejuno proximal. Até o jejuno distal, todos os produtos da hidrólise das proteínas foram absorvidos.

As enzimas luminiais de origem gástrica e pancreática originam oligopeptídeos e aminoácidos livres.

Os processos da digestão proteica luminal podem ser divididos nas fases gástrica e intestinal (ou pancreática), segundo os sítios de origem das enzimas proteolíticas.

Na **fase gástrica**, a hidrólise ocorre pelas **pepsinas** e pelo **HCl** que confere um pH adequado para a ativação do pepsinogênio a pepsina. A ativação ocorre pela remoção de 44 aminoácidos da terminação NH_2 do pepsinogênio ou pró-enzima. A clivagem entre os resíduos 44 e 45 do pepsinogênio ocorre via reação intramolecular (autoativação) mais lentamente a valores de pH de três a cinco e muito rapidamente a $\text{pH} < 3$. A pepsina ativada efetua autocatálise e a atividade máxima da pepsina ocorre entre valores de pH 1,8 a 3,5, ou seja, no estômago secretando maximamente durante a fase gástrica quando a secreção das células parietais está sendo estimulada por mecanismos neuro-hormonais. O peptídeo da terminação NH_2 permanece ligado à tripsina e age como um **inativador da pepsina** a valores de pH acima de 2. Esta inibição é liberada quando o pH cai a valores abaixo de 2. O mecanismo catalítico da pepsina, a pH ácido, depende de dois grupos carboxílicos no sítio ativo da enzima. Assim, em condições favoráveis de pH, o pepsinogênio é convertido a pepsina por autoativação e por autocatálise numa progressão exponencial. O HCl, além da função bactericida, de ativação do pepsinogênio, é

estimulador das células principais, e desnatura proteínas globulares o que facilita a ação hidrolítica da pepsina.

O pH ótimo de ação da pepsina é entre 2 e 3, sendo inativada a valores de pH acima de 5. Assim, acloridria, como ocorre na anemia megaloblástica ou perniciosa em que o pH intragástrico é > 7 e, em pacientes gastrectomizados, há aumento da excreção fecal de nitrogênio.

A **pepsina** é uma endopeptidase e hidrolisa proteínas nas ligações peptídicas formadas por aminogrupos de ácidos aromáticos como a fenilalanina, tirosina e triptofano, originando oligopeptídeos e não aminoácidos livres. Ela é capaz de digerir o colágeno, que é pouco hidrolisado por outras enzimas proteolíticas. A digestão do colágeno pela pepsina facilita a penetração de outras enzimas proteolíticas nos tecidos a serem digeridos. Assim, disfunção péptica causa má digestão.

Cerca de 10 a 15% das proteínas ingeridas são hidrolisadas pela pepsina resultando oligopeptídeos. A ação proteolítica da pepsina não é, porém, essencial, mas a sua importância reside na ação dos olipeptídeos hidrolisados que estimulam tanto a secreção de gastrina pelo estômago como a de colecistocinina (CCK) por células endócrinas do duodeno, estimulando as células acinares do pâncreas a secretarem enzimas.

A **fase intestinal** da digestão proteica luminal é efetuada pelas enzimas proteolíticas lançadas no duodeno pela secreção pancreática. A chegada do quimo ácido do estômago estimula as células endócrinas do delgado, mais concentradas no duodeno, a secretarem a secretina (células S) e a CCK (células I). Estes dois hormônios gastrintestinais estimulam, respectivamente, as células dos ductos pancreáticos a secretarem NaHCO_3 e as células dos ácinos a secretarem enzimas. O bicarbonato não só tampona o HCl como gera o ambiente alcalino propício à ação das enzimas pancreáticas cujas atividades são máximas a valores de pH próximos à neutralidade (**Quadro 22.2.**).

Quadro 22.2 - Fase intestinal da digestão proteica

Tripsinogênio $\xrightarrow{\text{Endopeptidase}}$ Tripsina

Proenzimas: tripsinogênio, quimiotripsinogênio, pró-elastase, pró-carboxipeptidase:

Enzimas ativas: tripsina, quimiotripsina, elastase, carboxipeptidases;

Produtos finais: oligopeptídeos, di e tripeptídeos, aminoácidos livres.

São cinco as enzimas proteolíticas pancreáticas, conforme mostra o **Quadro 22.2**. Elas são secretadas nas formas inativas de pró-enzimas. O **tripsinogênio** é ativado no jejuno por uma enzima da borda em escova, uma endopeptidase (enteroquinase) por clivagem de um hexapeptídeo de sua molécula originando a

tripsina que, além de ter ação autocatalítica sobre o tripsinogênio, ativa todas as outras proteases pancreáticas, o quimiotripsinogênio, as pró-carboxipeptidases A e B e a pró-elastase, originando, respectivamente, a quimiotripsina, as carboxipeptidases A e B e a elastase.

O suco pancreático contém normalmente uma pequena quantidade de um polipeptídeo de baixo peso molecular, denominado **inibidor da tripsina**, que neutraliza a tripsina prevenindo sua ativação no interior dos ductos e tecido pancreático.

As enzimas proteolíticas pancreáticas têm altas especificidades. Assim, a **tripsina**, a **quimiotripsina** e a **elastase** são endopeptidases, hidrolisando ligações no interior das cadeias polipeptídicas. A tripsina hidrolisa ligações peptídicas cujo grupo carbonila é fornecido pela lisina e arginina. A quimiotripsina hidrolisa ligações peptídicas envolvendo resíduos de fenilalanina, tirosina e triptofano e, em menor velocidade, metionina. As carboxipeptidases são exopeptidases, removem sucessivamente aminoácidos das terminações COOH. A **elastase** hidrolisa ligações peptídicas da elastina, proteína fibrosa do tecido conjuntivo.

Outras enzimas pancreáticas são as **desoxiribonucleases** e as **ribonucleases** hidrolisam, respectivamente, os ácidos desoxiribonucleicos e ribonucleicos liberando os seus nucleotídeos constituintes. Resultam da ação das proteases pancreáticas cerca de 70% de oligopeptídeos com três a oito resíduos de aminoácidos e 30% de aminoácidos livres.

As peptidases da borda em escova e citosólicas continuam a hidrólise proteica.

A hidrólise dos oligopeptídeos é continuada pelas peptidases da borda em escova e do citosol dos enterócitos. As peptidases da borda em escova são: **amino oligopeptidases**, que hidrolisam peptídeos com três a oito resíduos de aminoácidos, as **amino peptidases** que hidrolisam di e tripeptídeos e as **dipeptil-amino peptidases** que hidrolisam di e tripeptídeos com resíduos de prolina e alanina. As peptidases citosólicas hidrolisam primariamente di e tripeptídeos, uma vez que, ao contrário do que ocorre com os carboidratos, dímeros e trímeros derivados da hidrólise proteica são absorvidos através da ML dos enterócitos do delgado, sendo hidrolisados no citosol originando aminoácidos absorvidos através da MBL.

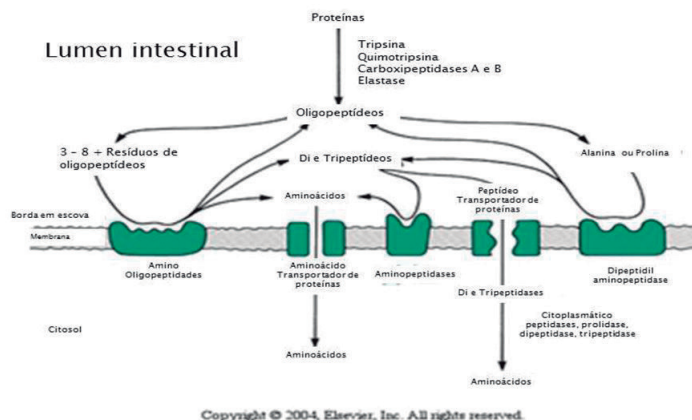


Figura 22.11 – Digestão luminal e na borda em escova das proteínas. (de Van Dyke RW em: *Mechanisms of digestion and absorption of food*. Em: Scleisenger MH & Fordtran JS, editors: *Gastrointestinal disease*, 4. ed., Philadelphia, 1989, WB Saunders (retirado do Berne RM et al. Em: *Physiology*, 5. ed. Mosby Inc, 2004).

Há, assim, um grande número de peptidases responsáveis pela digestão proteica, uma vez que os oligopeptídeos contêm 24 diferentes aminoácidos. Estas peptidases são altamente específicas reconhecendo apenas determinados repertórios de ligações peptídicas. Há, entretanto, um número menor de peptidases citosólicas do que as da borda em escova.

Os processos digestivos das proteínas e os de absorção dos seus produtos de hidrólise completam-se até o íleo proximal.

O influxo de aminoácidos através da ML dos enterócitos ocorre por vários sistemas transportadores.

Da ação das proteases luminiais e peptidases da borda em escova resultam tri e dipeptídeos e aminoácidos livres que são absorvidos através da ML ou borda em escova dos enterócitos. No intracelular, por ação das peptidases citosólicas, os tri e dipeptídeos são hidrolisados a aminoácidos. Através da MBL só são absorvidos aminoácidos livres, conforme ilustra o esquema da **Figura 22.11**.

Absorção de aminoácidos livres, di, tri, e tetrapeptídeos.

Embora múltiplos sistemas de transporte de aminoácidos em células não epiteliais sejam descritos, na ML dos enterócitos há pelo menos 7 sistemas transportadores reconhecidos, com afinidades pouco específicas aos diversos aminoácidos, conforme resumido abaixo no **Quadro 22.3** e na **Figura 22.12**.

Destes transportadores, o sistema B é o predominante. Cerca de 10 % dos aminoácidos no intracelular dos enterócitos, tanto os transportados como aminoácidos livres como os hidrolisados pelas peptidases citosólicas, a partir dos di e tripeptídeos, são utilizados pelos enterócitos para a síntese proteica.

Transporte de aminoácidos através da membrana basolateral (MBL) pode ocorrer no sentido absorptivo como no sentido do compartimento vascular para o enterócito.

Há cinco processos descritos para o transporte de aminoácidos através da MBL. Dois destes processos transportam aminoácidos do compartimento vascular para o intracelular dos enterócitos. Estes aminoácidos funcionam como fonte energética para estas células. Os três processos restantes ocorrem no sentido absorptivo conforme está resumido nos Quadros 22.3 e 22.4.

Quadro 22.3 - Influxo de aminoácidos mediado por carregadores através da ML dos enterócitos
1. Sistema Y⁺: difusão facilitada de aminoácidos básicos ou catiônicos sem acoplamento com o Na ⁺ . Exemplos: arginina, lisina, histidina e ornitina
2. Sistema b^{0,+}: difusão facilitada de aminoácidos neutros, básicos e de cisteína, sem acoplamento com o Na ⁺ .
3. Sistema B: transporte ativo secundário eletrogênico de aminoácidos neutros por cotransporte com o Na ⁺ .
4. Sistema B^{0,+}: transporte ativo secundário de aminoácidos neutros, básicos e de cisteína por cotransporte com o Na ⁺ .
5. Sistema IMINO: transporte ativo secundário de iminoácidos (prolina e hidroxiprolina) por cotransporte com Na ⁺ e Cl ⁻
6. Sistema: β: transporte ativo secundário de β-aminoácidos, betaína, ácido gama amino butírico (GABA) e taurina por cotransporte com Na ⁺ e Cl ⁻ .
7. Sistema X^{-AG}: transporte ativo secundário de aminoácidos ácidos ou aniônicos em acoplamento com o Na ⁺ (sentido absorptivo) e o K ⁺ (sentido secretor) como glutamina e aspartato.

Quadro 22.4 - Transporte de aminoácidos através da MBL dos enterócitos
1. Sistema A: influxo para os enterócito por cotransporte de Na ⁺ e de aminoácidos. Aminoácidos neutros, iminoácidos e glutamina.
2. Sistema ASC: influxo para o enterócito por cotransporte de Na ⁺ e de aminoácidos. Aminoácidos neutros, Alanina, Serina e Cisteína.
3. Sistema asc: difusão facilitada de alanina, serina e cisteína no sentido enterócito-plasma.
4. Sistema L: difusão facilitada de cisteína, glutamina, aminoácidos neutros e hidrofóbicos no sentido enterócito- plasma.
5. Sistema Y⁺: difusão facilitada de aminoácidos básicos, lisina, arginina, ornitina e dina no sentido enterócito- plasma.

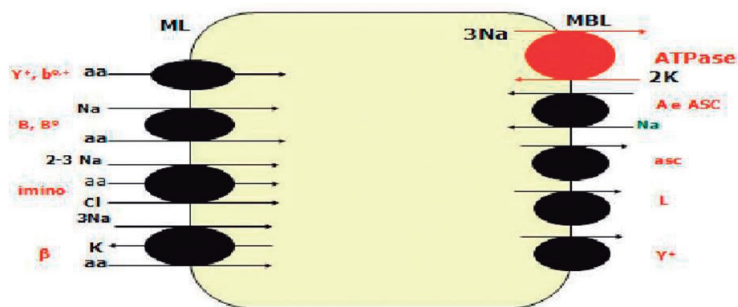


Figura 22.12 – Sistemas de transporte de aminoácidos livres através da membrana luminal (ML) dos enterócitos. (de Berne RM et al. Em: Physiology, 5. ed. Mosby Inc, 2004). Estes sistemas foram descritos nos Quadros 22.3 e 22.4.

A absorção de di, tri e tetrapeptídeos ocorre através de um contrtransportador dependente do gradiente de potencial eletroquímico de H^+ através da ML.

Um contrtransportador eletrogênico $2H^+$:oligopeptídeo da ML, denominado Pep- T_1 presente, também, no túbulo proximal do néfron, é o responsável pelo influxo de peptídeos para o enterócito. Este transportador utiliza o gradiente de pH gerado pelo contrtransporte Na^+/H^+ que move H^+ para o intracelular por transporte ativo secundário em acoplamento com o influxo de Na^+ . Os peptídeos são hidrolisados no interior dos enterócitos por peptidases citosólicas a aminoácidos livres que são transportados através da MBL por um dos mecanismos acima expostos no Quadro 22.4 e na Figura 22.13.

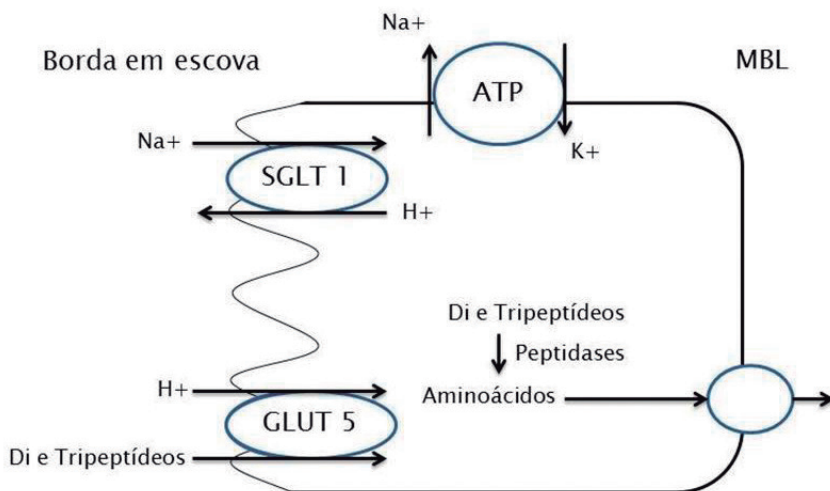


Figura 22.13 – A absorção de di, tri e tetrapeptídeos ocorre através de um contrtransportador dependente do gradiente de potencial eletroquímico de H^+ através da ML (Brush border. Borda em escova); MBL (membrana basolateral).

A absorção de di, tri e tetrapeptídeos ocorre de maneira mais rápida do que a de aminoácidos livres e este processo é referido como “vantagem cinética”, sendo utilizados na alimentação enteral, uma vez que estes, além de serem mais rapidamente absorvidos, causam menor efeito osmótico do que os aminoácidos livres.

O aparecimento de aminoácido administrado na forma de peptídeo (glicilglicina) na circulação porta ocorre mais rapidamente do que o aparecimento do mesmo aminoácido livre (glicina) como ilustra o experimento esquematizado na **Figura 23.14**.

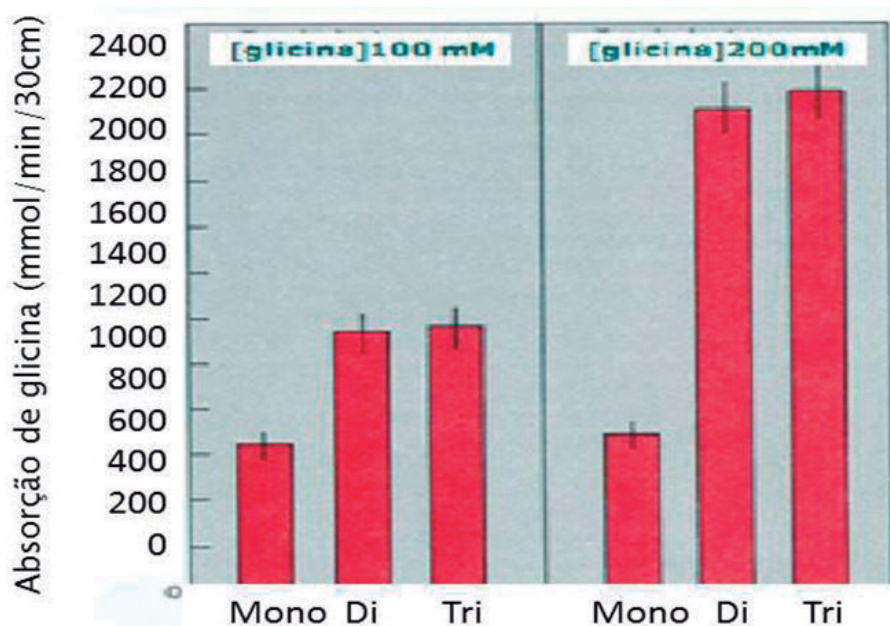


Figura 22.14 – Absorção de aminoácido livre, glicina, nas formas de mono-, di- e tripeptídeo.

A absorção de peptídeos tem importância nutricional e clínica.

Tem sido demonstrado em animais e em humanos que misturas de peptídeos são nutricionalmente superiores às misturas contendo aminoácidos livres. As razões para isto já foram parcialmente mencionadas. São elas: (a) a absorção de aminoácidos na forma de peptídeos ocorre mais rapidamente do que na forma de aminoácidos livres; (b) a absorção de di, tri ou tetrapeptídeos evita problemas de competição com os transportadores da ML dos enterócitos, o que pode ocorrer com os aminoácidos livres; (c) a absorção de formas oligoméricas é energeticamente mais vantajosa para as células do que a de formas monoméricas; (d) os peptídeos são mais resistentes do que os aminoácidos ao jejum, às carências proteico-calóricas, às carências vitamínicas e às doenças intestinais.

As vantagens clínicas referem-se à alimentação enteral. Soluções de peptídeos comerciais contêm aminoácidos essenciais e não essenciais. Soluções de peptídeos são mais osmoticamente hiposmolares do que as de aminoácidos livres prevenindo quadros diarreicos em pacientes com alimentação enteral. Muitos aminoácidos livres são pouco hidrossolúveis, como a tirosina, ou instáveis em solução, como a glutamina e a cisteína. Em geral em algumas patologias do TGI o comprometimento da absorção de aminoácidos é maior do que a de peptídeos.

A absorção de aminoácidos e peptídeos é regulada por fatores intrínsecos e extrínsecos.

A capacidade intestinal para absorver aminoácidos e peptídeos varia significativamente em várias condições como: períodos de desenvolvimento ontogenético do indivíduo, lactação, gestação e em resposta a doenças.

As taxas de absorção de aminoácidos e peptídeos variam com a idade do organismo tanto em animais como em humanos. Os sistemas transportadores estão presentes no intestino fetal, embora não se tenha conseguido precisar o tempo exato de aparecimento de cada um deles em particular. No recém-nascido todos os sistemas transportadores estão presentes no intestino, ocorrendo uma diminuição com a idade da capacidade absorptiva para aminoácidos e peptídeos, alcançando no adulto, cerca de níveis 2,5 a 5 vezes inferiores comparativamente aos do recém-nascido. A diminuição é comparativamente maior para a capacidade absorptiva dos aminoácidos essenciais do que para os não essenciais.

Com relação à regulação pela qualidade da dieta, a taxa de transporte de todos os nutrientes orgânicos é regulada pelos seus níveis na luz intestinal, embora os mecanismos responsáveis por esta regulação sejam pouco esclarecidos.

Vários hormônios, parácrinos e neurotransmissores regulam os processos absorptivos de nutrientes orgânicos em geral. No caso dos aminoácidos, a **somatostatina** diminui a absorção de lisina, glicina e leucina. O **peptídeo vasoativo intestinal (VIP)** diminui o transporte de leucina, a **neurotensina**, a **colecistocinina (CCK)** e a **secretina** o aumentam. O **fator de crescimento epidérmico** aumenta o transporte de alanina e glutamina.

A absorção de proteínas intactas ocorre durante o período neonatal e na idade adulta.

Em recém-nascidos, ocorre absorção de imunoglobulinas do colostro por endocitose através da ML dos enterócitos e de outras imunoglobulinas como um mecanismo de defesa imunológica de mãe para filho que perdura até os seis meses de vida, cessando em seguida por regulação hormonal.

Em adultos acontece eventualmente absorção intestinal de proteínas imunologicamente importantes e de polipeptídeos, mas os mecanismos envolvidos

neste processo são pouco elucidados e provavelmente diferem dos processos que sucedem nos recém-nascidos. Há indicações de que os enterócitos podem efetuar endocitose de proteínas que são posteriormente degradadas nos lisosomas.

Um via absorptiva mais específica ocorre através das células M dos folículos das placas de Peyer onde as proteínas são armazenadas em vesículas envoltas por clatrina que são secretadas através da MBL para a lâmina própria onde células imuno-competentes transferem a proteína a linfócitos que iniciam a resposta imune.

Doença de Hartnup ou aminoacidúria: é uma doença genética recessiva cujo nome é da família onde foi primeiramente descrita. Consiste em defeito na absorção intestinal e renal de aminoácidos neutros, especificamente do **sistema B** de transporte da ML tanto dos enterócitos como dos túbulos proximais do néfron. O defeito clínico é um aumento da excreção renal de aminoácidos neutros essenciais como o triptofano, precursor da síntese de nicotinamida. Neste caso podem aparecer sintomas semelhantes à pelagra que acompanham a doença. Quando os sistemas de absorção intestinal de peptídeos não estão alterados nestes indivíduos, os aminoácidos neutros podem ser absorvidos e não há carência nutricional. **Cistinúria:** é um defeito genético dos **sistemas B⁹⁺** e **b⁹⁺**, da ML tanto do enterócito como do túbulo proximal do néfron, comprometendo a absorção de aminoácidos neutros e básicos, lisina, arginina e cisteína que são excretados na urina. Também esta doença não causa problemas nutricionais. A principal manifestação desta doença é a formação de cálculos renais. **Intolerância lisinúrica proteica:** defeito genético no **sistema IMINO** da ML dos enterócitos e dos túbulos proximais do néfron, para prolina e hidroxiprolina que são excretadas na urina. Não há carência nutricional. **Intolerância proteica lisinúrica** defeito genético do **sistema Y⁺** de transporte de aminoácidos catiônicos da MBL dos enterócitos. Neste caso, há problemas nutricionais. Esta defeito está presente também em hepatócitos e células renais e, provavelmente em células não epiteliais.

RESUMO

1. Há cerca de 35 a 200 g de proteínas endógenas na luz do delgado que resultam da descamação das células, do muco e das secreções do SGI. Elas são completamente digeridas e absorvidas, como as proteínas da dieta. Proteínas encontradas nas fezes originam-se do cólon.
2. A pepsina hidrolisa cerca de 10 a 15% das proteínas da ingesta. O pepsinogênio é ativado na luz gástrica pelo HCl que também cria o pH adequado para a sua ação catalítica.
3. No delgado, a digestão proteica luminal é efetuada pela tripsina, quimiotripsina e elastase, que são endopeptidases e pelas carboxipeptidases, exopeptidases. A hidrólise dos oligopeptídeos é continuada pelas enzimas da borda em escova, as aminooligopeptidases, aminopeptidases e dipeptil-peptidases.
4. Tetra, tri, e dipeptídeos podem ser absorvidos através da ML dos enterócitos. São hidrolisados pelas peptidases citosólicas e absorvidos na MBL por sistemas específicos de transporte. Os peptídeos são absorvidos mais rapidamente do que os aminoácidos livres.
5. Os aminoácidos livres são transportados através da ML dos enterócitos por sistemas específicos de transporte em acoplamento com o Na⁺ ou com outros

íons. A carga resultante dos aminoácidos determina o mecanismo de transporte na ML e na MBL.

6. Os sistemas de acoplamento de aminoácidos com o Na^+ existentes na MBL transportam os aminoácidos do interstício para o citosol dos enterócitos, como os neutros, alanina, serina e cisteína, os iminoácidos e a glutamina. Estes aminoácidos são fonte energética para o metabolismo dos enterócitos.
7. Absorção de proteínas intactas ocorre por endocitose em recém-nascidos, principalmente de imunoglobulinas do colostro. Em adultos pode ocorrer endocitose de proteínas imunologicamente ativas pelas células M dos domos foliculares.

22.4 DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE LIPÍDEOS

Os principais lipídeos da dieta são as gorduras neutras, o colesterol e os fosfolipídeos.

Lipídeos são moléculas de complexidade estrutural variável, predominantemente de natureza hidrocarbônica, o que lhes confere a propriedade de serem solúveis em solventes orgânicos. Um indicador largamente utilizado da natureza lipídica de um composto é seu coeficiente de partição octanol/água que, para a maioria dos lipídeos, é entre 10^4 e 10^7 .

Embora a dieta possa conter vários tipos de lipídeos complexos de origem animal e vegetal, trataremos aqui apenas dos lipídeos quantitativamente mais importantes na dieta típica do mundo ocidental. Estes são: os **triacilgliceróis (TAG)** ou gorduras neutras, o **colesterol (Col)**, os **ésteres de colesterol (Col-E)** e os **fosfolipídeos (FL)**. As estruturas destas moléculas estão mostradas na **Figura 22.15**.

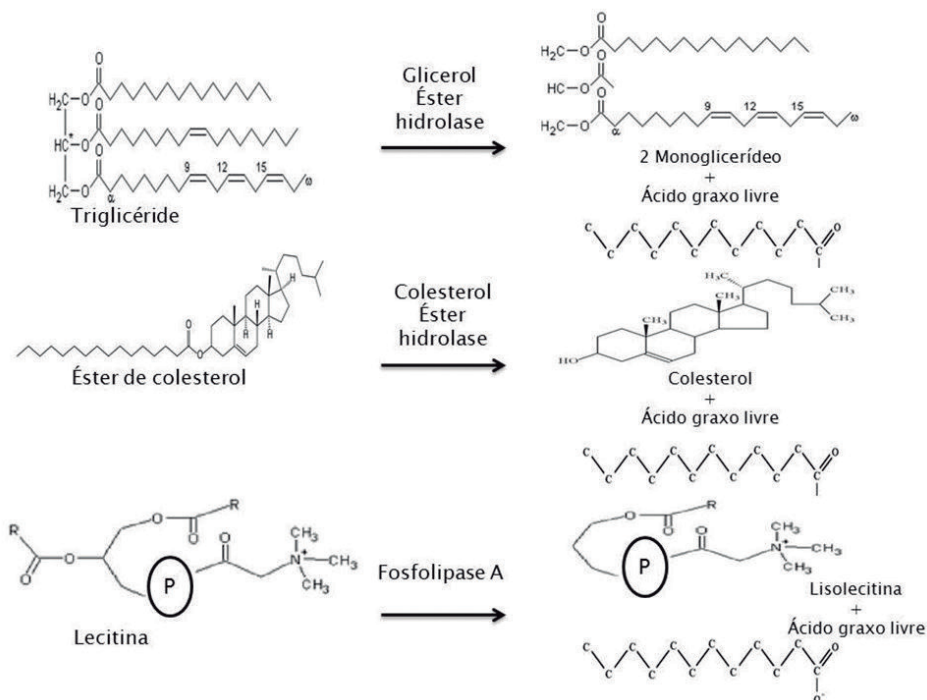


Figura 22.15 – Os três principais lipídeos da dieta e os processos hidrolíticos pelas enzimas pancreáticas com os produtos finais da hidrólise. (adaptado de Berne et al., (2014)

Os TAG resultam de processos de esterificação das três hidroxilas do glicerol por ácidos graxos de cadeias longas. Estes últimos são frequentemente: o ácido oléico, com 18 átomos de carbono e uma dupla ligação *cis* entre os carbonos 9 e 10 (18:1); o palmítico, com 16 átomos de carbono saturados (16:0) e o esteárico com 18 átomos de carbono (18:0). Os TAG são a principal fonte energética do organismo, pois além de fornecerem 9 kcal/g, acumulam-se no intracelular na forma concentrada e anidra. O **colesterol** contém uma hidroxila na posição 3 do anel esteroídico que é esterificado por ácidos graxos de dimensões variáveis. Nos **fosfolipídeos**, um dos grupos hidroxila do glicerol é esterificado pelo ácido fosfórico e os outros dois por ácidos graxos de cadeias longas. Os FL mais abundantes são a fosfatidiletalona (ou cefalina) e a fosfatidilcolina (ou lecitina). Os dois são os principais fosfolipídeos das membranas celulares.

Numa dieta balanceada, os lipídeos devem fornecer de 30 a 40% das calorias; entretanto, na dieta do mundo ocidental, eles chegam a perfazer 50% das calorias totais, o que significa uma ingestão entre 140 e 160 g/dia nas formas de 1/3 de lipídeos originários da carne, 1/3 da manteiga e óleos e 1/5 de leite e derivados. Esta quantidade de gordura corresponde a uma concentração plasmática de 500 mg%.

Destes, 44% são representados pelo colesterol, 32% por fosfolipídeos e 24% por TAG. A quantidade de gordura na dieta tem sido preocupação de nutricionistas e médicos nas últimas décadas devido à elevada correlação entre o nível de gorduras, principalmente as que contêm ácidos graxos saturados (com exceção do ácido esteárico), e o nível de colesterol plasmático com o risco de doenças cardiovasculares e aterosclerose. Recomenda-se que as gorduras devam fornecer apenas 30% ou menos das calorias diárias e a média de ácidos graxos saturados deve ser inferior a 10%.

Os TAG da dieta contribuem com cerca de 80% do total de calorias. Entre os fosfolipídeos, a fosfatidilcolina é quantitativamente o mais significativo, sendo que a grande parte é originária da bile. O esteroide mais abundante da dieta é o colesterol, predominantemente de origem animal. O de origem vegetal é encontrado em batatas e na aveia. Os esteróides vegetais perfazem cerca de 20 a 25% da dieta como o β -sitosterol.

Os lipídeos endógenos no TGI são os provenientes da bile: 10-15 g/dia de fosfolipídio, predominantemente a lecitina e o colesterol não esterificado 1 a 2 g/dia. Quantitativamente os lipídeos biliares excedem cerca de dois a quatro vezes os provenientes da dieta. Há, também, os lipídeos provenientes das células descaçadas do TGI perfazendo um total de 2 a 6 g/dia e cerca de 10 g/dia de lipídeos das bactérias mortas que são adicionados ao cólon.

As gorduras animais são sólidas na temperatura ambiente, contendo lipídeos nos quais a maioria dos ácidos graxos é saturado (palmítico e esteárico), enquanto as gorduras vegetais são líquidas, a maioria com ácidos graxos insaturados (oleico e linoleico).

A emulsificação mecânica das gorduras da dieta na cavidade oral e no estômago.

Como os lipídeos são pouco solúveis no fluido luminal do TGI, eles formam gotas em suspensão e, como as enzimas lipolíticas são hidrossolúveis, elas agem apenas na interface lipídeo/água. A quebra das gotas de gordura em gotas cada vez menores eleva a relação área superficial/volume, amplificando a área de interface para a ação das enzimas e otimizando o processo hidrolítico. Esta quebra das gotas de gordura em gotículas denomina-se **emulsificação** que se inicia com os processos de preparo do alimento e prossegue pela mastigação na cavidade oral, pela motilidade gástrica, principalmente pelos movimentos de mistura e trituração nas sístoles antrais e pelos movimentos de mistura do delgado. Assim, as gorduras são misturadas às secreções salivar, gástrica, pancreática e biliar. A emulsificação ou quebra das gotas de gordura em gotículas pelos movimentos do TGI também impede a coalescência das gotículas favorecendo a sua estabilização, uma vez que elas ficam recobertas por lipídeos, proteínas desnaturadas, polissacarídeos parcialmente digeridos e pelos produtos da digestão das próprias gorduras (ácidos graxos, e monacilgliceróis) como também pelos fosfolipídeos e colesterolis

biliares. Os fosfolipídeos e colesterol são bons estabilizadores das gotículas porque, sendo anfífilos, expõem suas cabeças polares à água e suas regiões hidrofóbicas às gorduras, formando monocamadas e mantendo no interior das gotículas os TAG, os ésteres de colesterol e outros lipídeos não polares.

As lipases pré-duodenais, a lingual e a gástrica iniciam a digestão dos lipídeos.

A lipase lingual, secretada pelas glândulas de von Ebner da língua inicia a digestão lipídica na boca. No estômago, a lipase lingual deglutida e a lipase gástrica continuam o processo hidrolítico. Estas duas lipases são, também, denominadas lipases ácidas, porque são ativas a valores de pH > 4. Há grandes diferenças entre as duas lipases nas espécies animais: assim, em ratos e camundongos, predomina a lipase lingual; em cobaias, macacos e humanos, predomina a gástrica. A lipase lingual tem seu pH ótimo de ação entre 6 a 6,5 e continua ativa no duodeno, a gástrica (em humanos) tem o pH ótimo de ação entre 3 e 6. A lipase lingual de rato foi a primeira a ser clonada. É uma proteína com PM de 52 kDa com 337 aminoácidos. A lipase gástrica tem o PM de 42 kDa e apresenta cerca de 78% de homologia na seqüência aminoacídica com a lipase lingual de rato e, como ela, tem pouco homologia com a lipase pancreática. A lipase gástrica é uma glicoproteína secretada pelas células principais gástricas e sua secreção é estimulada pela gastrina. É resistente à ação da pepsina e não é inibida pela camada lipídica superficial que recobre as gotículas de gordura já emulsificadas. Entretanto, as lipases pré-duodenais em humanos são inativadas pelo pH alcalino do duodeno devido às secreções pancreática e biliar.

Em recém-nascidos, a secreção de lipase gástrica é bem estabelecida, ao contrário da lipase pancreática, e a sua ação hidrolítica sobre a gordura do leite é importante no período neonatal. Em adultos, normalmente a quantidade de lipase pancreática é grande e a ausência da lipase gástrica não provoca problemas de má-absorção lipídica; entretanto, quando a quantidade de lipase pancreática é diminuída, por insuficiência pancreática ou fibrose cística, ou quando ela é inativada no duodeno por uma hipersecreção de HCl gástrico, como ocorre, por exemplo, na síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma), a hidrólise das gorduras pelas lipases pré-duodenais passa a ser essencial e elas podem continuar a agir no ambiente pouco alcalino do duodeno que ocorre nesta condição. Assim, estas ações das lipases pré-duodenais aliviam parcialmente os problemas de má-absorção lipídica por insuficiência pancreática.

As lipases pré-duodenais hidrolisam os TAG, liberando um ácido graxo de cadeia longa e produzindo diacilgliceróis. Os grupos carboxílicos destes ácidos graxos, no ambiente ácido do estômago, são protonados e insolúveis e permanecem no interior das gotículas de gordura. Como as lipases hidrolisam os TAG com cadeias médias e curtas de ácidos graxos, estas espécies químicas protonadas são menos lipossolúveis e podem atravessar a mucosa gástrica entrando diretamente

na circulação porta. Em adultos humanos saudáveis, aproximadamente 15% da digestão lipídica ocorre no estômago.

A importância da hidrólise lipídica pré-duodenal sobre a secreção pancreática e biliar.

O esvaziamento do quimo gástrico no duodeno estimula tanto a secreção aquosa alcalina dos ductos pancreáticos como a secreção enzimática das células acinares por mecanismos neuro-hormonais. O pH ácido do quimo no duodeno estimula as células S a secretarem secretina que, caindo na circulação sistêmica, estimula a secreção aquosa dos ductos extralobulares do pâncreas, contendo cerca de 140 mM de NaHCO_3 . Esta secreção é lançada pelo ducto biliar comum no duodeno, logo abaixo do piloro e, além de tamponar o HCl, cria ambiente alcalino adequado para a atividade das enzimas pancreáticas.

Os produtos da hidrólise lipídica, provenientes da digestão das gorduras pelas lipases pré-duodenais, são o principal estímulo para a liberação pelas células I da CCK (colecistocina) que estimula a secreção das enzimas pancreáticas lançadas no duodeno. A CCK também tem efeito colagogo, contraindo a musculatura lisa da vesícula biliar e relaxando o esfíncter de Oddi, o que propicia a secreção da bile para o duodeno. A bile é de extrema importância na digestão e na absorção das gorduras como será analisado mais para frente. Os produtos da hidrólise lipídica estimulam também a secreção de GIP (peptídeo inibidor gástrico) que retarda a velocidade de esvaziamento gástrico por contração pilórica. Estas ações motoras são, também, efetuadas pela secretina e pela CCK, o que permite ao delgado processar adequadamente o quimo.

A hidrólise lipídica continua no duodeno e jejuno pelas enzimas lipolíticas pancreáticas.

As enzimas lipolíticas pancreáticas são: a **glicerol-éster-hidrolase** (lipase pancreática), a **colesterol-éster-hidrolase** e as **fosfolipases A₂**. Apenas as fosfolipases são lançadas na luz do delgado na forma de pró-enzima inativa, sendo ativada pela tripsina. É secretada, também, pelo pâncreas, uma pró-colipase, ativada na luz do delgado também pela tripsina. A colipase não tem atividade hidrolítica, mas age como cofator para a ação da lipase, por este motivo, a lipase é, também, denominada **lipase pancreática dependente da colipase**.

A lipase pancreática em adultos, mas não nas crianças, é secretada em quantidades cerca de mil vezes superior à sua necessidade, constituindo 2 a 3% do conteúdo proteico total da secreção pancreática. Esta elevada quantidade, aliada a sua alta atividade hidrolítica, assegura a eficiência da digestão lipídica. Realmente, para que se instale uma esteatorreia (excreção de gorduras nas fezes acima de 7g/150g de fezes) é necessário que a lipase pancreática seja reduzida a valores

cerca de 90% inferiores aos normais. Esta enzima já foi sequenciada em suínos e é uma glicoproteína com PM de 48 kDa com 449 aminoácidos com um resíduo serina na posição 152 que parece ser o sítio ativo de ligação da enzima para a sua ancoragem às gotículas de gordura.

Para a total atividade da lipase pancreática, é necessária a colipase. A colipase foi descrita em 1963 como uma proteína termoestável necessária para a ação da lipase. A colipase tem o PM de 10 kDa, é secretada na luz do delgado na forma de pró-colipase. Ela é clivada pela tripsina no terminal N de um penta-peptídeo, conhecido como enterostatina. A colipase de várias espécies animais, inclusive da humana, já foi clonada e o seu gene localiza-se no cromossoma 6. O sítio de ligação da colipase à lipase localiza-se em duas regiões, os aminoácidos 6-9 e 53-59.

Estudos com a lipase pancreática demonstram, que quando a enzima se encontra livre em solução, o seu sítio catalítico localiza-se numa fenda de sua molécula parcialmente recoberta por uma alça de sua cadeia peptídica. A interação da colipase com a enzima induz uma alteração conformacional da lipase movendo a alça que recobria o sítio catalítico propiciando ao substrato lipídico difundir-se ao sítio catalítico agora exposto.

Os sais biliares sob forma micelar também provocam a emulsificação das gotas de gordura já previamente emulsificadas no estômago, elevando ainda mais a área superficial das gorduras para a ação lipolítica. Os movimentos do delgado facilitam a emulsificação. Entretanto, os agentes emulsificadores inibem a lipólise recobrando externamente as gotículas emulsificadas e, assim, impedindo a interação da lipase pancreática com as gorduras. A colipase reverte esta inibição por dois prováveis mecanismos, ligando-se à interface e servindo como uma âncora para a ligação da lipase, ou formando um complexo colipase-lipase que se liga à interface das gotículas com a água e permitindo a ação hidrolítica da lipase. As micelas dos sais biliares não só permitem a proximidade da colipase com as gotículas mas participam, também, da remoção dos produtos da hidrólise lipídica das gotículas. Os ácidos graxos aumentam também a lipólise porque provavelmente elevam a ligação do complexo colipase-lipase com as gotículas.

A lipase pancreática hidrolisa as ligações ésteres dos TAG nos carbonos 1 e 3 originando os 2-monoacilgliceróis (2-MAG) e ácido graxo livre de cadeia longa (AGL-CL). Os AGL-CL, no pH alcalino da luz do delgado, estão nas formas ionizadas (**Figura 22.15**).

A maioria do colesterol da dieta está sob forma livre. Apenas, 10 a 15% estão na forma esterificada. A **colesterol-éster-hidrolase** hidrolisa os ésteres de colesterol originando o colesterol livre e AGL-CL. A **colesterol-éster-hidrolase** foi clonada em várias espécies animais, inclusive em humanos, onde seu PM é de 100

kDa. Apresenta ampla especificidade, podendo hidrolisar, também, ligações ésteres do TAG. A atividade desta enzima é aumentada pelos sais biliares.

A fosfolipase A_2 , liberada do pâncreas na forma inativa de pró-enzima, é ativada pela tripsina na luz do delgado por clivagem de um heptapeptídeo na terminação NH_2 . Esta enzima hidrolisa as ligações ésteres do carbono 2 dos fosfolídeos liberando um AGL-CL (ácidos graxos livres de cadeia longa) e originando os lisofosfolídeos (Figura 22.15). A fosfolipase A_2 pode também ser derivada das células de Paneth no delgado.

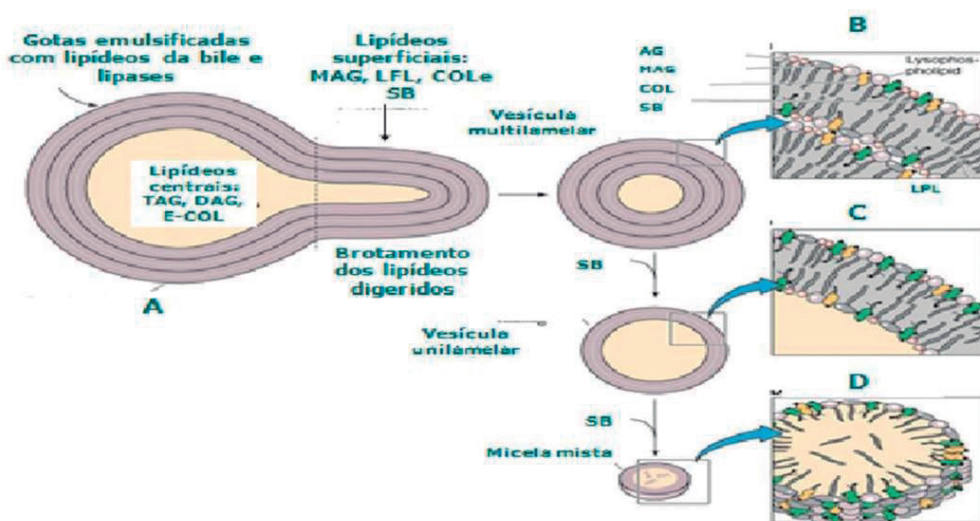


Figura 22.16 – A quebra das gotículas emulsificadas (A) formando vesículas multilamelares (B), vesícula unilamelares (C) e micelas mistas (D). COL = colesterol livre; E-COL = colesterol esterificado; DAG = diacilglicerol; LPL = lisofosfolídeo ou lisolecitina; MAG = monoacilglicerol; SB = sal biliar; TAG = triacilglicerol. Explicação no texto. (do livro de *Medical Physiology*, Boron WF e Boulpaep EL, updated ed., 2005).

A fosfolipase A_2 encontrada no cólon provavelmente resulta da fermentação bacteriana. No cólon há também outras lipases, mas diferentemente das lipases do delgado, elas não são específicas com relação aos substratos, agem em pH ácidos, não requerem cofatores e não são inibidas pelos sais biliares. Estas lipases de origem bacteriana hidrolisam TAG e fosfolídeos. A gordura fecal, portanto, resulta da ação destas lipases e fosfolipases e contém, também, esteróis. Mesmo em casos de má-absorção lipídica, TAG intactos nas fezes são raramente encontrados.

Vesículas multilamelares, unilamelares e micelas mistas solubilizam os produtos da hidrólise lipídica na fase aquosa luminal do delgado.

Os componentes da bile, sais biliares, colesterol, lecitina e lipase pancreática ficam adsorvidos às superfícies das gotículas emulsificadas de gordura. Os produtos da hidrólise lipídica, os 2-MAG, os AGL-CL, as lisolecitinas e o colesterol também funcionam como agentes emulsificadores. Como os TAG superficiais das gotículas são hidrolisados, são substituídos por outros do interior das gotículas que vão, assim, tornando-se cada vez menores. Estas **gotículas multilamelares emulsificadas** (Figura 22.16A) contêm camadas ou lamelas líquido-cristalinas de AGL-CL, 2-MAG, lisofosfolécitinas, e sais biliares e originam, por brotamento (dependente de Ca^{2+}), **vesículas esféricas multilamelares** de igual composição (Figura 22.16B). As micelas dos sais biliares transformam estas vesículas multilamelares em **vesículas unilamelares** (Figura 22.16C) que são simplesmente bicamadas lipídicas e, finalmente em **micelas mistas** (Figura 16D) contendo sais biliares e os produtos da hidrólise lipídica (2-MAG, MAG, AGL-CL, lisofosfolípeos e colesterol).

As micelas mistas carregam os produtos da hidrólise lipídica através da camada não agitada de água da superfície luminal do jejuno e liberam os monômeros que penetram os enterócitos.

Na solução luminal, denominada “bulk solution” (Figura 22.16), as gotículas emulsificadas estão em equilíbrio com as vesículas multilamelares, unilamelares e com as micelas mistas dos quais os componentes, os produtos da hidrólise lipídica e os sais biliares se associam e se dissociam de acordo com seus coeficientes de partição nas duas fases, a aquosa e a vesicular e/ou micelar. Até alcançar a ML dos enterócitos as micelas têm que atravessar o gel mucoso que forra a superfície luminal e a camada não agitada de água. O gel mucoso, embora seja constituído por 95% de água parece ser a principal barreira para a difusão dos microagregados lipídicos, particularmente as vesículas que estão em equilíbrio com as micelas mistas e os monômeros dissociados. A espessura da camada não agitada de água tem sido calculada com base na difusão de vários “probes” em diferentes condições experimentais e tem sido estimada com espessura aproximada de 40 μm , um valor bem inferior ao previamente suposto (várias centenas de micrômetros) e não representa a principal barreira para a absorção lipídica. AGL de cadeias curtas e médias, que são solúveis em água atravessam-na facilmente e penetram nos enterócitos. Com o aumento da cadeia carbônica dos AGL, diminui a sua solubilidade na camada de água e aumenta sua partição nas micelas. Embora seja provável que os monômeros livres tenham maior velocidade na camada de água do que as micelas, a concentração das micelas mistas nesta região é efetivamente elevada, o que leva a supor que a difusão micelar seja o mecanismo mais eficiente de trans-

porte dos produtos da hidrólise lipídica nesta barreira. Cálculos demonstram que realmente a difusão micelar é o mecanismo mais provável, uma vez que, quando comparado com o processo de difusão dos monômeros, a solubilização micelar eleva a concentração dos AGL-CL próximo à ML por um fator de 1.000.000.

O pH da camada não agitada de água é ácido e este microclima é gerado pelo contratransportador Na^+/H^+ da ML. Postula-se, assim, que os AGL-CL dissociados das micelas sejam protonados e penetrem a ML dos enterócitos por difusão simples, não iônica. Outra teoria proposta para o influxo dos AGL é a de colisão e incorporação do AGL com a ML, o que seria facilitado pelos movimentos intestinais. Os outros produtos da hidrólise lipídica, os lisofosfolídeos, os 2-MAG e o colesterol também penetram a ML.

De longa data tem sido proposto que todos estes produtos da hidrólise lipídica seriam transportados através da ML por difusão simples. Atualmente, porém, têm sido identificadas proteínas transportadoras tanto nos enterócitos como nos hepatócitos que transportariam os AGL, o colesterol e os FL através das membranas celulares provavelmente por um processo mediado de difusão facilitada ou por um processo ativo.

Após o influxo dos produtos da hidrólise lipídica nos enterócitos, os sais biliares remanescentes retornam à luz intestinal e são reabsorvidos ao longo do intestino, mas predominantemente no íleo por processo ativo secundário em acoplamento com o Na^+ . Os sais biliares retornam ao fígado pela circulação enterohepática. Esta recirculação dos sais biliares ocorre várias vezes durante o período digestivo até que o processo de digestão e absorção lipídica termine. Os sais biliares que retornam ao fígado estimulam a secreção de bile pelos hepatócitos, efeito este denominado colerético.

Os produtos da hidrólise lipídica nos enterócitos são objeto de reesterificação e formam os quilomícrons que são excitados através da MBL e penetram os capilares linfáticos das vilosidades.

No enterócito do jejuno proximal, os produtos da hidrólise lipídica reassociam-se após reesterificação, num processo inverso ao que ocorre na dissociação dos monômeros das micelas. O primeiro passo é a associação dos AGL-CL às proteínas ligadoras de ácidos graxos do citosol (*fatt acid binding proteins*) ou FABP. Estas proteínas (12 kDa), cujas concentrações são mais elevadas no jejuno proximal, onde ocorre a absorção lipídica, transportam os ácidos graxos de cadeias longas da ML para o retículo endoplasmático liso (REL). Elas também transportam os lisofosfolídeos, os MAG e o colesterol (Figura 22.17).

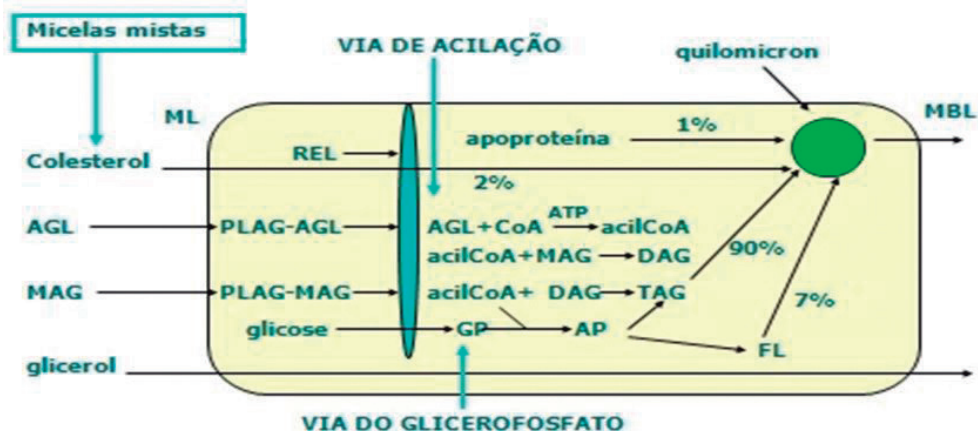


Figura 22.17 – Transporte dos ácidos graxos e dos fosfolipídios através da membrana luminal. AGL = ácido graxo livre; AGL-CC = ácido graxo de cadeia curta; AGL-CL = ácido graxo de cadeia longa; 2MG = 2-monoacilglicerol; SB = sais biliares. Figura adaptada de Medical Physiology, de Boron WF e Boulpep EL, 2005.

A reesterificação dos produtos da hidrólise lipídica no REL utiliza o 2-MAG como substrato pela denominada **via de acilação do monoacilglicerol** que predomina durante os processos da digestão e absorção dos lipídeos. A outra via, que predomina nos períodos interdigestivos, é do **ácido fosfatídico** que utiliza o glicerol-3-fosfato do metabolismo glicídico. Ambas vias dependem da ativação de ácidos graxos pela acetil coenzima A (acetil CoA) catalizada pela acil-CoA-sintetase, na presença de ATP e Mg^{2+} . Na via de acilação os substratos preferenciais são os 2-MAG por serem, inclusive mais abundantes. A acil-CoA-sintetase acila o 2-MAG originando DAG que, por sua vez, originam os TAG. Estas reações ocorrem na face citosólica do do retículo endoplasmático liso (REL).

Os monoacilgliceróis são, pois, acilados pela acil-CoA resultando diacilgliceróis e originando os triacilgliceróis, após nova acilação, em reações catalisadas por acil-transferases específicas. As enzimas responsáveis por estas reações pertencem ao retículo endoplasmático liso que fica repleto de lipídios durante o período absorptivo. Esta via é mobilizada nos períodos de jejum. A reesterificação dos ácidos graxos resulta de acilação pela acil-CoA e pelo α -glicerofosfato derivado do metabolismo da glicose, originando o ácido fosfatídico. Este, após desfosforilação, forma diacilgliceróis, que sofrem nova acilação gerando triacilgliceróis. O ácido fosfatídico participa, também, da síntese de fosfolipídios no citosol dos enterócitos. A acilação dos lipofosfolipídios absorvidos por acil-transferases específicas que também geram fosfolipídios.

O colesterol pode ser reesterificado nos enterócitos, resultando, os ésteres de colesterol, embora seja encontrado, também, sob forma livre. A quantidade de co-

lesterol livre e reesterificado absorvido depende da quantidade de colesterol da dieta. Quando a sua ingestão diminui, eleva-se a quantidade de colesterol livre na linfa.

Os quilomícrons têm diâmetros de 750 a 5.000 Å e contêm 80 a 90% de triacilgliceróis, 8 a 9% de fosfolipídios, 2% de colesterol, 2% de apoproteína e quantidades mínimas de carboidrato. Os fosfolipídios cobrem entre 80 a 90% da superfície externa dos quilomícrons formando uma monocamada. O interior dos quilomícrons contém triacilgliceróis e colesterol, mas nenhum fosfolipídio.

Há vários tipos de apoproteínas na linfa intestinal: A, B C e E. A apoproteína B é imunologicamente similar às VLDL (*very low density lipoprotein*) e LDL (*low density lipoprotein*) que podem representar quilomícrons de diferentes densidades. As apoproteínas são essenciais para a formação dos quilomícrons e para absorção lipídica e, na sua ausência, os lipídios acumulam-se nos enterócitos. As apoproteínas são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso (RER) e se movem para a sua luz do REL onde se associam aos TAG resintetizados. Além de incorporarem as apoproteínas, o empacotamento dos quilomícrons nascentes envolve a adição de colesterol esterificado e dos fosfolipídeos que formam uma bicamada envolvendo-os. Admite-se que vesículas do REL carregam os quilomícrons nascentes para a face *cis* do sistema de Golgi, onde elas se fundem e liberam seu conteúdo internamente. Enzimas do sistema de Golgi glicosilam as apoproteínas e as vesículas carregando os quilomícrons brotam da face *trans* do sistema de Golgi e se dirigem à MBL dos enterócitos. A liberação dos quilomícrons pela MBL ocorre por exocitose.

Os TAG com cadeias médias e curtas de ácidos graxos não dependem das micelas mistas dos sais biliares para serem absorvidos. Eles são transferidos através dos enterócitos diretamente para o sangue porta. Por este motivo, estes TAG são utilizados na dieta de pacientes com problemas de má absorção de lipídeos.

Vários tipos de apolipoproteínas sintetizadas pelos enterócitos.

Estas são as da classe A (apo A-I, apo A-II, apo A-IV e apo A-V), da classe B (apo B-48) e classe C (apo CII). Outras proteínas carregadoras de lipídeos no plasma são as lipoproteínas de **baixa densidade** (LDL = *low density lipoprotein*), as de **muito baixa densidade** (VLDL = *very low density lipoprotein*) e as de **alta densidade** (HDL = *high low density lipoprotein*). Os enterócitos sintetizam a 11% e 40% de VLDLs durante os períodos de jejum por mecanismo independentes da síntese dos quilomícrons. A LDL é sintetizada nos hepatócitos a partir da VLDL. A HDL pode ser derivada do catabolismo dos quilomícrons ou da VLDL, assim como pode ser sintetizada nos hepatócitos e nos enterócitos. No **Quadro 22.5**, são comparadas as composições e características dos quilomícrons e da VLDL.

Tanto os quilomícrons como as VLDLs têm suas composições alteradas nos capilares linfáticos e sanguíneos. Antes de serem conduzidos ao fígado, os quilomícrons e as VLDLs alcançam os pulmões e a circulação periférica via capilares. O endotélio dos capilares sanguíneos contém lipases que hidrolisam os triacilgliceróis, originando AGL e MAG que são capturados pelos adipócitos e células musculares. Os quilomícrons remanescentes, contendo agora predominantemente colesterol, são conduzidos ao fígado.

FISIOPATOLOGIA

Esteatorreia é definida como a excreção de mais de 7 g de gordura por aproximadamente 150 g de fezes/dia. Como já mencionamos, muito pouca gordura é excretada nas fezes e a gordura normalmente excretada é proveniente cólon, proveniente da fermentação bacteriana, de células descamadas, sendo cerca de 3 a 4 g/dia.

Alterações da secreção biliar. Embora os processos de emulsificação das gorduras, de digestão e de absorção possam ser afetados por diminuição da secreção de sais biliares, ainda pode ocorrer emulsificação das gorduras no estômago e no delgado por agentes emulsificadores como ácidos graxos e fosfolipídios. O colesterol e seus ésteres e as vitaminas lipossolúveis são muito menos solubilizáveis do que os ácidos graxos, há comprometimento da absorção destas substâncias na ausência de sais biliares. Na ausência total a absorção dos ácidos graxos de cadeias longas sofre uma redução de cerca de 50%.

Alterações da área absorptiva do delgado. Ocorre em várias enteropatias, como na do glúten, no spru tropical e doenças inflamatórias. Nestas patologias ocorre má absorção intestinal de vários nutrientes. Os lipídeos da dieta são os triacilgliceróis, os fosfolipídeos, o colesterol e seus ésteres. 1 g de gordura fornece 9 kcal. São ingeridas gorduras em excesso no mundo ocidental desenvolvido. O recomendado é que as gorduras devam fornecer apenas 30% ou menos das calorias diárias e a média de ácidos graxos saturados deve ser inferior a 10%.

RESUMO

1. Os lipídeos da dieta são os triacilgliceróis, os fosfolipídeos, o colesterol e seus ésteres; 1 g de gordura fornece 9 kcal. No mundo ocidental desenvolvido, são ingeridas gorduras em excesso. O recomendado é que as gorduras devam fornecer apenas 30% ou menos das calorias diárias e a média de ácidos graxos saturados deve ser inferior a 10%.
2. A hidrólise lipídica inicia-se pelas lipases pré-duodenais, a lingual e a gástrica. A emulsificação das gorduras em suspensão no fluido luminal do TGI começa com a mastigação e prossegue por ação da motilidade gástrica e do delgado. Agentes estabilizadores das gotículas emulsificadas, que inibem suas coalescências, são o colesterol e os fosfolipídios principalmente.
3. No delgado, os sais biliares agem como detergentes, elevando a emulsificação e otimizando a digestão lipídica. As enzimas pancreáticas lipolíticas são a lipase, a colesterol esterase e as fosfolipases A₂; que são hidrossolúveis e agem na interface das gotículas com a água.
4. A colipase propicia a ação hidrolítica da lipase. Os produtos finais da hidrólise lipídica são: 2-MAG, ácidos graxos com tamanhos diferentes, lisofosfolipídios, colesterol livre e glicerol.
5. Os produtos da hidrólise lipídica sofrem partição nas micelas dos sais biliares, que os transferem através da camada não agitada de água até membrana luminal (ML) dos enterócitos do jejuno proximal. São absorvidos na forma de monômeros livres e são transportados através da ML, provavelmente por mecanismos mediados.
6. Os ácidos graxos de cadeias longas, os 2-MAG, os fosfolipídios e o colesterol ligam-se a proteínas ligadoras de ácidos graxos dos enterócitos, sendo transportados ao REL, onde são reesterificados por duas vias: a de acilação dos MAG, que predomina no período absorptivo, e as do ácido fosfatídico, que ocorre nos períodos interdigestivos.

REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Physiology**. 5 ed. Ed. St Louis, Mosby Inc., 2004.
- BINDER, H. Y.; REUBEN, A. Nutrient digestion and absorption. In: BORON, W. F.; BOULPAEP, E. L. **Medical physiology**. WB Saunders Co., 2005.
- DEVLIN, T. M. (ed.). **Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations**. 4 ed. EUA: John Wiley and Sons, Inc., 1997.
- HARDIKAR, W.; SUCHY, S. J. Hepatobiliar function. In: BORON, W. F.; BOULPAEP, E. L. **Medical Physiology**. WB Saunders CO, 2005.
- SANIOTO, S. M. L. Fisiologia do Sistema Digestivo. In: DE AIRES, M. M. **Fisiologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985.
- _____. Fisiologia do Aparelho Digestivo. In: DE AIRES, M. M. **Fisiologia Básica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- _____. Fisiologia do Sistema Digestivo. In: DE AIRES, M. M. **Fisiologia Básica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- _____. Fisiologia do Sistema Gastrointestinal. In: DE AIRES, M. M. **Fisiologia Básica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- _____. Observando a Motilidade do Intestino. In: CURI, R.; PROCÓPIO, J.; FERNANDES, L. C. **Praticando Fisiologia**. São Paulo: Manole, 2005.
- SANIOTO, S. M. L.; AMORIM, J. B. O. Motricidade do aparelho estomatognático: Mastigação e Deglutição. In: CRIVELLO, O. (coord.) **Fundamentos de Odontologia**. São Paulo: GEN, 2013.
- SANIOTO, S. M. L.; AMORIM, J. B.; MANCINI, M. N. G.; BALDO, M. V. **Fisiologia da Secreção Salivar**. São Paulo: GEN, 2013.
- VOET, D.; VOET J. G. **Biochemistry**. 2 ed. EUA: John Wiley and Sons, Inc., 1995.

23

CAPÍTULO

FÁRMACOS PARA O CONTROLE DA ACIDEZ GÁSTRICA E PROTETORES DA MUCOSA

Flávia Almeida Santos
Vietla Satyanarayana Rao

23.1 INTRODUÇÃO

A secreção ácida gástrica pelas células parietais do estômago é um processo dinâmico regulado por vias neurais, hormonais e parácrinas, a nível central e periférico, assim como por estímulos mecânicos e químicos. Os principais estimulantes da produção ácida pelas células parietais são a histamina, a acetilcolina e a gastrina.

A secreção ácida estomacal facilita a digestão de proteínas, a absorção de ferro, cálcio e vitamina B₁₂, e reduz o risco de infecções gastrintestinais (*Helicobacter pylori*, *Vibrio cholera*, *Salmonella* sp., dentre outros). Uma secreção ácida insuficiente pode resultar em má absorção e aumento na susceptibilidade a infecções

gastrintestinais, enquanto excesso de secreção ácida pode causar desde a doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica até danos mais severos à mucosa como podem ser vistos na síndrome de Zollinger–Ellison.

As principais causas de úlcera péptica são a infecção pelo *H. pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). O estômago possui sistema de proteção de sua mucosa que envolve a secreção de muco e bicarbonato, a hidroflicidade da mucosa, a rápida renovação celular epitelial, o fluxo sanguíneo e antioxidantes. A perda ou a redução dos mecanismos de proteção da mucosa tornam as células susceptíveis à ação do ácido clorídrico e da pepsina levando a lesões na mucosa gástrica. Fatores relacionados ao estilo de vida como o fumo, o consumo de bebidas alcoólicas e o estresse também estão associados à formação de úlceras pépticas.

O entendimento da regulação da secreção ácida gástrica levou ao desenvolvimento de terapias supressoras dessa secreção, como os antagonistas dos receptores da histamina H₂ e os inibidores da bomba de prótons (IBPs) que revolucionaram o tratamento das desordens associadas ao crescimento da secreção ácida gástrica.

23.2 REGULAÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA GÁSTRICA

O estômago pode ser dividido em áreas topográficas (fundo, corpo e antro) e em áreas funcionais (glândulas parietais ou oxínticas e glândulas pilóricas). A área glandular parietal é composta pelas células parietais e compreende 80% do órgão (fundo e corpo), enquanto a área glandular pilórica é composta pelas células G ou células de gastrina e compreendem 20% do órgão (antro).

A região glandular parietal é composta por células mucosas superficiais (produtoras de muco, água e eletrólitos), células mucosas do colo (divisão mitótica), células parietais (produtoras de HCl e de fator intrínseco), células principais (produtoras de pepsinogênio), células enterocromafins (EC) (contêm peptídeo natriurético atrial e adrenomedulina), células semelhantes às enterocromafins (ECL) (contêm histamina), células Gr (que contêm grelina e obestatina). A região glandular pilórica é composta pelas células mucosas superficiais, células mucosas do colo, células G (secretam gastrina), células D (secretam somatostatina) e células EC.

O suco gástrico é composto, principalmente, por ácido clorídrico (HCl), sais, água, pepsina, fator intrínseco, bicarbonato e muco. Os níveis basais de secreção ácida gástrica são de 1-5mEq/h, podendo atingir 6-40mEq/h durante uma estimulação máxima. A secreção de ácido clorídrico pelas células parietais ocorre por meio da H⁺, K⁺-ATPase (bomba de prótons), presente na membrana apical da célula parietal.

O controle da secreção ácida gástrica pelas células parietais envolve a sinalização neuronal (acetilcolina), hormonal (gastrina) e parácrina (histamina) e pode-se dividir a secreção ácida gástrica em três fases, a *Fase cefálica*, a *Fase gástrica* e a *Fase intestinal*.

O Sistema Nervoso Central (SNC) pode ser considerado o principal iniciador da secreção ácida gástrica em resposta aos estímulos do pensamento, visão, olfato, paladar e de antecipação do alimento, sendo esta a *Fase cefálica* da secreção ácida. As estruturas mais importantes no SNC envolvidas na estimulação central da secreção de ácido gástrico são o núcleo motor dorsal do nervo vago (NMDV), o hipotálamo e o núcleo do trato solitário (NTS). As fibras eferentes originadas no NMDV, por meio do nervo vago, formam sinapses no estômago com as células ganglionares do sistema nervoso entérico (SNE).

A secreção da *Fase cefálica* é inteiramente mediada pelo nervo vago, em que a estimulação colinérgica libera acetilcolina (ACh), que atua diretamente nos receptores muscarínicos M3 nas células parietais, estimulando a secreção ácida, além disso, a ACh estimula a liberação de gastrina pelas células G e de histamina pelas células ECL. Em paralelo, a estimulação colinérgica inibe a liberação de somatostatina. O SNE, sob inervação do nervo vago, libera, além da ACh, outros neurotransmissores, incluindo o peptídeo liberador de gastrina (GRP) e o peptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária (PACAP), aumentando ainda mais as concentrações locais de gastrina e histamina, respectivamente.

Um rápido aumento na secreção ácida gástrica ocorre durante a *Fase gástrica* como um resultado dos efeitos do alimento sobre a distensão da parede gástrica e da exposição do lúmen aos nutrientes do alimento. A distensão gástrica por meio dos receptores de estiramento no estômago ativa reflexos vagais que aumentam a secreção ácida estimulada pela ACh como descrito anteriormente. A exposição do lúmen estomacal a aminoácidos, peptídeos, etanol, cálcio e cafeína contribuem para maior liberação de gastrina. Durante a refeição, o alimento tampona o conteúdo gástrico, elevando o pH luminal, e então permitindo que a secreção gástrica continue.

A *Fase intestinal* ocorre quando o alimento alcança o duodeno. A resposta geral dessa fase é a inibição da secreção ácida por meio da liberação do peptídeo inibidor gástrico (GIP), da colecistocinina, da secretina e do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). Esses hormônios ativam o caminho inibitório da secreção ácida mediado pela somatostatina.

Um importante mecanismo de controle da secreção ácida gástrica ocorre por meio da acidez do lúmen gástrico, que controla a secreção ácida e a liberação de gastrina. Enquanto se observa uma diminuição da liberação de gastrina e da secreção ácida em um valor baixo de pH, o aumento da secreção ácida pode

ser observado quando o pH intragástrico sobe e a acidez luminal diminui. O aumento da secreção de gastrina e de ácido é observado em um pH intragástrico de 2,5 ou maior, enquanto se observa uma abolição da produção de ácido em um pH de 1. O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) liberado pelos neurônios sensoriais aferentes gástricos é um dos responsáveis por esse controle de *feedback*. O CGRP aumenta a liberação de somatostatina, reduzindo a secreção ácida e de gastrina. O mecanismo pelo qual a secreção ácida é aumentada em um pH intragástrico alto ainda não é completamente compreendido.

Os principais estimulantes da secreção ácida pelas células parietais são a histamina, a acetilcolina e a gastrina. A histamina eleva as concentrações intracelulares de AMPc enquanto a acetilcolina e a gastrina elevam as concentrações intracelulares de cálcio, efeitos que acarretam a ativação da bomba de prótons.

A histamina, sintetizada e liberada pelas células ECL é o agonista mais potente da secreção ácida gástrica. As células ECL produzem histamina por meio da descarboxilação da L-histidina pela enzima histidina descarboxilase, sendo a fonte primária de histamina gástrica. A histamina estimula diretamente a célula parietal pela ligação aos receptores H₂, acoplados à ativação da adenilil ciclase com produção de AMPc. A histamina também estimula indiretamente a secreção ácida gástrica pela ligação a receptores H₃ que inibem a secreção de somatostatina. Gastrina, PACAP, VIP (peptídeo intestinal vasoativo) e grelina, estimulam a secreção de histamina, enquanto somatostatina, CGRP, prostaglandinas, peptídeo YY e galanina inibem a secreção de histamina.

Os receptores da acetilcolina (ACh), nas células parietais, são do subtipo M₃, que são receptores acoplados à proteína G e à ativação da fosfolipase C, com produção de trifosfato de inositol e aumento do cálcio intracelular. A ACh estimula ainda indiretamente as células parietais, via receptores M₂ e M₄, acoplados a inibição da secreção de somatostatina pelas células D.

A gastrina, secretada pelas células G, na mucosa do antro gástrico, em resposta a estímulos químicos (ex. pH elevado no lúmen gástrico) e mecânicos (ex. distensão gástrica), promove a secreção ácida gástrica primariamente por meio do receptor da colecistocinina 2 (CCK₂), estimulando as células ECL a liberarem histamina, que, por sua vez, estimula a secreção ácida.

A gastrina e a colecistocinina (CCK) possuem uma sequência idêntica de peptídeos na porção carboxi-terminal da molécula (-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂). As duas classes de receptores gastrina/CCK são os receptores CCK₁ (receptor da colecistocinina 1) e os receptores CCK₂. Os receptores CCK₁ são específicos para a CCK, enquanto os receptores CCK₂ reconhecem a CCK e a gastrina. Os receptores CCK₂ foram identificados na célula parietal e nas células ECL onde estão acoplados à proteína G, e a ativação da fosfolipase C com aumento do cálcio

intracelular. A ativação dos receptores CCK2 nas células parietais leva à secreção ácida gástrica, enquanto a ativação desses receptores nas células ECL leva à liberação de histamina, sendo o principal mecanismo pelo qual a gastrina estimula a secreção ácida. Acetilcolina, GRP, secretina, agonistas adrenérgicos β_2/β_3 e cálcio estimulam a secreção de gastrina, enquanto somatostatina, galanina e adenosina inibem a secreção de gastrina.

A gastrina age não somente como um segretagogo, mas, na presença de hipergastrinemia, também promove a hipertrofia e a hiperplasia das células ECL e das células parietais, diretamente ou indiretamente via fatores de crescimento (como HBEGF e TGF- α). A ação trófica da gastrina sobre as células ECL é responsável pela acidez de rebote observada quando os IBPs são retirados abruptamente.

O principal inibidor da secreção ácida gástrica é a somatostatina. A somatostatina, das células D nas glândulas parietais e na mucosa da região pilórica, inibe a secreção ácida pelas células parietais, a secreção de histamina pelas células ECL e de gastrina pelas células G. No estômago, as ações da somatostatina são mediadas pelos receptores da somatostatina do tipo 2 (SST2) que estão ligados com a diminuição dos níveis intracelulares de AMPc. Gastrina, GRP, VIP, PACAP, agonistas adrenérgicos β_2/β_3 , secretina, ANP (peptídeo natriurético atrial), adonmedulina, amilase, adenosina e CGRP estimulam a secreção de somatostatina, enquanto acetilcolina inibe a secreção de somatostatina.

23.3 FÁRMACOS USADOS PARA O CONTROLE DA ACIDEZ GÁSTRICA

23.3.1 ANTIÁCIDOS

Os antiácidos são sais inorgânicos, relativamente insolúveis, de alumínio, cálcio, magnésio ou sódio ou uma combinação desses, que neutralizam parcialmente o ácido clorídrico gástrico. Geralmente são necessárias altas doses de antiácidos para aumentar o pH gástrico de forma significativa. O aumento do pH gástrico inibe a atividade da pepsina e a inibição máxima é atingida em um pH de aproximadamente 4. A potência antiácida é baseada na equivalência molar para neutralizar uma quantidade conhecida de ácido gástrico, sendo o carbonato de cálcio o mais potente, seguido pelo bicarbonato de sódio, sais de magnésio e sais de alumínio. O hidróxido de alumínio e o hidróxido de magnésio/alumínio possuem propriedades citoprotetoras que se devem a um aumento na secreção de bicarbonato gástrico, na liberação de prostaglandinas e em adição no aumento da secreção de muco e do fluxo sanguíneo microvascular.

Os antiácidos mais comumente utilizados são os sais de magnésio e os sais de alumínio. O hidróxido de magnésio rapidamente reage com o ácido gástrico produzindo cloreto de magnésio e água. Quando o carbonato de magnésio reage com o ácido clorídrico, é produzido dióxido de carbono em adição aos demais produtos de reação. Hidróxido de alumínio e óxido de alumínio reagem com o ácido gástrico para produzir cloreto de alumínio e água. Carbonato de alumínio produz dióxido de carbono, cloreto de alumínio, água e o fosfato de alumínio produzem cloreto de alumínio e ácido fosfórico.

Em adição ao efeito de redução da atividade da pepsina, os antiácidos de alumínio e de magnésio são ainda capazes de adsorverem a pepsina. Antiácidos de alumínio ligam-se aos fosfatos da dieta formando fosfato de alumínio insolúvel, o que pode resultar em diminuição da absorção de fosfato, hipofosfatemia e hipofosfatúria em pacientes com função renal normal, característica pela qual o hidróxido de alumínio pode ser utilizado para reduzir a hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal crônica.

As interações medicamentosas envolvendo antiácidos ocorrem por sua ligação com outros fármacos no trato gastrointestinal, pela alteração do pH gastrointestinal e do pH urinário.

O aumento do pH gástrico, induzido pelo antiácido, pode alterar o grau de ionização, assim como a dissolução de fármacos que são dependentes de um pH gástrico baixo por exemplo, o cetoconazol que tem sua desintegração e dissolução prejudicadas pelo aumento do pH gástrico. O contrário também pode ser observado, a absorção da amoxicilina é aumentada quando o pH gástrico é elevado.

Os antiácidos adsorvem fármacos de forma inespecífica, por exemplo, os hidróxidos de alumínio e de magnésio prejudicam a absorção da fenitoína. Antiácidos com cátions divalentes e trivalentes podem reduzir a absorção de fármacos, por exemplo, a formação de complexos de antiácidos de magnésio, alumínio e cálcio com a tetraciclina.

Os antiácidos de magnésio e de alumínio podem elevar o pH urinário alterando a ionização de fármacos no túbulo renal, desse modo aumentando (p. ex. quinidina) ou diminuindo (p. ex. salicilatos) sua reabsorção.

O principal efeito adverso dos antiácidos que contêm alumínio é a constipação, pela formação de sais de alumínio insolúveis. Aproximadamente 17-30% do cloreto de alumínio produzido é absorvido sistemicamente. O alumínio é rapidamente eliminado em pacientes com função renal normal, contudo pode ser retido no cérebro e em outros tecidos em pacientes com insuficiência renal.

A diarreia é o efeito adverso mais comum para os antiácidos que contêm magnésio, causada pela baixa absorção dos sais de magnésio relativamente insolúveis e pelo subsequente efeito osmótico no intestino. Em virtude do fato de

que 5-10% do cloreto de magnésio produzido no trato gastrointestinal pode ser absorvido sistemicamente, pode-se observar hipermagnesemia em pacientes com insuficiência renal.

A fim de minimizar os efeitos sobre o trato gastrointestinal, os antiácidos mais utilizados são associações de hidróxido de magnésio e de alumínio.

As principais indicações terapêuticas dos antiácidos ocorrem no tratamento da doença ulcerosa péptica, da doença do refluxo gastroesofágico e da dispepsia.

23.3.2 ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H2 DA HISTAMINA

Os bloqueadores dos receptores H2 da histamina em uso clínico são a cimetidina, a ranitidina, a famotidina e a nizatidina (**Figura 23.1**).

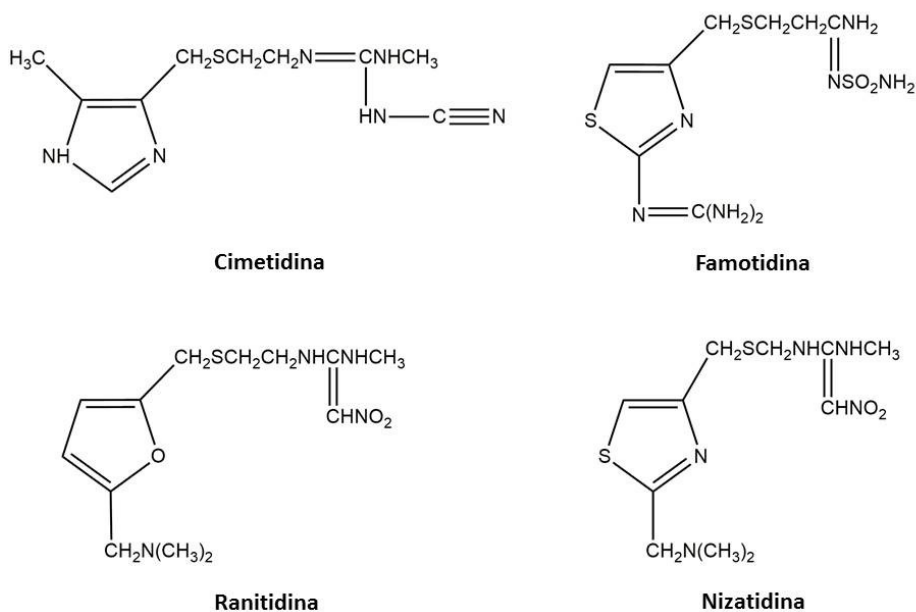


Figura 23.1 - Estrutura química dos antagonistas dos receptores H2

Os bloqueadores H2 inibem de forma seletiva e competitiva a ligação da histamina aos receptores H2 gástricos reduzindo a secreção ácida pelas células parietais. A histamina, ao ligar-se ao receptor H2 na célula parietal, eleva a produ-

ção de AMPc, que, por meio da ativação da proteína cinase A (PKA), fosforila as proteínas envolvidas com o transporte da bomba de prótons do citoplasma para a membrana plasmática da célula parietal.

A famotidina é a que possui maior potência relativa para a inibição da secreção ácida, enquanto a cimetidina é a menos potente. Ranitidina e nizatidina possuem potências iguais. Como resultado da redução da secreção ácida e do aumento do pH gástrico, os bloqueadores H₂ tendem a aumentar a concentração sérica da gastrina, além de reduzirem a atividade péptica por uma redução na secreção do pepsinogênio.

A absorção de cimetidina, ranitidina e famotidina é rápida. Enquanto cimetidina, ranitidina e famotidina sofrem extenso metabolismo de primeira passagem com biodisponibilidade entre 43-60% após administração oral, a nizatidina sofre pouco desse metabolismo e apresenta biodisponibilidade de aproximadamente 100%. O pico de concentração plasmática dos bloqueadores H₂ ocorre entre 1-3h após administração oral. A ligação às proteínas plasmáticas é de 13-35%. Todos os fármacos são encontrados no líquido cefalorraquidiano, atravessam a barreira placentária e são excretados no leite.

Embora existam consideráveis diferenças no *clearance* e na meia-vida de eliminação dos bloqueadores H₂, a meia-vida no soro varia de 1,5-4h em indivíduos normais. A eliminação ocorre por uma combinação de metabolismo hepático, filtração glomerular e secreção tubular renal. O *clearance* renal dos quatro fármacos é de duas a três vezes maior que o *clearance* da creatinina, refletindo a extensa secreção tubular renal.

A distribuição da cimetidina leva à extensa captação pelos rins, pulmões e tecido muscular. O volume de distribuição é da ordem de 1L/Kg. O tempo de meia-vida é de aproximadamente 2h e a ligação às proteínas plasmáticas é de 20%. Sua distribuição no líquido cefalorraquidiano é aumentada na doença hepática severa, devendo a dose ser reduzida nesses pacientes para evitar a confusão mental, enquanto o volume de distribuição é diminuído em aproximadamente 40% no idoso. Entre 50-80% da dose administrada por via intravenosa são recuperadas inalteradas da urina. Essa fração é menor após uma administração oral, mas é independente da quantidade da dose. Em pacientes com úlceras gástricas, 40% é recuperado inalterado na urina após administração oral. A excreção biliar da cimetidina ocorre para apenas 2% da dose.

Os principais fatores, relacionados ao paciente, que alteram a farmacocinética dos bloqueadores H₂ são a idade e a função renal. A idade deve ser considerada quando esses fármacos são usados em pacientes pediátricos e geriátricos, em que neonatos requerem menores doses devido à redução da secreção renal. Nos idosos observa-se uma redução no *clearance* por uma redução da função renal. A

meia vida é aumentada e o *clearance* é reduzido em pacientes com insuficiência renal. Em geral, o tempo de meia-vida pode ser aumentado em 2 a 6 vezes, sendo recomendadas, em pacientes com insuficiência renal, reduções nas doses administradas. Os efeitos adversos mais comuns são diarreia, cefaleia, sonolência, fadiga, dor muscular e constipação. Outros efeitos adversos que ocorrem em menor número de pacientes são confusão mental, tontura, ginecomastia, galactorreia, impotência, perda da libido, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose, elevação de enzimas hepáticas, febre, reações alérgicas, aumento da creatinina sérica, nefrite intersticial, artralgia mialgia, bradicardia, taquicardia, hipotensão e arritmias cardíacas. Embora alguns desses efeitos adversos sejam relacionados ao bloqueio H₂, muitos deles podem se dever a reações idiossincráticas.

Os bloqueadores H₂ apresentam potencial de alterar a absorção de fármacos pela elevação do pH gástrico. Cimetidina, por exemplo, reduz a absorção do cetocozazol, enquanto a metoclopramida pode reduzir a absorção dos bloqueadores H₂.

A cimetidina, e a ranitidina, em menor extensão, aumentam as concentrações séricas de prolactina, especialmente em altas doses, o que contribui para os sintomas de galactorreia na mulher e de ginecomastia no homem. A impotência e a perda da libido em homens, em uso da cimetidina, ocorrem mais frequentemente com o uso de altas doses por longos períodos. A cimetidina inibe a ligação da dihidrotestosterona aos receptores androgênicos, um efeito não observado com os demais bloqueadores H₂, e inibe o metabolismo do estradiol no homem.

Numerosas interações medicamentosas foram descritas com os bloqueadores H₂, mais frequentemente com a cimetidina. A cimetidina pode reduzir o metabolismo de um número de fármacos pela inibição das enzimas do citocromo P450, contudo os efeitos adversos provenientes dessa interação são mais importantes com pacientes em uso de varfarina, teofilina e fenitoína. A cimetidina pode ainda reduzir a metabolização hepática e aumentar a concentração sérica da cafeína, carbamazepina, propranolol, nifedipina, lidocaína, quinidina, imipramina, desipramina, triazolam e metronidazol. A ranitidina, apesar de ser mais potente que a cimetidina, possui menor potencial de alterar o metabolismo de outros fármacos por se ligar de 5 a 10 vezes com menor avidéz ao CYP450. Famotidina e nizatidina apresentam baixo potencial de inibição das enzimas do citocromo P450 e desse modo, apresentam potencial limitado sobre o metabolismo de outros fármacos.

Os barbitúricos podem aumentar o metabolismo dos bloqueadores H₂, o que pode ser observado na resposta inadequada da cimetidina ao ser administrada concomitantemente com o fenobarbital.

Os bloqueadores H₂ competem com compostos catiônicos pela secreção tubular renal. Cimetidina e ranitidina competem com a creatinina pela secreção tu-

bular renal, o que eleva em 15% os níveis séricos da creatinina, com redução no seu *clearance*.

As principais indicações terapêuticas dos bloqueadores H₂ referem-se à doença ulcerosa péptica e à doença do refluxo gastroesofágico e à dispepsia.

23.3.3 INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são os principais fármacos utilizados no tratamento das doenças relacionadas ao crescimento da secreção ácida gástrica. Desde a introdução do omeprazol, outros IBPs tornaram-se disponíveis, o lansoprazol, o pantoprazol, o rabeprazol, o esomeprazol (*S*-enantiômero do omeprazol) e o dexlansoprazol (*R*-enantiômetro do lansoprazol) (Figura 23.2).

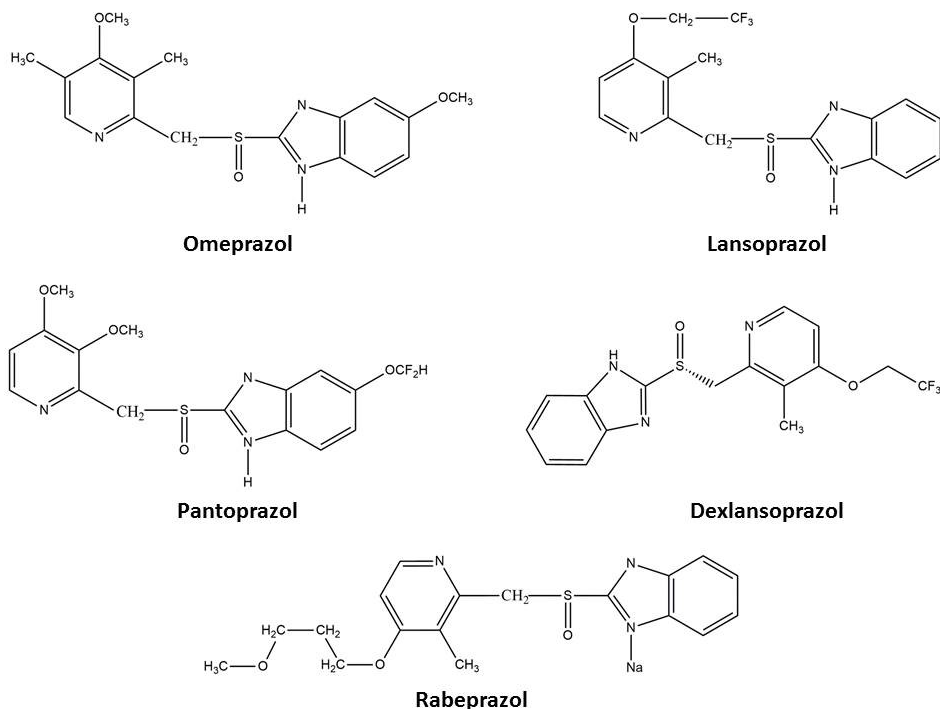


Figura 23.2 - Estrutura química dos inibidores da bomba de prótons.

Os IBPs inibem, irreversivelmente, a H⁺, K⁺-ATPase (bomba de prótons) gástrica, que realiza a etapa final da secreção ácida. Todos os IBPs inibem a secre-

ção ácida gástrica basal e estimulada, independentemente da natureza da estimulação da célula parietal.

A H⁺, K⁺-ATPase gástrica é composta de duas subunidades, a subunidade catalítica α que é responsável pelas funções catalíticas e de transporte, e a subunidade β que possui as funções estruturais e de ligação à membrana. A bomba de prótons está inativa quando presente no citoplasma como parte da membrana tubular e quando separada dos canalículos, contudo, quando presente na membrana dos canalículos, a bomba de prótons secreta ativamente o ácido clorídrico, promovendo a troca de próton intracelular por potássio extracelular. O ATP catalisa a troca de H⁺ por K⁺ na ordem de 2H⁺/2K⁺/ATP a pH 6,1 que cai para 1H⁺/1K⁺/ATP quando o pH luminal cai abaixo de 3.

Os IBPs são benzimidazóis substituídos e como pró-fármacos necessitam de ativação em ambiente ácido. Por serem bases fracas, os IBPs são acumulados nos canalículos secretórios ácidos da célula parietal, onde sofrem ativação por meio de uma protonação, com formação de sulfenamida cíclica, que se liga aos resíduos de cisteína, em especial à cisteína 813, da subunidade α da bomba de prótons, inibindo-a de forma seletiva e irreversível.

Apesar de os IBPs possuírem um tempo de meia-vida curto (0,5-2h), a ação antissecretória pode durar até 24-48h, como um resultado da inibição irreversível da bomba de prótons. O potencial inibitório máximo será observado aproximadamente após três a quatro dias, até que se observe um equilíbrio entre a inibição covalente das bombas de prótons ativas, a subsequente estimulação de bombas inativas e a síntese *de novo* de novas bombas.

O omeprazol é uma mistura racêmica de dois enantiômeros, *S*-omeprazol (esomeprazol) e *R*-omeprazol. O lansoprazol é uma mistura racêmica de seus dois enantiômeros, enquanto o dexlansoprazol é constituído pelo enantiômetro *R* do lansoprazol (*R*-lansoprazol).

O dexlansoprazol ao contrário dos demais IPBs é formulado com dois tipos de grânulos de revestimento entérico que são solúveis em diferentes valores de pH, sendo inicialmente liberado no intestino delgado proximal após 1-2h da sua administração, tendo uma segunda liberação do fármaco 4-5h depois na região distal do intestino delgado.

A biodisponibilidade dos IBPs varia de 30-85%, enquanto a ligação às proteínas plasmáticas está de 95-98%.

Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol e dexlansoprazol são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, CYP2C19 e CYP3A4. Omeprazol é convertido principalmente a metabólitos hidróxi e 5-O-desmetil pelo CYP2C19 e a sulfona pelo CYP3A4. O esomeprazol é predominantemente metabolizado pelo CYP3A4 e conseqüentemente menos dependente do CYP2C19.

O lansoprazol é extensiva e rapidamente metabolizado em metabólitos sulfonas e 5-hidroxilados. O pantoprazol é completamente metabolizado, sofrendo principalmente *O*-demetilação, seguida por conjugação com sulfato e formação de sulfonas. Metabólitos oxidados do dexlansoprazol são formados por meio de hidroxilação pela CYP2C19 e oxidação a sulfona via CYP3A4.

O metabolismo do rabeprazol ocorre por um caminho não enzimático, principalmente pela sua redução a rabeprazol tioéter. Aproximadamente, 90% da dose é eliminada na urina na forma de ácido mercaptúrico conjugado e ácido carboxílico. O CYP2C19 e CYP3A4 contribuem somente para uma pequena fração de seu metabolismo. Desse modo, o rabeprazol é menos susceptível a receber influência no seu metabolismo na ocorrência de polimorfismos genético do CYP2C19 ou CYP3A4 do que os demais IBPs. A excreção dos IBPs é principalmente urinária.

A elevação do pH gástrico induzida pelos IBPs pode afetar a absorção de alguns fármacos, por exemplo, cetoconazol, digoxina, ésteres de ampicilina e sais de ferro. Lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e dexlansoprazol estão associados com baixa incidência de interações medicamentosas quando comparados ao omeprazol e ao esomeprazol.

O omeprazol pode inibir a metabolização hepática de fármacos, como diazepam, fenitoína e varfarina, pela inibição competitiva do CYP2C19. Cetoconazol, fluconazol, claritromicina e moclobemida que possuem alta afinidade pelo CYP3A4 podem aumentar a concentração sérica do omeprazol, mas esse efeito é importante apenas nos indivíduos com deficiência de CYP2C19. Em geral, pode-se esperar que o potencial de interações medicamentosas do esomeprazol seja similar ao do omeprazol.

Os IBPs podem alterar a farmacocinética de inibidores de proteases, como atazanavir, endinavir, nelfinavir, raltegravir e ritonavir.

Na terapia com omeprazol/claritromicina/amoxicilina usada na erradicação do *H. pylori*, o sinergismo farmacodinâmico desses fármacos deve-se, em parte, a interações farmacocinéticas, uma vez que a área sob a curva (AUC) do omeprazol aumenta quase duas vezes após a administração concomitante com claritromicina.

Alguns estudos demonstraram efeitos controversos em relação à interação medicamentosa entre clopidogrel e IBPs. Clopidogrel é um antiagregante plaquetário, usado na profilaxia de evento cardiovascular isquêmico e que pode ser usado em associação ao ácido acetilsalicílico (AAS). Quando clopidogrel e AAS são usados em conjunto, recomenda-se o uso de um IBP devido ao risco de sangramento gastrointestinal. Clopidogrel é uma pró-droga, e a enzima envolvida na sua ativação, o CYP2C19, pode ser inibida pelos IBPs. Apesar de alguns estudos demonstrarem uma interação entre clopidogrel e IBPs (principalmente com omeprazol) com redução da eficácia do clopidogrel e aumento do risco de efeitos cardio-

vasculares, outros estudos não mostraram essa correlação, sendo desaconselhado seu uso com omeprazol ou esomeprazol e considerado o uso do pantoprazol que possui comparativamente menor atividade inibitória sobre a CYP2C19.

Os efeitos adversos mais comuns dos IBPs são cefaleia, diarreia, *rash* cutâneo, dor abdominal, flatulência, náuseas e constipação. Dentre os efeitos adversos raros, temos hipergastrinemia, síndrome da hipersecreção ácida de rebote, osteoporose, fraturas de quadril e vértebras, infecções entéricas (p.ex. *Clostridium difficile*), pneumonia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

A terapia com antissecretórios pode levar a hipergastrinemia, hiperplasia da mucosa e aumento da massa de células ECL, que resulta no aumento da capacidade de secreção ácida gástrica. A hipersecreção ácida de rebote associada ao uso de IBPs pode ser observada dentro de 14 dias após a descontinuação da terapia, e com sintomas como azia, regurgitação ácida e dispepsia, resultando em reintrodução da terapia.

As principais indicações terapêuticas dos IBPs referem-se ao tratamento da doença ulcerosa péptica, à doença do refluxo gastroesofágico, à dispepsia e à síndrome de Zollinger–Ellison.

23.4 FÁRMACOS PROTETORES DA MUCOSA

A mucosa gástrica é continuamente exposta a substâncias nocivas, como o ácido clorídrico, a pepsina. A manutenção de sua integridade estrutural ocorre por meio de mecanismos de defesa. O epitélio gástrico secreta uma barreira de proteção que consiste de água, glicoproteínas ou mucinas, bicarbonato, fosfolípidos, fatores trefoil, prostaglandinas e proteínas do choque térmico. As junções intracelulares do epitélio gástrico e a microcirculação da submucosa fornecem oxigênio, bicarbonato e nutrientes enquanto removem toxinas e íons H^+ . A renovação celular contínua promove uma linha adicional de defesa da mucosa. A defesa da mucosa duodenal similarmente consiste em fatores como a secreção de bicarbonato, a prevenção da acidificação intracelular, a ativação neuronal e o fluxo sanguíneo. Além disso, a defesa gastroduodenal envolve a neutralização de espécies reativas de oxigênio, respostas imune inata e adaptativa e inibição da apoptose.

A injúria da mucosa pode ocorrer quando os mecanismos de defesa são comprometidos por agentes nocivos como o ácido gástrico, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e *Helicobacter pylori*.

Pode-se chamar atenção para o mecanismo de defesa da mucosa gástrica envolvendo a barreira muco-bicarbonato, uma vez que os fármacos protetores da mucosa disponíveis agem, principalmente, por meio desse mecanismo.

A mucosa gastroduodenal ajusta seus mecanismos de defesa de acordo com o pH luminal e mantém o balanço ácido-base aumentando a absorção de ácido luminal e a secreção de bicarbonato.

As prostaglandinas (PGs), em especial a PGE₂, desempenham importante papel na modulação da integridade da mucosa e de várias funções do trato gastrointestinal, como a regulação da secreção de bicarbonato gastroduodenal. Os receptores para a PGE₂ são receptores acoplados à proteína G, e estão expressos em todo o trato gastrointestinal, incluindo a mucosa gástrica e duodenal. A ativação dos receptores EP₁ leva ao aumento da secreção de bicarbonato gástrico via sinalização do cálcio intracelular, enquanto, para o aumento da secreção de bicarbonato duodenal, ocorre o aumento intracelular do AMPc e do cálcio via receptores EP₃ e EP₄. Além das PGs, outros mediadores, como o óxido nítrico (NO), podem mediar aspectos fisiológicos da defesa da mucosa.

23.4.1 SAIS DE BISMUTO

Os sais de bismuto são utilizados com sucesso na gastroenterologia desde o século XIX. Foram inicialmente introduzidos no tratamento da dispepsia e da doença ulcerosa péptica, mas o bismuto também possui uma história de uso como antimicrobiano, especialmente no tratamento da sífilis, assim como no tratamento de todos os tipos de diarreia, como na prevenção e tratamento da diarreia do viajante. O conhecimento da ação antimicrobiana do bismuto posteriormente levou ao seu uso no tratamento da infecção pelo *H. pylori*. Adicionalmente, estudos mostram o seu benefício na colite microscópica.

Os sais de bismuto são o subsalicilato de bismuto, o subcitrato de bismuto coloidal e o citrato de bismuto. O subsalicilato de bismuto (SSB) é um complexo insolúvel de bismuto trivalente e salicilato, que reage com o ácido gástrico formando oxicloreto de bismuto (BiOCl) e ácido salicílico, que é absorvido no estômago e intestino. O SSB não hidrolisado pode reagir com outros ânions como o bicarbonato e o fosfato para formar subcarbonato de bismuto e sais de fosfato de bismuto. O SSB, o BiOCl e os outros sais de bismuto reagem com o sulfeto de hidrogênio no cólon produzindo sulfeto de bismuto, que é o responsável pelo escurecimento das fezes decorrente do uso do subsalicilato de bismuto.

O subcitrato de bismuto coloidal (SBC) é um complexo de sal de bismuto do ácido cítrico, que no estômago forma BiOCl e várias estruturas contendo grupos carboxila livres e positivamente carregados. A ação do SBC é similar à do SSB, formando vários complexos de bismuto, assim como sulfeto de bismuto nas fezes.

O citrato de bismuto ranitidina é um complexo de ranitina (antagonista H₂), bismuto trivalente e citrato, cuja inibição da secreção ácida gástrica ocorre por

antagonismo no receptor H₂ na célula parietal gástrica, além de efeito protetor da mucosa e ação contra o *H. pylori*.

Os mecanismos moleculares das ações dos sais de bismuto sobre o *H. pylori* envolvem a inibição de enzimas produzidas pelo *H. pylori* incluindo urease, catalase e lipase/fosfolipase; inibição da adesão do *H. pylori* a superfície das células epiteliais; inibição da síntese de ATP, inibição de proteínas e da síntese da parede celular e função de membrana. Adicionalmente, os sais de bismuto possuem ação citoprotetora e inibidora da secreção ácida gástrica. A inibição de um espectro de proteases, a modulação do estresse oxidativo celular e a interferência com a homeostase do níquel parecem ser os principais mecanismos moleculares dos sais de bismuto sobre o *H. pylori*.

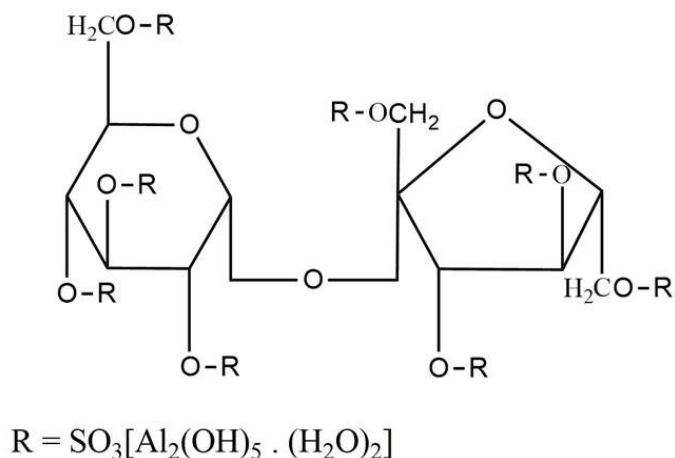
O bismuto coloidal inibe a atividade da pepsina, liga-se aos sais biliares e aumenta a produção de muco. O bismuto coloidal aumenta de maneira dose e tempo-dependente a síntese e a secreção de prostaglandinas no trato gastrointestinal superior, em especial de PGE₂ endógena na mucosa antral gástrica e aumento na secreção de bicarbonato pela mucosa gastroduodenal.

Como efeitos adversos, temos tontura, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia e distúrbio psicótico. O escurecimento das fezes é comum devido à formação do sulfeto de bismuto. Como eventos raros, temos o *rash* cutâneo e o escurecimento de dentes e língua.

Os efeitos tóxicos relacionados a uma overdose de compostos de bismuto incluem encefalopatia, nefropatia, osteoartropatia, gengivoestomatite e colite. Esses eventos raramente são vistos com o uso de doses terapêuticas de sais de bismuto, uma vez que apenas pequenas quantidades desses compostos são absorvidos no trato gastrointestinal.

23.4.2 SUCRALFATO

O sucralfato, um sal complexo de sulfato de sacarose e hidróxido de alumínio (**Figura 23.3**), é um citoprotetor utilizado para prevenir ou tratar a doença do refluxo gastroesofágico, a doença ulcerosa péptica e a dispepsia, além de ter se mostrado útil em pacientes com colite ulcerativa.



SUCRALFATO

Figura 23.3 - Estrutura química do sucralfato.

O sucralfato tem baixa solubilidade em água e, quando dissolvido, em meio ácido ou alcalino, é dissociado em sal de alumínio e sulfato de sacarose, formando uma substância semelhante a um gel de poliânions que se liga com alta afinidade à mucosa normal e lesionada. Na presença de ácido, o composto libera alumínio que adquire carga negativa e se liga eletrostaticamente a grupos químicos carregados positivamente, incluindo proteínas, peptídeos, drogas e metais proporcionando a formação de um gel que protege a mucosa contra a ação do ácido clorídrico, pepsina e sais biliares.

As principais ações do sucralfato que contribuem para a sua eficácia clínica são a inibição da digestão péptica (especialmente pela pepsina A); os vários efeitos sobre a composição química, estrutura física e resistência à degradação da barreira gel-muco; a estimulação da liberação de prostaglandinas e, conseqüentemente, da secreção de bicarbonato, produção de muco, fluxo sanguíneo e divisão celular; a estimulação da produção de muco e bicarbonato independentemente de prostaglandinas e os efeitos sobre o crescimento celular, regeneração e reparo da mucosa (se liga a fatores de crescimento, como FCFb e PDGF, estimulando a angiogênese, a produção de tecido de granulação, levando à reepitelização e ao reestabelecimento da integridade da mucosa gastroduodenal).

O sucralfato é uma droga segura e bem tolerada, e seu principal efeito adverso é a constipação. Outros efeitos adversos incluem boca seca, náuseas, vômitos, cefaléia, urticária e *rash* cutâneo.

A absorção e a biodisponibilidade de alguns fármacos podem ser reduzidas quando administrados em combinação com fluoroquinolonas, aminofilina, teofilina, tetraciclina, cetoconazol, fenitoína, digoxina, levotiroxina, cimetidina, ranitidina e amitriptilina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKIBA, Y.; KAUNITZ, J. D. Luminal chemosensing and upper gastrointestinal mucosal defenses. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 90(3): 826S-831S, 2009.
- ANDERSSON, T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. **Clinical Pharmacokinetics**. 31(1): 9-28, 1996.
- ARMSTRONG, J. A.; WEE, S. H.; GOODWIN, C. S.; WILSON, D. H. Response of *Campylobacter pyloridis* to antibiotics, bismuth and an acid-reducing agent in vitro-an ultrastructural study. **Journal of Medical Microbiology**. 24(4): 343-350, 1987.
- ATKINSON, N. S.; REYNOLDS, D. J.; TRAVIS, S. P. Lemonade Legs: Why do Some Patients Get Profound Hypomagnesaemia on Proton-Pump Inhibitors?. **Intestinal Research**. 13(3): 227-232, 2015.
- BARRETT, T. D.; LAGAUD, G.; WAGAMAN, P.; FREEDMAN, J. M.; YAN, W.; ANDRIES, L.; RIZZOLIO, M. C.; MORTON, M. F.; SHANKLEY, N. P. The cholecystokinin CCK2 receptor antagonist, JNJ-26070109, inhibits gastric acid secretion and prevents omeprazole-induced acid rebound in the rat. **British Journal of Pharmacology**. 166(5): 1684-1693, 2012.
- CABOCLO, J. L.; CURY, F. D. A.; BORIN, A. A.; CABOCLO, L. O.; RIBEIRO, M. F.; DE FREITAS, P. J.; ANDERSSON, S. Gastric secretion elicited by conditioning in rats. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. 44(6): 672-679, 2009.

- CANDELLI, M.; CARLONI, E.; ARMUZZI, A.; CAMMAROTA, G.; OJETTI, V.; PIGNATARO, G.; SANTOLIVUDO, A.; POLA, R.; POLA, E.; GASBARRINI, G.; GASBARRINI A. Role of sucralfate in gastrointestinal diseases. *Panminerva Medica*. 42(1): 55-59, 2000.
- CARDOSO, R. N.; BENJO, A. M.; DINICOLANTONIO, J. J.; GARCIA, D. C.; MACEDO, F. Y.; EL-HAYEK, G.; NADKARNI, G. N.; GILI, S.; IANNACCONI, M.; KONSTANTINIDIS, I.; REILLY, J. P. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart*. 2(1): e000248, 2015.
- CENGIZ, N.; USLU, Y.; GÖK, F.; Anarat, A. Acute renal failure after overdose of colloidal bismuth subcitrate. *Pediatric Nephrology*. 20(9): 1355-1358, 2005.
- CHU, S.; SCHUBERT, M. L. Gastric secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*. 28(6): 587-593, 2012.
- DEFONESKA A.; KAUNITZ, J.D. Gastroduodenal mucosal defense. *Current Opinion in Gastroenterology*. 26(6): 604-610, 2010.
- DELITALA, G.; DEVILLA, L.; PENDE, A.; CANESSA, A. Effects of the H₂ receptor antagonist ranitidine on anterior pituitary hormone secretion in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 22(3): 207-211, 1982.
- DREWELOW, B.; SCHAFFLER, K.; REITMEIR, P.; BETHKE, T. D. Effects of multiple-dose esomeprazole and pantoprazole on diazepam pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects on cognitive and psychomotor function in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 60(8): 483-491, 2010.
- DUBB, J. W.; STOTE, R. M.; FAMILIAR, R. G.; LEE, K.; ALEXANDER, F. Effect of cimetidine on renal function in normal man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 24(1): 76-83, 1978.
- EMERSON, C. R.; MARZELLA, N. Dexlansoprazole: A proton pump inhibitor with a dual delayed-release system. *Clinical Therapeutics*. 32(9): 1578-1596, 2010.

- EOM, C. S.; JEON, C. Y.; LIM, J. W.; CHO, E. G.; PARK, S. M.; LEE, K. S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Medical Association Journal**. 183(3): 310-319, 2011.
- ERICSSON, P.; HAKANSON, R.; REHFELD, J. F.; NORLÉN, P. Gastrin release: antrum microdialysis reveals a complex neural control. **Regulatory Peptides**. 161(1-3): 22-32, 2010.
- FELDMAN, M.; BURTON, M.E. Histamine₂-receptor antagonists. Standart therapy for acid-peptic diseases. 1. **New England Journal of Medicine**. 323(24): 1672-1680, 1990.
- FORDTRAN, J. S.; MORAWSKI, S. G.; RICHARDSON, C. T. In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids. **The New England Journal of Medicine**. 288(18): 923-928, 1973.
- FREEDBERG, D. E.; LEBWOHL, B.; ABRAMS, J. A. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. **Clinics in Laboratory Medicine**. 34(4): 771-785, 2014.
- GALBRAITH, R. A.; MICHNOVICZ, J. J. The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. **New England Journal of Medicine**. 321(5): 269-274, 1989.
- GARCÍA RODRÍGUEZ, L. A.; JICK, H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. **British Medical Journal**. 308(6927): 503-506, 1994.
- GE, R.; SUN, H. Bioinorganic chemisry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs. **Accounts of Chemical Research**. 40(4): 267-274, 2007.
- GE, R.; SUN, X.; GU, Q.; WATT, R. M.; TANNER, J. A;WONG, B. C.,; XIA, H. H.; HUANG, J. D.; HE, Q. Y.; SUN, H. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in *Helicobacter pylori*. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**. 12(6): 831-842, 2007.
- GE, R.; CHEN, Z.; ZHOU, Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update. **Metallomics**. 4(3): 239-243, 2012.

- GOODWIN, C. S.; ARMSTRONG, J. A.; COOPER, M. Colloidal bismuth subcitrate inhibits the adherence of *H. Pylori* to epithelial cells. **Italian Journal of Gastroenterology**. 23(Suppl. 2): 40, 1991.
- JAIN, R. N.; SAMUELSON, L. C. Differentiation of the gastric mucosa. II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation. **American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology**. 291(5): G762-765, 2006.
- JENSEN, R. T.; COLLEN, M. J.; PANDOL, S. J.; ALLENDE, H. D.; RAUFMAN, J. P.; BISSONNETTE, B. M.; DUNCAN, W. C.; DURGIN, P. L.; GILLIN, J. C.; GARDNER, J. D. Cimetidine-induced impotence and breast changes in patients with gastric hypersecretory states. **New England Journal of Medicine**. 308(15): 883-887, 1983.
- KEOGAN, D. M.; GRIFFITH, D. M. Current and potential applications of bismuth-based drugs. **Molecules**. 19(9): 15258-15297, 2014.
- KLOTZ, U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. **Clinical Pharmacokinetics**. 38(3): 243-270, 2000.
- KNIGGE, U.; DEJGAARD, A.; WOLLESEN, F.; INGERSLEV, O.; BENNETT, P.; CHRISTIANSEN, P. M. The acute and long term effect of the H₂-receptor antagonists cimetidine and ranitidine on the pituitary-gonadal axis in men. **Clinical Endocrinology (Oxford)**. 18(3): 307-313, 1983.
- KONTUREK, S. J.; RADECKI, T.; PIASTUCKI, I.; DROZDOWICZ, D. Advances in the understanding of the mechanism of cytoprotective action by colloidal bismuth subcitrate. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. 122(Supplement): 6-10, 1986.
- KULAKSIZ, H.; ARNOLD, R.; GOKE, B.; MARONDE, E.; MEYER, M.; FAHRENHOLZ, F.; FORSSMANN, W. G.; EISSELE, R. Expression and cell-specific localization of the cholecystokinin B/gastrin receptor in the human stomach. **Cell and Tissue Research**. 299(2): 289-298, 2000.
- KWOK, C. S.; ARTHUR, A. K.; ANIBUEZE, C. I.; SINGH, S.; CAVALLAZZI, R.; LOKE, Y. K. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta analysis. **The American Journal of Gastroenterology**.

- 107(7): 1011-1019, 2012.
- KSIADZYNA, D.; SZELAG, A.; PARADOWSKI, L. Overuse of proton pump inhibitors. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 125(4): 289-298, 2015.
- LAMBERT, J. R.; MIDOLO, P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 11(Suppl 1): 27-33, 1997.
- LEE, S.P. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate: diffusion barrier to hydrochloric acid. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 80(Suppl): 17-21, 1982.
- LEE, S.P. The mode of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 185: 1-6, 1991.
- LEROTIĆ, I.; BARŠIĆ, N.; STOJSAVLJEVIĆ, S.; DUVNJAK, M. Acid inhibition and the acid rebound effect. *Digestive Diseases*. 29(5): 482-486, 2011.
- LI X. Q.; ANDERSSON, T. B.; AHLSTRÖM, M.; WEIDOLF, L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metabolism and Disposition*. 32(8): 821-827, 2004.
- LUNDELL, L.; VIETH, M.; GIBSON, F.; NAGY, P.; KAHRILAS, P. J. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 42(6): 649-663, 2015.
- MASCLEE, G. M.; COLOMA, P. M.; KUIPERS, E. J. STURKENBOOM, M. C. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Gastroenterology*. 110(5): 749-759, 2015.
- MATON, P. N.; BURTON, M. E. Antiacids revised: A review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs*. 57(6): 855-870, 1999.

- McCARTHY, D. M. Sucralfate. *The New England Journal of Medicine*. 325(14): 1017-1025, 1991.
- MEHTA, A.; MEHTA, D.; LOGANATHAN, J.; PALADUGU, N.; BHALODKAR, N.C. Clopidogrel with proton pump inhibitors: safe or not? *Clinical Cardiology*. 34(9): 528-531, 2011.
- NAGASHIMA, R.; YOSHIDA, N. Sucralfate, a basic aluminum salt of sucrose sulfate. I. Behaviors in gastroduodenal pH. *Arzneimittelforschung*. 29(11): 1668-1676, 1979.
- NELIS, G. F.; VAN DE MEENE, J. G. Comparative effect of cimetidine and ranitidine on prolactin secretion. *Postgraduate Medical Journal*. 56(657): 478-480, 1980.
- NELIS, G. F.; VAN DE MEENE, J. G. The effect of oral cimetidine on the basal and stimulated values of prolactina, thyroid stimulating hormone, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. *Postgraduate Medical Journal*. 56(651): 26-29, 1980.
- PEDEN, N. R.; BOYD, E. J.; BROWNING, M. C.; SAUNDERS, J. H.; WORMSLEY, K. G. Effects of two histamine H₂-receptor blocking drugs on basal levels of gonadotrophins, prolactin, testosterone and estradiol-17 beta during treatment of duodenal ulcer in male patients. *Acta Endocrinologica (Copenh)*. 96(4): 564-568, 1981.
- PEDEN, N. R.; WORMSLEY, K. G. Effect of cimetidine on gonadal function in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 14(4): 565, 1982.
- PETERSON, W. L.; CIOCIOLA, A. A.; SYKES, D. L.; MCSORLEY, D. J.; WEBB, D. D. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* and reducing ulcer recurrence. RBC *H. pylori* Study Group. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 10(3): 251-261, 1996.
- PIPKIN, G. A.; MILLS, J. G.; KLER, L.; DIXON, J. S.; WOOD, J. R. The safety of ranitidine bismuth citrate in controlled clinical studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 5(6): 399-407, 1996.

- SCHENTAG, J. J.; CERRA, F. B.; CALLERI, G.; DEGLOPPER, E.; ROSE, J. Q.; BERNHARD, H. Pharmacokinetic and clinical studies in patients with cimetidine-associated mental confusion. **Lancet**. 1(8109): 177-181, 1979.
- SCHMITZ, F.; GOKE, M. N.; OTTE, J. M.; SCHRADER, H.; REIMANN, B.; KRUSE, M. L.; SIEGEL, E. G.; PETERS, J.; HERZIG, K. H., FOLSCH, U. R.; SCHMIDT, W. E. Cellular expression of CCK-A and CCK-B/gastrin receptors in human gastric mucosa. **Regulatory Peptides**. 102(2-3): 101-110, 2001.
- SCHUBERT M. L.; PEURA, D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterology**. 134(7): 1842-1860, 2008.
- SCHUBERT, M.L. Gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**. 26(6): 598-603, 2010.
- SHEEN, E.; TRIADAFILOPOULOS, G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. **Digestive Diseases and Sciences**. 56(4): 931-950, 2011.
- SHI, S.; KLOTZ U. Proton pump inhibitors: an uptade of their clinical use and pharmacokinetics. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 64(10): 935-951, 2008.
- SHIN, J. M.; KIM, N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**. 19(1): 25-35, 2013.
- SHIN, J. M., SACHA, G. Pharmacology of proton pump inhibitors. **Current Gastroenterology Reports**. 10(6): 528-534, 2008.
- SHIN, J. M.; MUNSON, K.; VAGIN, O.; SACHS, G. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. **Pflügers Archiv**. 457(3): 609-622, 2009.
- SLOMIANY, B. L.; KASINATHAN, C.; SLOMIANY, A. Lipolytic activity of *Campylobacter pylori*: effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). **American Journal of Gastroenterology**. 84(10): 1273-1277, 1989.
- SOLL, A. H.; WOLLIN, A. Histamine and cyclic AMP in isolated canine parietal cells. **American Journal of Physiology**. 237(5): E444-450, 1979.

- SOMOGYI, A.; GUGLER, R. Clinical pharmacokinetics of cimetidine. **Clinical Pharmacokinetics**. 8(6): 463-495, 1983.
- SOX, T. E.; OLSON, C. A. Binding and killing of bacteria by bismuth subsalicylate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 33(12), 1989.
- STABLES, R.; CAMPBELL, C. J.; CLAYTON, N. M.; CLITHEROW, J. W.; GRINHAM, C. J.; MCCOLM, A. A.; MCLAREN, A.; TREVETHICK, M. A. Gastric anti-secretory, mucosal protective, anti-pepsin and anti-Helicobacter properties of ranitidine bismuth citrate. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. 7(3): 237-246, 1993.
- STEDMAN, C. A. M.; BARCLAY, M. L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. 14(8): 963-978, 2000.
- SZABO, S. Gastric cytoprotection is still relevant. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. 29(Suppl. 4): 124-132, 2014.
- TANAKA, S.; GUTH, P. H.; PAULSEN, G.; KAUNITZ, J. D. Gastroprotective effect of ranitidine bismuth citrate is associated with increased mucus bismuth concentration in rats. **Gut**. 39(2): 164-171, 1996.
- TAKEUCHI, K.; KOYAMA, M.; HAYASHI, S.; AIHARA, E. Prostaglandin EP receptor subtypes involved in regulating HCO₃(-)- secretion from gastroduodenal mucosa. **Current Pharmaceutical Design**. 16(10): 1241-1251, 2010.
- TARI, A.; KAMIYASU, T.; YONEI, Y.; HAMADA, M.; SUMII, M.; SUMII, K.; KAJIYAMA, G.; DIMALINE, R. Role of gastrin/CCK-B receptor in the regulation of gastric acid secretion in rat. **Digestive Diseases and Sciences**. 42(9): 1901-1907, 1997.
- TOMMERAS, K.; HAMMER, P.; SUNDLER, F.; BORCH, K.; MARDH, S.; CABERO, J. L. Immunolocalization of cholecystokinin-2 receptors in rat gastric mucosa. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. 37(9): 1017-1024, 2002.

- VAKILY, M.; ZHANG, W.; WU, J.; ATKINSON, S. N.; MULFORD, D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel dual delayed release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized clinical trials. **Current Medical Research and Opinion**. 25(3): 627-638, 2009.
- VUYYURU, L.; SCHUBERT, M. L.; HARRINGTON, L.; ARIMURA, A.; MAKHLOUF, G. M. Dual inhibitory pathways link antral somatostatin and histamine secretion in human, dog, and rat stomach. **Gastroenterology**. 109(5): 1566-1574, 1995.
- VUYYURU, L., HARRINGTON, L.; ARIMURA, A.; SCHUBERT, M. L. Reciprocal inhibitory paracrine pathways link histamine and somatostatin secretion in the fundus of the stomach. **American Journal of Physiology**. 273(1): G106-111, 1997.
- YU, E. W.; BAUER, S. R.; BAIN, P. A.; BAUER, D. C. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. **The American Journal of Medicine**. 124(6): 519-526, 2011.
- WEDEMEYER, R. S.; BLUME, H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. **Drug Safety**. 37(4): 201-211, 2014.

24

CAPÍTULO

VIAS INTEGRATIVAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO NO CONTROLE DO TRATO GASTROINTESTINAL

Izabela Martina Ramos Ribeiro
Vagner Roberto Antunes

24.1 ANATOMIA FUNCIONAL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A expressão “sistema nervoso autônomo” (SNA) foi proposta inicialmente no início do século 20 para descrever um sistema de nervos que regulam a função de todos os tecidos e órgãos inervados ao longo do corpo, o que compreende a inervação das glândulas, vísceras, vasos sanguíneos e alguns outros tecidos. Esta é sinônimo do termo “sistema nervoso vegetativo” que já se tornou obsoleta. Apesar desta denominação, hoje sabemos que o SNA, não é totalmente autônomo

e que suas funções são coordenadas pelas regiões superiores do sistema nervoso central (SNC).

O SNA é comumente dividido em três partes: sistema nervoso simpático, sistema nervoso parassimpático e sistema nervoso entérico, constituído pelos plexos intramurais em uma intrincada rede de neurônios que se situam na parede das vísceras e que participam do controle de várias funções dos órgãos ali localizados.

A divisão entre alças simpática e parassimpática do SNA foi baseada no arranjo neuroanatômico desde suas aferências que partem do sistema nervoso central até atingirem os tecidos-alvo e foi separada desta forma, obedecendo alguns critérios, tais como: i) a distribuição dos órgãos inervados; ii) os efeitos opostos a partir da estimulação dos nervos; iii) o desenvolvimento embrionário; e iv) os efeitos provocados por substâncias exógenas (ex: adrenalina, pilocarpina, atropina) nos órgãos efetores.

Os neurônios simpáticos e parassimpáticos que inervam os órgãos-alvo têm sua origem no SNC tanto no tronco cerebral quanto na medula espinal, enviando seus axônios para estruturas agrupadas de corpos celulares denominadas gânglios, sendo desta forma denominados “neurônios pré-ganglionares”. A partir dos gânglios, uma nova série de axônios se projeta em direção aos órgãos inervados, quando são então denominados “neurônios pós-ganglionares”. Há uma diferença estrutural entre as duas divisões do SNA, sendo que a alça simpática possui axônios pré-ganglionares curtos que terminam em gânglios localizados próximos à coluna vertebral e seus axônios pós-ganglionares são longos e se incorporam a nervos periféricos se estendendo por todo o organismo até chegarem aos órgãos-alvo. Por outro lado, a alça parassimpática caracteriza-se por apresentar axônios pré-ganglionares que emergem do SNC e fazem suas sinapses ganglionares próximo aos órgãos-alvo, desta forma, suas fibras pré-ganglionares são longas. Seus gânglios e plexos estão situados próximos aos órgãos-alvo ou até mesmo na parede das vísceras e portanto suas fibras pós ganglionares são curtas. Essas diferenças estruturais na organização espacial das fibras pré e pós ganglionares estão demonstradas na **Figura 24.1**.

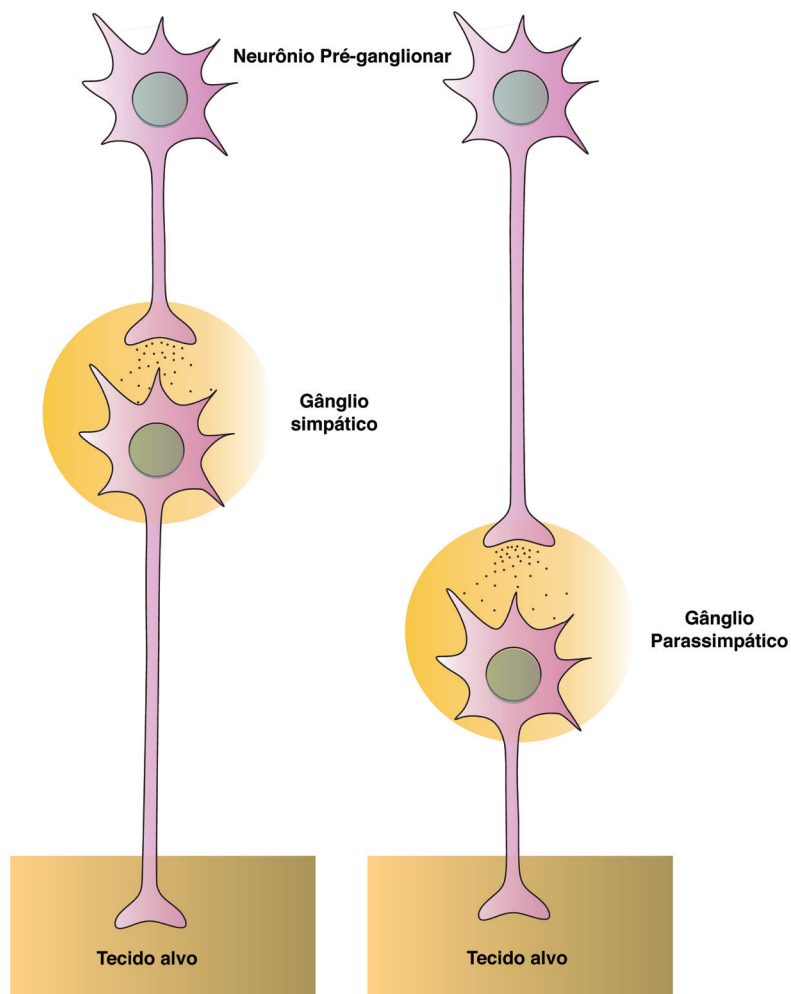


Figura 24.1 – Diferenças estruturais na organização espacial das fibras pré e pós-ganglionares do Sistema nervoso autônomo.

Essa organização estrutural do SNA (uma sinapse periférica entre o SNC e o órgão-alvo) permite que o axônio de um só neurônio pré-ganglionar estabeleça sinapses com inúmeros neurônios pós-ganglionares. Por sua vez, cada um destes neurônios se ramifica no território-alvo, resultando em uma ação funcional difusa.

A transmissão dos sinais a partir dos neurônios pré-ganglionares para os neurônios pós-ganglionares e destes para os órgão-alvo é feita por meio de sinap-

se química. Todos os neurônios pré-ganglionares (simpáticos e parassimpáticos) são colinérgicos e usam acetilcolina como neurotransmissor. Já a neurotransmissão pós-ganglionar não é exclusiva de um neurotransmissor, mas utiliza diversos co-transmissores como o polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP), óxido nítrico (NO), noradrenalina (NA) etc.

As ações das alças simpática e parassimpática do SNA, são geralmente rápidas e antagônicas e, por esse motivo, não é incomum encontrar referências às funções da alça simpática como “funções de luta e fuga” do inglês *fight or flight*, enquanto se referem às funções parassimpáticas como *rest and digest*, ou seja, “repouso e digestão”. Essas descrições se referem principalmente ao fato de que há um reconhecido envolvimento da alça simpática na homeostasia das situações de emergência, enquanto descreve a atuação parassimpática nas funções de homeostasia no repouso fisiológico, em particular as funções digestivas. Contudo, embora tenha sido amplamente aceita por um longo período, essa generalização da atividade do SNA não é mais aceita, pois inúmeros estudos demonstram que a alça simpática também participa da “homeostasia de repouso”, enquanto a atividade parassimpática é muito importante em diversas situações de “emergência”. Mais importante ainda destacar que as duas alças do SNA interagem continuamente na regulação das funções do organismo de maneira controlada e direcionada.

Neste capítulo uma ênfase será concedida ao controle central das funções gastrointestinais. Os neurônios que se originam centralmente projetando-se para o trato gastrointestinal são responsáveis pela manutenção das funções de digestão e absorção dos nutrientes provindos dos alimentos ingeridos, secreção, motilidade intestinal e defecação, mecanismos de defesa e perfusão vascular.

A inervação autonômica das vísceras digestivas é complexa. Um grande número de neurônios pode ser encontrado de maneira dispersa ou reunida em plexos ou gânglios onde coexistem vários tipos de neurônios, diversos neurotransmissores e receptores distintos, o que caracteriza uma difusa e importante ação funcional na motilidade digestiva e vascular. Foi exatamente o aprofundamento dos estudos nessa complexidade e variedade morfofuncional que levou os fisiologistas a propor uma terceira divisão do SNA: a divisão **gastroentérica** sendo esta, uma divisão controlada tanto pela alça simpática, quanto pela parassimpática do SNA.

As pesquisas acerca desta nova divisão do SNA levou os cientistas a verificarem uma extensa rede de neurônios localizados na parede das vísceras dividindo-se em dois plexos distintos porém, interconectados: o plexo **mioentérico** (localizado entre as camadas circular e longitudinal de músculo liso) e relacionado com a produção dos movimentos peristálticos e o plexo **submucoso** (localizado entre a camada circular de músculo liso e a camada mucosa), relacionado com a secreção glandular.

Nessa rede de neurônios além dos neurônios eferentes que controlam a musculatura lisa, as glândulas produtoras de muco e o diâmetro dos vasos

sanguíneos locais, foi descrita uma outra rede de neurônios sensoriais (aférentes) responsáveis por gerar informações acerca da tensão da parede das vísceras, bem como neurônios capazes de processar informações químicas provenientes das vísceras. Esses neurônios são responsáveis pelo fornecimento de importantes informações químicas e mecânicas acerca dos estados dos órgãos viscerais a centros superiores localizados no SNC. Nesses centros, as informações são processadas e respostas reflexas são geradas a fim de corrigir ou atuar na manutenção de importantes funções viscerais. A transmissão da informação sensorial dos órgãos viscerais até o SNC, bem como as respostas eferentes geradas nos centros superiores a fim de controlar as funções viscerais serão tratadas a seguir.

24.2 TRANSMISSÃO DA INFORMAÇÃO SENSORIAL – DO ÓRGÃO AO CÉREBRO

O SNA dispõe de dois modos diferentes de controle das funções do organismo, um “modo reflexo”, que envolve o recebimento de informações provenientes dos órgão ou sistema e a programação e execução de uma resposta apropriada. Desta forma, os reflexos podem ser apenas locais, ou seja, situados nas próprias vísceras ou exigir uma ação central, envolvendo desta forma transmissão neuronal e circuitos do SNC. Outra forma de controle utilizada pelo SNA para manutenção das funções vitais é o denominado “modo comando” que envolve a ativação do SNA por meio de regiões corticais ou subcorticais do SNC. De qualquer forma, tanto respostas reflexas em sua maioria, quanto as respostas de comando tem origem em regiões centrais, as quais se projetam através uma série de poucas ou várias interconexões (dependendo da sua natureza simpática ou parassimpática) até os órgãos-alvo.

A inervação aferente do trato gastrointestinal envolve os nervos vago e esplâncnicos e utilizam diversos tipos de transduções especializadas de sinais mecânicos e químicos provenientes dos órgãos ali localizados até o SNC, onde as informações são processadas e uma resposta efetora é então gerada, caracterizando uma alça reflexa importante na manutenção das funções gastrointestinais.

A transmissão da informação proveniente do trato gastrointestinal pode ascender até o SNC tanto pela alça parassimpática (neurotransmissão vagal) quanto pela via simpática (neurotransmissão simpática) dependendo, dessa forma, da origem e do tipo de estímulo percebido.

24.2.1 NEUROTRANSMISSÃO VAGAL

Aproximadamente 85% das fibras nervosas do nervo vago (décimo par dos nervos cranianos) são aferente e na sua maioria não mielinizadas. Esses aferentes

monitoram eventos mecânicos e químicos relacionados com o trato gastrointestinal. Os aferentes vagais exibem especificidade quanto aos estímulos que os afetam, podendo esses ser estímulos mecânicos (distensão, contração, cisalhamento) ou químicos (mudanças na composição dos gases, estímulos osmóticos, mudanças na concentração de glicose, prótons, íons, proteínas etc).

Os aferentes vagais ascendem as informações provindas das vísceras até um importante núcleo sensitivo visceral localizado no bulbo chamado de Núcleo do Trato Solitário (NTS). O NTS é responsável por uma importante função integrativa dos sinais provindo das vísceras. A partir deste núcleo, uma série de interneurônios se projetam para importantes núcleos na medula espinal, tronco cerebral, hipotálamo e prosencéfalo, também recebendo *inputs* sinápticos de todas essas áreas.

24.2.2 NEUROTRANSMISSÃO SIMPÁTICA

Os receptores sensoriais simpáticos estão situados na camada serosa, nos menestréis, na parede de alguns órgãos e na mucosa gastrointestinal. A maior parte desses aferentes sensoriais parece ser mecanorreceptora e reagem contra distensão e contração dos órgãos, enquanto alguns também reagem a estímulos químicos que ocorrem, por exemplo, durante processos inflamatórios ou isquêmicos de alguns órgãos. Esses são denominados “aferentes polimodais” por não sinalizarem eventos específicos. A atividade desses aferentes pode estar relacionada com nocicepção e desconforto.

As informações provindas dos aferentes simpáticos localizados nas vísceras ascendem através da medula espinal em direção aos núcleos de controle autonômico localizados no cérebro e são, desta forma, denominados *aferentes espinais* ou *aferentes simpáticos*. Ambos termos identificam o início de uma via reflexa que resultará controle autônomo para a região em foco.

Os aferentes espinais viscerais se conectam com neurônios de segunda ordem na substância cinzenta da medula espinal e se projetam para centros supraespinais localizados no tronco cerebral (bulbo rostral ventrolateral, bulbo ventromedial, núcleo caudal da Rafe, região A5 da ponte), hipotálamo (núcleo paraventricular do hipotálamo e hipotálamo lateral) e tálamo.

24.3 TRANSMISSÃO DA RESPOSTA EFERENTE – DO CÉREBRO AO ÓRGÃO

24.3.1 NEUROTRANSMISSÃO VAGAL

Os neurônios pré-motores parassimpáticos que se projetam para neurônios pré-ganglionares, tem sua origem em um núcleo bulbar denominado de núcleo motor dorsal do vago (DMV- da sigla em inglês *dorsal motor of the vagus*). A partir do DMV a resposta efetora é processada ao nível do gânglio localizado próxi-

mo ao órgão-alvo e neste a informação é então recebida e a resposta processada. A **Figura 24.2** resume a neurotransmissão vagal provinda de áreas superiores do SNC e suas sinapses daí até o órgão-alvo.

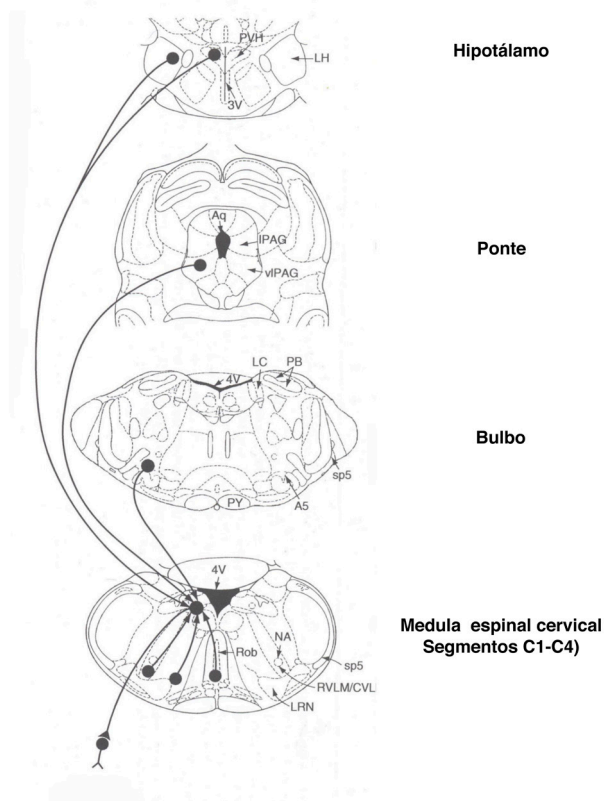


Figura 24.2 – Neurônios pré-motores de neuronios pré-ganglionares parassimpáticos que se projetam para vias aéreas e pâncreas. Núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH); Hipotálamo lateral (LH); Terceiro ventrículo (3V) Substância cinzenta periaquedutal (IPAG); Aqueduto cerebral (Aq); Locus Ceruleus (LC); Parabraquial (PB); Área A5 (A5); Trato piramidal (PY); Quarto ventrículo (4V); Núcleo obscuro (Rob); Bulbo rostral ventro medial (RVLM); Bulbo caudal ventro lateral (CVL); Neurônios noradrenérgicos (NA). Imagem publicada no livro “The Integrative Action of the Autonomic Nervous System- Neurobiology of Homeostasis” de autoria de Wilfrid Jänig. Editora Cambridge, 2006, atualizada para esta publicação.

24.3.2 NEUROTRANSMISSÃO SIMPÁTICA

Os neurônios pré-motores simpáticos estão em diversos núcleos pontinos (núcleo parabraquial, Kölliker-fuse, Barrington), substância cinzenta periaquedutal, núcleos hipotalâmicos e do telencéfalo (núcleo preóptico, complexo amigdalóide, ínsula, córtex infralímbico e córtex propício medial). Destes núcleos, diversos neurônios se projetam para a coluna intermediolateral da medula espinal do 5º

ao 9º nível torácico adentrando o gânglio celíaco. A inervação simpática do trato gastrointestinal superior é feita via nervos esplâncnicos. A **Figura 24.3**, resume a neurotransmissão simpática provinda de áreas superiores do SNC e suas sinapses até o órgão-alvo.

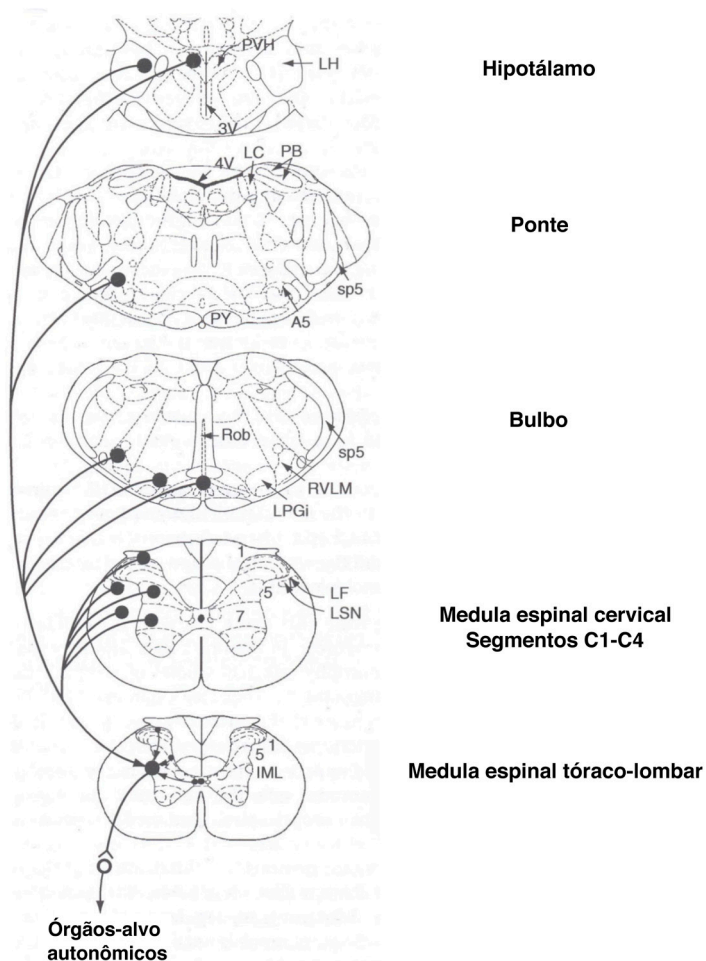


Figura 24.3 – Neurônios pré-motores no tronco cerebral e hipotálamo, interneurônios e neuronios proprioespinais se projetando para neuronios pré-ganglionares simpáticos. Bulbo rostral centro medial (RVLM); Área A5; Hipotálamo Lateral (LH); Núcleo paraventricular do hipotálamos (PVH); Funiculo lateral (LF); Núcleos espano-laterais (LSN); Segmentos cervicais (c1 a c4); Olivas inferiores (IO); Trato piramidal (PY); Trato trigeminal piramidal (sp5); Terceiro ventrículo (3V); Quarto ventrículo (4V); Coluna intermédio-lateral (IML); Locul Ceruleus (LC); Núcleo parabraquial (PB). Imagem publicada no livro "The Integrative Action of the Autonomic Nervous System- Neurobiology of Homeostasis" de autoria de Wilfrid Jänig. Editora Cambridge, 2006, atualizada para esta publicação.

É importante salientar o fato de que a maioria dos órgãos e tecidos é inervada tanto pela divisão simpática quanto pela parassimpática do SNA. Neste caso, os neurônios pós-ganglionares de ambas as alças podem interagir para modular um efeito final. Essa interação pode ser feita de modo antagônico (mais comum) ou sinérgico.

A forma antagônica da ação do SNA é a mais conhecida. Nesta estratégia, a ativação simpática, por exemplo, causa no órgão um efeito oposto à ativação parassimpática. Um exemplo claro é a ação do SNA no controle da glicemia. Um aumento da atividade dos neurônios pré-motores parassimpáticos localizados no DMV, promove um aumento dos disparos do nervo vago para o fígado, o que culmina com uma queda na produção hepática de glicose. Já a ativação da alça simpática promove efeito oposto, aumentando a concentração de glicose provinda do fígado, tanto por uma ação direta neste órgão quanto por ações conjuntas de hormônios contrarreguladores da glicemia em órgãos como pâncreas e adrenal.

A forma sinérgica de ação do SNA, por outro lado é mais rara. Neste caso, tanto a ativação simpática quanto a parassimpática promovem efeitos similares. Um exemplo clássico é a inervação das glândulas salivares onde ambas respostas culminam com o aumento na secreção de saliva.

No entanto, alguns territórios possuem uma inervação exclusiva simpática, como é o caso dos vasos sanguíneos. Neste caso, a atividade simpática é responsável pela manutenção de um tônus vasomotor basal e as variações desse tônus responsáveis pela vasodilatação e vasoconstrição exclusivamente são feitas pelo aumento ou pela diminuição do tônus simpático.

O **Quadro 24.1** mostra as ações das ativações simpática e parassimpática, bem como o mecanismo de ação do sistema nervoso autônomo em cada um dos órgãos viscerais.

Quadro 24.1 – Efeitos da ativação simpáticas ou parassimpáticas nos órgãos-alvo.

Órgão ou Tecido	Ativação Simpática	Ativação Parassimpática	Mecanismo
Bexiga	Enchimento (relaxamento da musculatura lisa e contração do esfíncter interno)	Esvaziamento (contração da musculatura lisa e relaxamento do esfíncter interno)	Antagonista
Esfínteres digestivos	Fechamento (contração da musculatura lisa)	Abertura (relaxamento da musculatura lisa)	Antagonista
Fígado	Aumento de liberação de glicose	Armazenamento de glicogênio	Antagonista
Glândulas digestivas	Diminuição da secreção	Aumento da secreção	Antagonista
Glândulas lacrimais	Lacrimejamento (vasodilatação e secreção)	Diminuição do lacrimejamento (vasoconstrição)	Antagonista
Glândulas salivares	Salivação viscosa	Salivação fluída	Sinergista
Pâncreas endócrino	Redução da secreção de insulina	Aumento da secreção de insulina	Antagonista
Trato gastrointestinal	Diminuição do peristaltismo (relaxamento da musculatura lisa)	Ativação do peristaltismo (contração da musculatura lisa)	Antagonista

Modificada de: Lent, R. *Cem bilhões de Neurônios*, 1ª edição, Editora Atheneu, 2001

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TEFF, K. L. Visceral Nerves: Vagal and sympathetic innervation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 32(5): 2008.
2. BUHMANN, H.; ROUX, C. W.; BUETER, M. The gut-brain axis in obesity. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 28, 2014.
3. KIRKUP, A. J.; BRUNSDEN, A. M.; GRUNDY, D. Receptors and Transmission in the Brain-Gut Axis: Potention for Novel Therapies. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 280, 2001.

4. GRUNDY, D. Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent. *Gut*. 51(suppl I), 2002.
5. RAYBOULD. Visceral perception: sensory transduction in visceral afferents and nutrients. *Gut*. 51(suppl I), 2002.
6. LLEWELLYN-SMITH; VERBENE, A. J. M. **Central Regulation of Autonomic Functions**. 2 ed. Oxford: Oxford University Press, 2011.
7. WILFRID, J. **The Integrative Action of the Autonomic Nervous System - Neurobiology of Homeostasis**. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
8. LENT, R. **Cem bilhões de Neurônios**. São Paulo, Editora Atheneu, 2001.

25

CAPÍTULO

PROCESSOS INFLAMATÓRIOS DO SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO

Antonio Alfredo Rodrigues e Silva
Hellíada Vasconcelos Chaves
Mirna Marques Bezerra
Vilma de Lima

O sistema estomatognático é constituído pela musculatura, articulações temporomandibulares (ATM), tecidos mucosos, dentes, periodonto, língua, glândulas salivares, nervos e vasos sanguíneos. Esses componentes, em conjunto, desempenham importantes funções para a sobrevivência, como mastigação, deglutição, respiração e para as relações sociais dos indivíduos, como fala e expressão facial. O comprometimento de alguma dessas estruturas determinará problemas funcionais e prejudicará sobremaneira a qualidade de vida dos acometidos. Destarte, a compreensão da fisiopatologia dos fenômenos inflamatórios que formam a base destas doenças permitirá a identificação de seus diagnósticos diferenciais contri-

buindo para instituição de medidas terapêuticas eficazes que possam alterar o curso evolutivo desses agravos ao sistema estomatognático.

Neste aspecto, este capítulo expressa uma revisão atualizada da literatura, abordando características clínicas, histológicas, estratégias terapêuticas, assim como prováveis fatores etiológicos dos principais processos inflamatórios que afetam o sistema estomatognático.

25.1 LESÕES ULCEROSAS E EROSIVAS ORAIS

As lesões ulcerativas e erosivas da mucosa oral representam um importante capítulo de doenças orais, visto que muitas podem denotar uma porta para a disseminação de infecções secundárias e, assim, aumentando-se a gravidade das doenças. As úlceras ou erosões podem-se constituir como manifestações primárias, como também apresentar-se como manifestações secundárias a vesículas e bolhas.

Uma úlcera na mucosa é uma solução de continuidade no epitélio que resulta na exposição do tecido conjuntivo subjacente para o meio externo. A erosão consiste em uma depressão superficial que resulta da perda de poucas camadas de células epiteliais, e o tecido conjuntivo não fica exposto ao meio externo.

As úlceras orais e algumas erosivas são sintomáticas, o que pode ser um fator positivo para se induzir o paciente a buscar atendimento precocemente. Entretanto, muitas vezes, as lesões se apresentam de difícil diagnóstico. Neste caso, os achados clínicos normalmente são corroborados pelos achados histológicos. Isso porque muitas vezes as úlceras são parecidas, embora os fatores etiológicos sejam distintos entre si. Algumas úlceras podem sofrer transformação maligna ou apresentar características de malignidade à primeira vista.

A classificação baseada na etiologia das úlceras e erosões orais parece ser amplamente aceita. Assim, resumidamente, as úlceras/erosões são observadas em variadas situações ou condições clínicas: traumática, infecciosa, neoplásica, nutricional/hematológica, imunológica e causas incertas/desconhecidas.

25.1.1 ÚLCERAS OU EROSÕES TRAUMÁTICAS

Estas úlceras podem ser causadas por trauma físico, mecânico, térmico, químico ou por radiação. As três primeiras correspondem às lesões de tecidos moles orais mais comumente observadas. Localizam-se preferencialmente em bordas de língua e mucosa jugal ou labial. Quando removida a causa, tendem a cicatrizar dentro de sete a dez dias. No entanto, as de aparecimento crônico devem ser

monitoradas para o risco de malignização. As lesões via radiação ocorrem em indivíduos expostos a altas doses de radiação para o tratamento de doenças malignas da cabeça e pescoço. Tais lesões, por isso, podem ser objeto de complicações quando em pacientes imunodeprimidos, pois estas cursam como uma porta de entrada para infecções sistêmicas nesses pacientes.

25.1.2 ÚLCERAS DECORRENTES DE INFECÇÕES

As infecções podem ser **bacterianas**, **virais** ou **fúngicas**. As manifestações orais bacterianas podem ser causadas por sífilis, tuberculose, gonorreia e cancro. Podem-se incluir além de úlceras, abscessos periodontais ou periapicais, e a gengivite ulcerativa necrosante (GUN).

Além dessas lesões, as causadas por vírus são igualmente importantes. Dentre essas, incluem-se as infecções dos **Vírus Herpes Simples** e **Zoster**, com dor e odor intensos; infecções pelo **Vírus Coxsackie**, que podem cursar com pequenas úlceras orais, lesões nas palmas das mãos e planta dos pés, além da forma Herpangina, dependente do tipo de Vírus Coxsackie. Outras formas incluem as ulcerações por infecção pelo **Vírus Epstein-Barr**, e as ulcerações e erosões nas infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Nas infecções pelo Vírus Epstein-Barr, as características orais incluem petéquias no palato e ocasionalmente as úlceras e erosões orais. As manifestações orais na presença de HIV podem incluir candidoses, leucoplasia pilosa, gengivite, GUN, periodontites, ulcerações orais, xerostomia, tumefação das glândulas salivares, e infecções secundárias tais como Herpes Simples ou Zoster, Papiloma Humano e Condiloma Acuminado. Ainda, os pacientes podem ser acometidos por Sarcoma de Kaposi e linfomas.

Além das infecções bacterianas e virais, as fúngicas podem cursar com ulcerações e/ou erosões orais. As micoses superficiais causadas por candidose geralmente resultam em soluções de continuidade da mucosa oral, onde em pacientes imunocomprometidos essa condição pode ser potencialmente grave. As micoses profundas, como a histoplasmose, (para) coccidioidomicose, blastomicose e outras infecções fúngicas sistêmicas, podem também provocar lesões ulcerativas orais.

Ainda, tem-se a Leishmaniose cutâneo-mucosa, causada pelo protozoário flagelado *Leishmania braziliensis*. A lesão primária ou de inoculação geralmente acomete pele, orelhas e face. Mas tardiamente as lesões por esse protozoário podem afetar a pele, as mucosas, ou ambas, com predileção inicialmente das mucosas nasais, mas com associação às mucosas orais. Raramente se apresentam isoladamente. Na cavidade oral, a lesão mais frequente ocorre no palato, podendo se estender para a orofaringe.

25.1.3 ULCERAÇÕES POR ALTERAÇÕES NEOPLÁSICAS

As úlceras malignas orais são fatais se não forem detectadas e tratadas no início de seu aparecimento e desenvolvimento. Por isso, como regra geral, lesões que persistam por mais de duas a três semanas na cavidade oral devem ser biopsiadas, especialmente porque várias lesões malignas são assintomáticas e, muitas vezes, de difícil percepção pessoal e/ou profissional. Logo, exames completos devem ser enviados nas seguintes regiões: assoalho da boca, bordas e dorso da língua, regiões posteriores da boca, inclusive garganta, sendo que as bordas laterais da língua e mucosa jugal são os locais mais comuns, muito embora qualquer região possa ser acometida por neoplasias. Clinicamente, o aspecto de endurecimento ou espessamento, e fixação a estruturas subjacentes, são relevantes no caso de suspeitar de se tratar de lesões malignas, em associação ainda, ao aspecto já mencionado de indolor. Sendo tais lesões persistentes, somadas às características de base acinzentada ou bordas indistintas, devem ser consideradas potencialmente malignas. As úlceras malignas, portanto, incluem **carcinoma** de células escamosas, carcinoma intraepitelial e adenocarcinoma do palato com aspecto ulcerado.

25.1.4 ULCERAÇÕES ORAIS POR ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS/HEMATOLÓGICAS

Muitas causas de lesões orais podem estar relacionadas às alterações nutricionais e/ou hematológicas, tais como lesões por deficiência nutricional de **ferro**, **ácido fólico** ou **vitamina B₁₂**. Além dessas lesões, incluem-se as leucemias, as lesões por **defeitos medulares**, determinando pancitopenia e neutropenia, e tumores de plasmócitos. Nas deficiências nutricionais podem ocorrer ulcerações orais, embora os sinais de boca seca e queilite angular sejam os predominantes. Em **leucemias**, as ulcerações podem ser observadas algumas vezes, no entanto, não são os aspectos predominantes, e sim as gengivites e sangramentos generalizados, sendo que, nos casos avançados de leucemias, podem surgir a GUN como secundária à doença. As **leucopenias**, por sua vez, podem surgir como resultado de doenças hematológicas, leucemia, mas também em resposta a tratamento medicamentoso. Assim, a **agranulocitose** observada é a principal forma de leucopenia e suas manifestações orais são, em geral, caracterizadas por ulceração oral e consequente aumento de susceptibilidade a infecções.

25.1.5 ULCERAÇÕES ORAIS POR QUIMIOTERAPIA OU MUCOSITE ORAL

Estas lesões ulcerativas surgem como consequência dos efeitos citotóxicos inespecíficos dos **agentes quimioterápicos** sobre as mitoses de células de rápida divisão celular, nas camadas basais do epitélio oral. Tem sido descrita uma hipótese complexa para o mecanismo pelo qual se desenvolve a **mucosite oral**, a qual é apoiada em três observações: a) a cinética do desenvolvimento de mucosite oral corresponde ao mesmo período de proliferação celular do epitélio oral. As úlceras surgem aproximadamente uma semana após a administração dos fármacos e cicatrizam por volta dos 14 dias; b) fatores que alteram a taxa basal de proliferação celular também modificam a susceptibilidade dos tecidos aos efeitos das drogas antineoplásicas; c) os epitélios que apresentam baixa taxa de proliferação celular, tais como os da pele, são poupados dos efeitos tóxicos dessas drogas. A toxicidade direta da mucosa decorrente da quimioterapia constitui a principal causa de mucosite. No entanto, sua forma observada clinicamente pode ser modificada por diversos fatores, como o traumatismo ou irritações física e química da mucosa, infecções e disfunção das glândulas salivares, bem como condições imunes específicas, como pênfigo ou imunodeficiência de imunoglobulina A (IgA). Tal **citotoxicidade** compromete a mucosa oral e impede o reparo de lesões causadas, inclusive, por funções fisiológicas. Nesse sentido, a êmese pode induzir o aparecimento de lesões em virtude da exposição da mucosa ao suco gástrico ácido. Adicionalmente, restaurações dentárias defeituosas, dentes fraturados ou próteses dentárias mal adaptadas podem, também, contribuir para a exacerbação de tais lesões. Tem sido demonstrado que existe uma intensa correlação entre higiene oral deficiente e mucosite. Pacientes que tiveram seus problemas dentários e periodontais resolvidos e que praticaram ótima higiene oral apresentaram uma redução significativa de complicações orais associadas à quimioterapia do câncer. As superfícies mucosas da cavidade oral possuem diferentes taxas de renovação celular, que variam de quatro a cinco dias para a mucosa bucal e labial não queratinizada, e até 14 dias para o palato duro ortoqueratinizado. Quanto mais rápida a taxa de divisão celular das células epiteliais progenitoras, maior a susceptibilidade à lesão por quimioterapia. Do ponto de vista histológico, a lesão da mucosa caracteriza-se pela atrofia desta presença de infiltrado de células inflamatórias, degradação de colágeno e edema. Clinicamente, estas alterações são inicialmente evidentes na forma de rubor da mucosa. Se o estímulo adverso persistir, poderá ocorrer ulceração na forma de lesões isoladas, podendo evoluir para úlceras confluentes. Em geral, as alterações iniciais da mucosite oral tornam-se evidentes dentro de três a seis dias após o início da quimioterapia. A lesão atinge seu auge dentro de 7 a 11 dias após

a última dose, e, a seguir, observa-se a cicatrização da mucosa no prazo de uma a três semanas.

25.1.6 ÚLCERAS ORAIS POR ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS

As doenças gastrointestinais relevantes a serem consideradas nesse grupo incluem a **colite ulcerativa**, **doença de crohn** e **doença celíaca**. Todas essas doenças são conhecidas por provocarem úlceras orais que vem em conjunto com sinais/sintomas intestinais como diarréia e sangue nas fezes.

25.1.7 ÚLCERAS OU EROSÕES POR INJÚRIA IMUNOLÓGICA

As úlceras orais resultantes de injúria imunológica são de natureza vesículo-bolhosa que quando rompidas produzem inicialmente erosões, podendo progredir para lesões ulcerativas. Este grupo é composto basicamente pelas seguintes doenças: **pênfigo vulgar**, **penfigóide das membranas mucosas**, **líquen plano** e **eritema multiforme**.

O Pênfigo vulgar representa um grupo de doenças ulcerosas, erosivas e bolhosas mucocutâneas autoimunes raras, que apresentam risco de vida. A região atingida é a união intercelular epitelial mantida por desmossomos. Há, então, indícios de uma interação do autoanticorpos com as proteínas desmossomiais, acarretando no afastamento entre as células no tecido de revestimento afetado. A esse fenômeno se dá o nome de acantólise. As manifestações bucais são consideradas como as primeiras a aparecerem e as últimas a desaparecerem. Elas se caracterizam por bolhas de diâmetros e tamanhos variáveis, dotam de conteúdo seroso claro, sanguinolento ou purulento. Ao se romperem, dão lugar a lesões ulcerativas, de superfícies irregulares e de fundo ruborizado. Estas são lesões doloridas, recobertas por pseudomembranas e circundadas por um eritema difuso. No estudo histopatológico, verificam-se as células grandes, com núcleos arredondados, hipercromáticos e perda da relação de tamanho entre núcleo e citoplasma, apresentando um núcleo com tamanho aumentado e um citoplasma claro. Essas são as células de Tsanck, de caráter patognomônico em pênfigo vulgar. Outra peculiaridade é o separamento intraepitelial e logo acima da membrana basal, comprovando que houve uma destruição de desmossomos responsáveis pela comunicação intercelular. Muitas vezes, ocorre uma descamação do epitélio, deixando a camada basal descoberta. Além dessas características, relatam-se células inflamatórias. Entretanto, alguns autores afirmam que ao contrário das outras doenças vesículo-bolhosas, o pênfigo se mostra com poucos exemplares inflamatórios no líquido bolhoso ao exame histopatológico. Porém, esse dado pode ser modifica-

do em casos de infecções secundárias. Ressalta-se, também, a possibilidade de as lesões orais do pênfigo vulgar estarem associadas a outras infecções causadas por diferentes agentes, tal como o vírus herpes simples.

Já o penfigóide das membranas mucosas apresenta, inicialmente, lesões vesículo-bolhosas/erosivas que podem lembrar o líquen plano, mas a análise histológica esclarece o diagnóstico. Suas lesões podem permanecer por semanas e resultar cicatriz.

O líquen plano é uma doença imunológica mucocutânea com ampla gama de manifestações clínicas, podendo acometer mucosas oral ou genital, pele, couro cabeludo e unhas. Devido ao grande número de casos relatados, parece evidente que as formas orais do líquen plano são as mais comuns, sendo normalmente conhecidas como líquen plano oral (LPO). Clinicamente, o LPO pode manifestar-se em três formas clínicas: reticular, eritematosa (atrofiado) ou erosivo (ulcerado). A forma reticular é caracterizada por estrias ou elevações filiformes esbranquiçadas formando as estrias de Wickham na mucosa oral. As lesões eritematosas e erosivas do LPO resultam em graus variados de desconforto. De forma geral, os aspectos clínicos do LPO são característicos e relevantes para fornecer o diagnóstico da doença e incluem pequenas lesões de mucosa, elevadas, brancas, rendilhadas, em pápulas ou placas, podendo assemelhar a leucoplasia. Estas lesões são normalmente múltiplas e quase sempre têm uma distribuição bilateral e simétrica. A mucosa oral, língua, especialmente seu dorso, gengiva, mucosa labial e lábio inferior geralmente são os locais mais afetados. Apesar desses achados, a biópsia é recomendada para confirmar o diagnóstico clínico, e particularmente para se excluir displasias e malignidades. As características histopatológicas clássicas incluem: liquefação da camada basal, combinada com um intenso infiltrado linfocítico subepitelial, com eosinófilos na interface epitélio-tecido, chamados corpos de Civatte, além de ausência de cunes papilares, e camada espinhosa de espessura variada hiperplásica ou normalmente em forma de “serra-dente”, apresentando graus diferentes de orto ou paraqueratosis.

O eritema multiforme, este é uma alteração mucocutânea rara, e com etiologia desconhecida. Pode afetar a cavidade oral isoladamente, ou a pele e outras áreas mucosas do corpo. Quando as afecções se dão na cavidade oral, estas geralmente se caracterizam pelos lábios ficarem rachados, sangrentos e com formação de crostas. Com a evolução do quadro, as lesões se tornam difusas e se espalham para o interior da cavidade oral. O diagnóstico final é firmado a partir da história e achados clínicos e histopatológico. Ainda, a forma grave do eritema multiforme, no seu estágio bolhoso, é denominada **síndrome de Stevens-Johnson**. A erupção bolhosa inflamatória nesta síndrome, pode envolver não apenas a mucosa orofaríngea, mas também conjuntivas, pálpebras e mucosa genital.

Vale salientar, ainda, que várias pessoas podem apresentar algum tipo de ulceração, não necessariamente decorrente de um trauma específico, e, por isso, não apresentando ao clínico uma etiologia definida da úlcera. Nesse caso, tais lesões são ditas **úlceras aftosas recorrentes**, com fator imunológico predisponente. As **úlceras aftosas** podem apresentar diâmetro de até 1 cm e serem isoladas ou em número de até 10. Assim como as úlceras traumáticas, estas também cicatrizam dentro de 7 a 10 dias, sem deixar cicatriz. As **aftas maiores**, contudo, apresentam-se com diâmetro superior a 1 cm, geralmente únicas e com bordas irregulares, profundas e podem permanecer por semanas a meses na mucosa não queratinizada. Curam-se, mas deixam cicatriz. As **aftas herpetiformes** podem se apresentar em número bastante grande, chegando até 200, ocorrendo na mucosa não queratinizada, de forma recorrente, em pacientes saudáveis. Além das úlceras aftosas recorrentes, a **síndrome de Behçet** e o **lúpus eritematoso** são outras condições imunológicas nas quais o aparecimento de úlceras orais é comum, onde a história e os achados clínicos são importantes para a determinação do diagnóstico. Em relação ao lúpus eritematoso, existem dois tipos, o **discóide (LED)** e o **sistêmico (LES)**. Para o primeiro, as lesões devem ser distinguidas das lesões do líquen plano oral (LPO), e atentar-se para o fato de que pequenas lesões labiais do LED tentem a pré-malignização.

25.1.8 LESÕES COM CAUSAS INCERTAS OU DESCONHECIDAS

Esse grupo de condições inclui o **Granuloma Não Letal da Linha Média**, **Epidermólise Bolhosa** e **Sialometaplasia Necrosante**. Tais doenças são raras e todas se caracterizam, dentre outros achados não menos importantes, pelo aparecimento de úlceras necróticas, as quais podem surgir por perfurações de cartilagens no caso do Granuloma Não Letal de Linha Média, ou serem decorrentes de bolhas na Epidermólise Bolhosa, ou ainda como resultado de trauma no local da injeção de anestesia no palato, no caso de Sialometaplasias. Estas condições, se frequentemente repetidas, lembram as úlceras malignas.

25.2 INFLAMAÇÕES DAS GLÂNDULAS SALIVARES

25.2.1 QUEILITE GLANDULAR

A **queilite** (do grego *Keilos* = lábios) **glandular** é uma afecção rara, confundida clinicamente com a queilite actínica, caracterizada por um aumento das glân-

dulas mucosas e produção mucopurulenta através de ductos salivares dilatados. Desordem inflamatória rara, a afecção envolve as glândulas salivares menores e caracteriza-se pelo aumento de volume e ulceração focal labial. Lesões similares são ocasionalmente descritas em qualquer outra área da cavidade oral com a denominação alternativa de estomatite glandular. A queilite glandular pode indicar, muitas vezes, uma neoplasia, doenças imunossupressoras ou doenças inflamatórias relacionadas à deficiência na higiene oral.

A etiologia ainda é bastante controvertida, e, durante anos, vem sendo acrescentados variados agentes etiológicos: fatores genéticos (herança autossômica dominante), tabagismo, higiene oral deficiente, infecção bacteriana, distúrbios emocionais, respiração bucal, imunossupressão (portadores de HIV, pacientes transplantados).

O sítio mais comum de ocorrência é o lábio inferior, embora lábio superior e palato tenham sido descritos na literatura. A condição afeta geralmente homens adultos de meia idade e idosos, entretanto poucos casos mostram ocorrência em crianças e mulheres, além de ocorrência em indivíduos que apresentam lábio duplo.

A progressão da queilite glandular inicia com o ressecamento e formação de crostas nos lábios, com múltiplas lesões superficiais semelhantes à mucocèle. Quando infectadas, as lesões passam de um estágio superficial para um estágio supurativo profundo. Os indivíduos afetados apresentam-se com tumefação, eversão labial e redução da mobilidade do lábio inferior em consequência da hipertrofia e inflamação das glândulas. As aberturas dos ductos das glândulas salivares menores tornam-se inflamadas e dilatadas, apresentando-se como pontos vermelhos ou negros na mucosa labial. Uma secreção mucoviscosa pode ser expelida pelos ductos espontaneamente ou pela compressão do lábio.

Os achados histopatológicos não são específicos e incluem epitélio superficial escamoso estratificado queratinizado com áreas de degeneração, acantose irregular, infiltrado linfoplasmocitário profundo e sialodenite crônica. Em alguns casos, os ductos das glândulas salivares se estendem para a superfície. Metaplasia escamosa dos ductos salivares, atrofia acinar, áreas de fibrose, trajetos fistulosos e material mucopurulento podem ser observados

A queilite glandular apresenta-se em três formas, que correspondem a uma evolução lenta do quadro:

- queilite glandular simples (**doença de Puente e Acevedo**) - lábio irregularmente endurecido contendo pápulas puntiformes, evidenciando uma depressão central com fluido espesso e viscoso, às vezes de aspecto leitoso;
- queilite glandular supurativa superficial (**doença de Baelz-Unna**) - corresponde à evolução infecciosa da queilite simples, exibindo um aumento de volume e endurecimento labial com crostas e úlceras; e

- queilite glandular supurativa profunda (Queilite glandular apostematosa/**Doença de von Volkmann**) - infiltrado inflamatório intenso com formação de abscesso e trajeto ou múltiplos trajetos fistulosos intercomunicantes.

Em alguns casos, observam-se mudanças displásicas do epitélio de recobrimento da superfície, podendo estar associado ou ser um indicador para o carcinoma de células escamosas.

O diagnóstico diferencial da queilite glandular inclui granulomatose orofacial, mucocelos múltiplas e fibroses císticas. A queilite glandular pode surgir a partir da evolução de queilites actínicas ou pode ocorrer concomitantemente.

O tratamento, de acordo com o quadro clínico, varia da redução dos fatores predisponentes à utilização de bálsamos e protetores solares em pacientes expostos excessivamente ao sol. Nas lesões superficiais, tratamentos conservadores podem ser instituídos, como, por exemplo, a utilização de esteróides tópicos ou intralesionais, anti-histamínicos e antibióticos. A cultura do exsudato purulento drenado da lesão pode ser necessária para a escolha do antibiótico apropriado. Nos casos mais agressivos ou refratários à terapia conservadora, a intervenção cirúrgica – criocirurgia – pode ser necessária à correção da eversão labial e controle dos focos de infecção das glândulas salivares menores.

25.2.2 SIALADENITE

Sialadenites ou **sialoadenites** compreendem todos os processos inflamatórios que acometem as glândulas salivares. Caracteristicamente são acompanhadas de dor, aumento de volume e redução do fluxo salivar da glândula acometida. São encontradas mais frequentemente em idosos, entretanto, recém-nascidos e crianças prematuras podem ser acometidas. A incidência média desta doença varia de 0.01% a 0.02% de todas as internações hospitalares. A patogênese das sialoadenites envolve uma combinação de diversos fatores etiológicos que contribuem para a redução do fluxo salivar. Infecções retrógradas do parênquima glandular por microorganismos da cavidade oral, quadros repetidos de inflamação aguda, causando metaplasia do epitélio ductal e aumento do conteúdo de muco, estase e consequentes episódios de inflamação podem estar relacionados ao desenvolvimento da afecção. Má higiene oral, obstrução do ducto por sialolitíase, tumores ou corpo estranho são considerados fatores locais que podem levar ao desenvolvimento das sialoadenites. O quadro infeccioso pode estar restrito à glândula ou disseminar-se para os espaços fasciais cervicais.

O fator-chave para o desenvolvimento das sialadenites é a interrupção ou redução do fluxo normal de saliva, pois é a secreção contínua de saliva que previne obstruções e ajuda a remover os microorganismos do sistema ductal da glândula.

Obstruções ductais recidivantes ou persistentes (mais comumente devido à sialolitíase) podem levar a uma sialadenite crônica. Fatores sistêmicos também podem predispor o paciente a um quadro inflamatório das glândulas salivares, incluindo diabetes e alcoolismo, desordens autoimunes, como a síndrome de Sjögren, diminuição do fluxo salivar secundária a medicações (antidepressivos, anticolinérgicos e diuréticos) e desidratação pós-cirúrgica, podem aumentar as chances de aparecimento das sialadenites. A maioria dos pacientes com sialadenite se encontra debilitada ou desidratada. Em crianças, o aparecimento do quadro relaciona-se principalmente com desidratação, alergia e hereditariedade. Diminuição do fluxo salivar secundária a tratamento radioterápico da cabeça e do pescoço também pode predispor a glândula à infecção ascendente.

O quadro agudo é mais comum na glândula parótida, sendo bilateral em 10% a 25% dos casos. As manifestações clínicas mais comuns incluem eritema, edema, aumento de temperatura e enrijecimento da área glandular afetada, podendo estar acompanhados de febre. O envolvimento inflamatório do parênquima glandular e a subsequente estimulação dos nervos sensoriais próximos à cápsula da glândula respondem pela dor frequentemente associada. O exame intraoral mostra eritema na abertura do ducto salivar. Muito frequentemente, uma coleção purulenta pode ser drenada da glândula quando esta é palpada.

Edema unilateral ou bilateral acompanhado de inchaço da glândula pode persistir por dias ou meses. Durante este período, remissões e exacerbações podem se alternar de forma recorrente. Este estado clínico pode resultar na formação de abscessos na glândula afetada e febre/prostração podem acompanhar os quadros de exacerbação. Os sinais intraorais incluem edema e eritema da abertura do ducto e formação de placa purulenta. Embora o diagnóstico se baseie apenas na sintomatologia, achados imaginológicos podem ter utilidade, sendo a radiografia comum o método mais simples e de baixo custo, principalmente no diagnóstico da sialolitíase. No caso da avaliação do ducto submandibular, podem ser necessárias variações na técnica radiográfica oclusal inferior convencional. A sialografia é uma opção de exame para visualizar a anatomia do sistema ductal das glândulas salivares maiores, sendo observada uma dilatação do sistema acinar com sialectasias (dilatações ductais) em forma de “árvore com frutos”. Atualmente esta técnica está em desuso e seu alto custo associado à pequena disponibilidade para a realização são algumas desvantagens. A ultrassonografia tem sido utilizada para se avaliar conteúdos sólidos e císticos das glândulas salivares. As imagens ecográficas indicativas de sialoadenite mostram-se como pequenas nodularidades hipoeóicas, que correspondem com as sialectasias da sialografia. Na tomografia computadorizada observa-se a dilatação das paredes dos ductos principais das glândulas salivares. A glândula se apresenta com um aumento de

volume e áreas de pouco contraste, refletindo uma infiltração celular inflamatória. Cálculos salivares podem ser facilmente detectada com esta técnica, sendo o alto custo sua principal limitação para o emprego sistemático.

Para os casos que apresentam uma região de crescimento com consistência endurecida na área glandular, a história detalhada e os exames clínico e imagiológico do paciente são extremamente importantes para a exclusão de neoplasias. A biópsia por aspiração com agulha fina é de grande utilidade para o diagnóstico de neoplasias de cabeça e pescoço, especialmente para as glândulas salivares. Também se incluem no diagnóstico diferencial outras doenças como a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) que pode se apresentar como uma hipertrofia glandular bilateral, geralmente da glândula parótida, fibrose cística, *Diabetes Mellitus*, sarcoidose, **sialolitíase** e malnutrição.

Mais de 80% dos casos de sialadenites são causados por *Staphylococcus aureus*. Entretanto, a incidência de casos de sialoadenites causada por anaeróbios estritos tem aumentado. Anaeróbios estritos ou uma combinação de aeróbios e anaeróbios tem sido registrado. Os anaeróbios mais predominantes incluem bacilos Gram-negativos (como *Prevotella* e *Porphyromonas* spp.), *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus* spp. (incluindo *S. pneumoniae*) e bacilos Gram-positivos (incluindo *Escherichia coli*). Bactérias Gram-negativas são mais freqüentes em pacientes hospitalizados. Microorganismos menos freqüentemente encontrados incluem *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Treponema pallidum* e *Eikenella corrodens*.

As modalidades de tratamento incluem intervenções tanto clínicas quanto cirúrgicas. Entretanto, a chave para o tratamento das sialadenites está no correto diagnóstico da condição patológica associada e a reidratação. A terapia inicial deve incluir ingestão de líquidos, acompanhamento nutricional, termoterapia, massagem da área afetada, uso de sialogogos (substâncias que estimulam o fluxo salivar), higiene oral adequada e antibioticoterapia. Como sialogogo, sugere-se o uso de suco limão três vezes ao dia com o intuito de estimular o fluxo salivar. Antibióticos do grupo das penicilinas constituem o medicamento de primeira escolha para o tratamento das sialadenites infecciosas, embora a terapia antibiótica possa ser individualizada para um microorganismo específico quando a cultura e testes de sensibilidade forem disponíveis. Para os casos crônicos, geralmente recorrentes, a politerapia antibiótica com espectro de ação contra aeróbios e anaeróbios deve ser considerada.

A drenagem cirúrgica da glândula está indicada quando o tratamento clínico não obtiver sucesso, conforme o **Quadro 25.1**. Anormalidades glandulares como cálculos, obstruções de muco ou contrações benignas podem requerer cirurgia para se evitar o desenvolvimento de uma futura sialoadenite crônica recorrente.

Quadro 25.1 – Condições que indicam a necessidade de intervenção cirúrgica em sialadenites (incisão e drenagem da glândula).

- a) ausência de melhora depois de três a cinco dias de antibioticoterapia;
- b) envolvimento do nervo facial (quando a glândula parótida é acometida);
- c) envolvimento de estruturas adjacentes vitais (espaço faríngeo lateral, espaços fasciais profundos); e
- d) formação de grandes abscessos dentro do parênquima glandular.

FONTE: GOMES, R.T. et al. *Arquivos em Odontologia*, v. 42, n. 4, p. 257-336, 2006.

25.3 DOENÇAS PERIODONTAIS

As doenças periodontais (periodontites) estão entre as doenças crônicas mais comuns em humanos, afetando 5 a 30% da população adulta de 25 a 75 anos de idade, sendo a principal causa de perdas dentárias após os 50 anos de idade. São entidades multifatoriais, usualmente iniciadas por coleção bacteriana organizada em biofilme dental específico (**Figura 25.1**), embora possam ocorrer manifestações independentes de biofilme (**Quadro 25.2**), que ativam mecanismos teciduais inflamatórios e imunológicos, conduzindo à destruição dos tecidos periodontais (gengiva, osso alveolar, ligamento periodontal e cemento). Fatores de risco (falta de higiene, tabagismo, alcoolismo) e condições sistêmicas diversas respondem pelas diferenças clínicas na severidade e prevalência das periodontites.

Clinicamente, as doenças periodontais variam desde uma **gingivite** localizada, onde podem ser observadas área eritematosa na região de gengiva livre no entorno cervical do elemento dentário (**Figura 25.2**), sangramento espontâneo ou funcional (durante escovação ou mastigação), até a periodontite generalizada, com edema, hiperplasia, formação de bolsas no lugar do sulco gengival natural, necrose, pseudomembrana de fibrina e produtos bacterianos, halitose severa, ulceração e eversão purulenta das papilas interdentais (**Figura 25.3**). A perda de inserção da gengiva é um sinal patognomônico de periodontites de longa duração (**Figura 25.4**). Nos casos mais avançados, a perda óssea resulta na mobilidade extrema com necessidade de avulsão do(s) elemento(s) dentário(s) envolvido(s). A classificação atual das doenças periodontais considera tanto aspectos clínicos quanto interação entre fatores etiológicos e tempo de desenvolvimento das doenças, assim como sua associação a condições sistêmicas (**Quadro 25.2**).

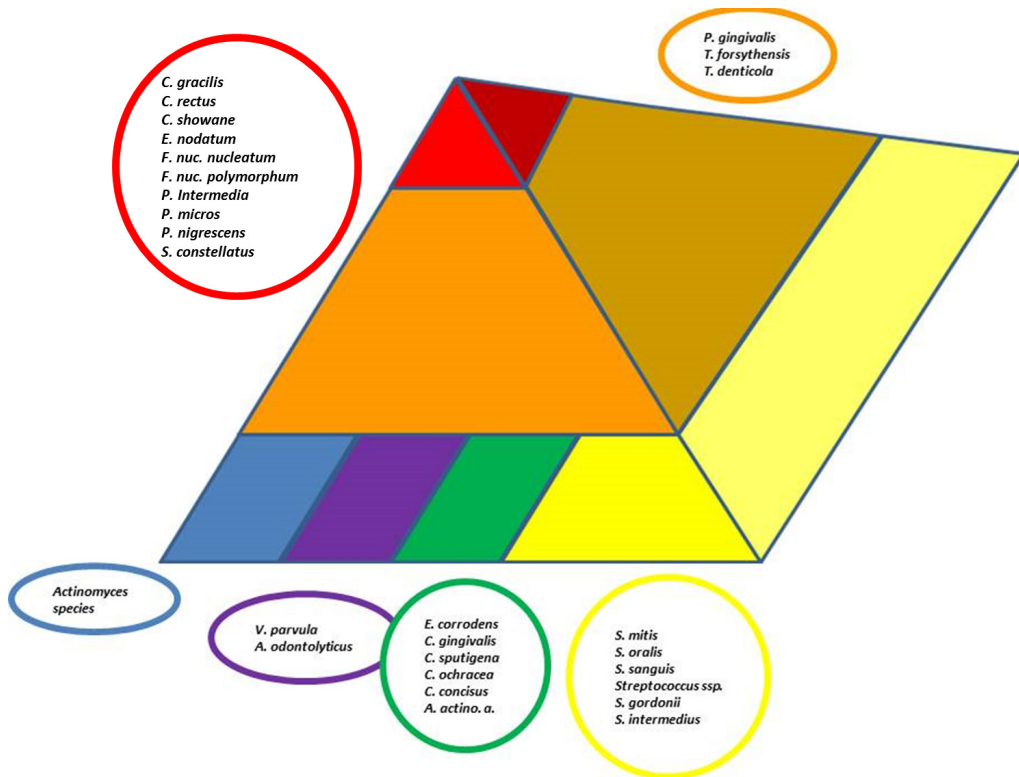


Figura 25.1 – Microbiologia das doenças periodontais. A base da pirâmide é composta por espécies que colonizam a superfície dental no espaço subgingival nos estágios iniciais da formação do biofilme. O complexo laranja torna-se numericamente dominante posteriormente, e é apenas após o estabelecimento deste que ocorre o crescimento das espécies do complexo vermelho, mais patogênicas.

FONTE: SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A.D. Periodontology 2000, v. 28, p. 12-55, 2002.



Figura 25.2 – Gengivite marginal: área eritematosa no contorno parabolóide gengival superior. Note-se o acúmulo de matéria alba (biofilme + restos alimentares) provavelmente devido a dificuldades de higienização em virtude de aparelho ortodôntico.



Figura 25.3 – Hiperplasia gengival associada a biofilme dental: cobertura de gengiva hiperplásica, sangrante ao toque, o que de-nuncia processo inflamatório subjacente. Note-se a presença de matéria alba (biofilme + restos alimentares) na cervical do canino direito, e presença generalizada de biofilme nas superfícies dentárias.



Figura 25.4 – Periodontite crônica generalizada: perda de inserção da gengiva, com exposição radicular, sangramento espontâneo, halitose e mobilidade dos elementos dentários. Note-se que apenas o tracionamento labial já causou

o sangramento.

Quadro 25.2 – Classificação atual das Doenças e Condições Periodontais.

<p>I. Doenças gengivais</p> <p>A. Dependentes de placa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Associadas apenas com placa dental <ol style="list-style-type: none"> a. Sem outros fatores contribuintes b. Com fatores contribuintes locais (ver item VIII A) 2. Modificadas por fatores sistêmicos <ol style="list-style-type: none"> a. Associadas ao sistema endócrino <ol style="list-style-type: none"> 1) Associadas à puberdade 2) Associadas ao ciclo menstrual 3) Associadas à gravidez <ol style="list-style-type: none"> a) Gengivite b) Granuloma piogênico 4) Associadas ao diabetes melitus b. Associadas a discrasias sanguíneas <ol style="list-style-type: none"> 1) Associadas a leucemia 2) Outras 3. Modificadas pelo uso de medicamentos <ol style="list-style-type: none"> a. Influenciadas por drogas <ol style="list-style-type: none"> 1) Hiperplasia gengival 2) Gengivite <ol style="list-style-type: none"> a) Associada ao uso de contraceptivos orais b) Outras 4. Modificadas pela desnutrição <ol style="list-style-type: none"> a. Por deficiência de ácido ascórbico b. Outras <p>B. Independentes de placa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Induzidas por bactérias específicas <ol style="list-style-type: none"> a. Associadas a <i>Neisseria gonorrhoea</i> b. Associadas a <i>Treponema pallidum</i> c. Associadas a estreptococos d. Outras 2. De origem viral <ol style="list-style-type: none"> a. Infecções por herpes vírus <ol style="list-style-type: none"> 1) Gengivoestomatite herpética primária 2) Herpes oral recorrente 3) Varicela zoster b. Outras 	<ol style="list-style-type: none"> 3. De origem fúngica <ol style="list-style-type: none"> a. Infecções por cândida <ol style="list-style-type: none"> 1) Candidose gengival generalizada b. Eritema gengival linear c. Histoplasmose d. Outras 4. De origem genética <ol style="list-style-type: none"> a. Fibromatose gengival hereditária b. Outras 5. Manifestação de condições sistêmicas <ol style="list-style-type: none"> a. Desordens mucocutâneas <ol style="list-style-type: none"> 1) Líquen plano 2) Penfigóide 3) Pênfigo vulgar 4) Eritema multiforme 5) Lupus eritematoso 6) Induzido por drogas 7) Outras b. Reações alérgicas a: <ol style="list-style-type: none"> 1) Materiais restauradores dentários <ol style="list-style-type: none"> a) Mercúrio b) Níquel c) Acrílico d) Outras 2) Reações a: <ol style="list-style-type: none"> a) Dentifrícios b) Enxaguatórios bucais c) Aditivos de gomas de mascar d) Aditivos de alimentos 3) Outras 6. Lesões traumáticas <ol style="list-style-type: none"> a. Injúrias químicas b. Injúrias físicas c. Injúrias térmicas 7. Reações de corpo estranho 8. Não especificadas
---	--

II. Periodontites Crônicas

- A. Localizadas
- B. Generalizadas

III. Periodontites agressivas

IV. Periodontites como manifestações de condições sistêmicas

A. Associadas a desordens hematológicas

- 1. Neutropenia adquirida
- 2. Leucemias
- 3. Outras

B. Associadas a desordens genéticas

- 1. Neutropenia cíclica e familiar
- 2. Síndrome de Down
- 3. Síndromes de deficiência de adesão do leucócito
- 4. Síndrome de Papillon-Lefèvre
- 5. Síndrome de Chediak-Higashi
- 6. Síndrome da histiocitose
- 7. Síndrome de Cohen
- 8. Síndrome de Ehlers-Danlos
- 9. Hipofosfatasia
- 10. Outras

C. Não especificadas

V. Doenças periodontais necrosantes

- A. Gingivite ulcerativa necrosante (GUN)
- A. Periodontite ulcerativa necrosante (PUN)

VI. Abscessos do periodonto

- A. Abscesso gengival
- B. Abscesso periodontal
- A. Abscesso pericoronar

VII. Associadas com lesões endodônticas

- A. Lesões endo-perio combinadas

VIII. Deformidades adquiridas ou do desenvolvimento

- A. Fatores locais relacionados ao dente que interferem ou predispoem à gengivite/periodontite induzida por placa
 - 1. Fatores anatômicos do dente
 - 2. Restaurações dentárias/aparelhos
 - 3. Fraturas radiculares
 - 4. Reabsorção radicular cervical e pérolas de cimento

B. Deformidades mucogengivais do entorno dentário

- 1. Recessão gengival
 - a. Nas superfícies vestibular ou lingual
 - b. Nas superfícies interproximais (papilares)
- 2. Perda de gengiva queratinizada
- 3. Profundidade de vestibulo diminuída
- 4. Freio aberrante/posição muscular aberrante
- 5. Excesso de gengiva
 - a. Pseudo-balsa
 - b. Margem gengival inconsistente
 - c. Linha de sorriso alta
 - d. Hiperplasia gengival
- 6. Coloração anormal

C. Deformidades mucogengivais do rebordo edêntulo

D. Trauma oclusal

FONTE: ARMITAGE, G.C. *Annals of Periodontology*, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.

Periodontites são, principalmente, resultados do desbalanço entre microbiota oral e susceptibilidade do hospedeiro. A patogênese das doenças periodontais está sumariada na **Figura 25.5**. Aspectos sócioeconômicos não parecem ter grande influência na sua prevalência e severidade. Contudo, a taxa de progressão da doença periodontal pode mudar com a idade, em virtude do decréscimo natural da capacidade de reparo do periodonto deficiente, mormente em indivíduos que desenvolveram a condição na fase adulta jovem. É extremamente incomum, portanto, idoso com dentição relativamente intacta desenvolver subitamente surtos de periodontite.

A Academia Americana de Periodontia indica que fatores determinantes como gênero e risco, como placa dental e microbiota, uso do tabaco e condições sistêmicas relacionam-se às doenças do periodonto. Problemas periodontais são mais frequentes e graves em homens, provavelmente mais relacionado a um padrão comportamental do que com predisposição genética, visto que homens são menos cuidadosos com a higiene oral. Níveis altos de gengivites estão relacionados a baixas condições socioeconômicas. Essa correlação com periodontites é menos direta. A relação entre higiene oral pobre e periodontite não é tão direta quanto higiene oral pobre e gengivite. Placa e cálculo supragengival (popularmente conhecido como tártaro) não mantêm sempre uma relação direta com periodontite grave, embora tenham implicações. Por outro lado, o acúmulo de placa bacteriana, associada a sangramento e determinadas cepas bacterianas (**Figura 25.1**) podem ser implicadas na periodontite. Há que se considerar também a capacidade de resposta do hospedeiro. Estudos apontam uma associação inequívoca e independente de outros fatores, do tabagismo com a doença periodontal. Esse efeito se dá provavelmente pela deficiente resposta imunológica do fumante, que possui apenas fração da capacidade inflamatória normal. Algumas síndromes associadas com defeitos nos leucócitos polimorfonucleares – síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Down, síndrome de Papillon-Lefèvre – parecem estar relacionadas com a predisposição sistêmica a periodontite. A síndrome da imunodeficiência adquirida e a diabetes melito podem exacerbar os efeitos de uma periodontite. Fatores de risco genéticos não são exclusivos, e seus efeitos explicam apenas uma parte da variação na ocorrência de condições periodontais agressivas, e em menor grau, de periodontites crônicas. Fatores ambientais e demográficos, incluindo o efeito modificador do tabaco, e variabilidade na ocorrência de certos genótipos em diferentes grupos étnicos devem estar envolvidos.

O tratamento das condições periodontais é dependente das características clínicas de cada caso. A terapêutica periodontal é baseada na remoção dos agen-

tes causais (raspagem/alisamento de raízes e coroas dentárias) e diminuição dos fatores de risco. A remoção mecânica do biofilme deve ser concomitante ao condicionamento do paciente por via das instruções de higiene oral. Quadros agudos e crônicos recorrentes podem requerer antibioticoterapia. O uso de quimioterápicos locais, principalmente na forma de enxaguatórios, estão recomendados, principalmente após a terapêutica mecânica. Enxaguatórios bucais à base de clorexidina são os mais indicados. Os casos onde ocorreu grande destruição do periodonto devem ser primeiramente submetidos ao tratamento básico antes do tratamento cirúrgico plástico reconstrutor.

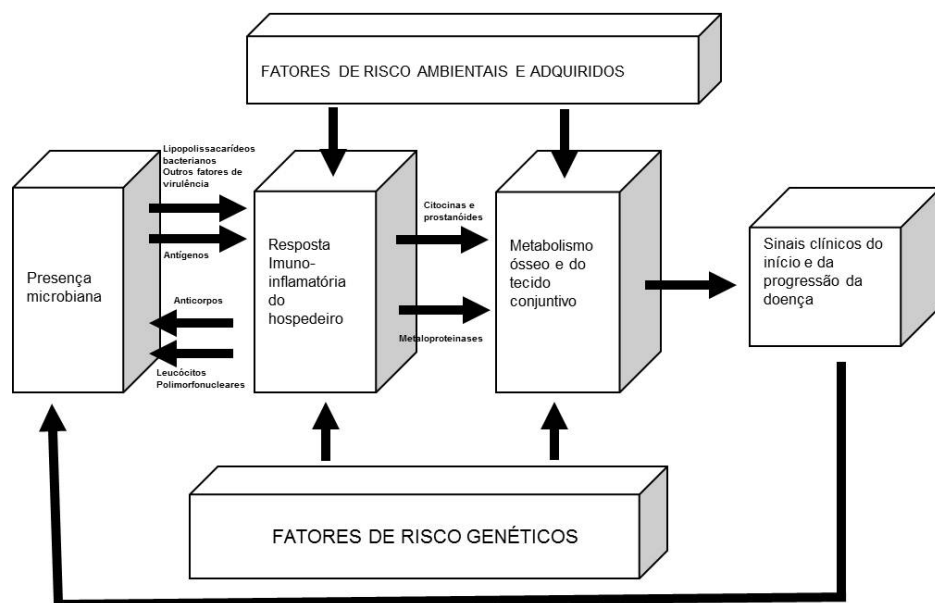


Figura 25.5 – Patogênese das doenças periodontais.

FONTE: PAGE. R.C. *Annals of Periodontology*, v. 3, n. 1, p. 108-120, 1998.

25.4 DOENÇAS DA POLPA DENTÁRIA

O diagnóstico preciso das enfermidades que afetam o tecido pulpar ainda representa um desafio. Distintos tipos de injúria (preparos cavitários, fraturas coronárias, infiltração em restaurações, cárie, componentes de restaurações de resina composta) podem causar dano à polpa. Ademais, fatores fisiológicos, como idade, podem determinar o surgimento de alterações estruturais da polpa, como: redu-

ção do volume pulpar, áreas de calcificação e fibrose. Entretanto, a causa predominante de dano é a injúria bacteriana, manifestada clinicamente como cárie dental.

A persistência do estímulo lesivo sobre o complexo dentina-polpa resultará em hiperemia do tecido pulpar subjacente, representando o primeiro estágio da resposta inflamatória, condição potencialmente reversível, desde que ocorra a retirada do estímulo. A hiperemia decorre da vasodilatação determinada por mediadores inflamatórios (**histamina, bradicinina, prostaglandinas**) que resulta em aumento do fluxo sanguíneo, extravasamento vascular de proteínas plasmáticas, com formação de edema e aumento da pressão sobre vasos e nervos, determinando o aparecimento de dor.

Histamina e bradicinina podem causar dor por ação direta sobre fibras do tipo C, enquanto prostaglandinas reduzem o limiar de resposta destas fibras a esses mediadores, tornando-as mais sensíveis, surgindo uma dor pulsátil e espontânea. Semelhante ao observado em outros tecidos, a resposta inflamatória do tecido pulpar cobre os sinais cardinais da inflamação (rubor, calor, edema, dor e perda de função), apresentando, entretanto, algumas peculiaridades, uma vez que o tecido pulpar é muito mais sensível ao crescimento de pressão determinado pelo edema em virtude da sua localização entre paredes rígidas de dentina.

A progressão da resposta inflamatória no tecido pulpar pode ser categorizada como **pulpite reversível**, quando o tecido pulpar é passível de recuperação ou **pulpite irreversível**, que denota um processo degenerativo com necrose com tecido pulpar.

25.4.1 PULPITE REVERSÍVEL E IRREVERSÍVEL

Considerando-se a localização anatômica da polpa, o que impede sua inspeção clínica direta, o diagnóstico das alterações pulpares está geralmente embasado apenas em um dos sinais cardinais da inflamação, que é a dor.

A dor observada durante a resposta inflamatória aguda é, principalmente, oriunda da pressão exercida pelo edema sobre terminações nervosas. Com a cronificação do quadro, entretanto, o tecido pulpar é alvo de necrose, de modo que a dor, frequentemente, está ausente. Com a sintomatologia dolorosa é possível determinar, geralmente, se o quadro é reversível ou não.

A avaliação da Odontalgia deve incluir história prévia de dor no(s) dente(s) em questão. A odontalgia prévia indica que a polpa está gravemente inflamada, provavelmente já evoluindo com áreas de necrose. É importante também identificar a intensidade desta dor. Quando o paciente refere uma dor de intensidade leve-moderada, sem história prévia, existe uma grande chance da pulpite ser reversível. Nestes casos, o exame clínico revela restaurações ou lesões de cárie extensas, sem exposição pulpar. À análise histológica, observa-se tecido conjun-

tivo ainda organizado, porém apresentando hiperemia e infiltrado inflamatório leve ou moderado.

O tratamento da pulpíte reversível consiste na remoção do agente irritante e proteção do complexo dentina-polpa. Como terapêutica coadjuvante, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) sistêmicos está recomendado.

A pulpíte reversível deve ser diferenciada clinicamente da **hipersensibilidade dentinária**, decorrente da movimentação de fluidos nos túbulos dentinários, em virtude da exposição de dentina radicular. A manifestação clínica destas duas entidades é muito semelhante, com dor de curta duração que desaparece após a retirada do estímulo. Entretanto, a hipersensibilidade dentinária ocorre na ausência dos agentes etiológicos típicos da pulpíte, como lesões de cárie ou restaurações defeituosas.

Por outro lado, quando o paciente refere história prévia de dor na unidade dentária em questão, com sintomatologia dolorosa mais intensa (de moderada a grave) a polpa provavelmente está na categoria de pulpíte irreversível. O exame clínico mostra restaurações defeituosas ou lesões de cárie, que uma vez removidas revelam a exposição pulpar. Entretanto, a pulpíte irreversível também pode se apresentar de forma assintomática. A despeito da ausência de dor, esse quadro poderá evoluir para necrose completa da polpa, caso não seja instituído o tratamento. A análise histológica revela intensa congestão venular, necrose e infiltrado inflamatório de moderado a grave. O alívio dos sintomas requer o tratamento endodôntico ou a exodontia, quando não for possível a preservação do dente afetado. Ademais, a administração sistêmica de AINES pode ser de grande valor no alívio da sintomatologia dolorosa.

Além do exame clínico e anamnese, os testes de vitalidade pulpar podem fornecer subsídios para um pleno diagnóstico.

Teste térmico: extremos de temperatura em polpas comprometidas causam dor aguda, localizada e de curta duração, decorrente do movimento de fluidos no interior dos túbulos dentinários. No caso de polpa saudável o paciente refere dor segundos depois, pela manutenção do estímulo. O teste térmico é realizado com neve carbônica (-780C) bastões de gelo (00C) ou guta-percha aquecida (760C). É importante enfatizar que a exposição do dente a esses extremos de temperatura não causa efeitos deletérios sobre a polpa. Na pulpíte reversível, o dente afetado responde de modo mais intenso ao frio, com o paciente referindo dor de leve a moderada, imediata, que cessa após a remoção do estímulo. Entretanto, é possível que o dente responda de forma semelhante a um dente saudável, dificultando o diagnóstico. Nas pulpites irreversíveis sintomáticas, a dor pode ser espontânea, pulsátil e contínua, que persiste após a retirada do estímulo. Nestes casos, o calor amplia a resposta, uma vez que promove vasodilatação e aumento da pressão

tecidual, enquanto o frio alivia a dor via vasoconstricção. A resposta negativa aos testes térmicos pode caracterizar a necrose pulpar.

Teste elétrico: a utilização de estimulação elétrica controlada em dentes com vitalidade pulpar gera um potencial de ação rápido com surgimento de dor. Resultados falsos positivos podem ocorrer em dentes multirradiculares nos quais o tecido pulpar pode ainda estar vital em uma das raízes. Alguns fatores podem reduzir a sensibilidade ao teste elétrico: movimentação ortodôntica, trauma, hipertireoidismo e calcificações do canal radicular. Nos casos de pulpíte reversível, o dente responde a uma intensidade de corrente menor do que aquela usada para um dente hígido. Os dentes acometidos por pulpíte irreversível respondem ao teste elétrico apenas em intensidades de corrente muito elevadas.

Teste de percussão: quando a resposta inflamatória já alcançou a área periapical, é possível a ocorrência de sensibilidade à percussão. Tanto na pulpíte reversível quanto nos estágios iniciais da pulpíte irreversível não se observa sensibilidade à percussão. A ocorrência de dor após a percussão sugere a existência de necrose pulpar e geralmente está associada aos quadros de pulpíte irreversível.

PULPITE REVERSÍVEL – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Dor breve e provocada com ausência de sensibilidade espontânea
 Resposta positiva ao frio com declínio rápido
 Resposta positiva ao teste pulpar elétrico em um nível de corrente menor do que um dente saudável
 Ausência de mobilidade e dor à percussão
 Imagens radiolúcidas coronárias (cáries, restaurações extensas defeituosas) e ausência de imagens radiolúcidas apicais
 Se diagnosticada precocemente não há necessidade de tratamento endodôntico
 Terapêutica sintomática de suporte com anti-inflamatórios não esteroidais

PULPITE IRREVERSÍVEL – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (FASE INICIAL)

Dor espontânea e prolongada
 História de dor (moderada-grave) ao frio e à mastigação com declínio lento
 Aplicação do calor exacerba a dor e do frio causa alívio da dor
 Ausência de dor à percussão
 Imagens radiolúcidas coronárias (cáries, restaurações extensas defeituosas) ausência de imagens radiolúcidas apicais
 Terapêutica sintomática de suporte com anti-inflamatórios não esteroidais, associações de analgésicos opióides com não opióides

PULPITE IRREVERSÍVEL – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (FASE TARDIA)

Dor espontânea e prolongada
 História de dor pulsátil, contínua e perda de função – incapacidade de mastigação na unidade dentária afetada
 Aplicação do calor exacerba a dor e do frio causa alívio da dor
 Dor à percussão
 Resposta a altas correntes no teste pulpar elétrico
 Imagens radiolúcidas coronárias (cáries, restaurações extensas defeituosas), na cavidade pulpar e região periapical
 Terapêutica sintomática de suporte com anti-inflamatórios não esteroidais, associações de analgésicos opióides com não opióides

25.4.2 REABSORÇÃO INTERNA DENTÁRIA

A **reabsorção interna dentária** representa um estado patológico no qual células clásticas multinucleadas do tecido pulpar iniciam a reabsorção das paredes de dentina da cavidade pulpar em direção ao cimento. É geralmente assintomática, exceto se a reabsorção evoluir com perfuração da estrutura dentária, determinando a exposição da polpa aos fluidos orais. A coroa dentária pode manifestar uma coloração rósea como resultado do adelgaçamento da estrutura dentária, permitindo a visualização do tecido granulomatoso subjacente. Exames radiográficos revelam um alargamento ovóide da câmara pulpar. Embora de etiologia idiopática, a reabsorção interna está geralmente relacionada a traumas, o que poderia explicar sua maior ocorrência em dentes anteriores. A reabsorção interna é considerada uma forma de pulpíte irreversível, portanto, uma vez diagnosticada, o tratamento endodôntico está indicado.

25.4.3 PULPITE CRÔNICA HIPERPLÁSICA

A **pulpíte crônica hiperplásica** ou **pólipo pulpar** ocorre quando a cárie, após destruir todo o teto da câmara pulpar, invade a polpa, levando à sua inflamação irreversível, sendo mais comum em dentes imaturos com ápices abertos. O forame apical amplo assegura um excelente suprimento sanguíneo, permitindo que a polpa jovem resista melhor à infecção bacteriana do que uma polpa madura. Isso explica por que os molares decíduos e permanentes são as unidades dentárias comumente afetadas.

O tecido de granulação hiperplásico, vermelho rosado, de consistência firme, se projeta para a cavidade oral a partir da câmara pulpar, ocupando todo o espaço da coroa destruído pela cárie, sendo uma lesão assintomática, exceto quando submetida a forças mastigatórias. A análise histológica revela que este tecido exuberante é formado por tecido conjuntivo, células inflamatórias e pequenos vasos. Ao exame radiográfico, observa-se uma lesão de cárie conectada com a câmara pulpar. A terapêutica a ser adotada consiste no tratamento endodôntico ou exodontia do dente afetado.

PÓLIPO PULPAR - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cárie profunda na qual já se perdeu toda a dentina do teto da câmara pulpar com exposição da polpa ao meio bucal

Estabelecimento de uma via de drenagem com proliferação do tecido pulpar, devido irritação mecânica e a invasão bacteriana, através da cavidade de cárie com a formação do "pólipo pulpar" (tecido de granulação hiperplásica)

Tecido vermelho rosado, de consistência firme, que se projeta da câmara pulpar, podendo cobrir a maior parte do remanescente da coroa dental

Assintomática, podendo apresentar dor provocada pela pressão da mastigação

Acomete principalmente os molares decíduos e permanentes de pacientes jovens com ápices abertos

25.5 DOENÇAS DO PERIÁPICE DENTÁRIO

Interações patológicas da polpa com o periodonto podem ocorrer, uma vez que, anatomicamente, existe uma intercomunicação desses tecidos através do forame apical e canais acessórios, localizados nas extremidades das raízes dentárias.

A periodontite apical compreende um grupo de doenças inflamatórias causadas por bactérias que infectam os restos necróticos pulpares. Destarte, os distúrbios que afetam o periápice dentário iniciam após necrose do tecido pulpar, permitindo o acesso e colonização dos canais radiculares por bactérias que alcançam o ligamento periodontal, induzindo dano tissular.

Em virtude das semelhanças observadas à análise histopatológica entre as doenças inflamatórias do periápice dentário, alguns autores sugerem que esses eventos representariam na realidade estágios diferentes de um mesmo quadro inflamatório-infeccioso que teve início com a necrose do tecido pulpar, evoluiu em direção ao ápice e alcançou os tecidos periapicais.

A fisiopatologia das doenças do periápice é complexa e, provavelmente, multifatorial, destacando-se o agente infeccioso, bactérias, principalmente anaeróbias (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromona* e *Streptococcus*), e a resposta imune-inflamatória do hospedeiro. A patogenicidade bacteriana se dá por mecanismos diretos e/ou indiretos que lesam os tecidos do hospedeiro.

As bactérias promovem dano tissular de forma direta, através da secreção de enzimas proteolíticas (proteases, colagenases) e também de forma indireta por meio de seus componentes estruturais como lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), que deflagram respostas imune-inflamatórias do hospedeiro, tais como: liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α) e metabólitos do ácido araquidônico, que ativam osteoclastos, desencadeando reabsorção óssea periapical. Além de reabsorção óssea, algumas dessas lesões também apresentam exsudato purulento devido à destruição da matriz do tecido conjuntivo.

A influência que uma polpa necrótica pode exercer sobre os tecidos periapicais está diretamente relacionada à virulência do agente invasor e aos mecanismos de defesa do hospedeiro. De fato, indivíduos com defeitos na resposta imune são mais susceptíveis à progressão da infecção do tecido pulpar para o periápice.

25.5.1 PERIODONTITE APICAL AGUDA

Geralmente causada por microorganismos que alcançam o espaço periapical a partir dos remanescentes pulpares necrosados, a **periodontite apical aguda** também pode ser consequência de traumatismos. Caracteriza-se por intensa geração de mediadores inflamatórios (bradicinina, prostaglandinas, IL-1, IL-6, IL-8,

TNF- α), cursando com aumento de permeabilidade vascular e de expressão de moléculas de adesão, migração de neutrófilos, síntese de enzimas proteolíticas e edema do ligamento periodontal. Em virtude deste processo, o paciente refere dor intensa, espontânea, localizada, sensibilidade à mastigação e à percussão, com a queixa de que o dente parece “crescido”. Este último achado decorre da discreta extrusão dentária determinada pelo edema do ligamento periodontal.

A resposta aos testes pulpares térmicos e elétricos geralmente é negativa. Ainda não se observam alterações radiográficas importantes, estando os achados restritos ao crescimento do espaço do ligamento periodontal. Para retirar o paciente da crise deve ser instituída a terapia endodôntica da unidade dentária afetada e retirando-a de oclusão, juntamente com a terapêutica sistêmica (AINES isolados ou em associações com analgésicos opioides).

25.5.2 PERIODONTITE APICAL CRÔNICA – GRANULOMA

A persistência do agente infeccioso determina mudança no padrão celular da lesão, sendo o infiltrado neutrofilico substituído por um infiltrado com predomínio de células mononucleares (linfócitos, macrófagos), encapsulado em um tecido conjuntivo rico em fibras colágenas, fibroblastos e capilares. A expressão **periodontite apical crônica** ou **granuloma periapical** refere-se a essa massa de tecido de granulação cronicamente inflamado no ápice de um dente não vital.

À análise histológica, percebe-se que as células predominantes são linfócitos, com grande riqueza em plasmócitos, mostrando numerosos corpúsculos de Russell e restos epiteliais de Malassez.

Representam cerca de 75% das lesões inflamatórias periapicais e como se trata de uma resposta inflamatória crônica associada com necrose pulpar, a maioria dos pacientes não refere dor, podendo haver períodos de exacerbação aguda com formação de abscessos, quando a lesão se torna sintomática. Além disto, estas lesões podem se transformar em cistos radiculares. O dente afetado não responde à percussão, nem aos testes pulpares térmicos ou elétricos.

O diagnóstico é geralmente realizado durante exames radiográficos de rotina, revelando-se uma radiotransparência associada ao ápice radicular, circunscrita por uma linha radiopaca, com perda da lâmina dura, podendo estar associada com reabsorção radicular. Essa área radiolúcida demonstra a substituição do osso por tecido granulomatoso. Embora os granulomas apresentem tamanho variável, lesões maiores do que 2 cm de diâmetro representam muitas vezes cistos periapicais. Apesar destes achados, o diagnóstico diferencial de lesões periapicais não pode ser feito com base na aparência radiográfica, pois os aspectos radiográficos são similares para granulomas e cistos periapicais, sendo o exame histopatológico indispensável para o diagnóstico final.

O êxito do tratamento depende da eliminação do agente infeccioso. Desta forma, nos casos em que a unidade dentária afetada pode ser preservada, o tratamento endodôntico deve ser realizado. Caso seja indicada a exodontia, esta deve ser seguida por criteriosa curetagem do tecido granulomatoso apical.

25.5.3 CISTO PERIAPICAL

Os cistos periapicais ou cistos radiculares consistem em uma cavidade revestida por epitélio pavimentoso estratificado, contendo restos de células epiteliais, leucócitos e exsudato tecidual, associada com ápices de dentes com polpas necróticas e infectadas. Geralmente, os cistos periapicais representam uma seqüela direta de um granuloma, embora nem todo granuloma se torne um cisto durante o seu desenvolvimento.

Embora a patogênese dos cistos seja um tema ainda controverso, a maioria dos autores acredita que envolva a proliferação dos restos epiteliais de Malassez, no ligamento periodontal. Entretanto, em virtude desse crescimento desordenado, as células epiteliais da camada mais externa perdem sua nutrição, determinando o aparecimento de áreas de necrose, o que atrai células inflamatórias com lise desses restos celulares, surgindo microcavidades que coalescem, formando a cavidade cística. Com a evolução do processo à luz da cavidade cística aumenta ainda mais seu diâmetro em virtude da geração de mediadores inflamatórios (prostaglandinas e citocinas) por neutrófilos e macrófagos, que estimulam a atividade de osteoclastos, determinando reabsorção óssea.

A maioria dos cistos periapicais localiza-se na região anterior da maxila, é assintomática e o dente afetado não responde aos testes pulpares. São descobertos com frequência durante exames radiográficos de rotina, que revelam uma radiotransparência circular ou ovoide, de 0,5-1,5 cm de diâmetro, intimamente associada com o ápice do dente afetado e perda da lâmina dura na área da lesão. Ademais, pode-se notar a reabsorção radicular da unidade dentária afetada e, ocasionalmente, dos dentes vizinhos. Radiograficamente, nem a forma nem o tamanho da lesão cística podem ser usados como critérios para diferenciar cistos de granulomas. Ainda, o diagnóstico diferencial deve incluir tumores odontogênicos, doenças metastáticas e tumores ósseos primários, patologias que produzem imagem radiográfica muito semelhante a um cisto periapical. Um achado importante é que em todas essas condições supracitadas os elementos dentais apresentam vitalidade pulpar, e conseqüentemente, respondem aos testes pulpares.

As abordagens terapêuticas são semelhantes àquelas usadas para o granuloma e incluem tratamento endodôntico ou exodontia. O acompanhamento radiográfico deve ser realizado por pelo menos dois anos e, caso não ocorra regressão

da lesão deve ser realizado tratamento cirúrgico, através de apicetomias ou marsupialização, dependendo do tamanho das lesões.

GRANULOMA E CISTO PERIAPICAL
○ granuloma periapical constitui uma massa de tecido de granulação associado ao ápice de um dente sem vitalidade pulpar
○ cisto periapical representa uma cavidade patológica revestida internamente por epitélio e externamente por um tecido conjuntivo fibroso associado ao ápice de um dente sem vitalidade pulpar
Para ambas as alterações periapicais a terapia inclui tratamento endodôntico conservador ou exodontia, caso o dente afetado não possa ser preservado
Radiograficamente, nem a forma nem o tamanho da lesão cística podem ser usados como critérios para a diferenciação dos cistos inflamatórios dos granulomas

25.5.4 ABSCESSO PERIAPICAL

Abscesso periapical ou dentoalveolar resulta da evolução da periodontite apical aguda ou crônica em virtude do acúmulo de irritantes no ápice de um dente cuja polpa necrosou, com a formação de exsudato purulento (pus) nos tecidos perirradiculares. O abscesso que se desenvolve a partir de uma lesão crônica é denominado de **abscesso Fênix**, que representa a exacerbação aguda de uma lesão crônica preexistente.

Para fins didáticos, os abscessos podem ser divididos em: abscesso periapical em fase inicial, abscesso periapical em evolução e abscesso periapical evoluído (crônico). Na fase inicial, o paciente refere dor espontânea, pulsátil, sensibilidade à percussão, mobilidade e extrusão dentária. Nesta fase inicial, a tumefação intra e/ou extraoral pode não ser observada, uma vez que a coleção purulenta se encontra limitada ao ligamento periodontal, mas caso exista apresenta consistência dura a palpação. Se não for instituído a terapêutica o quadro evolui, com o pus alcançando as partes menos densas do tecido ósseo (geralmente a cortical vestibular), dirigindo-se para o tecido subcutâneo, aumentando o edema, podendo drenar na cavidade oral ou na pele, deixando como seqüela uma fístula mucosa ou cutânea, respectivamente; a sintomatologia dolorosa é exacerbada com dor difusa, lancinante e a mobilidade dentária pode alcançar dentes vizinhos. Finalmente, com a exteriorização do pus, observa-se atenuação da odontalgia, mas ainda com intensa mobilidade e extrusão dentária. Os sinais/sintomas clínicos dessa fase consistem em edema gengival e extraoral com flutuação, trismo, linfonodos palpáveis, febre superior a 38°C, cefaléia e mal-estar geral.

A análise radiográfica revela radiolucidez mal definida com espessamento do ligamento periodontal, não sendo possível distinguir de um granuloma ou cisto, exceto que nestes últimos casos a zona de radiolucidez é mais definida.

Para o adequado tratamento do abscesso periapical, é preciso instituir a drenagem da coleção purulenta, cirúrgica ou via canal radicular, e eliminar o agente infeccioso, que consiste na remoção do tecido pulpar necrosado ou exodontia da unidade afetada. Além disso, em alguns casos, pode ser necessária a terapia cirúrgica complementar por meio da curetagem periapical.

Quando for possível a preservação do dente afetado por meio da terapia endodôntica, é recomendado deixá-lo aberto e fora de oclusão por no máximo 48h, quando o paciente deverá retornar para concluir a terapia endodôntica. Neste intervalo de tempo, é recomendado o uso de calor por meio de bochechos de água morna, tendo-se o cuidado de, antes das refeições, colocar um pequeno pedaço de algodão no dente aberto, evitando a obstrução da via de drenagem.

Como coadjuvante da abordagem cirúrgica, antibióticos sistêmicos (penicilinas) podem prevenir complicações, principalmente nos casos onde não for possível estabelecer uma drenagem efetiva. Nos casos de sensibilidade às penicilinas, a opção recai sobre os macrolídeos (claritromicina, azitromicina). Ademais, a terapia sistêmica com AINES deve ser instituída para alívio da sintomatologia dolorosa.

Na maioria dos casos, a eliminação do foco infeccioso juntamente com a drenagem do abscesso é capaz de promover o reparo tecidual. Neste aspecto, alguns autores concordam que a terapia antibiótica deve ser reservada para os casos onde não for possível remover o agente infeccioso. Além disso, quando o paciente apresentar manifestações sistêmicas (febre acima de 38°C com comprometimento do estado geral), ou comorbidades que afetem seus mecanismos de defesa (agranulocitose, leucopenia), a terapia com antibióticos deve sempre ser instituída, mas como adjuvante da intervenção cirúrgica.

ABSCESSO PERIAPICAL

Cáries ou restaurações extensas

A fístula pode existir, mas nem sempre próxima ao dente envolvido

É possível inserir um cone de guta-percha na entrada da fístula para facilitar o diagnóstico do dente afetado (rastreamento da fístula)

Maioria dos dentes drena através da cortical vestibular

Incisivos laterais superiores, segundos e terceiros molares drenam através da cortical lingual/palatina

Resposta positiva aos testes perirradiculares (palpação e percussão), dor espontânea, lancinante, extrusão e mobilidade dentária

25.5.5 OSTEOMIELITE E CELULITE

A drenagem do abscesso quer seja por uma fístula cutânea, quer seja por uma fístula oral ou via canal radicular, determina a sua cronificação com redução da sintomatologia. Entretanto, uma complicação grave do abscesso periapical

pode decorrer da expansão da coleção purulenta para o tecido ósseo adjacente, conduzindo à necrose do osso, determinando o surgimento de **osteomielite**. Alterações sistêmicas que afetam adversamente o suprimento sanguíneo, como diabetes, doenças autoimunes, também podem predispor o hospedeiro ao desenvolvimento da osteomielite. Ainda, é possível que o acúmulo de pus dissemine-se pelos espaços fasciais até locais distantes do foco inicial a partir da perfuração da camada cortical, caracterizando a **celulite**.

A osteomielite é uma inflamação do córtex e medula óssea que evolui com dor intensa, febre, trismo, celulite facial, linfonodos regionais palpáveis e leucocitose. Na sua forma crônica os sintomas são mais brandos e a necrose óssea pode ser observada radiograficamente como áreas de reabsorção e condensação ósseas com sequestros, geralmente relacionada ao ápice de um dente com cárie extensa e necrose pulpar.

A osteomielite pode permanecer localizada ou pode propagar-se ao longo do osso, envolvendo a medula, através da cortical, osso esponjoso e periósteo, alcançando regiões distantes do sítio inicial, devendo, portanto, ser tratada de forma rápida e eficiente. A terapia envolve antibioticoterapia (penicilinas) associada a procedimentos cirúrgicos, com remoção do osso necrosado e sequestros ósseos permitindo que a vascularização da área afetada seja reestabelecida. Além disso, a terapia pode incluir também oxigenoterapia hiperbárica, AINES e corticoesteroides.

Uma forma particularmente agressiva de celulite inclui a **angina de Ludwig** que representa uma celulite de evolução rápida envolvendo a região da glândula submandibular que se dissemina por contiguidade anatômica. Em cerca de 70% dos casos, sua ocorrência tem origem de uma infecção odontogênica, embora possa ocorrer como seqüela de abscessos amigdalianos, traumatismos mandibulares infectados, faringite, linfadenite, dentre outras.

A palpação revela nas regiões sublingual, submandibular e submental uma área de tumefação endurecida, bilateral, determinando elevação do assoalho bucal e inclinação posterior da língua, havendo risco de obstrução das vias aéreas, com o paciente geralmente apresentando dispnéia. Além disso, dor com restrição dos movimentos do pescoço, trismo, disartria, disfagia, sialorreia, leucocitose e febre completam o quadro clínico da angina de Ludwig.

Dentre os exames complementares, embora as radiografias convencionais possam ser de grande valia, a tomografia computadorizada, indubitavelmente, permite identificar com precisão as dimensões e a localização da infecção.

A celulite é tratada pela administração de antibióticos (penicilinas) por via endovenosa, drenagem cirúrgica e remoção da causa da infecção. Ainda, a manutenção das vias aéreas é prioridade no cuidado dos pacientes com angina.

25.6 ARTRITE DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

A artrite na articulação temporomandibular (ATM) se mostra como um dos diagnósticos diferenciais nas **disfunções temporomandibulares** (DTM) que, por sua vez, englobam um grupo de condições musculoesqueléticas e neuromusculares envolvendo ATM, músculos mastigatórios e tecidos associados. Sinais e sintomas associados com essas disfunções são variados, podendo incluir dificuldades mastigatórias, de fala e outras funções orofaciais. As DTM estão frequentemente associadas com dor aguda ou persistente, e os pacientes podem sofrer de outras desordens dolorosas. Formas crônicas das DTM podem acarretar afastamento ou incapacidade no trabalho ou para atividades sociais, resultando em diminuição da qualidade de vida.

A ATM é formada pela cabeça da mandíbula articulando na fossa mandibular do osso temporal, apresentando o disco articular – avascular, sem inervação e constituído por uma matriz fundamental composta de fibras colágenas e proteoglicanos com fibrócitos em sua intimidade – interposto entre as duas estruturas ósseas e se inserindo na cápsula articular anterior e posteriormente, sendo a região posterior, retrodiscal ou zona bilaminar, caracterizada por rica vascularização e inervação, portanto, fonte importante de dor nas DTM. As ATM trabalham em conjunto com os músculos mastigatórios para realizar os movimentos excursivos mandibulares de abertura, fechamento, protrusão e lateralidade, e assim exercer as funções estomatognáticas. Os ligamentos articulares - cápsula articular, ligamento temporomandibular, ligamentos colaterais mediais e laterais - participam da função articular ao limitar de forma passiva os movimentos excursivos mandibulares, tanto mecanicamente quanto através reflexos neuromusculares.

O líquido sinovial, produzido, secretado e reabsorvido pela membrana sinovial situada na superfície interna da cápsula articular, é de fundamental importância, pois lubrifica as superfícies articulares, nutre células discais e das cartilagens articulares, atuando também na defesa local por apresentar linfócitos e macrófagos.

A membrana sinovial, assim denominada, não constitui verdadeiramente uma membrana, pois é composta de uma a três camadas de células sinoviais, sinoviócitos do tipo A (macrófago-símile) e sinoviócitos do tipo B (fibroblasto-símile), soltas em uma matriz fundamental composta de ácido hialurônico, água, fibras colágenas e proteoglicanos, tendo glicosaminoglicanos (condroitin-4-sulfato e condroitin-6-sulfato) como componentes estruturais. Não mostra lâmina basal, apenas uma estrutura símile (laminina), para separação dos capilares, que são do tipo fenestrado. O equilíbrio entre os níveis das enzimas metaloproteinasas (MMP), que degradam proteoglicanos e colágenos da matriz, e fatores teci-

duais inibidores das metaloproteinasas (TIMP), regula a remodelação tecidual em condições fisiológicas. O desequilíbrio entre os níveis dessas enzimas é fator importante durante o processo inflamatório nas DTM.

As DTMs podem ser articulares ou musculares. Dentre as disfunções articulares, as desordens da ATM são divididas nas seguintes categorias: dor articular, desordens articulares, doenças articulares, fraturas e desordens congênitas ou de desenvolvimento. A dor articular se subdivide em artralgia e artrite. As desordens articulares se subdividem em desordens do complexo côndilo-disco, outras desordens de hipomobilidade e desordens de hiperomobilidade. As doenças articulares incluem doenças articulares degenerativas como osteoartrite e osteoartrose, condilose, osteocondrose dissecante, osteonecrose, artrite sistêmica, neoplasia e condromatose sinovial. As fraturas apresentam características clínicas próprias, e as desordens congênitas ou de desenvolvimento incluem aplasia, hipoplasia e hiperplasia. Ademais, a inflamação na ATM pode ocorrer conjuntamente às outras condições clínicas articulares citadas.

A artrite apresenta como fatores de risco traumas na região de face e pescoço; hábitos parafuncionais como mascar chicletes, onicofagia, hábito de morder objetos e bruxismo; hábitos posturais e hábitos ocupacionais como o uso contínuo do telefone por telefonistas e músicos com instrumento de sopro ou instrumento com apoio na mandíbula e problemas psicológicos como ansiedade, depressão e estresse. Clinicamente pode-se observar dor de origem articular, exacerbada com movimento mandibular, função ou parafunção, acompanhada de eritema e/ou aumento da temperatura local e limitação de movimentos mandibulares secundária à dor. Semelhante às alterações degenerativas dolorosas como osteoartrite, e não dolorosas como osteoartrose, é importante destacar exame sorológico negativo para doenças reumatológicas, o que caracteriza as artrites sistêmicas. Artroscopicamente, identifica-se por hiperplasia sinovial, linfa e sangue dos capilares, e, histopatologicamente, por proliferação de células da superfície, aumento da vascularização e fibrose gradual do tecido subsinovial.

As artrites sistêmicas estão associadas primariamente com doenças reumatológicas. São definidas como inflamação articular resultando em dor ou alterações estruturais causadas doença inflamatória sistêmica generalizada como artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, espondiloartropatias (espondilite anquilosante, artrite infecciosa, síndrome de Reiter), doenças induzidas por cristais como gota e condrocalcinose, e outras doenças autoimunes como síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso. Caracterizam-se por dores na ATM crepitação articular, limitação de amplitude de movimento, e exames por imagem podem identificar cisto subcondral, erosão, esclerose generalizada ou osteófito na ATM. A reabsorção condilar pode resultar em maloclusão.

Na fisiopatologia desses processos, vários mediadores inflamatórios têm sido estudados, a saber: citocinas como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8); serotonina ou 5-hidroxi-triptamina (5-HT); neuropeptídeos; derivados do ácido arquidônico, imunoglobulinas (Ig) e óxido nítrico (NO).

Interleucina-1 é produzida em grandes quantidades pela membrana sinovial durante a inflamação, assim como por monócitos e macrófagos. Consiste numa família de IL-1a, IL-1b e antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), de forma que IL-1a normalmente permanece no citosol enquanto IL-1b e IL-1ra são secretados. IL-1 β é capaz de induzir síntese de MMP por condrócitos e células do disco articular. Seu efeito na inflamação articular resulta da sua capacidade de ativar condrócitos, células do disco articular, sinoviócitos tipo B (fibroblasto-símile) e fibroblastos da cartilagem articular a produzirem MMP, assim como de inibir síntese de proteoglicanos e colágeno tipo 2, e de ativar osteoclastos. IL-1 também estimula a proliferação de fibroblastos e metaplasia de condrócitos a células fibroblasto-símile e síntese de outras citocinas como TNF e IL-6 e de estimular a produção de prostaglandinas (PG), exercendo papel fundamental na amplificação e na perpetuação da resposta inflamatória articular. Existem também fatores protetores produzidos localmente na tentativa de conter o processo inflamatório, como antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) e a forma solúvel do receptor de IL-1 tipo II (sIL-1RII), que podem ser encontradas no fluido sinovial de ATM de pacientes com artrite, osteoartrite e artrite sistêmica. Uma elevada produção de IL-1ra e sIL-1RII, ambos com ação anti-inflamatória, está relacionada à proteção da destruição óssea e cartilaginosa e da dor por inibirem a ação de IL-1.

Na fase crônica da inflamação $TNF-\alpha$ é produzido por monócitos e macrófagos ativados na membrana sinovial da ATM. Níveis elevados de $TNF\alpha$ estão em ATM sintomáticas, pois $TNF\alpha$ provavelmente atua na sensibilização de nociceptores indiretamente, por desencadear o aumento da produção de IL-1, exercendo papel importante nos processos de hiperalgesia e alodínia. Sabe-se ainda que $TNF\alpha$ também é capaz de ativar linfócitos e osteoclastos, estimular a síntese de outras citocinas como IL-1 e IL-6, estimular produção de PG, ativar condrócitos, sinoviócitos tipo B (fibroblasto-símile) e fibroblastos da cartilagem articular a sintetizarem colagenases. Inibidores biológicos de $TNF\alpha$, as formas solúveis de seus receptores tipos I e II (sTNFR-I e sTNFR-II), são também detectados no fluido sinovial em ATM com artrite, sugerindo que o balanço entre $TNF\alpha$ e seus inibidores sTNFR-I e sTNFR-II é importante no controle da progressão da doença.

Interleucinas (6 e 8) e 5-HT são encontrados no fluido sinovial de pacientes com artrite na ATM, sendo sintetizadas por monócitos, macrófagos, condrócitos, células sinoviais tipo A, osteoblastos, células B e T e fibroblastos. Suas funções são

diversas, incluindo ação pró-inflamatória, reações imunes, destruição cartilaginosa (estimulação da produção de enzimas condrolíticas e collagenases), proteção da cartilagem via indução da síntese TIPM por condrócitos e fibroblastos, estimulação da proliferação de fibroblastos e de osteoclastos.

Neuropeptídeos neurocinina A (NKA), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância P (SP), peptídeo intestinal vasoativo e neuropeptídeo Y (NPY) foram detectados em pacientes com desarranjo de disco articular e artrite na ATM. A SP estimula sinoviócitos a produzirem PG e, juntamente com NPY, estimulam liberação de 5-HT, e, em conjunto a NKA, estimula linfócitos a produzirem interleucinas.

As ações das PG da série E_2 (PGE₂) são múltiplas, incluindo importante papel na inflamação por mediar vasodilatação, aumentar permeabilidade vascular e sensibilizar nociceptores periféricos. Leucotrienos estão envolvidos em mecanismos de ativação e quimiotaxia de neutrófilos e eosinófilos, estando em polimorfonucleares, monócitos e macrófagos. PGE₂ e leucotrieno B₄ (LTB₄) são encontrados na membrana sinovial, maior fonte de PGE₂ para o fluido sinovial durante processos inflamatórios.

Imunoglobulinas (Ig) são anticorpos que desempenham funções de reconhecimento e interação com antígenos particulares, e ativação de um ou mais sistemas de defesa do hospedeiro. Existem cinco classes de anticorpos: IgG, IgM, IgE, IgA e IgD que diferem entre si em aspectos estruturais. Pacientes com artrite na ATM apresentam IgA e IgG no líquido sinovial. A ativação da cascata do sistema complemento via Ig desencadeia eventos de permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos, que fagocitam o complexo antígeno-anticorpo e liberam enzimas lisossômicas, desencadeando destruição articular.

Níveis elevados de NO foram encontrados no líquido sinovial de pacientes com dor articular e desarranjos internos articulares. De fato, foi demonstrado NO sintase induzida (iNOS) em células sinoviais e vasculares na ATM desses pacientes. Além disso, células sinoviais do tipo A e tipo B em ATM normais também apresentam iNOS, sugerindo sua participação fisiológica. O NO é produzido por vasta gama de células articulares, inflamatórias e músculo liso vascular. Seus efeitos catabólicos em condrócitos resultam em perda da matriz fundamental dos tecidos e se caracterizam por inibir a síntese de colágeno e de proteoglicanos, induzir a síntese de MMP e aumentar a susceptibilidade à injúria por outros oxidantes. Em concentrações elevadas, NO potencializa reabsorção óssea, enquanto em baixas concentrações promove proliferação de células semelhantes a osteoblastos e modula a função osteoblástica.

A menos que existam indicações específicas e justificadas para o contrário, o tratamento inicial das DTM deve ser baseado no uso de modalidades terapêuticas conservadoras e reversíveis. Estudos sobre a história natural de muitas DTM sugerem que elas tendem à melhora e resolução com o passar do tempo. Apesar de nenhuma terapia específica ser uniformemente efetiva, muitas das terapias conservadoras provaram ser no mínimo tão efetivas em proporcionar alívio sintomatológico quanto as formas de tratamento invasivas. Pelo fato de essas modalidades terapêuticas não produzirem modificações irreversíveis, elas apresentam muito menos risco de causar malefício. Ao tratamento oferecido pelo profissional deve-se adicionar um programa de cuidados domiciliares em que o paciente é condicionado sobre seu problema e o controle dos sintomas. As modalidades de tratamento conservadoras incluem terapias com placas oclusais, fisioterapia (termoterapia, laser, ultrassom, estimulação elétrica neural transcutânea - TENS), fterapia farmacológica, aconselhamento, agulhamento seco e acupuntura. Procedimentos invasivos como viscosuplementação com ácido hialurônico são indicados em casos de osteoartrite, osteoartrose e artrite sistêmica com degeneração na ATM, assim como procedimentos cirúrgicos podem ser indicados em situações clínicas específicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DE LEEUW, R.; KLASSER, G. D. **Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis and Management**. 1 ed. Chicago: Quintessence, 2013.
- GOMES, R. T. *et al.* Sialoadenites: Revisão de Literatura sobre a Etiologia, o Diagnóstico e o Tratamento. **Arquivos em Odontologia**, Belo Horizonte. 42(4): 257-336, 2006.
- GUTMANN, J. L. *et al.* Identify and Define All Diagnostic Terms for Periapical/ Periradicular Health and Disease States. **Journal of Endodontics**, New York. 35(12): 1658-1674, 2009.
- KELLESARIAN, S. V.; AL-KHERAIF, A. A.; VOHRA, F.; GHANEM, A.; MALMSTROM, H. *et al.* Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular jointdisorders: A systematic review. **Cytokine**. 77: 98-106, 2016.

26

CAPÍTULO

EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NO TRATO GÁSTRINTESTINAL

Emmanuel Prata de Souza
Pedro Marcos Gomes Soares
Ítalo Leite Figueiredo
Juliana Magalhães da Cunha Rêgo
Reinaldo Barreto Oriá

26.1 DESNUTRIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A literatura médica define a desnutrição como um distúrbio do estado nutricional em que um ou mais nutrientes essenciais estão faltando ou há em quantidades insuficientes. A expressão desnutrição energético-proteica (DEP) é o termo adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para designar essa síndrome. A DEP é altamente prevalente entre as crianças com menos de cinco anos de idade em regiões em desenvolvimento de todo o mundo, sendo responsável por 2,2 milhões de mortes por ano. De acordo com a OMS, em 2013, as estimativas em países de baixa e média renda (LMIC) apontaram 161 milhões de crianças menores de cinco

anos de idade com déficit de crescimento corporal, 99 milhões abaixo do peso, e 51 milhões em DEP extrema (défice de peso por altura) (Figura 26.1).

A desnutrição está diretamente associada com taxas de pobreza, escassez de alimentos, dificuldade no acesso a serviços de saúde, superpopulação, falta de higiene, de saneamento básico e insegurança alimentar, muito prevalentes em países mais pobres, especialmente na África Subsaariana e algumas regiões da Ásia. Um agravante é a contaminação pelo vírus HIV na África Subsaariana, que pode aumentar o risco de mortalidade infantil em até 80% em crianças desnutridas.

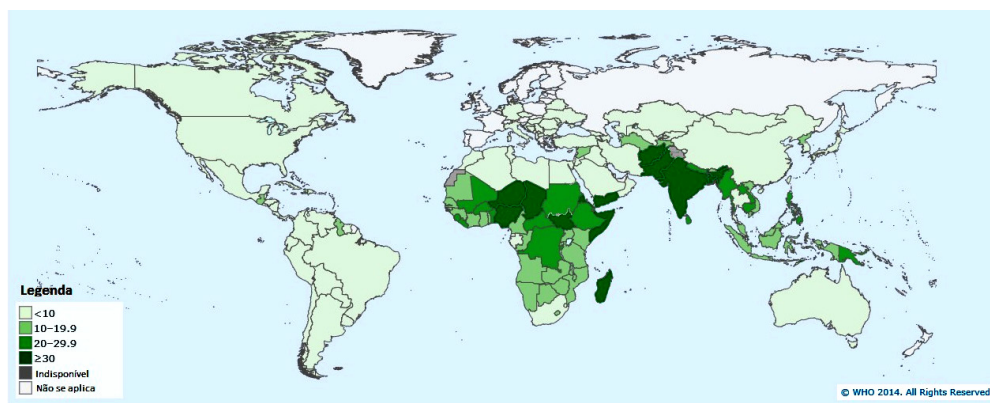


Figura 26.1 – Distribuição mundial (%) de crianças menores de cinco anos de idade abaixo do peso.

Adaptado de GHO/WHO (2015). Underweight in children. Disponível em:

http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/MDG1/tablet/atlas.html

Cerca de 17% das crianças nos países em desenvolvimento estão abaixo do peso para a idade, de acordo com os padrões de crescimento infantil da OMS. A prevalência de baixo peso é maior na região do Sul da Ásia (30%), seguida da África Ocidental (21%), Oceania e África Oriental (ambos 19%), do Sudeste da Ásia e da África Oriental (ambos 16%) e África do Sul (12%). A prevalência para as regiões da América Latina Oriental e Central, Oeste da Ásia, Norte da África e do Caribe foi abaixo de 10%.

As crianças com DEP podem apresentar reduzida aptidão física e intelectual, associada com baixa escolaridade. Para as mulheres com DEP, o risco de gerar neonatos com baixo peso aumenta, perpetuando assim o ciclo vicioso para as gerações seguintes. A DEP infantil é ainda mais agravada pela amamentação insuficiente e deficiência de vitamina A e zinco, importantes nutrientes tróficos intestinais, que atuam melhorando a integridade da barreira intestinal e melhorando a resposta imunológica contra infecções. Somando-se a isso, pacientes clínicos ou cirúrgicos em vários países industrializados podem apresentar algum grau de des-

nutrição proteico-calórica. Pacientes com desnutrição geralmente permanecem mais tempo hospitalizados o que aumenta os custos com cuidados médicos.

A DEP resulta do consumo inadequado de proteínas e calorias, ou, ainda, de deficiências na digestão ou absorção desses nutrientes, culminando com a perda de tecido gorduroso e muscular, perda de peso, letargia e fraqueza generalizada. As alterações são sistêmicas e inespecíficas, levando a distúrbios no eixo GH-IGF-1 no controle da função da placa epifisária, redução da atividade dos osteoblastos, insuficiência na formação de colágeno, atrofia das glândulas endócrinas (testículos e ovários), atrofia do timo e dos tecidos linfoides, degeneração gordurosa no fígado, anemia e edema por hipoproteïnemia.

A desnutrição aguda, chamada de “wasting”, é definida por um reduzido escore z do peso-por altura-por idade (WHZ) (Tabela 26.1).

Tabela 26.1 – Classificação da desnutrição de acordo com o escore z de peso-por altura- -por idade (WHZ).

Classificação	Valores de escore - z
Normal	escore $z \geq -1,0$ DP*
Leve	$-2,0 \leq \text{escore } z < -1,0$ DP
Moderada	$-3,0 \leq \text{escore } z < -2,0$ DP
Severa	escore $z < -3,0$ DP

* segundo população de referência definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), disponível em: (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>). DP = desvio-padrão

Existem três categorias da desnutrição severa, com um quadro clínico mais bem descrito: o **marasmo**, o **kwashiorkor** e **kwashiorkor marasmático**. O marasmo é um estado crônico, com deficiência calórica, perda da gordura e da proteína corpórea e edema. O kwashiorkor ocorre pela deficiência de proteína na dieta por um longo período, dessa forma, se apresentando com maior edema, devido à redução da pressão coloidosmótica intravascular, por conta da hipoalbuminemia, o que pode mascarar a perda de peso. O kwashiorkor marasmático é a forma bem mais severa e com características comuns das duas condições, podendo ocorrer após trauma, sepse e doença inflamatória crônica. O **Quadro 26.1** mostra as principais características do quadro clínico do marasmo e kwashiorkor.

Quadro 26.1 – Aspectos clínicos da desnutrição grave em crianças

KWASHIORKOR	MARASMO
Prevalência e incidência maior em crianças menores de 2 anos	Prevalência e incidência maior em crianças maiores de 2 anos
Deprivação predominantemente proteica	Deprivação crônica de macronutrientes Infecções recorrentes
Atrofia muscular grave sem perda de gordura subcutânea	Hipotrofia muscular com parcial perda de gordura subcutânea
Edema importante, anasarca	Edema discreto
Altura e peso compatíveis com a idade Pele descamativa, dermatite com áreas confluentes de hiperpigmentação e hiperqueratose Cabelo hipopigmentado, alopecia Hipotermia	Altura e peso incompatíveis com a idade Pele descamativa, dobras cutâneas redundantes por perda do panículo adiposo Cabelo esparsos, sem alteração de pigmentação Bradycardia, hipotensão, hipotermia, Anorexia nervosa
Esteatose	Ausência de esteatose
Hipoalbuminemia, aumento dos níveis séricos de IL-6, proteína C reativa, redução de IGF-1, hipercortisolismo	Aumento menos evidente dos níveis séricos de IL-6, proteína C reativa, redução de IGF-1, hipercortisolismo, hipoglicemia

Recentemente, tem se prestado mais atenção a uma condição muito prevalente em países em desenvolvimento, chamada de enteropatia ambiental (enteropatia tropical), uma síndrome multifatorial que afeta crianças residentes em áreas carentes, com precárias condições de saneamento e higiene. Essa condição está associada à exposição continuada a coliformes fecais, com afecções recorrentes de doenças parasitárias.

Um fator importante (especialmente em crianças), na enteropatia tropical, é a incapacidade da absorção adequada de nutrientes. Nesse aspecto, infecções intestinais persistentes, mesmo assintomáticas, assumem um papel de destaque nessa fisiopatologia. Aventa-se que uma parte substancial da desnutrição global decorre do prejuízo da função absorptiva intestinal, proveniente de infecções entéricas múltiplas e repetidas. Este fenômeno é chamado “ciclo vicioso da desnutrição e doenças entéricas” (Figura 26.2), com distúrbios na função imunológica e perda da integridade da barreira intestinal, predispondo ainda mais a recorrência de episódios de doenças entéricas (mesmo assintomáticas) e translocação bacteriana, levando a um estado inflamatório intestinal crônico, que culmina com a má absorção de nutrientes, amplificando e reiniciando o ciclo. Com o uso da terapia de reidratação oral e melhor acesso à saúde, a mortalidade por desnutrição e diarreia tem diminuído mundialmente, contudo, a desnutrição pode ser marginal (subnutrição) e negligenciada, levando a uma morbidade prolongada.

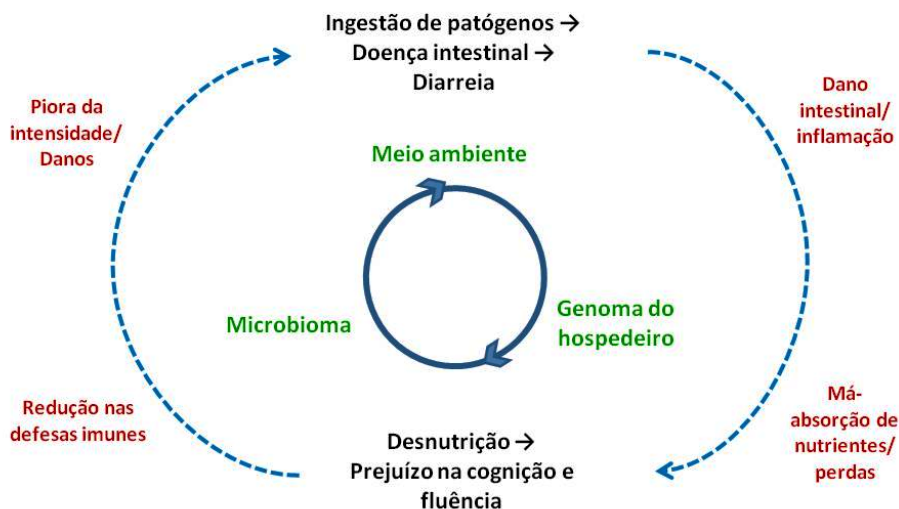


Figura 26.2 – Ciclo vicioso envolvendo diarreia e desnutrição, incluindo fatores intrínsecos e extrínsecos ao indivíduo e possíveis consequências.

26.2 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NA MUCOSA

Na DEP ocorre redução da altura dos vilos e menor taxa de proliferação e migração epitelial no eixo cripta-vilo, culminando na diminuição da massa intestinal, com atrofia da mucosa. Em modelos animais de separação materna prolongada, atrofia de vilos e perda da integridade da borda em escova são achados importantes (Figura 26.3). A relação lipídio:proteína e colesterol:fosfolípideo aumenta na borda em escova dos enterócitos, podendo levar a alterações de fluidez da membrana e diminuição da capacidade absorptiva.

A quinase de células intestinais (ICK), uma superfamília de proteínas quinases ativadas por mitógeno, parece estar envolvida na resposta compensatória da mucosa intestinal à desnutrição, com o envolvimento de várias vias de sinalização para melhorar a viabilidade celular e redução da apoptose, incluindo à via ERK, AKT, e Wnt- β -catenina.

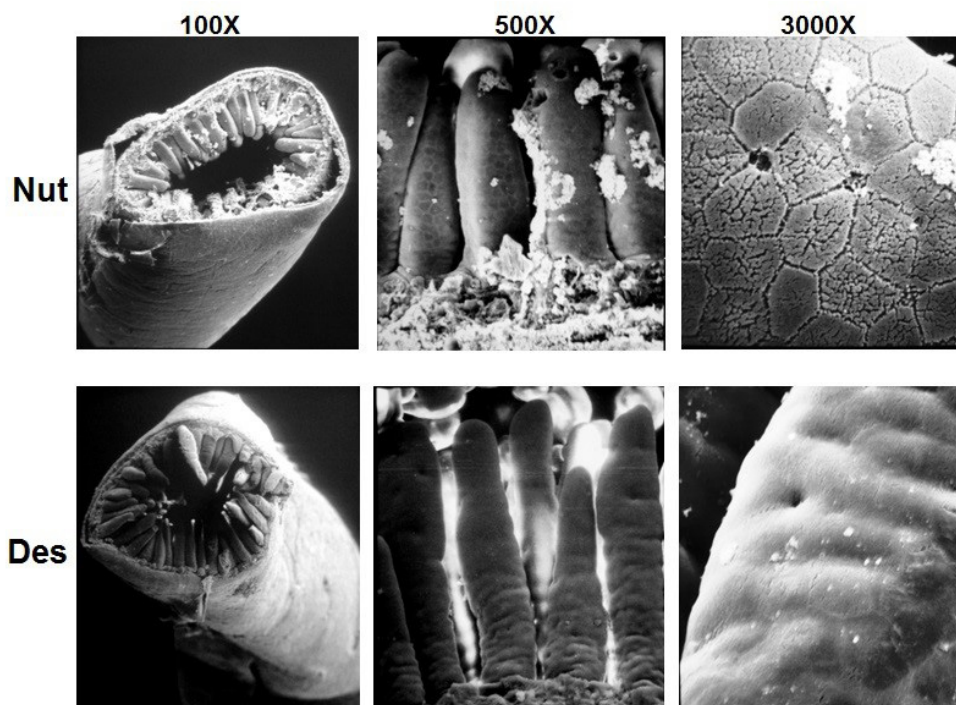


Figura 26.3 – Alteração da arquitetura de vilos e da superfície absorptiva em camundongos C57BL/6J de 14 dias de idade após desnutrição induzida por separação materna prolongada.

Legenda: **Nut** = Nutridos, sem separação materna; **Des** = Desnutridos, após separação materna. Notar atrofia de vilos e da borda em escova dos enterócitos. Imagens de microscopia eletrônica de varredura.

26.3 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO NA IMUNIDADE INTESTINAL

A DEP pode aumentar a susceptibilidade à translocação de endotoxinas e seus efeitos, afetando a permeabilidade intestinal, as propriedades biomecânicas e a função imunológica.

Na desnutrição severa pode ocorrer redução de IgA secretória na saliva. Além disso, pode ocorrer redução da acidez gástrica.

O aumento da colonização de bactérias patogênicas pode induzir alterações imunoinflamatórias na mucosa e aumento da permeabilidade intestinal. A atividade reduzida de granulócitos e outras células de defesa e diminuição das proteínas do sistema complemento podem ainda mais comprometer a resposta contra patógenos entéricos. Pode ocorrer diminuição nas populações de células T e B no

sangue e nos tecidos linfoides que sofrem atrofia, incluindo o timo, responsável pela produção e liberação de células T. A desnutrição tende a desviar a resposta imunológica para TH2 em vez de TH1. Entretanto, a presença de infecções podem aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6 e TNF, com produção das proteínas de fase aguda pelo fígado, incluindo níveis séricos mais elevados da proteína C reativa, caracterizando um processo de inflamação sistêmica.

26.4 DESNUTRIÇÃO E MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal inclui uma vasta população de microorganismos, com cerca de 100 trilhões de células, dentre elas, as principais são membros do filo Firmicutes e Bacteroidetes. A desnutrição pode influenciar o microambiente do lúmen intestinal, favorecendo a disbiose, uma alteração do equilíbrio das populações bacterianas, especialmente com aumento das taxas de bactérias Gram-negativas em relação aos simbiontes Gram-positivos aeróbicos. A disbiose da microbiota, com redução de bactérias Gram-positivas, necessárias para o estímulo da secreção de IgA na mucosa intestinal, pode comprometer a quantidade de células CD4+, interferon- γ (IFN- γ) e células T na mucosa, levando a uma limitação da resposta imune adaptativa.

Essa disbiose também pode favorecer a translocação bacteriana intestinal e, portanto, pode contribuir para uma doença inflamatória intestinal, com ou sem diarreia, que pode ser subclínica e prolongada. Além disso, essa disbiose pode influenciar a proliferação de patógenos entéricos, afetando a resposta imunológica do hospedeiro, ampliando o defeito da barreira intestinal e da superfície de absorção induzida pela desnutrição.

Estudos de transfecção da microbiota intestinal de crianças com kwashiorkor para camundongos gnotobióticos mostraram maior perda de peso quando os animais receptores foram submetidos a uma dieta pobre em proteína, apresentando deficiência de populações de bactérias com caráter anti-inflamatório.

26.5 EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO SOBRE ENZIMAS DIGESTIVAS

Algumas enzimas (incluindo as dissacaridases intestinais) que são críticas na digestão de nutrientes podem estar seriamente comprometidas na desnutrição. Uma hipótese para redução da atividade enzimática é o menor conteúdo de

alimentos no tubo gastrointestinal, o que leva a menor estimulação/liberação de hormônios e neurotransmissores, como colecistoquinina, gastrina e acetilcolina.

A desnutrição pode afetar o pâncreas, reduzindo a quantidade de zimogênios armazenados nos ácinos pancreáticos. A atividade das enzimas lipase e tripsina está deprimida em cerca de 50 e 70%, enquanto da amilase permanece inalterada. Quimiotripsina e carboxipeptidase A+B têm suas atividades conservadas.

Novos alvos moleculares, como a via de sinalização AKT/mTOR (proteína quinase B/proteína alvo da rapamicina em mamíferos), vêm sendo investigados com o propósito de compreender o efeito da desnutrição na produção de enzimas pancreáticas.

No kwashiorkor, as enzimas hepáticas flavina oxidase, xantina oxidase e D-aminoácido oxidase estão reduzidas. A enzima ácido glicólico oxidase permanece inalterada.

26.6 EFEITO DA DESNUTRIÇÃO NA ABSORÇÃO E SECREÇÃO INTESTINAL

A DEP provoca efeitos drásticos na absorção e secreção do epitélio intestinal. Esses processos são regidos principalmente por cinco mecanismos-base (**Figura 26.4**), resumidos na sequência:

- Composição e fluidez da membrana dos microvilos de enterócitos: como as propriedades biofísicas das membranas são afetadas pela composição da dieta, é de se esperar que a desnutrição influencie o transporte iônico e a permeabilidade.

- Mudanças no potencial de membrana da borda em escova do enterócito: a desnutrição pode alterar o transporte de íons através de mudanças nas forças elétricas, aumentando a absorção de nutriente acoplado ao sódio e à secreção aumentada de cloreto.

- Alterações hormonais: o hormônio majoritário durante a desnutrição é o glucagon. Esse hormônio quando administrado intraperitonealmente aumenta o potencial de membrana em enterócitos.

- Influências neurais: o sistema nervoso entérico responde a estímulos físicos e químicos no lúmen intestinal. A ausência de glicose, por exemplo, ativa reflexos neurais entéricos que influenciam o transporte basal de íons.

- Estresse oxidativo: a desnutrição está também associada com o estresse na mucosa ao nível de enzimas e da produção de radicais livres. Assim, pode haver peroxidação lipídica e conseqüente dano às membranas dos enterócitos, levando a alterações nos canais iônicos, na permeabilidade de membrana e nas proteínas da junção de oclusão.



Figura 26.4 – Mecanismos das alterações de transporte de íons e fluidos induzidas pela desnutrição

Na desnutrição, geralmente, ocorre uma mudança no transporte basal de íons de um estado absorptivo para um secretório. Isto resulta da elevação das correntes de curta condutância, necessárias para anular o potencial transepitelial espontâneo, alterando assim a direção das correntes iônicas, principalmente do íon cloreto (Cl^-). Uma vez alterada, essa força eletroquímica direciona o movimento de sódio para o lúmen e secreção de água.

A permeabilidade intestinal a íons e macromoléculas pode estar elevada na desnutrição, que aumenta o potencial para perdas de fluidos e eletrólitos. A atrofia da mucosa reduz a absorção de nutrientes, mas pode ser contrabalanceada pelo aumento da expressão de proteínas transportadoras (Ex.: PEPT-1 e GLUT-5) e pelo aumento do gradiente eletroquímico.

O **Quadro 26.2** lista mudanças na função gastrointestinal que ocorrem durante a DEP ou privação de alimentos.

Quadro 26.2 – Alterações da função gastrointestinal induzidas pela desnutrição

	ALTERAÇÕES CAUSADAS PELA DEP NA FUNÇÃO INTESTINAL
Transporte basal de íons e fluidos	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da absorção de Cl^- e HCO_3^- - Aumento da secreção de ânions - Secreção de Na^+ (gradiente eletroquímico) - Secreção de H_2O (pressão osmótica)
Transporte estimulado de íons e fluidos	<ul style="list-style-type: none"> - Exacerbação da extensão e severidade dos sintomas da diarreia (sensibilidade aos agentes secretórios, p. ex., acetilcolina, prostaglandina E_2, e enterotoxina termolável de <i>E. coli</i>) - Idem ao transporte basal após presença de secretagogo (iniciando na secreção de Cl^-) - Aumento da absorção dos nutrientes acoplados ao Na^+ (principalmente se ativados por adrenérgicos)
Permeabilidade de íons e grandes solutos	<ul style="list-style-type: none"> - Endocitose aumentada (a macromoléculas bem como a antígenos ou agentes nocivos) - Transporte paracelular aumentado (80% dos íons passam pela via paracelular)
Transporte de carboidratos	<ul style="list-style-type: none"> - Transportadores de glicose aumentados - Glicose global diminui ou não altera (massa da mucosa diminui)
Transporte de aminoácidos e peptídeos	<ul style="list-style-type: none"> - Transportadores de aminoácidos (principalmente para valina) e peptídeos aumentados
Transporte de lipídeos	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da absorção e digestão de lipídeos
Transporte de vitaminas e minerais	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da absorção de zinco - Aumento da absorção de cálcio - Diminuição da absorção de vitamina A

Além do transporte basal, a desnutrição aumenta a resposta do epitélio a agentes que estimulam a secreção de íons e fluidos. Dentre esses agentes incluem-se a enterotoxina da *Escherichia coli*, e a antígenos secretórios como a b-lactoglobulina. Assim, a DEP predispõe o indivíduo a diarreia ou potencializa sua severidade.

26.7 CONCLUSÃO

O impacto da desnutrição (especialmente pelas alterações da programação genética e epigenéticas) é ainda pouco compreendido, apesar de muitos estudos apontarem para uma forte contribuição para o risco de doenças metabólicas, doenças cardiovasculares e doenças crônico-degenerativas. A desnutrição associada com doenças entéricas recorrentes pode levar à atrofia da mucosa intestinal, deficiência imunológica, alteração da barreira epitelial e má-absorção de nutrientes, que podem amplificar ainda mais o ciclo, com uma doença inflamatória que pode ser crônica e subclínica (mesmo sem diarreia), contribuindo para o aumento da taxa global do escore de anos perdidos por incapacitação, reduzindo o potencial genético de um indivíduo e o capital humano de uma sociedade.

A compreensão da fisiopatologia do ciclo vicioso da desnutrição e de comorbidades no trato gastrointestinal é crítica para desenvolver estratégias te-

rapêuticas e adequado suporte nutricional, especialmente em populações mais vulneráveis e com maior risco genético e ambiental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER, K. L.; TARGAN, S. R.; ELSON, C. O. Microbiota activation and regulation of innate and adaptative immunity. **Immunological Reviews**. 260(1): 206-20, 2014.
- BUTSCH, W. S.; HEIMBURGER, D. C. Malnutrition and disease outcomes. In: DeLEGGE, M. H. **Nutrition and gastrointestinal disease**. Totowa, NJ: Human Press, 2008.
- COOK, G. C.; LAKIN, A.; WHITEHEAD, R. G. Absorption of lactose and its digestion products in the normal and malnourished Ugandan. **Gut**. 8: 622, 1967.
- CROZIER, S. J.; D'ALECY, L. G.; ERNST, S. A.; GINSBURG, L. E.; Williams, J. A. Molecular Mechanisms of Pancreatic Dysfunction Induced by Protein Malnutrition. **Gastroenterology**. 137(3): 1093-101, 2009.
- FERRARIS, R. P.; CAREY, H. V. Intestinal transport during fasting and malnutrition. **The Annual Review of Nutrition**. 20: 195-219, 2000.
- HATCH, T. F.; LEBENTHAL, E.; KRASNER, J.; BRANSKI, D. Effect of postnatal malnutrition on pancreatic zymogen enzymes in the rat. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 32(6): 1224-30, 1979.
- KANE, A. V., DINH, D. M., WARD, H. D. Childhood Malnutrition and the Intestinal Microbiome Malnutrition and the microbiome. **Pediatric Research**. 77: 256-262, 2015.
- KAU, A. L.; AHERN, P. P.; GRIFFIN, N. W.; GOODMAN, A. L.; GORDON, J. I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. **Nature**. 474: 327-36, 2011.
- MUNTHALI, T., JACOBS, C., SITALI, L., DAMBE, R., MICHELO, C. Mortality and morbidity patterns in under-five children with severe

acute malnutrition (SAM) in Zambia: a five-year retrospective review of hospital-based records (2009-2013). **Archives of Public Health.** 73(1): 23, 2015.

MURPHY, J.L.; BADALOO, A.V.; CHAMBERS, B., FORRESTER, T. E.; WOOTTON, S. A.; JACKSON, A. A. Maldigestion and malabsorption of dietary lipid during severe childhood malnutrition. **Archives of Disease in Childhood.** 87(6): 522-5, 2002.

PETERSON, C. T.; SHARMA, C. T.; ELMÉN, L.; PETERSON S. N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. British Society for Immunology. **Clinical and Experimental Immunology.** 179: 363–77, 2014.

RYTTER, M. J. H.; KOLTE, L.; BRIEND, A.; FRIIS, H.; CHRISTENSEN, V. B. The Immune System in Children with Malnutrition—A Systematic Review. **PLoS ONE.** 9(8): e105017, 2014.

WAPNIR, R. A. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. **Journal of Nutrition.** 130(Suppl 5S): 1388S-92S, 2000.

27

CAPÍTULO

FUNDAMENTOS DA FISIOPATOLOGIA DA ÚLCERA PÉPTICA E DO CÂNCER GÁSTRICO

Lucia Libanez Bessa Campelo Braga
Gifone Aguiar Rocha
Andréia Maria Camargos Rocha
Dulciene Maria de Magalhães Queiroz

27.1 INTRODUÇÃO

Até há aproximadamente três décadas, a patogenia da úlcera péptica (UP) era atribuída a um desequilíbrio entre a secreção ácida e os mecanismos de defesa da mucosa, cuja causa ou causas não eram conhecidas; entretanto, em 1982, na Austrália, Robin J Warren e Barry J Marshall isolaram uma bactéria, posteriormente denominada *Helicobacter pylori*, com origem em fragmentos de mucosa gástrica de pacientes com gastrite e úlcera duodenal. Estudos subsequentes em várias partes do mundo confirmaram a hipótese inicial de que a bactéria estaria associada à gênese da doença péptica ulcerosa em adultos e crianças.

Pouco mais de uma década depois do isolamento do *H. pylori*, em 1994, com base em estudos epidemiológicos e plausibilidade biológica a infecção foi classificada pelo Instituto para a Pesquisa do Câncer da Organização Mundial da Saúde como carcinógena.

Esses achados mudaram a compreensão sobre a fisiopatologia dessas duas doenças e; embora, tenha ocorrido um avanço significativo no conhecimento, muitos aspectos relativos à fisiopatologia da úlcera péptica e do câncer gástrico permanecem desconhecidos. Neste capítulo será abordada a fisiopatologia da úlcera péptica e do câncer gástrico, bem como o papel do *H. pylori* na gênese dessas doenças.

27.2 ÚLCERA PÉPTICA

27.2.1 DEFINIÇÃO

A UP é uma afecção heterogênea, multifatorial, que acomete 15% a 20% da população mundial. A úlcera é denominada péptica porque ocorre em sítios expostos à secreção de ácido clorídrico e pepsina. Ocorre mais frequentemente no estômago e duodeno, mas pode também acometer o terço inferior do esôfago, o jejuno, anastomoses gastroentéricas, e o divertículo de Meckel, quando existe mucosa gástrica ectópica. Em 90% dos casos, a UP é uma lesão única; raramente dupla ou múltipla. Na maioria das vezes, apresenta-se como lesão arredondada ou ovalada, com diâmetro variando de 0,5 a 2,0 cm e bordas regulares, pouco elevadas e cortadas a pique, tendendo a se afunilar na medida em que se aprofundam na parede do órgão. O fundo é geralmente limpo, mas pode estar coberto por material brancocento, por tecido de granulação avermelhado ou por tecido fibroso. A lesão pode estar restrita à submucosa, ou atingir a *muscularis mucosae*, serosa ou a cápsula ou parênquima de um órgão vizinho. De acordo com a profundidade da lesão e a intensidade da reação conjuntiva, a UP pode ser classificada em superficial, localizada na submucosa; profunda, quando atinge a lâmina

própria; perfurante, quando ultrapassa todas as camadas da parede e se abre na cavidade peritoneal e penetrante, quando, além de ultrapassar todas as camadas fica tamponada por órgãos vizinhos (pâncreas, fígado, omento). A úlcera gástrica (UG) costuma apresentar dimensões maiores do que a duodenal (UD).

À microscopia, a úlcera em atividade apresenta quatro camadas bem reconhecidas, embora nem sempre bem individualizadas: 1) tecido necrótico, geralmente do tipo fibrinóide, presente no fundo da lesão decorrente da digestão ácido péptica; 2) exsudato inflamatório com predomínio de neutrófilos; 3) camada constituída principalmente por tecido de granulação; e 4) tecido fibroso cicatricial. Nas úlceras inativas, a camada superficial de necrose é escassa ou inexistente e, conseqüentemente, o exsudato de neutrófilos é discreto.

A UP se localiza mais frequentemente no duodeno, 95% na primeira porção do órgão, a três centímetros da junção do piloro com a mucosa duodenal. No estômago, 60% das UP localizam-se no antro, e em 25% dos casos na pequena curvatura, na junção do antro com o corpo. A UD acomete indivíduos mais jovens, dos 20 aos 40 anos de idade e a UG é mais frequente em pessoas acima de 40 anos de idade, com pico de incidência em torno dos 60 anos.

27.2.2 ETIOLOGIA

Embora a doença ulcerosa péptica seja multifatorial, diversos fatores etiológicos estão bem estabelecidos como a infecção pelo *H. pylori* e o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

A infecção por *H. pylori* pode ser responsabilizada por 90-95% das UD e 70-75% das UG. A erradicação do microrganismo reduz dramaticamente a taxa de recorrência da doença para 5% ao ano, em contraposição a taxas de 70-85% observadas quando os tratamentos convencionais, que não visam erradicação do *H. pylori*, são adotados.

O uso de AINEs é, provavelmente, a causa mais comum de lesões na mucosa gastrointestinal nos países desenvolvidos, onde a prevalência da infecção pelo *H. pylori* vem diminuindo rapidamente. O uso de AINEs é responsabilizado por aproximadamente 25% das UG, sendo considerado causa mais frequente de úlceras não decorrentes da infecção pelo *H. pylori*. UP assintomática pode ser encontrada endoscopicamente em aproximadamente 15-45% das pessoas que fazem uso crônico de AINEs.

Outras causas menos comuns de úlcera incluem gastrinoma, mastocitose, pâncreas anular, doença de Crohn, infecção gástrica por outras espécies de *Helicobacter* como o *Helicobacter suis* e possivelmente por outros microrganismos como *Herpes simplex* tipo I. As lesões ulcerosas pépticas têm também sido descrita em indivíduos que fazem uso de medicamentos contendo potássio, em pacientes submetidos à quimioterapia, usuários de cocaína, e mais recentemente

sob tratamento para osteoporose com bifosfonatos de cálcio como alendronato e risedronato.

Ocasionalmente, algumas úlceras são definidas como idiopáticas, mas, na prática, a maioria delas é causada pelo uso não relatado de AINEs ou decorre da infecção pelo *H. pylori* que, entretanto, não foi diagnosticada em decorrência de resultados falso-negativos nos testes usados para o diagnóstico.

27.3 BASES FISIOPATOLÓGICAS

27.3.1 FISIOLOGIA DA SECREÇÃO GÁSTRICA

A célula parietal é responsável pela secreção gástrica de ácido clorídrico em decorrência da ativação da H⁺K⁺ ATPase, denominada bomba de prótons, que se localiza na membrana luminal da célula. O suco gástrico facilita a digestão de proteínas e absorção de ferro, cálcio e vitamina B-12, além de prevenir a colonização da mucosa gástrica pela maioria das bactérias e fungos.

A secreção gástrica de ácido é regulada por três vias, tendo como agonistas a acetilcolina (via neuronal); a histamina (via parácrina) e a gastrina (via endócrina). Esses mediadores interagem com receptores acoplados a duas importantes vias sinalizadoras: adenilato ciclase, no caso da histamina e cálcio intracelular no caso da gastrina e acetilcolina.

A acetilcolina liberada por neurônios pós-ganglionares do nervo vago estimula diretamente a secreção do ácido, atuando em receptores muscarínicos M3 localizados na membrana basolateral da célula parietal e, indiretamente, por inibição da secreção de somatostatina cuja função é inibir a liberação de histamina pelas células enterocromafin-like (ECL) e de gastrina pelas células G localizadas na região do antro gástrico.

A histamina, gerada pela descarboxilação da L-histidina sob ação catalítica da enzima histidina-descarboxilase (HDC), estimula a secreção gástrica de ácido depois de se ligar aos receptores de histamina-2 (H2) localizados nas células parietais, desencadeando uma cascata de eventos, que resulta no aumento dos níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc). A histamina estimula, ainda, a secreção gástrica de ácido de maneira indireta, ao inibir a secreção de somatostatina pelas células D localizadas no antro gástrico e por estimular a liberação de gastrina pelas células G.

A gastrina é o principal estimulador da secreção ácida durante a ingestão de alimentos, e age principalmente liberando histamina das células ECL localizadas no corpo e fundo do estômago. A gastrina liga-se a receptores de gastrina/colecistocinina do tipo 2 (CCK-2), localizados nas células ECL e também nas células

parietais. A ativação dos receptores CCK-2 localizados nas células ECL parece ser a principal via pela qual a gastrina estimula a secreção ácida.

A somatostatina inibe a secreção gástrica impedindo a secreção de histamina e gastrina. É sintetizada a partir de uma molécula precursora denominada preprossomatostatina, liberada pelas células D localizadas na mucosa do corpo e antrogastricos. A redução significativa do pH no lúmen gástrico induz a um aumento de produção de somatostatina que, por sua vez, inibe a liberação de histamina e gastrina.

27.3.2 MECANISMOS DE DEFESA DA MUCOSA GASTRODUODENAL

O epitélio gástrico é constantemente agredido por fatores nocivos endógenos, como o HCl, a pepsina, os sais biliares, a variação ampla de pH, a pressão osmótica e temperatura ou substâncias exógenas, como medicamentos, álcool e microrganismos.

Os mecanismos de defesa incluem a barreira muco-bicarbonato-fosfolipídeos, a rápida renovação celular, o fluxo sanguíneo da mucosa e a produção de prostaglandinas e óxido nítrico.

A barreira muco-bicarbonato-fosfolipídeos, a primeira linha de defesa da mucosa gástrica, é formada pelo muco, bicarbonato e fosfolipídios surfactantes que recobrem a superfície da mucosa. A barreira retém o bicarbonato secretado pelas células da superfície epitelial para que o microambiente permaneça neutro. A secreção de muco é estimulada por hormônios gastrointestinais, como gastrina e secretina, bem como por prostaglandina E2 (PGE2) e agentes colinérgicos. Quando há perda da integridade da barreira, outros mecanismos protetores são acionados, como a neutralização do ácido intracelular, aumento na rapidez de reparação epitelial, bem como manutenção e distribuição do fluxo sanguíneo da mucosa.

O epitélio da mucosa é renovado continuamente por um processo bem coordenado e uma proliferação controlada das células progenitoras, localizadas no colo das glândulas oxínticas.

A mucosa do estômago assim como a do duodeno é amplamente vascularizada o que contribui para o aporte de oxigênio, nutrientes e a remoção de substâncias tóxicas.

A produção contínua de prostaglandinas - principalmente a PGE2 e PGI2 - é também responsável pela manutenção da integridade da mucosa e proteção contra agentes que causam lesão epitelial. Prostaglandinas inibem ainda a ativação de mastócitos e leucócitos, bem como a aderência de plaquetas ao endotélio vascular.

O óxido nítrico, no trato gastrointestinal, atua na manutenção da homeostase, pelo seu papel citoprotetor e regulador do fluxo sanguíneo.

27.3.3 PATOGENIA DA ÚLCERA PÉPTICA

De maneira geral, a UP decorre de um desequilíbrio entre os mecanismos de defesa e os fatores de agressão da mucosa gastroduodenal.

Historicamente, a compreensão da fisiopatologia da UP estava centrada principalmente na hipersecreção gástrica de ácido e pepsina. Entretanto, atualmente, sabe-se que a doença é multifatorial, decorrendo de desequilíbrios na fisiologia da secreção dos hormônios gástricos, gastrina e somatostatina induzidos pela infecção pelo *H. pylori*.

As úlceras gástricas que se localizam no corpo gástrico e simultaneamente no duodeno (UG tipo II) bem como aquelas localizadas na região pré-pilórica apresentam alterações da secreção ácida semelhantes àquelas observadas nos pacientes com úlcera duodenal, frequentemente, acompanhadas de níveis elevados de pepsinogênio I. Por outro lado, as úlceras que se localizam no corpo ou fundo do estômago (UG tipo I) estão associadas à menor secreção ácida, acompanhada ou não de diminuição da densidade de células parietais, alterações que têm sido atribuídas à pangastrite decorrente da infecção por *H. pylori*.

Antes da descoberta do *H. pylori*, a UD era considerada um distúrbio primário na homeostase da secreção ácida. Sob a luz dos conhecimentos atuais, foi possível demonstrar que algumas alterações observadas nos pacientes com UD, como concentração sérica elevada de pepsinogênio I e de gastrina, são consequências reversíveis da infecção pelo *H. pylori*. A secreção de bicarbonato bastante diminuída nos pacientes com UD parece também estar associada com a infecção pela bactéria.

Na infecção, especialmente por amostras mais virulentas, há aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, interleucina-1 beta (IL-1b), IL-8, e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que afetam a secreção de muco, a concentração de HCO_3^- , bem como a secreção ácida, por atuarem nas células D inibindo a produção de somatostatina com consequente hipergastrinemia e aumento da secreção ácida. Entre outras consequências da infecção, vale mencionar que a bactéria induz a liberação de vários compostos como COX-2, o que pode comprometer a integridade da mucosa pela formação de outras substâncias pró-inflamatórias, como produtos reativos do oxigênio (ROS).

A redução da secreção duodenal de HCO_3^- e de muco resultante da infecção torna a mucosa duodenal permeável e susceptível à ação de íons H^+ , favorecendo sua substituição por mucosa gástrica metaplásica. A bactéria da mucosa do estômago migra e coloniza as áreas de metaplasia gástrica no duodeno, onde estimula a resposta inflamatória local, predispondo à formação do nicho ulceroso.

A infecção por cepas de *H. pylori* mais virulentas está associada com um risco aumentado de desenvolver UP. Dentre os fatores de virulência que não são

expressos por todas as linhagens de *H. pylori*, devem ser mencionados a citotoxina vacuolizante (VacA), a ilha de patogenicidade (PAI) *cag*, os genes *babA* (blood group antigen-binding adhesin), *sabA* (sialic acid-binding adhesin A), *oipA* (outer inflammatory protein A), e *iceA* (induced by contact with epithelium) com destaque para os dois primeiros que serão descritos a seguir.

O gene *vacA* (vacuolating cytotoxin), presente em todas as amostras de *H. pylori*, codifica a proteína VacA, uma exotoxina que induz na célula epitelial a formação de vacúolos intracitoplasmáticos e a destruição de mitocôndrias com liberação de citocromo c e morte celular por apoptose. VacA estimula ainda a resposta inflamatória da mucosa gástrica por diferentes mecanismos, como por exemplo, pelo aumento da expressão de COX-2, não somente em células T, mas também em neutrófilos e macrófagos. Nas regiões sinalizadora e média do gene *vacA* há dois polimorfismos, denominados s1 e s2 e m1 e m2, respectivamente; recentemente foram descritas outras regiões polimórficas, uma localizada na região intermediária (i) do gene com dois genótipos distintos; i1 e i2 e outra localizada no sítio de clivagem da proteína com dois genótipos d1 e d2. As amostras s1m1 são consideradas as mais toxigênicas, as s1m2 produzem quantidades moderadas de toxina e as amostra s2m2 produzem pouca ou nenhuma toxina. *vacA* s1, i1, d1 e m1 estão associadas com um risco aumentado de UP.

A ilha de patogenicidade *cag* (PAI) contém vários genes de virulência, tais como o *cagA*. A infecção por linhagens *cag*PAI-positivas está associada com maior grau de inflamação gástrica, o que é atribuído ao aumento de secreção de IL-8 pelas células epiteliais e ao risco aumentado de UP.

A associação entre a infecção por amostras de *H. pylori vacA* s1m1 e *cagA*-positivas e risco aumentado de UP foi observada pelo nosso grupo e por pesquisadores de outros pacientes ocidentais.

Como mencionado anteriormente, os AINEs são a segunda causa mais frequente de UP, especialmente, as UG.

Acredita-se que os AINEs promovam lesão na mucosa gástrica e duodenal por dois mecanismos: efeito tóxico direto alterando os mecanismos de defesa da mucosa com aumento da permeabilidade celular, inibição do transporte iônico e da fosforilação oxidativa, e por efeito sistêmico, enfraquecendo os mecanismos de defesa pela inibição da COX-1, que atua na síntese das prostaglandinas.

Os efeitos deletérios da COX-1 decorrem principalmente da inibição da síntese de PGs, visto que são mediadores importantes de mecanismos de defesa. As PGs além de estimularem a secreção de muco e bicarbonato o que torna a mucosa mais resistente à penetração do ácido, participam na reparação da mucosa, aumentam o fluxo sanguíneo e promovem a replicação celular. A identificação de um segundo tipos de ciclooxigenase (COX-2) contribuiu para o desenvolvimento de um novo grupo de drogas antiinflamatórias, os inibidores específicos da COX-

2. Esses agentes são eficazes em aliviar a dor e a inflamação, não afetam significativamente a produção de PG e causam alterações discretas na mucosa gástrica, já que não interferem com a produção de COX-1.

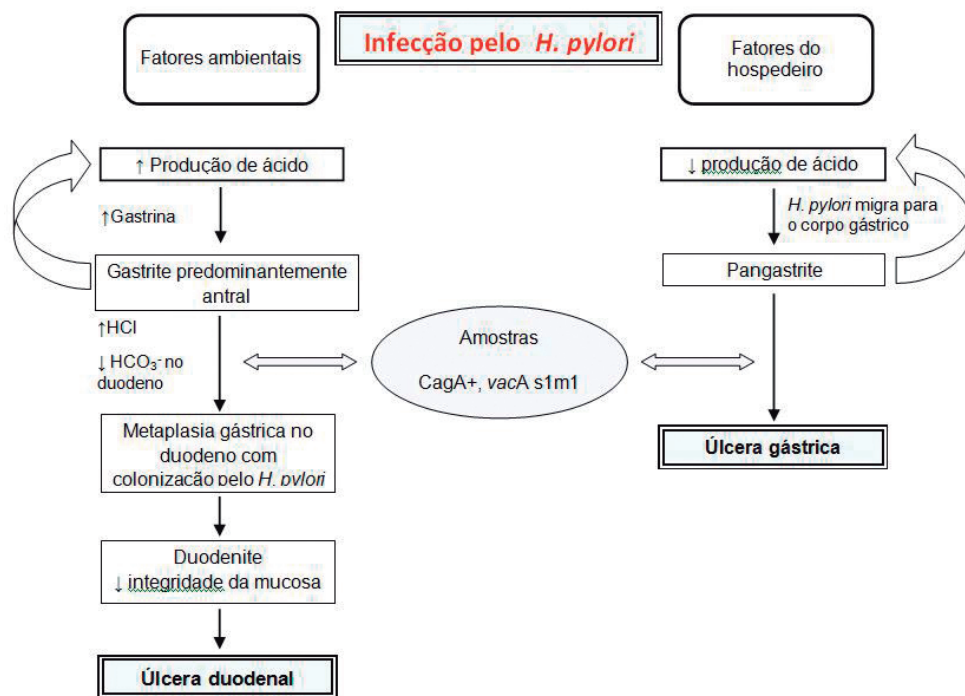


Figura 27.1 – Interações do hospedeiro com o meio ambiente e infecção por *H. pylori* no desenvolvimento de úlceras gástricas e duodenais: O curso clínico da infecção pelo *H. pylori* é altamente variável e depende do padrão de distribuição da gastrite, da virulência da linhagem de *H. pylori*, da susceptibilidade genética do hospedeiro, da idade de aquisição da infecção e de fatores ambientais. Esses fatores favorecem a colonização do corpo do estômago pelo *H. pylori* que resulta em pangastrite e, conseqüentemente, redução na secreção de ácido. A hipocloridria decorrente da colonização pelo *H. pylori* e da inflamação intensa no corpo pode resultar no desenvolvimento de atrofia gástrica, úlcera gástrica e câncer. Pacientes com gastrite predominantemente antral apresentam secreção gástrica de ácido normal ou elevada e hipergastrinemia e estão predispostos a desenvolver úlcera duodenal. Ocorre, ainda, diminuição da secreção de HCO_3^- e muco. A mucosa duodenal se torna permeável e é agredida pelos íons H^+ e outros irritantes, sendo substituída por mucosa gástrica metaplásica. A bactéria presente na mucosa do estômago migra e coloniza as áreas de metaplasia gástrica no duodeno, onde estimula a resposta inflamatória local predispondo à formação do nicho ulceroso. Figura adaptada de CHAN & LEUNG. *The Lancet*, V.360, p.935, 2002.

27.4 CÂNCER GÁSTRICO

O carcinoma gástrico é o quarto tumor mais frequente e, a terceira causa de morte por câncer no mundo, sendo responsável por aproximadamente 12% da

mortalidade mundial por câncer. Acomete aproximadamente de um milhão de pessoas por ano, preferencialmente do sexo masculino, na proporção de dois para um. A incidência da doença varia de acordo com a região geográfica, sendo mais elevada em países do nordeste da Ásia como Japão, Coréia e China, onde ocorrem 69 casos por 100.000 habitantes por ano. Incidência intermediária é relatada na Europa, América do Sul e América do Norte. Na África, sul da Ásia e oceânia, incluindo Nova Zelândia e Austrália, as taxas estão em torno de quatro casos por 100.000 habitantes por ano.

No Brasil ocorreram cerca de 22.000 mortes em razão da doença no ano de 2014 (INCA, 2014). Dados do INCA (2014) indicam, ainda, que o tumor é o quarto mais frequente entre os homens e o quinto entre as mulheres no Brasil, com ocorrência estimada de 21.390 casos novos em 2014.

27.4.1. CLASSIFICAÇÃO

As neoplasias gástricas são predominantemente malignas e dentre elas 90 a 95% são adenocarcinomas. Outras neoplasias observadas menos frequentemente incluem os linfomas, especialmente do tipo MALT (tecido linfóide associado à mucosa), que representam 2% a 8% dos tumores gástricos e mais raramente os sarcomas e leiomiossarcomas.

Os adenocarcinomas gástricos são classificados em dois tipos, de acordo com a localização anatômica, quais sejam os tumores proximais (localizados na cardia) e distais (não localizados na cardia). Os tumores são também classificados de acordo com parâmetros morfológicos e histológicos nos tipos descritos por Laurén: tipo intestinal (bem diferenciado – aproximadamente 50% dos casos), tipo difuso (indiferenciado – ao redor de 33%) e tipo misto ou não classificável.

Os carcinomas distais estão associados com a infecção pelo *H. pylori*, enquanto os proximais guardam relação com doença do refluxo gastroesofágico e não se associam com a infecção pelo microrganismo.

27.4.1.1. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO DO TIPO INTESTINAL

O adenocarcinoma do tipo intestinal é mais prevalente nos países em desenvolvimento, em populações de baixo nível socioeconômico que vivem em moradias com índices de aglomeração elevados e condições de higiene precárias. Ao contrário, a prevalência do tumor tem diminuído significativamente nos países desenvolvidos, onde, entretanto, as taxas de incidência e prevalência de câncer proximal e de esôfago são cada vez mais elevadas. Esses achados parecem ter relação direta com a prevalência da infecção pelo *H. pylori*.

A infecção pelo microrganismo é adquirida precocemente na infância, há um longo período de latência, e o câncer ocorre em 1% dos indivíduos infectados,

geralmente depois da quarta década de vida. Nesse período, ocorre no estômago uma cascata de eventos com estágios histopatológicos bem característicos: gastrite crônica em atividade, ou seja, com presença de polimorfonucleares, gastrite atrófica multifocal, metaplasia intestinal (completa e incompleta), displasia e carcinoma. O tumor localiza-se preferencialmente no antro e na *incisura angularis*.

Como já relatado, o adenocarcinoma gástrico distal é classificado de acordo com Laurén em dois tipos; difuso e intestinal. O tipo difuso é menos frequente, mais agressivo e acomete pessoas mais jovens e o tipo intestinal acomete mais comumente indivíduos idosos. O adenocarcinoma do tipo intestinal se desenvolve a partir de uma série de lesões sequenciais que ocorrem na mucosa gástrica de acordo com o modelo proposto por Pelayo-Correa. O processo inicia-se quando o *H. pylori* coloniza preferencialmente a mucosa do antro gástrico, respeitando o corpo e fundo gástricos, regiões onde o pH é mais ácido. A resposta imunológica induzida pela bactéria pode variar em intensidade, mas usualmente causa uma gastrite crônica não atrófica que persiste por décadas. A infecção pode progredir para a região proximal do estômago levando progressivamente à perda do tecido glandular (gastrite atrófica multifocal). A atrofia, na maior parte das vezes, inicia-se na *incisura angularis* e pode estender-se para a mucosa do antro ou do corpo. Em alguns pacientes com gastrite atrófica multifocal, as glândulas gástricas são substituídas por estruturas glandulares com fenótipo intestinal, características de glândulas do intestino delgado (metaplasia intestinal - MI - completa) ou epitélio do colon (MI incompleta). Na MI do tipo completo o epitélio gástrico assemelha-se ao epitélio do intestino delgado, ou seja, exhibe enterócitos eosinofílicos com bordas em escova bem definidas, representando microvilosidades absorptivas, células caliciformes bem formadas que secretam sialomucinas e mesmo a presença de células de Paneth. A MI incompleta lembra o fenótipo do epitélio do intestino grosso onde são observadas células caliciformes contendo no seu citoplasma gotas de mucina de tamanhos variados, ausência de borda em escova que, entretanto, pode ser observada eventualmente, e ausência de células de Paneth. Há evidências de que a MI do tipo incompleto está associada com risco aumentado de câncer gástrico. Em uma pequena porcentagem de pacientes com MI, a lesão eventualmente progride para displasia (neoplasia intraepitelial, neoplasia não invasora) que é classificada como de baixo, médio ou alto grau. Displasia é uma lesão plana, caracterizada pela presença de atípias celulares e distúrbios da proliferação e diferenciação celulares que se originam, na maioria dos casos, em focos de MI, quase sempre do tipo incompleto. As atípias celulares caracterizam-se pelo pleomorfismo, hiper Cromasia e estratificação nuclear, aumento da relação núcleo citoplasma, aumento da basofilia do citoplasma e perda da polaridade celular. Diferenciação anormal manifesta-se pela redução, desaparecimento ou alteração da secreção de muco e por perda ou redução do número de células caliciformes

e de células absortivas (quando estão na MI). O aumento da proliferação celular e a desorganização da arquitetura celular expressam-se pelos núcleos contendo macronúcleolos, figuras de mitose, irregularidades, projeções ou ramificações das criptas, crescimento papilar intraluminal e superficial do epitélio, despolarização e justaposição glandulares.

A erradicação do *H. pylori* com antimicrobianos antes do aparecimento da atrofia gástrica parece prevenir o surgimento do câncer gástrico.

Os mecanismos responsáveis pela progressão da atrofia para o câncer gástrico não são completamente conhecidos; entretanto, há hipóteses que incluem o papel da hipocloridria favorecendo o supercrescimento de outras bactérias que não o *H. pylori* que liberam substâncias reativas do oxigênio e nitrogênio (RNOS e RNS) que induzem mutações no DNA. Os radicais livres produzidos pelas células inflamatórias, especialmente polimorfonucleares neutrófilos, podem ser agentes carcinogênicos. A hipergastrinemia compensatória que acompanha a hipocloridria pode também contribuir para a carcinogênese uma vez que a gastrina promove hiperproliferação celular. Camundongos transgênicos com hipergastrinemia desenvolvem, em curto prazo, câncer gástrico quando tratados com carcinógenos.

27.4.1.2. ADENOCARCINOMA DIFUSO

O adenocarcinoma do tipo difuso é mais comum em pessoas mais jovens de populações com menor risco de câncer, mas há evidências de que também decorre da infecção pelo *H. pylori*. À microscopia, as células tumorais, denominadas de células em anel de sinete, são geralmente arredondadas e pequenas, isoladas com coesão intercelular mínima ou ausente. Mutação somática no gene *CDH1* que codifica a E-caderina é encontrada em mais 50% dos tumores gástricos do tipo difuso em populações caucasiana e japonesa e está associada com pior prognóstico.

A E-caderina é uma proteína ubíqua que se localiza nas junções das células epiteliais, e atua efetivamente como uma ponte entre as proteínas do citoesqueleto de células adjacentes, função fundamental para a manutenção da arquitetura do epitélio tissular. A inibição da expressão de E-caderina é caracterizada pela fragilidade da interação célula-célula, impedindo a formação de glândulas. A mutação somática do gene *CHD1* é considerada um evento tardio na gênese dos tumores, sugerindo que a proteína inibe a invasão das células tumorais e metástases.

A mutação do gene *CDH1* pode ocorrer também em células germinativas e, nesse caso, associa-se com o adenocarcinoma gástrico difuso hereditário que resulta de uma alteração autossômica dominante, contribuindo com menos de 1% dos tumores gástricos. Há pelo menos 27 mutações, bem documentadas, no gene *CDH1*, que se localizam em distintos exons e geram uma proteína truncada. O alelo mutante do *CDH1* apresenta um grau elevado de penetrância; indivíduos do

sexo masculino carreadores do genótipo mutado têm um risco de 67% de desenvolver o câncer difuso hereditário ao longo da vida, enquanto no sexo feminino o risco é de 83%.

Além das mutações citadas, inativação epigenética da E-caderina por hipermetilação e perda da heterozigose tem sido frequentemente relatada no câncer gástrico difuso. Indivíduos que carregam o alelo que sofreu mutação e são infectados pelo *H. pylori* têm risco significativamente mais aumentado de desenvolver a doença.

27.4.1.3. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO PROXIMAL

Embora a prevalência de câncer gástrico distal esteja diminuindo nos países desenvolvidos, há um aumento significativo na incidência e prevalência dos adenocarcinomas gástricos proximais, incluindo os tumores da junção esôfago-gástrica.

A compreensão da etiologia e origem do câncer localizado na junção esôfago-gástrica é um desafio para cirurgiões, gastroenterologistas e patologistas, uma vez que não há consenso entre as especialidades e a determinação da origem do tumor é decisiva para orientar a conduta cirúrgica que difere de acordo com a localização.

Os adenocarcinomas localizados no esôfago distal, a menos de cinco centímetros da junção esôfago-gástrica apresentam características histológicas e epidemiológicas semelhantes às dos adenocarcinomas de esôfago, ou seja, predominam no sexo masculino, estão associados com refluxo gastroesofágico e à histologia são do tipo intestinal de Laurén. Por outro lado, os tumores localizados nos cinco primeiros centímetros à jusante da junção esôfago-gástrica assemelham-se aos tumores de estômago distal, havendo um predomínio discreto no sexo masculino, proporção semelhante de tumores do tipo intestinal e difuso e ausência de associação com doença do refluxo gastroesofágico. Os tumores localizados na junção esôfago-gástrica têm características intermediárias entre os dois tipos descritos acima; alguns decorrem do refluxo gastroesofágico e outros são originários do estômago mas apresentam características macroscópicas e histológicas semelhantes que não permitem distingui-los. Há, portanto, necessidade de se investigarem outros parâmetros obtidos pela história clínica e avaliação histológica do antro e corpo gástricos. Os tumores localizados na junção esôfago-gástrica de pacientes com história de doença do refluxo gastroesofágico e ausência de gastrite atrófica do corpo são geralmente de origem esofágica; já aqueles que surgem em pacientes com gastrite atrófica do corpo são geralmente de procedência gástrica.

Alcoolismo e tabaco são considerados fatores de risco importantes para o câncer da cárdia nos países desenvolvidos. Por outro lado, em determinadas regiões da China, onde o tumor tem uma prevalência de aproximadamente

20%, esses fatores são considerados de baixo risco, sendo a história familiar e deficiência alimentar os fatores de risco mais relevantes. Nessa população, recentemente, foi descrita uma mutação no gene *PLCE1* que codifica a fosfolipase C1e que pertence à família da fosfolipase C1 associada com risco aumentado de adenocarcinoma da cárdia sem; entretanto, associar-se com o tumor gástrico distal. Denomina-se fosfolipase C1 um grupo constituído por pelo menos seis isoenzimas que atuam na defosforilação de fosfoinosítídeos, fosfolípídeos componentes da membrana celular, responsáveis pela regulação de grande parte das funções celulares, como sobrevivência, proliferação, crescimento, motilidade, polimerização de filamentos de actina e adesão célula-célula PLCe1, além de interagir com o proto-oncogene RAS, estimula a expressão de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas como IL-1 α e CXCL2 induzindo inflamação crônica, substrato de muitos tipos de câncer.

27.4.1.4. LINFOMA MALT

O linfoma MALT (tecido linfóide associado à mucosa) é a segunda neoplasia maligna mais comum no estômago, sendo responsável por 2% a 8% dos tumores malignos do órgão. Mais de 95% dos linfomas gástricos primários são linfomas não Hodgkin e entre eles, mais de 90% são de células B. Aproximadamente 50% dos linfomas gástricos de células B são de baixo grau, de crescimento indolente, permanecendo localizados por longos períodos de tempo. Os demais linfomas gástricos são de alto grau e parecem ser resultantes da progressão de um linfoma de baixo grau.

A relação causal entre *H. pylori* e o linfoma gástrico MALT foi estabelecida com base em estudos epidemiológicos de coortes, pela identificação da bactéria em fragmentos de biópsia gástrica dos pacientes com o tumor e no fato de que a erradicação da bactéria com antimicrobianos pode levar à cura da neoplasia. O tumor formado por linfócitos B monoclonais, inicialmente é dependente de linfócitos T helper estimulados por antígenos bacterianos. Nessa fase, a erradicação da bactéria é acompanhada frequentemente de cura da lesão. Em estágios mais avançados, o crescimento dos linfócitos B independe dos linfócitos T e consequentemente do estímulo bacteriano.

27.4.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER GÁSTRICO

Embora os mecanismos envolvidos na gênese do câncer gástrico não sejam completamente conhecidos, a interação dos fatores genéticos do hospedeiro com fatores ambientais e fatores de virulência do *H. pylori* é considerada crucial no surgimento do tumor.

O Quadro 27.1 mostra os principais fatores de risco associados ao câncer gástrico.

Quadro 27.1 - Fatores associados com adenocarcinoma gástrico

1 – Fatores genéticos:

Tumor difuso: mutação no gene que codifica a E-caderina – *CDH1*

Tumor intestinal: polimorfismo em genes que codificam citocinas pró- e anti-inflamatórias e em genes que codificam receptores celulares da resposta imunológica inata

Outras mutações: mutação no gene que codifica a fosfolipase C1e – *PLC1*

2 – Fatores ambientais:

Infecciosos: *H. pylori*

Nutricionais: consumo de alimentos contendo nitratos, excesso de sal e alimentos defumados, baixa ingestão de frutas, vegetais e fibras alimentares

Substâncias tóxicas: uso de tabaco

27.4.2.1 FATORES DO HOSPEDEIRO

A associação entre inflamação crônica e câncer é bem estabelecida, inclusive no caso do adenocarcinoma gástrico. O processo inflamatório de longa duração pode causar lesões irreversíveis que culminam com o aparecimento do tumor. Fatores genéticos do hospedeiro podem influenciar a natureza e a intensidade da resposta inflamatória ao *H. pylori*. Os genótipos polimórficos do gene *IL1B* nas posições -31C e -511T, que codificam as citocinas pró-inflamatórias, interleucina-1 alfa (*IL-1 α*) e *IL-1 β* , o alelo longo do *IL1RN* que codifica o antagonista do receptor da *IL-1* (*IL1ra*), e o alelo polimórfico localizado na posição -308 do *TNFA* que codifica o fator de necrose tumoral (*TNF- α*) foram vistos estar associados com um risco aumentado de hipocloridria, lesões gástricas acentuadas e carcinoma gástrico distal em populações caucasianas. A citocina pró-inflamatória *IL-1 β* , cuja expressão está aumentada na infecção pelo *H. pylori*, desempenha um papel fundamental na iniciação e ampliação da resposta inflamatória à infecção pela bactéria, sendo também um inibidor potente da secreção ácida. Tem sido sugerido que a inibição da secreção ácida favorece a migração do *H. pylori* do antro para o corpo gástrico causando uma pangastrite de intensidade acentuada que favorece o desenvolvimento de atrofia, lesão que precede o aparecimento do câncer gástrico. Estudos de meta-análise demonstraram que os polimorfismos nos genes *IL1B-31C* e *IL1RN*2* estão associados com risco aumentado de câncer gástrico na população ocidental, mas não na população asiática. Diferentemente, resultados obtidos na população brasileira pelo nosso grupo demonstram que somente o alelo longo do *ILRN*2* está associado com carcinoma gástrico. Também observamos que a expressão de *IL-1b* está significativamente aumentada na

mucosa gástrica de carreadores do alelo 2 polimórfico do *IL1RN*, mas não do alelo polimórfico do gene *IL1B*.

Polimorfismos em genes que codificam outras moléculas associadas à resposta imunológica como IL-10 e receptores toll-like-4 (TLR-4) têm sido também associados com risco aumentado de câncer gástrico.

27.4.2.2 FATORES DE VIRULÊNCIA DO *H. PYLORI*

À semelhança do que ocorre na UP, a infecção por linhagens de *H. pylori* mais virulentas está associada com um risco aumentado de câncer gástrico. Assim, pacientes com carcinoma gástrico distal são mais frequentemente colonizados por amostras da bactéria carreadores da ilha de patogenicidade *cagPAI* e genótipo *s1i1d1m1* do *vacA*.

A ilha de patogenicidade *cagPAI* é o fator de virulência do *H. pylori* mais estudado e compreende um fragmento de DNA de 40 kb contendo cerca de 31 genes. O conteúdo de GC (35%) da *cag PAI* difere do conteúdo GC do restante do genoma da bactéria (39%), sugerindo aquisição horizontal. Alguns genes da ilha codificam proteínas do sistema de secreção do tipo IV (SST4) responsável pela translocação da proteína CagA, de 120 a 145 kDa, para o citosol das células epiteliais gástricas.

A proteína CagA foi recentemente reconhecida como a primeira proteína de origem bacteriana com propriedades oncogênicas. A região carboxi-terminal da proteína CagA contém sítios de fosforilação denominados EPIYA por serem sequências constituídas de cinco aminoácidos (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala). As amostras têm dois EPIYAs denominados A e B e um terceiro com variações regionais na sequência de aminoácidos denominado EPIYA-C, nas amostras isoladas nos países ocidentais ou EPIYA-D nas amostras isoladas de países asiáticos. Essas denominações se devem a diferenças de aminoácidos que flanqueiam as sequências EPIYA. Quinases da família Src, originárias das células do hospedeiro, fosforilam as sequências EPIYA no aminoácido tirosina. Uma vez fosforilada, a proteína CagA é recrutada e localiza-se na membrana celular onde interage com dois domínios SH2 presentes em proteínas da família tirosina fosfatase, dentre elas SHP-2. É conhecida a associação entre tumores em seres humanos e perda ou ganho de função de fosfatase SHP-2. A interação de CagA com os dois domínios SH2 induz mudanças na conformação da fosfatase SHP-2, aumenta a atividade da enzima e ativa a via SHP-2/MAPK/ERK1/2, desencadeando alterações no citoesqueleto celular responsáveis pela formação de pedestais, que permitem maior aderência bacteriana, e por alongamento das células epiteliais que adquirem o fenótipo denominado “hummingbird” (beija-flor). Essas mudanças no citoesqueleto desregulam o crescimento celular, o contato célula/célula e a migração celular, aumentando, assim, o risco de lesão celular e conseqüentemente de aquisição de mutações genéticas que predispõem ao câncer.

O principal sítio de fosforilação encontra-se nas EPIYA-C e D. O sítio D fosforilado confere maior afinidade de ligação à SHP-2 que o sítio C. Entretanto, quando ocorrem duas a três repetições da sequência EPIYA-C há também maior afinidade de ligação CagA/SHP-2 com conseqüente aumento da atividade de fosfatase.

Além de ser responsável pela indução de alterações morfológicas e funcionais ligadas à carcinogênese, a infecção por amostras CagA de *H. pylori*, contendo mais de um segmento C no sítio EPIYA, interfere em várias vias de sinalização celular elevando a expressão de citocinas que também estão ligadas à gênese do câncer gástrico.

Estudos conduzidos por nosso grupo demonstraram que a infecção por amostras *vacA* s1m1 e CagA-positivas está associada com risco aumentado de câncer gástrico em Minas Gerais e no Ceará. Infecção por amostras CagA-positivas contendo maior número de sítios EPIYA-C está associada com lesões pré-malignas como atrofia e metaplasia gástrica e com risco aumentado de câncer gástrico distal.

No Ceará, onde a prevalência de câncer gástrico é muito elevada, a infecção por amostras de *H. pylori vacA* s1m1 e CagA carreando maior número de EPIYA-C é significativamente mais frequente em familiares de primeiro grau de pacientes com câncer gástrico que em indivíduos que não têm história familiar da doença. À semelhança do que é observado na UP, *vacA* s1, i1, d1 e m1 estão associados com um risco aumentado de câncer gástrico.

27.4.2.3 FATORES AMBIENTAIS

A ingestão de sal e de alimentos com teor de sal elevado tem sido associada a risco aumentado de câncer gástrico. Por outro lado, há evidências de que a ingestão de vegetais crus e de frutas diminui o risco da doença, o que tem sido atribuído dos antioxidantes, que protegem a mucosa gástrica contra lesões oxidativas.

O hábito de fumar tabaco está associado com um risco aumentado de câncer em geral, inclusive do câncer gástrico, tanto o proximal quanto o distal, em ambos os sexos. Embora os mecanismos associados não sejam completamente conhecidos, é possível que a fumaça que contém inúmeras substâncias carcinogênicas, promova lesão na mucosa gástrica direta ou indiretamente pela corrente sanguínea.

27.5 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO POR *H. PYLORI*

A infecção pelo *H. pylori* sempre cursa com gastrite à histologia. O tipo e o grau da gastrite determinam a evolução clínica. Quanto à localização, três tipos principais de gastrite são descritos: pangastrite de intensidade leve, gastrite predominantemente antral e pangastrite atrófica. No primeiro fenótipo, mais frequentemente observado, a gastrite não é acompanhada de complicações e há poucas alterações na secreção gástrica de ácido. O padrão é observado comumente nos indivíduos assintomáticos e que geralmente não desenvolvem doença gastrointestinal grave. A gastrite que se localiza predominantemente no antro gástrico,

denominada de fenótipo de úlcera duodenal, acomete até 15% dos indivíduos infectados. Nesse padrão, a concentração de gastrina e produção gástrica de ácido estão geralmente elevadas e há comprometimento dos mecanismos de inibição da secreção gástrica, com consequente risco aumentado de UD e/ou úlcera pré-pilórica. Finalmente, a gastrite com fenótipo de câncer gástrico caracteriza-se por ser uma pangastrite acompanhada de alterações atróficas, metaplasia intestinal, e hipo ou acloridria, hipergastrinemia e diminuição dos níveis séricos de pepsinogênio I (PGI), bem como da relação PGI/PGII. Esse padrão é visto em aproximadamente 1% dos indivíduos infectados e decorre da inflamação crônica induzida pela infecção, associando-se ao aparecimento do câncer gástrico (Figura 27.2).

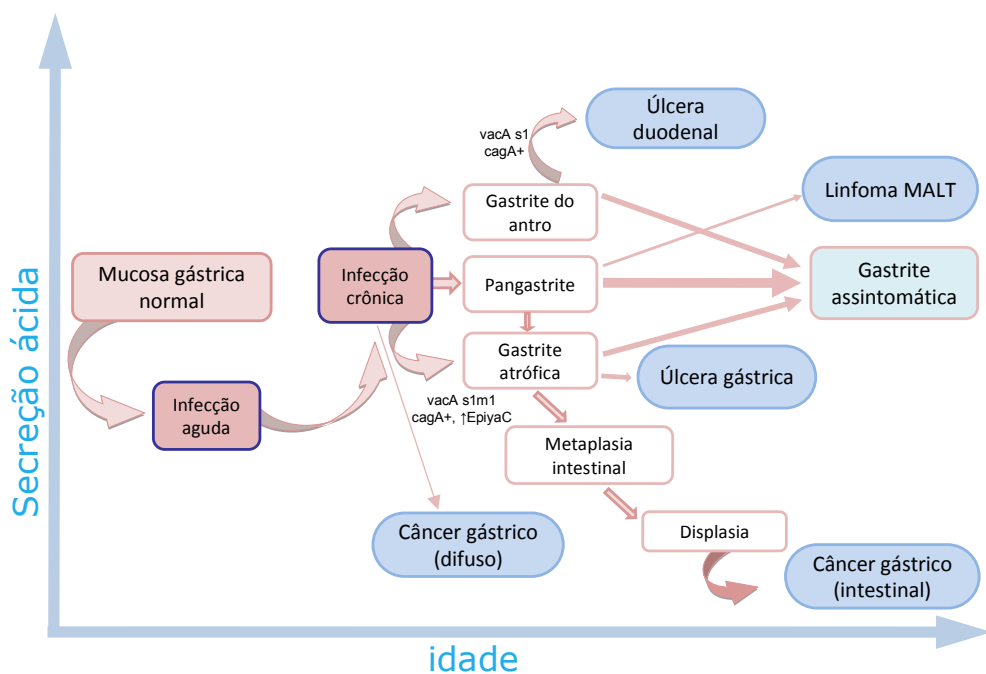


Figura 27.2 – Evolução da infecção por *H. pylori*. A infecção é adquirida predominantemente na infância, persiste por toda a vida do indivíduo e cursa com inflamação, cujo padrão de distribuição determina o desfecho em doenças ou não. Na grande maioria dos indivíduos, a gastrite aguda evolui para gastrite ou pangastrite crônica de intensidade leve, sem complicações. A gastrite pode ficar restrita ao antro gástrico sem alterar a secreção ácida predispondo à úlcera duodenal. Em parte dos indivíduos com pangastrite crônica pode ocorrer o aparecimento de úlcera péptica gástrica ou lesão evolui para gastrite crônica atrófica, metaplasia intestinal, displasia e finalmente o carcinoma intestinal. Finalmente, em indivíduos com gastrite crônica leve, a infecção pode também evoluir para o linfoma gástrico do tipo MALT. Embora os mecanismos envolvidos na progressão da infecção para as diferentes doenças não sejam completamente conhecidos, fatores de virulência da bactéria, genética do hospedeiro e fatores ambientais são cruciais para o desfecho da infecção. Figura adaptada de Sauerbaum & Michetti. *N England J Medicine*: v374:1175-86, 2010.

27.6 CONCLUSÕES

Atualmente o *H. pylori* é reconhecido como o principal agente etiológico da UP e sua erradicação com antimicrobianos leva à cura da doença, uma vez que a reinfecção ocorre em menos do 1% da população adulta. Outra causa frequente de UP é o uso crônico de AINEs para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, que são cada vez mais frequentes em decorrência do aumento da expectativa de vida da população mundial.

À semelhança da UP, o carcinoma gástrico também distal decorre da infecção pelo *H. pylori*; entretanto, essas doenças são excludentes com mecanismos fisiopatológicos distintos. Na úlcera duodenal, a gastrite não se estende ao corpo gástrico e a secreção gástrica ácida é normal ou aumentada. Diferentemente, nos indivíduos sem úlcera duodenal, o corpo gástrico não é preservado e em alguns deles a gastrite do corpo evolui com hipocloridria/acloridria e atrofia caracterizando os indivíduos predispostos ao carcinoma gástrico.

Além dos marcadores de virulência da bactéria, fatores ligados ao hospedeiro, que, em última instância modula a resposta imunológica/inflamatória à infecção, são essenciais na gênese da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MARSHALL, B. J.; WARREN, J. R.: Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**. 1: 1273-1275, 1983.
- SUERBAUM, M. D. S.; MICHETTI, P. Helicobacter pylori Infection. Review Article. **N. Engl. J. Med.** 347(15): 1175-1186, 2002.
- WOODLAND, P. J.; STUBBS, B. Peptic ulcer disease. **InnovAiT**. 2(8): 486-492, 2009.
- CHAN, F. K. L.; LEUNG, W. K. Peptic-ulcer disease. **The Lancet**. 360: 933-941, 2002.
- YUAN, Y.; PADOL, T.; HUNT, R. H. Peptic ulcer disease today. **Nature**. 3(2): 80-89, 2006.
- SANDLER, S. R. *ET AL.* The Burden of Selected Digestive Diseases in the United States. **Gastroenterology**. 122: 1500-1511, 2002.
- LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. **Gastroenterology**. 135: 41-60, 2008.

- SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterology**. 134: 1842-1860, 2008.
- YEOMANS, N. D. The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. 26: 35-41, 2011.
- FURUTA, T. R. Interleukin 1-Polymorphisms Increase Risk of Hypochlorhydria and Atrophic Gastritis and Reduce Risk of Duodenal Ulcer Recurrence in Japan. **Gastroenterology**. 123: 92-105, 2002.
- HATAKEYAMA, M. *Helicobacter Pylori* and gastric carcinogenesis. **J of Gastroenterology**. 44: 239-48, 2009.
- IARC. **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon (France): International Agency for Research on cancer, 1994.
- CORREA, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep multifactorial process—first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. **Cancer Research**. 52: 6735-40, 1992.
- CORREA, P.; HAENSZEL, W.; CUELLO, C. *et al.* A model for gastric cancer epidemiology. **Lancet**. 2: 58-80, 1975.
- COVER, T. L.; BLASER, M. J. *Helicobacter pylori* in health and disease. **Gastroenterology**. 136: 1863-73.
- BLASER, M. J.; PEREZ-PEREZ, G. I.; KLENTHOUS, H. *et al.* Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. **Cancer Research**. 55: 3111-5, 1995.
- ONISHI, N. *ET AL.* Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. **Proceed Natl Acad Sci**. 105: 1003-1008, 2008.
- HIGASHI, H. *ET AL.* SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. **Science**. 295: 683-6, 2002.
- GUILLIFOR, P.; HOPKINS, J.; HARRAWAY. *et al.* E-cadherin-gemline mutations define in familial gastric cancer. **Nature**. 392: 402-402, 1998.
- SHANKS AM, EL OMAR EM. *Helicobacter pylori* infection, host genetics and gastric cancer. **J. Dig. Dis**. 10: 157-64, 2009.

MCCOL, K. E. L.; GOING, J. J. Aetiology and classification of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction/cardia. **Gut**. 59: 282-4, 2010.

SAUERBAUM, S.; MICHETTI, P. *Helicobacter pylori* infection. **N. Engl. J. Med.** 347: 1175-86, 2002.

BATISTA, S. A.; ROCHA, G. A.; ROCHA, A. M.; SARAIVA, I. E.; CABRAL, M. M.; OLIVEIRA, R. C.; QUEIROZ, D. M. Higher number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C phosphorylation sites increases the risk of gastric cancer, but not duodenal ulcer. **BMC Microbiol.** 11: 61, 2011.

BUNNEY, T. D.; KATAN, M. Phosphoinositide signaling in cancer: beyond P13K and PTEN. **Nat. Rev. Cancer.** 10: 342-352.

28

CAPÍTULO

FISIOPATOLOGIA DA PANCREATITE AGUDA

Samara Rodrigues Bonfim Damasceno

Marielle Pires Quaresma

Deysen Kerlla Fernandes Bezerra

Kaira Emanuella Sales da Silva

Cecilia Mendes Morais de Carvalho

David Neil Criddle

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza

Pedro Marcos Gomes Soares

28.1 ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLOGIA

A pancreatite é caracterizada por uma doença inflamatória do pâncreas, causada, dentre outros fatores, pela liberação prematura de enzimas digestivas, afetando o parênquima deste órgão. Os principais fatores etiológicos da pancreatite são os cálculos biliares e o consumo de álcool. O cigarro, entretanto, o diabetes do tipo II, alguns medicamentos ou doenças genéticas, bem como procedimentos como a colangiopancreatografia podem também aumentar a frequência desta condição. A pancreatite se manifesta de duas formas uma aguda e outra crônica (LANKISCH *et al.*, 2015).

Na sua forma aguda, foi responsável no Brasil por mais de 24.908 internações hospitalares em 2011, em que 5,91% vieram a óbito, apresentando gastos em torno de 16 milhões neste ano (IBGE, 2013). A pancreatite aguda é geralmente leve e autolimitada, no entanto, cerca de 20% dos pacientes podem apresentar complicações locais, como necrose e infecção sistêmica através do desenvolvimento da síndrome de disfunção múltipla de órgãos, o que caracteriza a forma grave, ou necrozante da doença. Dados do governo americano de 2009 mostram um aumento do índice de pancreatite aguda que passaram de 13 para 45 por 100.000 habitantes acarretando elevados custos hospitalares (PEERY *et al.*, 2012).

A condição grave da pancreatite tem uma taxa de mortalidade entre 7 e 15%. Esse índice aumenta consideravelmente na presença da síndrome de disfunção múltipla de órgãos. Desta forma, a taxa de mortalidade dos pacientes com pancreatite aguda grave acompanhada por insuficiências respiratória, renal e hepática é de 43%, 63% e 83%, respectivamente (HAJJAR *et al.*, 2012). A pancreatite aguda, devido as suas repercussões sistêmicas e mortalidade, têm sua etiologia e patogenia intensamente investigada em todo o mundo.

Classicamente a pancreatite aguda tem sua fisiopatologia baseada na ativação do tripsinogênio em tripsina no parênquima da celular acinar e essa acumulação de tripsina ativa com vacúolos podem ativar a cascata de enzimas digestivas levando a autodigestão pancreática; contudo, novos caminhos fisiopatológicos surgem; como a sobrecarga tóxica de calcio intracelular nas células acinares induzida por varias toxinas incluindo efeito dos ácidos biliares, os metabolitos oxidativos e nao-oxidativos de alcool; essa condição leva a disfuncao mitocondrial, falha na producao de ATP tendo com conseqüência a morte celular pela via necrotica (MUKHERJEE *et al.*, 2015, WEN *et al.*, 2015).

No caso do ácido biliar, evidências recentes mostram uma ação sobre um receptor plasmático (Gpbar1) acoplado a proteína-G nas células acinares (PERIDES *et al.*, 2010). E para a pancreatite alcoólica seus mecanismos de lesão na célula acinar seria por um efeito tóxico direto. Esse efeito, poderia

ser resultado do metabolismo do álcool nessas células, levando a produção de metabólitos tóxicos como: acetaldeído, etil éster de ácidos graxos e espécies reativas de oxigênio (CRIDDLE 2015). Esses metabólitos podem promover a desestabilização lisossomial e de enzimas pancreáticas, bem como ativação de células estelares pancreáticas, culminando em autodigestão e inflamação (LANKISCH et al., 2015).

A classificação da pancreatite segue a Classificação de Atlanta de 1992 e revisada em 2012 em que estabelece a pancreatite em leve, moderada e grave. Essa estratificação da classificação se baseia no aparecimento da falência de órgãos e se essa é persistente e a presença de necrose. Pacientes com a classificação de pancreatite grave podem ter os índices de mortalidade em torno de 30%. Para o diagnóstico de pancreatite os principais achados são a presença de dor abdominal, aumento das enzimas pancreáticas (amilase e lipase), e os exames de imagem como a tomografia computadorizada e a ultrasonografia abdominal (BANKS PA et al., 2013).

O tratamento da pancreatite é uma temática complexa, pois, não há uma terapia eficaz com base nos fenômenos fisiopatológicos. Assim, a terapêutica é de suporte e é modificada na medida do agravamento da evolução da pancreatite. Assim, baseia-se na hidratação, analgesia e suporte nutricional nas situações graves. Nas situações mais graves antibioticoterapia, nutrientes funcionais e procedimentos cirúrgicos podem ser indicados (BANKS PA et al., 2013).

Neste capítulo, vamos analisar três aspectos importantes da fisiopatologia da pancreatite aguda envolvidos diretamente no pior prognóstico na evolução dessa fisiopatologia. Os aspectos são: morte celular (necrose), dano remoto pulmonar (complicação sistêmica) e a dor.

28.2 MORTE CELULAR NA PANCREATITE AGUDA

A gravidade da pancreatite aguda correlaciona-se com a extensão e o tipo de lesão e consequente morte celular. Embora múltiplas formas de morte celular existam em condições fisiológicas e patológicas, os tipos mais amplamente estudados no contexto da pancreatite aguda clínica e experimental são a necrose e a apoptose.

A necrose é um processo de autodestruição celular desordenada, caracterizada por mudanças fisiopatológicas graves, incluindo tumefação mitocondrial, ruptura da membrana plasmática, culminando com perda de conteúdos celulares. Este último evento desencadeia a inflamação exsudativa aguda do tecido circundante; subsequente ativação e infiltração de neutrófilos e aumento da ativação de enzimas digestivas intracelulares, com exacerbação da pancreatite. Vários mecanismos participam da regulação do processo de necrose

na PA, tais como o estresse oxidativo, abertura dos poros de transição de permeabilidade mitocondrial, liberação de catepsinas, bem como os mecanismos mediados pela depleção de ATP; além desses fatores, a elevação anormal e prolongada da concentração de cálcio citosólico tem se mostrado como um evento desencadeante crucial da pancreatite. Elevações sustentadas de cálcio induzidas através da hiperestimulação por ceruleína, sais biliares, metabólitos não-oxidativos do álcool (etil ésteres de ácidos graxos) e ácidos graxos, podem levar à ativação prematura dos grânulos de zimogênio, formação de vacúolo, disfunção mitocondrial e necrose acinar. Em um cenário clínico a extensão da necrose determina a severidade da doença e pior prognóstico (CRIDDLE et al. 2007). Evidências recentes mostram o potencial terapêutico da proteção da função mitocondrial para melhorar a pancreatite aguda. A prevenção da formação do poro de transição de permeabilidade mitocondrial pelo tratamento com inibidores farmacológicos da ciclofilina D melhorou a pancreatite alcoólica em vários modelos experimentais (MUKHERJEE et al., 2015). Ademais, o bloqueio da entrada de cálcio nas células acinares pela inibição da proteína Orai1, preveniu a disfunção mitocondrial e subsequente necrose; tratamento com fármacos inibidores seletivos da proteína Orai1 também protegeram a pancreatite aguda em diversos modelos experimentais (WEN et al., 2015), abrindo perspectiva para ensaios clínicos.

Diferentemente da necrose, a apoptose é um tipo de morte celular programada que envolve uma cascata de eventos, acarretando em última análise na remoção de células mortas do tecido lesado. Esse processo não envolve liberação de conteúdo intracelular e, assim, não provoca inflamação. As alterações morfológicas incluem retraimento celular, vesiculação da membrana, condensação da cromatina, fragmentação do DNA e formação de corpos apoptóticos (KANG et al., 2014). A geração de estresse oxidativo em células acinares promove a morte apoptótica (CRIDDLE et al., 2006) e foi mostrado recentemente pelo grupo de Criddle e colaboradores que as espécies reativas de oxigênio são geradas de forma aguda pela mitocôndria em resposta aos ácidos biliares em células acinares pancreáticas humanas e de roedores, como resultado da sobrecarga de cálcio nessa organela. A consequência da elevação das espécies reativas de oxigênio nestas células é a indução de apoptose, que atua possivelmente como um mecanismo protetor endógeno, com o propósito de evitar a morte por necrose e facilitar sua remoção sem desenvolvimento de inflamação (**Figura 28.1**) (BOOTH et al., 2011).

Dessa forma, o equilíbrio entre os fatores que levam à necrose ou apoptose no âmbito da pancreatite aguda é um fator importante que pode influenciar a sua gravidade, sendo, por esse motivo, alvo de pesquisas nesse campo.

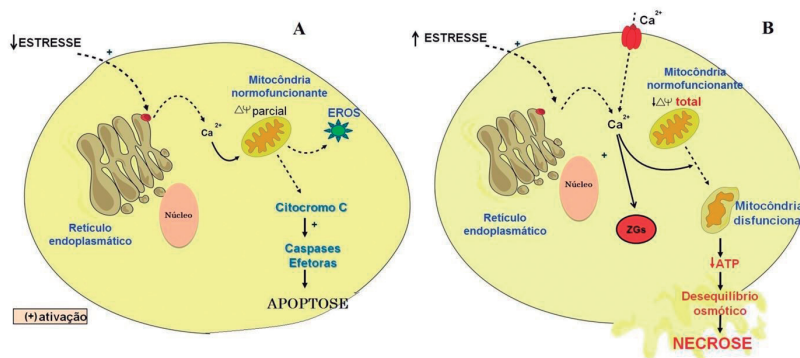


Figura 28.1 – Interação de fatores desencadeantes de morte celular na pancreatite aguda. Na figura A é ilustrado que aumentos oscilatórios dos níveis de Ca^{2+} , desencadeados pela liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático (RE) por estresse moderado à célula, como por exemplo, bile em pequenas quantidades, causa despolarização mitocondrial ($\Delta\Psi$) parcial e promove apoptose, quando fatores adicionais, tais como geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), estão presentes. Entretanto, fatores de estresse mais severos à célula (figura B), como causados por etil ésteres de ácidos graxos, causam depleção dos estoques de Ca^{2+} do RE e sustentadas elevações patológicas de Ca^{2+} , através da entrada extracelular excessiva desse íon, que leva a uma inibição irreversível da função mitocondrial, com depleção de ATP e parada da atividade das bombas de Ca^{2+} que são dependentes de energia, levando a uma ativação prematura das enzimas pancreáticas digestivas, presentes nos grânulos de zimogênio (ZGs). O efeito final destas mudanças é a morte necrótica da célula acinar.

Os ensaios clínicos com antioxidantes tem sido desapontadores, mostrando resultados ambíguos (ARMSTRONG et al., 2013). Um estudo randomizado, duplo-cego, não demonstrou efeito benéfico dos antioxidantes em pacientes com pancreatite aguda (SIRAWARDENA et al., 2007). Mais ainda, o grupo tratado mostrou uma tendência em desenvolver maior dano remoto em órgãos a distância, consistente com a inibição de um mecanismo protetor promovido pela apoptose.

28.3 ALTERAÇÕES PULMONARES NA PANCREATITE

A maioria dos pacientes com pancreatite aguda sofre de uma doença leve e auto-limitada, mas 15-20% dos pacientes desenvolvem a forma grave da doença, com ocorrência da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos. A progressão dos danos locais pancreáticos para uma inflamação sistêmica determina a severidade da doença. Entre as principais características da Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos decorrente de pancreatite aguda incluem-se: insuficiência cardíaca, falência renal, hepática e respiratória, sendo esta última a mais comum e potencialmente mais grave, devido ao desenvolvimento da Lesão Pulmonar Aguda e da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ZAHEER et al., 2013).

O pulmão é o principal órgão responsável pelas mortes nos indivíduos com pancreatite aguda. Cerca de 60% dos pacientes com PA desenvolvem complicações pulmonares, que podem variar desde uma leve hipoxemia, derrames pleurais, atelectasias até a SDRA. Estas complicações são responsáveis por até 60% das mortes na primeira semana da doença (CHOOKLIN et al., 2009).

Durante Lesão Pulmonar Aguda e da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo citocinas pró-inflamatórias e quimiotáticas, como $TNF-\alpha$, IL-1, IL-8, MIP-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-18, atraem neutrófilos para o pulmão; estes, quando ativados, juntamente com os macrófagos residentes, induzem uma cascata inflamatória. Essa cascata estimula ainda mais a quimiotaxia de neutrófilos e promove uma exarcebação da lesão pulmonar, com apoptose e necrose de células epiteliais alveolares. Além disso, os neutrófilos liberam espécies reativas de oxigênio, que aumentam a lesão tecidual, e outras enzimas, como a ciclooxigenase e a lipoxigenase, que ao entrarem em contato com ácidos graxos livres promovem a liberação de prostaglandinas e leucotrienos, produzindo vasoconstrição e broncoconstrição. O dano epitelial promove aumento da permeabilidade da membrana alveolo-capilar, com conseqüente afluxo de líquido rico em proteínas para o interior dos alvéolos, o que pode causar inativação do surfactante. Todo esse processo inflamatório induz alteração alveolar grave, com infiltrado exsudativo, colapso alveolar e queda da complacência pulmonar, prejudicando a troca de gases e levando a deterioração da função pulmonar (Figura 28.2) (ELDER et al., 2012).

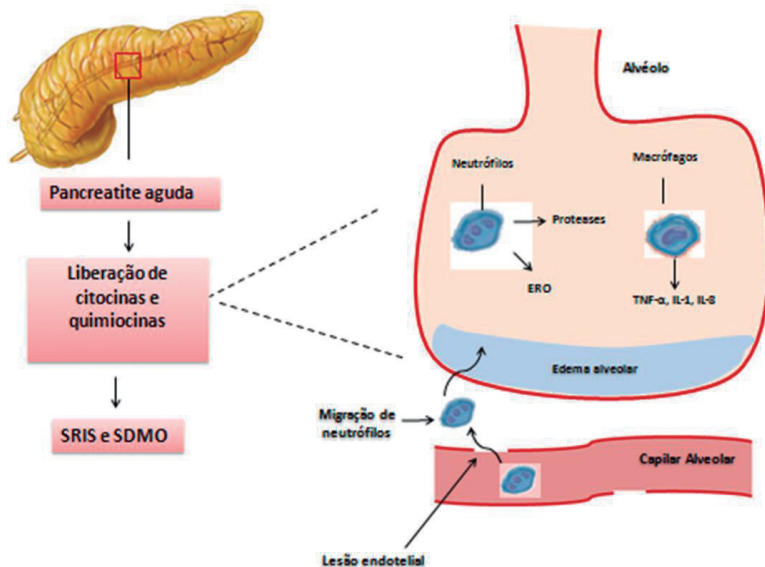


Figura 28.2 – Potenciais mecanismos de LPA decorrente da PA. LPA leva perda da função de barreira do epitélio alveolar e células endoteliais dos capilares pulmonares, ocasionando aumento da permeabilidade da barreira alveolo-capilar, afluxo de fluido rico em proteínas e de células inflamatórias para o interior dos alvéolos, ativação de macrófagos alveolares com liberação de quimioquinas pró-inflamatórias e citocinas, tais como $TNF-\alpha$, IL-1 e IL-8 e migração de neutrófilos, com produção de proteases, ERO, citocinas e outros mediadores inflamatórios. Essa cascata de eventos culmina na inativação do surfactante, prejuízo na troca de gases e na função pulmonar.

Os mecanismos envolvidos na lesão pulmonar subsequente à pancreatite aguda grave são complexos e semelhantes à lesão pulmonar que decorre de outras causas, como sepse ou trauma torácico. Ainda não existe um tratamento eficaz dirigido aos mecanismos fisiopatológicos da doença; sendo assim, a intervenção consiste em encaminhamento à Unidade de Terapia Intensiva, monitoração hemodinâmica, estratégias protetoras de ventilação mecânica, controle de infecções e manejo nutricional.

28.4 DOR NA PANCREATITE

A dor é o sintoma mais importante e comum na pancreatite, demonstrada em 90% dos pacientes, sendo geralmente esse sinal o responsável pela busca por assistência médica. Localiza-se, geralmente, no abdômen superior, podendo irradiar-se para a região posterior. Na maioria das vezes, apresenta-se como recorrente, intensa e de longa duração, sendo determinante para a redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos. (SKIPWORTH; SHANKAR; PEREIRA, 2010).

Existem duas hipóteses para explicar a origem da dor na pancreatite. A primeira, com poucas evidências, se refere a uma possível associação entre a dor e hipertensão no ducto pancreático, que levaria a isquemia tecidual, sendo esta responsável pela deflagração da resposta nociceptiva. A segunda, com mais evidências, enfoca a inflamação neurogênica, no qual há lesão local do nervo e, conseqüente, resposta inflamatória (PEZZILLI, R; FANTINI, 2007).

O processamento da dor no pâncreas ocorre em três níveis: periférico, espinal e central. Periféricamente, os aferentes espinhais se encontram no pâncreas, com os corpos celulares no gânglio da raiz dorsal (GRD). As projeções centrais desses neurônios entram na medula espinal, e fazem a conexão sináptica com neurônios de segunda ordem que distribuem informações viscerais em todas as estruturas neuronais centrais, ascendendo por projeções espinhais, chegando por fim aos núcleos talâmicos envolvidos na cognição. Seguido ao processamento das informações, há uma resposta de nervos eferentes, que é mediada pelo Sistema Nervoso Central, podendo ser tanto excitatória como inibitória (BARRETO E SACCONI, 2012).

As terminações nervosas aferentes primárias contêm uma grande variedade de receptores específicos e canais iônicos. Na pancreatite aguda e crônica, a ativação de receptores expressos, periféricamente e na região espinal, tais como receptor vanilóide de potencial transitório do tipo 1, receptor de potencial transitório anquirina 1, receptor ativado por protease tipo 2 e receptores de Bradicinina do tipo 1 e 2, aumentam a sensibilidade à dor. Além disso, a ativação de receptor vaniloide de potencial transitório do tipo 1 e receptor de potencial transitório anquirina 1, leva à liberação de Substância P e do peptídeo relacionado ao gene da

calcitonina que são neurotransmissores essenciais na gênese da inflamação neurogênica e hiperalgesia inflamatória neurogênica. Assim, a modulação da atividade nervosa aferente simpática do pâncreas pode influenciar não apenas a sinalização nociceptiva, mas também o próprio processo inflamatório (**Figura 28.3**) (BARRETO E SACCONI, 2012). Estudo avaliando a expressão gênica de gânglios da raiz dorsal em modelo experimental de pancreatite induzida por ceruleína em camundongos mostrou alterações em vários receptores (receptor de colecistoquinina A, receptor de hidroxitriptamina 1A, 1D e 3A, receptor ligado à trombina e receptor purinérgico P2X2), abrindo possibilidades de modulação de sítios supra-espinais (BAZARGAN et al., 2012).

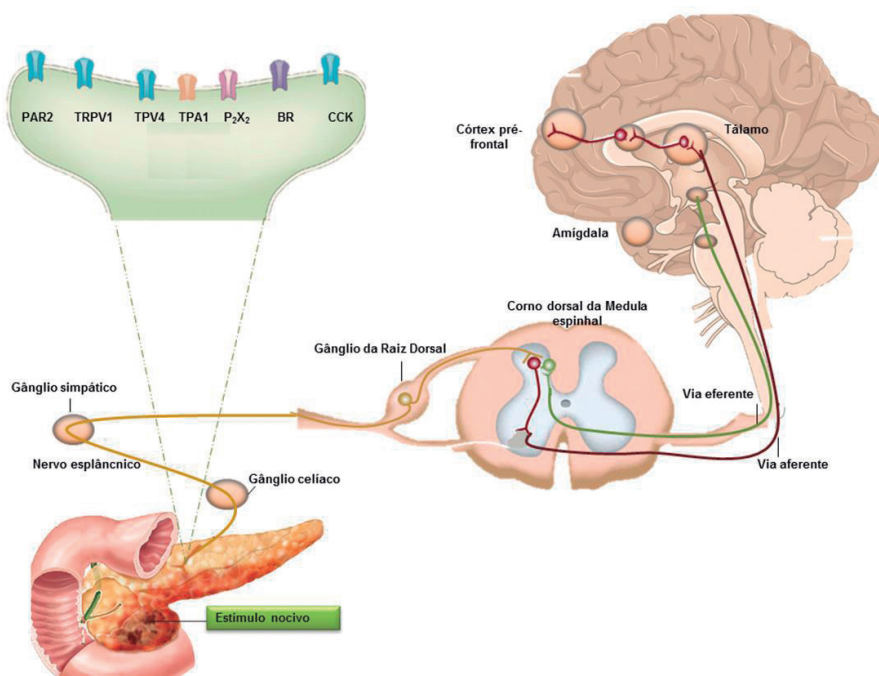


Figura 28.3 – Mecanismo geral de transmissão da dor na pancreatite. Estímulo nocivo é detectado pelas fibras aferentes primárias, seguindo pelo gânglio celiaco através dos nervos esplâncnicos, chegando até o Gânglio da Raiz Dorsal (GRD), com sinapse realizada no corno dorsal da medula espinhal. O estímulo é então transmitido via neurônios de segunda ordem até as estruturas do tálamo e córtex pré-frontal onde a dor é processada. Os terminais dos nervos aferentes primários contêm uma variedade de receptores de canais iônicos tais como TRPV1 (receptor vaniloide de potencial transitório do tipo 1), TRPV4 (receptor vaniloide de potencial transitório do tipo 4), TRPA1 (receptor de potencial transitório anquirina 1), PAR2 (receptor ativado por protease tipo 2) P2X2 (receptor de purinérgico inotrópico 2), receptor de CCK (CCKR) e receptor de bradicinina (BR).

A terapêutica para a analgesia na pancreatite aguda inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, para dor de leve à média intensidade e opioides, quando

essa é mais severa. Há, contudo, casos refratários a essas medicações (BANKS, 2010). Associado a isso, ainda há uma grande lacuna no conhecimento acerca do mecanismo da dor visceral, que vem se mostrando com importantes diferenças da dor somática. Atualmente, estão crescendo estudos experimentais buscando a elucidação de alvos farmacológicos envolvidos, para que possa haver uma modulação mais específica e efetiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMSTRONG, J. A.; CASH, N.; SOARES, P. M.; SOUZA, M. H.; SUTTON, R.; CRIDDLE, D. N. Oxidative stress in acute pancreatitis: lost in translation? *Free Radic. Res.* 47(11): 917-33, 2013.
- BANKS, P. A.; BOLLEN, T. L.; DERVENIS, C.; GOOSZEN, H. G.; JOHNSON, C. D. *ET AL.* Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 62: 102-11, 2013.
- BANKS, P. A.; CONWELL, D. L.; TOSKES, P. P. The management of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Hepatol.* (N Y). 6: 1 e 16, 2010.
- BARRETO, S. G.; SACCONI, G. T. P. Pancreatic nociception e Revisiting the physiology and pathophysiology. *Pancreatology.* 12(2012): 104-112.
- BAZARGAN, M.; HUSSEY, D. J.; SCHLOITHE, A. C.; BLACKSHAW, L. A.; DAVISON, J. S. *et al.* Pain-related gene expression profile during the onset and resolution of caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Pancreatology.* 12(1): 41-3, 2012.
- BOOTH, D. M.; MURPHY, J. A.; MUKHERJEE, R.; AWAIS, M.; NEOPTOLEMOS, J. P.; *et al.* Reactive Oxygen Species Induced by Bile Acid Induce Apoptosis and Protect Against Necrosis in Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology.* 140: 2116-2125, 2011.
- CHOOKLIN, S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 8(2): 186-92, 2009.
- CRIDDLE, D. N. The role of fat and alcohol in acute pancreatitis: A dangerous liaison. *Pancreatology.* 15(4 Suppl): S6-S12, 2012.
- CRIDDLE, D. N.; GERASIMENKO, J. V.; BAUMGARTNER, H. K.; JAFFAR, M.; VORONINA, S.; SUTTON, R.; PETERSEN, O. H.; GERASIMENKO,

O. V. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? *Cell Death Differ.* 14: 1285-1294, 2007.

ELDER, A. S.; SACCONI, G. T.; BERSTEN, A. D.; DIXON, D. L. Evaluation of lung injury and respiratory mechanics in a rat model of acute pancreatitis complicated with endotoxin. *Pancreatology.* 12(3): 240-7, 2012. DOI: 10.1016/j.pan.2012.03.001. Epub 2012 Mar 10.

KANG, R.; LOTZE, M. T.; ZEH, H. J.; BILLIAR, T. R.; TANG, D. Cell Death and DAMPs in Acute Pancreatitis. *Molecular Medicine.* 20: 466-477, 2014.

LANKISCH, P. G.; APTE, M.; BANKS, P. A. Acute pancreatitis. *Lancet.* 21;386(10008): 2058, 2015.

MUKHERJEE, R.; MARENINOVA, O. A.; ODINOKOVA, I. V.; HUANG, W.; MURPHY, J. *et al.* Pancreas Biomedical Research Unit. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut.* 65(8): 1333-46, 2016.

PEERY, A. F.; DELLON, E. S.; LUND, J. *et al.* Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 143: 1179-87, e1-3, 2012.

PERIDES, G.; LAUKKARINEN, J. M.; VASSILEVA, G.; STEER, M. L. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1. *Gastroenterology.* 138(2): 715-25, 2010.

PEZZILLI, R.; FANTINI, L. Antioxidants and Pain Control in Patients with Chronic Pancreatitis: A Never-Ending Story. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 37(1): 3-6, 2007.

SIRIWARDENA, A. K.; MASON, J. M.; BALACHANDRA, S.; BAGUL, A.; GALLOWAY, S. *et al.* Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut.* 56(10): 1439-44, 2007.

SKIPWORTH, J. R.; SHANKAR, A.; PEREIRA, S. P. Managing acute and chronic pancreatitis. *Practitioner.* 254(1733): 23-7, 2, 2010.

WEN, L.; VORONINA, S.; JAVED, M. A.; AWAIS, M.; SZATMARY, P. *ET AL.* Inhibitors of ORAI1 Prevent Cytosolic Calcium-Associated Injury of

Human Pancreatic Acinar Cells and Acute Pancreatitis in 3 Mouse Models. *Gastroenterology*. 149(2): 481-92.e7, 2015.

ZAHEER, A.; SINGH, V. K.; QURESHI, R. O.; FISHMAN, E. K. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines. *AbdomImaging*. 38(1): 125-36, 2013. DOI: 10.1007/s00261-012-9908-0.

29

CAPÍTULO

BASES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA DO TRATO GASTRINTESTINAL

Ronaldo de Albuquerque Ribeiro
Roberto César Pereira Lima Júnior
Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza
Caio Abner Vitorino Gonçalves Leite
Carlos Wagner de Souza Wanderley

29.1 INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta vascular, celular e humoral, responsável pelo processo de defesa dos organismos vivos ante agentes agressores. Essa resposta fisiológica é resultante da ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão. Por incorporar vários mecanismos biológicos, como a formação de edema, fagocitose, angiogênese, fibroplasia, liberação de mediadores químicos, além de outros fatores, a inflamação passou a ser entendida como um processo, proveniente de uma soma de eventos, que, de acordo com o tempo de evolução e as características patológicas envolvidas, pode ser classificada em inflamação aguda ou crônica (KUMAR, 2010).

No trato gastrintestinal (TGI) a resposta inflamatória é constante em razão da contínua exposição a agentes externos incluindo micro-organismos, antígenos e grande quantidade de enzimas digestivas que possuem potencial para comprometer a integridade dos tecidos do TGI. Componentes do sistema imune, como nódulos linfáticos, imunoglobulinas, macrófagos e células linfóides são bastante abundantes por todo o TGI. A associação destes elementos com a elevada capacidade proliferativa dos enterócitos compõe a barreira física e imunológica capaz de regular a homeostase entre a mucosa intestinal e os micro-organismos por via de uma constante e controlada resposta inflamatória.

Essa resposta pode ocorrer de forma desequilibrada e apresentar um caráter nocivo ao organismo. Nesse ponto, a própria resposta imune pode contribuir diretamente para o desenvolvimento de eventos patológicos comumente observados nas doenças inflamatórias intestinais (DIIs), como será melhor descrito a seguir.

29.2 AGENTES INICIADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

29.2.1 PAPEL DOS RECEPTORES DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES (PPRS) NA DEFESA DA MUCOSA DO TGI

Além das barreiras físicas que limitam a entrada de agentes patogênicos no organismo do TGI, existe uma série de receptores, amplamente distribuídos ao longo de toda a mucosa gastrintestinal, especializados em identificar imunógenos. O processo de reconhecimento de agentes patogênicos é altamente específico e ocorre pela ligação entre os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) e os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). Os PRRs conhecidos são classificados como: Receptores Toll-Like (TLRs), Receptores Nod-Like (NLRs), e Receptores Rig-1-Like (RLRs).

29.2.1.1 RECEPTORES TOLL-LIKE (TLRS)

Em mamíferos, os TLRs compreendem uma família com 12 tipos de receptores, sendo os TLRs 1-9 mais facilmente encontrados nas células do intestino delgado e grosso. Em humanos, apenas os TLRs 2, 3, 4, 5, e 9 foram consistentemente identificados, com destaque para os TLR-3 e TLR-5 que estão em maior número nos colonócitos e enterócitos humanos. Os TLRs são encontrados na membrana plasmática ou em compartimentos endossomais intracelulares. Estruturalmente, os TLRs são classificados como receptores transmembrana e possuem três caracte-

terísticas comuns: um domínio extracelular contendo repetições ricas em leucina (LRR), uma região transmembrana curta, e um domínio intracelular homólogo ao do receptor para IL-1 conhecido como TIR (Receptor Toll/IL-1) essencial para a transdução dos sinais (MARQUES, 2011; SIGGERS, 2011).

A ativação desses receptores é realizada por PAMPs que possuem relativa especificidade aos distintos TLRs. O TLR-2, por exemplo, identifica peptídeo-glicanos e lipoproteínas, o TLR-3 identifica o RNA viral, o TLR-4 reconhece o lipopolissacarídeo (LPS), o TLR-5 reconhece a flagelina e o TLR-9 liga-se ao DNA bacteriano. Apesar do pequeno número de receptores, esta distribuição reflete elevada capacidade de identificar os padrões moleculares em diversos agentes patogênicos. Este processo de reconhecimento dará início à resposta imune inata caracterizada pela secreção de citocinas e quimiocinas e aumento da expressão de moléculas de adesão. A ação conjunta desses fatores irá estimular e facilitar a migração de células especializadas responsáveis por desencadear a resposta imune inata e, posteriormente, a adaptativa.

Os TLRs 2 e 4 estão classicamente envolvidos neste processo de reconhecimento de PAMPs. Contudo, estudos tem demonstrado que estes TLRs também são capazes de reconhecer ligantes não microbianos, incluído padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e outros produtos do tecido inflamado, não necessariamente associados a um processo infeccioso, o que pode ser definido como inflamação estéril.

O contato dos TLRs 2 e 4 com PAMPs e DAMPs resulta na ativação celular que dará início à resposta imune inata. A via mais comum de ativação envolve o domínio Toll/Interleucina-1 (TIR) dos TLRs. Este domínio inicia o recrutamento da proteína adaptadora da resposta mieloide primária 88 (MyD88) e a consequente ativação da quinase associada ao receptor da IL-1 (IRAK). A ativação da IRAK induz a ativação de serina e treonina quinases responsáveis pela degradação do I κ B α (inibidor do fator nuclear de transcrição κ B [NF- κ B]). A diminuição das concentrações citoplasmáticas de I κ B α permite que o NF- κ B, se desloque do citoplasma para o núcleo. Uma vez no núcleo da célula, o NF- κ B interage com genes κ B dependentes, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios importantes para a resposta imune (Figura 29.1).

Além dessa, existe uma via de sinalização alternativa à MyD88 que envolve o TLR-3 e o TLR-4 (o TLR-4 é o único TLR capaz de ativar a via clássica e a alternativa). A via alternativa é mediada pela ativação do TRIF (receptor contendo o domínio adaptador de indução do interferon- β , IFN- β) e TRAM (molécula adaptadora relacionada ao TRIF). Estes adaptadores atuam sobre o IRF-3 (fator de transcrição regulador do interferon 3) estimulando a síntese de interferon- β (IFN- β) que auxiliará no combate a vírus através da inibição da replicação do RNA

viral e aumento do recrutamento de células *natural killer* (NK) e macrófagos para o local da infecção (Figura 29.1).

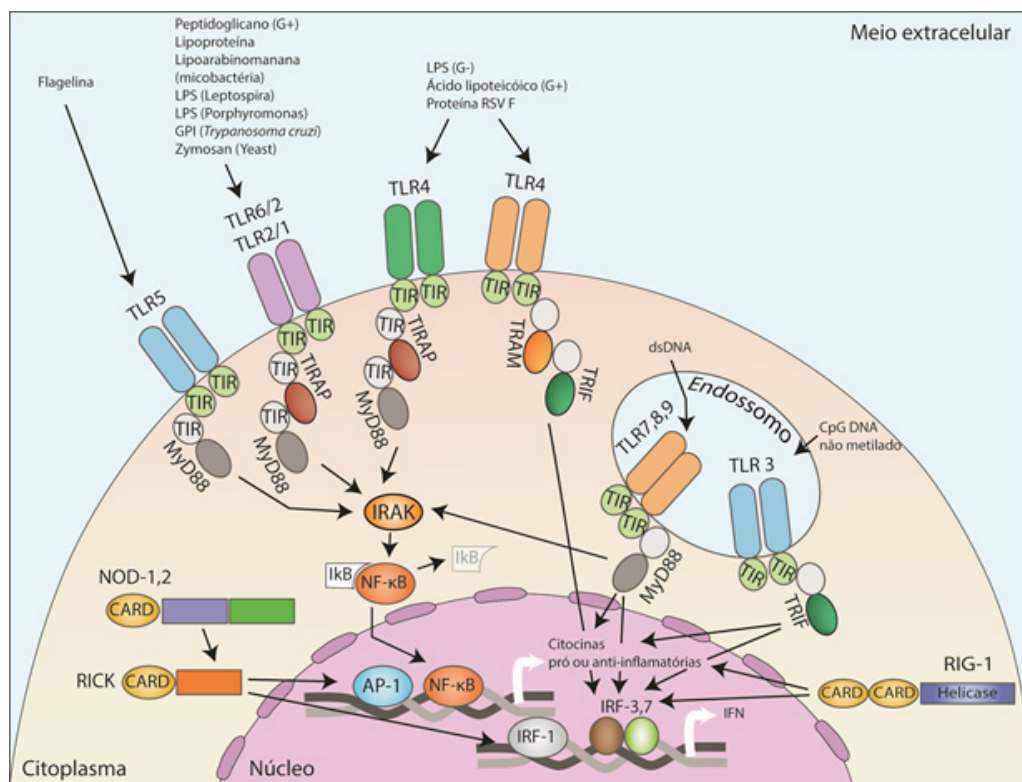


Figura 29.1 – Via de sinalização dos PRRs (TLRs, NODs e RIGs). Estruturalmente, os TLRs são receptores transmembrana e possuem um domínio extracelular contendo repetições ricas em leucina (LRR), uma região transmembrana curta e um domínio intracelular homólogo ao do receptor para IL-1, conhecido como TIR (Domínio receptor Toll/IL-1). A ativação desses receptores é realizada por PAMPs (como DNA dupla fita, lipopolissacarídeo – LPS – bacteriano) ou DAMPs. A via mais comum de ativação envolve o domínio TIR dos TLRs e a via alternativa envolve a ativação do TRIF. Estes domínios iniciam o recrutamento da MyD88 e consequente ativação da quinase associada ao receptor da IL-1 (IRAK). A ativação da IRAK induz a ativação de serina e treonina quinases responsáveis pela degradação do IκBα. A diminuição das concentrações citoplasmáticas de IκBα permite que o NF-κB, se desloque do citoplasma para o núcleo. Uma vez no núcleo da célula, o NF-κB interage com genes κB dependentes, induzindo a produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios importantes para a resposta imune. Os receptores NOD-1 e NOD-2 juntos reconhecem o dipeptídeo iE-DAP e o muramilo dipeptídeo (MDP) presente em praticamente todos os tipos de bactérias Gram-positivas e negativas, o contato com estes ligantes provoca a ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios como o NF-κB, Proteína Ativadora 1 (AP-1) ou Fator de Transcrição Regulador de Interferon (IRF-1) e consequente expressão de mediadores que estimulam a resposta imune. A ativação das vias de sinalização do RIG-1 estimula a produção de Interferon (IFN-β), através da ativação dos fatores de transcrição IRF-3,7 e NF-κB com consequente produção de citocinas pró-inflamatórias (Figura adaptada de MÜLLER, 2009).

No epitélio gastrintestinal o TLR-5, receptor especializado em reconhecer a flagelina em bactérias como a *Salmonella* e a *Escherichia coli*, é restrito à membrana basolateral do enterócito. Esta condição sugere que a flagelina, no lúmen intestinal, é tolerada, fato que contribui para a manutenção do equilíbrio com a microbiota comensal em uma condição de homeostase. Quando ocorre, porém, uma ruptura da barreira epitelial, os receptores TLR-5 dos enterócitos entram em contato com a flagelina, iniciando a resposta inflamatória e imune de defesa do organismo.

O TLR-5, uma vez em contato com a flagelina, realiza a transdução do sinal via proteína MyD88 que inicia uma complexa série de eventos envolvendo o TRAF-6 (Fator 6 Associado ao Receptor de Fator de Necrose Tumoral) e a IRAK culminando com a ativação de fatores de transcrição como a proteína ativadora do fator de transcrição Proteína Ativadora 1 (AP-1) e NF- κ B, que irão induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) (Figura 29.1).

O NF- κ B, uma vez ativado, ainda é capaz de induzir a produção de quimiocinas como a IL-8, CCL20, MIP1 α (proteína inflamatória de macrófagos-1 α), entre outros, e assim atrair neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T CD 4⁺, e células B para o local da infecção. Desta forma, através da ligação dos PAMPs aos TLRs, as células epiteliais da mucosa gástrica, pelas vias de transdução de sinais semelhantes, são capazes de ativar as respostas inatas e adaptativas atraindo células como neutrófilos, células dendríticas e ativando células T auxiliares.

Sendo assim, as células epiteliais do TGI que expressam TLRs auxiliam na regulação da produção de citocinas e quimiocinas e da ativação da resposta imune inata e adaptativa. Consequentemente, o papel dos TLRs na fisiopatologia de algumas doenças inflamatórias do TGI é bastante investigado. Trabalhos recentes demonstraram que a expressão dos TLRs 2, 3, 5, e 9 no epitélio de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) mostrou-se reduzida, ao contrário da expressão de TLR-4, que estava aumentada, e nos enterócitos de camundongos e humanos com enterocolite necrosante (NEC); contudo, em modelos murinos de colite utilizando animais knockout foi constatado que a ausência de TLRs 2, 3, 5 e 9 resultava em uma doença inflamatória muito mais grave.

Estes resultados sugerem que alguns receptores, como o TLR-4, têm expressão aumentada em quadros patológicos e contribui diretamente na fisiopatologia dessas doenças; entretanto, é importante considerar que a deficiência de TLRs também pode provocar danos ao organismo, provavelmente devido à participação dos TLRs como agentes iniciadores da resposta imune inata. Desta forma, considerando que tanto o excesso quanto a ausência destes receptores podem ser prejudiciais à saúde, pesquisas têm sido realizadas com o intuito de investigar as relações cruzadas existentes entre os TLRs e a possibilidade de modular a parti-

cipação destes durante os processos patológicos. Neste sentido, a relação entre o TLR-9 e o TLR-4 vem sendo bastante discutida na literatura.

O TLR-9, um receptor sensível ao DNA microbiano, tem demonstrado uma participação significativa dentro da resposta inflamatória intestinal. Este receptor está localizado no citoplasma celular onde pode ser ativado por um dinucleotídeo, o CpG (*Citosina-Guanosina*). A ativação do TLR-9 leva a formação de produtos de reconhecida ação pró-inflamatória como o TNF- α , IL-6 e IL-12 e a ativação da resposta inflamatória do tipo Th1.

Apesar de possuir estas fortes propriedades imunoestimulatórias, estudos recentes têm demonstrado que a ativação dos receptores TLR-9 parece ser eficaz em reduzir a apoptose de células epiteliais em vários modelos de doença inflamatória gastrointestinal. Na colite experimental em murinos, a administração de CpG reduziu significativamente a expressão de citocinas pró-inflamatórias como o IFN-g e IL-6, e aumentou a expressão de IL-10, uma potente interleucina anti-inflamatória, reduzindo a gravidade da doença em vários aspectos.

Em outro estudo, a administração de oligômeros de CpG, no modelo de enterocolite necrosante em neonatos, também demonstrou efeito anti-inflamatório interessante. Acredita-se que a estimulação do TLR-9 iniba a expressão gênica de TLR-4 e a consequente produção de citocinas inflamatórias e a apoptose celular dependentes da ativação deste receptor. Contudo, em outro modelo experimental de colite, a administração de CpG apresentou efeito contrário ao descrito anteriormente, agravando a doença. Estes resultados não deixam claros os mecanismos desencadeados após a ativação dos TLR-9 e qual a sua relação com os TLR-4. Desta forma, tal conhecimento poderia abrir perspectivas para o estudo de possíveis alternativas terapêuticas envolvendo a modulação das vias de sinalização dos receptores TLRs.

29.2.1.2 RECEPTORES NOD-LIKE (NLRs)

Os receptores Nod-Like (NLRs) e os receptores RIG-1-like (RLRs), descobertos mais recentemente, são reconhecidos como sensores intracelulares importantes para o desenvolvimento da imunidade inata. Estes receptores PRRs no interior das células sugerem a existência de uma segunda linha de defesa capaz de ativar a resposta imune inata, caso haja a passagem de um agente patogênico através das barreiras primárias localizadas no meio extracelular e dos receptores TLRs localizados na membrana citoplasmática dos enterócitos.

Os receptores NLRs compreendem uma grande família de PRRs intracelulares caracterizada por um domínio conservado. Estudos recentes demonstraram

a existência de 23 genes de NLRs diferentes no genoma humano. Em ratos, até o momento, foram descobertos 34 NLRs diferentes.

Destes, os mais estudados são o NOD-1 e o NOD-2. Estes receptores são sensíveis a moléculas bacterianas produzidas durante a síntese e/ou degradação do peptidoglicano da membrana das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. O NOD-1 é especializado no reconhecimento do dipeptídeo iE-DAP (Ácido γ -D-glutamil-meso-diaminopimelico) que está presente em bactérias Gram-negativas e apenas em algumas Gram-positivas. Em contraste, o NOD-2 é ativado pelo muramyl dipeptídeo (MDP) um componente presente em praticamente todos os tipos de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

A ativação resultante do contato entre receptores NOD-1 ou NOD-2 e iE-DAP ou MDP provoca uma rápida resposta envolvendo a ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios como o NF- κ B, AP1 ou IRF-1 (Fator de Transcrição Regulador de Interferon - 1) e consequente expressão de mediadores inflamatórios que estimularam a resposta imune inata e adaptativa (**Figura 29.1**).

Além disso, as moléculas adaptadoras associadas à apoptose contendo um domínio CARD (ASC), IPAF, criopirina/NALP3 apresentam um papel importante na ativação da caspase-1 em um complexo multi-proteico chamado inflamassoma, que é fundamental para induzir a produção de citocinas através da clivagem das pró-IL-1 β e pró-IL-18 em suas formas ativas. A IL-1 β promove, dentre outros efeitos, ativação endotelial com consequente recrutamento celular, enquanto que a IL-18 promove amplificação da resposta mediada por linfócitos T auxiliares tipo 1 (Th1), estimulando a ativação de uma resposta inflamatória mais intensa.

Trabalhos recentes indicam que a atividade dos receptores NLRs poderia auxiliar de forma complementar e/ou sinérgica à atividade dos receptores TLRs na manutenção da homeostase intestinal. Qualquer defeito na função de TLRs e NLRs pode levar ao desenvolvimento de doença inflamatória crônica e aumentar a susceptibilidade a doenças infecciosas.

A existência de uma dinâmica relação cruzada bem estabelecida entre os receptores NOD-2, TLR-9 e TLR-4 capaz de regular a homeostase do TGI tem sido investigada. Acredita-se que o receptor TLR-4 em contato com PAMPs específicos (como o LPS) conduz uma série de modificações na superfície da membrana dos enterócitos que possibilitam a internalização de patógenos. Esse processo é necessário para a apresentação de antígeno e consequente ativação dos receptores TLR-9 e NOD-2, que se encontram no meio intracelular. A ativação desses receptores intracelulares inicia uma resposta capaz de limitar a sinalização e a expressão de TLR-4, impedindo a entrada de material bacteriano adicional para o citoplasma, além de limitar os efeitos pró-inflamatórios exagerados do TLR-4, que são capazes de induzir uma lesão com ruptura da barreira epitelial.

29.2.1.3 RECEPTORES RIG-LIKE (RLRS)

Os receptores RIG-like (RLRs) são conhecidos como sensores intracelulares responsáveis pela ativação da resposta imune inata contra vírus; contudo, há evidências que demonstram haver RLRs na superfície apical do epitélio intestinal obtido de biopsias de cólon humano. Estas evidências sugerem que os RLRs possuem alguma função na regulação da homeostase no TGI.

Estudos recentes têm demonstrando que a ativação da proteína sinalizadora mitocondrial antiviral (MAVS), também conhecida como IPS-1, VISA, ou CARDIF, pela via de transdução de sinais oriundos da ativação dos RLRs poderiam ser importantes para a manutenção da homeostase intestinal e ativação da resposta imune inata no TGI.

Acredita-se que a ativação das vias de sinalização do RIG-1 estimula a produção de interferon tipo 1 (IFN- β), via CARD recruta o MAVS que atua como um adaptador essencial para ativar fatores de transcrição IRF-3 e NF- κ B e consequente indução de citocinas pró-inflamatórias; no entanto, o mecanismo pelo qual RIG-1 regula a inflamação intestinal permanece mal compreendido (**Figura 29.1**).

Desta forma, no complexo sistema de defesa do organismo o epitélio gastrointestinal é muito mais do que uma simples barreira física. A habilidade de reconhecer potenciais agentes patogênicos, atribuída à camada epitelial, passou a ser vista como um fator primário regulador da resposta imune das mucosas. Esse processo de reconhecimento e modulação da resposta imune só é possível devido à existência de PRRs nas células epiteliais e a sua função é indispensável para a regulação da homeostase e ativação da imunidade inata no TGI quando necessário.

29.2.2 CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS (CAA)

A resposta imunológica pode ser classificada em resposta imune inata e adquirida; entretanto, esses eventos não são completamente distintos. Existem componentes do sistema imune capazes de interagir com elementos das duas fases da resposta inflamatória. No TGI existem células especializadas capazes de ligar a imunidade inata à adquirida. Esse conjunto de células, também conhecido como células apresentadoras de antígenos (CAA), é composto por células M (*Microfold*), células dendríticas e macrófagos.

29.2.2.1 CÉLULA M

No intestino, o principal local de processamento de antígenos ocorre nas placas de Payer, um aglomerado de nódulos linfáticos periféricos, rico em células imunes especialmente linfócitos B e T. Os antígenos luminiais ganham acesso às placas de Payer via transferência mediada por células epiteliais diferenciadas conhecidas como células M, que estão dispersas entre o tecido epitelial colunar e o folículo associado ao epitélio localizado sobre as Placas de Payer.

As células M expressam o complexo de histocompatibilidade do tipo II (MHC-II) e são capazes de produzir IL-1. Além disso, tem sido sugerido que estas células seriam aptas a apresentar antígenos diretamente às células T localizadas nas placas de Payer; contudo, em virtude da sua localização, acredita-se que este mecanismo de apresentação direta seja limitado e que as células dendríticas estariam envolvidas no reconhecimento, processamento e apresentação dos antígenos internalizados pelas células M (**Figura 29.2**).

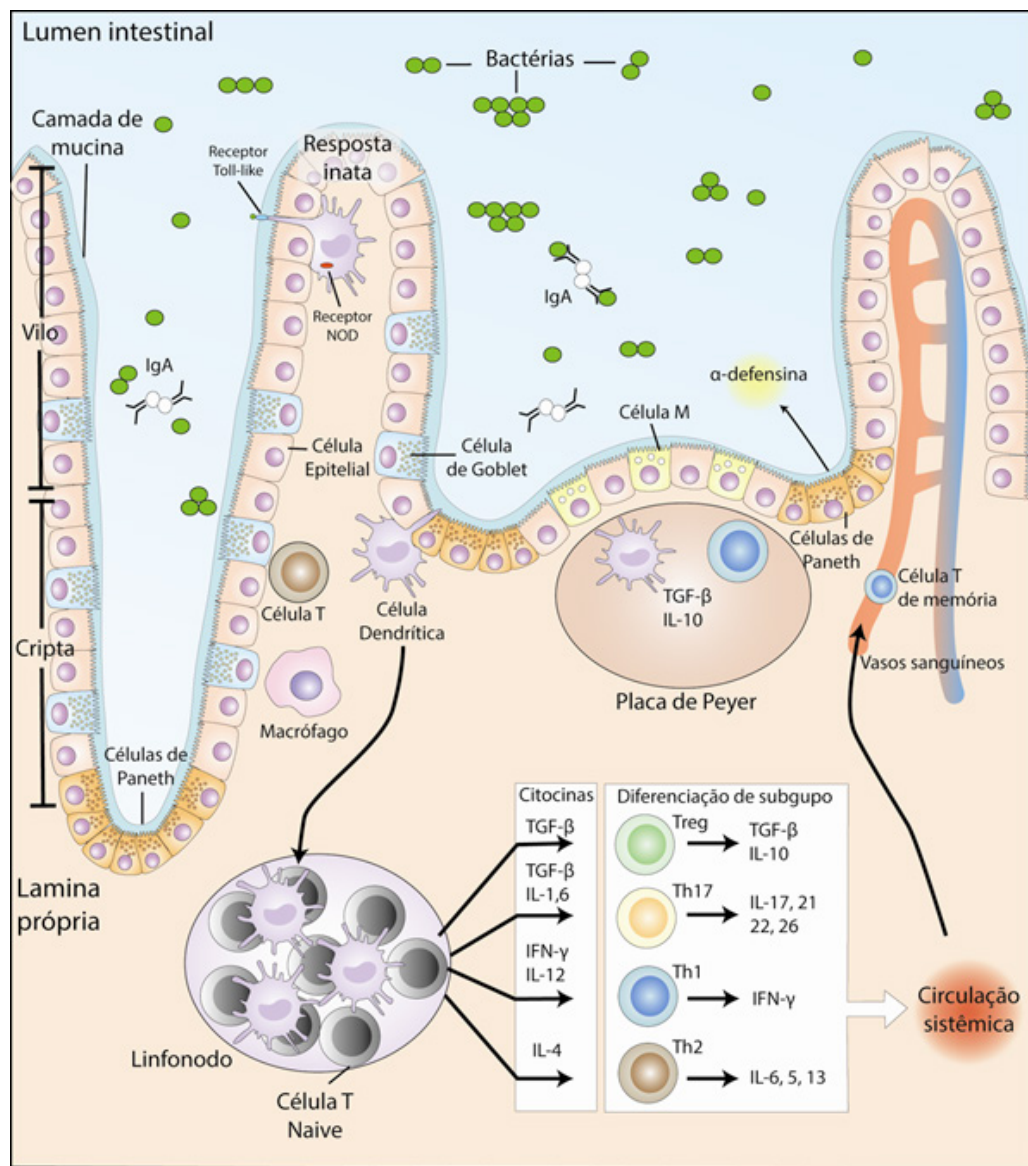


Figura 29.2 – O sistema imune intestinal. No intestino, o tecido linfóide associado à mucosa é representado pelas placas de Peyer, que são recobertas por células epiteliais especializadas, as células M. Estas células são capazes de endocitar antígenos presentes no lúmen intestinal e transportá-los através de vesículas de transcitose até os folículos subjacentes. Estes folículos são ricos em células Dendríticas capazes de processar o antígeno e apresentá-lo as células T dando início a uma resposta T CD4+ com ativação de células B e consequente produção seletiva de imunoglobulinas IgA. No lúmen intestinal, a IgA tem a capacidade de ligar-se inespecificamente a antígenos presentes na superfície mucosa. Este efeito neutraliza a ação do antígeno impedindo a penetração e a aderência deste à camada epitelial da mucosa. A IgA possui afinidade não-específica com mucinas secretadas pela mucosa intestinal e a formação do complexo antígeno-IgA aumenta a retenção de microorga-

nismos patogênicos ao muco e estimula sua secreção, facilitando a degradação enzimática e a eliminação do antígeno sem haver a necessidade de ativar a resposta inflamatória. As células Dendríticas da lâmina própria da mucosa podem emitir pequenos braços, chamados de den-dritos, para o lúmen intestinal. Esta característica permite que estas células dendríticas fagocitem microrganismos comensais ou patogênicos presentes no lúmen. Após a internalização dos antígenos por fagocitose, as células dendríticas imaturas migram para os linfonodos mais próximos, onde amadurecem, tornando-se capazes de apresentar antígenos aos linfócitos T naïve. Após a apresentação dos antígenos a polarização das células T naïve para as diferentes vias da resposta imune (Treg, Th17, Th1 e Th2) é dependente do perfil de citocinas que pode estar envolvido. Uma vez polarizadas essas células ganham a circulação para realizar suas funções efetoras (Figura adaptada de Abraham et al. 2009).

29.2.2.2 CÉLULA DENDRÍTICA

As células dendríticas compõem o grupo de células vigilantes do intestino, muito importantes para o desenvolvimento da imunidade adaptativa. Essas células podem ser divididas em subgrupos, dependendo da expressão de receptores CX3CR1 (o receptor da fractalcina) e CD103 (integrina- α E). As células dendríticas CX3CR1⁺ são derivadas de precursores monocíticos da medula óssea e expandidas na presença de ligante para o receptor tirosina quinase fetal e de fígado (Flt3L). Já as células dendríticas CD103⁺ são derivadas de precursores de células dendríticas circulantes e expandidas na presença de Fator Estimulador de Colônias de Monócitos (M-CSF). Estas células no TGI controlam as complexas interações da microbiota do intestino com a resposta imune inata e adaptativa, modulando a tolerância aos micro-organismos comensais, e a resposta imune aos patogênicos.

As células dendríticas CX3CR1/CD103⁻ ficam alojadas na lâmina própria da mucosa onde são capazes de emitir pequenos braços, chamados de dendritos, que passam entre as células epiteliais e chegam ao lúmen intestinal. Esta característica permite que estas células dendríticas fagocitem micro-organismos comensais ou patogênicos do lúmen intestinal (Figura 29.2).

Após a internalização dos antígenos por fagocitose, as células dendríticas imaturas migram para os linfonodos mais próximos, onde amadurecem, tornando-se capazes de apresentar antígenos aos linfócitos T (Figura 29.2). Sugere-se que somente as células CD103⁺ sejam capazes de migrar para os linfonodos. Durante a migração e a maturação, as células dendríticas passam por significantes mudanças morfológicas, que diminuem a habilidade de processar novos antígenos e aumentam a capacidade de apresentar antígenos às células T. O aumento na habilidade de apresentar antígenos está relacionado com o aumento na expressão do MHC-II na superfície celular, e do aumento na produção de moléculas co-estimulatórias, de adesão e citocinas.

Além disso, as células dendríticas CD103⁺ são capazes de modular a resposta inflamatória pela ativação de um subgrupo de células T, as células T reguladoras (Treg). Essas células, reconhecidas por sua importante atividade imunossupressora endógena, quando ativadas por células APCs, como as células dendríticas, sinalizam via fator de transcrição nuclear Foxp3⁺ e iniciam vários mecanismos supressores. Esses mecanismos consistem na liberação de citocinas inibitórias (IL-10, IL-35 e TGF- β) contribuindo para a manutenção da homeostase (MELO 2009) (Figura 29.2).

As células dendríticas CD103⁺ também podem entrar em contato com antígenos intestinais por outro mecanismo. Este mecanismo alternativo envolve as células M e as células epiteliais da mucosa gástrica, que são capazes de reconhecer antígenos no lúmen intestinal, internalizá-los e apresentá-los às células dendríticas localizadas na lâmina própria da mucosa. Estas fagocitam esses antígenos e os apresentam às células T, cursando com a ativação de linfócitos B e aumento da produção de anticorpos como a IgA e diversas citocinas importantes para a modulação da resposta imune.

Adicionalmente, as células dendríticas possuem receptores Toll-like (TLRs) como o TLR-2, TLR-4 e TLR-9. Quando uma célula epitelial ou uma célula M apresenta um antígeno à célula dendrítica, esta identifica a molécula via TLRs. Esse evento ativa diversas vias intracelulares como o MyD88, NF- κ B e MAPK, estimulando a produção de IL-12 por estas células. A IL-12 por sua vez influencia a diferenciação de uma resposta pró-inflamatória do tipo Th1. Este mecanismo tem sido implicado na fisiopatologia da doença de Crohn, que também possui uma conhecida resposta imunológica fortemente polarizada Th1, com abundante participação de IL-12.

29.2.2.3 MACRÓFAGOS INTESTINAIS RESIDENTES

Os macrófagos compõem outro importante grupo de células responsáveis por fazer a ponte entre a imunidade inata e adquirida. No trato gastrintestinal, os macrófagos residentes estão quase que exclusivamente na lâmina própria do intestino e do cólon. Esta localização estratégica garante uma linha de defesa da mucosa contra potenciais micro-organismos patogênicos e a regulação do equilíbrio com a microbiota comensal.

No intestino, os macrófagos residentes apresentam características morfológicas e funcionais diferenciadas e particulares. Basicamente, essas células são fagócitos hiporresponsivos a vários estímulos inflamatórios e espontaneamente secretam IL-10 e regulam a atividade de células Treg via ativação do FoxP3⁺ na presença de TGF- β (DENNING et al. 2007). Nestas células, os receptores de

resposta imune como: CD14 (reconhece LPS), Fc γ e Fc α (reconhece anticorpos específicos), TLR-2 e TLR-4 (reconhece peptídeoglicanos e LPS, respectivamente) estão pouco expressos. A baixa expressão desses receptores pode influenciar no tipo de resposta imune. Um estudo utilizando macrófagos isolados do intestino humano, essas células foram incapazes de produzir citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, e TNF- α) em resposta a estímulos inflamatórios, incluindo componentes bacterianos como LPS. Contudo, a capacidade fagocítica e bactericida dessas células ainda são mantidas e preservadas, apesar de que, devido à ausência do CD14, os macrófagos intestinais parecem ser incapazes de realizar a explosão oxidativa (MESTECKY J. et al. 2005).

Os macrófagos intestinais expressam moléculas com atividade antiinflamatória, incluindo IL-10, além de modular a atividade das células Treg por um mecanismo dependente de IL-10 e ácido retinoico. Assim, os macrófagos intestinais passaram a ser considerados importantes para a manutenção da homeostase, por protegerem o organismo da entrada de agentes patogênicos e ao mesmo tempo regularem negativamente a resposta inflamatória exagerada. Um exemplo da importância local dessas células foi demonstrado por meio da depleção dos macrófagos intestinais utilizando clodronato, levando a uma exacerbada colite experimental induzida com dextrana sulfato de sódio (DSS).

Por outro lado, as respostas imunes anormais aos micro-organismos comensais muitas vezes são as responsáveis pelo desenvolvimento e evolução de várias doenças intestinais, sendo que algumas subfamílias de macrófagos podem contribuir na patogênese da inflamação intestinal em humanos e camundongos. Por exemplo, macrófagos originados de monócitos sanguíneos e que apresentam o receptor ativador expresso em células mielóides-1 (TREM-1⁺), que amplificam a resposta pró-inflamatória por induzir a secreção de citocinas, parecem participar na patogênese da doença de Crohn e da doença inflamatória intestinal (DII) via produção excessiva de IL-23 e TNF- α em resposta a bactérias comensais.

Estes achados permitem propor que os macrófagos residentes do intestino teriam um papel importante para a manutenção da tolerância e regulação da resposta inflamatória intestinal, enquanto, os macrófagos oriundos da diferenciação dos monócitos sanguíneos nos tecidos estariam relacionados diretamente à patogênese das doenças inflamatórias intestinais como a doença de Crohn e outras DIIs.

29.2.3 PAPEL DOS LINFÓCITOS TH1, TH2 E TH17 NA IMUNIDADE E INFLAMAÇÃO DA MUCOSA INTESTINAL

A resposta imunológica adaptativa a um agente patogênico não é simplesmente de uma resposta específica contra um patógeno, mas sim de uma resposta inflamatória significativamente mais eficiente. A descoberta das subfamílias de células T CD4⁺ Th1/Th2 redefiniu o entendimento da imunidade e o papel de destaque de algumas citocinas na indução e regulação da resposta imune adquirida. Mais recentemente, foi identificada mais uma subfamília de células T, as células Th17, cuja atividade tem sido fortemente associada à interleucina 23 (IL-23). Contudo, o real papel da IL-23/Th17 na resposta imune ainda é controverso, uma vez que a resposta IL-23/Th17 pode estar envolvida tanto em processos inflamatórios intestinais crônicos quanto na regulação da homeostase da mucosa do TGI.

29.2.3.1 COMPONENTES DA RESPOSTA IMUNE ADQUIRIDA NO TGI

O desenvolvimento da resposta adquirida requer a participação de linfócitos T, como as células T *naïve*, que expressam a proteína CD4 ou CD8 na membrana plasmática. Após o contato com as APCs, a célula Th CD4⁺ é alvo de expansão clonal regulada pela ação autócrina da IL-2 e, a seguir, de acordo com o padrão do estímulo imposto por citocinas IL-12, IL-4 ou IL-23, a resposta pode ser desenvolvida no sentido das subfamílias Th1, Th2 ou Th17.

Além disso, existem os linfócitos B, que, ao interagir com linfócitos Th2, se diferenciam em plasmócitos produtores de anticorpos ou linfócitos B de memória. Outro grupo de células que, embora numericamente pequeno, desempenha importantes funções no desenvolvimento da imunidade contra células infectadas ou neoplásicas são as células *Natural Killer* (NK), um mecanismo de citotoxicidade regulado pela IL-13.

Vale ressaltar ainda que a participação desses linfócitos na resposta imune, na inflamação e na tolerância a agentes patogênicos nas mucosas, pode ser modulada por outro grupo especial de células T, conhecidas como células T reguladoras (Treg) (MESTECKY J. et al. 2005).

Na mucosa do TGI, todos esses linfócitos estão distribuídos ao longo de três regiões: na camada epitelial, na lâmina própria e em coleções celulares repletas de linfócitos T e B chamadas de Placas de *Payer*. Dentre os tecidos linfóides organizados do intestino as placas de *Payer* são as mais importantes (**Figura 29.2**). Estrategicamente localizadas na camada mucosa e submucosa do intestino, as placas de *Payer* consistem em um aglomerado de nódulos linfáticos, com a região

central rica em linfócitos B que representam 50 a 70% dos linfócitos, enquanto que os linfócitos T representam 10 a 30% do total de células.

A maioria dos linfócitos localizados próximo às células epiteliais expressa a molécula CD8 em suas membranas; contudo, nestas células, o número de receptores para antígenos é considerado limitado quando comparado aos demais tipos de células T. Na lâmina própria intestinal é possível identificar linfócitos T, que são em sua maioria do tipo CD4⁺ e que estão constantemente ativados. É provável que essas células reconheçam antígenos ainda na lâmina própria e respondam a esses nos linfonodos mesentéricos que drenam o intestino, retornando para a lâmina própria como células T ativadas.

29.2.3.2 ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS E O INÍCIO DA IMUNIDADE ADQUIRIDA

Quando ocorre o rompimento da barreira intestinal e a exposição da mucosa aos micro-organismos luminiais, as APCs, incluindo macrófagos, células dendríticas e até mesmo as células epiteliais intestinais, fagocitam, processam e apresentam partes do agente invasor para as células T CD4⁺ *naïve*, localizados nas placas de Payer, via complexo de histocompatibilidade do tipo II (MHC II).

Após a apresentação, ocorre o desenvolvimento da imunidade adquirida que é dividida em duas fases distintas: a **primeira fase** é conhecida como a fase de indução, onde, após a apresentação dos antígenos, as células T sofrem ativação e expansão clonal no sentido CD4⁺ Th1, Th2 ou Th17. Logo em seguida, ocorre a **segunda fase** chamada de fase efetora que é marcada ou pela ativação de macrófagos (relacionada à resposta Th1) ou pela produção de anticorpos (relacionada à resposta Th2).

Mais especificamente, a diferenciação das respostas Th1/Th2 durante a fase de indução é dependente do tipo de citocinas produzidas pelas células Th durante a expansão clonal. A IL-4, sintetizada por estas células, por exemplo, regula de maneira autócrina a ativação e a expansão clonal das células T CD4⁺ deslocando a resposta imune para a via Th2. Esta via é marcada pela produção de outras citocinas como IL-5, IL-10, IL-13 e TGF- β , que atuam inibindo a via Th1. Adicionalmente a IL-4 produzidas pelas células Th2 CD4⁺ favorece a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos produtores de anticorpos ou células B de memória.

Quando a célula T CD4⁺ é estimulada a produzir IL-12, a resposta imune é polarizada no sentido Th1. Este padrão de resposta é caracterizado pela produção de INF-g e a ativação da resposta efetora celular mediada por macrófagos que, uma vez ativados por essa via, se tornam verdadeiras fábricas produtoras de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF- α . Além dessas citocinas, o

macrófago ativado também pode produzir IL-12, estimulando assim a manutenção do ciclo de ativação da via Th1.

O sistema imunitário adaptativo é importante para a manutenção da homeostase e para o desenvolvimento da resposta imune efetiva contra os agentes patogênicos. Acredita-se, contudo, que o desequilíbrio dessa resposta possa estar envolvido na patogênese das doenças inflamatórias intestinais (DIIs), como a doença de Crohn e a Colite Ulcerativa.

Sugere-se, com base em estudos em humanos e animais, que as vias Th1 ou Th2 da resposta imune participam em fases distintas da patogenia da Doença de Crohn. No modelo experimental dessa doença, em ratos, a expressão de TNF- α e INF-g, citocinas típicas da via Th1, estão aumentadas na fase aguda da doença. No entanto, o estabelecimento da doença crônica passa a ser mediado por IL-5 e IL-13, citocinas comuns a via Th2.

Analisando essas doenças, pode-se considerar que as respostas imunes Th1/Th2 já não representam adequadamente a complexidade das respostas imunes. Neste contexto, estudos mais recentes têm demonstrado o envolvimento da via Th17 nos processos fisiopatológicos das DIIs.

A ativação e diferenciação das células T *naïve* em células Th17 é dependente principalmente da regulação estabelecida pelas citocinas TGF- β (Fator de Crescimento Transformador- β) e IL-6. A presença da IL-6 é determinante para o desenvolvimento da via Th17, uma vez que, a ausência dessa citocina proporciona a diferenciação das células T *naïve* em outra subfamília importante de células T, as células Treg. Além disso, nos processos inflamatórios crônicos do TGI a IL-23 desempenha um papel pivô na ativação e diferenciação das Th17, formando o braço IL-23/Th17 importante para o entendimento da fisiopatologia da DIIs (Maloy, 2008). Uma vez ativadas, as células Th17 produzem várias citocinas com atividade pró-inflamatória IL-6, IL-17, IL-21, IL-22, IL-26 e TNF- α .

Em estudos experimentais de colite dependente de células T, a utilização de animais *knockout* para IL-23 ou anticorpos monoclonais específicos para a subunidade IL-23p19 atenuou significativamente o processo inflamatório e os sinais da doença. Além disso, a inibição da IL-23 também evitou o desenvolvimento da colite espontânea em camundongos *knockout* para IL-10.

Ao dosar as concentrações de IL-23 nos tecidos, foi constatado que, na colite experimental, os níveis de IL-23 estão aumentados no intestino inflamado, mas não em tecidos sistêmicos como o baço e o fígado. Em outro experimento, foi evidenciado que a resposta imunológica sistêmica não foi inibida na ausência de IL-23, mas em vez disso, mostrou-se dependente de IL-12 (citocina relacionada a via Th1) (MALOY, 2008). Contudo, curiosamente a depleção de IL-12 não influenciou o desenvolvimento da imunidade adquirida mediada por células T na inflamação intestinal.

Estes achados sugerem que a IL-23 e a IL-12 podem desempenhar papéis diferentes na resposta imune local, mais especificamente nas mucosas intestinais, ou na imunidade sistêmica. A depleção seletiva de IL-23 pode inibir a inflamação intestinal sem interferir na resposta imune sistêmica enquanto que, a IL-12 desempenha o papel inverso ao da IL-23, sendo mais importante para a imunidade sistêmica, sem interferir diretamente na imunidade da mucosa intestinal (MALOY, 2008).

Além disso, já foi demonstrado que a IL-23 participa da patogênese das DIIs em humanos. Vários estudos identificaram polimorfismos de nucleotídeo único no *locus* do gene IL-23R que foram associados com qualquer susceptibilidade ou resistência as DIIs.

Desta forma, fica evidente que as vias de regulação da imunidade adaptativa desempenham um papel dual nos processos de saúde/doença. Sendo assim, o entendimento das complexas interações e particularidades relacionadas a cada condição patológica, parece ser o melhor caminho para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais eficientes.

A **Figura 29.2** resume os processos de reconhecimento de antígenos, ativação de células dendríticas e polarização de linfócitos T.

29.3. EFETORES NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

29.3.1 IMUNOGLOBULINAS

As imunoglobulinas são moléculas glicoproteicas secretadas por plasmócitos em resposta a imunógenos, e desempenham a importante função de anticorpos sendo responsáveis pelo reconhecimento e neutralização de antígenos. Podem ser subdivididas em cinco classes: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM.

No intestino, como mencionado anteriormente neste capítulo, o tecido linfóide associado à mucosa é representado pelas placas de Peyer, que são recobertas por células epiteliais especializadas, as células M (Células *microfold*). Estas células são capazes de endocitar antígenos do lúmen intestinal e transportá-los através de vesículas de transcitose até os folículos subjacentes. Estes folículos são ricos em células dendríticas capazes de processar o antígeno e apresentá-lo as células T, dando início a uma resposta T CD4⁺ com ativação de células B e consequente produção seletiva de imunoglobulinas IgA (**Figura 29.2**).

A IgA existe em duas formas- a monomérica e a dimérica. A IgA dimérica é o anticorpo predominante nas secreções do TGI e, por isso, é considerada

responsável pela regulação e ativação das defesas das mucosas. A IgA dimérica é formada a partir da união de duas moléculas de IgA monoméricas. Sua produção é mediada pelos plasmócitos localizados na lâmina própria da mucosa e, apesar de ser uma proteína, a IgA presente nas secreções no lúmen é bastante resistente a degradação proteolítica das enzimas gástricas e intestinais.

O processo de transporte e secreção dessa imunoglobulina dos plasmócitos localizados na lâmina própria da mucosa até o lúmen intestinal ocorre através da ligação a receptores poliméricos para imunoglobulinas (pIgR), expressos na camada basal das células epiteliais da mucosa. Após a ligação, o complexo formado é endocitado pela célula epitelial e transportado por transcitose para a porção apical da membrana celular, onde então é liberado no lúmen com o fragmento extracelular do receptor, chamado de componente secretor (CS), formando assim a IgA secretora (sIgA).

A IgA, assim que liberada pelos plasmócitos, ainda na lâmina própria da mucosa, pode capturar antígenos que tenham ultrapassado a barreira epitelial. Estes antígenos, uma vez ligados, são transportados junto a IgA, atravessam a barreira epitelial e são deportados para o lúmen. Durante a passagem pelo citoplasma, a IgA pode interagir com moléculas virais, impedindo a sua replicação no interior das células epiteliais infectadas (LAMM, 1998).

No lúmen, a sIgA tem a capacidade de ligar-se inespecificamente a antígenos da superfície mucosa. Este efeito neutraliza a ação do antígeno impedindo a penetração e a aderência deste na camada epitelial da mucosa. A sIgA possui afinidade não-específica com mucinas secretadas pela mucosa intestinal e a formação do complexo antígeno-sIgA aumenta a retenção de micro-organismos patogênicos ao muco e estimula sua secreção, facilitando a degradação enzimática e a eliminação do antígeno sem haver a necessidade de ativar a resposta inflamatória (CAMPOS, 2011) (**Figura 29.2**).

A IgM também é encontrada nas secreções do TGI e denota ação muito semelhante a realizada pela IgA com relação à neutralização de antígenos. A IgM é a primeira imunoglobulina a ser produzida pelo plasmócito ativado e acredita-se que no TGI, tanto a IgA como a IgM, seriam mediadores não-inflamatórios cuja a função primordial consistiria na manutenção da homeostase local e da benéfica relação com os micro-organismos comensais. Inclusive, as moléculas de IgA e IgM poliméricas possuem a capacidade de estimular a produção de IL-10 e inibir a produção de IL-2 e a ativação do NF- κ B, reduzindo significativamente a produção de mediadores inflamatórios.

Quando, contudo, um antígeno ultrapassa os limites impostos pela IgA rapidamente o organismo responde, aumentando a produção de IgG. Esta

imunoglobulina, que compõe a segunda linha de defesa da mucosa do TGI, é capaz de iniciar uma forte resposta inflamatória.

A ação pró-inflamatória mediada pela IgG inicia-se com a opsonização do antígeno, que terá sua superfície totalmente recoberta. Este efeito neutraliza a ação do antígeno impedindo a aderência e penetração deste na camada epitelial da mucosa. Além disso, a opsonização do antígeno facilita a ação de células dendríticas e macrófagos, que fagocitam o antígeno e apresentam os epítomos às células T auxiliares (Th – T *helper*) via CD 4⁺. A ativação destas células acaba produzindo respostas do tipo Th1, com consequente produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6), e do tipo Th2, com a produção de outras imunoglobulinas como IgA, IgM, IgE e IgG. Além disso, a IgG pode ativar, a partir da ligação com a IgA, a cascata de ativação do sistema complemento levando à destruição dos micro-organismos por meio da lise de suas membranas.

Outro anticorpo fisiologicamente importante para a manutenção das defesas da mucosa gástrica é a IgE. A resposta dessa imunoglobulina tem sido fortemente associada com infecções parasitárias e doenças alérgicas. Em camundongos infectados com o parasita intestinal *Trichinella spiralis*, a IgE é transferida diretamente para o local da infecção onde inicia a resposta contra o nematóide, que resulta na rápida eliminação do parasito intestinal.

A proporção de IgE presente no lúmen do animal infectado pode ser até 50% maior que no animal não parasitado. No duodeno, a diferença pode ser de até 86%. Sabe-se que a IgE é capaz de atravessar a barreira epitelial da mucosa, porém o mecanismo de transporte ainda não está completamente elucidado. Entretanto, demonstrou-se que o aumento da produção de interleucina 4 (IL-4), produzida por células T CD4⁺ Th2 em uma infecção por parasitas, afeta o transporte seletivo de IgE para lúmen intestinal.

A IgE regula a ação contra os parasitas mediante a ativação celular de mastócitos e eosinófilos através da interação com receptores de alta afinidade para IgE, os Fc ϵ RI. Esta interação induz a degranulação celular, resultando na liberação de mediadores pré-formados, como histamina, heparina, proteases e TNF- α , que irão desencadear a resposta inflamatória. Estes mediadores pré-formados são importantes para a defesa dos organismos, mas também contribuem para o desenvolvimento de processos fisiopatológicos observados em reações alérgicas a alimentos.

Além disso, a IgE também pode interagir com neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e enterócitos. Nos enterócitos, a ligação ocorre através dos receptores ϵ BP (proteína ligadora épsilon), mas as funções dessas células mediante a interação com a IgE, ainda não está bem estabelecida.

29.3.2 NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos consistem na maior população de células imunes do organismo. Participam da fase inicial da resposta imune, sendo as primeiras células, oriundas da circulação, a chegar ao local do dano. No TGI, essas células atacam e destroem micro-organismos que romperam a barreira epitelial e entraram nos tecidos ou na circulação. Para que essas células possam realizar, porém, a sua importante função imune, é necessário que ocorra uma sequência de eventos que incluem o recrutamento ativo de neutrófilos para o local da lesão seguido do reconhecimento, ingestão e destruição dos micro-organismos por fagocitose (ABBAS, 2008).

29.3.2.1 RECRUTAMENTO DE NEUTRÓFILOS

O recrutamento dessas células para o local da lesão é rápido, mas envolve múltiplas etapas, como a fixação dos leucócitos circulantes à superfície endotelial das vênulas pós-capilares e a migração dessas células pela parede do vaso. Cada etapa é orquestrada por vários tipos diferentes de moléculas (ABBAS, 2008).

A partir do contato com micro-organismos patogênicos, as células epiteliais e as células residentes (células dendríticas, macrófagos, mastócitos) iniciam a produção de quimiocinas (moléculas capazes de atrair os neutrófilos) e citocinas (IL-1, TNF- α). A ação das quimiocinas associado à vasodilatação e diminuição do fluxo sanguíneo local facilita a aproximação dos neutrófilos à margem dos vasos sanguíneos.

Além disso, o contato das citocinas IL-1 e TNF- α com receptores específicos localizados nas células endoteliais dos vasos, próximos ao local da infecção, induzem a ativação de mecanismos intracelulares que aumentam a expressão de moléculas de rolamento chamadas selectinas.

Os dois tipos de selectinas mais expressos nas células endoteliais são a P e E selectinas. A selectina P está pronta e armazenada em grânulos citoplasmáticos, chamados corpúsculos de Weibel-Palade. Por isso são rapidamente expostas na superfície da membrana plasmática da célula endotelial após o estímulo das citocinas IL-1 e TNF- α . Já a selectina E, apenas será sintetizada pela célula endotelial após o estímulo das citocinas, sendo expressa na superfície da membrana citoplasmática somente após 1 a 2 horas do estímulo. Existe ainda uma terceira molécula de rolamento conhecida como selectina L, presente nos neutrófilos. Esta selectina auxilia no processo de rolamento dos neutrófilos sobre as células endoteliais ativadas (ABBAS, 2008).

Além disso, a ligação dos neutrófilos às células endoteliais depende das interações de baixa afinidade (Kd ~ 100 mM) das selectinas com os carboidratos

ligantes de selectinas (Sialil Lewis X). Essas ligações de baixa afinidade são facilmente rompidas pela força de cisalhamento do fluxo sanguíneo que empurra os neutrófilos forçando a interação com outras selectinas. Logo, em virtude da natureza dessas interações, os neutrófilos repetitivamente se destacam e se ligam novamente as selectinas e assim “rolam” ao longo da superfície endotelial.

Quando os neutrófilos se aproximam do local da infecção, as quimiocinas presentes em maior concentração se ligam a receptores específicos na superfície dos neutrófilos em rolamento e estimulam a expressão de moléculas de adesão mais fortes, chamadas de integrinas (VLA-4, LFA-1 e Mac-1). Em paralelo com a ativação das integrinas nos neutrófilos, as citocinas IL-1, TNF- α e INF- γ também aumentam a expressão de ligantes das integrinas nas células do endotélio vascular. Dentre estas moléculas ligantes, estão a molécula de adesão de células vasculares - 1 (VCAM-1) que se liga a integrina VLA-4 (*Very Late Antigen-4*, CD49d/CD29) do neutrófilo, a molécula de adesão intercelular - 1 (ICAM-1) ligante das integrinas LFA-1 (Antígeno associado à função leucocitária) e Mac-1 (CD11b/CD18). Como resultado dessas novas interações, os neutrófilos fixam-se firmemente ao endotélio vascular.

Após a adesão firme dos neutrófilos é iniciado o processo de transmigração dessas células através do endotélio. Esse fenômeno ocorre mediante a ação atraente cada vez mais forte das quimiocinas que, em favor de um gradiente de concentração química, atraem os neutrófilos na direção do local da infecção. Com o auxílio de proteases lisossomais, os neutrófilos lesam a membrana basal da parede vascular chegando ao interstício, em um fenômeno conhecido como diapedese. Ao final desse processo, os neutrófilos se acumulam no tecido extravascular em torno do agente infeccioso, onde iniciam a fagocitose.

29.3.2.2 FAGOCITOSE E DESTRUIÇÃO DOS MICRO-ORGANISMOS INVASORES

Os neutrófilos são células especializadas em englobar grandes partículas por via de um processo ativo conhecido como fagocitose. Esse processo é iniciado via receptores de reconhecimento de padrões dos neutrófilos (ABBAS, 2008). Além desses, existem outros receptores especializados no reconhecimento de proteínas endógenas que marcam micro-organismos para fagocitose. Essas proteínas são chamadas de opsoninas e incluem anticorpos, o C3b do sistema complemento e as lectinas. Logo, o processo de marcar um patógeno para torná-lo um alvo para a fagocitose é chamado de opsonização.

A ligação de receptores específicos, nos neutrófilos, a um patógeno ou a uma opsonina, induz modificações na membrana plasmática dessas células. Es-

As modificações consistem na projeção da membrana em direção ao antígeno, formando uma concavidade em torno do alvo. Quando a concavidade engloba completamente o antígeno, ela se fecha formando uma vesícula chamada de fagossomo.

Os neutrófilos contêm vesículas repletas de enzimas proteolíticas e espécies reativas do oxigênio (ROS) conhecidas como lisossomos. Após a fagocitose, ocorre no interior dos neutrófilos a fusão do fagossomo com o lisossomo resultando na formação da unidade da digestão de antígenos, onde todos os mecanismos microbicidas são concentrados, o fagolisossomo (ABBAS, 2008).

29.3.2.3 PARTICIPAÇÃO DOS NEUTRÓFILOS E SEUS PRODUTOS NOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Quando os neutrófilos são fortemente ativados, os produtos microbicidas não distinguem micro-organismos de tecidos próprios. Como resultado, quando esses produtos entram no ambiente extracelular são capazes de causar a lesão tecidual (ABBAS, 2008). Esse mecanismo contribui diretamente para o desenvolvimento de diversas doenças.

Os lisossomos dos neutrófilos estocam uma grande variedade de serino proteases, incluindo elastases, catepsinas G, e proteinases 3. Essas enzimas atuam predominantemente no fagolisossomo para destruir os micro-organismos fagocitados.

Há evidências de que, durante episódios inflamatórios comuns às DIIs, um grande número de neutrófilos infiltra na lâmina própria da mucosa intestinal. Esse aumento do infiltrado inflamatório é acompanhado por intensos danos à mucosa, aumento da permeabilidade, destruição da matriz extracelular, edema, erosão das células epiteliais e formação de úlceras. Esses efeitos deletérios são causados devido à ação direta dessas proteases na lâmina própria da mucosa que é a estrutura de suporte para o epitélio e para as vilosidades intestinais. Logo a infiltração de neutrófilos nesta região pode contribuir diretamente para a fisiopatologia das DIIs.

As serino proteases dos lisossomos dos neutrófilos podem ainda participar da resposta inflamatória ativando citocinas e fatores de crescimento. A proteinase 3 pode ativar a liberação de TNF- α , IL-1 β , e IL8. A elastase pode ativar o receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR), via liberação do seu ligante o EGF, e possivelmente o TLR-4, e a catepsina G pode ativar o receptor ativado por protease-4 (PAR4).

Além disso, os neutrófilos são ricos em ROS cuja ação bactericida pode provocar danos às células. A fonte predominante de ROS é o nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato oxidase (NADPH), que produz o ânion superóxido (O₂⁻).

Esse radical livre altamente reativo interage com outras moléculas para produzir radicais livres com ação oxidante, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ácido hipocloroso (HClO) e o radical hidroxila (OH^\cdot). Quando as ROS superam as defesas antioxidantes da célula como a superóxido dismutase, catalase, glutathiona peroxidase e a glutathiona (GSH), os danos aos tecidos ocorrem. Inclusive a redução do estresse oxidativo sob estas condições pode ser um potencial alvo terapêutico para as doenças inflamatórias do intestino, particularmente a DIIs e a enterite provocada pela radiação.

29.3.3 EICOSANOIDES

Os eicosanoides são substâncias derivadas do ácido aracdônico liberado a partir do metabolismo de fosfolipídeos de membrana. O metabolismo do ácido aracdônico é realizado por duas classes de enzimas: as cicloxigenases e as lipoxigenases.

As cicloxigenases apresentam três isoformas principais denominadas **cicloxi-genase-1** (COX-1), -2 (COX-2) ou -3 (COX-3). A COX-1 é uma isoforma constitutiva e presente na maioria das células. A COX-2 é uma isoforma da enzima predominantemente induzível durante respostas inflamatórias, estando presente em vários tipos de células e tecidos e cuja expressão depende da sinalização de citocinas como o TNF e a IL-1. Já a COX-3, uma isoforma variante da COX-1 descoberta no início dos anos 2000 cuja participação nos processos fisiológicos e patológicos ainda não está bem estabelecida.

As COXs são enzimas responsáveis pela produção de prostaglandinas (PGI₂, PGE₂, PGF₂ e PGD₂) e tromboxanos (TXA₂ e TXB₂) enquanto que as lipoxigenases são responsáveis pela produção de Leucotrienos.

As prostaglandinas formadas pelas COXs desempenham múltiplas funções, tanto na regulação da homeostase como também na patogenia das DIIs. Até pouco tempo, acreditava-se que os produtos relacionados à atividade da COX-1 estavam envolvidos somente na regulação da homeostase, enquanto, as prostaglandinas produzidas pela COX-2 participavam exclusivamente dos processos inflamatórios. Esse conceito, no entanto, esta sendo questionado, pois é demonstrado que a COX-1 participa de processos inflamatórios gastrintestinais e que a inibição da COX-2 pode participar do processo de fechamento de úlceras ativas e regular o fluxo sanguíneo vascular e renal.

As prostaglandinas no TGI modulam os componentes de defesa da mucosa como a secreção de muco e bicarbonato, aumentam o fluxo sanguíneo e a resistência das células epiteliais a lesões provocadas por citotoxinas, além de suprimir o recrutamento de neutrófilos para a mucosa. A prostaglandina E₂, por exemplo, demonstrou ser um potente inibidor da liberação de TNF- α e IL-1 por

macrófagos. Essas ações contribuem para o efeito protetor das prostaglandinas nas mucosas do TGI. Vários trabalhos confirmam o papel protetor da PGE₂, contra a lesão gástrica induzida por etanol e na lesão duodenal induzida por indometacina. O mesmo papel protetor foi observado no modelo experimental de colite ulcerativa induzida com dextrana sulfato de sódio (DSS) em camundongos e ratos, e a utilização de animais knockout para os receptores de prostaglandina EP₃ e EP₄ confirmou esses achados.

Os tramboxanos durante o processo inflamatório aumentam a agregação plaquetária e a vasoconstrição, facilitando a formação de trombos. Esses compostos possuem meia-vida muito curta e são rapidamente convertidos a sua forma inativa. Entretanto, esses elementos podem contribuir significativamente para a inflamação intestinal, uma vez que, a utilização de antagonistas específicos para os receptores de tramboxano A₂ inibiram o desenvolvimento da resposta inflamatória no modelo experimental de colite.

Os leucotrienos são produtos da via das lipoxigenases. A principal enzima dessa classe é a 5-lipoxigenase cuja atividade sobre o ácido aracdônico resulta na produção do leucotrieno A₄, que, por sua vez, pode ser convertido em leucotrieno B₄ (LTB₄) ou em uma série de moléculas contendo aminoácidos cisteína incorporados a sua estrutura chamados de cisteinil-leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTF₄). O LTB₄ é um potente agente quimiotático para neutrófilos, eosinófilos e monócitos, estimula a proliferação de macrófagos e linfócitos e a produção de citocinas por essas células, podendo estar envolvido na fisiopatologia da inflamação aguda intestinal. Entretanto, ainda existem poucas evidências acerca do real envolvimento dos leucotrienos nas doenças inflamatórias intestinais.

29.3.4 ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico (NO) é um radical livre gasoso formado da reação catalisada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS) que converte a L-Arginina e oxigênio molecular (O₂), em NO e L-Citrulina. Três isoformas da NOS já foram descritas. Duas delas, a neuronal (nNOS ou NOS1) e a endotelial (eNOS ou NOS3) são expressas constitutivamente nos tecidos onde produzem NO em concentrações picomolares numa reação dependente do Ca⁺⁺ intracelular para ocorrer. A terceira isoforma é a forma induzível da NOS (iNOS ou NOS2) e sua expressão é modulada por mediadores inflamatórios. A iNOS é capaz de produzir concentrações micromolares de NO em um meio independente de Ca⁺⁺ superando a produção de NO das NOS constitutivas.

O papel do NO nas defesas da mucosa é controverso, e não se sabe ao certo se prevalecem os efeitos benéficos ou maléficos. Nesses tecidos, o NO pode

auxiliar na manutenção do suprimento sanguíneo da mucosa gastrointestinal durante o período de exposição a um dano na mucosa, o que é vital para a recuperação do tecido. Além da melhora no fluxo sanguíneo, as ações protetoras do NO podem envolver uma ação microbicida direta, diminuição da aderência de leucócitos ao endotélio, inibição da ativação de mastócitos e a produção de citocinas da via Th1.

Contudo, quando produzido em grandes quantidades o NO pode ter o efeito deletério. Nas DIIs as células epiteliais expressão iNOS, essas enzimas são capazes de produzir grandes quantidades de NO (micromolar) durante longos períodos. Grandes concentrações de NO na mucosa aumentam a permeabilidade da barreira e facilitam a entrada de micro-organismos desencadeando uma cascata de eventos inflamatórios. Somado a isso, o NO pode reagir com o superóxido (O_2^-) formando o peroxinitrito ($OONO\cdot$) um poderoso radical com alto potencial citotóxico que pode contribuir para o aumento das lesões nos tecidos.

Apesar do extenso conflito de dados acerca da atividade pró-inflamatória ou anti-inflamatória do NO, sabe-se que a produção excessiva e prolongada de NO pode ser uma das causas da disfunção intestinal comum a DII. Contudo, considerando o papel fisiológico do NO, a inibição de sua produção pode produzir efeitos colaterais superiores aos efeitos terapêuticos.

Desta forma, ainda é muito cedo para se pensar no NO como um alvo terapêutico para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais, justamente devido a ambiguidade de suas funções, pró e anti-inflamatórias, cujos limites ainda não estão bem determinados dentro dos processos de saúde e doença.

29.4 RESOLUÇÃO OU CRONIFICAÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

29.4.1 RESOLUÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

A resolução ou restauração da normalidade dos tecidos após a inflamação aguda não é simplesmente um evento passivo provocado pela supressão ou eliminação do agente patogênico iniciador do estímulo inflamatório. Na verdade, a transição entre a inflamação e a cura se trata de um processo ativo caracterizado pela síntese de componentes da resposta imune com propriedades anti-inflamatórias.

De fato, para que haja a resolução do processo inflamatório, é necessário o estabelecimento de um novo equilíbrio da resposta imune onde os componentes anti-inflamatórios prevaleçam sobre os pró-inflamatórios. Isto inclui a ação da

IL-10, prostaglandinas, particularmente a PGJ_2 , lipoxinas, resolvinas, anexina-1, além dos receptores solúveis para $TNF-\alpha$ e IL-1 entre outros fatores.

O papel de alguns desses componentes como a PGJ_2 e a LXA4 já foi bem estabelecidos na literatura. No modelo experimental de colite em ratos, a administração de PGJ_2 atenuou a resposta inflamatória mediante a ligação ao receptor ativado por proliferador de peroxissomo – γ (PPAR- γ) desencadeando uma reação capaz de inibir a I κ B quinase responsável pela degradação do I κ B α (inibidor de NF- κ B). O aumento das concentrações citoplasmáticas I κ B α evita que o fator de transcrição NF- κ B, inicie a transdução de sinais para a produção de citocinas pró-inflamatórias.

A lipoxina A4 (LXA4), um metabólito derivado do ácido araquidônico. É formada a partir da atividade da 5-lipoxigenase presente nas plaquetas e nas células epiteliais e, curiosamente, também pode ser formada após a ligação da aspirina a COX-2 (15-epi-LXA4). O efeito anti-inflamatório da LXA4 consiste na inibição da produção de $TNF-\alpha$ e IL-8 na mucosa intestinal humana. Além disso, a LXA4 pode inibir o rolamento e a adesão de neutrófilos no endotélio vascular, como também podem inibir a migração de polimorfonucleares através da monocamada epitelial.

Quando os elementos da resposta imune aguda falham na eliminação do agente agressor, tanto o agente agressor quanto os produtos da lesão tecidual são capazes de estimular a resposta inflamatória. Com isso, ao longo do tempo, mudanças no perfil inflamatório passaram a caracterizar o processo crônico da resposta imune.

29.4.2 INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A falha na eliminação do agente agressor, assim como à produção exacerbada de mediadores pró-inflamatórios direcionam o prolongamento da resposta inflamatória, tornando o processo inflamatório crônico.

A passagem da fase aguda para crônica ainda não está bem definida. Contudo, pode-se levar em consideração que no processo de transição essa passagem acontece de forma gradual. Portanto, sempre haverá um período em que os elementos de ambas as fases se misturam, e o infiltrado inflamatório passa a ser constituído tanto por neutrófilos da fase aguda, quanto por macrófagos, linfócitos e plasmócitos que anunciam o início da fase crônica, embora cronologicamente ainda seja impossível determinar qual o momento exato da transição da fase aguda para a fase crônica. É possível identificar as mudanças no padrão dos mediadores atuantes nas diferentes fases. Há evidências de que na inflamação intestinal, os mediadores na fase aguda e crônica sejam bastante diferentes e que

os mecanismos iniciadores da doença não sejam os mesmos responsáveis pela manutenção ou reagudização do processo patológico crônico.

Na fase crônica do processo inflamatório, as células comumente envolvidas são macrófagos e linfócitos, particularmente T CD4⁺ que desempenham um papel central na geração de citocinas específicas que perpetuam o processo inflamatório e o remodelamento tecidual.

Além disso, durante a inflamação intestinal crônica, uma manifestação comumente observada na doença de Crohn consiste no aumento da fibrose das camadas submucosa e muscular do intestino, prejudicando as funções normais do órgão. Acredita-se que o aumento no número de fibroblastos e da deposição de colágeno, fibrina na região afetada, esteja associado ao efeito do fator de crescimento TGF- β .

Outra citocina com reconhecida participação na inflamação crônica é a IL-18. Essa citocina possui papéis diferenciados na fase aguda e crônica da inflamação intestinal. Na fase aguda a IL-18, produzida por células epiteliais, reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias. Entretanto, curiosamente em modelos de doença intestinal crônica como na doença de Crohn, a IL-18, produzida por macrófagos e células dendríticas, promove a ativação da via Th1, pró-inflamatória, da reposta imune.

A maioria das doenças inflamatórias intestinais é crônica e elas não possuem cura, apenas tratamento paliativo. Desta forma, é importante considerar as particularidades entre as diferentes fases do processo inflamatório e as características de cada doença para que se possa diagnosticar e realizar a abordagem terapêutica mais adequada.

29.5 A RESPOSTA INFLAMATÓRIA NO CONTEXTO DE DOENÇAS INTESTINAIS

A superfície mucosa do intestino é recoberta por enormes quantidades de antígenos. Quando ocorre uma falha nos mecanismos de tolerância, o equilíbrio entre o tecido linfóide e os micro-organismos é desfeito. O simples contato desses micro-organismos com a mucosa ativa uma resposta imune muitas vezes inapropriada, levando à destruição dos tecidos e o estabelecimento das doenças inflamatórias intestinais (DIIs). As DIIs compreendem dois tipos de desordens intestinais crônicas: a doença de crohn e a colite ulcerativa. Nos últimos anos, essas doenças têm sido intensamente estudadas e muitos avanços têm permitido o entendimento de alguns aspectos das suas etiologias.

29.5.1 DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn é uma doença inflamatória granulomatosa crônica do TGI, que acomete, sobretudo, o íleo ou o cólon, mas que pode também envolver qualquer outro segmento do canal alimentar desde a boca até o ânus. Os principais sintomas envolvidos são: cólica abdominal, diarreia, sangramento retal, febre, falta de apetite e consequente perda de peso. Na fase crônica da doença, podem ocorrer perfuração, fistulização e formação de tecido fibroso que pode levar à obstrução intestinal. Além das manifestações no TGI, a doença de Crohn é frequentemente acompanhada por manifestações extraintestinais, como uveíte, artrite e lesões cutâneas.

Apesar da etiologia da doença de Crohn ainda não estar bem esclarecida, várias evidências sugerem a participação direta de componentes da resposta imune inata e adaptativa influenciados por fatores ambientais e genéticos. Os medicamentos utilizados para o tratamento dessa doença atualmente têm contribuído para amenizar a inflamação e habitualmente proporcionam o controle dos sintomas. Contudo, ainda não há cura efetiva.

29.5.1.1 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn geralmente manifesta-se em indivíduos jovens. A média de idade onde a incidência da doença é mais frequente varia entre 15 e 40 anos. Sendo que, 25 a 35% dos pacientes são diagnosticados antes dos 20 anos de idade. Além disso, não existe diferença na incidência entre os sexos.

Nos países desenvolvidos, a cada 100.000 habitantes três a 20 indivíduos são diagnosticados com a doença de Crohn (PEPPERCORN, 2013). Na Europa a cada 100.000 habitantes 5,9 sofrem com a doença de Crohn, nos Estados Unidos esse número chega a 11,2 a cada 100.000 habitantes. No Brasil ainda não há estudos que registrem a prevalência da doença de Crohn, mas estima-se que seja bastante elevada. Segundo o Ministério da Saúde (2010), a prevalência da doença de Crohn na cidade de São Paulo – SP seria de 14,8 casos a cada 100.000 habitantes.

29.5.1.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE CROHN

Os pacientes com doença de Crohn que buscam atendimento médico pela primeira vez, na grande maioria, são adolescentes. Desses, mais de 70% manifestam a doença na porção terminal do íleo.

Na anamnese, a queixa típica desses pacientes consiste em uma história crônica com episódios recorrentes de dor no quadrante abdominal inferior direito e

diarreia. A dor abdominal é típica na ileíte (inflamação do Íleo), por outro lado quando a doença é restrita ao cólon não é observada dor abdominal, mas sim uma diarreia intensa que pode ser acompanhada de sangramento e tenesmo (sensação de evacuação incompleta). Os pacientes que apresentam a doença no cólon desenvolvem complicações na região perianal. Apenas 5% do total de pacientes com doença de Crohn apresentam a doença localizada na mucosa bucal, esôfago, estômago, duodeno e jejuno. Estes pacientes apresentam estomatite aftosa, gastrite e deficiência nutricional devido ao comprometimento da capacidade absorptiva do intestino. O processo inflamatório na doença de Crohn, em longo prazo, produz uma série de complicações levando à recorrente obstrução intestinal e a formação de fístulas e abscessos, que muitas vezes são acompanhadas por manifestações extraintestinais.

O diagnóstico da doença de Crohn é considerado difícil em virtude das várias formas de manifestação ao longo do TGI e à grande semelhança com outras patologias. Devido a esta característica, para se obter um bom diagnóstico é necessária a análise conjunta de dados clínicos, endoscópicos, histológicos e radiológicos. Como resultado, identifica-se um acometimento focal, assimétrico, transmural ou granulomatoso da parede intestinal.

A sequência dos procedimentos diagnósticos deve ser estabelecida de acordo com a apresentação clínica de cada paciente e gravidade da doença. Nos exames radiológicos contrastados, por exemplo, é possível detectar a presença de fístulas no intestino delgado. A endoscopia, por sua vez, permite a visualização direta das lesões ulceradas, acompanhadas por áreas com mucosa normal. A distribuição dessas lesões pode ser focais, assimétricas ou descontínuas. Além disso, através da endoscopia é possível coletar material para análise histopatológica. A análise histológica pode indicar acometimento transmural, em decorrência do padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos, que, apesar de serem considerados patognômicos, estão em menos de 50% dos casos.

O conjunto de achados nos exames complementares, associados aos dados obtidos na anamnese, permite classificar a gravidade da doença em leve, moderada ou grave de acordo com o índice de atividade da doença de Crohn (IADC) (**Quadro 29.1**). A correta classificação da doença é determinante para o estabelecimento do protocolo terapêutico mais adequado. A doença é considerada em remissão (sem atividade da doença após tratamento) quando o IADC é inferior a 150; leve a moderada quando o IADC oscila entre 150 e 219; moderada a grave os valores ficam em torno de 220 a 450, e grave ou fulminante quando os valores são superiores a 450.

Quadro 29.1 – Índice de atividade da doença de Crohn (IACD).

Número de evacuações líquidas e pastosas *	x 2
Dor abdominal (nenhuma = 0, leve = 1, moderada = 2, intensa = 3) *	x 5
Sensação de bem-estar (bem = 0, desconfortável = 1, ruim = 2, péssimo = 3, terrível = 4) *	x 7
Número de complicações (artrite/artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso/pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fístula ou abscesso anal, outras fistulas, febre > 37,8 °C)	x 20
Uso de difelionato ou loperamida (não = 0, sim = 1)	x 30
Massa abdominal (não = 0, questionável = 1, com certeza = 5)	x 10
Hematócrito (homens: 47 menos Ht%; mulheres: 42 menos Ht%)	x 6
Peso (1 - peso/peso padrão x 100) adicione ou subtraia segundo o sinal	x 1
Total	

* Médias em 7 dias (quadro retirado de: HABR-GAMA, A. et al., 2011)

29.5.1.3 PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CROHN

Os avanços nas pesquisas acerca do mecanismo fisiopatológico da doença de Crohn sugerem que a patogênese da doença seria imunologicamente mediada através de falhas na imunidade inata e adaptativa associadas a fatores genéticos e ambientais.

29.5.1.4 RESPOSTA IMUNE INATA NA DOENÇA DE CROHN

O equilíbrio da imunidade das mucosas é dependente do bom funcionamento da imunidade inata. Os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) *Toll-like* e NOD-like presentes nas células epiteliais, células M, células de Paneth e nas células residentes (como macrófagos e células dendríticas) contribuem diretamente para a manutenção desse equilíbrio. A alteração da expressão ou a superestimulação desses receptores, por fatores genéticos ou ambientais, levam a quebra desse equilíbrio e a manifestação de doenças inflamatórias crônicas como a doença de Crohn (**Figura 29.3**).

Entre os PRRs, os NOD-Like do tipo NOD-1 e NOD-2 destacam-se devido a sua participação ativa na imunopatogênese da doença de Crohn. Normalmente, a ativação desses receptores pelo muramil dipeptídeo (MDP), presente na parede de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, desencadeia uma sequência de eventos intracelulares que culmina com a estimulação dos fatores de transcrição NF- κ B e MAPK que levam ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-12, IL-23, IL-1 β , IL-6 e quimiocinas. Na homeostase, esses estímulos pró-inflamatórios são moderados e importantes para a manutenção do equilíbrio com a microbiota comensal (**Figura 29.3**).

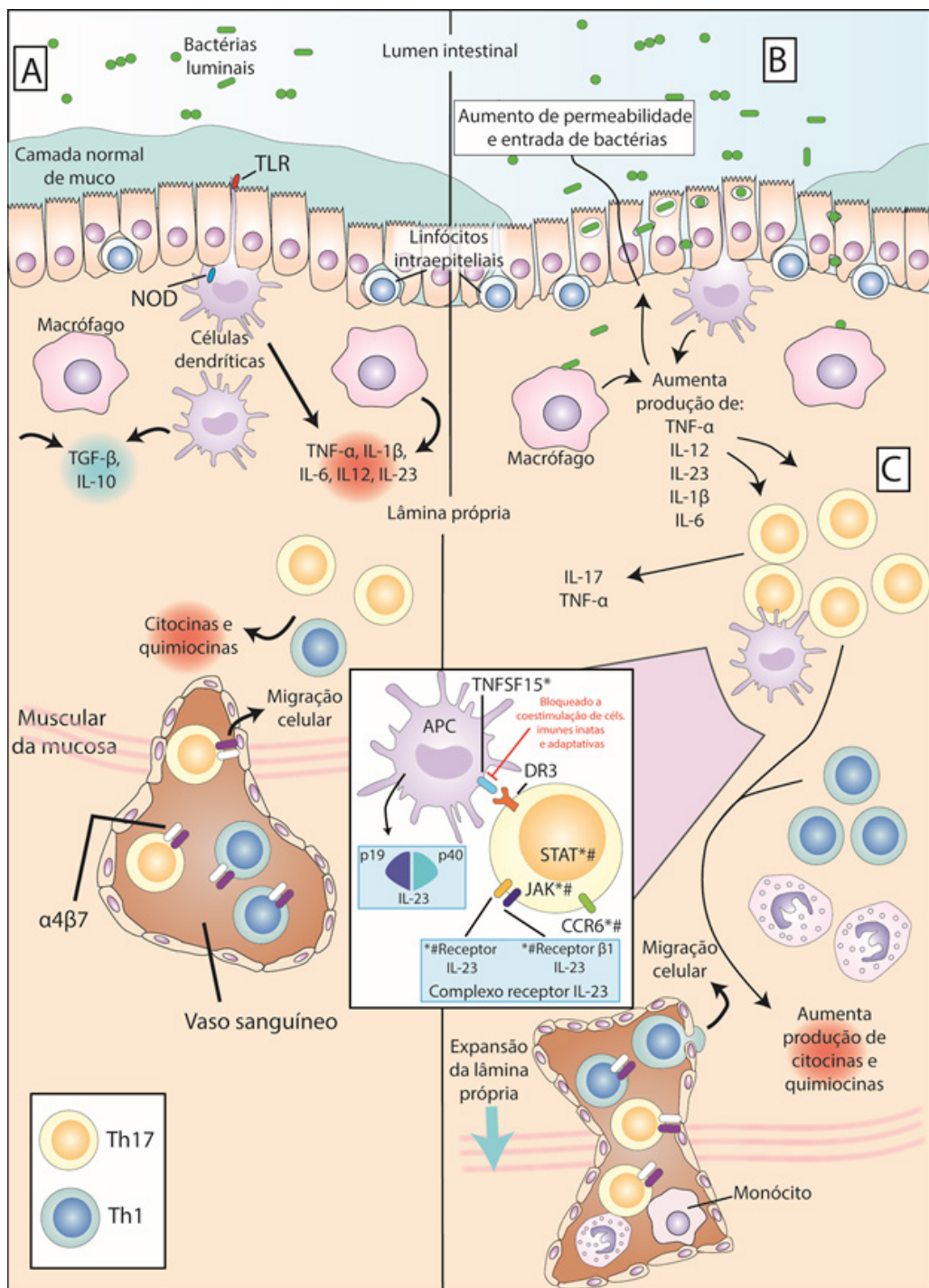


Figura 29.3 – Papel da resposta imune na saúde e na doença. O painel A demonstra que a equilibrada relação

entre a microbiota e o organismo dependente do bom funcionamento da imunidade inata e adaptativa. Os receptores de reconhecimento de padrões Toll-like e NOD-like presentes nas células epiteliais e nas células residentes como macrófagos e células dendríticas auxiliam no reconhecimento dos micro-organismos. Como resultado dessa interação são produzidas citocinas em níveis adequados para estabelecer a comunicação entre essas células e o ajuste da resposta imune, de forma que esta permita a convivência com os micro-organismos comensais e ao mesmo tempo limite a entrada de micro-organismos patogênicos. Além disso, a interação entre as APCs (macrófagos e células dendríticas) com os linfócitos também contribui para a manutenção desse estado de equilíbrio, uma vez que, a homeostase intestinal também depende do balanço entre as células Treg (imunossupressora) e das células efetoras Th1 e Th17. No painel B, pode-se observar que a alteração nos mecanismos de defesa da mucosa, como a descontinuidade da barreira epitelial ou o aumento da permeabilidade intestinal, aumenta a exposição aos micro-organismos e a ativação dos PRRs. Entre os PRRs, os NOD-Like do tipo NOD-1 e NOD-2 destacam-se devido a sua participação ativa na imunopatogênese da doença de Crohn. A ativação desses receptores culmina com o aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-12, IL-23, IL-1 β , IL-6 e quimiocinas. Na lamina própria há uma marcante expansão no número de células T CD4+ principalmente as pró-inflamatórias (Th1 e Th17). As células Th17 expressam na sua superfície, um complexo de receptores para IL-23, e o receptor de quimiocinas CCR6. A interleucina-23 (formada pelas subunidades p19 e p40), secretada pelas células apresentadoras de antígeno (célula dendrítica), se liga ao complexo de receptores para IL-23 na célula TH17. Essa ligação resulta na ativação da quinase associada a Janus (JAK2) e ativa o fator de transcrição STAT3 (Ativador de Transcrição e Transdutor de sinal), estimulando a proliferação de células Th17, cuja ação é aumentada pelo membro 15 da superfamília do TNF (TNFSF15) ligando ao receptor de morte 3 (DR3) (painel C). A célula Th17, ao se ligar à IL-23, produz grandes quantidades de IL-17. Essa citocina via fator de transcrição NF- κ B, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), e o recrutamento de células imunes para o tecido intestinal. Desta forma, existem fortes indícios do envolvimento da via IL-23/Th17 na fisiopatologia da doença de Crohn (Figura adaptada de Abraham et al. 2009).

Neste sentido, polimorfismos genéticos relacionados a mutações nos genes CARD4, responsável pela codificação do receptor NOD-1, e no gene CARD15, o qual codifica o NOD-2, prejudicam as funções desses receptores e, conseqüentemente, a manutenção desse equilíbrio. Por isso, o polimorfismo nesses genes tem sido fortemente associado à imunopatogenia da doença de Crohn. Acredita-se que 20 a 40% dos portadores dessa doença apresentem alguma mutação no gene NOD-2/CARD15. Além disso, outros estudos demonstraram que a mutação nesses genes está fortemente ligada a forma ileal ou ileocólica estenosante da doença.

Na doença de Crohn, os receptores TLR-2 e TLR-4 estão suprarregulados nos macrófagos intestinais, enquanto o TLR-3 está infrarregulados. Esse padrão de expressão dos receptores *Toll-like* nessas células pode contribuir de alguma forma na imunopatogênese da doença de Crohn. Contudo, ainda são necessários mais estudos acerca do real papel desses receptores no mecanismo de desenvolvimento da doença.

29.5.1.5 RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA NA DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn tem curso crônico, logo em determinado ponto de sua patogênese, componentes da resposta imune adaptativa passam a orquestrar a resposta inflamatória exagerada responsável pelos danos causados ao TGI.

A via Th1 da resposta inflamatória, mediada pelas citocinas IL-12, INF-g e TNF- α , tem sido fortemente associada à imunopatogênese da doença de Crohn. Inclusive, o sucesso da terapia utilizando anticorpos anti-TNF- α reforçam essa hipótese, uma vez que o tratamento com infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol (conjugado ao polietilenoglicol) tem beneficiado pacientes com doença de Crohn, quando estes estão refratários aos medicamentos convencionais.

Apesar dos avanços obtidos com a terapia anti-TNF- α , alguns modelos experimentais têm demonstrado que a produção de TNF- α não se deve exclusivamente à via Th1. Os linfócitos Th17 são estimulados pela IL-23 e, por sua vez, produzem IL-17, IL-6 e TNF- α . O envolvimento desse padrão de citocinas na resposta imune da doença de Crohn abre perspectivas para novos alvos terapêuticos importantes.

Curiosamente, em modelos experimentais, a IL-23 demonstrou ser essencial para a inflamação intestinal crônica, por outro lado, a ausência da IL-12 foi irrelevante para o processo inflamatório intestinal. Com isso, é possível questionar qual o real envolvimento da via Th1 na imunopatogênese da doença de Crohn e, ao mesmo tempo, esse fato muda o foco de atenção para a via Th17.

As células Th17 expressam na sua superfície, um complexo de receptores para IL-23, e o receptor de quimiocinas CCR6. A interleucina-23 (formada pelas subunidades p19 e p40), secretada pelas células apresentadoras de antígeno (célula dendrítica), se liga ao complexo de receptores para IL-23 na célula TH17. Essa ligação resulta na ativação da quinase associada a Janus (JAK2) e ativa o fator de transcrição STAT3 (Ativador de transcrição e transdutor de sinal), estimulando a proliferação de células Th17. A célula Th17, ao se ligar à IL-23, produz grandes quantidades de IL-17. Essa citocina, via fator de transcrição NF- κ B, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e o recrutamento de células imunes para o tecido intestinal (**Figura 29.3**).

Assim o controle da expressão, produção e atividade da via IL-23/Th17 pode representar um caminho para o desenvolvimento de uma nova estratégia terapêutica com maior potencial anti-inflamatório para a doença de Crohn.

29.5.1.6 TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

A terapêutica da doença de Crohn é voltada para a inibição do processo inflamatório exacerbado. Assim, os protocolos recomendados são estabelecidos de acordo com a localização, a gravidade da doença, a resposta à terapia medicamentosa e as possíveis complicações.

A doença ileal ou ileocecal, na forma leve a moderada, pode ser tratada pelo uso de aminossalicilatos por via oral. Os aminossalicilatos disponíveis são a sulfasalazina e a mesalazina. No trato digestivo superior, os aminossalicilatos são pouco absorvidos, permitindo que esses fármacos cheguem de forma inalterada à porção terminal do intestino e ao colón. Nesta região do TGI, a sulfasalazina sofre a ação de azoredutases bacterianas, liberando então o ácido 5-aminossalicílico para agir nos tecidos. A sulfasalazina é o fármaco de escolha para a forma colônica da doença. Diferente da sulfasalazina, a mesalazina é formada apenas pelo ácido 5-aminossalicílico, logo não possui os efeitos adversos associados à sulfa, sendo indicada aos pacientes intolerantes à sulfasalazina.

Para pacientes que não toleram aminossalicilatos, pode ser indicado o uso dos antibióticos metronidazol e ciprofloxacina para o tratamento de agudizações leves a moderadas, e também no tratamento de fístulas. Para os pacientes que responderam ao tratamento inicial, a manutenção pode ser realizada com mesalazina, ou budesonide, ou com ausência de terapia em pacientes com remissão clínica no tratamento inicial.

Para pacientes não responsivos à terapêutica inicial, o tratamento pode ser realizado mediante a utilização de corticoides, como a prednisona ou alternativamente a budesonida, ambos administrados pela via oral, podendo ainda ser associados a antibióticos (se houver infecção). Durante a remissão clínica, a manutenção do tratamento desses pacientes deve ser realizada como já descrito acima.

Nos quadros graves da doença de Crohn, as opções de tratamento incluem o uso de imunossuppressores, como a azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, e ainda terapia biológica. Os pacientes que apresentam dor abdominal intensa, acompanhada de suspeita de obstrução intestinal ou de desnutrição evidente devem ser internados e receber corticoterapia intravenosa, e em casos mais graves, pode ser realizada a ressecção cirúrgica dos segmentos afetados. Após a estabilização do quadro, os pacientes devem ser tratados com prednisona via oral sendo que ao longo do tratamento as doses devem ser gradativamente reduzidas.

A terapia biológica pode ser à base do anticorpo monoclonal quimérico com atividade anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF- α) infliximabe, sendo indicada para a indução e manutenção da remissão em pacientes com doença de Crohn moderada ou grave, não responsivos ao tratamento convencional. Contudo, em um

estudo com 40 pacientes refratários ao infliximabe, dez apresentaram efeitos indesejáveis, sendo seis considerados graves. Portanto, a reaplicação do infliximabe nesses pacientes deve ser cautelosa. É importante salientar a preocupação resultante de relatos de casos esporádicos, sobre a possibilidade do infliximabe reativar casos de tuberculose. Dessa forma, os pacientes com doença de Crohn devem realizar um método de diagnóstico para tuberculose (reação de Mantoux), e serem submetidos à profilaxia para a tuberculose antes do tratamento com o infliximabe.

Outros fármacos imunossupressores que podem ser utilizados em casos selecionados no tratamento da forma grave da doença de Crohn são a ciclosporina e a talidomida. A ciclosporina possui a capacidade de inibir a produção de várias citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, TNF- α e IFN-g), interferindo no processo inflamatório. Já a talidomida também é capaz de aumentar a degradação do RNA mensageiro do TNF- α e inibir a ação da IL-12 e IL-18, reduzindo o processo inflamatório. Além disso, em pacientes refratários ao infliximabe, a talidomida mostrou-se eficaz, reforçando a ideia de que o seu mecanismo de ação não se restringe à inibição do TNF- α . Contudo, devido ao forte efeito teratogênico da talidomida, este fármaco tem sido pouco utilizado.

Quando o tratamento médico falha, o tratamento cirúrgico é indicado para mais de 70% dos pacientes com a doença de Crohn. Nos casos avançados da doença, onde há complicações como estenose, abscessos e fístulas, o tratamento cirúrgico é o mais indicado. Após o procedimento cirúrgico, a remissão da doença deve ser mantida através da utilização de sulfasalazina para o paciente com a manifestação íleo-cólica da doença, a mesalazina é indicada para pacientes com doença localizada ao jejuno e íleo, e, alternativamente, os pacientes podem ser tratados com metronidazol ou azatioprina.

A doença de Crohn hoje é sem cura; contudo, os avanços na descrição dos mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da doença vêm possibilitando a descoberta de outros alvos terapêuticos.

29.5.2 COLITE ULCERATIVA

A colite ulcerativa é uma doença crônica caracterizada pela recorrente inflamação da camada mucosa do cólon. A doença pode ser classificada de acordo com a sua localização no cólon, podendo ser denominada de proctite, quando a doença é limitada ao reto, proctossigmoidite, quando afeta até a porção média do sigmóide, colite esquerda, quando envolve o cólon descendente até o reto, e pancolite, quando há o envolvimento de porções proximais à flexura esplênica.

A colite ulcerativa é uma doença recorrente e as recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon onde houve as lesões anteriores. Embora muitos

pacientes permaneçam em remissão por longos períodos, a probabilidade de ausência de recidiva por dois anos é de apenas 20%. A sintomatologia da colite ulcerativa consiste em diarreia com ou sem sangramento retal, e dor abdominal frequente. Além disso, a fisiopatologia dessa doença, assim como na doença de Crohn, envolve um conjunto heterogêneo de fatores ambientais e genéticos associados à resposta imune desequilibrada.

A doença de Crohn e a colite ulcerativa são doenças intestinais inflamatórias, contudo é possível identificar diferenças que auxiliam no seu diagnóstico diferencial. A colite ulcerativa manifesta-se exclusivamente no cólon, enquanto que a doença de Crohn pode atingir, além do cólon, as demais regiões do TGI. Na colite ulcerativa são observadas lesões apenas na camada mais superficial do cólon, enquanto que na doença de Crohn toda a parede pode ser atingida. Além disso, a distribuição das lesões na doença de Crohn apresenta áreas de mucosa saudável chamadas de “áreas poupadas”, entremeadas às áreas doentes, enquanto que na Colite Ulcerativa as lesões são difusas e contínuas (sem áreas poupadas) e podem atingir toda a extensão do intestino grosso. Sendo assim, o conjunto dessas diferenças deve ser considerado para o correto diagnóstico.

29.5.2.1 EPIDEMIOLOGIA DA COLITE ULCERATIVA

A colite ulcerativa, assim como a doença de Crohn, é uma doença da sociedade moderna e sua frequência tem aumentado em países desenvolvidos desde meados do século XX (DANESE; FIOCCHI, 2011). A colite ulcerativa pode inicialmente manifestar-se em qualquer idade independente do sexo; contudo, aproximadamente 20% dos pacientes com colite ulcerativa apresentam os sinais clínicos da doença antes dos 20 anos de idade (HIGUCHI, BOUSVAROS, 2013), com um segundo pico de incidência em idosos com idade variando de 50 a 70 anos.

Na América Latina, assim como na Ásia, a prevalência da doença é considerada baixa quando comparada com países como os EUA, Reino Unido e Austrália; entretanto, na cidade de São Paulo estima-se a ocorrência de 22,6 casos da doença a cada 100 mil habitantes. Esse fato denota a relevância da colite ulcerativa e a necessidade de mais estudos que demonstrem o real impacto da doença no Brasil (VICTORIA, *et al.*, 2009).

29.5.2.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA COLITE ULCERATIVA

A colite ulcerativa geralmente manifesta-se gradualmente. No início da doença, espera-se que o paciente sinta cólicas na região inferior do abdômen acompanhadas por urgência de evacuar, puxo e tenesmo. As primeiras evacuações po-

dem ser normais quanto à forma e a consistência, porém pode ser constatada a presença de sangue e muco nas fezes. As evacuações subseqüentes passam a ser diarreicas e aos poucos o volume das fezes pode diminuir ou ser ausente, ou ainda o paciente pode eliminar apenas muco e sangue.

A sintomatologia da colite ulcerativa pode apresentar particularidades de acordo com a localização da lesão. Quando a doença acomete o reto e o cólon sigmóide, as fezes podem ser normais ou ressecadas e duras. Se a afecção se estender ao restante do intestino grosso, as fezes tornam-se mais líquidas e os pacientes podem ter entre 10 a 20 evacuações por dia seguidas por cólicas intensas e espasmos retais, acompanhados da urgência em defecar.

Complicações sistêmicas em pacientes com colite ulcerativa também são comuns. A doença pode ser acompanhada por artrites, colangite esclerosante primária, espondilite anquilosante, sacroileíte, uveíte e lesões cutâneas como eritema e piodermite gangrenosa e, em crianças, é comum o retardo no crescimento e desenvolvimento.

Para o diagnóstico da colite ulcerativa, é necessário considerar a avaliação da história clínica, exame das fezes, exame radiológico, endoscópico e achados histopatológicos. A história clínica desses pacientes cursa com manifestações e remissões súbitas da doença. Ao exame físico, os pacientes geralmente apresentam pouca alteração e o estado geral pode ser bom ou razoável. Contudo, na forma mais grave da doença a palpação abdominal pode acusar aumento da sensibilidade e dor, principalmente nos quadrantes esquerdos do abdômen. Entre os exames complementares, o exame radiológico contrastado pode oferecer a visualização de todo o cólon, onde é possível identificar perda de elasticidade da víscera e a formação de úlceras finas ou profundas (BERNSTEIN, 2013).

Como a doença pode manifestar-se em áreas do intestino grosso, a retossigmoidoscopia flexível auxilia a definir as porções acometidas. Com isso, a colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, pois pode desencadear um quadro de megacólon tóxico. A análise histopatológica geralmente apresenta as mesmas alterações independentemente da área acometida, onde podem ser visualizados abscessos nas criptas que ajudam a caracterizar a atividade da doença, podendo ser visualizado rompimento de cripta com infiltrado neutrofílico na lâmina própria e, dependendo da fase de evolução e gravidade da doença, o infiltrado pode ser marcado ainda pela infiltração de linfócitos e plasmócitos reforçando a importância do processo inflamatório na patogênese da doença.

Assim como a doença de Crohn, a colite ulcerativa pode ser classificada de acordo com a gravidade da doença, as agudizações são classificadas em três categorias: **leve** – até três evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico; **moderada** – mais de quatro evacuações por dia com mínimo

comprometimento sistêmico; e **grave** – mais de 6 evacuações por dia com sangue e com comprometimentos sistêmicos como febre, taquicardia, anemia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

29.5.2.3 PATOGENIA DA COLITE ULCERATIVA

A resposta inflamatória exacerbada parece ser o real responsável pela manifestação da colite ulcerativa. O gatilho que inicia todos os eventos patológicos inflamatórios e determina a intensidade dos sintomas, porém está diretamente relacionado a componentes ambientais e genéticos. No contexto da doença, a resposta imune inata e adaptativa parece ser a chave para o maior entendimento da etiologia da doença e para a descoberta de outros alvos terapêuticos.

29.5.2.4 RESPOSTA IMUNE INATA NA COLITE ULCERATIVA

Uma das hipóteses da imunopatologia envolvida na colite ulcerativa refere-se ao defeito na imunidade inata mediada por polimorfismos genéticos nos receptores *Toll-like* (TLR). A participação dos TLRs na apresentação de antígenos pelos colonócitos é alterada devido à expressão aumentada de TLR2 e TLR4 nessas células.

Sob essas condições, a ativação dos TLRs desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios descompensados que resulta na ativação de células dendríticas residentes na mucosa que, após ativadas, estimulam linfócitos da via Th2 a produzir auto-anticorpos como o pANCA (Anticorpo Anticitoplasma Perinuclear Citoplasmático) que reconhecem antígenos nucleares e podem desencadear respostas autoimunes contra as células epiteliais do cólon, e contra as células da pele, olhos, articulações e do epitélio biliar, justificando as manifestações extra-intestinais.

Considerando que a resposta imune na colite ulcerativa pode estar associada a mecanismos alternativos, voltou-se a atenção para as células Natural Killer (NK). As células NK presentes no cólon produzem grandes quantidades de IL-13 e contribuem para a fisiopatologia da doença mediando a citotoxicidade, apoptose e disfunção da barreira epitelial. Este mecanismo envolve glicolípidos oriundos das células epiteliais ou das bactérias, que induzem o aumento da expressão do receptor $\alpha 2$ para IL-13 (IL-13/ $\alpha 2$) nas células NK. A ação autócrina da IL-13 ativa as células NK, que se expandem criando um ciclo de retroalimentação positiva que amplifica os efeitos citotóxicos da IL-13 sobre os colonócitos (**Figura 29.4**).

A resposta autoimune e a ação das células NK contra os colonócitos rompe a barreira epitelial permitindo o contato direto dos micro-organismos com a camada mucosa do cólon. Neste ambiente, o elevado número de micro-organismos

e seus produtos amplifica a resposta imune via receptores TLRs, principalmente o TLR4, aumentando o recrutamento de células efetoras como os neutrófilos, o que pode agravar as lesões e a formação de úlceras no colón, características da doença (**Figura 29.4**).

O rompimento da barreira epitelial aumenta o contato com os produtos bacterianos. Este contato também pode estimular as células dendríticas e macrófagos, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) e quimiocinas. As células epiteliais quando ativadas pela IL-1 β secretam o Peptídeo Epitelial Ativador de Neutrófilos (ENA-78) e IL-8 (que recrutam neutrófilos), assim como a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), a qual atrai e ativa os macrófagos, que por sua vez, recruta células T efetoras via RANTES. Além disso, Variantes genéticas, redução da expressão do receptor ativado por proliferador de peroxissomo - γ (PPAR- γ), anormalidades na produção de muco e na atividade das células Treg também podem contribuir para patogênese de colite ulcerativa (**Figura 29.4**).

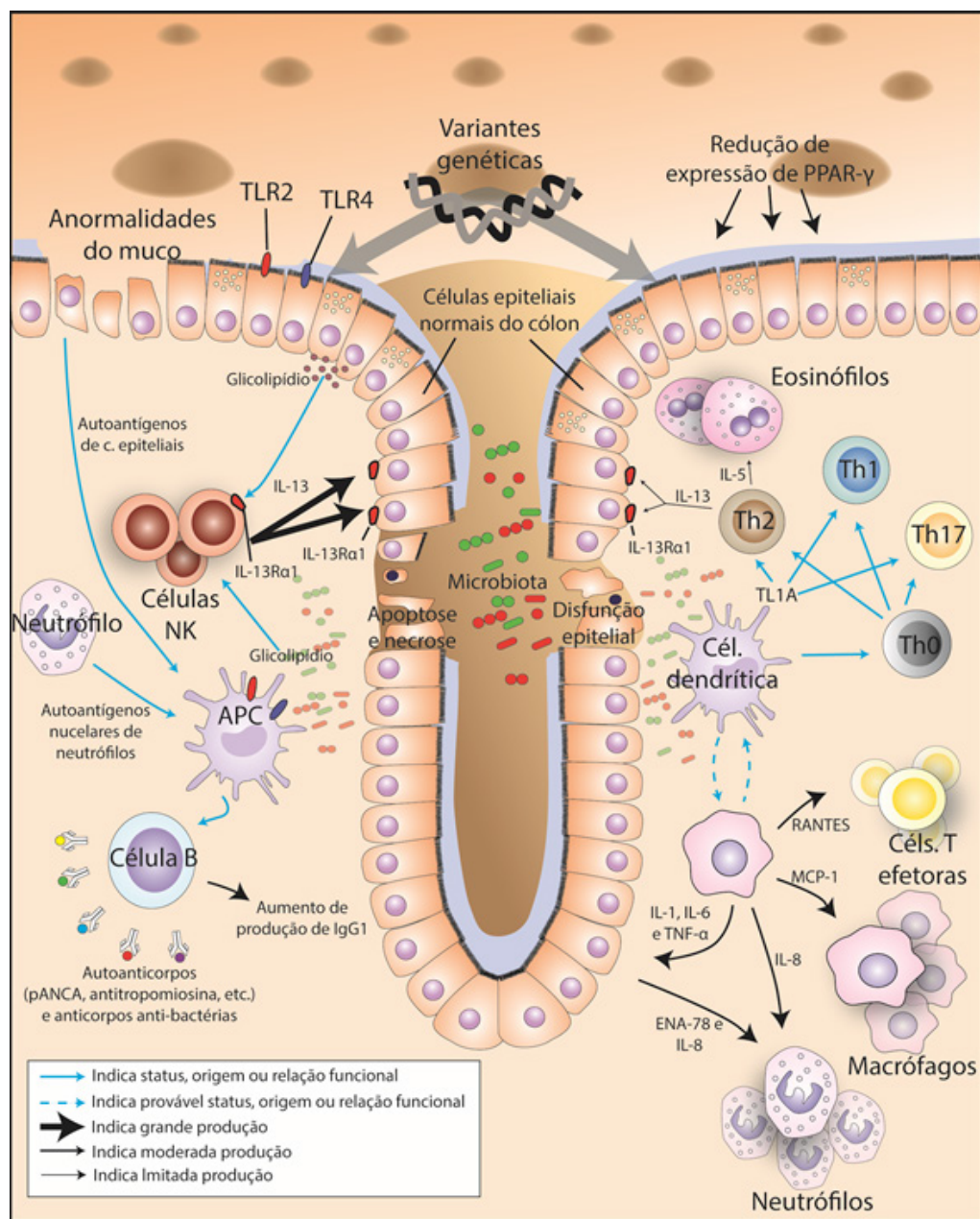


Figura 29.4 – Imunopatologia da colite ulcerativa. O defeito na imunidade inata mediada por polimorfismos genéticos nos receptores Toll-like (TLR) estão fortemente relacionados à fisiopatologia da colite ulcerativa. A participação dos TLRs na apresentação de antígenos pelos colonócitos é alterada devido à expressão aumentada de TLR2 e TLR4 nessas células. Sob essas condições, a ativação dos TLRs desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios descompensados que

resulta na ativação de células den-dríticas residentes na mucosa, que logo após ativadas, estimulam linfócitos da via Th2 a produzir auto-anticorpos como o pANCA (anticorpo anticitoplasma perinuclear citoplasmático) que reconhecem antígenos nucleares e podem desencadear respostas autoimunes contra as células epiteliais do cólon. As células NK presentes no cólon produzem grandes quantidades de IL-13 e contribuem para a fisiopatologia da doença mediando a citotoxicidade, apoptose e disfunção da barreira epitelial. Este mecanismo envolve glicolípidos oriundos das células epiteliais ou das bactérias, que induzem o aumento da expressão do receptor $\alpha 2$ para IL-13 (IL-13/ $\alpha 2$) nas células NK. A ação autócrina da IL-13 ativa as células NK, que se expandem criando um ciclo de retroalimentação positiva que amplifica os efeitos citotóxicos da IL-13 sobre os colonócitos. A resposta autoimune e a ação das células NK contra os colonócitos rompe a barreira epitelial permitindo o contato direto dos micro-organismos com a camada mucosa do cólon. Neste ambiente, o elevado número de micro-organismos e seus produtos amplifica a resposta imune via receptores TLRs, principalmente o TLR4, aumentando o recrutamento de células efectoras, como neutrófilos, o que pode agravar as lesões e a formação de úlceras no cólon características da doença. Este contato também pode estimular as células dendríticas e macrófagos, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) e quimiocinas. Neste contexto, as células epiteliais quando ativadas pela IL-1 β secretam o Peptídeo Epitelial Ativador de Neutrófilos (ENA-78), IL-8, assim como a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), a qual atrai e ativa os macrófagos que, por sua vez, recruta células T efectoras via RANTES. A imunidade adaptativa na colite ulcerativa é caracterizada por um grande aumento numérico de células Th2 produtoras de IL-5 e IL-13 nos tecidos. A IL-13 produzida pelas células Th2 estimula apoptose dos colonócitos enquanto que a IL-5 é responsável pelo recrutamento de eosinófilos para o local. Além disso, variantes genéticas, redução da expressão do receptor ativado por proliferador de peroxissomo - γ (PPAR- γ), anormalidades na produção de muco e na atividade das células Treg também podem contribuir para patogênese de Colite ulcerativa. (Figura adaptada de Danese e Fiocchi,2011).

29.5.2.5 RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA NA COLITE ULCERATIVA

Diferente da doença de Crohn, cujo perfil imunológico da resposta imune é do tipo Th1 e Th17, a resposta imune adaptativa na colite ulcerativa é chamada de “atípica condição Th2”. Essa classificação por vários anos foi associada apenas aos baixos níveis de expressão de INF- γ , a citocina da via Th1. Curiosamente, os níveis de IL-4, principal citocina da via Th2, também não estão aumentados. Em amostras obtidas de pacientes com colite ulcerativa foram identificadas grandes quantidades de IL- 5, e, a partir desse padrão diferenciado de resposta, foi criada a classificação “atípica condição Th2” como o imunofenótipo da colite ulcerativa.

Contudo, recentemente acumulam-se evidências que justificam essa contra-dição, uma vez que a resposta inflamatória associada à colite ulcerativa também pode ser mediada pela via Th17. Com isso, o perfil da resposta imune Th1/Th17 ou Th2 tem sido utilizado para diferenciar a doença de Crohn da colite ulcerativa.

A tolerância aos antígenos comensais se deve em grande parte a atividade regulatória contínua das células T reguladoras (Treg), as quais são capazes de controlar a resposta imune no intestino através da inibição da proliferação e da atividade de ou-

tras células T efetoras. Por outro lado, na colite ulcerativa tem sido evidenciado que o número de células Treg está drasticamente diminuído. Esta condição reflete a prevalência da resposta inflamatória exacerbada característica da doença (Figura 29.4).

29.5.2.6 TRATAMENTO DA COLITE ULCERATIVA

O tratamento da colite ulcerativa, assim como o da doença de Crohn, consiste em inibir o processo inflamatório. Nesse sentido, de acordo com a classificação da doença, devem ser utilizados desde anti-inflamatórios de ação local como os aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazina) a fármacos de ação sistêmica como corticóides ou imunossuppressores. O tratamento deve ser feito de maneira a tratar a fase aguda e auxiliar na manutenção da remissão, sendo o maior objetivo reduzir a sintomatologia, uma vez que a doença não possui cura.

A manifestação leve a moderada da doença pode ser revertida mediante a utilização de aminossalicilatos como a sulfassalazina ou mesalazina administrados pela via oral ou tópica, por meio de supositório ou enema, dependendo da localização da doença. Em ensaios clínicos, a eficácia da terapia tópica, com supositórios de mesalazina na proctite e enema de mesalazina para a proctossigmoidite, foi superior à ao tratamento pela via oral.

Nos casos em que os pacientes são refratários aos aminossalicilatos ou naqueles onde a forma da doença é classificada como moderada a grave, devem ser tratados com corticoides. A prednisona, por via oral, tem demonstrado bons resultados clínicos, embora existam pacientes que não respondem completamente ao corticoide. Nesses casos é sugerida a utilização de imunossuppressores como a azatioprina, 6-mercaptopurina ou terapia anti-TNF.

Pacientes que apresentam a forma grave da doença ou refratários à terapia oral devem ser internados e tratados com corticoide intravenoso. Os não responsivos à terapia intensiva com corticoides devem ser conduzidos à colectomia. Em todos os casos, a remissão da doença deve ser mantida com aminossalicilatos (sulfassalazina ou mesalazina).

Apesar dos avanços no conhecimento da etiologia e dos mediadores da resposta imune envolvidos na patogênese da colite ulcerativa, o tratamento padrão à base de anti-inflamatórios e imunossuppressores inibe toda a resposta inflamatória. Essa inespecificidade muitas vezes é responsável por efeitos colaterais e adversos, além de não representar a cura da doença. Assim o entendimento da cadeia de eventos inflamatórios patológicos, inseridos na resposta imune inata e adquirida, possibilitará o reconhecimento de novos alvos terapêuticos capazes de inibir padrões importantes para ciclo de reagudização da doença e assim chegar a um melhor controle da colite ulcerativa e das demais doenças inflamatórias intestinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, K. B.; LICHTMAN, A. H.; PILLA, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- ABRAHAM, C.; CHO, J. H. Inflammatory Bowel Disease. **N. Engl. J. Med.** 361(21): 2066-2078, 2009.
- ABRAHAM, C.; MEDZHITOV, R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**. 140(6): 1729-1737, 2011.
- BERNSTEIN, C. N.; FRIED, M.; KRABSHUIS, J. H. Doença inflamatória intestinal: uma perspectiva global. **World Gastroenterology Organisation**. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org>>. Acesso em: 22 out. 2013.
- CAMPOS, M. J. S.; FERREIRA, A. P.; VITRAL, R. W. The Role of Secretory Immunoglobulin A in the Defense Mechanism of the Oral Mucosa. **Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.** 11(1): 139-143, 2011.
- DANESE, S. M. D.; FIOCCHI, C. M. D. Ulcerative Colitis. **N. Engl. J. Med.** 365(18): 1713-1725, 2011.
- DENNING; TIMOTHY, L. D.; WANG, Y.; Patel, S. R. *et al.* Lamina Propria Macrophages and Dendritic Cells Differentially Induce Regulatory and Interleukin 17-Producing T Cell Responses. **Nature Immunology**. 8(10): 1086-1094, 2007.
- GERSEMANN, M.; WEHKAMP, J.; STANGE, E. F. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. **Journal of Internal Medicine**. 271(5): 421-428, 2012.
- HABR-GAMA, A.; CERSKI, C. T. S.; MOREIRA, J. P. T. *et al.* Diretrizes em Foco, Doença de Crohn intestinal: manejo. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 57(1): 10-13, 2011.
- HIGUCHI, L. M.; BOUSVAROS, A. Clinical features and diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. **Uptodate**. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 30 ago. 2013.

- JOHNSON, L. R.; GHISHAN, F. K.; KAUNITZ, J. D. *et al.* **Physiology of the Gastrointestinal Tract**. 5 ed. Londres: Elsevier, 2012.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO N.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- LAMM, M. E. Current concepts in mucosal immunity. IV. How epithelial transport of IgA antibodies relates to host defense. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.** 274(4): 614-617, 1998.
- MALOY, K. J.; KULLBERG, M. C. IL-23 and Th17 cytokines in intestinal homeostasis. **Mucosal. Immunol.** 1(5): 339-349, 2008.
- MARQUES, R.; BONECA, I. G. Expression and functional importance of innate immune receptors by intestinal epithelial cells. **Cell. Mol. Life Sci.** 68(22): 3661-3673, 2011.
- MESTECKY, J.; LAMM, M. E.; STROBER, W. *et al.* **Mucosal Immunology**. 3 ed. Londres: Elsevier, 2005.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Crohn**. Portaria SAS/MS nº 711, 2010.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Retocolite Ulcerativa**. Portaria SAS/MS nº 861, 2002.
- MÜLLER, A.; OERTLI, M.; ARNOLD, I. C. H. Pylori exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection. **Cell Commun. Signal.** 9(1): 2011.
- OLSEN, T.; RISMO, R.; CUI, G. *ET AL.* TH1 and TH17 interactions in untreated inflamed mucosa of inflammatory bowel disease, and their potential to mediate the inflammation. **Cytokine.** 56(3): 633-640, 2011.
- PEPPERCORN, M. A. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. **Uptodate**. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 30 jul. 2013.

- RUTELLA, S.; LOCATELLI, F. Intestinal dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **World J. Gastroenterol.** 17(33): 3761-3775, 2011.
- SAGAERT, X.; TOUSSEYN, T.; HERTOUGH, G. D. *et al.* Macrophage-related diseases of the gut: a pathologist's Perspective. **Virchows. Arch.** 460(6): 555-567, 2012.
- TATTOLI, I.; TRAVASSOS, T. H.; CARNEIRO, L. A. *et al.* The Nodosome: Nod1 and Nod2 control bacterial infections and inflammation. **Semin. Immunopathol.** 29(3): 289-301, 2007.
- VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. **Arq. Gastroenterol.** 46(1): 20-25, 2009.

30

CAPÍTULO

BASES DA FISIOPATOLOGIA DA DIARRÉIA (THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIARRHEA)

Cirle Alcantara Warren

30.1 INTRODUCTION

Diarrhea is one of the most common complaints of patients seeking medical attention. It is commonly described as increased liquidity or decreased consistency (“loose or watery”) of stool^{1,2}. Other authors have defined diarrhea in terms of increased in stool frequency or fecal weight but in general, increased in defecation alone is not regarded as diarrhea and patients may have loose or watery stool with normal weight. The differential diagnosis for diarrhea is broad and the basic mechanism involved depends on the underlying etiologic cause. Understanding

the basic physiology of the gastrointestinal tract is essential in the understanding of the mechanisms of gut dysfunction and the development of diarrhea.

The gastrointestinal tract is a delicate balance of 4 basic physiologic functions: secretion, absorption, barrier function and motility. All of these processes aim to facilitate extraction of nutrients or needed substances from food and excretion of excess, refuse and toxic materials. Intestinal absorption of water is crucial to maintain hydration for normal bodily functions. Moreover, the intestinal epithelium undergoes constant regeneration. As discussed in Chapter 16, intestinal cell proliferation occurs in the crypt, which actively supplies the sloughing enterocytes at the villus, where most absorption occurs. The entire intestinal epithelium may be replaced in 2-3 days.

As discussed in Chapter 16, everyday, the intestinal tract accommodates around 9 liters of water, of which 7 liters come from mucosal and glandular secretions³. Seventy eight percent of the water is absorbed in the small intestine and 21% are absorbed in the colon. Only 100 ml is left in the stool for excretion. Secretion, mostly occurring in crypt cells, and absorption, mostly occurring in the villi, are usually facilitated by various ion transport mechanisms that are regulated by the enteric nervous, endocrine, and immune systems. Small intestinal pathology tends to cause voluminous, watery diarrhea as most secretion and absorption occur in this site. Large intestinal pathology tends to present with mucoid, bloody, inflammatory or scanty diarrhea. There are different ways on how the physiologic balance in the gastrointestinal tract could be disturbed and cause diarrhea.

30.2 SECRETORY DIARRHEA

Case 1: A 5 year-old boy presents with diarrhea with stool described as watery and with bowel movements occurring 5 times a day. His eyeballs are mildly sunken. He does not have any fever nor abdominal pain on examination. His mother claims that he has not eaten anything unusual and that since 3 days ago when his diarrhea started, she has been giving him a herbal medicine that seems to be now making his stool more formed.

“Loose” bowel movement or “watery” diarrhea suggests decrease amount of solute relative to water in the stool. Water transport, which occurs in conjunction with the movement of ions and solutes across the cell membrane, is thought to be facilitated by water channels called aquaporins⁴. It is still unclear how diarrheagenic pathogens directly affect these water channels but presumably, movement of water across the intestinal epithelium is passive as it follows the transport of ions or solutes through channels that may be regulated by several factors.

Thus, increased in ion transport towards the luminal side (secretion) or decreased movement of ion or solutes towards the basal side (absorption) of the epithelium increases water content of the stool. Infectious agents mediate diarrhea either by release of toxins that alter transport across ion channels, by directly modifying the structure and function of the absorptive microvilli or compromising the integrity of the epithelial barrier⁵.

30.2.1 INCREASED ION SECRETION

Chloride secretion predominantly occurs in the intestinal crypts thru Cl⁻ channels. Cl⁻ transport through Cl⁻ channels is driven by the ion gradient generated by energy-dependent (Na-K-ATPase) and -independent (Na-K-Cl co-transporter) ion channels located in the basolateral surface of intestinal epithelial cells (IECs) (**Figure 30.1**)⁶. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR)⁷ and calcium dependent Cl channels (CaCC)⁸ are 2 known chloride channels. Enterotoxins from either bacterial or viral pathogens- commonly causing secretory or watery diarrhea, alter these transport channels. The cholera toxin (CT) of *Vibrio cholerae*, upon binding to membrane receptor, GM1, is transported intracellularly. It, then, activates adenylate cyclase causing generation of cAMP. cAMP activates protein kinase A, which in turn, activates CFTR resulting to translocation of the ion channel to the enterocyte surface and consequently, to increase in chloride secretion. *E.coli* heat labile toxin LT, being structurally and functionally homologous to CT, causes the same effect⁹. Upregulation and activation of CFTRs can also be accomplished by *E. coli* heat stable toxin, STa, through binding to transmembrane guanylate cyclases (GC) in the brush border of the intestinal epithelial cells^{10,11}. These GCs are located mostly in the apical, but are also found in the basolateral aspects of the IEC. Increase in cGMP activates protein kinase G, which like PKA, directly phosphorylates CFTR to stimulate secretion¹². Endogenous peptides, guanylin and uroguanylin, can also bind and activate GCs.

The CaCC pathway is less understood. The thermostable direct haemolysin (TDH) of *Vibrio parahemolyticus* activates this chloride channel¹³. Any condition that increases intracellular calcium concentration, may presumably cause activation of CaCCs. Rotavirus, the most common cause of diarrhea in children, causes increased intracellular Ca⁺⁺ mediated by NSP4 enterotoxin, which in turn induces Cl⁻ secretion¹⁴. Prostaglandins, generated during inflammatory conditions, e.g. inflammatory bowel disease or enteric infections, by activating submucosal enteric neurons, causes secondary increases in neurotransmitters, vasoactive intestinal peptide (VIP), acetylcholine (Ach), and substance P¹⁵. VIP and Ach, in turn, induce Cl⁻ secretion via cAMP and Ca⁺⁺-dependent mecha-

nisms. Substance P may directly activate epithelial cells and induce Cl^- secretion. Of note, CT-induced secretion has also been additionally attributed to release of prostaglandins¹⁶.

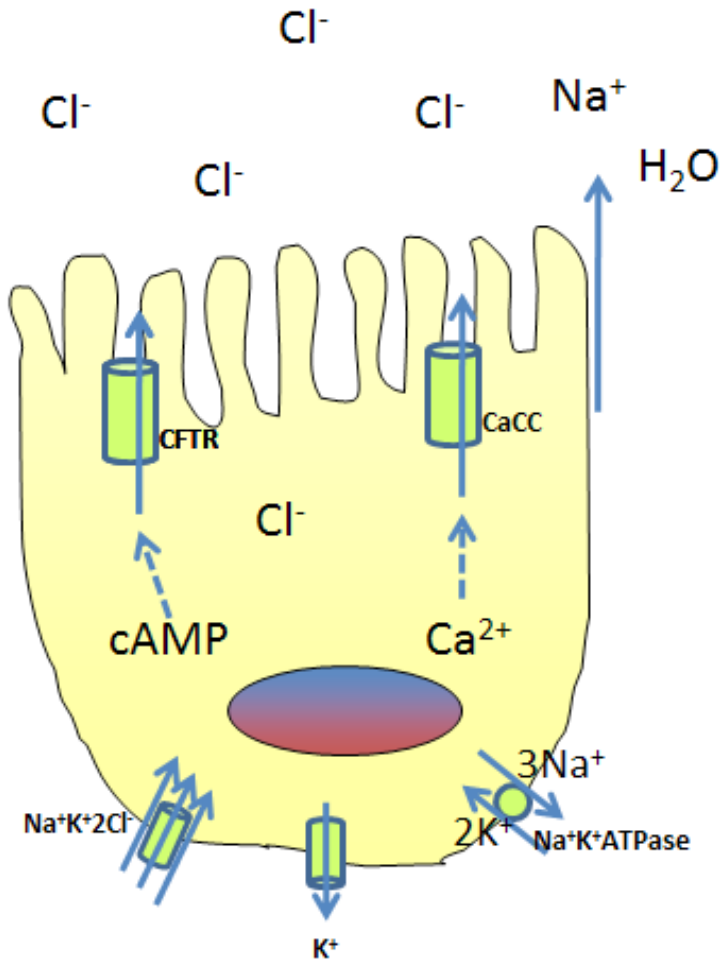


Figure 30.1 Increased Ion Secretion. – Under physiologic condition, the movement of chloride (Cl^-) across the apical cell is generated by the intracellular resting negative potential from the activity of ion transport channels at the basolateral membrane⁵³. Cyclic AMP and calcium (Ca^{2+}) are the main signaling molecules that activate the chloride channels, cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) and Ca^{2+} dependent chloride channel (CaCC). Any condition that causes elevated cAMP or Ca^{2+} may potentially augment Cl^- secretion, which is followed by Na^+ secretion with the osmotic gradient generated pulling water towards the lumen.

30.2.2 IMPAIRED ION OR SOLUTE ABSORPTION

Impairment in channels mediating solute or ion absorption is another mechanism for diarrhea (Figure 30.2). The Cl^-/OH^- exchanger, down regulated in adenoma (DRA) is located in the apical side of the enterocytes. This ion channel allows for transport of Cl^- from the apical to the basolateral side of the epithelium. Lifelong diarrhea is observed in congenital chloride diarrhea from a recessive mutation resulting to decreased amounts of DRAs¹⁷. Enteric pathogens that cause blunting of the apical microvilli (or brush border) effectively decrease the surface Cl^-/OH^- , as well as other ion exchangers, thus inhibiting Cl^- absorption. Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) decreases the cell surface DRAs by attaching to the intestinal epithelial cells and cause effacement of the brush border microvilli¹⁸. This “attachment and effacement” process is thought to cause internalization of DRAs. The parasite *Cryptosporidium* spp, known to cause persistent diarrhea in malnourished children and immunocompromised adults, may also mediate diarrhea by attaching to the microvilli and cause disruption of the cell surface with its accompanying ion channels.

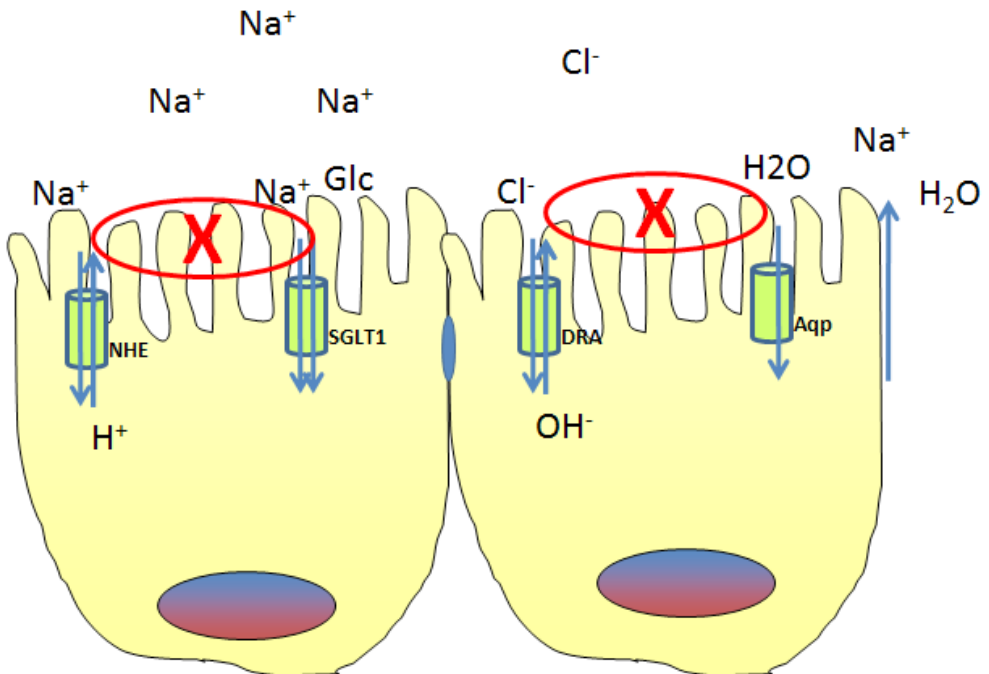


Figure 30.2 – Decreased Ion or Solute Absorption. The apical surface of the enterocytes has ion channels that mediate transport of ions and water. Conditions that cause effacement or disruption of the microvilli can lead to displacement of these channels, decreasing the absorption, thereby increasing intraluminal solute and water content.

Intestinal Na^+ absorption is accomplished primarily through Na^+/H^+ exchangers (NHEs). Cyclic AMP, cGMP and elevated Ca^{2+} , as well as neuroendocrine substances, inhibit NHEs. Cholera toxin and LT, through their effect on cAMP, also cause decrease Na^+/H^+ activity. Other conditions that increase intracellular cAMP levels may, while increasing Cl^- secretion through CFTR can also decrease Na^+ absorption through NHEs.

EPEC, through its secreted proteins, causes destruction of microvilli and consequently, decreased surface area available for channels for Na^+ uptake, such as, NHEs. Moreover, EPEC also reduces the activity of Na^+ /glucose cotransporter SGLT1¹⁹. SGLT1 promotes Na^+ absorption in the presence of glucose only. Because of its effect on SGLT1, diarrhea secondary to EPEC, unlike cholera toxin, is not as responsive to oral rehydration, which rely on glucose to drive Na^+ (and subsequent water) absorption²⁰.

Pathogens affecting the absorptive microvilli can also cause maldigestion of sugars and proteins secondary to decreased brush border enzymes. Rotavirus has recently been reported to impair the biosynthesis of a brush border peptidase in a human intestinal cell line²¹.

30.3 INFLAMMATORY DIARRHEA

Case 2. A 70 year old lady was brought to the emergency room with low grade fever and confusion. She has a recent history of urinary tract infection for which she was treated with a week-long course of antibiotics. During examination, she was noted to have decreased bowel sounds. She grimaced upon palpation of her left lower abdomen. Stool sample was reported to be positive for WBCs.

Injury to the epithelial barrier, cell death and recruitment of inflammatory cells are the pathohistologic hallmarks of inflammatory diarrhea. These changes can be due to direct invasion of the enterocytes by bacteria or by the internalization of bacterial toxins or products that affect the cytoskeleton, incite an inflammatory cascade and induce apoptosis (Figure 30.3). The increased permeability leads to transport of ions, solutes, water, bacteria and toxins across the epithelium. Local and systemic inflammatory reactions are elicited. Stool becomes positive for leukocytes or even blood, in some cases. The patient may have abdominal pain from the inflamed intestines, increased WBC in the blood (leukocytosis) and fever.

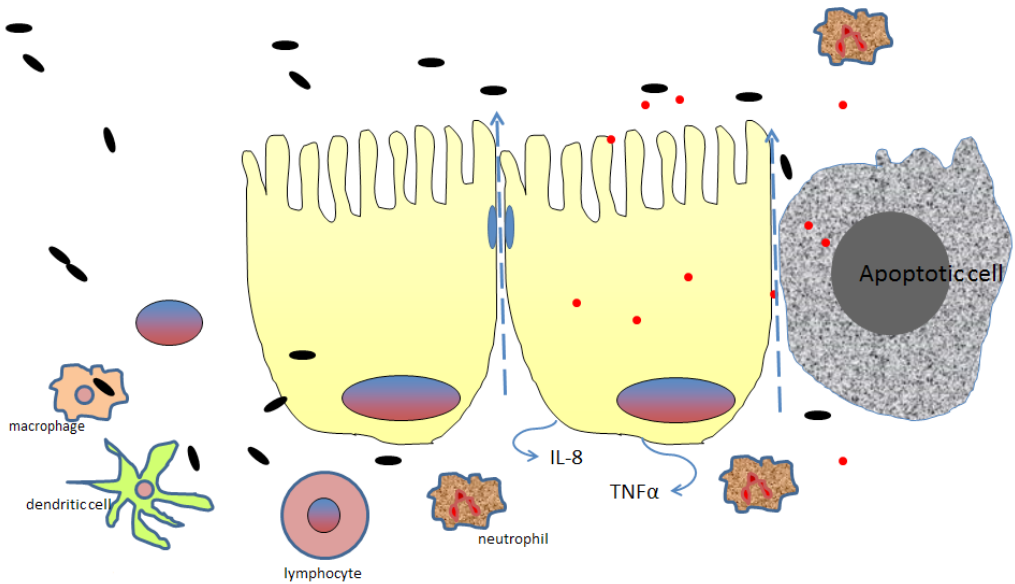


Figure 30.3 – Destruction of the epithelium by pathogens or their products. Bacteria gain entrance into the mucosa via “M cells” which are specialized cells overlying immune cells like macrophages. Other bacteria secrete cytotoxins which disrupt the cytoskeleton, loosen tight junctions and induce apoptosis. The leaky epithelium facilitate ion and water secretion and importantly, access of the bacteria and their products to the immune cells in the lamina propria, furthering local inflammation and injury and systemic spread.

30.3.1 BACTERIAL INVASION OF THE EPITHELIUM

Certain pathogens invade and cause destruction of the intestinal epithelium. Bacteria like enteroinvasive *E. coli* (EIEC) and *Shigella* are able to penetrate the epithelium thru “M” cells (Figure 30.3). M cells are specialized cells overlying the Peyer’s patches or lymphoid follicles²². These cells sample particles from the gut and serve as entry point for invasive bacteria as well. From the M cells, bacteria gain entry into macrophages and eventually, to the basolateral side of other epithelial cells. Bacteria multiply intracellularly and induce release of mediators of inflammation, promoting recruitment of inflammatory cells such as neutrophils and monocytes²³. The inflammatory response result to destabilization of the epithelial barrier, further enhancing bacterial entry across the epithelium. Infected cells undergo apoptosis (programmed cell death) while bacteria spread to other cells. Pathogens like EPEC, *Shigella*, and *Salmonella* also alter proteins of the tight junctions, which are the main player in the maintenance of epithelial integrity.

30.3.2 CYTOTOXIC AND ENTEROTOXIC EFFECTS

Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC)-Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) has cytotoxins or verotoxins that mediate not only secretion and mucosal injury locally but gain access to the circulation and cause endothelial damage resulting to hemolytic-uremic syndrome (HUS)²⁴. The Shiga toxins, Stx1 and Stx2 are encoded in bacteriophages, which are induced under stressors, such as antibiotic exposure^{25,26}. The toxins that are released bind to receptors in the epithelium, get internalized and inactivate 28S ribosomal RNA, thereby inhibiting protein synthesis²⁷. In HUS, patients develop microangiopathic hemolytic anaemia characterized by the appearance of schistocytes in the peripheral smear, thrombocytopenia (low platelets) and azotemia (increased creatinine). Other organs, such as the kidneys, can be involved with ischemia from vascular thrombosis. Typically, diarrhea is hemorrhagic but relatively non-inflammatory²⁸. Similar to EPEC, EHEC strains are also capable of inducing an attaching-effacing effect on the enterocytes²⁹.

Clostridium difficile colonization and infection is precipitated by the disruption of the intestinal microbiota. The bacteria secrete toxin A (TcdA) and toxin B (TcdB) that glucosylate small GTPases family of proteins (Rho, Rac, Cdc42)^{30,31}. Inactivation of these GTP-binding proteins leads to disruption of the actin cytoskeleton, loosening of the tight junctions and apoptosis of the intoxicated cells³². TcdA and IL-8, one of the cytokines produced by epithelial cells in the presence of *C. difficile* toxins, are a potent chemoattractants, thereby, facilitating migration of inflammatory cells such neutrophils and monocytes³³. Furthermore, TcdA induces expression of cyclo-oxygenase 2, leading to increased prostaglandin E2 production³⁴. Substance p, a small peptide associated with enteric neurons, has also been noted to be increased during intoxication³⁵.

30.4 OTHER MECHANISMS

Case 3. A 43 year old gentleman was admitted to the hospital because of diarrhea. His medical history is significant for Crohn's disease. One week prior to admission, he was prescribed amoxicillin-clavulanate for tooth abscess. His stool was described as voluminous and positive for WBC and occult blood.

There are many non-infectious causes of diarrhea. Each etiologic cause may have one or more mechanisms involved, whether known or unknown. It is important to recognize other factors that may contribute to the development of loose bowel movements. In general, anything that affect the activity of the ion or solute transport channels, integrity of the absorptive microvilli, cytoskeleton and tight

junctions, and motility of the intestinal tract can lead to diarrhea. Furthermore, any one factor or pathogen may attack more than one aspect of gut physiology to synergistically lead to diarrhea.

30.5 DRUGS

The gastrointestinal mucosa is intimately associated with a local community of diverse organisms (intestinal microbiota). The mucosa continuously sample the contents of the intestinal lumen and mount local defenses to confine the microbiota to the gut³⁶. These enteric organisms not only compete against colonization with potentially damaging pathogen, such as *C. difficile*, but also modulate the development and response of epithelial immune system^{37, 38}. Antibiotics, can cause diarrhea by alteration of the intestinal microbial flora, thereby, disturbing the symbiotic relationship between the host cells and commensal organisms. Although *C. difficile* is the most common known cause of antibiotic-associated diarrhea (AAD), it only accounts for 20-30% of the cases. It is possible that there are other pathogens causing AAD and that the microbial disruption itself may cause physiological disturbances in the intestinal mucosa leading to diarrhea.

Drugs can cause diarrhea by other various mechanisms³⁹. Osmotic diarrhea is caused by non-absorbable solutes that are trapped in the lumen. Magnesium-containing antacids and laxatives are examples. However, prostaglandin E2 has also been noted to be increased in the stool during Mg intake⁴⁰. Carbohydrate-induced diarrhea from lactulose (used for constipation and hepatic encephalopathy), fructose (from fruit juices), sorbitol and mannitol (from sugar-free candies) may also occur. Hypertonic enteral feeding will, likewise, cause osmotic diarrhea. The anti-diabetic medication-acarbose, is an example of alpha-glucosidase inhibitors that prevent the breakdown of carbohydrates into monosaccharides and is associated with the development of diarrhea in up to 30% of patients⁴¹. The colonic bacteria break down undigested starch to butyrate, which in turn upregulates PGE2⁴².

Similar to enteric pathogens and toxins, some drugs may also cause secretory diarrhea by altering ion or solute transport. Digoxin, by inhibiting the cardiac Na⁺K⁺-ATPase pump may also inhibit, often at suprathereapeutic level, the same ion channel in the intestinal mucosa⁴¹. The azo compound-olsalazine, and perhaps, similar to sulfasalazine and mesalazine, which is used for inflammatory bowel disease, may cause diarrhea by stimulation of the HCO₃⁻ and Cl⁻ secretion in the ileum⁴³. Theophylline, a phosphodiesterase inhibitor, and misoprostol, a prostaglandin analogue, cause diarrhea by increasing cAMP levels, thereby, opening Cl⁻ channels and enhancing secretion. Prostaglandins also induce diarrhea

by altering mucosal permeability and motility. Similarly, laxatives induce diarrhea by affecting ion/solute transport and/or intestinal motility. Other drugs that cause secretory diarrhea include calcitonin (used to treat hypercalcemia and osteoporosis) and colchicine (used to treat gout; can also cause diarrhea by inhibiting microtubule formation and thus, interfering with migration of enterocytes from the crypt to the villus)^{44, 45}.

Inflammatory diarrhea may occur from the drug-induced disruption of the intestinal epithelium causing increased intestinal permeability. Furthermore, induction of inflammation can result from bacterial or toxin translocation across the damaged epithelium. Stimulation of apoptosis and/or inhibition of cell proliferation have been reported in the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), immunosuppressive agents and chemotherapeutic drugs (such as 5-FU)⁴⁶.

Disordered motility is one of the most recognized effects of some medications. Macrolide antibiotics, especially erythromycin, can mimic the effect of motilin, a peptide hormone that is a potent contractile agent. The beta-lactamase inhibitor, clavulanate, has been shown to increase motility and duration and amplitude of contractions in human small intestines during nocturnal fasting⁴⁷. The synthetic thyroid hormone, levothyroxine (used to treat hypothyroidism), similar to hyperthyroidism, also accelerates intestinal transit⁴⁸.

30.6 GASTRO-INTESTINAL AND SYSTEMIC DISEASES

Underlying gut abnormalities and systemic illnesses, in addition to the drugs used to treat these, can cause diarrhea directly or indirectly. Mucosal disruption and inflammation from inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis), ischemic colitis, microscopic colitis (may be drug-induced also), radiation colitis and diverticulitis are examples. Alteration of ion channel transport and increased generation of intracellular second messengers (cAMP, cGMP, Ca⁺⁺) can be induced by inflammatory cytokines. Decreased in absorptive microvilli consequently causes reduction of mucosa-associated digestive enzymes and ion or solute channels, such as DRA, NHE and SGLT1, as discussed above. Likewise, intestinal neoplasia, such as colon carcinoma, adenoma or lymphoma, may present with loose stool (watery, inflammatory or bloody) from the same mechanisms. Surgical resection of a diseased section of the intestinal tract can lead to "short bowel syndrome", a malabsorptive state from inability to absorb adequate nutrients, electrolytes and water and also, loss of gut hormonal production causing altered motility⁴⁹. The pathophysiologic basis of the altered bowel movement ob-

served in irritable bowel syndrome is still unclear although low grade intestinal inflammation as evidenced by increased T-lymphocytes and mast cells has been recently implicated⁵⁰.

Endocrinopathies, such as diabetes and hyperthyroidism, can also manifest as diarrhea. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus can affect the gastro-intestinal tract causing disordered motility⁵¹. Increased thyroid hormone levels in thyrotoxicosis, similar to intake of excess levothyroxine, can cause increased intestinal motility. Neuroendocrine neoplasias like gastrinoma, VIPoma, mastocytosis, carcinoid syndrome and medullary carcinoma of the thyroid all can cause diarrhea by their local effects in the gut as well. Sepsis and septic shock are often complicated by diarrhea. Decreased intestinal perfusion, hypoalbuminemia and cellular derangements; parenteral or enteral feedings; and drugs administered are all contributing factors to the development of increased secretion, malabsorption or increased gut motility.

Local intestinal and systemic diseases may also result to small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). SIBO is defined as an increased in the number of bacteria in the upper intestinal tract. Achlorhydria, pancreatic insufficiency, immunodeficiency syndromes, anatomical abnormalities in the small intestines – whether from local disease or surgical procedures, and motility disorders all can lead to SIBO⁵². Production of bacterial toxic agents including ammonia, D-lactate, ethanol or peptidoglycans, have been implicated in the pathogenesis. Induction of mucosal inflammation, ulceration and villous atrophy has been observed in patients with SIBO.

30.7 SUMMARY

The mechanisms involved in the development of diarrhea depend on the etiologic causes, which could be multi-factorial (**Figure 30.4**). Often, disturbances in the enteric or systemic immune, endocrine and/or nervous systems causing either or a combination of net increased in ion/solute secretion, decreased absorption of ion/solute or nutrients, dysregulated motility and/or alteration of the intestinal microbiome can lead to diarrhea. Understanding the specific mechanisms and addressing the underlying causes are key to the control of diarrhea.

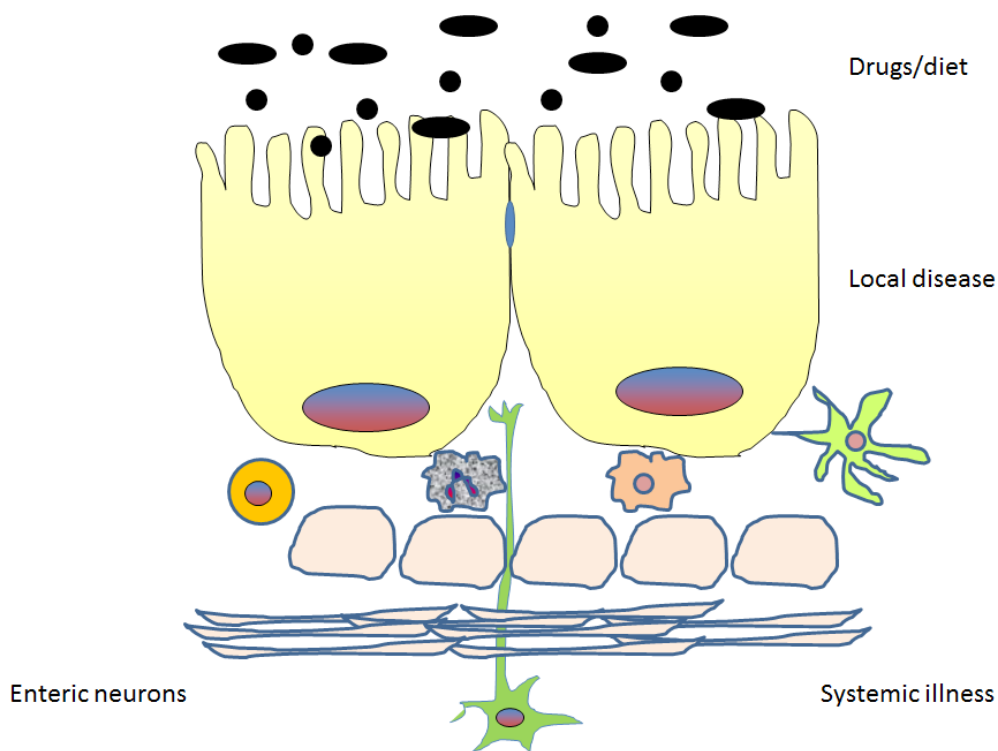


Figure 30.4 – Local and systemic factors contribute to the development of diarrhea. The intestinal tract is a delicate balance of epithelial, immune, enteric, and muscular function and mucosal commensal flora which are, in turn, affected by local intestinal and systemic health and exogenous factors like drugs and diet. Any perturbation of this balance may cause diarrhea.

REFERENCES

1. TALLEY, N. J.; WEAVER, A. L.; ZINSMEISTER, A. R.; MELTON, L. J.; III. Self-reported diarrhea: what does it mean? *Am. J. Gastroenterol.* 89(8): 1160-1164, 1994.
2. WENZL, H. H.; FINE, K. D.; SCHILLER, L. R.; FORDTRAN, J. S. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology.* 108(6): 1729-1738, 1995.
3. BARRETT, K. E. Water and Electrolyte Absorption. In: BARRETT, K. E. (ed.). *Gastrointestinal Physiology.* The McGraw Hill Companies, 2006.

4. PRESTON, G. M.; AGRE, P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 88(24): 11110-11114, 1991.
5. ALCANTARA, W. C.; DESTURA, R. V.; SEVILLEJA, J. E. *et al.* Detection of epithelial-cell injury, and quantification of infection, in the HCT-8 organoid model of cryptosporidiosis. **J. Infect. Dis.** 198(1): 143-149, 2008.
6. KIRK, K. L.; HALM, D. R.; DAWSON, D. C. Active sodium transport by turtle colon via an electrogenic Na-K exchange pump. **Nature.** 287(5779): 237-239, 1980.
7. RIORDAN, J. R.; ROMMENS, J. M.; KEREM, B. *ET AL.* Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science.** 245(4922): 1066-1073, 1989.
8. SHARP, G. W.; HYNIE, S. Stimulation of intestinal adenyl cyclase by cholera toxin. **Nature.** 229(5282): 266-269, 1971.
9. GLENN, G. M.; FRANCIS, D. H.; DANIELSEN, E. M. Toxin-mediated effects on the innate mucosal defenses: implications for enteric vaccines. **Infect. Immun.** 77(12): 5206-5215, 2009.
10. HODSON, C. A.; AMBROGI, I. G.; SCOTT, R. O.; MOHLER, P. J.; MILGRAM, S. L. Polarized apical sorting of guanylyl cyclase C is specified by a cytosolic signal. **Traffic.** 7(4): 456-464, 2006.
11. SCHULZ, S.; GREEN, C. K.; YUEN, P. S.; GARBERS, D. L. Guanylyl cyclase is a heat-stable enterotoxin receptor. **Cell.** 63(5): 941-948, 1990.
12. BASU, N.; ARSHAD, N.; VISWESWARIAH, S. S. Receptor guanylyl cyclase C (GC-C): regulation and signal transduction. **Mol. Cell Biochem.** 334(1-2): 67-80, 2010.
13. TAKAHASHI, A.; SATO, Y.; SHIOMI, Y. *et al.* Mechanisms of chloride secretion induced by thermostable direct haemolysin of *Vibrio parahaemolyticus* in human colonic tissue and a human intestinal epithelial cell line. **J. Med. Microbiol.** 49(9): 801-810, 2000.

14. LORROT, M.; VASSEUR, M. How do the rotavirus NSP4 and bacterial enterotoxins lead differently to diarrhea? *Viol. J.* 4: 31, 2007.
15. KARAKI, S. I.; KUWAHARA, A. Regulation of intestinal secretion involved in the interaction between neurotransmitters and prostaglandin E2. *Neurogastroenterol. Motil.* 16(Suppl 1): 96-99, 2004.
16. PETERSON, J. W.; OCHOA, L. G. Role of prostaglandins and cAMP in the secretory effects of cholera toxin. *Science.* 245(4920): 857-859, 1989.
17. HOGLUND, P.; HAILA, S.; SOCHA, J. *et al.* Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat. Genet.* 14(3): 316-319, 1996.
18. GILL, R. K.; BORTHAKUR, A.; HODGES, K. *et al.* Mechanism underlying inhibition of intestinal apical Cl/OH exchange following infection with enteropathogenic E. coli. *J. Clin. Invest.* 117(2): 428-437, 2007.
19. HODGES, K.; ALTO, N. M.; RAMASWAMY, K.; DUDEJA, P. K.; HECHT, G. The enteropathogenic Escherichia coli effector protein EspF decreases sodium hydrogen exchanger 3 activity. *Cell Microbiol.* 10(8): 1735-1745, 2008.
20. DEAN, P.; MARESCA, M.; SCHULLER, S.; PHILLIPS, A. D.; KENNY, B. Potent diarrheagenic mechanism mediated by the cooperative action of three enteropathogenic Escherichia coli-injected effector proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 103(6): 1876-1881, 2006.
21. BEAU, I.; BERGER, A.; SERVIN, A. L. Rotavirus impairs the biosynthesis of brush-border-associated dipeptidyl peptidase IV in human enterocyte-like Caco-2/TC7 cells. *Cell Microbiol.* 9(3): 779-789, 2007.
22. HATHAWAY, L. J.; KRAEHENBUHL, J. P. The role of M cells in mucosal immunity. *Cell Mol. Life Sci.* 57(2): 323-332, 2000.
23. PARSOT, C. Shigella spp. and enteroinvasive Escherichia coli pathogenicity factors. *FEMS Microbiol. Lett.* 252(1): 11-18, 2005.
24. JACEWICZ, M. S.; ACHESON, D. W.; BINION, D. G. *et al.* Responses of

- human intestinal microvascular endothelial cells to Shiga toxins 1 and 2 and pathogenesis of hemorrhagic colitis. **Infect. Immun.** 67(3): 1439-1444, 1999.
25. O'BRIEN, A. D.; NEWLAND, J. W.; MILLER, S. F.; HOLMES, R. K.; SMITH, H. W.; FORMAL, S. B. Shiga-like toxin-converting phages from *Escherichia coli* strains that cause hemorrhagic colitis or infantile diarrhea. **Science.** 226(4675): 694-696, 1984.
 26. ZHANG, X.; MCDANIEL, A. D.; WOLF, L. E.; KEUSCH, G. T.; WALDOR, M. K.; ACHESON, D. W. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. **J. Infect. Dis.** 181(2): 664-670, 2000.
 27. SANDVIG, K.; BERGAN, J.; DYVE, A. B.; SKOTLAND, T.; TORGENSEN, M. L. Endocytosis and retrograde transport of Shiga toxin. **Toxicon.** 56(7): 1181-1185, 2010.
 28. IIDA, T.; NAKA, A.; SUTHIENKUL, O.; SAKAUE, Y.; GUERRANT, R. L.; HONDA, T. Measurement of fecal lactoferrin for rapid diagnosis of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection. **Clin. Infect. Dis.** 25(1): 167, 1997.
 29. PERNA, N. T.; MAYHEW, G. F.; POSFAI, G. *et al.* Molecular evolution of a pathogenicity island from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. **Infect. Immun.** 66(8): 3810-3817, 1998.
 30. JUST, I.; SELZER, J.; WILM, M.; VON EICHEL-STREIBER, C.; MANN, M.; AKTORIES, K. Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. **Nature.** 375(6531): 500-503, 1995.
 31. JUST, I.; WILM, M.; SELZER, J. *et al.* The enterotoxin from *Clostridium difficile* (ToxA) monoglucosylates the Rho proteins. **J. Biol. Chem.** 270(23): 13932-13936, 1995.
 32. GENTH, H.; DREGER, S. C.; HUELSENBECK, J.; JUST, I. *Clostridium difficile* toxins: more than mere inhibitors of Rho proteins. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** 40(4): 592-597, 2008.
 33. VOTH, D. E.; BALLARD, J. D. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of

action and role in disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 18(2): 247-263, 2005.

34. ALCANTARA, C.; STENSON, W. F.; STEINER, T. S.; GUERRANT, R. L. Role of inducible cyclooxygenase and prostaglandins in *Clostridium difficile* toxin A-induced secretion and inflammation in an animal model. *J. Infect. Dis.* 184(5): 648-652, 2001.
35. MANTYH, C. R.; PAPPAS, T. N.; LAPP, J. A. *et al.* Substance P activation of enteric neurons in response to intraluminal *Clostridium difficile* toxin A in the rat ileum. *Gastroenterology.* 111(5): 1272-1280, 1996.
36. SLACK, E.; HAPFELMEIER, S.; STECHER, B. *et al.* Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science.* 325(5940): 617-620, 2009.
37. KELLY, D.; CAMPBELL, J. I.; KING, T. P. *et al.* Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat. Immunol.* 5(1): 104-112, 2004.
38. MAZMANIAN, S. K.; LIU, C. H.; TZIANABOS, A. O.; KASPER, D. L. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell.* 122(1): 107-118, 2005.
39. ABRAHAM, B.; SELLIN, J. H. Drug-induced diarrhea. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 9(5): 365-372, 2007.
40. DONOWITZ, M.; ROOD, R. P. Magnesium hydroxide: new insights into the mechanism of its laxative effect and the potential involvement of prostaglandin E2. *J. Clin. Gastroenterol.* 14(1): 20-26, 1992.
41. RATNAIKE, R. N.; JONES, T. E. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. *Drugs Aging.* 13(3): 245-253, 1998.
42. KAST, R. E. Acarbose related diarrhea: increased butyrate upregulates prostaglandin E. *Inflamm. Res.* 51(3): 117-118, 2002.
43. KLES, K. A.; VAVRICKA, S. R.; TURNER, J. R.; MUSCH, M. W.; HANAUER, S. B.; CHANG, E. B. Comparative analysis of the in vitro prosecretory effects of balsalazide, sulfasalazine, olsalazine, and mesalamine in rabbit distal

- ileum. **Inflamm. Bowel Dis.** 11(3): 253-257, 2005.
44. MOLAD, Y. Update on colchicine and its mechanism of action. **Curr. Rheumatol. Rep.** 4(3): 252-256, 2002.
 45. GRAY, T. K.; BIEBERDORF, F. A.; FORDTRAN, J. S. Thyrocalcitonin and the jejunal absorption of calcium, water, and electrolytes in normal subjects. **J. Clin. Invest.** 52(12): 3084-3088, 1973.
 46. PARFITT, J. R.; DRIMAN, D. K. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. **Hum. Pathol.** 38(4): 527-536, 2007.
 47. CARON, F.; DUCROTTE, P.; LEREBOURS, E.; COLIN, R.; HUMBERT, G.; DENIS, P. Effects of amoxicillin-clavulanate combination on the motility of the small intestine in human beings. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 35(6): 1085-1088, 1991.
 48. WEGENER, M.; WEDMANN, B.; LANGHOFF, T.; SCHAFFSTEIN, J.; ADAMEK, R. Effect of hyperthyroidism on the transit of a caloric solid-liquid meal through the stomach, the small intestine, and the colon in man. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 75(3): 745-749, 1992.
 49. DONOHOE, C. L.; REYNOLDS, J. V. Short bowel syndrome. **Surgeon.** 8(5): 270-279, 2010.
 50. ORTIZ-LUCAS, M.; SAZ-PEIRO, P.; SEBASTIAN-DOMINGO, J. J. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: the role of lymphocytes and mast cells. **Rev. Esp. Enferm. Dig.** 102(11): 637-647, 2010.
 51. SHAKIL, A.; CHURCH, R. J.; RAO, S. S. Gastrointestinal complications of diabetes. **Am. Fam. Physician.** 77(12): 1697-1702, 2008.
 52. BURES, J.; CYRANY, J.; KOHOUTOVA, D. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. **World J. Gastroenterol.** 16(24): 2978-2990, 2010.
 53. KEELY, S. J.; BARRETT, K. E. Regulation of chloride secretion. Novel pathways and messengers. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 915: 67-76, 2000.

31

CAPÍTULO

ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS DO ENVELHECIMENTO

Eduardo Ferrioli

A integração de vários campos de estudo permitiu ampliar o conhecimento atual sobre o envelhecimento do trato gastrointestinal. Em grande parte, as alterações observadas caracterizam-se pela redução da produção de substâncias, mediadores e neurotransmissores, além de modificações estruturais nos órgãos que o constituem; não se observa, todavia, correlação clínica intensa entre essas alterações e os sintomas gastrointestinais que a população idosa expressa. Além disso, não é possível correlacionar essas modificações com as doenças que acometem o trato gastrointestinal, podendo, porém, ser fatores desencadeadores. Por outro lado, em seu conjunto, as alterações do trato gastrointestinal parecem influenciar diversos aspectos da própria fisiologia/fisiopatologia do envelhecimento, podendo

estar relacionadas, por exemplo, a alterações imunológicas, à perda de peso e a outras alterações relacionadas à idade. À luz do conhecimento atual, o conhecimento acerca do envelhecimento do trato gastrointestinal continua com vários pontos inconclusivos, fornecendo um campo de pesquisa de grande interesse.

31.1 INTRODUÇÃO

Até recentemente, o envelhecimento do trato gastrointestinal era estudado do ponto de vista morfo-funcional e isoladamente. Desta maneira, alterações associadas ao envelhecimento da musculatura lisa, do plexo mio-entérico e da produção de enzimas e outras secreções seriam responsáveis por alterações pouco expressivas da motilidade e da função do trato digestório. Hoje, com a visão mais ampla da integração de sistemas fisiológicos observa-se que, além dessas alterações mais evidentes, o envelhecimento do trato gastrointestinal é vinculado ao surgimento de sintomas em outras esferas, como a anorexia do envelhecimento, a hipotensão pós-prandial, o desenvolvimento de hipovitaminose B e outras condições. Neste capítulo, pretendemos descrever as alterações relacionadas à idade mais importantes de cada segmento do trato digestório e mostrar as novas perspectivas que os estudos acerca desse campo de estudo rico e importante vêm indicando.

31.2 BOCA

Diversos estudos demonstram que, com o envelhecimento, há redução do olfato e do paladar - em especial para doce, salgado e unami (quinto gosto básico do paladar humano) - com redução das papilas gustativas (em especial em algumas regiões da boca, como a epiglote). Cerca de 50% da população acima de 65 anos de idade e 75% das pessoas acima de 80 anos de idade têm olfato prejudicado.

Há, também, a redução, em proporção variável, da secreção salivar, que pode também interferir no processo do paladar e da digestão dos alimentos. Estas alterações são responsáveis, de uma maneira geral, pelo decréscimo da ingestão de cerca de 100 quilocalorias por dia, dos 20 aos 80 anos. Outras alterações não relacionadas diretamente ao envelhecimento, como alterações da dentição, gengivites, próteses dentárias inadequadas, lesões da mucosa oral e outras podem afetar mais significativamente a ingestão de alimentos e a integridade dos processos orais que o próprio envelhecimento.

O mecanismo da deglutição também é alterado, em proporções variáveis, com o envelhecimento. Em estudo desenvolvido na Faculdade de Medicina de

Ribeirão Preto (FMRP), observamos que mesmo entre idosos assintomáticos em relação à deglutição internados na Enfermaria de Clínica Médica Geral e Geriatria, a permanência de uma substância viscosa na cavidade oral (avaliada por método cintilográfico) era prolongada em relação a controles jovens, o que pode predispor à ocorrência da aspiração de alimentos. A disfagia alta, caracterizada pela ocorrência de engasgos, por outro lado, não deve ser atribuída ao envelhecimento normal do trato digestório, devendo sempre indicar a investigação de doenças que a originem.

Ocorre redução do olfato, do paladar, da secreção salivar com o envelhecimento prejudicando a ingestão de alimentos.

A aspiração de alimentos é mais freqüente, devido a alterações na deglutição.

31.3 ESÔFAGO

O envelhecimento do esôfago foi consideravelmente estudado, especialmente nos anos de 1980. Sua estrutura é composta por musculatura estriada em seu terço proximal e lisa em seus dois terços distais, sendo que os movimentos de contrações peristálticas que promovem seu esvaziamento são coordenados por inervações intrínsecas e extrínsecas, vias neurais e núcleos do sistema nervoso central.

Alterações da musculatura e da sua inervação foram descritas, com a ocorrência mais frequente de contrações não peristálticas, relaxamento incompleto do esfíncter inferior do esôfago e contrações terciárias, que compreenderiam as alterações denominadas como presbiesôfago. Também em estudos realizados na FMRP, observamos alterações importantes da motilidade e do esvaziamento esofágico em idosos saudáveis e assintomáticos. É importante salientar que essas alterações, incluindo a permanência do alimento no esôfago por tempo prolongado, não eram acompanhadas da sensação de disfagia ou de quaisquer outros sintomas, o que indica que alterações da motilidade, isoladas, não devem ser utilizadas para justificar queixas clínicas evidentes.

Por meio de método cintilográfico, observamos ainda que alimentos refluídos para o esôfago permanecem por tempo mais longo neste órgão, até a limpeza eficaz, que em jovens controles. Isso implica em que materiais refluídos, incluindo medicamentos e ácido, permanecem por tempo mais prolongado em contato com a mucosa esofágica, aumentando o risco de lesões e de aspiração. A aplicação

clínica desta alteração é demonstrada na necessidade, mesmo em idosos assintomáticos, de se administrar medicamentos e alimentos, por via oral, na posição ortostática e acompanhados de razoável quantidade de líquido.

Observa-se também a diminuição da pressão de repouso e alterações da sincronia e magnitude do relaxamento do esfíncter superior do esôfago, aumento da incidência de contrações não peristálticas e manutenção da pressão de repouso do esfíncter inferior do esôfago. Por sua vez, não foram observadas essas alterações significativas na amplitude, duração e velocidade de propagação das ondas de contração esofágicas. Refluxo ácido proveniente do estômago ocorre com igual frequência em pessoas mais jovens quanto nos idosos, entretanto a duração do reflexo é mais prolongada no segundo grupo.

Visto que as alterações da motilidade esofágica decorrente do envelhecimento são extremamente frequentes e raramente associadas a algum sintoma, recomenda-se que todo idoso com sintomas de natureza esofágica (ex: disfagia) seja investigado e esses não atribuídos a alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. Deve-se considerar também que o limiar de dor esofágica é maior em idosos, motivo pelo qual a gravidade da lesão esofágica decorrente do refluxo ácido do estômago não se correlaciona com a dor sintomática.

Contrações não peristálticas, relaxamento incompleto do esfíncter inferior do esôfago e contrações terciárias compõem o presbi-esôfago

O refluxo de ácido gástrico não se altera com o envelhecimento.

As alterações oriundas do envelhecimento no esôfago não geram sintomas, devendo-se investigar alguma alteração patológica como causa.

31.4 ESTÔMAGO

Com o envelhecimento, observa-se moderada elevação do tempo de esvaziamento gástrico (principalmente para líquidos), porém este fenômeno ainda é controverso, podendo prejudicar a absorção de medicamentos dependentes da exposição prolongada ao meio ácido (ex: cetoconazol, fluconazol, tetraciclina e a indometacina).

Em relação à secreção ácida, estudos mais recentes consideram que a sua redução, quando intensa, decorre de uma manifestação inicial de gastrite atrófica, e que a mesma não ocorre em idosos saudáveis. Reduções de leves a moderadas, no entanto, podem ocorrer, associadas ao envelhecimento. Como resultado, podem suceder duas conseqüências: sobre crescimento bacteriano no trato proximal do

intestino e má absorção gastrointestinal. Existem dados contraditórios na literatura sobre o efeito da redução da secreção ácida na absorção da vitamina B 12 em idosos.

A absorção do ferro pode estar parcialmente reduzida pela hipocloridria, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de anemia ferropriva, mas não para causá-la.

Assim como a redução de ácido clorídrico, também acontece diminuição da pepsina (independente de infecção pelo *H. pylori*, gastrite atrófica ou tabagismo) e de fator intrínseco (necessário para a absorção de vitamina B12). Esta alteração não é capaz de ocasionar anemia megaloblástica. Estudos em animais demonstraram, também, a diminuição significativa de neurônios do plexo mioentérico no trato gastrointestinal.

A colonização da mucosa gástrica pelo *Helicobacter pylori* aumenta com o avançar da idade podendo atingir até 75% dos idosos em faixas etárias avançadas. Em um grande estudo multicêntrico, autores relataram que tanto a gastrite atrófica quanto a metaplasia intestinal foram fortemente associados com infecção pelo *H. pylori*, e não com o envelhecimento em si.

O muco protetor da mucosa gástrica também apresenta alteração, com queda dos níveis de bicarbonato, sódio e da secreção não-parietal, além da diminuição de prostaglandinas. Estes fatores podem favorecer o aumento da prevalência de doenças pépticas e diminuição da sensibilidade a fatores agressores, como anti-inflamatórios não esteroidais. A inflamação crônica na mucosa gástrica também pode afetar a expressão de peptídeos da saciedade gástrica, tais como a leptina ou grelina, que podem desempenhar um papel na regulação da ingestão de alimentos. Em estudo recente, os autores relataram que a cura da infecção por *H. pylori* promoveu o aumento plasmático da grelina, que por sua vez pode levar ao aumento do apetite e ganho de peso.

Portanto, do mesmo modo que sintomas esofágicos não devem ser primariamente atribuídos a alterações da motilidade do esôfago, as alterações relacionadas ao envelhecimento do estômago também devem ser consideradas por este princípio, pois têm baixa expressão clínica.

Aumento do tempo de esvaziamento gástrico pode prejudicar a absorção

A pepsina e fator intrínseco encontram-se reduzidos. A redução da secreção ácida, porém, não é observada em idosos saudáveis.

A prevalência de colonização por *H. pylori* aumenta com o envelhecimento, prejudicando o apetite e levando a perda ponderal.

31.5 PÂNCREAS

Com o envelhecimento, o pâncreas apresenta redução de peso, alterações histológicas (dilatação do ducto principal, proliferação de epitélio ductal, formação de cistos, fibrose e lipoatrofia focal). Ocorre declínio na produção de tripsina e lipase, porém com efeito mínimo sobre a absorção intestinal.

As alterações estruturais promovem alterações funcionais consideráveis, porém devido à elevada reserva pancreática, o significado clínico destas alterações são questionáveis.

Alterações histológicas e estruturais do pâncreas são observadas em decorrência do processo de envelhecimento, entretanto o seu significado clínico é questionável.

31.6 FÍGADO

É o órgão com mais estudos sobre o seu envelhecimento fisiológico, em razão de pesquisas sobre a metabolização hepática de medicamentos. Porém, há poucos estudos sobre as alterações estruturais e funções secretoras em decorrência do envelhecimento.

Alterações estruturais: a arquitetura hepática denota pouca alteração. Ocorre um depósito significativo de lipofuscina, que fornece uma coloração acastanhada ao fígado. O fluxo e o peso do fígado reduzem-se de 30 a 40%.

Funções secretoras: observa-se, neste caso, redução na secreção de albumina (até 20%), colesterol e quantidade total de ácidos biliares, além do aumento da secreção de alfa-ácido glicoproteínas. Estas alterações podem interferir na farmacocinética de medicações que são transportadas por ligações com a albumina (ex: fenitoína, antipsicóticos) ou com as glicoproteínas (ex: lidocaína, propranolol).

Metabolização de medicamentos: as reações intra-hepáticas classificam-se em duas fases distintas. A Fase I (ação de enzima mono-oxigenasemicrosossomais, como o sistema citocromo P-450) promove a oxidação, redução ou hidrólise da medicação ingerida, convertendo-a em metabólitos mais polares, que podem ser mais ou menos ativos do que a droga original. A Fase II (reações sintéticas ou de conjugação) promove o acoplamento da medicação ou seus metabólitos a metabólitos endógenos (ex: ácidos glicurônicos, sulfúrico, acético), facilitando sua excreção na bile ou na urina.

Com envelhecimento, a Fase I pode passar por uma redução de até 30%, o que pode ocasionar a redução da metabolização de várias drogas, como benzodiazepínicos, ou o aumento da meia-vida de vários compostos. Esta fase é muito

dependente de características pessoais, o que gera difícil previsibilidade. A Fase II, por sua vez, parece receber menos modificações com o envelhecimento.

Os testes de função hepática e de lesão hepatocelular apresentam poucas modificações com o envelhecimento, e alterações devem ser consideradas decorrentes de uma doença.

31.7 INTESTINO DELGADO

Relatos conflitantes foram publicados a respeito da mucosa intestinal. Enquanto os estudos em roedores sugeriram uma perda relacionada à idade da altura das vilosidades e dos enterócitos, a maioria dos estudos em humanos não mostram qualquer mudança relacionada com a idade na arquitetura do intestino delgado. Não ocorrem alterações nas áreas de superfície do intestino delgado, na profundidade das criptas, na altura das vilosidades, nos enterócitos, na borda em escova e nas glândulas de Brunner.

O tempo de trânsito intestinal, por sua vez, não indica alterações significativas, o que não permite excluir alterações da motilidade, que, por sua vez, podem ter importante significado clínico, como a hiperproliferação bacteriana e a decorrente perda de peso em idosos.

A função absorptiva aparentemente é objeto de poucas modificações para açúcares e proteínas. A absorção de lípidos, por sua vez, envolve vários passos e pode apresentar discreta redução, especialmente em situações de sobrecarga, porém não havendo correlação clínica. A absorção de vitamina D, ácido fólico, vitamina B12, cálcio, cobre, zinco, ácidos graxos e colesterol pode ser reduzida com o envelhecimento, enquanto que a de vitamina A e glicose pode estar aumentada. Até o momento, porém, não existe nenhuma correlação clínica com estes achados.

A microbiota intestinal é afetada pelo envelhecimento, tanto em termos de composição quanto de funcionalidade. A sua composição pode permanecer semelhante à dos adultos jovens em idosos na faixa etária dos 70 anos mas, segundo alguns estudos, pode se tornar desbalanceada em termos de bactérias potencialmente patogênicas. A microbiota intestinal alterada pode, segundo alguns autores, estar relacionada ao surgimento de diversas alterações patológicas no envelhecimento, em especial a imunossenescência e a inflamação relacionada à idade. Cabe lembrar que hábitos alimentares, a convivência conjunta, a nacionalidade, fragilidade e outras características podem influenciar e/ou ser influenciadas pelo envelhecimento da microbiota intestinal, estudos mais amplos a respeito desta questão se fazendo claramente necessários.

Alterações estruturais não são observadas em seres humanos

O tempo de trânsito intestinal e a microbiota intestinal são afetados pelo processo de envelhecimento.

A absorção de vários elementos sofre redução com o envelhecimento, porém sem uma consequência clínica evidente.

31.8 CÓLON

Da mesma forma que ocorre em relação ao intestino delgado, os estudos sobre o envelhecimento desta porção do sistema digestório são escassos e questionáveis. Geralmente, supõe-se que alguns fenômenos são consequências do envelhecimento: (1) o aumento da prevalência de constipação; (2) o aumento da incidência de neoplasias e (3) o aumento da prevalência de doença diverticular.

Constipação: fatores extrínsecos (sedentarismo, redução na ingestão de fibras e líquidos, alterações hormonais), redução dos neurônios do plexo submucoso e mioentérico, histerectomia, diminuição da síntese de óxido nítrico neuronal e alteração do trânsito colônico podem ser fatores desencadeantes relacionados ao envelhecimento.

Neoplasias: diversas teorias, porém nenhuma isoladamente, se propõem a explicar o aumento de sua prevalência com o envelhecimento. Causas como a exposição da mucosa colônica por longo prazo a agentes carcinogênicos, alterações do metabolismo carcinogêncio, hiperproliferação das células crípticas e o aumento da susceptibilidade da mucosa colônica à transformação maligna, são causas consideráveis e associadas ao crescimento de neoplasias com a idade.

Doença diverticular: esta doença pode decorrer de alterações morfológicas e biomecânicas do cólon, como o comprometimento da resistência da parede colônica a pressões intraluminais elevadas, menor distensibilidade e menor resistência em razão de colágeno e elastina submucosos e alterações no plexo mioentérico. Devem-se considerar, também, fatores extrínsecos.

Constipação intestinal, neoplasias e doença diverticular são atribuídas ao envelhecimento.

31.9 RETO E ÂNUS

A incidência de incontinência fecal aumenta consideravelmente, fato que pode ser atribuído a fatores extrínsecos (défice cognitivo, impactação fecal, acidentes vasculares cerebrais, neuropatia diabética) e intrínsecos ao envelhecimento. Alterações estruturais do tecido colágeno, promovendo diminuição da força muscular do esfíncter exterior, se somam à lesão crônica dos nervos pudendos, o que pode ocasionar alteração na automaticidade muscular esquelética. Cabe lembrar que há diferenças significativas entre idosos e idosas nos parâmetros manométricos anorretais utilizados para estas observações.

Aumento da incontinência fecal é observado por uma série de fatores ocorridos com o envelhecimento.

31.10 OUTRAS ALTERAÇÕES

Anorexia do envelhecimento: relaciona-se ao declínio da ingestão calórica ao longo da vida, caracterizada por saciedade precoce e diminuição da ingestão adequada de calorias. Sua etiologia é multifatorial: diminuição do grau de relaxamento receptivo antral à ingestão de alimentos, alteração da síntese de proteínas relacionadas à saciedade, diminuição de neurotransmissores que regulam o apetite, depressão, infecção por *Helicobacter pylori* e cálculos biliares são descritos como possíveis causas.

Deglutição: a aspiração silenciosa de bactérias da orofaringe é um distúrbio da deglutição frequentemente não reconhecido, e uma importante causa de pneumonia de aspiração, acometendo até 15% dos idosos na comunidade. Com o envelhecimento, há uma diminuição na produção de saliva e alterações na dentição, que afetam a formação do bolo alimentar e o aumento do tempo do trânsito oral.

Hipotensão pós-prandial: ocorre principalmente após a ingestão de carboidratos, mas também pode ser vista em resposta a proteína e gordura. É causada pela liberação de peptídeos vasodilatadores, que causa vasodilatação periférica, estando correlacionada com a velocidade de esvaziamento gástrico. Está associada com o aumento da prevalência de quedas, síncope, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, bem como o aumento da mortalidade.

Anorexia, deglutição prejudicada e hipotensão pós prandial são processos complexos e de etiologia multifatorial observadas no envelhecimento do aparelho gastrointestinal.

31.11 CONCLUSÕES

De modo geral, as alterações fisiológicas no sistema digestório são pouco estudadas, não permitindo a correlação clínica da maioria dos resultados dos estudos realizados até o momento. Apesar do aumento de vários distúrbios motores gastrointestinais em idosos, o envelhecimento, por si, parece ter um efeito menor sobre estas alterações em decorrência da capacidade da reserva funcional do trato gastrointestinal. Embora muitos das alterações fisiológicas do aparelho gastrointestinal sejam menores, estas pequenas mudanças, em seu conjunto, podem colocar a população idosa em grande desvantagem quando ela é exposta a uma doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASAKA, M.; SUGIYAMA, T. *et al.* Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. **Helicobacter**. 6(4): 294-9, 2001.
- BHUTTO, A.; MORLEY, J. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**. 11(5): 651-60, 2008.
- BIAGI, E.; CANDELA, M. *et al.* The aging gut microbiota: New perspectives. **Ageing Res. Rev.** 10(4): 428-9.
- FERRIOLLI, E.; OLIVEIRA, R. B. *et al.* Aging, esophageal motility, and gastroesophageal reflux. **J. Am. Geriatr. Soc.** 46(12): 1534-7, 1998.
- MORLEY, J. E.; SILVER, A. J. Anorexia in the elderly. **Neurobiol. Aging**. 9(1): 9-16, 1988.
- SALLES, N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. **Dig. Dis.** 25(2):

112-7, 2007.

TIIHONEN, K.; OUWEHAND, A. C. *et al.* Human intestinal microbiota and healthy ageing. **Ageing Res. Rev.** 9(2): 107-16.