

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Data de aceite: 01/08/2024

Julyana Alcantara Silva de Araújo

Raphael Angeli de Barros Cardoso

**Santiago Belarmino Dias de Almeida
Neves**

Pedro Lucas Silveira Duarte

Nathalia Cavalcante Rocha

Nicolas Ventura da Silva Mendes

Luiz Mário Ladeira Resende Araújo

Antônio César Costa Araújo

Ana Carolina Guimarães Rezende

Matheus Felipe de Oliveira

Júlia De Miranda Moraes

Marillia Lima Costa

O Sistema Cardiovascular, no ser humano, é aquele responsável por garantir a homeostase do organismo de acordo com as demandas metabólicas, regulando o suprimento sanguíneo conforme as necessidades.

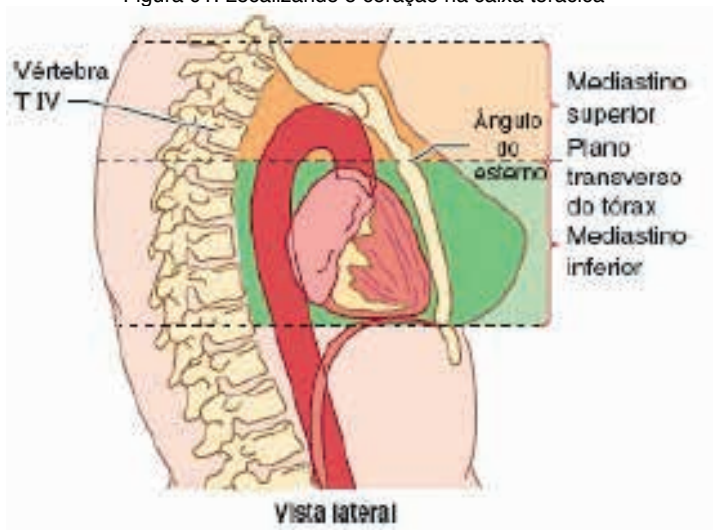
INTRODUÇÃO SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema Circulatório é composto pelo sistema vascular sanguíneo e linfático. Temos que o sistema vascular sanguíneo é composto pelo coração e vasos sanguíneos: artérias e veias e capilares. O coração é um órgão de grande importância por ser a bomba propulsora que movimenta o fluido sanguíneo ao longo dos vasos.

O CORAÇÃO

O coração é um órgão muscular, localizado dentro da caixa torácica especificamente. O coração e a base de seus grandes vasos se encontram no mediastino médio (Figura 1). Ele é dividido em 4 câmaras: do lado direito temos o átrio direito e ventrículo direito, do lado esquerdo temos o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo. O coração funciona como uma bomba que impulsiona e suga o sangue de suas câmaras. A partir dos movimentos de sístole (contração) e diástole (relaxamento) a dinâmica do ciclo cardíaco acontece.

Figura 01: Localizando o coração na caixa torácica



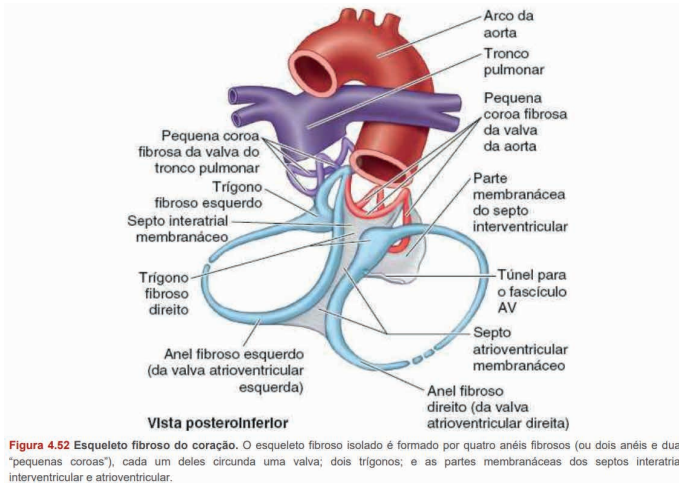
Fonte: MOORE. Moore Anatomia orientada para a clínica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan

ANATOMIA GERAL DO CORAÇÃO

O coração é um órgão dividido em 4 câmaras, sendo dois átrios (reservatórios contráteis para o enchimento ventricular) e dois **ventrículos** (responsáveis pela contração expulsiva). Podemos ainda dividi-lo em coração direito (átrio e ventrículo direitos) e coração esquerdo (átrio e ventrículo esquerdos).

O **esqueleto fibroso do coração** (figura 2) funciona como alicerce para as fibras musculares, sendo uma estrutura densa de colágeno localizada entre as paredes das quatro câmaras cardíacas e circundando os óstios das valvas. Dentre suas principais funções, estão: separação das câmaras, suporte para as válvulas cardíacas, pontos de fixação para músculos cardíacos e isolamento elétrico (evita a dispersão dos impulsos elétricos para outras áreas).

Figura 02: Esqueleto fibroso do coração



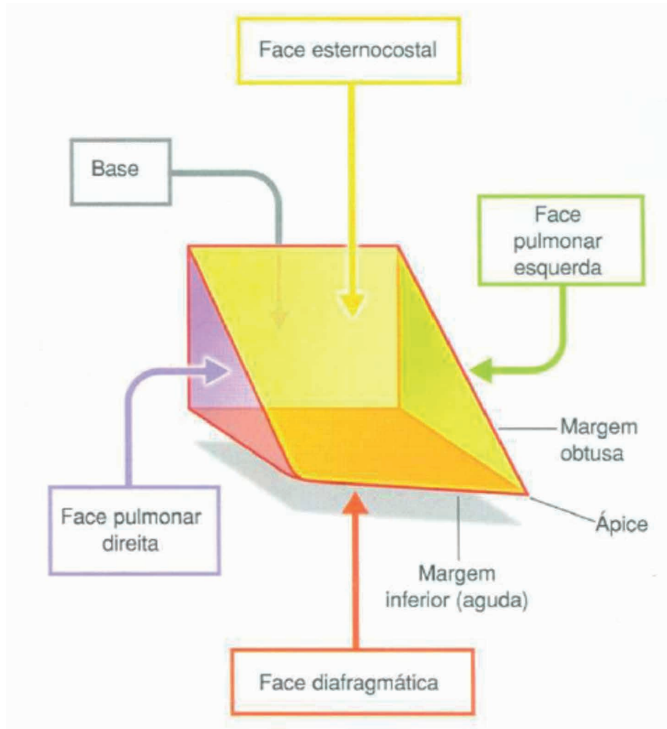
Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Tamanho, formato e anatomia externa

O coração é um órgão oco fibromuscular envolvido pelo pericárdio e com formato equiparado a uma pirâmide tombada, sendo importante então conceituá-lo em relação ao seu formato e dimensões, sendo um conhecimento com aplicação clínica notável, a exemplo da ecocardiografia e ausculta cardíaca. Vamos então dimensioná-lo:

- **Base:** localizada posteriormente (diametralmente oposta ao ápice), tem maior contribuição do átrio esquerdo em relação ao direito e possui como limites superior a bifurcação do tronco pulmonar e o sulco coronário como limite inferior
- **Ápice:** é a "ponta" do coração, localizada inferolateralmente no ventrículo esquerdo, onde a linha hemiclavicular esquerda cruza com o 5º espaço intercostal
- **Face esternocostal:** anterior, o ventrículo direito a compõe
- **Face diafragmática:** inferior, majoritariamente formada pelo ventrículo esquerdo e uma parte pelo direito
- **Face pulmonar direita:** átrio direito a compõe
- **Face pulmonar esquerda:** majoritariamente composta pelo ventrículo esquerdo

Figura 03: Visão simplificada do coração

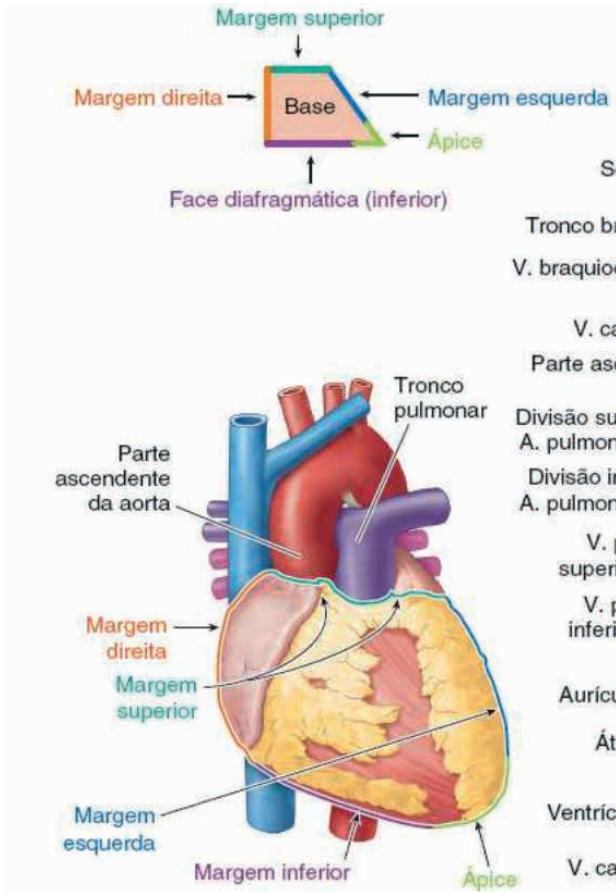


Fonte: MATTOS, L. 2023

Agora, em vista anterior ou posterior, pode-se dizer que o coração tem formato trapezoide (figuras 3 e 4) e, por isso, podemos denotar limites (margens) a ele, sendo:

- **Margem direita:** átrio direito, estende-se até entre VCS e VCI
- **Margem inferior:** ventrículo direito e menos expressivamente o esquerdo
- **Margem esquerda:** ventrículo esquerdo e pequena parte da aurícula esquerda
- **Margem superior:** os dois átrios e aurículas (aorta ascendente e tronco pulmonar emergem, enquanto a VCS adentra nessa margem)

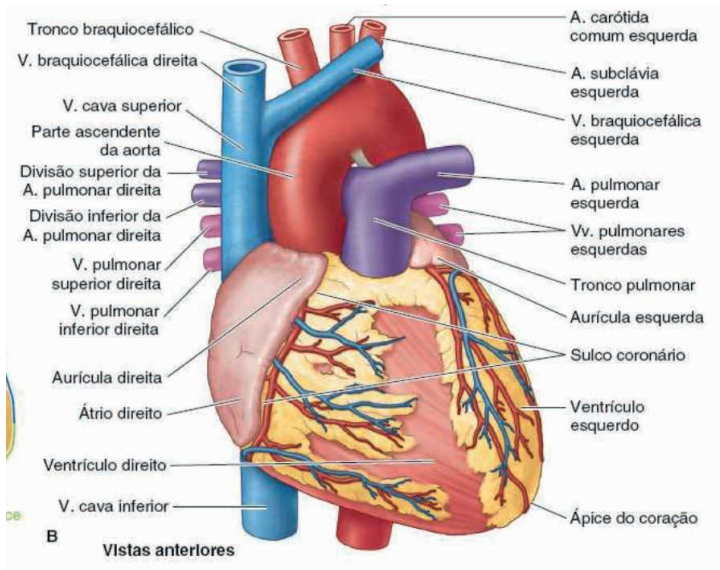
Figura 04: Delimitando o coração



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

CÂMARAS CARDÍACAS E ESTRUTURAS RELACIONADAS

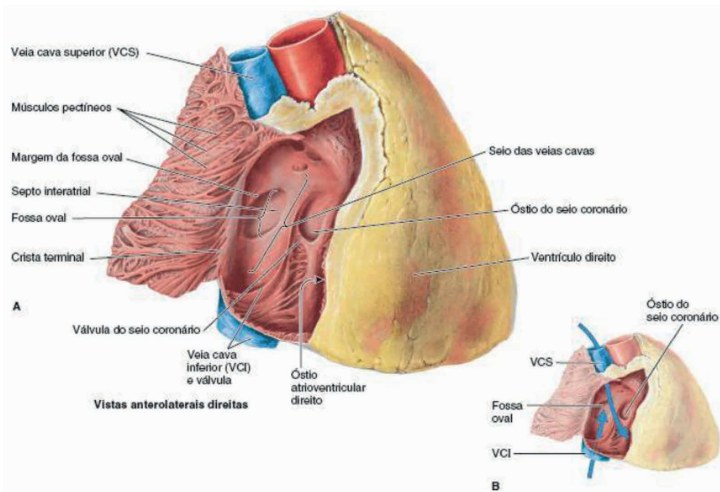
Figura 05: Estruturas do coração



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Átrio Direito

Figura 06: Átrio direito do coração



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Juntamente ao átrio direito é observada uma estrutura miocárdica denominada **aurícula direita** (Figura 5), isto é, uma bolsa muscular cônica que auxilia na contração atrial projetando-se como uma câmara adicional, o que aumenta a capacidade do átrio.

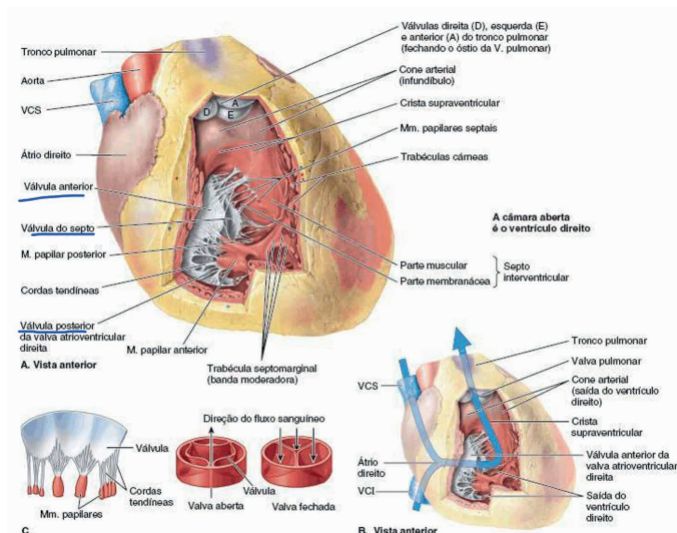
Interiormente, sua parte posterior é lisa e com parede fina, sendo local de abertura para as veias cavas e também para o seio coronário. Por outro lado, sua parte anterior é constituída por uma parede muscular rugosa e formada por *músculos pectíneos*. O que separa as partes lisa e rugosa superficialmente é o *sulco terminal*, internamente, a *crista terminal*.

De modo adjacente ao ventrículo direito, localiza-se o **óstio atrioventricular direito** (Figura 6), que possibilita a passagem de sangue para a próxima câmara com auxílio da valva atrioventricular direita (tricúspide). Outra estrutura importante é o **óstio do seio coronário**, uma abertura por onde o sangue coletado pelas veias coronárias drenam, localizando-se entre o óstio AV direito e o óstio da VCI.

A estrutura que separa os dois átrios é o **septo interatrial** e nela encontramos a fossa oval, que é uma estrutura embrionária remanescente do forame oval.

Ventrículo Direito

Figura 07: Ventrículo direito do coração



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

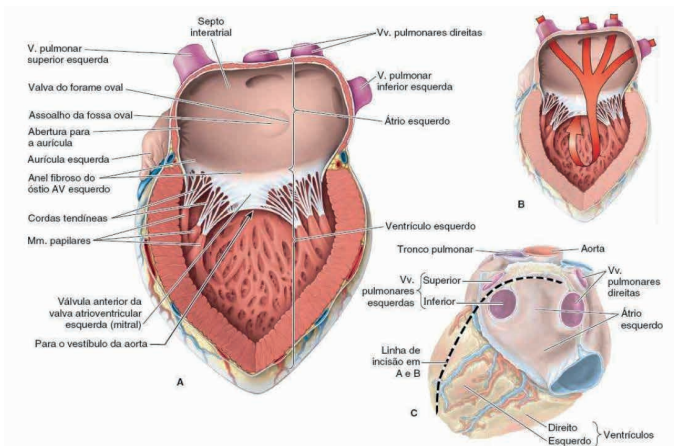
Sua face interna é composta por elevações musculares irregulares denominadas **trabéculas cárneas**. Na parte superior consta a saída para a artéria pulmonar, isto é, o **cone arterial (infundíbulo)**. A estrutura que separa justamente esse local de saída do sangue da porta de entrada (óstio AV direito) é a *crista supraventricular* (Figura 7).

Sobre o óstio AV direito, localiza-se atrás do osso esterno entre o 4° e 5° espaços intercostais e é circundado por um anel fibroso do esqueleto do coração, cuja função é manter seu calibre constante. Já a **valva atrioventricular direita (triscúspide)** protege o óstio e fixa-se nesse anel fibroso. Em virtude de manter o funcionamento normal da valva tricúspide, existem as **cordas tendíneas**, ou seja, estruturas fibrosas que conectam a parede ventricular com a face ventricular das válvulas anterior, posterior e septal (partes da valva tricúspide), evitando então o prolapso. A fixação na parede do ventrículo ocorre pelo ápice dos **músculos papilares**, sendo projeções musculares em forma de cone com o objetivo de tensionar as *cordas tendíneas* e são divididos em anterior, posterior e septal.

O **septo interventricular (SIV)** separa os dois ventrículos e é dividido em duas partes, a muscular, que possui mesma espessura que a parede do ventrículo ESQUERDO, e a membranácea que faz parte do esqueleto fibroso do coração e é muito menor que a outra parte. Na parte inferior do SIV surge a **trabécula septomarginal** (“banda moderadora”) e conecta-se até a base do músculo papilar anterior, de modo a permitir a condução de estímulos a essa estrutura por meio do **ramo direito do fascículo AV** (faz parte do sistema de condução cardíaco)

Átrio Esquerdo

Figura 08: Átrio e ventrículo esquerdos do coração



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

No átrio esquerdo penetram 4 veias pulmonares, 2 direitas e 2 esquerdas (Figura 8). Externamente consta a **aurícula esquerda**, que cavalga anatomicamente a raiz do tronco pulmonar. Internamente, a sua parede é em maior parte lisa e é um pouco mais grossa que a do átrio direito. Por fim, o **óstio AV**, que permite a passagem de sangue oxigenado para a próxima câmara (ventrículo esquerdo).

Ventrículo Esquerdo

Essa é a câmara que mais trabalha no coração, já que o próximo destino para o sangue oxigenado é a circulação sistêmica. Dessa forma, é lógico pensar que sua parede muscular será maior que a do ventrículo esquerdo, sendo então de 2 a 3 vezes mais espessa. Além disso, suas paredes são cobertas por **trabéculas cárneas** que, apesar de mais finas que as do ventrículo direito, estão em maior número. Além disso, seus **músculos papilares** são maiores em comparação aos do VD, o que também faz sentido em vista da maior tensão necessária para conter o prolapso da **valva mitral** (é composta por duas válvulas, a anterior e a posterior). Lembre-se das **cordas tendíneas** nessa câmara também e que cada válvula recebem essas estruturas de mais de um *músculo papilar*.

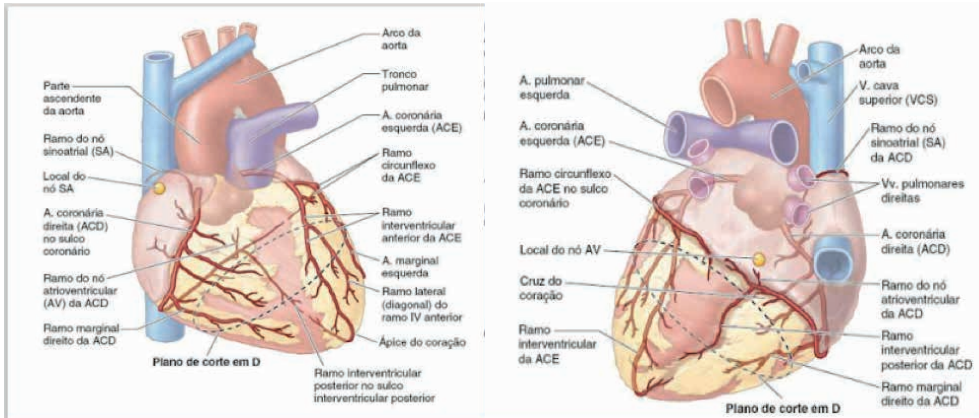
Nessa câmara, a parte de saída é superoanterior, lisa e não muscular, sendo denominada de **vestíbulo da aorta**, de modo a estender-se até a **valva da aorta**, que é composta pelas válvulas direita, posterior e esquerda.

NEUROVASCULATURA

A **irrigação** do órgão (Figura 9) é realizada pelos primeiros ramos da artéria aorta, as chamadas artérias coronárias. A **artéria coronária direita**, parte do seio direito da aorta ascendente e segue pelo sulco coronário, em seu percurso emitirá três ramos, o primeiro é o **ramo do nó sinoatrial** - na maioria dos indivíduos, 60% - que irriga o nó de mesmo nome, em seguida em um movimento nos sentido do ápice do coração emite o **ramo marginal direito**, responsável pela margem direita, por fim, a ACD torna-se para esquerda e forma o **ramo do nó atrioventricular**, atendendo ao nó AV. Em 67% da população a ACD emite o **ramo interventricular posterior**, o que define a **dominância** -devido à sua importância para o VE,VD e SIV- em 15% da população ACE é a dominante, pois a partir do ramo circunflexo surge o **ramo iv posterior**, e que ainda é possível uma codominância, ACE e ACD, estando presente em cerca de 18% dos indivíduos,tais fatos expressam a regularidade das variações encontradas nas artérias coronárias. Logo, a ACD é responsável pela irrigação do AD, do nó SA em 60% das pessoas, do nó AV, terço do septo IV, região diafragmática do VE e maior porção do VD.

A **artéria coronária esquerda** (ACE), com início no seio esquerdo da aorta ascendente, no sulco IV tal artéria emite dois ramos, a artéria interventricular anterior (IVA), que segue no sentido do ápice cardíaco, passa pela margem inferior do órgão e faz anastomose com um ramo da ACD (interventricular posterior - 67% dos indivíduos) .O outro ramo é o **circunflexo** que ,pelo sulco coronário, sai da margem esquerda em direção à região posterior cardíaca, é importante ressaltar que em aproximadamente 40% dos indivíduos o **ramo do nó SA** surge de tal ramo. Dessa maneira, a ACE é responsável pela irrigação maior porção do VE, pelo AE, pode ser responsável, 40%, pelo nó SA ,por parcela do VD e, por fim, contribui para atender à $\frac{2}{3}$ do septo IV.

Figura 09: Irrigação coronariana

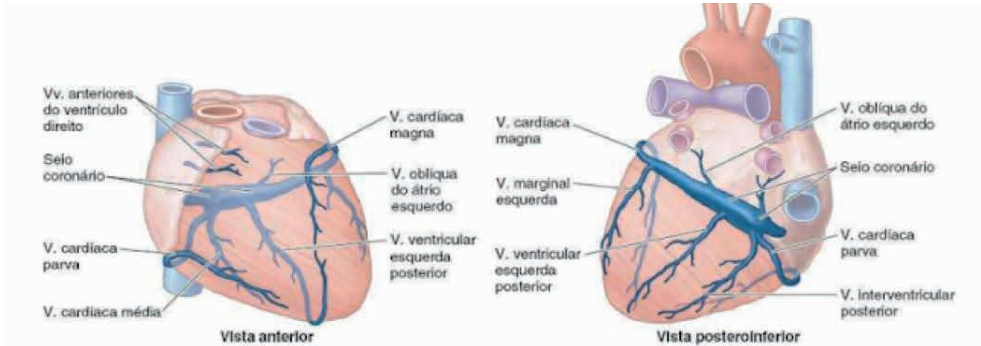


Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

A **drenagem** venosa do coração (Figura 10) é realizada pelo **seio coronário**, veia que segue pelo sulco coronário e que recebe a tributação de outros vasos. A tributária mais importante é a **Veia Cardíaca Magna**, que é responsável pelas áreas atendidas pela ACE, se divide em partes, a primeira, denominada **veia interventricular anterior**, acompanha o ramo interventricular anterior da ACE em direção ascendente, a segunda parte segue no sentido transversal na direção do lado esquerdo cardíaco, acompanhando o ramo circunflexo da ACE, com o sangue seguindo na mesma orientação nos dois vasos (veia e artéria). As veias responsáveis pelas áreas atendidas pela ACD são a **Veia cardíaca parva**, segue o ramo marginal direito, e **Veia Interventricular Posterior**, que segue a artéria interventricular posterior, o qual em 67% dos indivíduos é emitido pela ACD como dito anteriormente. Ainda existem outras tributárias do seio coronário, como a veia oblíqua do átrio esquerdo e veia posterior do ventrículo do ventrículo esquerdo, porém com menor relevância quando comparadas às citadas anteriormente. Por fim, o seio coronário drena o sangue para o átrio direito.

- A drenagem linfática é por meio do **plexo subepicárdico**.

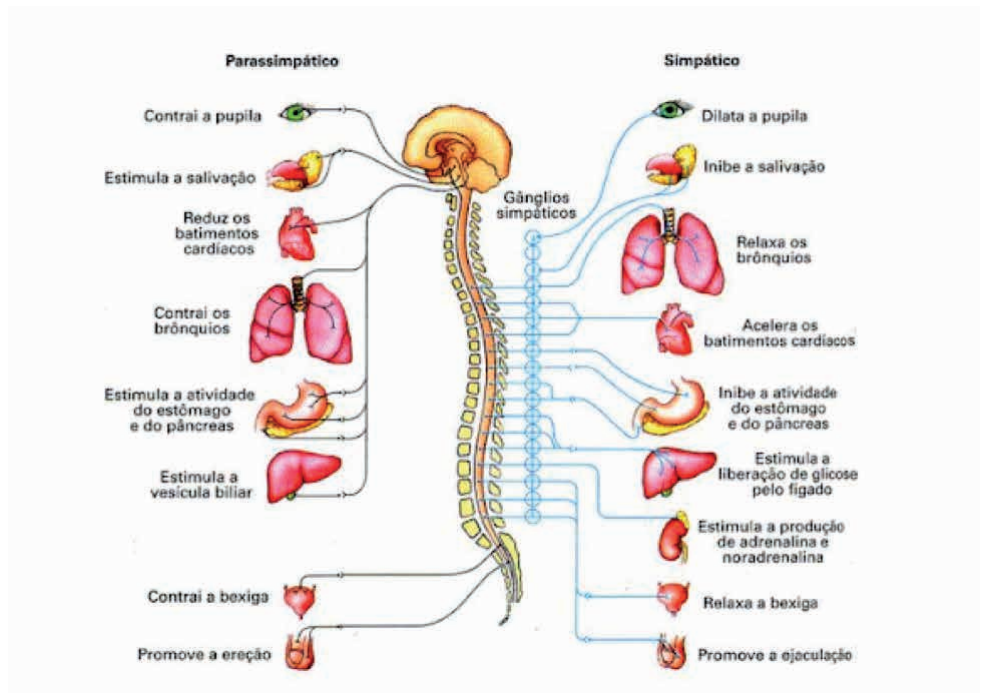
Figura 10: Drenagem venosa do coração



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

A inervação dos vasos coronários e do complexo de estímulo é realizada pelo **plexo cardíaco**, com fibras simpáticas, parassimpáticas e aferentes viscerais. A inervação simpática (Figura 11) tem nível medular de T1-T4, a dor segue retrógrada a via simpática, o que explica a dor miocárdica ser referida em regiões inervadas pelo plexo braquial (C5-T1) como o braço. A inervação parassimpática é decorrente de fibras do nervo vago.

Figura 11: Inervação simpática e parassimpática



Fonte: PLANETA BIOLOGIA. Sistema Nervoso Autônomo: Fisiologia, Anatomia e Resumo, 2024.

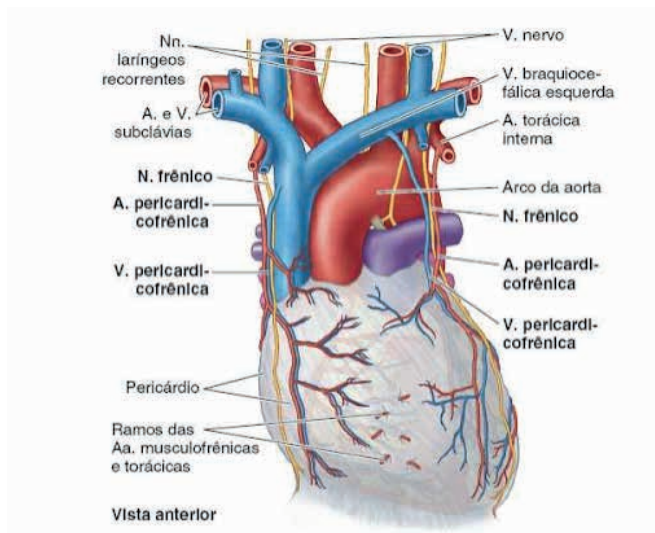
Neurovasculatura do Pericárdio

A **artéria pericardiofrênica** (Figura 12), ramo da torácica interna, é a principal responsável pela irrigação da estrutura. Além disso, outros ramos da artéria torácica interna e da aorta torácica contribuem para irrigar o pericárdio, porém com menor colaboração. Importante pontuar que as artérias coronárias, responsáveis por atender o miocárdio, também contribuem em parte para a irrigação da parte visceral do pericárdio parietal.

A drenagem é realizada por veias que tributam para as veias braquiocefálicas, as chamadas **veias pericardiofrênicas**, além daquelas que tributam para o sistema ázigo.

A inervação do pericárdio é realizada pelos nervos frênicos de nível C3-C5 na medula, dessa forma, a dor é referida nos dermatômos de mesmo nível medular na pele, a característica dor no ombro (plexo braquial de nível C5-T1). Ademais, ramos do vago e troncos simpáticos também contribuem para a inervação da estrutura.

Figura 12: Neurovasculatura do pericárdio

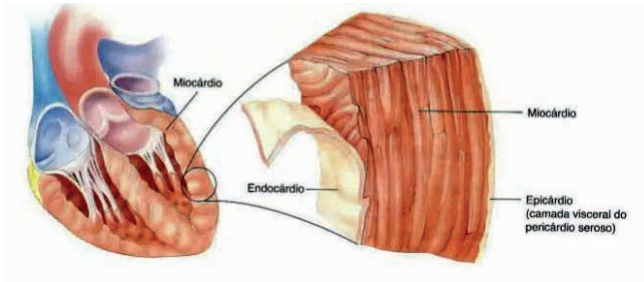


Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. *Moore Anatomia orientada para a clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

OS ENVOLTÓRIOS DO CORAÇÃO

O coração possui uma constituição histológica complexa, de modo que essa complexidade garante o funcionamento desse órgão vital. Imaginando-se um corte na parede do coração, de dentro para fora, encontram-se as seguintes camadas: Endocárdio, miocárdio e pericárdio (Fig. 13)

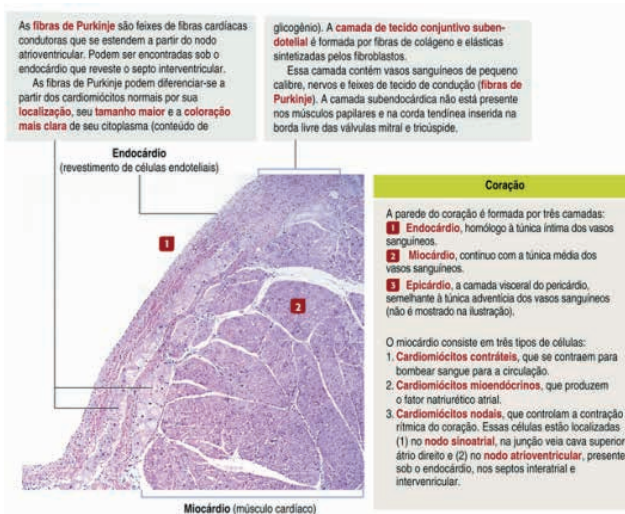
Figura 13: Constituição histológica do coração



Fonte: MATTOS, L. 2023

O endocárdio funciona de forma homóloga à túnica íntima dos vasos sanguíneos, ou seja, é formado por uma camada de tecido epitelial pavimentoso simples (que forma o revestimento endotelial), além de uma camada de tecido conjuntivo que age como lâmina basal, o tecido subendotelial. Abaixo do epitélio e de sua lâmina existe a camada subendocárdica, que consiste em uma mistura de células musculares e tecido conjuntivo. É nessa camada que se localiza o sistema de condução dos ventrículos, as Fibras de Purkinje (Fig. 14). As Fibras de Purkinje são feixes de fibras condutoras que se estendem a partir do nó atrioventricular. Estão localizadas abaixo do endocárdio e conduzem o impulso nervoso ao longo do ventrículo. Essas fibras diferenciam-se a partir dos cardiomiócitos normais por sua localização, tamanho maior e coloração mais clara de seu citoplasma. Além disso, apresentam um número reduzido de fibras contráteis e elevado de junções comunicantes.

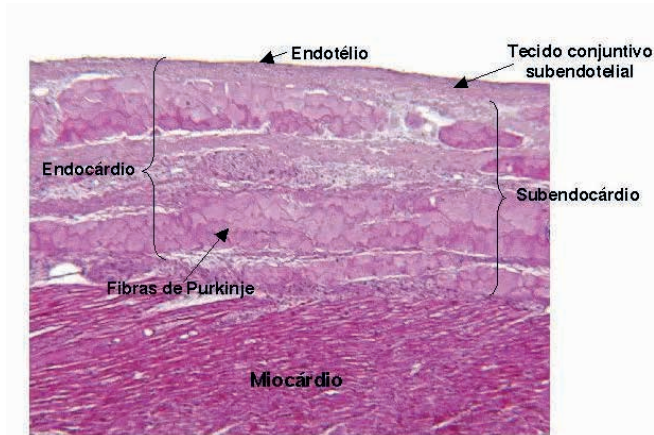
Figura 14: Características das Fibras de Purkinje



Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

O miocárdio é contínuo com a túnica média dos vasos sanguíneos, sendo constituído de fibras musculares cardíacas (cardiomiócitos), o que configura a capacidade contrátil do coração (Fig. 15). Assim sendo, o miocárdio é um sincício funcional, composto por fibras musculares que formam três principais tipos de músculo cardíaco: músculo ventricular, músculo atrial e fibras musculares especializadas (excitatórias e condutoras).

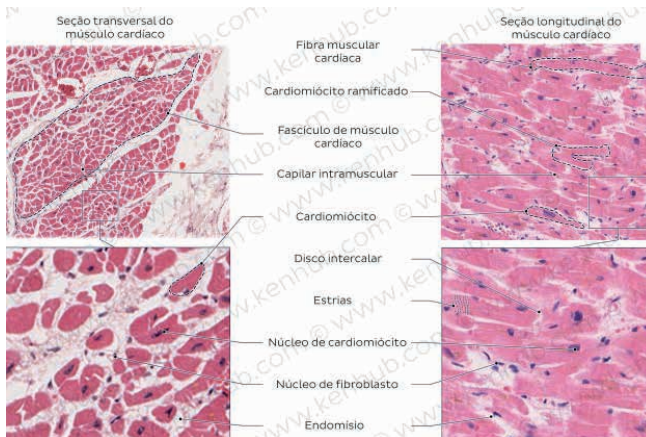
Figura 15: Constituição histológica do coração, evidenciando endocárdio e miocárdio.



Fonte: MATTOS, L. 2023

Histologicamente, o músculo cardíaco possui cardiomiócitos, fibras anastomosadas (responsáveis pela conexão entre as fibras cardíacas, fundamental para a condução do impulso cardíaco) e discos intercalares (Fig. 16). Estes possuem componentes longitudinais e transversais. As junções comunicantes são os componentes longitudinais, as quais permitem a livre difusão de íons e a disseminação rápida do potencial de ação existente entre as células. Já os componentes transversais são a fásia aderente e os desmossomos, que permitem forte adesão e resistência às células. Os cardiomiócitos contêm ainda estrias transversais, evidência dos filamentos de actina e miosina, elementos contráteis do músculo.

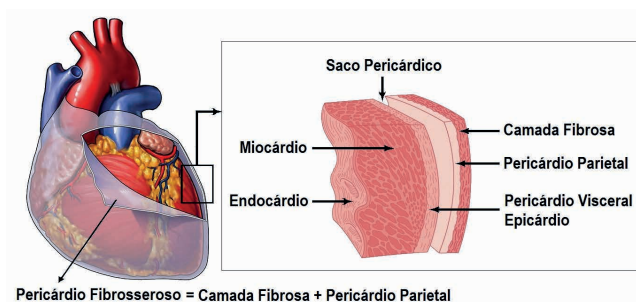
Figura 16: Histologia do músculo cardíaco



Fonte: CARMO, L.L. 2023

Além disso, o coração é circundado por um revestimento formado por várias membranas, o pericárdio. O pericárdio pode ser dividido, de dentro para fora, em: Pericárdio Seroso Visceral (Epicárdio), Pericárdio seroso parietal e Pericárdio fibroso. (Fig. 17). O pericárdio seroso visceral é uma membrana serosa localizada logo após o miocárdio, conectada a ele, formada por tecido conjuntivo e um epitélio (mesotélio). O epicárdio pode ainda conter células adiposas, que são fundamentais para o metabolismo celular. Já o pericárdio seroso parietal é localizado após o epicárdio, na cavidade pericárdica. Essa cavidade contém certa quantidade de líquido, sendo esse fundamental para garantir a lubrificação e absorção de impactos durante os batimentos cardíacos. Após essa cavidade, tem-se o pericárdio seroso parietal, com a mesma composição do visceral. Por fim, o pericárdio fibroso é a última camada do pericárdio, formada por tecido conjuntivo denso. Essa camada densa é responsável por limitar o tamanho máximo do coração, assim como protegê-lo das estruturas externas.

Figura 17: Constituição do pericárdio no coração



Fonte: MUSEU DIN MICO INTERDISCIPLINAR. Tamponamento Cardíaco. 2016

Outra estrutura importante que compõe a histologia do coração são as valvas cardíacas. As valvas são estruturas responsáveis por impedir o fluxo reverso de sangue no coração e pelas artérias. As valvas são formadas por pequenos discos, semelhantes a guarda-chuvas, as válvulas (Fig. 18). As válvulas são extensões do endocárdio e possuem duas regiões principais, a parte fibrosa (tecido conjuntivo denso), responsável pela rigidez, fixação e resistência das valvas contra o fluxo reverso. E a parte esponjosa (tecido conjuntivo frouxo), responsável pela maleabilidade e flexibilidade das válvulas, que precisam abrir e fechar.

Figura 18: Constituição histológica das válvulas cardíacas



Fonte: Lâmina Histológica. Acervo do Laboratório de Histologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Jataí.

ELETROFISIOLOGIA

A contração do músculo cardíaco é um evento rítmico e coordenado, que tem por objetivo a propulsão do sangue em direção aos grandes vasos. Esse mecanismo é responsável pela oxigenação do organismo, assim como pelo fornecimento de nutrientes a todos os órgãos do corpo. As contrações são iniciadas a partir de impulsos elétricos gerados nas células sinuais do nó sinoatrial e, subsequentemente, esse impulso é transmitido de maneira sequenciada ao miocárdio atrial, nó atrioventricular, feixe de His e às fibras de Purkinje. A propagação e existência dos pulsos elétricos, é dependente de gradientes iônicos na membrana plasmática e das mudanças na permeabilidade da membrana .

O potencial de membrana ou potencial de repouso corresponde à diferença de potencial elétrico através da membrana. As células cardíacas apresentam potencial estável que mede aproximadamente -80mV , dado que, o valor do potencial de repouso é determinado pela diferença de concentração dos íons através da membrana e da presença de permeabilidade seletiva. No que concerne às células cardíacas, observa-se que o potássio é mais concentrado no meio intracelular, enquanto que os íons sódio e cálcio

se apresentam sob maior concentração no lado externo, em relação ao interno. Além disso, a bomba de sódio e potássio mantém o gradiente químico dos íons sódio e potássio desequilibrados através da membrana, já o trocador de sódio e cálcio e a bomba de cálcio, mantém o cálcio desequilibrado através da membrana.

Em relação a permeabilidade, o cardiomiócito apresenta-se mais permeável ao potássio do que aos outros íons quando em repouso, de modo que isso resulta na passagem preferencial desta espécie iônica pela membrana. Ademais, isso também faz com que os cardiomiócitos possuam um valor de potencial de equilíbrio muito próximo para o potássio.

Os impulsos elétricos que são gerados no nó sinoatrial são denominados potenciais de ação. Eles se propagam pela membrana, passando de célula a célula. Isso é possível graças ao acoplamento elétrico das células miocárdicas, uma vez que isso faz com que a excitação de um cardiomiócito resulte na excitação de todas as células do coração. Por conta disso, o coração é tido como sendo um sincício funcional, posto que, a presença dos discos intercalares nas extremidades dos cardiomiócitos, atuam promovendo a união das células miocárdicas, enquanto que as junções comunicantes formam canais iônicos que possibilitam a comunicação entre o citoplasma dos cardiomiócitos. Tudo isso, possibilita a condução do potencial de ação entre as células do coração e o batimento sincronizado do coração.

As células marca-passo são as responsáveis por gerar os estímulos para a ativação elétrica do miocárdio, vide que essas células possuem a capacidade de desencadear potenciais de ação mesmo na ausência de estímulos externos. Essa propriedade é conhecida como automatismo e está presente no nó sinoatrial, nó atrioventricular, feixe de His e fibras de Purkinje. O NSA corresponde a célula marcapasso dominante, isto é, as células sinusais possuem maior quantidade de canais iônicos do tipo I_f (canal de sódio) e, conseqüentemente, atingem o potencial limiar em menor tempo. Todavia, se o NSA tiver problemas, outra célula com propriedade de automatismo pode desempenhar a função de célula marca-passo dominante.

Existem dois tipos de potencial de ação, sendo eles o rápido e o lento. A distinção entre os potenciais é determinada pela velocidade da fase ascendente de despolarização. O do tipo rápido se desenvolve nas células atriais, ventriculares e sistema de condução His-Purkinje enquanto, que o segundo tipo está presente nas células nodais do NSA e NAV.

O potencial de ação do tipo rápido apresenta 5 fases que são caracterizadas da seguinte forma: fase 0 corresponde a despolarização rápida do potencial de equilíbrio até o pico do potencial de ação, dado que, nessa etapa tem-se um influxo de íons Na^+ via canais de sódio dependentes de voltagem; fase 1 ocorre após o pico do potencial de ação e simboliza um breve despolarização, vide que é nesse estágio que se observa um efluxo de K^+ através dos canais do tipo I_{to1} ; fase 2 representa o platô e esse possui longa duração e age promovendo a sustentação do potencial de membrana em torno de 0 mV. Isso ocorre devido ao influxo de Ca^{2+} via canais de cálcio tipo L e o efluxo de potássio

através dos canais I_{ks} e I_{kr}; fase 3 é a repolarização final e é nesta etapa que acontece o fechamento dos canais de cálcio, assim como a permanência da saída de potássio da célula através dos canais I_{ks} e I_{ks}, de maneira que isso resulta no retorno ao valor do potencial de repouso; fase 4 representa a etapa do potencial de repouso, que é negativo e apresenta valor mais ou menos constante, e se mantém dessa forma até que um novo estímulo seja gerado.

O potencial de ação do tipo lento é demarcado pela baixa velocidade de propagação do impulso elétrico nas células do nó atrioventricular. Ele também está relacionado à automaticidade do NSA. Nesse tipo de potencial de ação não há as fases 1 e 2, como é observado no potencial do tipo rápido, e a fase 0 corresponde a um impulso em direção ao pico com velocidade bem menor, em comparação com a despolarização da célula miocárdica no potencial de ação do tipo rápido. Na fase 0 do potencial do tipo lento observa-se um influxo de Ca²⁺ via canais de cálcio do tipo L. Após o pico, tem-se a fase 3 que é a repolarização, na qual ocorre um efluxo de potássio através dos canais de potássio I_{ks} e I_{kr}. O potencial de repouso nas células do NAV e NSA não é estável e apresenta uma lenta e gradual despolarização diastólica conhecida como potencial marcapasso ou fase 4, dado que, é nesse estágio que acontece a desativação dos canais de potássio e o influxo de Ca²⁺ via canais de cálcio do tipo T.

Ao fim do potencial de ação, os canais de sódio inativam-se, de maneira que isso faz com que a excitabilidade da membrana seja reduzida a zero e, conseqüentemente, a célula passa a ser refratária a novos estímulos. O período refratário absoluto (PRA) corresponde ao espaço de tempo em que, independentemente da força do estímulo, não há como haver um segundo potencial de ação. Ele se estende desde o início da fase 0 até mais ou menos a metade da fase 3. O fim do PRA é decorrente da repolarização da membrana, uma vez que isso permite que os canais de sódio sejam ativados novamente.

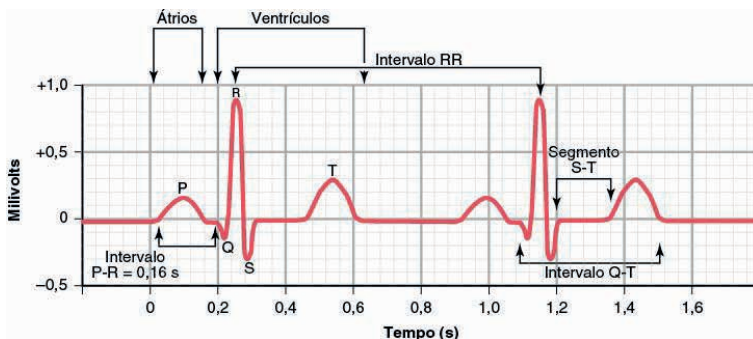
Já no período refratário relativo (PRR), os canais de sódio estão fechados, porém estímulos muito intensos podem desencadear um segundo potencial de ação, tendo em vista que a repolarização parcial da membrana faz com que apenas uma fração dos canais de sódio consiga se recuperar da inativação (passaram do estado inativado para o fechado). Esse segundo potencial de ação se estende desde o final do PRA até o fim da fase. Além disso, ele apresenta menor velocidade de propagação e também o ritmo de despolarização da fase 0 é reduzido.

Ainda que a célula marcapasso seja capaz de desencadear potenciais de ação de forma independente, o sistema nervoso autônomo modula a atividade do NSA. A liberação de norepinefrina e epinefrina pelas fibras simpáticas, por exemplo, resulta no aumento da frequência de disparos de potenciais de ação pelas células sinusais, elevando a frequência cardíaca (FC). O aumento da FC mediado pela porção simpática do SNA é conhecido como efeito cronotrópico positivo. Já a elevação da velocidade de condução do impulso no NAV decorrente da estimulação dos canais dos canais de cálcio tipo L, chamamos de

efeito dromotrópico positivo. Além disso, a excitação dos receptores beta adrenérgicos pela porção simpática, resulta na fosforilação dos canais para cálcio tipo L, aumentando o influxo de cálcio durante a fase 2 do potencial de ação, de modo que isso concorre no aumento da contratilidade do miocárdio atrial e ventricular. Esse evento é conhecido como efeito inotrópico positivo.

As fibras parassimpáticas exercem ação sobre o NSA, NAV e miocárdio atrial, enquanto que a porção simpática age sobre todo coração. A estimulação vagal libera acetilcolina que interage com os receptores muscarínicos (M2). Isso resulta na diminuição da velocidade de despolarização e aumenta a duração do potencial de ação, de maneira que isso culmina na redução da frequência de disparo de potenciais de ação no NSA e, conseqüentemente, a frequência cardíaca é diminuída. A redução da FC devido ao efeito da acetilcolina, é conhecido como efeito cronotrópico negativo. Adicionalmente, a estimulação vagal também reduz a velocidade de condução do NAV (efeito dromotrópico negativo) e a contratilidade do miocárdio atrial (efeito inotrópico negativo) .

Figura 19: Eletrocardiograma



Fonte: T. D. F. John E. Hall - Guyton & Hall - Tratado De Fisiologia Médica, 12a Edição.

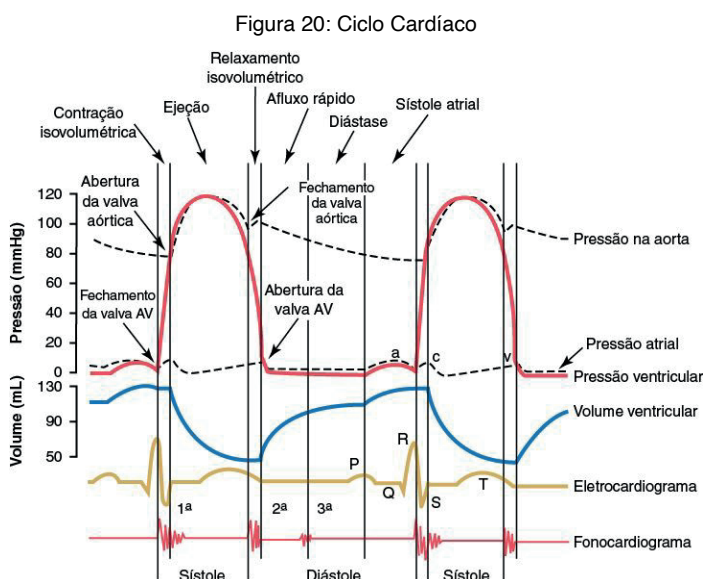
O ECG corresponde a uma ferramenta de uso clínico essencial na detecção de defeitos na condução de impulsos elétricos. Ele registra a variação temporal do potencial, assim como a atividade elétrica do coração. Isso por meio de eletrodos colocados em diferentes pontos na superfície do corpo.

A cadeia de ativação cardíaca e a configuração de um ECG normal é descrita da seguinte forma : ONDA P consiste na despolarização dos átrios ; SEGMENTO PR é isométrico e representa o período de condução do potencial de ação no NAV, feixe de His e nas fibras de Purkinje; complexo QRS simboliza o conjunto de ondas Q,R e S, que indica a despolarização dos ventrículos ; SEGMENTO ST também é isométrico e ocorre após o complexo QRS, dado que, ele representa o intervalo entre o fim da despolarização ventricular e o início da repolarização dos ventrículos. Por último, tem se a ONDA T, que corresponde a repolarização dos ventrículos (relaxamento ventricular).

CICLO CARDÍACO

Sabe-se que o coração exerce uma atividade contrátil cíclica de suas partes (átrios e ventrículos). Entretanto, antes de falarmos sobre este ciclo de fato, precisamos solidificar alguns conhecimentos prévios. Saiba que aqui, tudo será um jogo de **variação de volume e pressão sanguínea**, e lembre-se que o sangue flui do local de maior pressão para o de menor pressão.

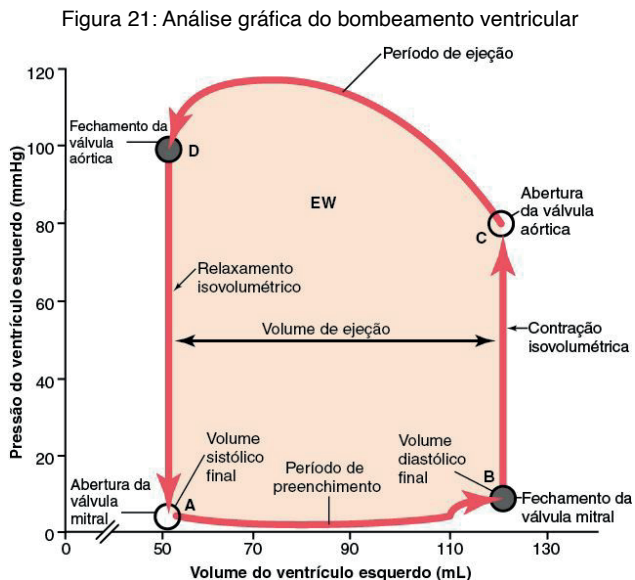
Neste momento, para entender as etapas desse ciclo, acompanhem o gráfico abaixo que tem como referência, o ventrículo esquerdo.



Fonte: T. D. F. John E. Hall - Guyton & Hall - Tratado De Fisiologia Médica, 12a Edição.

Inicialmente, falaremos sobre a **sístole** (lembre-se que por ser um ciclo, não importa por onde começar, mas sim entender todo o processo, independentemente do ponto de início). Durante a sístole (contração ventricular), o ventrículo esquerdo (VE) vai recebendo sangue do átrio esquerdo (AE), enquanto a valva aórtica está fechada, assim, à medida que o volume sanguíneo no ventrículo esquerdo aumenta, a pressão no VE também se eleva, tornando-se maior que a pressão no AE. Nesse momento, a valva mitral/bicúspide/atríoventricular (AV) esquerda se fecha (processo conhecido como a 1ª bulha cardíaca) a fim de impedir refluxo do VE para o AE. Desse modo, ambas as valvas estão fechadas, contudo, a musculatura cardíaca segue contraindo, sendo esse fenômeno chamado de **contração isovolumétrica**. Nele, a pressão no VE aumenta bastante, de modo que se torna maior que a pressão aórtica, aqui as valvas semilunares se abrem e o sangue é **ejetado** para a aorta, sendo o primeiro terço dessa ejeção um processo rápido, responsável pela saída de 60% do volume de sangue e os outros dois terços são um processo lento, responsável

pela saída de 30% do volume de sangue. Aqui é importante ressaltar que durante essa ejeção de sangue, o volume sanguíneo no VE foi diminuindo, logo, a pressão no interior do VE também reduziu, de modo que quando ela se torna menor que a pressão na aorta, a valvas semilunares se fecham (fenômeno denominado de 2ª bulha cardíaca), para impedir o refluxo de sangue da aorta para o VE. Agora, o VE está se relaxando, trata-se da **diástole ventricular**, e pelo fato de tanto as valvas semilunares quanto a atrioventricular esquerda estarem fechadas, esse relaxamento é isovolumétrico, ou seja, sem alteração no volume sanguíneo. Devido a esse **relaxamento isovolumétrico**, a pressão ventricular reduz-se ainda mais, de modo a ficar menor que a pressão no interior do AE, o que provoca a abertura da valva atrioventricular, e, conseqüentemente, o **enchimento do VE**. Inicialmente, devido a grande diferença de pressão, ocorre o enchimento rápido, responsável por 70% do volume que chega no VE, outros 10% vem da diástase, período que o sangue da veia pulmonar entra no átrio e já vai direto pro ventrículo pela valva AV estar aberta, já os 20% restantes vêm da sístole atrial.



Fonte: T. D. F. John E. Hall - Guyton & Hall - Tratado De Fisiologia Médica, 12a Edição.

Uma outra maneira muito usada de analisar o ciclo cardíaco é fazer a relação gráfica entre volume e pressão. A pressão é colocada nas ordenadas e o volume nas abscissas. A Figura apresenta um diagrama que é útil, principalmente, para explicar a mecânica do bombeamento do ventrículo esquerdo. Observe na figura que em A → B o volume ventricular está aumentando, logo, trata-se da etapa de enchimento ventricular. Em B → C a pressão no interior do VE está se elevando, trata-se da contração isovolumétrica. Em C → D o volume ventricular está reduzindo, logo, é a etapa de ejeção ventricular. Já em D → A, a pressão no interior do VE está reduzindo, trata-se do relaxamento isovolumétrico.

Mecanismo de Frank-Starling ou Lei de Starling:

O enunciado diz que “quanto maior o comprimento da fibra no fim da diástole, maior será o volume sistólico.” Ou seja, quanto maior a distensão das fibras cardíacas ao final da diástole, com mais força elas irão se contrair, conseguindo ejetar um maior volume de sangue. Na prática, nota-se que quanto maior o volume de sangue no ventrículo ao final da diástole, mais distendidas estarão as fibras, logo, o coração irá contrair com mais força, a fim de ejetar mais sangue.

Medidas observadas no coração:

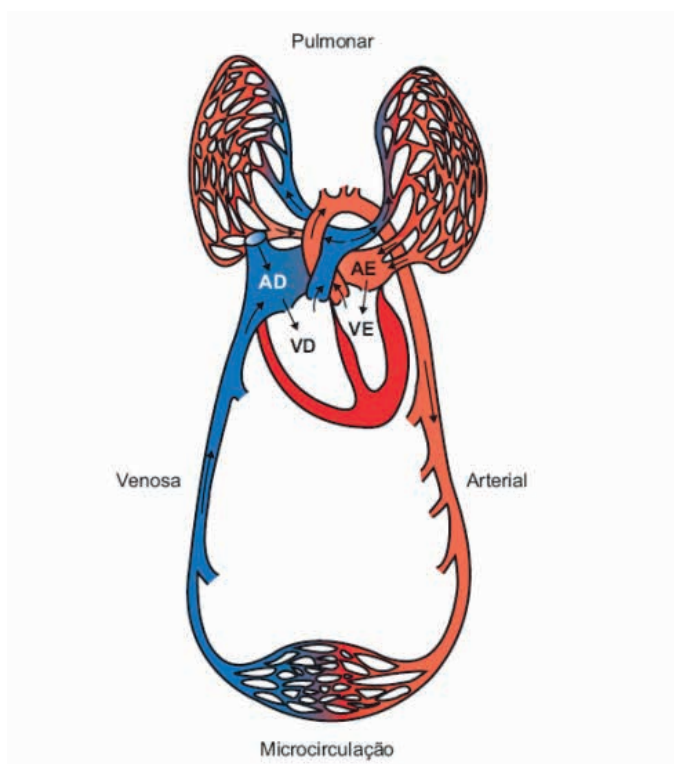
- **Volume diastólico final (VDF):** volume existente no ventrículo ao fim da diástole.
- **Volume sistólico final (VSF):** volume existente no ventrículo ao fim da sístole.
- **Volume sistólico (VS):** é a diferença entre o VDF e o VSF e representa o volume ejetado pelo coração em cada sístole.
- **Fração de Ejeção (FE):** definida como a razão entre o VS e o VDF. Essa relação permite quantificar a porcentagem entre o volume de sangue que chegou no ventrículo e o volume ejetado por ele, devendo ser maior do que 55% em um coração normal. Ou seja, em um coração normal, a cada 100 mL de sangue que estão no ventrículo ao final da diástole, no mínimo 55 mL devem ser ejetados para a aorta.

$$FE = VS/VDF$$

- **Pré-carga:** é a tensão na parede do ventrículo ao final da diástole (quando o ventrículo está cheio de sangue), sendo dependente do retorno venoso.
- **Pós-carga:** é a pressão na aorta que o ventrículo esquerdo deve superar para ejetar o sangue, também sendo descrito como a tensão na parede ventricular durante a sístole, ou seja, é a força com que o ventrículo deve se contrair para ejetar o sangue para a aorta.

DIVISÃO DA CIRCULAÇÃO SANGUÍNEA

Figura 22: Sistema cardiocirculatório



Fonte: CURI, Rui; PROCOPIO, Joaquim. Fisiologia básica, 2ª edição, Guanabara Koogan, 2017.

De maneira geral, tem-se no sistema cardiocirculatório, componentes de “alta pressão”, que fazem parte do sistema arterial, e os de “baixa pressão”, constituintes do sistema venoso.

A circulação sanguínea pode ser dividida em sistêmica (arterial, venosa e microcirculação) e pulmonar.

Circulação sistêmica: também chamada de grande circulação, é a responsável por enviar sangue do coração para os tecidos, e em seguida, de volta para o coração. Essa se inicia com a saída do sangue do ventrículo esquerdo (VE) pela artéria aorta em direção a todo o organismo. Por meio das ramificações dessa artéria o sangue arterial chega aos tecidos de todas as regiões do corpo, nos quais ocorrem trocas gasosas, fazendo com que o sangue, antes rico em oxigênio, se torne abundante em gás carbônico. Em seguida, há o retorno do sangue venoso ao coração, o qual passa pelas vênulas e chega às veias cava superior e inferior, que desembocam no átrio direito (AD).

Circulação pulmonar: a função dessa circulação, também chamada de pequena circulação, é a oxigenação sanguínea. Nela o sangue sai do coração, chega ao pulmão, onde é oxigenado e retorna ao coração. O início ocorre com a saída do sangue venoso do ventrículo direito (VD) por meio da artéria pulmonar, em direção aos pulmões. Há a ramificação da artéria pulmonar em duas artérias de menor calibre, que se direcionam uma para cada pulmão e seguem até os alvéolos pulmonares, os quais estarão envolvidos pelos capilares responsáveis pela **hematose**, processo em que há a passagem do gás carbônico do sangue para o interior dos alvéolos e do oxigênio presente nos alvéolos para o interior dos capilares.

Sangue

O sangue é um tecido conjuntivo especializado e líquido, o qual compõe o sistema cardiovascular e relaciona-se com diversos outros sistemas. Constitui-se de plasma e elementos celulares, como eritrócitos, leucócitos e plaquetas.

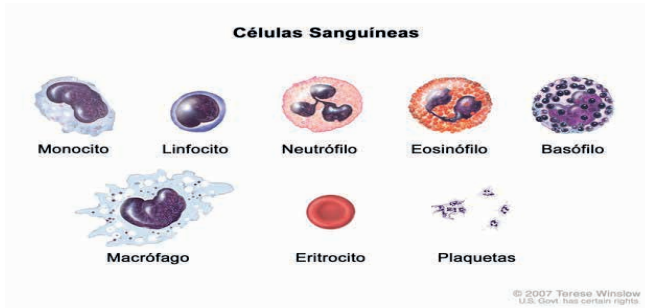
O plasma é apresentado como um componente fluido do sangue, o qual contém, predominantemente, água, íons, compostos orgânicos e proteínas plasmáticas. Já o soro, essencial para diversos exames laboratoriais, corresponde ao plasma sanguíneo sem os fatores de coagulação.

Já com relação aos elementos celulares do sangue (Fig. 23), os eritrócitos, ou hemácias, são células anucleadas com formato bicôncavo e que contém hemoglobina, proteína a qual é fundamental para o transporte de O₂ e CO₂ pelo sangue.

Os leucócitos, ou glóbulos brancos, são células de defesa divididas entre granulócitos e agranulócitos. Os granulócitos são os neutrófilos, os quais possuem um núcleo multilobulado e realizam fagocitose, os eosinófilos, os quais contém um núcleo bilobulado e são especializados em reações parasitárias, e os basófilos, os quais apresentam grânulos citoplasmáticos metacromáticos e são especializados em respostas alérgicas. Já os agranulócitos são os monócitos, os quais são os maiores leucócitos e especializou-se em macrófagos ao migrarem para o tecido, e os linfócitos B e T, os quais possuem um núcleo redondo circundado por uma borda fina de citoplasma e auxiliam na resposta imunológica, seja pela produção de anticorpos ou pela participação na imunidade mediada por células.

Por fim, as plaquetas são pequenos fragmentos citoplasmáticos anucleados e discóides. Ademais, essas células estão envolvidas na hemostasia, na formação do coágulo sanguíneo, na cicatrização de feridas e no reparo do tecido.

Figura 23: Células sanguíneas



Fonte: TERESE WINSLOW. 2008

Vasos sanguíneos

Os vasos sanguíneos são responsáveis pelo transporte do sangue pelo organismo e são divididos em artérias, capilares e veias, os quais serão descritos abaixo.

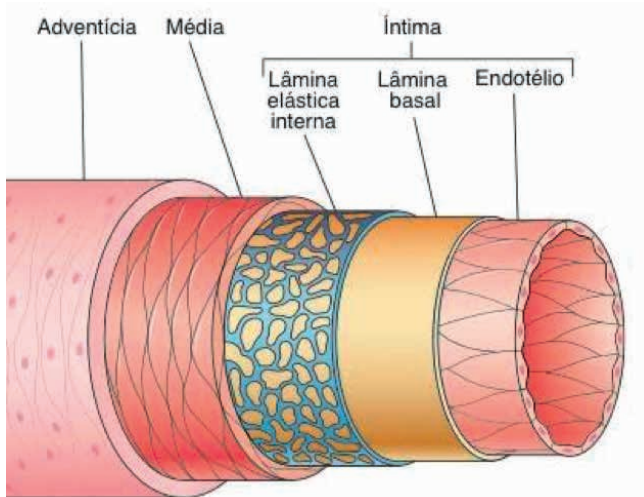
Artérias

As artérias são vasos sanguíneos que transportam o sangue sob alta pressão do coração para os capilares. A maioria delas transporta sangue oxigenado, exceto a artéria pulmonar.

Com relação a organização desses vasos, que segue a estrutura geral dos vasos sanguíneos (Fig. 24), **as artérias são constituídas por três túnicas:**

1. **Íntima:** Esta é a camada mais interna da artéria e é constituída por um endotélio (tecido epitelial pavimentoso simples) contínuo com o endocárdio, pelo subendotélio (tecido conjuntivo frouxo) e por fibras elásticas.
2. **Média:** É composta por células musculares lisas, cercadas de matriz extracelular, bainhas elásticas fenestradas e colágeno.
3. **Adventícia:** A camada mais externa da artéria, constitui-se por tecido conjuntivo. Ademais, é importante ressaltar que, nessa camada, em grandes vasos, há a presença de *vasa vasorum*, vasos pequenos responsáveis pela nutrição e pelo fornecimento de oxigênio, ao penetrarem a porção externa da túnica média.

Figura 24: Túnicas dos vasos sanguíneos

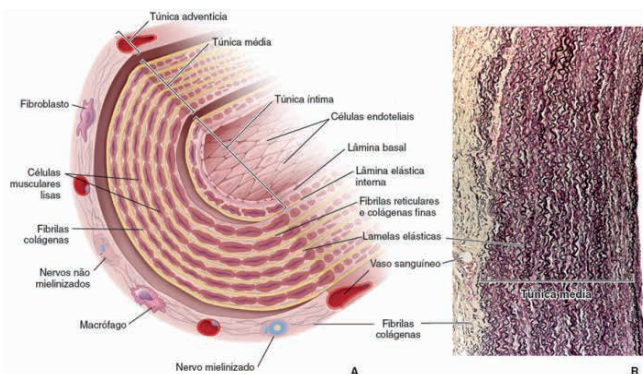


Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Circulatorio.

Além disso, **as artérias são divididas em:**

1. **Artérias elásticas:** (Fig. 25) São artérias de grande calibre, caracterizadas como vasos condutores, uma vez que conduzem o sangue do coração para as artérias musculares. Caracterizadas por receberem o sangue sob alta pressão e possuírem capacidade de distensão e recuo, mantendo um fluxo contínuo de sangue. Com relação a sua composição, suas paredes são espessas, sendo a camada média a mais espessa das três, além de conter grandes quantidades de lâminas elásticas fenestradas e elastina. Ademais, há a presença de fibras colágenas em todas as camadas, especialmente na adventícia, a qual também apresenta *vasa vasorum*, *nervi vasorum* e vasos linfáticos.

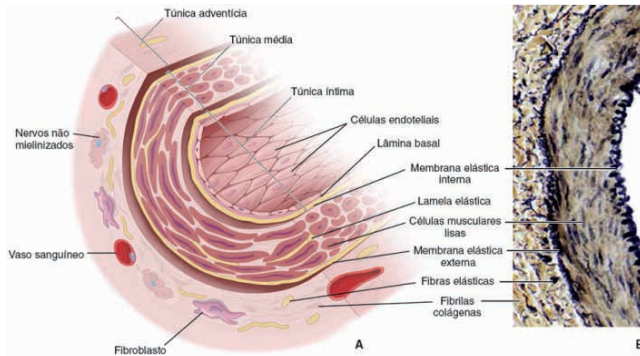
Figura 25: Estrutura da artéria elástica



Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

2. **Artérias musculares:** (Fig. 29) São artérias de médio calibre e consideradas vasos distribuidores, o que possibilita a distribuição do sangue, de modo seletivo, para os diferentes órgãos do corpo. Em comparação com a artéria elástica, a muscular apresenta um maior número de fibras musculares lisas, menos componentes elásticos, como elastina, camada íntima mais fina, camada adventícia relativamente espessa e a camada média composta, principalmente, por músculo liso vascular. *Vasa vasorum* e *nervi vasorum* presentes na camada adventícia, penetrando a túnica média.

Figura 26: Estrutura da artéria muscular



Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

3. **Artérias de pequeno calibre e arteríolas:** Esses vasos diferem-se entre si pela quantidade de camadas de células musculares presente na túnica média. As artérias de pequeno calibre possuem cerca de oito camadas de células, enquanto as arteríolas possuem apenas uma ou duas. Sobre as arteríolas, elas são consideradas vasos de resistência, além de representar os ramos terminais do sistema arterial. Ademais, estas regulam e direcionam o fluxo sanguíneo para a rede capilar, por meio da vasoconstrição e da vasodilatação realizadas pelas fibras musculares de suas paredes e pelos esfíncteres pré-capilares.

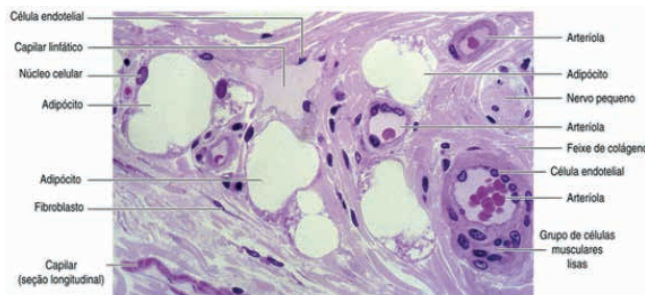
Capilares

Os capilares são vasos sanguíneos que apresentam calibre reduzido e são constituídos por uma única e fina camada de células endoteliais, o que permite a realização da difusão gasosa. Dessa forma, não apresentam as túnicas média e adventícia, apenas a íntima.

Ademais, a microcirculação (Fig. 27) é constituída pelas arteríolas terminais, pelo leito capilar e pelas vênulas pós-capilares. Com relação ao leito capilar, este apresenta canais preferenciais, que são capilares mais espessos, e capilares verdadeiros, os quais são capilares menores.

Nesse sentido, a circulação microvascular sofre regulação e direcionamento, conforme a demanda local de cada órgão/tecido, pela contração das fibras musculares dos esfíncteres pré-capilares, presentes nas arteríolas e, por isso, pode sofrer desvio pelos canais preferenciais, que realizam a conexão das arteríolas terminais com as vênulas pós-capilares. Desse modo, os canais preferenciais apresentam um fluxo contínuo e os canais verdadeiros, um intermitente. Há, também, a presença de anastomoses arteriovenosas que conectam diretamente as arteríolas e as vênulas, de modo que não é necessário que o sangue passe pelo leito capilar.

Figura 27: Componentes da microcirculação

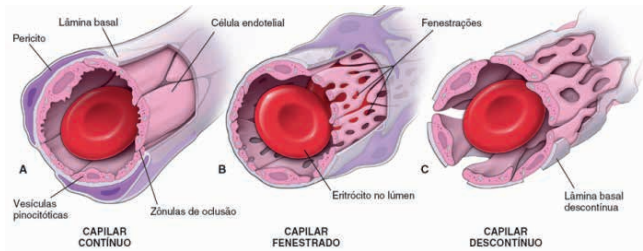


Fonte: KIERSZENBAUM, A. L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

Há três tipos de capilares (Fig. 28):

1. **Contínuos:** Constituem-se por um endotélio pavimentoso simples contínuo e por uma lâmina basal. Apresentam, em sua composição, pericitos, os quais são células delgadas indiferenciadas, que circundam a parede vascular e auxiliam na manutenção da integridade do vaso, na remodelagem vascular e na angiogênese. São encontrados principalmente nos músculos, na pele, nos pulmões, no timo e no sistema nervoso central. Este tipo de capilar permite trocas gasosas e transcitose.
2. **Fenestrados:** São caracterizados pela presença de fenestrações (poros), proporcionando canais que atravessam a parede dos capilares. A lâmina basal é contínua, o que constitui uma barreira de permeabilidade, e há vesículas pinocíticas nestes capilares. Ademais, esses poros podem ou não conter diafragmas. Os capilares fenestrados sem diafragma são comuns nos glomérulos renais, já os com diafragma são identificados nas glândulas endócrinas, nos intestinos e ao redor dos túbulos renais. Este tipo de capilar possibilita a filtração.
3. **Sinusoides/descontínuos:** São compostos por um endotélio descontínuo e uma lâmina basal incompleta, apresentando fendas. Os sinusoides estão presentes nos locais que necessitam de uma conexão estreita entre o sangue e o parênquima, como no baço e no fígado, por exemplo. Este tipo de capilar permite a passagem de grandes moléculas.

Figura 28: Tipos de capilares sanguíneos



Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

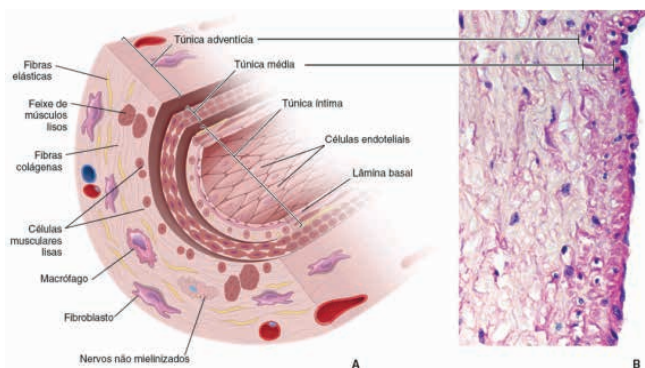
Veias

O sistema venoso, formado por vasos de capacitância, inicia-se logo após os capilares, com as vênulas pós-capilares, estas convergem para as vênulas musculares, as quais convergem para as veias coletoras. Ao compará-las com as artérias, as veias apresentam grande capacidade de distensão, paredes mais finas, lúmen maior (e, normalmente, colapsado), maior quantidade de colágeno e menos fibras musculares na camada média, camada adventícia mais espessa e maior presença de *vasa vasorum* (visto que o sangue transportado é pobre em oxigênio). Ademais, as veias contêm válvulas, que são basicamente uma extensão do endotélio e consistem em bordas semilunares compostas por tecido conjuntivo revestidas por células endoteliais, elas são fundamentais para evitar o refluxo de sangue e transportar o sangue contra a gravidade. Outra diferença entre as veias e as artérias, é que, nas veias, as túnicas não são tão nítidas e distintas entre si.

De modo similar às artérias, **as veias são classificadas em:**

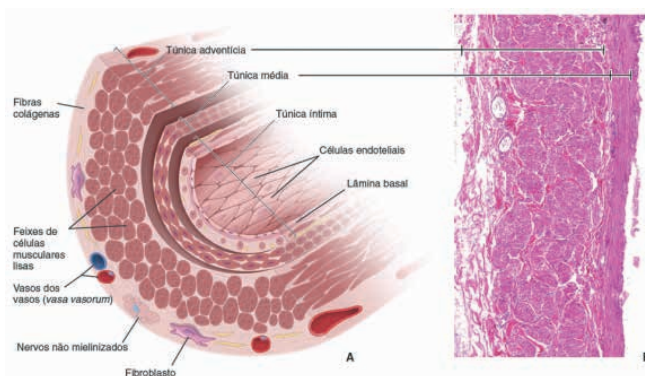
1. **Vênulas:** Divididas em pós-capilares e musculares, as vênulas recebem o sangue dos capilares. As primeiras contêm um revestimento epitelial, lâmina basal e pericitos. Já as segundas diferenciam-se das vênulas pós-capilares, uma vez que apresentam uma túnica média e não têm pericitos.
2. **Veias de pequeno calibre:** Uma extensão das vênulas musculares, as veias de pequeno calibre apresenta todas as três túnicas e possuem uma camada adventícia mais espessa
3. **Veias de médio calibre:** Configuram a maior parte das veias presentes em nosso organismo. As válvulas são características dessas veias e há, também, uma maior nitidez entre suas três túnicas. E em alguns casos, há uma lâmina elástica interna. (Fig. 29)
4. **Veias de grande calibre:** Apresentam uma túnica média relativamente fina, já a adventícia é mais espessa e contém células musculares lisas dispostas longitudinalmente. Em muitos casos, a divisão entre as túnicas íntima e média não está bem definida. Ademais, nas veias cava superior e inferior, há bainhas miocárdicas, que são extensões do miocárdio. (Fig. 30)

Figura 29: Estrutura das veias de médio calibre



Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

Figura 30: Estrutura das veias de grande calibre



Fonte: ROSS, M., PAWLINA, Wojciech. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

Devido à morfologia, os vasos sanguíneos apresentam certas particularidades, que se relacionam diretamente às suas funções. As veias, quando comparadas às artérias, apresentam maior complacência, devido à camada média de espessura reduzida. Desse modo, a **circulação sistêmica venosa** apresenta alta distensibilidade, e assim, armazena maior quantidade de sangue em relação à arterial. Tem-se também, na microcirculação, vasos sanguíneos com grande capacidade de controle da resistência periférica do fluxo sanguíneo, sendo assim responsáveis pelo controle da pressão arterial. Isso é possível devido à reduzida luz do vaso e uma túnica média desenvolvida.

VELOCIDADE SANGUÍNEA

É uma velocidade linear, expressa cm/s, resultado da razão entre o deslocamento de determinada partícula sanguínea pelo intervalo de tempo. Um aspecto importante a ser analisado é a área de secção transversal, que aumenta de acordo com a ramificação dos vasos, ou seja, ao aproximar-se da periferia. Sendo assim, à medida que a aorta se ramifica em vasos de menor calibre, como arteríolas e capilares, há o aumento da área da secção transversal. Nesse sentido, como as veias apresentam maior calibre do que as artérias correspondentes, tem-se menor velocidade do sangue nessas do que em território arterial.

Observa-se que a velocidade do fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à área da secção transversal. No território capilar, é importante que a velocidade sanguínea seja reduzida, para que haja a saída de nutrientes para os tecidos e a remoção de produtos do metabolismo.

Fluxo lamelar: ocorre em lâminas ou lamelas, em condições normais, no qual a maior velocidade é no centro do vaso, que é reduzida nas proximidades da parede do vaso.

Fluxo turbilhonar: é caracterizado pelo movimento irregular das partículas do fluido. Pode ocorrer em condições fisiológicas, como durante o exercício físico e na aferição da pressão arterial pelo método do esfigmomanômetro auscultatório, no qual pode-se auscultar os ruídos provocados pelo fluxo turbilhonar decorrente do colapamento da artéria braquial. Observa-se também o fluxo turbilhonar em situações patológicas, tais como: estreitamento de grandes vasos (ex. coarctação da aorta), oclusão parcial de grandes vasos (ex. carótida) por placa aterosclerótica, persistência do ducto arterioso, comunicações arteriovenosas (*shunts*) ou redução da viscosidade do sangue (pode gerar sopro em casos de anemia).

Pressão arterial média (PAM)

$$PAM = VMC \times RP$$

O pulso arterial, gerado durante a sístole apresenta as pressões sistólica (máxima) e diastólica (mínima). Entretanto, a PAM não é a média entre esses valores, visto que ela é gerada pela média aritmética dos valores instantâneos do pulso arterial durante o ciclo cardíaco.

O volume minuto cardíaco (VMC), ou débito cardíaco, é a quantidade de sangue ejetada pelo ventrículo esquerdo por minuto. Esse depende diretamente do volume sistólico (VS) e da frequência cardíaca (FC). O VS é a quantidade de sangue ejetada em cada sístole cardíaca. A FC é a quantidade de batimentos por minuto. O VMC pode ser calculado através da fórmula:

$$VMC = VS \times FC$$

A **resistência periférica (RP)** relaciona-se à “perda” de energia (transformação) na forma de calor ao longo do trajeto do sangue durante o trajeto que realiza, devido às colisões entre as lamelas sanguíneas. Com a redução do calibre dos vasos, aumenta-se a RP, em função do maior atrito entre as lamelas. Os grandes vasos arteriais e venosos apresentam pequena RP, enquanto vasos mais periféricos, como as arteríolas, apresentam maior grau de RP, resultando em uma redução significativa da PAM. Nesse sentido, é explicada a influência da ação das arteríolas sobre o valor da pressão arterial, diante de sua alta RP.

COMPLACÊNCIA VASCULAR

É a relação entre variação de volume e variação de pressão, ou seja, $\Delta V / \Delta P$. A circulação sistêmica venosa contém a maior parte da volemia, com pequenas alterações de pressão, dada a grande distensibilidade, que resulta em uma complacência muito maior do que a das artérias, que têm complacência reduzida, contendo um volume de sangue praticamente constante.

MECANISMO DE REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO

A microcirculação é responsável por fornecer o fluxo sanguíneo adequado para que ocorram as trocas de nutrientes e resíduos metabólicos entre as células presentes nos tecidos e o sangue. As artérias de resistência (arteríolas) são as principais responsáveis por fazer o controle desse fluxo sanguíneo e as vênulas possuem a capacidade de coletar e armazenar o sangue que já passou pelas trocas teciduais. A zona principal responsável pelas trocas, está situada entre as arteríolas e as vênulas, ou seja, é a zona de capilares sanguíneos que possui como característica apenas uma camada de células, o que facilita as trocas devido a menor quantidade de barreiras físicas.

Existem 3 tipos de capilares sanguíneos: fenestrados, não-fenestrados (ou contínuos) e sinusóides. Os capilares fenestrados possuem espaços entre as células (orifícios) com uma membrana basal contínua, os não fenestrados (contínuos) não possuem orifícios entre as células e a membrana basal é contínua também, já os sinusóides possuem tanto o epitélio, quanto a membrana basal descontínuos, esse tipo de capilar está presente principalmente no fígado e baço. É importante ressaltar que em todos os tipos de capilares, entre a transição de arteríola para capilar existem os esfíncteres pré-capilares, que possuem musculatura lisa em sua parede e são responsáveis pelo controle do fluxo sanguíneo para os tecidos.

O fluxo sanguíneo é controlado pelo tônus vascular, ou seja, dependerá da resistência que as arteríolas exercerão constantemente de acordo com o grau de contração das mesmas. Assim, a depender do grau metabólico de determinado tecido, as arteríolas sofrem vasoconstrição ou vasodilatação, o que faz com que o sangue periférico seja

redistribuído para os tecidos que possuem maior necessidade de oxigênio, nutrientes e liberam mais metabólitos.

A difusão de solutos e gases através da parede capilar depende de sua lipossolubilidade. Solutos lipossolúveis podem se difundir através das células endoteliais (vias transcelulares) ou entre elas (vias paracelulares). Exemplos de gases lipossolúveis são o oxigênio e o gás carbônico, que atravessam as células endoteliais de acordo com o gradiente de pressão parcial e a área de superfície disponível. A difusão desses gases é inversamente proporcional à espessura da parede capilar, seguindo a Lei de Fick. Substâncias hidrossolúveis, a exemplo da glicose, aminoácidos, íons e água, não são solúveis em lipídios e necessitam de fendas aquosas para a difusão. No entanto, a área das fendas nos capilares é menor que o restante da parede capilar, tornando a difusão dessas substâncias mais lenta. Moléculas protéicas são grandes demais para passar pelas fendas entre as células endoteliais, sendo retidas no interior do capilar. Alguns órgãos, como os glomérulos renais e o intestino, possuem capilares com fenestras que permitem a passagem limitada de proteínas. Em capilares não fenestrados, as proteínas podem ser transportadas através da parede por meio de vesículas pinocitóticas, conforme necessário.

O transporte de fluidos através da parede capilar ocorre por meio das vias transcelulares e paracelulares. As aquaporinas subtipo 1, presentes na membrana das células endoteliais, são responsáveis pelo transporte de água pelo meio transcelular. O movimento paracelular dos líquidos é facilitado pelas junções interendoteliais, fenestras ou fendas nos capilares. A filtração é o mecanismo mais importante para o transporte de água através da parede capilar, e duas forças estão envolvidas nesse processo: a diferença de pressão hidrostática transcapilar e a diferença de pressão osmótica efetiva das proteínas ou pressão oncótica, conhecidas como forças de Starling, elas foram estudadas por Ernest Starling.

A variação da pressão hidrostática através da parede capilar é calculada pela diferença entre a pressão hidrostática intravascular (pressão hidrostática capilar) e a pressão hidrostática extravascular (pressão hidrostática do fluido intersticial). A variação da pressão oncótica ($\Delta\pi$) através da parede capilar é a diferença entre a pressão oncótica intravascular (determinada pelas proteínas plasmáticas) e a pressão oncótica extravascular (determinada pelas proteínas intersticiais e proteoglicanas). Em resumo, uma pressão hidrostática positiva indica um movimento de fluido para fora do capilar, enquanto uma pressão hidrostática negativa atrai o fluido para dentro do capilar.

→ **Mecanismos de controle:**

1º Tônus miogênico

O tônus miogênico é um mecanismo local importante para controlar o músculo liso dos vasos sanguíneos. Ele desempenha um papel primordial na manutenção do tônus vascular basal e na regulação do fluxo sanguíneo, afetando a pressão hidrostática capilar. Esse mecanismo é ativado quando o fluxo sanguíneo para uma área aumenta devido ao aumento da pressão arterial, resultando na distensão da parede vascular. As células do músculo liso vascular possuem canais catiônicos sensíveis ao estiramento em suas membranas.

A distensão da parede vascular provoca a abertura desses canais, permitindo a entrada de cálcio e sódio nas células musculares lisas. Isso despolariza as células, levando à abertura de canais de cálcio sensíveis à voltagem e à contração do músculo liso vascular. Além disso, ocorre liberação de cálcio armazenado no retículo sarcoplasmático, através da ativação de canais de cálcio sensíveis ao cálcio e da fosfolipase C (PLC), resultando em mais cálcio sendo liberado do retículo sarcoplasmático.

Em resposta ao aumento da pressão intravascular, que levaria a um aumento do fluxo sanguíneo, ocorre uma redução no calibre vascular como resposta reflexa, o que aumenta a resistência vascular local e diminui o fluxo sanguíneo, mantendo a pressão hidrostática capilar. Esses ajustes são feitos para manter um fluxo sanguíneo constante. O oposto ocorre quando a pressão arterial cai, resultando na redução da abertura dos canais sensíveis ao estiramento e na abertura dos canais de potássio, levando à hiperpolarização das células musculares lisas. Isso resulta em vasodilatação e redução da resistência vascular para o tecido em questão, aumentando o fluxo sanguíneo em resposta à queda da pressão.

2º Controle metabólico do fluxo de sangue

A hipótese metabólica sugere que o suprimento de oxigênio a um tecido deve acompanhar o seu consumo. Durante o exercício físico, o tecido em atividade produz fatores vasodilatadores que atuam nas arteríolas, aumentando o fluxo sanguíneo. Esses fatores incluem a adenosina, o oxigênio, o dióxido de carbono, o íon hidrogênio (H⁺), o pH, as mudanças na osmolaridade e o íon potássio (K⁺). A adenosina é produzida pelas células musculares e se liga a receptores nas arteríolas, ativando processos que levam à vasodilatação. As pressões parciais de O₂ e CO₂ também afetam o tônus muscular. Em situações de aumento do consumo de O₂ e produção de CO₂, ocorre acidificação intersticial, levando à vasodilatação. Isso remove o CO₂ e reduz a pressão parcial de O₂, o que estimula a produção de adenosina e a abertura de canais de potássio sensíveis ao ATP, promovendo o relaxamento muscular. Em condições opostas, com aumento da pressão de O₂ e redução de CO₂, ocorre alcalinização e vasoconstrição. Esses mecanismos ajustam o fluxo sanguíneo de acordo com as demandas metabólicas do tecido em atividade.

Durante a estimulação elétrica, o músculo estriado libera íons potássio (K⁺), resultando em um desequilíbrio iônico transitório. Isso ativa a enzima Na⁺-K⁺-ATPase nas células musculares lisas das arteríolas, gerando uma corrente hiperpolarizante que reduz a abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem. Isso leva à vasodilatação, diminuindo as concentrações de cálcio intracelular. Em situações metabólicas ativas, fatores metabólicos locais induzem vasodilatação, aumentando o fluxo sanguíneo para os tecidos. Existem dois tipos de aumento do fluxo sanguíneo: hiperemia ativa, relacionada à atividade metabólica, e hiperemia reativa, que ocorre após a remoção de uma obstrução arterial. A hiperemia reativa é uma resposta compensatória para restaurar o fluxo sanguíneo adequado após um período de redução.

3º Endotélio Vascular

As células endoteliais, músculo liso vascular, adventícia e tecido adiposo perivascular liberam fatores que regulam o tônus vascular. O endotélio vascular desempenha um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo, produzindo substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI₂) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), e substâncias vasoconstritoras, como a endotelina (ET) e prostaglandinas. O óxido nítrico é o principal fator vasodilatador, liberado em resposta a estímulos físicos e químicos. A liberação do óxido nítrico é mediada pela enzima sintase do óxido nítrico (NOS), que quebra a L-arginina para produzir óxido nítrico. Essa regulação do tônus vascular pelo endotélio é essencial para o controle do fluxo sanguíneo e tem impacto na motricidade vascular, permeabilidade capilar, coagulação sanguínea e crescimento vascular.

O óxido nítrico (NO), produzido pelas células endoteliais, atua no músculo liso vascular por meio da ativação da guanilato ciclase solúvel (GCs) e da produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Isso leva à redução do cálcio intracelular, diminuição da abertura dos canais de cálcio, hiperpolarização das células musculares lisas e vasodilatação. A prostaciclina (PGI₂) também é liberada pelo endotélio e age através da ativação da adenilato ciclase (AC), resultando no aumento do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e causando relaxamento vascular. O fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) é outro vasodilatador produzido pelo endotélio, cuja origem exata ainda é desconhecida. Ele induz a hiperpolarização das células musculares lisas vasculares, promovendo a abertura de canais de potássio e ativando a Na⁺-K⁺-ATPase. Esses mecanismos vasodilatadores têm um papel importante na regulação do tônus vascular e no controle do fluxo sanguíneo. Em suma, os três fatores vasculares mencionados anteriormente causam vasodilatação, o que causa diminuição da resistência vascular e aumento da disponibilidade de oxigênio e nutrientes para os tecidos.

As células endoteliais liberam a endotelina (ET), um fator vasoconstritor muito forte. A ET é um peptídeo produzido em resposta a diferentes estímulos, como tensão de cisalhamento, hipóxia, angiotensina II e espécies reativas de oxigênio. Ela é produzida a partir da pré-pró-endotelina e clivada em pró-endotelina, que é convertida em endotelina

ativa pela enzima conversora de endotelina (ECE). A endotelina pode ter efeitos vasoconstritores ou vasodilatadores, dependendo da localização dos seus receptores. Através dos receptores ETA e ETB, a endotelina causa contração, síntese de espécies reativas de oxigênio e proliferação celular no músculo liso vascular. No entanto, quando os receptores estão nas células endoteliais, eles promovem a produção de óxido nítrico e prostaciclina, que levam à vasodilatação. O equilíbrio entre as ações da endotelina nos receptores endoteliais e musculatura lisa vascular determina a intensidade do efeito constritor da endotelina.

A angiotensina II é um peptídeo vasoconstritor que atua no sistema renina-angiotensina. Ela é produzida a partir do angiotensinogênio pelas células endoteliais e exerce suas ações através de receptores específicos. Através do receptor AT1, localizado no músculo liso vascular, a angiotensina II induz contração, síntese de espécies reativas de oxigênio (EROs) e proliferação celular. Já o receptor AT2 tem efeitos antiproliferativos e de vasodilatação, mediados pela produção de óxido nítrico e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Além disso, a angiotensina II também estimula a síntese de endotelina e libera norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. A enzima conversora de angiotensina (ECA) atua na conversão da angiotensina I em angiotensina II e também cliva a bradicinina, um vasodilatador endógeno. A angiotensina II também ativa a enzima NADPH oxidase, resultando na produção de ânion superóxido (O_2^-) que reduz a disponibilidade de óxido nítrico, contribuindo para a vasoconstrição. Em resumo, a angiotensina II exerce seu efeito contrátil através de diferentes mecanismos, incluindo ação direta no músculo, liberação de vasoconstritores e diminuição da disponibilidade de vasodilatadores.

Outros fatores locais que atuam de forma parácrina, como histamina, serotonina e bradicinina, são liberados sem depender da síntese e liberação vascular. A bradicinina, produzida pela quebra do cininogênio pela caliceína, tem ação potente e breve. Ela induz dilatação arteriolar e venoconstrição, aumentando a permeabilidade vascular. A bradicinina ativa receptores de bradicinina nas células endoteliais, estimulando a liberação de óxido nítrico e promovendo vasodilatação. Esse fator desempenha um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo para glândulas exócrinas e para o coração.

→ **Mecanismos neurais e hormonais que alteram o tônus vascular**

O sistema neurovegetativo exerce controle sobre os vasos sanguíneos através da inervação simpática, noradrenérgica e adrenérgica. Essa inervação está localizada na camada externa dos vasos e pode alcançar as camadas musculares lisas em vasos de resistência. Os neuro-hormônios agem em receptores específicos (α -adrenérgico e β -adrenérgico) nas membranas do músculo liso vascular e células endoteliais. A norepinefrina ativa principalmente os receptores α -adrenérgico, enquanto a epinefrina é mais potente na ativação dos receptores β_2 -adrenérgico. A ação desses neuro-hormônios nos receptores α -adrenérgico leva à contração do músculo liso, enquanto sua ação nos

receptores β -adrenérgico resulta em vasodilatação, tanto diretamente no músculo quanto através da liberação de óxido nítrico pelo endotélio. A resposta final depende da densidade de receptores α -adrenérgico e β -adrenérgico presentes em cada tecido, como visto durante o exercício físico, onde ocorre vasoconstrição em algumas áreas e vasodilatação em outras devido à ativação do sistema nervoso simpático.

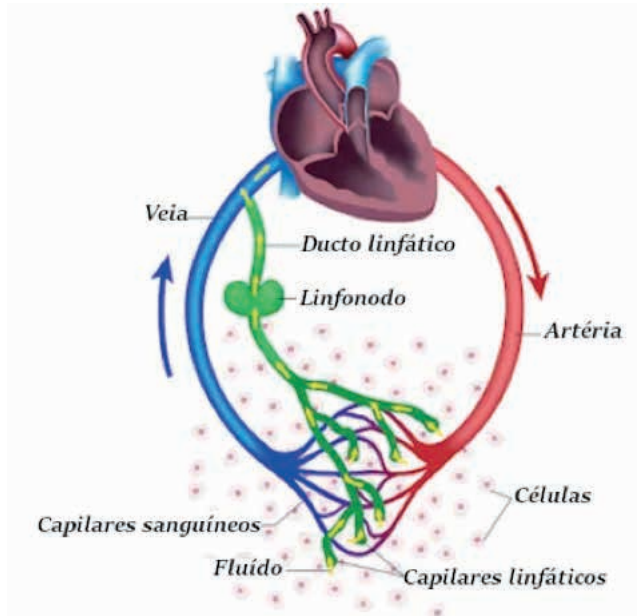
A inervação não adrenérgica, não colinérgica (NANC) no músculo liso vascular é mediada por neurotransmissores como a substância P, o VIP, o CGRP e o ATP. Os nervos vasodilatadores NANC foram descobertos inicialmente nas artérias cerebrais de cães e mais tarde associados ao óxido nítrico como neurotransmissor. Os neurônios do músculo liso vascular apresentam imunorreatividade para a produção de óxido nítrico, norepinefrina/tirosina hidroxilase e colinesterase/acetiltransferase. Os nervos nitrérgicos têm maior relevância funcional nos vasos sanguíneos do que a inervação colinérgica, visto que eles modulam as ações adrenérgicas e nitrérgicas nas terminações pré-sinápticas, inibindo a liberação de norepinefrina e óxido nítrico através da ação da acetilcolina nos receptores M2. O óxido nítrico liberado pelos terminais nitrérgicos causa vasodilatação no músculo liso vascular. Em resumo, a estimulação dos terminais nervosos que inervam os vasos sanguíneos resulta em um equilíbrio entre a liberação de vasoconstritores, como a norepinefrina, e vasodilatadores, como o óxido nítrico.

A regulação humoral do fluxo sanguíneo é outro nível de controle para um determinado território. A epinefrina, angiotensina II, vasopressina e fator natriurético atrial são alguns dos hormônios que desempenham esse papel. A angiotensina II é produzida a partir da renina liberada pelas células justaglomerulares renais, induzindo vasoconstrição, proliferação celular e liberação de norepinefrina, contribuindo para o aumento da resistência vascular. Além disso, o grupo das angiotensinas biologicamente ativas inclui outras substâncias com efeitos variados no sistema circulatório. A angiotensina II é considerada o hormônio mais importante dessa família e desempenha um papel crucial na manutenção do tônus vascular basal e na regulação circulatória durante situações de perda de volume plasmático e/ou sanguíneo.

VASOS LINFÁTICOS

Os vasos linfáticos constituem uma circulação auxiliar à circulação sanguínea. Esses vasos são responsáveis pelo transporte da **linfa** na maior parte do corpo. Os vasos linfáticos tem por finalidade retirar o excesso de líquido dos tecidos, seguindo um fluxo unidirecional (Fig.31).

Figura 31: Sistema linfático



Fonte: SANTOS, V. S. 2024

Os menores vasos linfáticos são denominados capilares linfáticos, esses são muito numerosos em tecidos conjuntivos frouxos, mucosas e epitélio da pele. Os capilares linfáticos têm origem em tubos de extremidade cega nos leitos microcapilares, ou seja, na união entre os capilares arteriais e venosos. Os capilares linfáticos convergem em vasos coletores cada vez maiores, **vasos linfáticos**. Ao final os vasos linfáticos formam dois troncos linfáticos principais que deságuam nas veias de grande calibre situadas na base do pescoço - junção das veias jugular interna e subclávia.

Características dos Vasos Linfáticos

Os vasos linfáticos são mais permeáveis que os vasos sanguíneos, o que os torna **mais eficientes em retirar o excesso de líquidos dos tecidos**. Além disso, são vasos especializados na captação de **moléculas inflamatórias, lipídios dietéticos e células imunes**.

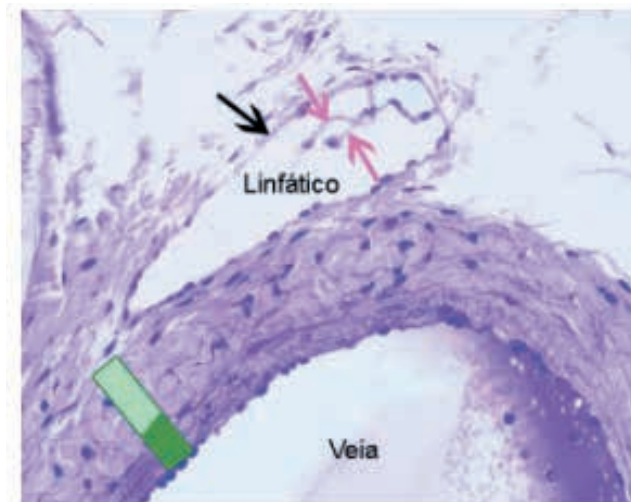
Os vasos linfáticos também são úteis para o transporte de proteínas e lipídios que são grandes demais para atravessar as fenestrações dos capilares absorptivos do intestino delgado (Fig.32).

Histologicamente, os vasos linfáticos assemelham-se às veias, visto que apresentam as 3 túnicas e válvulas voltadas para seu lúmen. A túnica íntima é composta pelo endotélio e por uma delgada camada subendotelial de tecido conjuntivo. A túnica média apresenta

células musculares lisas dispostas concentricamente e separadas por fibras colágenas. Por fim, a túnica adventícia é composta de tecido conjuntivo frouxo com a presença de fibras colágenas e elásticas. Eles apresentam também um maior número de valvas no seu interior.

Os capilares linfáticos são constituídos por uma única camada de células endoteliais com uma incompleta lâmina basal.

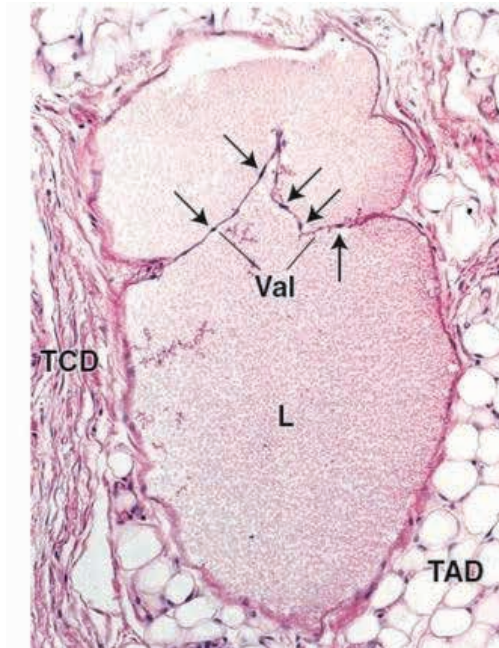
Figura 32: Vaso linfático em evidência



Fonte: INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - USP. Sistema Circulatório, 2024.

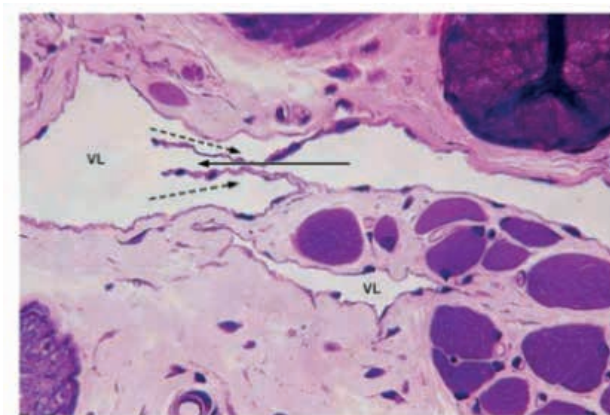
Conforme os vasos linfáticos aumentam seu calibre, sua espessura também aumenta, se assemelhando cada vez mais com as veias. A estrutura dos grandes ductos linfáticos apresenta uma túnica média reforçada com músculo liso que se dispõe em direções longitudinais e circulares. Assim como as artérias e veias, os grandes ductos linfáticos também apresentam vasa vasorum e uma rica rede neural (Fig. 33 e 34).

Figura 33: Válvula de vaso linfático



Fonte: PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

Figura 34: Vasos linfáticos



Legenda: Dois vasos linfáticos (VL) pequenos. O vaso no topo está cortado longitudinalmente e mostra uma válvula, a estrutura responsável pelo fluxo unidirecional da linfa. A seta contínua mostra a direção do fluxo da linfa, e as setas tracejadas mostram como as válvulas evitam refluxo de linfa (Pararosanilina-azul de toluidina. Médio aumento).

Fonte: Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Histologia básica. 10.ed.

BIOQUÍMICA

CICLO DE KREBS, CADEIA RESPIRATÓRIA E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

Introdução

O processo da Glicólise, isto é, a conversão do carboidrato glicose em piruvato, NADH e ATP é uma importantíssima fonte de energia para as células humanas, bem como a maioria dos seres vivos, incluindo seres unicelulares ou procariotas. Entretanto, para suprir as gigantescas demandas energéticas de organismos multicelulares (como o ser humano), apenas a energia gerada por esse processo não seria suficiente. Logo, as células eucariontes desenvolveram uma organela: a **mitocôndria**, capaz de realizar diversos processos metabólicos, dentre eles, os abordados neste capítulo: o **Ciclo de Krebs, a Cadeia Respiratória e a Fosforilação Oxidativa**. Esses processos requerem grandes quantidades de **oxigênio**, portanto, só são possíveis em condições aeróbias.

O **Piruvato** (molécula com três carbonos), principal fruto da glicólise, pode ser destinado a três processos metabólicos distintos, a depender do organismo e das condições aeróbias locais: pode ser **enviado ao ciclo de Krebs, destinado à fermentação alcoólica** (em organismos específicos, como nas leveduras) ou **destinado à fermentação láctica** (sequência de reações realizadas em condições **anaeróbias** onde o piruvato é convertido a ácido láctico, que pode ser posteriormente destinado à **gliconeogênese**, no fígado, podendo ser novamente convertido a glicose). Será analisado, agora, o que ocorre quando o piruvato é enviado ao ciclo de Krebs, assim como os benefícios energéticos dessa via em detrimento das vias anaeróbias de fermentação.

O Ciclo de Krebs, Ciclo do Ácido Cítrico, ou Ciclo do Ácido Tricarboxílico (TCA) é, basicamente, um **conjunto cíclico de reações químicas** que ocorrem na **matriz** (interior) das **mitocôndrias** (relembre que a glicólise ocorre majoritariamente no citoplasma celular), pois as enzimas necessárias para esse processo estão lá localizadas (e os processos subsequentes também ocorrem nesse local). Esse conjunto de reações tem como objetivo básico transformar o **Acetil-CoA** em **duas moléculas de CO₂**. Entretanto, nesse processo, ocorre a liberação de **elétrons**, que são capturados por **moléculasceptoras de elétrons** (NAD⁺ e FADH₂), gerando NADH e FADH₂, substâncias **reduzidas** (que possuem a capacidade de **doar elétrons** para os processos metabólicos subsequentes). Além disso, várias **substâncias intermediárias** são geradas durante o ciclo, que podem ser utilizadas na biossíntese de diversas substâncias, como aminoácidos, ácidos graxos e nucleotídeos. Por fim, várias etapas do ciclo são reguladas, a fim de manter a homeostase energética corporal, por processos que serão vistos adiante. De uma maneira simplificada, as reações do ciclo de Krebs podem ser descritas da seguinte maneira:

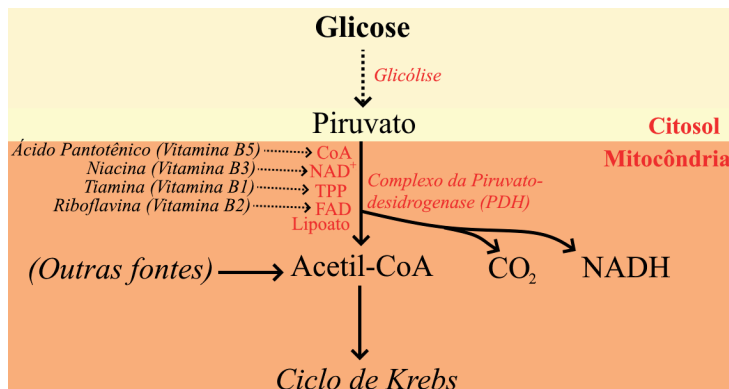
Conversão do Piruvato a Acetil-CoA

Antes de iniciar o ciclo, é necessário converter o **Piruvato** obtido na glicólise em **Acetil-CoA**. Essa reação ocorre já no interior da mitocôndria e é catalisada por um **complexo enzimático** denominado **Complexo da Piruvato-Desidrogenase**. Esse complexo é relativamente complexo, sendo formado por **três subunidades enzimáticas** e requerendo a ação de **cinco coenzimas**, sendo 4 delas vitaminas importantes que devem ser ingeridas regularmente:

1. Coenzima A (CoA): É uma substância derivada do ácido pantotênico, ou **vitamina B₅**. Essa coenzima é responsável por tornar certas substâncias mais reativas, “ativando-as”. Uma dessas substâncias é o acetato, que, ao se ligar com a coenzima, forma o **acetil-CoA**.
2. NAD⁺: Substância transportadora de elétrons derivada da **niacina** (Vitamina B₃).
3. TPP: Pirofosfato de Tiamina, coenzima que possibilita a ação da piruvato-desidrogenase. Derivada da **tiamina** (Vitamina B₁).
4. FAD: Transportador de elétrons derivado da **riboflavina** (Vitamina B₂)
5. Lipoato: Atua como transportador de elétrons e de grupos acil.

Com a ação do complexo da piruvato-desidrogenase (PDH) e de suas coenzimas, o piruvato que adentrou na mitocôndria é convertido a **acetil-CoA**, uma substância com dois carbonos ligada à coenzima A. Como o piruvato possui três carbonos, um deles é eliminado na forma de CO₂. Além disso, há a formação de **1 NADH**, cuja importância energética será analisada posteriormente. O acetil-CoA pode, então, passar ao Ciclo do Ácido Cítrico.

Figura 35: Esquema da entrada do piruvato no ciclo de Krebs



Legenda: Produção mitocondrial de Acetil-CoA a partir do piruvato oriundo da glicólise, demonstrando a necessidade de vitaminas do complexo B para o metabolismo energético. Em condições anaeróbicas, o piruvato é desviado para a via da fermentação láctica. As substâncias em vermelho não itálico são as substâncias essenciais para a ação da PDH. CoA: Coenzima A; NAD⁺: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo oxidado; TPP: Tiamina Pirofosfato; FAD: Flavina Adenina Dinucleotídeo.

Fonte: Elaboração própria.

Ciclo de Krebs

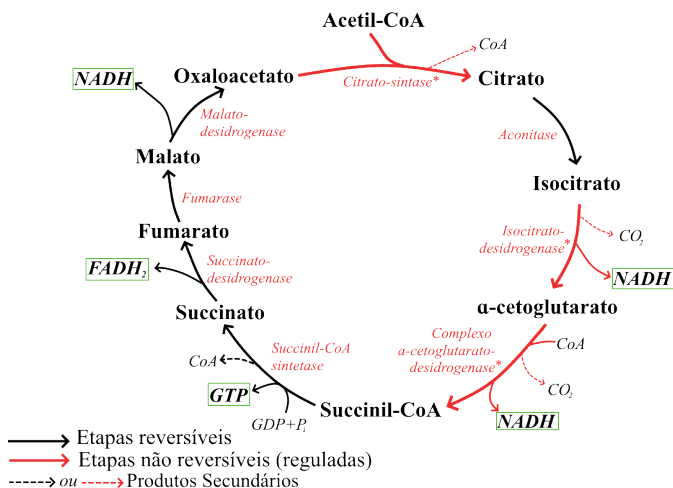
O Acetil-CoA que será injetado no ciclo do ácido cítrico pode vir de outras vias metabólicas celulares, não sendo exclusiva da Glicólise. O catabolismo de ácidos graxos e de alguns aminoácidos também pode levar à produção dessa substância. Independente de sua origem, o acetil-CoA adentra no ciclo da seguinte forma (em negrito, as etapas do ciclo que são irreversíveis e reguladas, em itálico, as enzimas e, sublinhado, as substâncias energéticas):

1. **O acetil-CoA é combinado com o Oxaloacetato** (que advém da conclusão do ciclo) **pela enzima *citrato-sintase*, gerando Citrato**. A coenzima A é liberada e pode ser reutilizada na produção de mais acetil-CoA.
2. O citrato é convertido em Isocitrato através de duas reações catalisadas pela enzima *aconitase*.
3. **O Isocitrato é convertido em α -cetoglutarato pela enzima *isocitrato-desidrogenase***. Nesse processo, ocorre a **liberação de 1 CO₂ e 1 NADH**.
4. **O α -cetoglutarato é convertido em Succinil-CoA pelo *complexo da α -cetoglutarato desidrogenase***. Nessa etapa, há adição da Coenzima A e **produção de 1 CO₂ e 1 NADH**. O complexo acima citado depende da coenzima TPP, produzida a partir da vitamina B₁.
5. O Succinil-CoA é convertido em Succinato pela *succinil-CoA-sintetase*, liberando a Coenzima A e **produzindo 1 GTP (ou ATP)**.
6. O Succinato é convertido a Fumarato pela *succinato-desidrogenase*, liberando **1 FADH₂**.
7. O Fumarato é, então, convertido a Malato pela *fumarase*.
8. Por fim, o Malato é convertido a Oxaloacetato pela *malato-desidrogenase*. Essa reação libera **1 NADH**. O oxaloacetato, então, pode retornar ao início do ciclo e ser combinado com uma nova molécula de Acetil-CoA.

Equação simplificada:

Oxaloacetato + Acetil-CoA \rightarrow Oxaloacetato + 2 CO₂ + 3 NADH + FADH₂ + GTP (ATP)

Figura 36: Representação do ciclo de Krebs



Legenda: Ciclo de Krebs, do Ácido Cítrico ou do Ácido Tricarboxílico. As enzimas estão em vermelho itálico, e as moléculas geradoras de energia que resultam do ciclo estão circuladas em verde. *Enzima regulada.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 639.

Necessidade do Ciclo de Krebs: Em uma primeira análise, pode-se parecer dispendioso realizar um longo processo de oito reações químicas para realizar a transformação do Acetil-CoA em duas moléculas de CO₂. Entretanto, esse processo é necessário para garantir uma maior eficiência na extração de energia de uma molécula de glicose, já que apenas a glicólise e a fermentação não produziriam quantidades suficientes de energia para suprir as demandas metabólicas. Além disso, as substâncias intermediárias do ciclo (citrato, isocitrato, α-cetoglutarato, succinil-CoA, succinato, fumarato, malato e oxaloacetato) são essenciais para a biossíntese de diversas substâncias pelo corpo, incluindo diversos aminoácidos e o grupo heme da hemoglobina. Abaixo, o ganho energético total do ciclo de Krebs de uma molécula de glicose é apresentado, considerando-se as etapas subsequentes da respiração celular, que extraem a energia das moléculas de NADH e FADH₂ produzidas (cadeia respiratória e fosforilação oxidativa, que serão vistas adiante):

Tabela 1: Produção de ATP pela degradação completa de uma molécula de glicose pela célula, em condições aeróbicas.

Processo	Total líquido de ATP produzidos
Glicólise (1 Glicose → 2 Piruvato): Gasto de 2 ATP, produção de 2 NADH* e produção de 4 ATP.	5 ou 7 ATP**
2 Conversões de piruvato em acetil-CoA (2 Piruvato → 2 Acetil-CoA): Produção de 2 NADH.	5 ATP
2 Ciclos de Krebs: Produção de 6 NADH, 2 FADH ₂ *, e 2 GTP (ou 2 ATP)***	20 ATP
TOTAL	30 ou 32 ATP

*Considerando que 1 NADH = 2,5 ATP e 1 FADH₂ = 1,5 ATP, após o fim da respiração celular.

**Depende do mecanismo utilizado para o transporte de NADH do citosol para a mitocôndria. Um dos mecanismos provoca a conversão de NADH para FADH₂, resultando em uma perda líquida de 2 ATP.

***Tanto GTP quanto ATP podem ser produzidos, a depender da disponibilidade local de ADP ou GDP.

Fonte: Adaptado de NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014, pp.649 e 760.

Regulação do Ciclo de Krebs: Como todos os processos metabólicos, o Ciclo de Krebs deve ser regulado, a fim de aumentar ou reduzir a produção de energia ou dos intermediários, a fim de corresponder às variáveis demandas energéticas do organismo. Essa regulação é feita principalmente através de mecanismos **alostéricos**, com certas substâncias interagindo com sítios regulatórios nas enzimas, aumentando ou diminuindo a atividade das mesmas. Além disso, a regulação covalente também é possível, através da fosforilação ou desfosforilação de enzimas, principalmente da piruvato-desidrogenase. De um modo geral, as enzimas do ciclo são inibidas quando grandes quantidades de ATP, NADH ou de seus produtos estão disponíveis (indicando alta disponibilidade energética e/ou baixa demanda), e ativadas quando há grande presença de ADP, NAD⁺ e substratos enzimáticos (indicando baixa disponibilidade energética e/ou alta demanda). As principais enzimas reguladas, suas reações catalisadas e seus reguladores alostéricos positivos e negativos estão listados abaixo:

Tabela 2: Regulação das enzimas envolvidas no Ciclo de Krebs

Enzima (Reação catalisada simplificada)	Reguladores positivos (aumentam atividade)	Reguladores negativos (reduzem atividade)
<i>Complexo da PDH*</i> (Piruvato Acetil-CoA)	ADP**, AMP, CoA, NAD ⁺ , Ca ^{+2***}	ATP**, Acetil-CoA, NADH, Ácidos Graxos
<i>Citrato-sintase</i> (Acetil-CoA + Oxaloacetato Citrato)	ADP**	ATP**, NADH, Citrato, Succinil-CoA
<i>Isocitrato-desidrogenase</i> (Isocitrato α-cetoglutarato + NADH)	ADP**, Ca ^{+2***}	ATP**
<i>Complexo da α-cetoglutarato desidrogenase</i> (α-cetoglutarato Succinil-CoA + NADH)	Ca ^{+2***}	Succinil-CoA, NADH

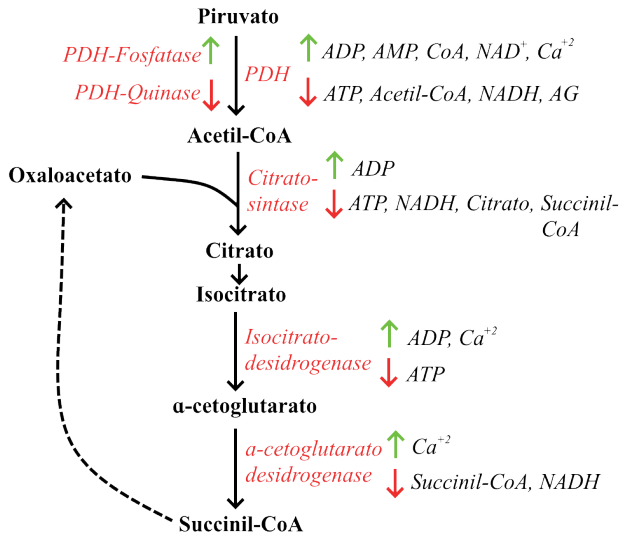
*O complexo da PDH também é regulado covalentemente. O ATP, quando em altas concentrações (indicando alta disponibilidade energética), ativa a enzima PDH-quinase, que fosforila uma das subunidades da PDH, **inativando-a**. Se a concentração de ATP baixar, a PDH-quinase perde força e sua ação é suplantada pela PDH-fosfatase, que desfosforila a PDH, **ativando-a**.

A regulação pelo ATP e ADP é feita através do **quociente de massas $\frac{[ATP]}{[ADP]}$. Quando esse quociente for elevado (indicando alta [ATP]), as enzimas são inibidas. Caso contrário, as enzimas são ativadas. O quociente $\frac{[NADH]}{[NAD^+]}$ segue a mesma lógica.

***A concentração de Ca⁺² está elevada em diversos processos celulares que demandam energia, como a contração muscular. Por isso, esse íon é regulador alostérico positivo das enzimas supracitadas.

Fonte: Adaptado de NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014, p.654.

Figura 37: Esquema da regulação do ciclo de Krebs



Legenda: Mecanismos de regulação da síntese de acetil-CoA e das enzimas reguladas do ciclo de Krebs. AG: Ácidos Graxos.

Fonte: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. p. 654.

Cadeia Transportadora de Elétrons e Fosforilação Oxidativa

Após a realização do ciclo de Krebs, grandes quantidades de NADH e FADH₂ são produzidas no interior das mitocôndrias. Para que essas moléculas (carreadoras de elétrons reduzidos, ou seja, carregando elétrons) gerem ATP, elas precisam participar da **cadeia respiratória**, ou cadeia transportadora de elétrons. Primeiramente, lembre que a mitocôndria apresenta duas **membranas**: uma externa, permeável, e uma interna, impermeável a H⁺ e outros íons. Dessa forma, são criados dois espaços: a **matriz mitocondrial**, no interior da membrana interna, e o **espaço intermembrana**, entre as duas membranas. A grande maioria das reações mitocondriais ocorre na matriz mitocondrial, devido à riqueza de enzimas presentes nesta região.

Existem, transfixados na membrana **interna**, **quatro complexos enzimáticos** (I,II,III,IV) que ficam intimamente ligados uns aos outros:

Tabela 3: Complexos enzimáticos da cadeia respiratória

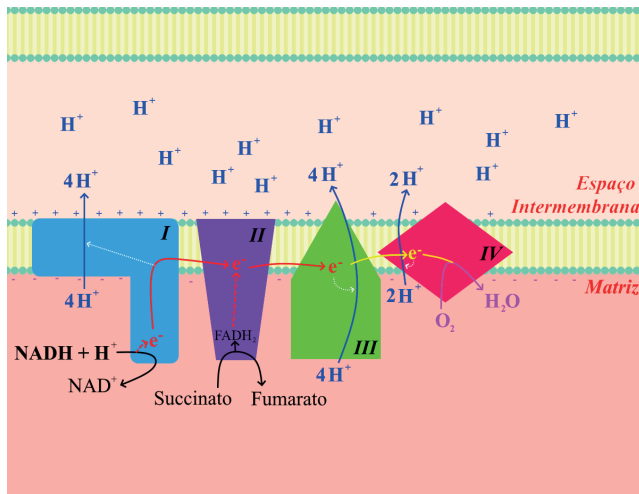
Com- plexo	Nome
I	<i>NADH-desidrogenase</i>
II	<i>Succinato-desidrogenase*</i>
III	<i>Ubiquinona:citocromo c-oxidorreductase</i>
IV	<i>Citocromo-oxidase</i>

* Essa enzima também participa do ciclo de Krebs, transformando succinato a fumarato e produzindo $FADH_2$.

Adaptado de: Adaptado de NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014, p.738.

De forma simplificada, o funcionamento da cadeia pode ser descrito da seguinte maneira: os complexos estão dispostos em ordem **crecente de eletronegatividade**, logo, elétrons são atraídos do complexo I para o II, do II para o III e do III para o IV. O NADH que se localiza na matriz mitocondrial deposita seus elétrons no complexo I. Já o FADH, que é produzido pelo complexo II durante o ciclo de Krebs, deposita seus elétrons nesse complexo, mais tardiamente na cadeia. Os elétrons são transferidos de uma cadeia para a outra, até chegarem na cadeia IV, onde se localiza o **ceptor final de elétrons, o Oxigênio**. O oxigênio é reduzido e transformado em água (sendo consumido), e a cadeia se conclui. Conforme os elétrons vão sendo transferidos de um complexo para o outro, esses utilizam da força elétrica dessa transferência para **bombear íons hidrogênio da matriz mitocondrial para o espaço intermembrana**, criando, assim, um **gradiente de concentração** desse íon através da membrana interna (mais concentrado do lado de fora dessa membrana), além de criar um **gradiente elétrico** (com mais cargas positivas do lado externo da membrana interna). Como o FADH deposita seus elétrons no complexo II, ele não apresenta tanto poder de bombear íons H^+ como o NADH, explicando o menor rendimento energético desse transportador. Com esses gradientes estabelecidos, é possível passar à última etapa da síntese de ATP: a **síntese de ATP**.

Figura 38: Representação da cadeia transportadora de elétrons



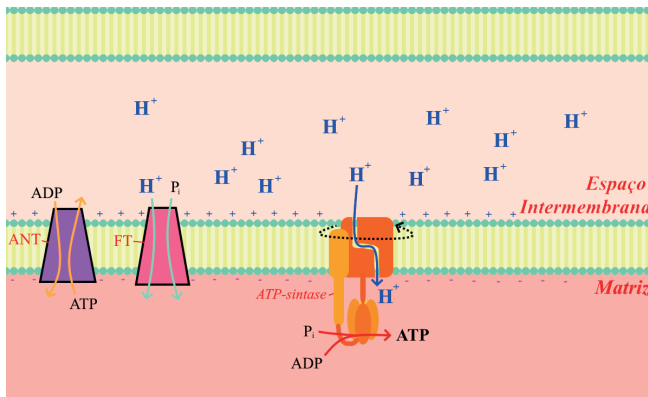
Legenda: Cadeia transportadora de elétrons. Os complexos enzimáticos representados ilustrativamente estão em ordem crescente de eletronegatividade, o que gera o fluxo de elétrons em direção ao complexo IV (setas vermelhas e amarelas cheias), onde se encontram e são associados ao oxigênio, formando água (seta roxa). Esses elétrons são depositados no complexo I (pelo NADH) e no II (pelo FADH₂) (setas vermelhas tracejadas). Por fim, os complexos I, III e IV utilizam do fluxo dos elétrons para bombear íons hidrogênio para o espaço intermembrana da mitocôndria (setas brancas tracejadas e azuis). O Complexo II também participa de uma das reações do ciclo de Krebs. Várias reações são omitidas e/ou simplificadas nessa representação.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 748

Síntese de ATP

A síntese de ATP é realizada pela enzima **ATP-sintase**. Essa enzima está localizada na **membrana interna**, e possui duas porções: uma **transmembrana**, que age como um canal de íons, e um **domínio catalítico**, onde ocorre a síntese de ATP propriamente dita, localizado na matriz. A porção transmembrana age como um canal de prótons, permitindo que íons **H⁺** passem do espaço intermembrana para a matriz mitocondrial, a favor do gradiente de concentração e elétrico (o excesso de cargas positivas no espaço intermembrana repele os íons hidrogênio) criado pelos complexos enzimáticos da cadeia respiratória. Enquanto os íons passam pelo canal, a **força próton-motriz** faz com que a porção catalítica da enzima gire. Esse movimento, juntamente com a ação enzimática, une uma molécula de fosfato inorgânico (P_i) a uma de ADP, **sintetizando ATP**. O ATP é, então, liberado no interior da matriz mitocondrial. Está concluída a respiração celular. O ATP sai da matriz mitocondrial através de um transportador antiporte ATP/ADP (retira ATP da matriz mitocondrial e insere ADP), enquanto o fosfato entra na matriz através de um transportador simporte P_i/H⁺ (insere, simultaneamente, P_i e H⁺ na matriz).

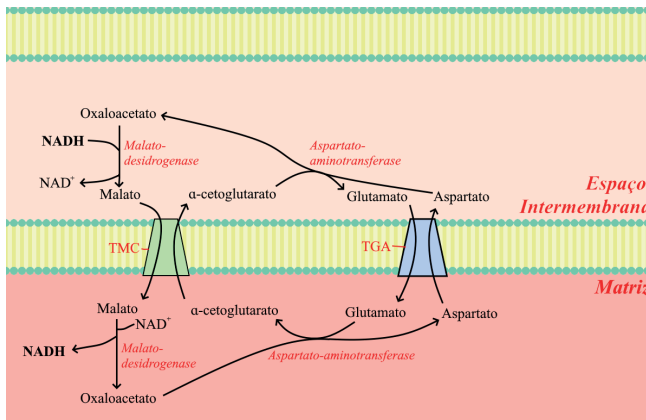
Figura 39: Representação da síntese de ATP



Legenda: O fluxo de H pela porção transmembrana da enzima provoca rotação, que, por sua vez, provoca a fosforilação do ADP. ANT: Adenosina-nucleotídeo-translocase; FT: Fosfato-translocase. Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 757

É importante destacar que, nos processos citados acima, o ciclo de Krebs e Glicólise não são as únicas fontes de NADH ou elétrons para a cadeia. Processos como o catabolismo de lipídios também podem gerar elétrons ou transportadores reduzidos. Porém, se esses processos ocorrerem no citoplasma (como a glicólise), o NADH deve ser transportado para a matriz mitocondrial, já que a membrana interna da mitocôndria não é permeável a essa substância. Para tal, são usados diversos sistemas de **lançadeiras**, que são mecanismos complexos envolvendo vários transportadores e enzimas que possibilitam esse transporte. Um desses sistemas, usado no fígado, coração e rim, é a **lançadeira do malato-aspartato** (figura). Já o músculo esquelético e cérebro usam de outro sistema: a **lançadeira do glicerol-3-fosfato**, que converte o NADH citosólico em FADH_2 matricial, reduzindo o ganho energético do mesmo.

Figura 40: Representação da lançadeira do Malato-Aspartato



Legenda: A membrana externa da mitocôndria é permeável a íons e pequenas moléculas. Esse sistema é necessário, já que não há transportadores de NADH na membrana mitocondrial.

TMC: Transportador de Malato- α -cetoglutarato; TGA: Transportador de Glutamato-Aspartato.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 758

Regulação da cadeia transportadora e fosforilação oxidativa: A regulação dos processos supracitados deve ser minuciosa a fim de garantir o suprimento constante de ATP, mas evitar excessos ou o consumo excessivo de O_2 . Para tal, mecanismos alostéricos são utilizados a fim de aumentar ou reduzir a atividade das enzimas envolvidas nos processos metabólicos da respiração celular. De forma geral, essa regulação é feita pelo já conhecido **coeficiente de ação de massas** $[ATP]/[ADP]$, de forma que altas concentrações de ATP inibem a ação das enzimas, enquanto que altas concentrações de ADP aumentam a atividade das mesmas. Geralmente, a concentração de ATP é sempre bem maior que a de ADP, já que é importante que quantidades amplas de energia estejam sempre disponíveis para o funcionamento celular. Além disso, é importante ressaltar que a regulação dos outros processos metabólicos energéticos (glicólise e ciclo de Krebs, por exemplo) também afeta indiretamente a atividade da fosforilação oxidativa.

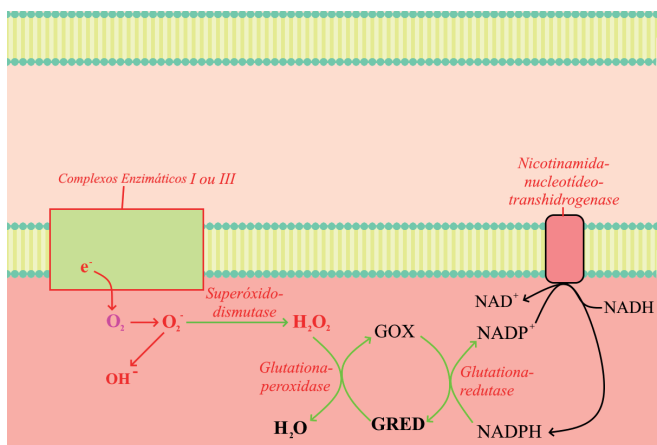
Desacoplamento da cadeia

O desacoplamento da cadeia respiratória é, basicamente, a introdução de alguma proteína ou substância que permita a passagem direta de íons H^+ do espaço intermembrana para a matriz mitocondrial, o que não gera ATP e dissipa a energia na forma de calor. No organismo saudável, as **termogeninas**, que são proteínas presentes em alguns locais do tecido adiposo, fazem esse papel, sendo importantes para a regulação da temperatura corporal. Algumas substâncias exógenas (como certas toxinas) podem, além de desacoplar a cadeia, inibir a ação da ATP-sintase ou dos complexos enzimáticos, provocando rápida perda de energia e, possivelmente, a morte. Substâncias como o cianeto, monóxido de carbono, DNP e a antimicina possuem esses efeitos.

EROs e Hipóxia

Durante a cadeia transportadora de elétrons, pode-se ocorrer, naturalmente, a formação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que são substâncias fortemente reativas formadas quando há algum desbalanço na captação e transporte de elétrons e hidrogênio, onde é possível ocorrer a formação do íon **superóxido** (O_2^-), que pode, ainda, ser convertido a íons **hidroxila** (OH^-), altamente reativos. Esses íons, se não controlados, podem atacar diversas proteínas e enzimas, prejudicando o funcionamento das mesmas ou danificando tecidos. Para evitar esse acontecimento, a mitocôndria possui **mecanismos de defesa antioxidantes**, principalmente a partir da **glutaciona e NADPH**. A enzima *superóxido-dismutase* converte os íons superóxido em peróxido de hidrogênio (água oxigenada). O H_2O_2 é então **reduzido** a H_2O pela enzima *glutaciona-peroxidase*, o que, ao mesmo tempo, **oxida** a glutaciona. A glutaciona oxidada é reduzida pela enzima *glutaciona-redutase*, o que demanda **NADPH**. Além disso, a glutaciona pode, também, recuperar enzimas ou proteínas danificadas por estresse oxidativo.

Figura 41: Representação da formação de espécies reativas de oxigênio



Legenda: Formação mitocondrial de EROs e defesas. Em vermelho, as EROs são destacadas.

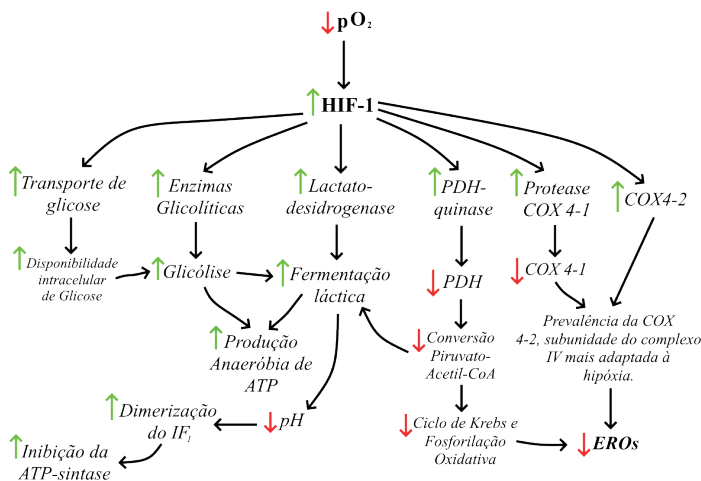
Setas vermelhas: Via de formação de EROs. Setas verdes: Defesas mitocondriais e regeneração da glutaciona. Setas pretas: Regeneração do NADPH. O_2^- : Íon superóxido; H_2O_2 : Peróxido de Hidrogênio; GOX: Glutaciona Oxidada; GRED: Glutaciona Reduzida; NADP: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 745

Em uma situação de hipóxia, ou seja, quando a quantidade de oxigênio disponível é insuficiente para manter os mecanismos citados acima, certos problemas devem ser solucionados: primeiramente, ocorrerá um grande desbalanceamento eletrônico na cadeia transportadora, levando a um acúmulo de elétrons que **aumentará a produção de EROs**, podendo gerar danos. Além disso, na ausência de O_2 e consequente perda da capacidade de transportar elétrons pelos complexos enzimáticos, a quantidade de íons hidrogênio transportadas para o espaço intermembrana diminui, o que pode **eliminar o gradiente de concentração desse íon**. Nessas circunstâncias, a enzima ATP-sintase pode passar a funcionar ao contrário: bombeando prótons às custas de ATP, o que seria, logicamente, desastroso, já que a síntese de ATP já foi bem prejudicada. Em situações de hipóxia, as seguintes adaptações são realizadas, a fim de se contornar essas dificuldades:

- Primeiramente, uma **proteína inibitória** (IF_1) age **bloqueando a enzima ATP-sintase em condições de hipóxia**, pelo seguinte mecanismo: quando a célula está em hipóxia, o metabolismo é desviado para vias anaeróbias, como a síntese de ácido láctico, **reduzindo o pH celular**. Quando o pH diminui, a proteína IF_1 torna-se ativa, formando um dímero entre duas enzimas ATP-sintase e bloqueando a atividade de ambas. Em uma eventual resolução do quadro, o pH retorna a valores normais, o dímero é rompido, e a atividade enzimática restabelecida.
- Além disso, em hipóxia, a transcrição da proteína **HIF-1** (Fator Induzível por Hipóxia 1) aumenta. A HIF-1:
 - **Aumenta a captação de glicose, atividade das enzimas glicolíticas e a fermentação láctica**, promovendo a síntese de ATP por vias alternativas.
 - **Aumenta a atividade da PDH-cinase**, que, como visto acima, **fosforila a piruvato-desidrogenase, inativando-a e reduzindo a síntese de Acetil-CoA** e, consequentemente, **a atividade do ciclo de Krebs**. Essa redução promove ainda a **redução na síntese de NADH e $FADH_2$** , **reduzindo a síntese de EROs** e atividade da cadeia transportadora de elétrons.
 - **Provoca a troca** de uma das subunidades do **complexo IV** da cadeia transportadora (COX4-1 para COX4-2). A subunidade COX4-2 é mais adaptada a situações de hipóxia.

Figura 42: Adaptações celulares à hipóxia



Legenda: Adaptações celulares à hipóxia. O transporte de glicose é aprimorado pela maior expressão de transportadores dessa molécula.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 761

CATABOLISMO DE ÁCIDOS GRAXOS

Introdução

Os lipídios são importantes moléculas para o correto funcionamento do corpo humano, principalmente no armazenamento e fornecimento de energia. A maioria dos lipídios utilizados para o armazenamento e metabolismo energético são **triacilglicerídeos**, que são moléculas compostas por uma molécula de glicerol com três ácidos graxos ligados. Os triglicerídeos são moléculas muito eficientes no armazenamento energético, já que, ao contrário dos carboidratos e proteínas, são substâncias hidrofóbicas. A hidrofobicidade dos lipídios permite que poucas moléculas de água se juntem a eles, tornando-os compactos e enxutos, se comparados com moléculas como glicogênio e proteínas. Entretanto, tal propriedade não se apresenta sem desvantagens. Como são substâncias apolares, os lipídios necessitam de mecanismos únicos para sua digestão, absorção, transporte e metabolização, que requerem tempo maior que dos carboidratos. No entanto, o metabolismo de lipídios produz muito mais energia do que de um carboidrato com peso molecular semelhante, por motivos que serão vistos adiante (além da maior eficiência energética por massa). O metabolismo lipídico é essencial, já que cerca de 80% da energia utilizada pelo coração e fígado é advinda dos lipídios.

Após a ingestão de lipídios, os mesmos devem ser digeridos, absorvidos pelas células do intestino (processo mais detalhado durante o estudo do sistema digestório) e inseridos na corrente sanguínea ou linfática. Os lipídios que não forem imediatamente utilizados são estocados no **tecido adiposo**, na forma de **gotículas de triacilglicerídeos**. Quando houver demanda energética (situação indicada pelo hormônio *glucagon*), esses triglicerídeos são convertidos em ácidos graxos no próprio adipócito e enviados pela corrente sanguínea, onde são transportados por proteínas até o tecido-alvo, enviados à mitocôndria e submetidos ao processo de β -oxidação (na maioria das vezes, já que existem também os processos da ω -oxidação, se houver problemas na beta e α -oxidação), onde, resumidamente, a molécula do ácido graxo é dividida em várias moléculas de Acetil-CoA, que é enviado ao ciclo de Krebs para ser convertido em ATP. Esses processos serão, agora, analisados com maior esmero.

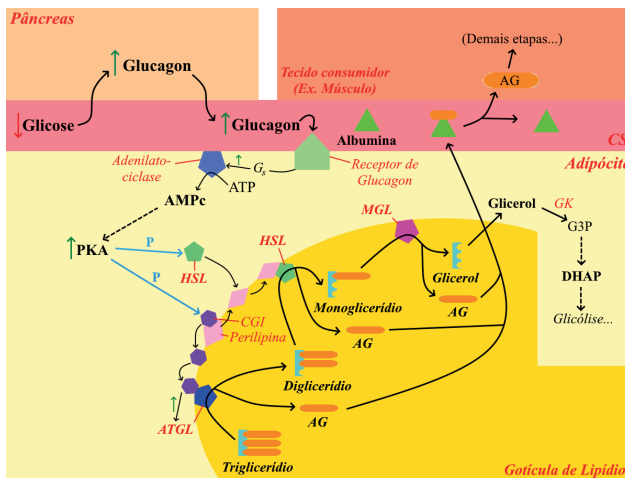
Mobilização dos Triacilglicerídeos

Após os processos digestivos e absorptivos dos lipídios, a maioria deles é estocada nos adipócitos na forma de **triglicerídeos**, como exposto acima (os adipócitos também estocam outras classes de lipídios, em menor concentração). No interior do adipócito, os lipídeos são estocados em **gotículas** revestidas por **perilipinas**, que são proteínas que evitam a liberação dos lipídios até que as circunstâncias metabólicas os demandem. A liberação dos lipídios dos adipócitos é realizada da seguinte forma:

1. Em situações onde há **queda nos níveis séricos de glicose**, como em situações de jejum ou de uso intenso de energia, o pâncreas passa a sintetizar o hormônio **glucagon**, que é enviado à corrente sanguínea. O hormônio **adrenalina**, liberado em situações de grande demanda metabólica, apresenta efeitos semelhantes aos do glucagon no metabolismo lipídico.
2. O glucagon liberado viaja pela corrente sanguínea, até chegar em algum tecido adiposo. Os adipócitos possuem **receptores para o glucagon** (baseados em proteína G), que, ao serem ativados, liberam uma de suas subunidades, que, por sua vez, ativam a enzima **adenilato-ciclase**, que passa a produzir **AMP cíclico** (AMPc) a partir de ATP.
3. O AMPc ativa uma **cascata de biossinalização** que culmina na **ativação da proteína quinase A** (PKA). A PKA, então, **fosforila** a enzima **lipase sensível a hormônio** (HSL) e as **perilipinas** que estão revestindo a gotícula de gordura.
4. As perilipinas, ao serem fosforiladas, liberam a **proteína CGI**. A proteína CGI, então, se associa à enzima **triacilglicerol-lipase** (ATGL), **ativando-a**. A ATGL, então, começa a converter **triglicerídeos** em **diglicerídeos** e ácidos graxos.
5. As porções das perilipinas restantes, então, se **associam à lipase sensível a hormônio fosforilada**, permitindo o acesso aos lipídios por essa enzima citoplasmática. A HSL passa a converter **diglicerídeos** em **monoglicerídeos** e ácidos graxos.

- Por fim, a enzima **monoacilglicerol lipase** (MGL) converte os **monoglicerídeos** restantes em **glicerol** e **ácidos graxos**.
- Os **ácidos graxos** resultantes da ação da ATGL, HSL e MGL são enviados ao citoplasma do adipócito e, posteriormente, à corrente sanguínea. Entretanto, como são moléculas apolares, devem ser carregados pela **albumina sérica**, proteína circulante na corrente sanguínea.
- O glicerol resultante da quebra dos monoglicerídeos é convertido em **glicerol-3-fosfato** pela **glicerol-quinase**, e, posteriormente, a **di-hidroxiacetona-fosfato**. Essa substância é um dos intermediários da glicólise, sendo inserida nessa cadeia de reações químicas.

Figura 43: Esquema da mobilização de triglicerídeos



Legenda: Mobilização de triglicerídeos no tecido adiposo e transporte de ácidos graxos para os tecidos. CS: Corrente Sanguínea; G_s : Subunidade da proteína G; AMPc: AMP cíclico; PKA: Proteína Quinase A; P: Fosforila; ATGL: Triacilglicerol-lipase; HSL: Lipase Sensível a Hormônio; MGL: Monoacilglicerol-lipase; AG: Ácido Graxo; GK: Glicerol-quinase; G3P: Glicerol-3-fosfato; DHAP: Di-hidroxiacetona-fosfato. Setas tracejadas indicam processos indiretos; Setas verdes próximas de setas pretas indicam ativação.

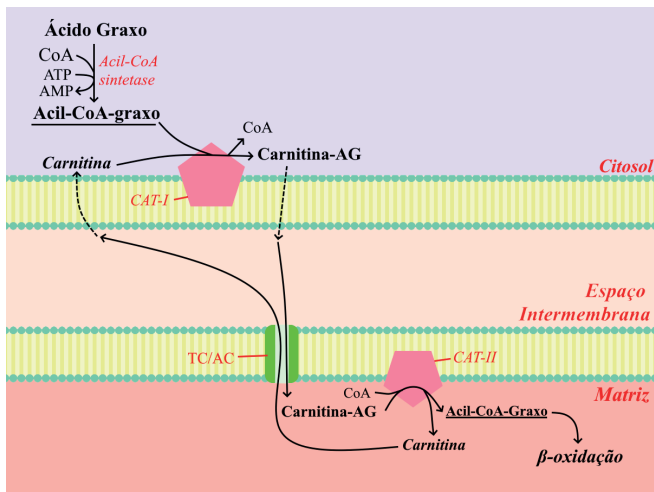
Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 670

Transporte dos Ácidos Graxos

Assim que os ácidos graxos na corrente sanguínea encontram algum tecido que necessite de energia (músculos e fígado, por exemplo), os ácidos graxos são transportados para o interior da célula (por meio de transportadores específicos ou por difusão, a depender do tamanho da molécula). A oxidação de ácidos graxos ocorre apenas no interior (matriz) da mitocôndria, e pequenos ácidos graxos conseguem atravessar livremente as duas membranas mitocondriais. Entretanto, a maioria dos ácidos graxos não consegue atravessar as membranas mitocondriais. Para tal, necessitam utilizar de um mecanismo de transporte denominado **ciclo da carnitina**:

1. Após a entrada de ácidos graxos na célula, as enzimas **acil-CoA-sintetases** (uma família de isoenzimas específicas para tamanhos diferentes de cadeias de ácidos graxos) transformam-os em **acil-CoA-graxos**. Durante essa reação, há consumo de ATP, que é convertido a AMP.
2. Os acil-CoA-graxos são ligados à **carnitina** pela enzima **carnitina-aciltransferase I**, formando um complexo acil-carnitina que atravessa a membrana externa da mitocôndria.
3. Então, o complexo atravessa a membrana mitocondrial interna por meio de um **transportador** de membrana (transportador acil-carnitina/carnitina).
4. Na matriz mitocondrial, o complexo acil-carnitina sofre ação da enzima **carnitina-aciltransferase II**, transferindo o ácido graxo para a coenzima A, formando **acil-CoA-graxos** e carnitina livre.
5. A carnitina retorna ao espaço intermembrana pelo mesmo transportador citado acima, estando novamente disponível para receber outra molécula de ácido graxo.

Figura 44: Representação do ciclo da Carnitina



Legenda: Ciclo da Carnitina. Repare que os efeitos finais do ciclo são o consumo de ATP e o transporte de acil-CoA-graxo do citosol para o interior da mitocôndria. CAT-I: Carnitina-aciltransferase I; CAT-II: Carnitina-aciltransferase II; TC/AC: Transportador Carnitina/Acil-carnitina; Carnitina-AG: Ácido Graxo ligado à carnitina (Acil-carnitina).

Fonte: Elaboração própria

A análise do ciclo da carnitina é importante pois esse é o **passo limitante do catabolismo de ácidos graxos**. Além disso, é importante para a **regulação** desse processo. Tão logo o acil-CoA chegue à matriz mitocondrial, o processo da β -oxidação tem início.

β -oxidação

A β -oxidação é um processo de quebra da longa cadeia dos acil-CoA-graxos em diversas moléculas de **acetil-CoA**, FADH_2 e NADH . Em caso de ácidos graxos de cadeia **saturada** (sem duplas-ligações) com número **par** de átomos de carbono, consiste na repetição de quatro etapas, todas ocorrendo na matriz mitocondrial:

1. O **acil-CoA graxo** sofre ação da família de enzimas **acil-CoA-desidrogenases**, que atacam a molécula na extremidade que contém a coenzima A, formando um **trans- Δ^2 -Enoil-CoA** e uma molécula de **FADH_2** .
2. O **trans- Δ^2 -Enoil-CoA** é hidratado pela enzima **enoiil-CoA-hidratase**, formando um **L- β -Hidroxiacil-CoA**.
3. O **L- β -Hidroxiacil-CoA** sofre ação da enzima **β -Hidroxiacil-CoA-desidrogenase**, formando um **β -Cetoacil-CoA** e uma molécula de **NADH** .
4. Por fim, o **β -Cetoacil-CoA** sofre ação da enzima **tiolase**, que “corta” a cadeia do ácido graxo dois carbonos depois da Coenzima A e insere uma nova molécula dessa coenzima na extremidade formada, resultando em **Acetil-CoA** e um **acil-CoA graxo** com dois carbonos a menos.

Os quatro passos citados acima vão se repetindo até que toda a molécula do ácido graxo seja oxidada. O resultado é um número variável de Acetil-CoA, FADH_2 e NADH , a depender do tamanho da cadeia do ácido graxo. As moléculas de Acetil-CoA produzidas são enviadas ao **ciclo de Krebs**, enquanto as de FADH_2 e NADH são enviadas diretamente à cadeia transportadora de elétrons. O resultado é uma produção expressiva de ATP, especialmente quando comparado à produção por uma molécula de glicose, por exemplo. Abaixo, é demonstrada a quantidade de ATP produzido pela oxidação completa do Palmitato, um dos ácidos graxos mais comumente ingeridos, com 16 moléculas de carbono:

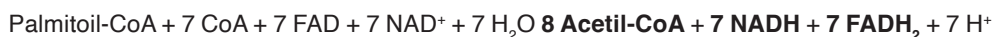
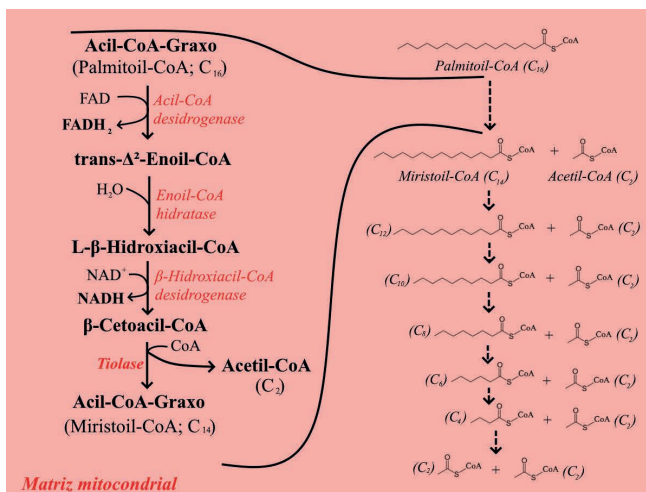


Figura 45: Representação da β -oxidação



Legenda: β -oxidação mitocondrial do Palmitato. O processo mostrado acima é válido para os ácidos graxos pares, saturados e não-ramificados.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 673

Tabela 4: Produção de energia pela oxidação total do Palmitato

Substância produzida	Produção de ATP após oxidação total
7 NADH, 7 FADH ₂	28 ATP
8 Acetil-CoA	80 ATP
TOTAL	108 ATP

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 676

Logo, enquanto uma molécula de glicose produz de 30-32 ATP após o metabolismo completo, apenas uma molécula de palmitato produz o equivalente a 108 ATP. Isso demonstra a incrível eficiência energética dos ácidos graxos e do armazenamento lipídico de energia. Entretanto, vale ressaltar, o catabolismo lipídico é mais lento e depende de mais mecanismos metabólicos.

Casos Especiais

O processo citado acima funciona apenas para ácidos graxos pares e saturados. Porém, a ingestão de lipídios não é restrita a apenas essas classes. No caso de ácidos graxos ímpares, insaturados, ou ramificados, mecanismos especiais são utilizados:

- **AG insaturados:** Durante o processo da β -oxidação, uma insaturação é criada na cadeia do acil-CoA-graxo. Entretanto, essa insaturação apresenta-se na configuração *trans*, ao passo que, na maioria dos AG insaturados consumidos pelo ser humano, as insaturações se apresentam na configuração *cis*. Logo, para que a oxidação possa ocorrer, a insaturação *cis* deve ser transformada em *trans*. Em ácidos graxos com uma insaturação (monoinsaturados), esse processo é relativamente simples: A β -oxidação segue normalmente até que se chegue ao local da insaturação. A enzima Δ^3 , Δ^2 -**enoiil-CoA-isomerase**, então, converte a insaturação *cis* em *trans*. A substância resultante pode, então, sofrer ação da Enoil-CoA-hidratase (a enzima da β -oxidação que requer uma insaturação *trans*) e seguir sendo oxidada. Os ácidos graxos com várias insaturações (poli-insaturados), por sua vez, demandam processos um pouco mais complexos, mas a lógica química é a mesma (conversão da insaturação *cis* em *trans*).
- **AG ímpares:** Quanto aos ácidos graxos de número ímpar, o início da oxidação é o mesmo em relação aos pares. Entretanto, no final das reações da β -oxidação, o produto restante é uma substância com três moléculas de carbono, o **propionil-CoA**. Esse produto é submetido à **propionil-CoA-carboxilase**, com auxílio da **biotina** (vitamina B₇), formando **D-metilmalonil-CoA**, que, por sua vez, sofre ação da **metilmalonil-CoA-epimerase**, resultando em **L-metilmalonil-CoA**, que, por fim, sofre ação da **metilmalonil-CoA-mutase** (que utiliza a **vitamina B₁₂** como coenzima), formando **Succinil-CoA**, um intermediário do **ciclo de Krebs**, sendo inserido nesse ciclo. Perceba a necessidade de vitaminas para o correto funcionamento do catabolismo desses ácidos graxos.
- **AG ramificados:** Ramificações em certos pontos da cadeia dos ácidos graxos tornam a β -oxidação impossível. Logo, esses ácidos são enviados aos **peroxissomos**, onde passam por uma série de reações catalisadas por diversas enzimas, o processo de **α -oxidação**. O AG resultante desse processo contém uma ramificação em outro local da cadeia, podendo passar pelo processo de β -oxidação, que, nesse caso, resulta na produção de **propinoil-CoA**, que passa pelos processos citados acima. Defeitos em uma das enzimas da **α -oxidação** são responsáveis pela **doença de Refsum**, causada pelo acúmulo de ácidos graxos ramificados na corrente sanguínea.

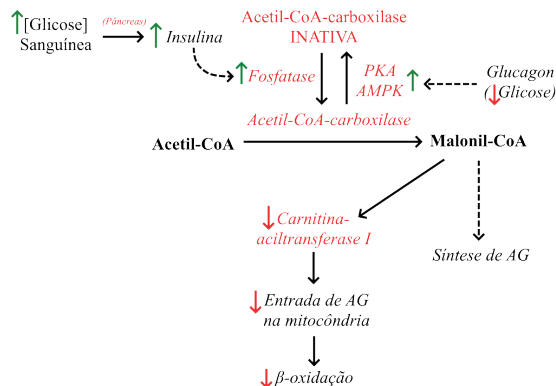
Mecanismos de Regulação

O catabolismo dos ácidos graxos deve ser estritamente regulado, a fim de garantir que esse processo ocorra apenas quando houver demanda de energia, já que há o consumo de substâncias de armazenamento energético (triglicerídeos) evitando, assim, falta de energia ou excesso de consumo de lipídios. São diversos os mecanismos de regulação da β -oxidação, sendo os principais:

- **Secreção de glucagon:** A mobilização dos triglicerídeos só tem início quando o glucagon (ou adrenalina) interage com seu receptor no adipócito. Logo, esse processo só ocorre em quantidades expressivas em **condições de alta demanda energética ou baixo nível sérico de glicose**, que estimulam a liberação desses hormônios.

- Regulação pela Malonil-CoA:** Em situações de plenitude energética, com altas quantidades de glicose no sangue, o hormônio **insulina** é liberado. Esse hormônio ativa mecanismos de biossinalização que culminam na ativação da enzima **fosfatase**, que, por sua vez, **desfosforila** a enzima **acetil-CoA-carboxilase**, **ativando-a**. Essa enzima passa a converter **acetil-CoA** em **malonil-CoA**. Esse processo é o início da **síntese dos ácidos graxos** (será analisada mais adiante) e, para evitar que os ácidos graxos sejam produzidos e degradados simultaneamente, a malonil-CoA **inibe** a enzima **Carnitina-aciltransferase I**. Dessa forma, os ácidos graxos não são associados à carnitina e **não conseguem entrar nas mitocôndrias**, o que **reduz o ritmo da β -oxidação**. Esse mecanismo é um dos mais importantes para a regulação do catabolismo lipídico. Se os níveis séricos de glicose baixarem, o **glucagon** promove vias que ativam as enzimas **proteína quinase A (PKA)** e **proteína quinase dependente de AMPc (AMPK)**, que, por sua vez, **fosforilam** a acetil-CoA-carboxilase, **inativando-a** e permitindo que os ácidos graxos voltem a entrar na mitocôndria para a produção de energia.

Figura 46: Esquema da regulação do catabolismo de lipídios



Legenda: Regulação do catabolismo de lipídios pela Malonil-CoA. PKA: Proteína Quinase A; AMPK: Proteína Quinase Dependente de AMP cíclico; AG: Ácidos Graxos.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 679

- Regulação alostérica:** Altas concentrações de ATP, NADH e Acetil-CoA **inibem** de forma alostérica algumas enzimas da β -oxidação, enquanto que altas concentrações de NAD^+ e ADP **umentam** a atividade das mesmas, a fim de manter o equilíbrio energético.
- Transcrição proteica:** Por fim, longos períodos de concentrações altas ou baixas de glucagon podem aumentar ou reduzir a síntese das proteínas que formam as enzimas responsáveis pelo catabolismo lipídico. Esse mecanismo é lento, mas gera efeitos fortes e duradouros sobre os processos descritos acima.

CORPOS CETÔNICOS

Introdução

Apesar de todas as células humanas possuírem o mesmo material genético, a expressão de certas proteínas (incluindo enzimas) varia radicalmente de um tecido para outro. Alguns tecidos corporais não possuem enzimas ou condições metabólicas para realizar certos processos, como a β -oxidação. Isso faz com que esses tecidos (principalmente o **tecido nervoso**) dependem quase que exclusivamente da **glicólise** (e processos subsequentes do catabolismo glicídico) para obtenção de energia. Em casos de jejum prolongado ou déficit de glicose corporal, todavia, esses tecidos podem se adaptar a utilizar uma outra classe de substâncias para suas demandas metabólicas, os **corpos cetônicos**.

Os **corpos cetônicos** (**acetona**, **acetoacetato** e D- β -**hidroxibutirato**) são substâncias fabricadas no **fígado** a partir de **Acetil-CoA** e **exportadas** para outros tecidos, onde podem ser transformadas novamente em acetil-CoA e convertidas em energia. Em pessoas saudáveis, quantidades relativamente baixas de corpos cetônicos são produzidas, mas, em pessoas diabéticas ou desnutridas, essa quantidade pode se tornar tão alta a ponto de causarem **cetoacidose**, uma condição que pode levar à morte.

Síntese de Corpos Cetônicos

Apesar de sempre existir certo nível basal de síntese de corpos cetônicos, esse nível é elevado quando os níveis séricos de glicose estão baixos ou quando a mesma não consegue adentrar nas células (como no diabetes). Essa elevação ocorre pelo seguinte mecanismo:

1. Quando os níveis de glicose estão baixos, as células hepáticas realizam o processo da **gliconeogênese**, convertendo diversos substratos em glicose (para suprir os tecidos que dela necessitam). Um dos substratos utilizados é o **oxaloacetato**, um intermediário do Ciclo de Krebs que é condensado no início do ciclo com Acetil-CoA. Como o oxaloacetato está sendo consumido, essa condensação é menos realizada, levando a um **acúmulo de Acetil-CoA** no interior do hepatócito. Isso é um problema, pois, além do ritmo do ciclo de Krebs ser reduzido (reduzindo também a síntese de ATP), muita Coenzima A fica presa no acetil-CoA, **reduzindo o ritmo da β -oxidação** (que requer CoA). Se nada for feito, o hepatócito ficaria com déficit energético.
2. Em caso de excesso de acetil-CoA, o fígado utiliza da enzima **tiolase** (a mesma da última etapa da β -oxidação, funcionando ao contrário) para condensar **duas moléculas de acetil-CoA** em **Acetoacetil-CoA**. Uma molécula de **CoA** é liberada nesse processo.
3. O Acetoacetil-CoA sofre ação da enzima **HMG-CoA-sintase**, que adiciona mais um acetil-CoA à sua estrutura, formando **HMG-CoA** e liberando mais uma **CoA**.

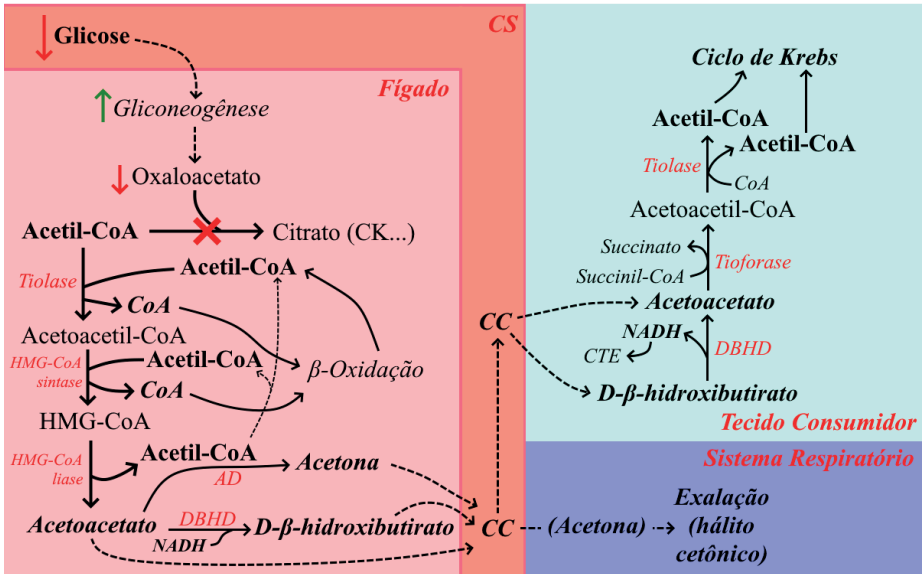
4. O HMG-CoA sofre ação da **HMG-CoA-liase**, formando **Acetoacetato** e liberando um **acetil-CoA** (que pode retornar ao passo 2).
5. O acetoacetato já é um corpo cetônico e pode ser exportado do fígado dessa maneira. Pode ainda sofrer ação da **acetoacetato-descarboxilase**, produzindo **acetona**, ou da **D-β-hidroxiacetil-CoA-desidrogenase**, formando **D-β-hidroxiacetil-CoA**, com o gasto de NADH. O acetoacetato, acetona e D-β-hidroxiacetil-CoA são exportados para outros tecidos, e a CoA liberada pode auxiliar na **β-oxidação**, garantindo suprimento energético para o fígado.

Consumo de Corpos Cetônicos

Após a síntese no fígado, os corpos cetônicos são dissolvidos no sangue e distribuídos pelo corpo. A **acetona** é muito volátil, e é rapidamente exalada na expiração, criando um odor característico muito utilizado para o diagnóstico de diabetes ou jejum prolongado (hálito cetônico). O D-β-hidroxiacetil-CoA e acetoacetato são, todavia, absorvidos por tecidos que necessitam de energia e os aceitem (principalmente os tecidos nervoso, muscular, cardíaco e renal). A obtenção de energia através dos corpos cetônicos ocorre pelo seguinte processo:

1. O **D-β-hidroxiacetil-CoA** sofre ação da enzima **D-β-hidroxiacetil-CoA-desidrogenase**, convertendo-o em **acetoacetato** e liberando NADH.
2. O **acetoacetato** proveniente da corrente sanguínea ou da reação acima sofre ação da enzima **tiolase**, que utiliza do Succinil-CoA (do ciclo de Krebs) para criar **acetoacetil-CoA**. As células hepáticas **não possuem essa enzima**, logo, não são capazes de degenerar corpos cetônicos, apenas sintetizá-los.
3. Como na β-oxidação, o **acetoacetil-CoA** sofre ação da **tiolase**, que, com o gasto de uma CoA, cria **duas moléculas de acetil-CoA**.
4. O **acetil-CoA** obtido pode ser enviado ao **ciclo de Krebs**, uma vez que os tecidos extra-hepáticos não realizam gliconeogênese, não consumindo oxaloacetato de forma exagerada. Além disso, o NADH obtido pode também ser enviado à cadeia transportadora de elétrons, a fim de obter ATP.

Figura 47: Metabolismo dos Corpos Cetônicos



Legenda: **Metabolismo dos corpos cetônicos.** Em casos de hipoglicemia ou intolerância à insulina, a gliconeogênese é estimulada, consumindo o oxaloacetato celular e inviabilizando sua condensação com o acetil-CoA (X vermelho). Isso estimula as reações demonstradas na figura. CS: Corrente Sanguínea; CK: Ciclo de Krebs; AD: Acetoacetato-descarboxilase; DBHD: D-β-hidroxiacetil-CoA-desidrogenase; CC: Corpos Cetônicos; CTE: Cadeia Transportadora de Elétrons.

Fonte: Elaboração Própria.

Níveis muito elevados de corpos cetônicos no sangue (como em diabetes grave ou jejum muito extenso) criam um quadro denominado **cetoadicose**, pois os corpos cetônicos são ácidos, sendo capazes de baixar o pH sanguíneo a níveis muito perigosos, levando à comas ou até mesmo à morte.

COLESTEROL

Introdução

O **colesterol** é, de longe, o lipídio mais famoso dentre a população em geral. Essa substância é frequentemente associada a questões negativas, como má higiene alimentar, sedentarismo, obesidade, doenças cardiovasculares e morte precoce. Entretanto, o colesterol é, em quantidades aceitáveis, uma substância **essencial** para o funcionamento do corpo, sendo importante para a **maleabilidade da membrana celular, síntese de hormônios esteróides e formação dos ácidos biliares**, dentre outras funções. O colesterol é tão importante que **todas as células humanas são capazes de sintetizá-lo**, e o fazem com alta frequência. Logo, a ingestão de colesterol não é necessária, e seu excesso, bem como descontroles em sua produção, podem ocasionar diversos transtornos corporais, principalmente no sistema cardiovascular.

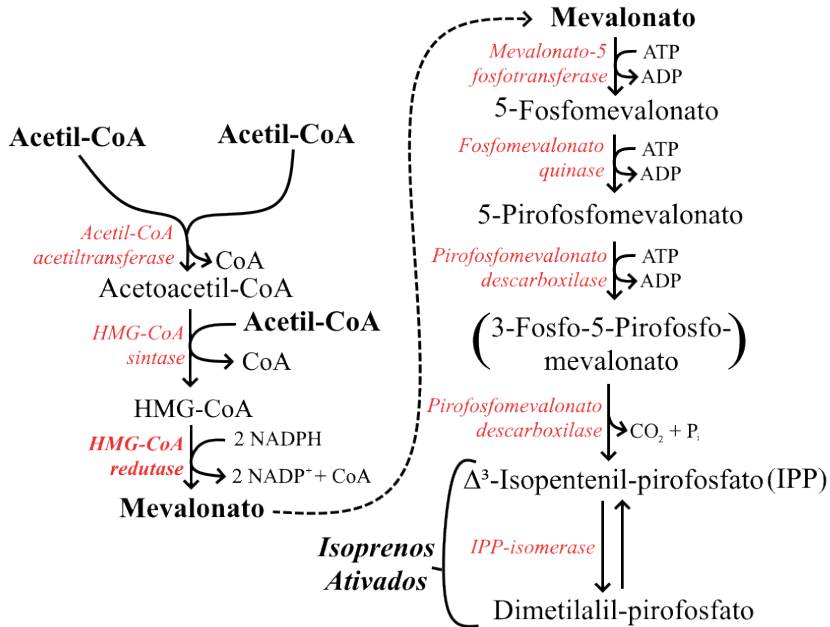
Esse capítulo analisa, ainda, a importância e funcionamento das **lipoproteínas**, que são complexos lipoproteicos formados em diversos órgãos com o intuito de **transportar** lipídios de uma região para outra. As principais lipoproteínas são: **Quilomícrons, VLDL, LDL e HDL**. Muitos indivíduos consideram VLDL e LDL como “colesterol ruim” e HDL como “colesterol bom”. Como será visto adiante, essa comparação é incorreta, já que só existe um “colesterol” e essas substâncias são **lipoproteínas** que apresentam diversas funções corporais, muitas vezes necessárias para a homeostasia.

Síntese de colesterol

Como dito anteriormente, o colesterol pode ser sintetizado em todas as células humanas. Essa síntese apresenta um único precursor: **acetil-CoA** (com gasto de ATP e outras moléculas auxiliares). O processo de transformação de acetil-CoA em colesterol é relativamente complexo, envolvendo diversas etapas:

1. Duas moléculas de **acetil-CoA** são condensadas pela enzima **acetil-CoA acetiltransferase**, formando o já conhecido **Acetoacetil-CoA**. (Liberando 1 CoA)
2. O **acetoacetil-CoA** sofre ação da enzima **HMG-CoA-sintase**, recebendo outro **acetil-CoA** e formando o também conhecido **HMG-CoA**. (Liberando 1 CoA)
3. **(Principal etapa regulada)** O **HMG-CoA** sofre ação da enzima **HMG-CoA redutase**, que utiliza de 2 NADPH para reduzir o HMG-CoA e formar **Mevalonato**. (Liberando 1 CoA)
4. O **Mevalonato** é, então, **fosforilado 3 vezes seguidas** (gasto de 3 ATP), pelas enzimas **Mevalonato-5-fosfotransferase** (formando 5-Fosfomevalonato), **Fosfomevalonato-quinase** (formando 5-Pirofosfomevalonato) e **Pirofosfomevalonato-descarboxilase**. Forma-se, ao final, **3-Fosfo-5-pirofosfomevalonato**.
5. O **3-Fosfo-5-pirofosfomevalonato** é um produto intermediário, que dura pouco tempo até sofrer novamente ação da **Pirofosfomevalonato-descarboxilase**. O resultado é **Δ^3 -Isopentenil-pirofosfato (IPP)**. O IPP é um isômero do **Dimetilalil-pirofosfato**, e a enzima **IPP-isomerase** mantém essas duas substâncias (**Isoprenos ativados**) em equilíbrio.

Figura 48: Síntese dos Isoprenos Ativados



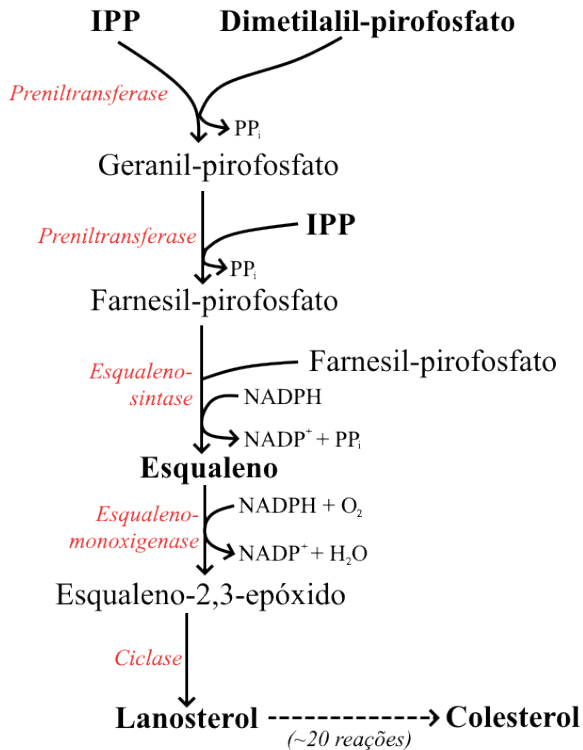
Legenda: **Síntese dos Isoprenos Ativados, precursores do colesterol.** A enzima destacada (HMG-CoA redutase) é a principal enzima regulada do processo. (X): Molécula temporária.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 861

O que se segue são diversas reações de **condensação**, onde as substâncias acima são unidas de diversas formas. Usam-se os termos “cabeça” e “cauda”, para se referir, respectivamente, aos grupos fosfato (cabeça) e cadeia carbônica (cauda).

1. O **IPP** e o **Dimetilalil-pirofosfato** são condensados (cabeça de um com cauda do outro) pela **Preniltransferase**, formando **Geranyl-pirofosfato**.
2. Outro **IPP** é condensado (cabeça com cauda) ao **Geranyl-pirofosfato**, também pela **Preniltransferase**, formando **Farnesil-pirofosfato**.
3. Duas moléculas de **Farnesil-pirofosfato** são, então, condensadas (cabeça com cabeça) pela enzima **Esqualeno-sintase**, às custas de NADPH. O resultado é uma estrutura puramente carbônica (mas não cíclica), o **esqualeno**.
4. O **esqualeno**, então, é convertido a **esqualeno-2,3-epóxido** pela **esqualeno-monoxigenase**, com gasto de NADPH e O₂.
5. O **esqualeno-2,3-epóxido** sofre ação da enzima **Ciclase**, formando o núcleo de 4 ciclos que caracteriza os esteróides (como o colesterol). O resultado é o **Lanosterol**.
6. O **Lanosterol** passa ainda por aproximadamente 20 reações químicas, que migram ou retiram alguns grupos metil da cadeia. Finalmente, é formado o **Colesterol**.

Figura 49: Síntese de Colesterol



Legenda: Síntese de Colesterol. PP_i: Pirofosfato inorgânico; IPP: Δ³-Isopentenil-pirofosfato.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 863

Para que a síntese de uma molécula de colesterol ocorra, são necessárias 18 moléculas de acetil-CoA (formam 6 moléculas de mevalonato, 6 isoprenos e 2 farnesil) e 18 ATP (além de NADPH). Logo, trata-se de um processo relativamente dispendioso, que deve ser meticulosamente regulado.

Destinos do Colesterol

Apesar de todas as células humanas serem capazes de sintetizar colesterol, a maioria da síntese corporal do mesmo ocorre no **fígado**. O colesterol sintetizado nas outras células é principalmente utilizado para a composição da membrana plasmática, já que adiciona **maleabilidade à mesma**, já que, se ela for muito rígida, romperia com facilidade. Pouca parte do colesterol hepático é incorporado à membrana plasmática. A maioria é exportada ou metabolizada, com três destinos principais:

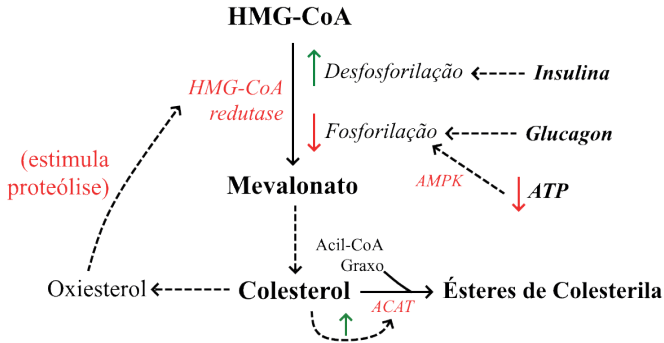
1. Formação de **oxiesteróis**, que são moléculas semelhantes ao colesterol, sendo uma das responsáveis pela regulação da síntese hepática do mesmo.
2. Formação de **ácidos biliares**, que são enviados ao intestino delgado para participarem da emulsificação e digestão de lipídios, sendo essenciais para esse processo.
3. Formação de ésteres de **colesterila** pela enzima **Acil-CoA-colesterol aciltransferase (ACAT)**, que são junções de colesterol com um ácido graxo. Os ésteres de colesterila são as principais formas de exportação de colesterol do fígado para o corpo (processo descrito mais adiante), além de serem a principal forma de armazenamento hepático desse lipídio.
4. Síntese de **hormônios esteróides**: No fígado, ou em outros tecidos, o colesterol é substrato para a síntese de diversos hormônios, como os hormônios sexuais, corticosteróides e vitamina D.

Regulação da Síntese de Colesterol

Como dito anteriormente, a síntese de colesterol consome recursos essenciais, e seu excesso pode ser prejudicial à saúde humana. Dessa forma, a regulação de sua síntese, como a de todo processo metabólico, é essencial. Essa regulação ocorre de duas formas principais:

- **Regulação da enzima HMG-CoA redutase**: Essa enzima é responsável por converter o HMG-CoA em **mevalonato**, no início da formação do colesterol. A HMG-CoA redutase é regulada através de sua fosforilação (*inativando-a*) ou desfosforilação (*ativando-a*). O principal fator da **desfosforilação (ativação)** da enzima é o hormônio **insulina** (já que esse hormônio representa plenitude energética). Os principais fatores que promovem a **fosforilação (inativação)** desta enzima são a **redução da concentração de ATP** intracelular e o hormônio **glucagon** (representando déficit energético). Os oxiesteróis (formados a partir do colesterol, representando altos níveis do mesmo) provocam o aumento da **proteólise** da HMG-CoA redutase, reduzindo sua atividade. O excesso de colesterol ainda estimula a enzima **ACAT**, aumentando a síntese de ésteres de colesterila, que podem ser exportados ou armazenados no fígado.

Figura 50: Regulação covalente e alostérica da síntese de colesterol

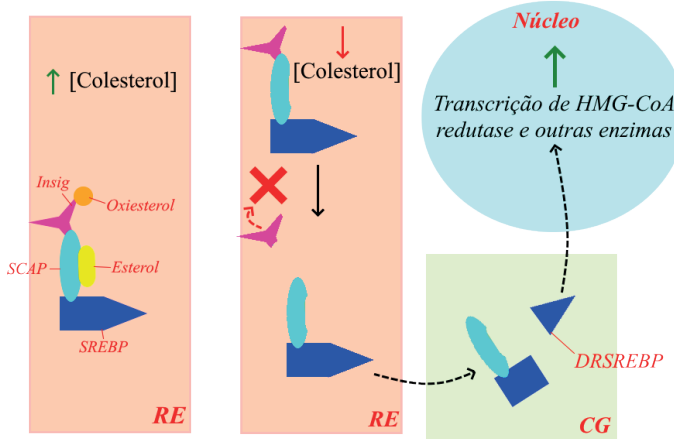


Legenda: **Regulação covalente e alostérica da síntese de colesterol.** Setas tracejadas indicam processos indiretos. AMPK: Proteína Quinase Dependente de AMP; ACAT: Acil-CoA-colesterol aciltransferase.

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 870

- Regulação da transcrição das proteínas que formam as enzimas da síntese de colesterol:** A quantidade de enzimas HMG-CoA redutase disponíveis para a síntese de Mevalonato aumenta ou diminui conforme a quantidade de colesterol no interior da célula. Essa regulação ocorre graças ao seguinte mecanismo: No **retículo endoplasmático** da célula, existem três importantes proteínas regulatórias: **SREBP** (*proteínas de ligação aos elementos reguladores de esterol*), **SCAP** (*proteína ativadora da clivagem da SREBP*) e **Insig** (*proteína de gene induzida por insulina*). Em condições onde **a concentração de colesterol e outros esteróis está alta**, essas substâncias se ligam ao SCAP e Insig, fazendo com que essas moléculas **segurem o SREBP no RE**. Se a concentração dessas substâncias baixar, elas deixam de se ligar a essas proteínas. Isso faz com que a Insig se solte do complexo SCAP-SREBP e seja degradada. O complexo SCAP-SREBP é enviado ao **Complexo de Golgi**, onde sofre ação enzimática, liberando uma **porção regulatória da SREBP**. Essa porção vai até o núcleo, onde **aumenta a transcrição das enzimas responsáveis pela síntese e captação de colesterol e ácidos graxos**. Outros sistemas de regulação da síntese de colesterol, como o **receptor hepático X**, também existem.

Figura 51: Regulação da síntese das enzimas da síntese de colesterol



Legenda: Regulação da síntese das enzimas da síntese de colesterol. RE: Retículo Endoplasmático; CG: Complexo de Golgi. DRSREBP: Domínio regulatório da SREBP (ver texto acima).

Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 870

LIPOPROTEÍNAS

INTRODUÇÃO

O corpo humano é um grande consumidor e produtor de moléculas **lipídicas**. Logo, é necessário que essas substâncias sejam transportadas de regiões que as produzem e absorvem (como o fígado e intestino) para regiões que as armazenam ou utilizam (como músculos e o tecido adiposo). Entretanto, esse processo não é tão simples, já que são substâncias **apolares** e o sangue é um meio com solvente **polar** (água). Logo, a grande maioria dos lipídios (triglicerídeos, colesterol e fosfolipídios) são transportados associados a **apolipoproteínas**, uma classe de proteínas carreadoras, formando as **lipoproteínas**. Como foi visto anteriormente, os ácidos graxos livres são carreados pela **albumina sérica**, não necessitando de serem associados a lipoproteínas.

Existem quatro principais tipos de lipoproteínas, divididos segundo a sua **densidade** (como lipídios são menos densos que proteínas e água, quanto **menor** a densidade da lipoproteína, **maior** seu conteúdo lipídico, e vice-versa): **Quilomícrons** (menor densidade de todas), **Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa** (*Very Low Density Lipoprotein - VLDL*) **Lipoproteínas de Baixa Densidade** (*Low Density Lipoprotein - LDL*) e **Lipoproteínas de Alta Densidade** (*High Density Lipoprotein - HDL*). Essas lipoproteínas contêm quantidades variáveis de **proteínas, fosfolipídios, colesterol, ésteres de colesterol e triglicerídeos**. Essa diferença explica as diferentes densidades entre essas moléculas:

Tabela 5: Composição das principais lipoproteínas humanas

<i>Lipo- proteína</i>	<i>Composição</i>			
	Proteínas	Fosfolípidios	Coleste-rol + EC	TAG
Quilomícrons	2%	9%	4%	85%
VLDL	10%	18%	19%	50%
LDL	23%	20%	45%	10%
HDL	55%	24%	17%	4%

Legenda: EC: Ésteres de Colesterila. TAG: Triglicerídeos

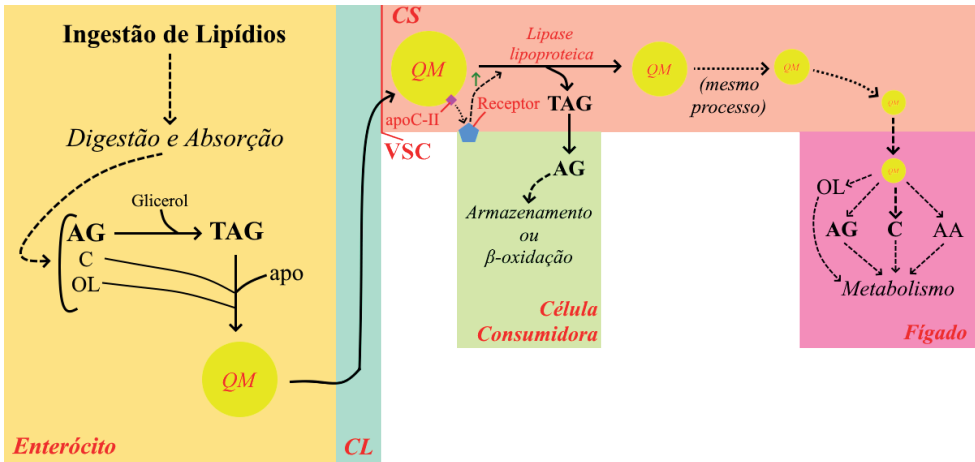
Adaptado de: NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed: 2014. Pág. 865

Em suma, as funções das lipoproteínas são as seguintes: os **quilomícrons** são formados nos enterócitos (células da mucosa intestinal) a partir dos lipídios ingeridos e digeridos, transportam lipídios pelo corpo, e são dissolvidos no fígado (esse processo recebe o nome de **via exógena**). O VLDL é formado no fígado e transporta lipídeos para o corpo, se transformando em LDL durante esse processo (**via endógena**). O HDL, por sua vez, é produzido pelo fígado e captura colesterol e lipídios pelo corpo, transportando-os até o fígado (**transporte reverso de colesterol**). Apesar do VLDL e LDL serem chamados de “colesterol ruim” e HDL de “colesterol bom”, essas moléculas, apesar de conter colesterol, contém várias outras substâncias e apresentam funções fisiológicas bem importantes. Analisaremos, agora, as vias descritas acima detalhadamente:

Via exógena

A via exógena das lipoproteínas consiste na **absorção e transporte dos lipídios adquiridos na dieta** (por isso, “exógena”). Após a ingestão de lipídios, os mesmos são digeridos e absorvidos (por processos que serão estudados posteriormente), até chegarem ao citoplasma dos enterócitos, na forma de ácidos graxos, colesterol e outros compostos. Essas substâncias são, então, incorporadas a **apolipoproteínas** (a parte proteica das lipoproteínas), formando grandes “esferas” lipoproteicas compostas principalmente de **triglicerídeos**, os **quilomícrons**. Os quilomícrons são, então, depositados na **corrente linfática**, desaguando na **veia subclávia esquerda** e entrando na corrente sanguínea. Conforme os quilomícrons vão sendo transportados pelo corpo, a apolipoproteína **apoC-II** ativa a enzima **lipase lipoproteica** presente nos tecidos que demandam ácidos graxos (tecido adiposo, muscular, etc.), que catalisa a remoção de triglicerídeos do quilomícron, transformação dos mesmos em ácidos graxos livres e inserção na célula em questão. Na célula, os ácidos graxos podem ser novamente convertidos em triglicerídeos e estocados (como no caso do tecido adiposo) ou oxidados pela β -oxidação (como no músculo). O que sobra dos quilomícrons, após passar pela circulação corporal, é enviado ao **fígado**, onde o restante dos lipídios e proteínas são liberados.]

Figura 52: Via exógena das lipoproteínas



Legenda: AG: Ácidos Graxos; C: Colesterol; OL: Outros Lipídios; TAG: Triglicerídeos; apo: Apolipoproteínas; QM: Quilomícron; CL: Corrente Linfática; VSC: Veia Subclávia Esquerda; AA: Aminoácidos (resultantes do catabolismo das apolipoproteínas).

Fonte: Elaboração Própria.

Via endógena

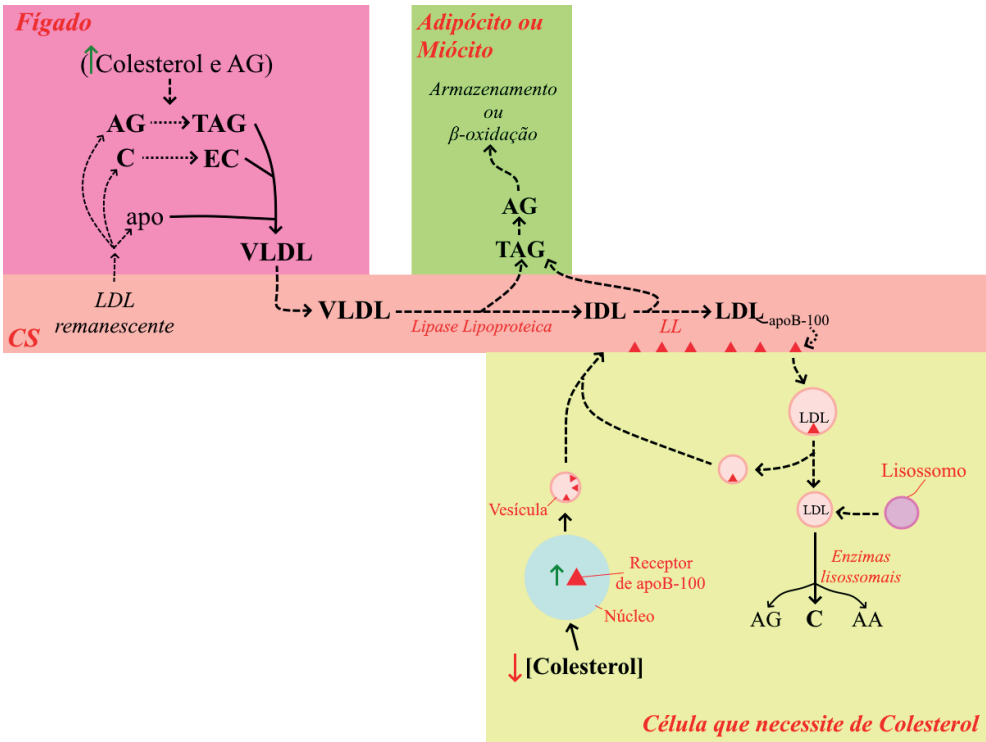
A via endógena é responsável por **realizar o transporte de triglicerídeos e colesterol do fígado para os tecidos corporais**. Quando ocorre ingestão de triglicerídeos (e, conseqüentemente, ácidos graxos) e colesterol em níveis maiores do que os demandados pelo metabolismo corporal, a quantidade de ácidos graxos e colesterol no fígado aumenta, criando a necessidade de transportar essas substâncias para outros tecidos, para serem armazenadas ou metabolizadas (o excesso de carboidratos pode ser convertido em ácidos graxos no fígado, agravando esse excesso). Primeiramente, os **ácidos graxos são convertidos a triglicerídeos e o colesterol, em ésteres de colesterila**. Essas substâncias são, então, incorporadas a **apolipoproteínas** hepáticas, formando a lipoproteína **VLDL** (majoritariamente triglicerídeos, mas contém quantidade considerável de ésteres de colesterila e colesterol).

A **VLDL** é, então, lançada na corrente sanguínea. Nos músculos e tecido adiposo, principalmente, assim como no caso dos quilomícrons, a **apoC-II** ativa a **lipase lipoproteica** presente nos capilares desses tecidos, enzima que converte os triglicerídeos da lipoproteína em ácidos graxos e os insere nos adipócitos ou miócitos. Em caso de plenitude energética, os altos níveis de insulina desestimulam a β-oxidação muscular, provocando uma preferência pelo estoque de ácidos graxos nos adipócitos através dos triglicerídeos. Em caso de jejum, o contrário acontece: os triglicerídeos são mobilizados no tecido adiposo pela ação do glucagon, convertidos em ácidos graxos, transportados até o fígado pela albumina, incorporados à VLDL e distribuídos pelo músculo, onde ocorre a β-oxidação. Logo, a ação da VLDL não é somente negativa, como é proposto por certos indivíduos.

Conforme a VLDL perde triglicerídeos, sua densidade **umenta**, formando, temporariamente, as **lipoproteínas de densidade intermediária (IDL)**. Quando a maioria dos triglicerídeos for consumida e o restante for composto principalmente de colesterol e ésteres de colesterol, a IDL se transforma em **LDL**. A principal função da LDL é **transportar colesterol para os tecidos corporais**. Ao contrário dos mecanismos expostos acima, a captação celular de LDL é diferente: Quando as células necessitam de colesterol, o receptor para a apolipoproteína **apoB-100** é expresso na membrana plasmática. O LDL é rico dessa proteína (ela também está no VLDL, mas só é exposta quando o LDL é formado) e, quando essa molécula se liga ao receptor, inicia-se um processo de **endocitose**, e o LDL e o receptor de apoB-100 são colocados simultaneamente em uma vesícula intracelular (endossomo). Os receptores, então, se desligam do LDL, se separam do endossomo e retornam à superfície celular, para captarem mais LDL. O endossomo restante com LDL é fundido com o **lisossomo**, e as enzimas lisossomais degradam o LDL em **aminoácidos, ácidos graxos e colesterol**, que podem ser livremente utilizados para o metabolismo celular. Os **oxiesteróis**, produzidos a partir do colesterol, apresentam importante função regulatória, pois inibem esse processo de captação de LDL, evitando, assim, acúmulo exagerado de colesterol intracelular.

A LDL que não for captada retorna ao fígado e é captada pelos hepatócitos, sendo também degradada. O colesterol resultante pode ser enviado para a bile, estocado ou convertido novamente em ésteres de colesterol e reincorporado ao VLDL. Entretanto, o LDL, quando em excesso, pode ser **captado pelos macrófagos**, células de defesa que não contém mecanismos para degradar o colesterol. Essa molécula se acumula em gotículas nos macrófagos, formando as **células espumosas**. Essas células podem se acumular na parede das artérias, gerando inflamação, dano tecidual, fibrose e redução do lúmen, processo conhecido como **aterosclerose**.

Figura 53: Via endógena das lipoproteínas



Legenda: Via endógena das lipoproteínas. O VLDL e o IDL depositam seus triglicerídeos nas células pelo mesmo mecanismo de interação receptor-apoC-II dos quilomícrons. O LDL pode também ser absorvido por macrófagos, que não conseguem degradar ou lidar com o colesterol, formando gotículas citoplasmáticas e células espumosas. CS: Corrente Sanguínea; AG: Ácido Graxo; TAG: Triglicerídeo; C: Colesterol; EC: Ésteres de Colesterila; apo: Apolipoproteínas; VLDL: Lipoproteína de densidade muito baixa; IDL: Lipoproteína de densidade intermediária; LL: Lipase lipoproteica; AA: Aminoácidos.

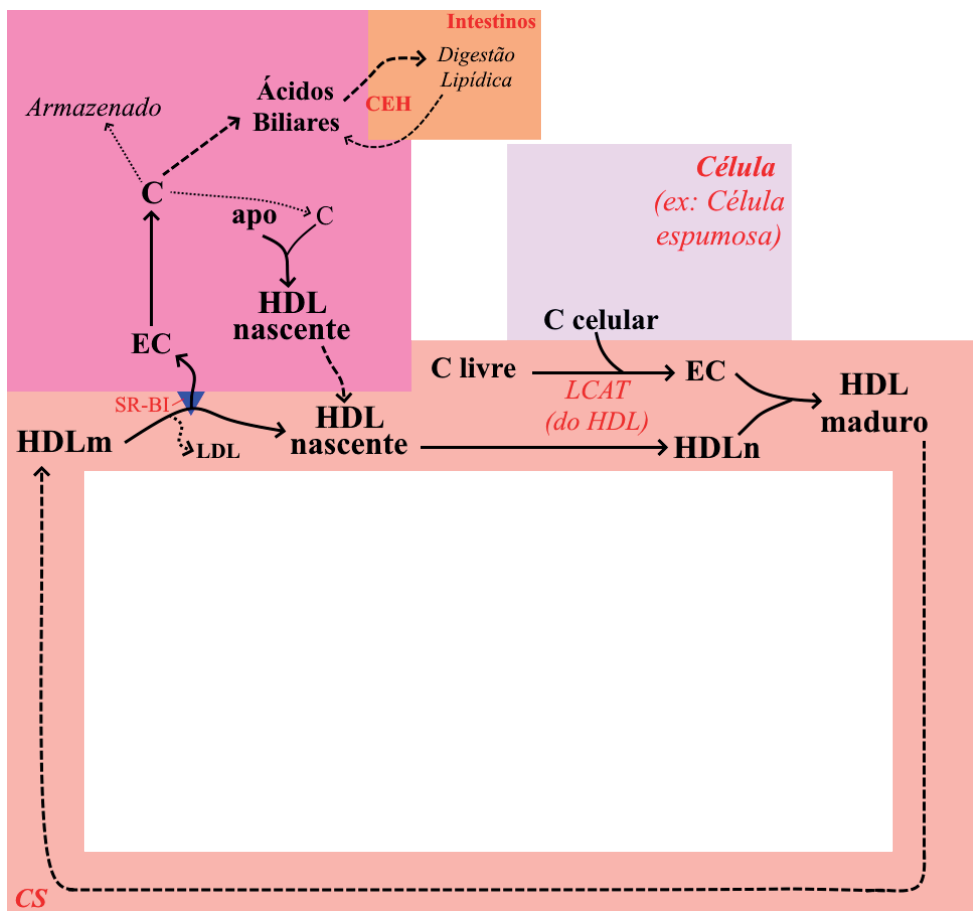
Fonte: Elaboração própria.

Transporte Reverso de Colesterol

O quarto principal tipo de lipoproteína, **HDL**, é responsável por captar o excesso de colesterol na corrente sanguínea e tecidos e levá-los de volta ao fígado. Como isso reduz o colesterol tecidual e pode, inclusive, remover colesterol das células espumosas causadoras da aterosclerose, a HDL é conhecida como “bom colesterol”. O **transporte reverso do colesterol** funciona da seguinte forma: A HDL é sintetizada pelo fígado e intestino delgado como pequenas partículas majoritariamente **proteicas**, a **HDL nascente**, sendo despejadas na corrente sanguínea. A HDL contém, em sua superfície, a enzima **lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT)**. Quando a HDL encontra partículas de colesterol excedentes do VLDL ou LDL na corrente sanguínea ou em células ricas em colesterol (como as células espumosas), a LCAT catalisa a formação de ésteres de **colesterila**, que são depositados na HDL. A HDL nascente (em forma de disco) vai crescendo conforme

recebe ésteres de colesterila, e, eventualmente, se torna uma partícula de **HDL madura** (em forma esférica). A HDL madura retorna ao fígado e descarrega os ésteres de colesterila através do receptor **SR-BI**, e alguma porção do colesterol pode também ser transferida ao LDL por uma proteína transportadora. O colesterol inserido no hepatócito pode ter vários destinos, mas a maioria, nesse caso, é convertida a ácidos biliares, estocados na vesícula biliar e eliminados no intestino durante a digestão lipídica. A maioria dos ácidos biliares são **reabsorvidos** no duodeno e retornam ao fígado na **circulação entero-hepática**. Após o descarregamento de colesterol no fígado, a HDL retorna à circulação e pode absorver mais colesterol e continuar seus processos fisiológicos.

Figura 54: Transporte Reverso do Colesterol



Legenda: Transporte Reverso do Colesterol. O HDL maduro pode transferir colesterol para o LDL, em menor quantidade. O HDL nascente é convertido gradativamente em HDL maduro, conforme ganha ésteres de colesterila. apo: Apolipoproteínas; C: Colesterol; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; HDLn: HDL nascente; LCAT: Lecitina-colesterol-aciltransferase; EC: Ésteres de Colesterila; CS: Corrente Sanguínea; HDLm: HDL maduro; CEH: Circulação entero-hepática.

Fonte: Elaboração Própria.

BIOSSÍNTESE DE OUTROS LIPÍDIOS

Introdução

Além do colesterol, o organismo humano é (e deve ser) capaz de sintetizar outras classes de lipídios, fundamentais para seu funcionamento. Nesse capítulo, serão analisados os processos intracelulares de síntese dos ácidos graxos, **eicosanóides** e **triglicerídeos**. Os ácidos graxos são importantes substratos para diversos processos metabólicos, enquanto que os eicosanóides são importantes **moléculas de sinalização**, e englobam substâncias como prostaglandinas e leucotrienos, importantes para a geração de processos inflamatórios. Por fim, os triglicerídeos são a principal forma de armazenamento de energia a longo prazo no corpo humano.

Síntese de ácidos graxos

A síntese de ácidos graxos, apesar de ser aparentemente o contrário da β -oxidação, envolve enzimas diferentes, reações distintas e ocorre no **citoplasma** celular, ao invés do interior da mitocôndria. A síntese de ácidos graxos é estimulada em situações onde há grande plenitude energética, com abundância de ATP, acetil-CoA e intermediários do ciclo de Krebs e desestimulada quando há grande quantidade de ácidos graxos ou déficit energético. O processo de síntese pode ser descrito dessa forma:

1. Primeiramente, o **Acetil-CoA** é convertido a **Malonil-CoA** pela enzima **Acetil-CoA-carboxilase**. Essa é a principal etapa regulada da síntese. A enzima é alostericamente regulada por **citrato** (intermediário do Ciclo de Krebs, aumenta a atividade enzimática) e **palmitoil-CoA** (um acil-CoA graxo, reduz a atividade enzimática) e pode ser **fosforilada, inativando-a**. O **glucagon** e a **adrenalina** provocam essa fosforilação, já que não faz sentido sintetizar ácidos graxos em déficit energético.
2. Então, o complexo enzimático ácido-graxo-sintase I entra em ação. Esse complexo contém 5 subunidades enzimáticas, cada uma responsável por uma parte da síntese. Primeiramente, uma molécula de **acetil-CoA** se liga à enzima. Esse acetil-CoA servirá como “origem” para o restante do ácido graxo.
3. Então, um grupo **Malonil-CoA** é adicionado à cadeia recém formada. Essa adição envolve, em ordem: uma *condensação*, *redução*, *desidratação* e *outra redução*. Todas essas etapas são catalisadas por diferentes porções da enzima ácido-graxo-sintase I. O resultado é a união de um grupo malonil (do Malonil-CoA) com um grupo acetil (do Acetil-CoA originário). A **proteína transportadora de grupos acila** transporta o ácido graxo em formação entre as subunidades da AGS I.
4. Essas etapas vão se repetindo, alongando o ácido graxo que está sendo formado em dois carbonos a cada ciclo. O processo se estende até a cadeia atingir **16 carbonos**. No final, está formado o ácido graxo **Palmitato**.

Como já é de conhecimento, o Acetil-CoA é produzido a partir da β -oxidação ou do Piruvato, ambas as reações ocorrendo no interior da mitocôndria. Como a síntese de ácidos graxos ocorre no citosol, os grupos Acetil-CoA devem ser **transportados** da matriz mitocondrial para o citosol. Esse não é um processo simples, envolvendo diversas enzimas, transportadores e conversões, além do consumo de intermediários e de 2 ATP. Logo, a síntese de ácidos graxos é um processo dispendioso, que só deve ser realizado em condições de plenitude energética ou extrema necessidade.

Como visto acima, o único produto da síntese de ácidos graxos é o **palmitato**. Entretanto, as funções corporais também demandam alguns ácidos graxos diferentes. O organismo possui diversas enzimas e sistemas capazes de alongar e insaturar o palmitato. Entretanto, a síntese de alguns ácidos graxos, como o **linoleato** e α -**linoleato** é **impossível** nos seres humanos, sendo realizada em vegetais. Logo, esses ácidos graxos são **essenciais** (devem ser adquiridos na dieta), já que são precursores de diversas moléculas humanas, como o ácido araquidônico, principal precursor dos **eicosanóides**.

Síntese de eicosanóides

Os eicosanóides são importantes moléculas de sinalização, utilizadas principalmente no sistema imune, para auxiliar e provocar o processo de **inflamação**, coagulação, cicatrização e recrutamento de células, dentre outras funções. As principais classes de eicosanóides são: as **prostaglandinas**, **tromboxanos** e **leucotrienos**. Como são moléculas que causam inflamação, a inibição da síntese das mesmas (principalmente das prostaglandinas) é de alto interesse médico e amplamente utilizada pela indústria farmacêutica (*anti-inflamatórios não esteroídais*, como ácido acetilsalicílico - aspirina, nimesulida, paracetamol, ibuprofeno, etc.). O processo de síntese dessas substâncias é descrito a seguir:

1. Primeiramente, quando há necessidade fisiológica, a enzima **fosfolipase A₂** retira o ácido araquidônico que estava normalmente presente na **membrana celular**, no meio dos fosfolipídios de membrana.
2. O ácido araquidônico então sofre ação da enzima **ciclooxigenase (COX)**, que tem ação ciclooxigenase e peroxidase. Essa enzima (ou uma de suas subunidades) é o alvo de diversos medicamentos *anti-inflamatórios não esteroídais*. Os resultados das duas ações da COX são, respectivamente, a **prostaglandina G₂ (PGG₂)** e a **prostaglandina H₂ (PGH₂)**, a principal.
3. A PGH₂ pode ainda ser convertida em outros tipos de prostaglandina por diversas enzimas diferentes. Além disso, pode ser convertida em **tromboxanos** pela enzima **tromboxano-sintase** presente nas plaquetas, o que **favorece a agregação plaquetária e a coagulação sanguínea**.
4. O ácido araquidônico pode ainda sofrer ação da enzima **lipoxigenase** (encontrada em certos tecidos, como os leucócitos, coração, cérebro e baço), que, juntamente com outras enzimas, formam os **leucotrienos**. Essas substâncias são fundamentais para o recrutamento de células imunes, os leucócitos.

Síntese de triglicerídeos

Por fim, analisaremos a síntese dos triacilglicerídeos. Essas moléculas, que são a junção do **glicerol** com **três ácidos graxos** representam a grande maioria da energia estocada no ser humano, podendo sustentá-lo, em um adulto médio, por algumas semanas. A síntese de triglicerídios é relativamente simples, envolvendo dois substratos principais: o **glicerol-3-fosfato** e três **acil-CoA-graxos**:

1. Primeiramente, há a síntese do **glicerol-3-fosfato**. Isso pode ocorrer de duas formas: a mais simples, e menos comum, é a fosforilação do glicerol pela enzima **glicerol-quinase**, presente apenas no fígado e rins. A maioria da síntese ocorre pela conversão do **di-hidroxiacetona-fosfato** (um intermediário da **glicólise**) em **glicerol-3-fosfato** pela enzima **glicerol-3-fosfato-desidrogenase**.
2. Então, o **glicerol-3-fosfato** recebe um **acil-CoA-graxo** (união de um ácido graxo com a coenzima A, catalisada pela **acil-CoA-sintetase**, com gasto de ATP) através da enzima **aciltransferase**. O resultado é um metabólito intermediário.
3. Esse metabólito intermediário recebe mais um **acil-CoA-graxo** também pela ação da **acil-CoA-sintetase**, formando o ácido **fosfatídico**.
4. A partir daí, o ácido fosfatídico pode seguir dois caminhos: ou é transformado em um **diacilglicerídeo** pela enzima **lipina** e segue na síntese dos triglicerídeos ou é convertido em um **glicerofosfolipídeo**, passando a integrar a **membrana plasmática**.
5. O **diacilglicerídeo** formado recebe, então, um último **acil-CoA-graxo**, também por ação da **aciltransferase**. O resultado é um **triacilglicerídeo**.

A síntese de triglicerídeos pode ser regulada de várias formas, como por exemplo através da regulação da síntese de ácidos graxos (exposta acima), acetil-CoA e da síntese de glicerol-3-fosfato. Os hormônios glicocorticóides, por exemplo, **desestimula** a síntese de triglicerídeos no tecido adiposo e **estimula no fígado**, a fim de evitar que os triglicerídeos fiquem aprisionados no tecido adiposo e possam ser distribuídos pelo corpo através das lipoproteínas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROSO W.K.S et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq. Bras. Cardiol. 2021;116(3):516-658.

CARMO, Livia Lourenço do. Tecido Muscular Cardíaco. 30 out. 2023. Disponível em: <<https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/tecido-muscular-cardiaco>>. Acesso em: 10 março 2024.

CURI, R., PROCOPIO, J. Fisiologia básica. 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

FILHO, G.B. Bogliolo: Patologia Geral. 8ª ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 8 ed; 2011.

FILHO, G.B. Bogliolo. Patologia Geral. 9ª edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2016.

HALL, H.E.; GUYTON, A.C. Guyton & Hall - tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - USP. Sistema Circulatório. Disponível em: <<https://mol.icb.usp.br/index.php/11-25-sistema-circulatorio/>>. Acesso em: 17 março 2024.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 10.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004

KIERSZENBAUM, A. L., TRES, L. Histologia e Biologia Celular, Uma Introdução à Patologia. 4ª Edição. Elsevier, 2016.

MATTOS, Leandro. Coração: Margens e Faces. 03 jul. 2023. Disponível em: <<https://anatomia-papel-e-caneta.com/coracao-margens-e-faces/>>. Acesso em: 18 março 2024.

MATTOS, Leandro. Coração: Parede Cardíaca. 03 jul. 2023. Disponível em: <<https://anatomia-papel-e-caneta.com/coracao-parede-cardiaca/>>. Acesso em: 16 março 2024.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. Moore: Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

MUSEU DIN MICO INTERDISCIPLINAR. Tamponamento Cardíaco. Publicado em: 02 jun. 2016. Disponível em: <<https://museudinamicointerdisciplinar.wordpress.com/2016/06/02/tamponamento-cardiaco/>>. Acesso em: 18 março 2024.

NELSON, D. L.; COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed, 2014.

PLANETA BIOLOGIA. Sistema Nervoso Autônomo: Fisiologia, Anatomia e Resumo. Disponível em: <<https://planetabiologia.com/sistema-nervoso-autonomo-fisiologia-anatomia-resumo/>>. Acesso em: 10 março 2024.

ROSS, M., PAWLINA, W. Ross. Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular, 7ª edição. Guanabara Koogan, 2016.

SANTOS, V. S. dos. Sistema linfático; Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilescola.uol.com.br/biologia/sistema-linfatico.htm>. Acesso em 09 de março de 2024.

TERESE WINSLOW. Células Sanguíneas (Blood Cells). Publicado em: 27 ago. 2008. Disponível em: <<https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7162>>. Acesso em: 04 março 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Histologia Interativa: Sistema Circulatório. Disponível em: <<https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/sistema-circulatorio/>>. Acesso em: 12 março 2024.