



Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Regulação da temperatura local da pele

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Nuno Miguel Pereira Julio

Dissertação orientada por: Prof. Doutor Paulo Paixão

Lisboa, Junho de 2014

Índice Geral

Índice de Figuras	3
Resumo	4
Fisiologia da Pele	5
Epiderme.....	6
Derme.....	7
Hipoderme	7
Microcirculação cutânea.....	7
Mecanismo de termorregulação local	10
Aquecimento local da pele	10
Aquecimento local	11
Papel do Óxido nítrico (NO).....	12
Nervos sensoriais	14
Contribuição simpática	14
Outras contribuições	17
Alterações fisiológicas e fisiopatológicas na resposta ao aquecimento local.....	17
Idade.....	18
Hormona reprodutiva feminina	20
Diabetes mellitus (DM II)	20
Hipertensão	21
Antagonistas do recetores da angiotensina II (ARA II).....	21
Arrefecimento local da pele	21
Papel do óxido nítrico (NO).....	22
Função adrenérgica	23
Outras contribuições	24
Alterações fisiológicas e fisiopatológicas na resposta ao arrefecimento local	25
Mecanismo de termorregulação central.....	26
Conclusão.....	30
Bibliografia	31

Índice de Figuras

Figura 1-barreiras biológicas de defesa do hospedeiro	5
Figura 2- Fluxo sanguíneo por diferentes órgãos e tecidos em condições basais	8
Figura 3- Resposta vascular cutânea ao rápido aquecimento local da pele	12
Figura 4- Resposta vascular cutânea ao rápido arrefecimento local da pele	22

Resumo

O controlo da termorregulação assim, como o aquecimento e arrefecimento da pele influenciam o nível de fluxo sanguíneo a que a pele está sujeita. As alterações ou variações da temperatura local produzem um efeito de vasoconstrição ou de vasodilatação na pele. Este efeito, é o resultado de um conjunto de mecanismos como a activação dos receptores adrenérgicos, a resposta endotelial e sistemas sensoriais. Tanto a fase de vasodilatação como a fase de vasoconstrição da pele, são suportadas por transmissores simpáticos, e controlo nervoso local. Como consequência do aquecimento local verifica-se uma vasodilatação transitória através de um reflexo axonal, seguida de uma fase de “plateau”, em grande parte devido à presença de óxido nítrico. Após a fase de planalto ou “plateau” dá-se um fenómeno designado de “die-away”, que corresponde a uma lenta inversão da vasodilatação que está dependente dos nervos simpáticos vasoconstritores. A fase de vasoconstrição com consequente arrefecimento da temperatura local cutânea é originada por uma sobre-regulação pós-sináptica de α_{2C} -adrenérgico, assim como pela inibição do sistema de óxido nítrico. [3]

A termorregulação enquanto controlo da circulação sanguínea na pele humana é de extrema importância com vista a manter uma temperatura corporal normal durante variações da homeostase térmica. [2]

Os principais objectivos desta monografia são efectuar uma revisão sobre a regulação da temperatura local da pele, abordando conceitos como a microcirculação cutânea identificando os locais onde se faz a regulação, passando pelo mecanismo de termorregulação local, comparando-o com o central, sem esquecer a importância do óxido nítrico em todo o processo.

No que respeita à metodologia utilizada neste trabalho, esta recaiu essencialmente numa pesquisa bibliográfica utilizando o motor de busca pubmed, onde foi essencial a consulta de artigos recentemente publicados. Foram igualmente utilizadas outras fontes de informação como livros científicos relacionados com o tema.

Palavras-chave: termorregulação local da pele; vasodilatação; vasoconstrição; microcirculação cutânea; óxido nítrico (NO).

Fisiologia da Pele

A pele, juntamente com cabelos, pelos, unhas, glândulas sudoríparas e sebáceas formam o sistema tegumentar. A pele é o maior órgão do corpo humano, assim como o mais pesado, constituindo deste modo o revestimento externo de todo o corpo humano. [6]

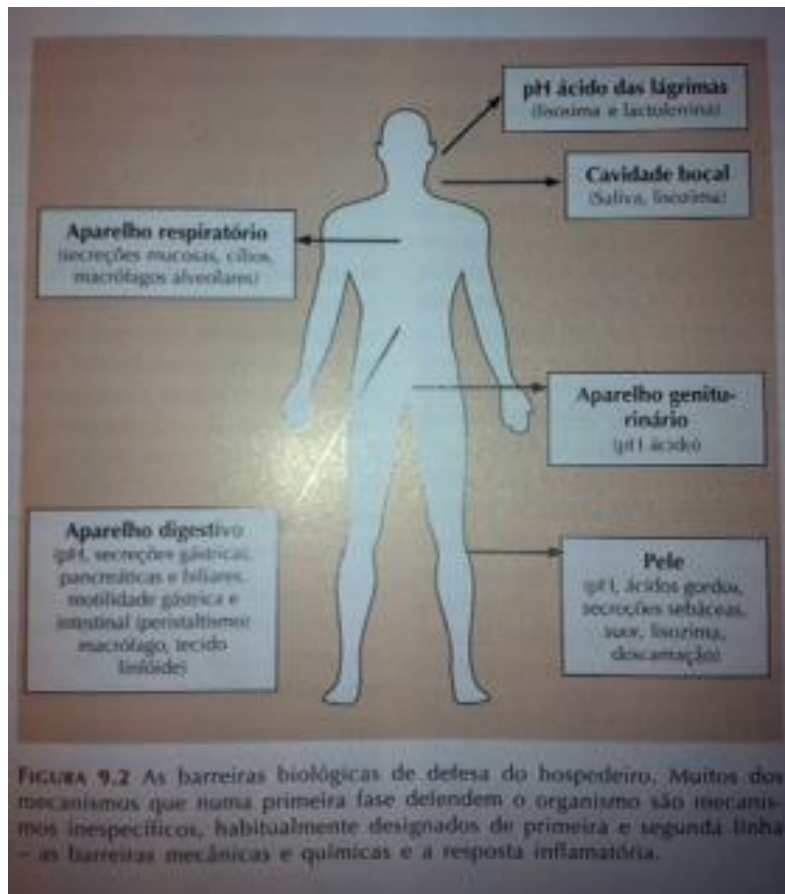


Figura 1-barreiras biológicas de defesa do hospedeiro

A pele constitui deste modo uma importante barreira biológica protegendo os órgãos internos de todo o tipo de agressões, sejam elas agressões físicas, químicas ou celulares. [1]

A pele funciona como barreira mecânica face às agressões físicas pois, através da descamação contínua vai, desta forma renovando o epitélio, eliminando microrganismos que nela estejam presentes, funcionando como um útil mecanismo de defesa. [1]

Para além da protecção de órgãos internos, a pele tem como principais funções a redução da perda de água, electólitos e outros solutos, assim como a protecção contra bactérias, micróbios e radiação. A presença destes solutos juntamente com enzimas,

como é o caso da lisosima e de ácidos orgânicos tais como o ácido lácteo, resultante do metabolismo de bactérias comensais, fazem com que o pH da pele seja ácido criando deste modo um ambiente hostil, dificultando o aparecimento, desenvolvimento, penetração, fixação e proliferação de microorganismos. [1]

É igualmente um órgão complexo devido à enorme rede de terminações nervosas e sensoriais. Devido a uma grande variedade de cor, odor, e textura a pele desempenha igualmente um papel psicológico e sexual importante. É também na pele que é sintetizada a vitamina D. [4]

A pele devido à presença de irrigação sanguínea e de glândulas sudoríparas é também responsável pela regularização da temperatura corporal.

A pele divide-se em três grandes camadas: epiderme; derme e hipoderme.

Epiderme

A espessura da epiderme varia consoante o local do corpo onde se encontra. A zona plantar das mãos e dos pés, por ser uma zona de maior atrito tem uma espessura superior à restante. A epiderme é essencialmente constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, sendo que a sua célula principal é o queratinócito responsável pela produção de queratina. A queratina devido à sua resistência e impermeabilidade é a responsável pela protecção. Existem também na epiderme outras células designadas de melanócitos responsáveis pela produção de melanina. A melanina tem como principal função a absorção dos raios UV (ultra-violeta). A epiderme possui ainda células imunitárias como é o caso das células de Langerhans. Esta camada, sendo a mais superficial, não possui vasos sanguíneos, sendo que os nutrientes e o oxigénio chegam à epiderme por difusão a partir da derme. [4]

A epiderme tem várias camadas:

Camada basal ou germinativa – É a mais profunda. Separa a derme da epiderme e está em permanente divisão. As novas células que se formam vão “empurrando” as outras cada vez mais para a superfície. [7]

Camada espinhosa – É formada por células que vieram da camada basal. Mais junto à camada basal têm uma forma arredondada e quanto mais se afastam vão ficando cada vez mais planas. [7]

Camada granulosa – É onde é elaborada a queratina. As células, vão perdendo o seu núcleo à medida que vão subindo até à superfície, ficando assim, cada vez mais desvitalizadas. [7]

Camada lúcida – Unicamente presentes nas zonas plantares das mãos e dos pés. Apesar de ainda terem núcleo, não desempenham qualquer função. [7]

Camada córnea – É a camada mais externa. Composta por células mortas repletas de queratina. [7]

Derme

A derme é constituída por uma rede de tecido fibroso de elastina, colagénio e glicosaminoglicanos, onde estão presentes as glândulas sebáceas, sudoríparas e folículos pilosos. A camada superficial da derme contém capilares e terminações nervosas. Devido à elevada presença de capilares sanguíneos, o fluxo de sangue na pele pode ser muito superior às exigências nutricionais, no entanto a vascularização da pele permite igualmente contribuir para a termorregulação, assim como manter a pressão sanguínea. Existem também numerosas derivações artério-venosas que permitem ao sangue contornar capilares conservando deste modo o calor. [4][7]

Hipoderme

O tecido subcutâneo ou tela subcutânea é uma camada de tecido adiposo situada logo por baixo da derme e que está compartimentalizada por faixas fibrosas, firmemente ligadas. [7]

Microcirculação cutânea

O fluxo de circulação sanguínea na pele abrange uma vasta gama que pode ir desde situações de frio quase extremo até situações em que a temperatura da superfície corporal é extremamente elevada.

Quadro 17.1 Fluxo sanguíneo por diferentes órgãos e tecidos em condições basais

	Porcentagem	ml/min	ml/min 100 g
Cérebro	14	700	50
Coração	4	200	70
Brônquios	2	100	25
Rins	22	1.100	360
Fígado	27	1.350	95
Porta	(21)	(1.050)	
Arterial	(6)	(300)	
Músculos (estado inativo)	15	750	4
Osso	5	250	3
Pele (clima fresco)	6	300	3
Glândula tireóide	1	50	160
Glândulas supra-renais	0,5	25	300
Outros tecidos	3,5	175	1,3
Total	100,0	5.000	—

Baseado principalmente em dados compilados pelo Dr. L.A. Saperstein.

Figura 2- Fluxo sanguíneo por diferentes órgãos e tecidos em condições basais

Os reflexos que controlam o fluxo sanguíneo cutâneo podem usar toda a gama de intervalo, sendo que o arrefecimento da pele aumenta a actividade vasoconstritora simpática, direccionada para a pele através de reflexos que são iniciados por uma temperatura baixa da pele, assim como por uma temperatura corporal baixa, abolindo qualquer actividade vasodilatadora e, conseqüentemente, diminuindo a condutância vascular cutânea (CVC), assim como diminuindo o fluxo sanguíneo da pele de forma a conservar o calor corporal. Por outro lado, o aumento da temperatura corporal vai inicialmente inibir a actividade tónica dos nervos vasoconstritores noradrenérgicos por reflexos que são iniciados por altas temperaturas cutâneas. [3][8]

À medida que a temperatura do corpo vai aumentando, assim como a temperatura interna, é acionado na pele “sem pelo” um sistema vasodilatador simpático colinérgico activo com o intuito de levar o fluxo sanguíneo da pele para níveis máximos em locais que estejam em situações de stress tolerável de calor. Estas alterações na actividade nervosa acabam por relaxar a resistência cutânea dos vasos, levando assim a um aumento da condutância vascular cutânea (CVC) e do fluxo sanguíneo da pele (SkBF), com o objectivo de auxiliar na dissipação do calor corporal. O aquecimento ou

arrefecimento direto da pele permite uma vasodilatação ou uma vasoconstrição total ao nível da pele. [3][8]

Sendo assim, pode-se afirmar que quando a temperatura local na pele é rápida e subitamente aumentada para valores próximos dos 42°C, e mantida a esses valores, o fluxo sanguíneo correspondente, para esse mesmo local, também aumenta para o seu máximo. [3]

Existem evidências, que mostram que, havendo alterações na microcirculação, pode ser um sinal de uma disfunção na microcirculação a nível geral, uma vez que as mudanças na reactividade vascular da pele são muitas vezes um prenúncio de uma disfunção microvascular mais generalizada. A microcirculação cutânea é assim, um excelente local para se avaliar alguma disfunção na microcirculação, uma vez que é de fácil acesso e, visto que a circulação cutânea pode servir como modelo da circulação geral, pode ajudar a avaliar e medir, não só uma patologia como acompanhar o respectivo tratamento. Por outro lado, o estudo da resposta da pele ao arrefecimento local, pode ajudar pacientes que tenham algum tipo de desordem cutânea. [38]

Apesar de questionável, fazem-se testes específicos para avaliar a função endotelial, usando a acetilcolina distribuída por iontoforese, que desta forma leva a acetilcolina através do interstício que se encontra à volta dos vasos sanguíneos. Após a sua distribuição pelo lúmen dos vasos sanguíneos, fica em primeiro lugar, em contacto com o endotélio, ao passo que se a sua distribuição for fora dos vasos, tal não acontece. Como é conhecido, a acetilcolina tem inúmeros efeitos nos vasos sanguíneos da pele e nos nervos circundantes, libertando substâncias, como por exemplo neuropeptídios. Um dos exemplos é o facto da acetilcolina induzir o reflexo do axónio que tem um papel determinante no aumento do fluxo sanguíneo da pele, assim quando a acetilcolina é distribuída para a pele por iontoforese, a resposta vasodilatadora não é só dependente do endotélio. [38][84][85][86][87]

Mecanismo de termorregulação local

Aquecimento local da pele

O aquecimento local a 42°C é, algumas vezes utilizado como forma de normalizar o fluxo sanguíneo. O seu uso torna-se relevante quando se usa a fluxometria de laser Doppler para monitorizar o fluxo sanguíneo da pele, isto porque, este método mostra uma significativa diferença de fluxo quando é aplicado um estímulo em comparação com a não aplicação de estímulo. No entanto, um entrave ao aquecimento a 42°C com vista a maximizar a vasodilatação da pele é o facto de o sistema NO (óxido nítrico) prevenir o completo e suave relaxamento do músculo vascular pelo facto de estar envolvido nos mecanismos de vasodilatação. [9][10]

O aquecimento do corpo vai inibir a atividade tónica dos nervos vasoconstrictores através de reflexos que começam a verificar-se com o aumento da temperatura da pele. À medida que a temperatura do corpo aumenta, a temperatura interna aumenta significativamente na pele desprovida de pelo, e o sistema simpático vasodilatador ativo colinérgico é ativado com o objetivo de levar o fluxo sanguíneo da pele ao nível máximo. [11][31][75][80]

Estudos realizados em 1940 por Barcroft e por Edholm observaram uma relação não linear entre o fluxo sanguíneo do antebraço e a temperatura local da pele. Verificaram que o aumento do fluxo sanguíneo era relativamente estável para temperaturas entre os 20°C e os 35°C, sendo que a partir dos 37°C o aumento do fluxo era substancial e atingia o pico máximo aos 42°C. Também observaram que, se esse mesmo aquecimento fosse constante e prolongado no tempo, iria causar uma vasodilatação inicial, seguida de um regresso à linha de base, facto também conhecido como “die-away”. Todas estas observações serviram de ponto de partida para posteriores estudos, focalizando-se em questões como o fato de saber como é que o aquecimento direto da pele causa vasodilatação. [11][32]

O aquecimento direto da pele causa uma vasodilatação que é dependente do nível e da velocidade desse mesmo aquecimento, ou seja, quando a pele é aquecida e a temperatura atinge rapidamente os 42°C e mantida, verifica-se que o fluxo sanguíneo da pele atinge o seu valor máximo. [11][13][25][32][74][75]

Aquecimento local

O aquecimento sub-máximo local da pele leva a uma resposta padrão que se caracteriza por um pico inicial transitório referente ao fluxo sanguíneo da pele, ao qual se segue uma fase de patamar prolongada (em que o valor do fluxo sanguíneo da pele se mantém constante), e que no final os valores do fluxo sanguíneo caem para valores iniciais (basais). Como iremos ver mais à frente, nesta resposta padrão estão envolvidas várias componentes tais como, o sistema óxido nítrico, os nervos adrenérgicos e sensoriais. [11][13][25][32][73]

Como se pode observar da figura 3, existe um padrão do fluxo sanguíneo em resposta ao aquecimento local observado em indivíduos saudáveis. Este padrão, que tem sensivelmente a duração de 30 minutos, inclui em primeiro lugar um pico transitório com uma vasodilatação, que pode ter a duração entre 3 a 5 minutos, também designado por reflexo do axónio. Esta rápida fase inicial de vasodilatação está na sua maioria a cargo dos nervos sensoriais. Os nervos sensoriais responsáveis pela resposta ao aquecimento local são, em primeiro lugar as fibras C aferentes, que quando estimuladas causam vasodilatação local pela libertação de CGRP (péptido relacionado com o gene da calcitonina), pela substância P e também pela neuroquinina A. Estes nervos aferentes são estimulados pela capsaina que liga os recetores de vanilina (VR1) às terminações nervosas, levando à despolarização pela abertura dos canais catiónicos, resultando numa sensação de local de calor e de vasodilatação. Esta fase inicial pode ser significativamente atenuada por anestesia. [11][38][81][82]

Posteriormente uma fase de vasodilatação prolongada que forma um “plateau” que pode ter a duração de 25 a 30 minutos e que é mediada maioritariamente pelo óxido nítrico, gerado a partir da isoforma da síntetase de NO endotelial. No entanto, o NO não é o único responsável pela formação do patamar, existindo outras substâncias que, apesar de não terem um papel tão relevante quanto o NO, também contribuem para a fase de patamar, como é o caso de neurotransmissores simpáticos, tais como, noradrenalina e neuropeptídeo Y. Estes dois neurotransmissores para além do seu papel na fase “plateau”, também desempenham um papel de relevo na fase inicial (pico transitório). Por fim uma fase final designada de fenómeno “die-away”, com o regresso do fluxo sanguíneo a valores semelhantes aos registados antes do aquecimento. Apesar do bloqueio da atividade neuronal local inibir a fase inicial da resposta, não demonstra ter qualquer efeito na segunda fase, ou seja, na fase mais lenta da resposta. Nesta fase, é o óxido nítrico que desempenha um papel relevante, não só na iniciação como na manutenção desta fase. O L-NAME (inibidor da síntese

de óxido nítrico) vai inibir a vasodilatação, seja ele aplicado antes ou durante a fase de patamar. [11][13][38][48][81]

Na parte inferior da figura está exemplificado o mecanismo conhecido que leva à existência desse padrão. Este inclui o papel do endotélio e do óxido nítrico, dos transmissores simpáticos e co-transmissores e dos nervos aferentes sensíveis ao calor. [11]

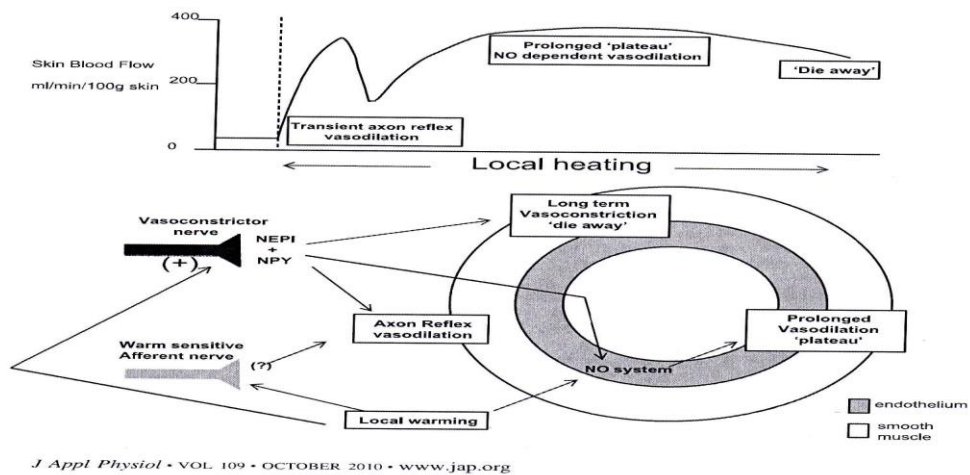


Figura 3- Resposta vascular cutânea ao rápido aquecimento local da pele

Papel do Óxido nítrico (NO)

O óxido nítrico (NO) é uma substância com características vasodilatadoras, sintetizado localmente, essencial a todos os tecidos (incluindo o tecido cutâneo). Diversos estudos demonstram claramente que o (NO) é um composto de extrema importância, estando envolvido, como um vasodilatador, na resposta ao aquecimento directo da pele. Para tal, nos referidos estudos foi usada a microdiálise, para a distribuição de um antagonista da síntese de óxido nítrico como é o caso do L-NAME (Ng –nitro-L-arginine methyl ester). A distribuição deste fármaco foi usada em combinação com a fluxometria de laser Doppler como forma de monitorizar o fluxo sanguíneo da pele. [11][13][73]

Durante os referidos estudos, foi observado que a aplicação de L-NAME logo após a pele sofrer uma vasodilatação como resultado de uma aquecimento local até aos 40°C, leva a uma inversão súbita da vasodilatação, caindo para cerca de metade dos valores iniciais, podendo essa vasodilatação ser restaurada usando para tal nitroprussiato de sódio (NPS).[11][73]

Um outro estudo, realizado por Pinto PC et al., visava avaliar as capacidades de L-NAME como inibidor do sistema NO. Neste estudo, como na maioria dos casos o L-NAME foi administrado por via transdérmica. O L-NAME foi administrado no antebraço de voluntários saudáveis que de seguida foram sujeitos a um aquecimento local (antebraço) de 42°C durante cerca de 20 minutos. O estudo concluiu que o L-NAME desencadeou a inibição da resposta microcirculatória total, confirmando-o assim como um potente inibidor do NOS. [83]

Minson et al., realizou estudos onde concluiu que o óxido nítrico tem extrema importância no que respeita à resposta vasodilatadora cutânea ao aquecimento local da pele. Nestes estudos, foi aplicado L-NAME (microdiálise) antes e durante um protocolo de aquecimento normal/padrão. Mais uma vez se verificou que passados cerca de 30 minutos a resposta vasodilatadora tinha sido inibida em cerca de metade, como resultado do antagonista do NOS, sendo que o pico inicial, característico da resposta ao aquecimento local também estava significativamente reduzido. [11][13]

Um outro estudo, realizado por Gooding et al., mostrou que a microdiálise do L-NAME reduz a resposta vasodilatadora ao aquecimento local da pele. Apesar de se saber que um aquecimento local de cerca de 42°C a 43°C é suficiente para uma vasodilatação máxima, com a aplicação de L-NAME, estes valores descem, reduzindo o fluxo sanguíneo em cerca de 30%. Neste estudo, ainda foi avaliada a possibilidade de um inibidor da fosfodiesterase como é o caso do sildenafil (oral), poder aumentar a resposta vasodilatadora ao aquecimento local. Como era esperado, o pico de resposta a uma temperatura local de 42°C não foi afetado significativamente, tendo em conta que a pele já estava com o seu nível máximo de vasodilatação, como resultado do aquecimento direto a 42°C. No entanto, foi observado que, após o tratamento com sildenafil a vasodilatação foi prolongada durante a fase de recuperação de um aquecimento local. [11][33][74][75]

A importância do papel do óxido nítrico na resposta vasodilatadora cutânea ao aquecimento local, manifesta-se essencialmente no efeito que tem na atividade do músculo liso. Existem alguns estudos relevantes, realizados por Crandall que demonstram uma inibição da atividade simpática por parte do NO, ou seja, o aquecimento local da pele inibe a resposta vasoconstritora face à norepineferina endógena e face à atividade vasoconstritora simpática. No entanto, se o sistema óxido nítrico estiver bloqueado, este efeito inibitório do aquecimento local na função adrenérgica deixa de existir demonstrando claramente que é o óxido nítrico que tem função inibitória da actividade simpática. [11][76][77][78][79]

Nervos sensoriais

Os nervos aferentes localizados na pele que são sensíveis à temperatura dos tecidos estão diretamente relacionados com a resposta vasodilatadora no local que sofreu o aquecimento conforme demonstram alguns estudos publicados. [11][12][13]

Num desses estudos, como é o caso de Minson et al., foi aplicado um protocolo de aquecimento local que envolvia o aquecimento súbito da pele do antebraço até aos 42°C. Foi observado inicialmente uma resposta vasodilatadora transitória, seguida por uma recuperação parcial e por fim um patamar à medida que a temperatura local da pele era mantida.[11][13]

Um outro estudo, desta vez de Stephens et al., foi realizado com o objectivo de usar a capsaicina tópica comparando-a com os efeitos vasodilatadores da estimulação química dos nervos aferentes termicamente sensíveis. Foram observados aspectos relevantes tais como; não houve percepção de calor nos locais arrefecidos até aos 29°C ou menos, quer tivessem sido tratados com capsaicina ou não, isto porque o fluxo sanguíneo era baixo, tanto no controlo como nos locais tratados com capsaicina. Por outro lado, durante o suave aquecimento local, as temperaturas locais atingiram um limite no qual houve percepção de calor e nesse mesmo instante ocorre uma significativa vasodilatação. Esta ligação entre a sensação de calor e o início da vasodilatação ocorre tanto em locais tratados como em locais não tratados, no entanto nos locais tratados com capsaicina a temperatura é mais baixa cerca de 3°C a 6°C, dependendo da concentração. [11][14]

Estes estudos concluem que, a vasodilatação transitória que ocorre em resposta ao aquecimento local da pele é em grande parte mediada pelos recetores de calor ou por nociceptores sensíveis ao calor que actuam no reflexo do axónio. [11][13]

Contribuição simpática

Apesar de ser, de certa forma intuitivo, atribuir a função dos nervos simpáticos ao controlo reflexo extrínseco da resistência vascular, existem evidências que mostram o envolvimento do controlo térmico local do fluxo sanguíneo durante o aquecimento da pele. [11]

Um estudo, realizado por Charkoudian et al., observou as respostas ao aquecimento local da pele em indivíduos que tivessem sofrido, por intervenção cirúrgica, uma simpatectomia até 5 anos antes. Foi observado que, o pico inicial transitório que é característico da resposta ao aquecimento local, não estava presente, isto apesar de

não se terem verificado alterações na fase "plateau" que ocorre de seguida. Este facto indica o papel da função simpática na porção reflexa do axónio na resposta ao aquecimento, ou então que a fase dependente de óxido nítrico começava mais cedo, tornando pouco visível o padrão que normalmente segue o reflexo do axónio. Este estudo também sugere como possibilidade um efeito inibitório da actividade simpática na vasodilatação dependente de óxido nítrico.[11][15]

Num estudo realizado por Houghton et al., foi observado o desaparecimento do reflexo do axónio, quando utilizado como tratamento local, um fármaco anti-adrenérgico designado bretilio. O principal modo de actuação deste fármaco é ter uma ação pré-sináptica ao nível dos nervos adrenérgicos, de forma a prevenir a libertação de noradrenalina ou de qualquer outro co-transmissor. [11][17][18][19]

Apesar de algo surpreendente, estes estudos mostram o papel da noradrenalina como tendo um efeito sensibilizante no limiar da dor, após o aquecimento da pele, assim como o facto de gerar uma vasodilatação reflexa do axónio mediada por recetores α_1 , ou seja, a aplicação direta de noradrenalina na pele provoca uma vasoconstrição no local da aplicação, no entanto, vai promover uma vasodilatação na periferia, que poderá ser bloqueada através da aplicação de anestesia por ter uma natureza neurogénica. [11][20][21][22]

No entanto, este facto tem vindo a ser questionado pelo facto de, ter sido observado que a noradrenalina quando aplicada localmente por microdiálise não causa vasodilatação reflexa do axónio, causando sim, se for administrada por iontoforese. Apesar destas observações, é claro que o bretilio tem um efeito de supressão do reflexo do axónio, diminuindo o aquecimento local. [11][16][22][23][30]

A terapêutica anti-adrenérgica local, que produz um efeito inibitório na resposta reflexa do axónio ao aquecimento local da pele, foi observada pela combinação de recetores antagonistas α , e recetores antagonistas β intradérmicos, ou de um outro recetor antagonista, no caso o neuropeptídeo Y (NPY), que acabam por retardar a resposta do reflexo do axónio para locais onde a temperatura é mais elevada durante o aquecimento local da pele. Quando estes agentes (recetores antagonistas intradérmico, recetores antagonistas β intradérmico e neuropeptídeo Y), são combinados a porção reflexa do axónio, como resposta ao aquecimento local, é eliminada. No entanto, o reflexo do axónio pode ser repostado através da presença de um bloqueio simpático, se o aquecimento local for bastante rápido, podendo assim concluir que os nervos simpáticos podem manter ou modificar o reflexo do axónio, mas não são necessários para essa resposta. [11][25]

A função dos nervos vasoconstritores simpáticos na resposta vasodilatadora cutânea perante o aquecimento direto da pele, pode ser observada, tanto seja o aquecimento local feito de uma forma intermitente ou contínua. Quando o aquecimento local atinge o patamar dependente de óxido nítrico, o bloqueio da libertação dos transmissores a partir de terminais cutâneos vasoconstritores nervosos, vai limitar o grau de vasodilatação em cerca de 50%. [11][24][25]

Esta limitação da vasodilatação é idêntica à provocada pelo bloqueio de sistema óxido nítrico (NOS). O facto de acrescentar à inibição do sistema óxido nítrico o bloqueio simpático, não vai limitar ainda mais a extensão da vasodilatação, sugerindo que a acção da noradrenalina e/ou do NPY (neuropeptídeo Y) foram de certa forma realizados através da produção do sistema óxido nítrico. Esta hipótese é real pois existem recetores α_2 e NPY Y_1 nas células endoteliais e de ligação aos seus antagonistas, estimulando o sistema óxido nítrico (eNOS) a produzir óxido nítrico.[11][26][27][28][29][30]

Hodges et al., realizou um estudo com o objectivo de saber, se o aquecimento local, de alguma forma estimula a libertação dos transmissores adrenérgicos. Para tal, manteve a temperatura do corpo nos 34°C, considerada uma temperatura neutra, escolhida de forma a minimizar a actividade tónica dos nervos vasoconstritores. O sucesso desta experiência foi observado pela falta de distribuição de bretilio por microdiálise para causar vasodilatação na pele termo-neutra, demonstrando a ausência de libertação do transmissor tónico sob essas condições. [11][24][25][31]

À medida que o aquecimento local é estendido para além dos 60 minutos, a resposta vasodilatadora cutânea sofre um declínio significativo na fase “die-away”. O tratamento com bretilio vai abolir a fase “die-away”, de tal forma que o fluxo de sangue em locais tratados é constante durante esta fase de aquecimento local. O fluxo sanguíneo nesses locais é menor do que no local de controlo durante a porção inicial da fase patamar, acabando por ser similar à medida que o fluxo sanguíneo no local de controlo entra na fase “die-away”. A análise desta comparação, sugere que o papel da noradrenalina assim como do NPY está invertido ao nível da vasoconstrição nas fases posteriores do aquecimento local, ou então a libertação dos transmissores estimulados pelo aquecimento local está a diminuir, e que o suporte vasodilatador mediado por transmissores adrenérgicos na porção inicial da fase de planalto é retirado. Seja qual for o caso, torna-se importante afirmar que a fase “die-away” é dependente da função adrenérgica. [11][25][32]

Outras contribuições

Como já foi referido, são vários os factores que contribuem para a indução de calor por vasodilatação cutânea como sejam, o sistema óxido nítrico, nervos sensoriais e nervos simpáticos, sendo que estes dois últimos mecanismos têm algum do seu efeito através do óxido nítrico. Existe também a possibilidade da substância P, assim como o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) estarem envolvidos na resposta da porção reflexa do axónio, apesar deste facto não ter sido ainda demonstrado. Por outro lado, e segundo alguns estudos, a histamina não parece ter um papel determinante, apesar desta ter um efeito vasodilatador. Como exemplo, temos a urticária, que quando associada à histamina não promove nenhum tipo de aquecimento local, para além de que a histamina e a vasodilatação induzida pelo calor parecem envolver diferentes fibras aferentes. As prostaglandinas foram também descartadas como contribuidoras da vasodilatação induzida pelo calor. O único obstáculo a esta conclusão é o facto da dor suave associada ao aquecimento local ter o poder de induzir vasodilatação cutânea independente do óxido nítrico e que neste sentido, a estimulação dos nociceptores para a formação de prostaglandinas ou a histamina pode contribuir para essa resposta. [11][33][34][35][36][37]

Alterações fisiológicas e fisiopatológicas na resposta ao aquecimento local

Os mecanismos de resposta vasodilatadora cutânea ao aquecimento local, permite avaliar situações em que o controlo motor pode ser alterado. As alterações na resposta ao aquecimento local podem ser feitas com base em processos específicos, proporcionando um conhecimento mais alargado na resposta alterada. [11][38]

Para além disso, quando existe uma patologia, que interferia com um sistema de controlo conhecido, faz com que esse conhecimento seja usado para investigar os mecanismos de controlo, como é o caso do sistema vasodilatador ativo neurogénico. Um exemplo, é o fluxo sanguíneo máximo ao nível da pele, desde o aquecimento local até atingir os 42°C, como forma de avaliar diferenças estruturais assim como a sua resolução, como é o caso da hipertensão, em que nestes casos, o fluxo sanguíneo máximo é reduzido, devido à patologia em questão, variando também em função dos diferentes tipos de anti-hipertensores usados. Por outro lado, terá sempre de se levar em linha de conta, o facto de avaliar se a função do sistema óxido nítrico (NOS) está ou não comprometida, isto porque, o aquecimento local requer uma função (NOS)

completamente funcional, uma vez que, só assim é que se atinge o potencial vasodilatador máximo. [11][39][40][41][43]

Idade

A idade é outro aspecto relevante, uma vez que, com o avançar na idade, não só o fluxo sanguíneo máximo vai obviamente reduzindo, como também se verificam alterações funcionais ao nível submáximo. No que respeita aos efeitos vasomotores no aquecimento local, a vasodilatação cutânea é menor nos indivíduos mais velhos, sendo que este aspecto, pode refletir uma deficiente função no sistema óxido nítrico (NO), que é consistente com uma disfunção endotelial própria da idade. O facto da função endotelial estar debilitada, pode também ser a causa de se verificar uma redução dos elementos sensoriais que induzem a vasodilatação. Sendo assim, a idade, vai de facto interferir, não só com a fase sensorial do início, mas também com a fase posterior dependente do óxido nítrico durante o aquecimento local, apesar de se saber que uma deficiência na função do NOS também pode estar na origem destas duas situações. [11][43][44][45][46][47][48]

O fluxo sanguíneo cutâneo humano é reflexamente controlado por dois ramos distintos do sistema nervoso simpático: o ramo adrenérgico vasoconstritor e o ramo colinérgico vasodilatador ativo. Com o envelhecimento primário, mesmo sem presença de patologia, o reflexo cutâneo de vasoconstrição e vasodilatação estão atenuados, fazendo com que os idosos sejam mais vulneráveis a situações de stress induzidos pelo calor ou pelo frio (hipotermia). Em média, os humanos saudáveis entre os 60 e 90 anos apresentam uma diminuição de 25 a 50% do fluxo sanguíneo cutâneo quando comparados com indivíduos com idades inferiores (entre os 18 e os 30 anos). [57][88]

As alterações que surgem com a idade, no controlo termoregulador do fluxo sanguíneo na pele, podem ser detetadas a diferentes níveis. Uma vez que o fluxo sanguíneo é controlado pelo sistema nervoso simpático podem ocorrer eventos como: uma diminuição do fluxo simpático; alteração da síntese do neurotransmissor pré-sináptico; diminuição da capacidade de resposta vascular, e diminuição da via sinalização de segundo mensageiro a nível endotelial e músculo liso dos vasos. [57]

Vasoconstrição reflexa e o envelhecimento

A vasoconstrição cutânea reflexa é uma resposta inicial e sustentada à exposição do corpo ao frio, que limita a perda de calor por convecção para o exterior. Na pele envelhecida esta resposta de termorregulação está diminuída, manifestando-se por

diminuição da vasoconstrição reflexa e incapacidade de manter a temperatura central quando a pele é sujeita ao frio. [57][89]

Os mecanismos de deficiência no controlo vasoconstritor são vários ao longo da via eferente do reflexo simpático, sendo eles: uma diminuição da atividade nervosa simpática autonómica da pele; alterações na síntese axonal e armazenamento de norepinefrina e possivelmente de outros cotransmissores como o neuropéptido Y e ATP (trifosfato de adenosina); diminuição da resposta vascular a estes neurotransmissores adrenérgicos; e também devido a alterações na via de sinalização e segundo mensageiro a nível do músculo liso dos vasos cutâneos. [57]

A disfunção autonómica simpática significa que o fluxo eferente simpático no idoso está diminuído quando este é sujeito a um estímulo frio. Verificou-se que a atividade nervosa vasomotora está deprimida em cerca de 60% em idosos, quando estes são comparados a grupos de jovens e adultos. Para além da estimulação simpática no idoso ser mais fraca também a contribuição dos neurotransmissores é prejudicada com o envelhecimento. Enquanto que no adulto jovem a constrição reflexa da pele é mediada pela norepinefrina (60%) e cotransmissores (40%), esta constrição devida aos cotransmissores é abolida na pele envelhecida. [57][90][91]

Um mecanismo que tem sido investigado na síntese do neurotransmissor pré-juncional e a sua relação com a idade é a tetrahydrobiopterina (BH₄) pois é um fator crítico na funcionalidade do reflexo constritor e requerido na hidroxilação da tirosina a L-3,4-dihidroxifenilalanina pela tirosina hidroxilase (TH) na biossíntese pré-juncional das catecolaminase na manutenção da sua forma ativa. No entanto a síntese e reciclagem da BH₄ é muito sensível à oxidação e com a aumento do stress oxidativo decresce a sua biodisponibilidade. As espécies reativas de oxigénio (ROS) e espécies reativas de azoto estão aumentadas com o envelhecimento e a sua depuração está diminuída fazendo com que possa resultar em menor disponibilidade de BH₄. [57][92][93]

A importância de que a BH₄ e TH na vasculatura cutânea é verificada quando se administra BH₄ por microdiálise intradérmica na vasculatura cutânea e a vasoconstrição é reforçada na pele envelhecida.[57][92][93]

Sinalização via segundo mensageiro

Na pele envelhecida a resposta vasoconstritora final está diminuída com um sinal simpático atenuado e reduzida síntese de NE. A via de sinalização de segundo

mensageiro é o local potencial da alteração que surge com a idade, via esta que acopla a ativação dos recetores α -adrenérgicos com a contração do músculo liso vascular. Tem sido estudada a importância da Rho Cinase (ROCK) que pode ser estimulada pela NE e no caso de arrefecimento localizado da pele, pela geração do superóxido mitocondrial. Uma vez ativada, a ROCK aumenta a vasoconstrição através de dois mecanismos incluindo a inibição da fosfatase miosina de cadeia leve, e mantendo a fosforilação da miosina de cadeia leve sem ser necessário mais influxo de cálcio adicional e induzindo também a translocação dos recetores α_2c do aparelho de Golgi para a membrana celular. Na pele envelhecida, a inibição da ROCK diminui significativamente a resposta vasoconstritora reflexa e vasoconstrição induzida pela administração exógena de NE. [57][59][60]

Hormona reprodutiva feminina

Um estudo efectuado por Charkoudian et al., avaliou o papel da hormona reprodutiva feminina na resposta vasodilatadora perante o aquecimento local da pele, verificando uma ligeira mas significativa melhoria na resposta vasodilatadora quando os valores dos estrogénios e da progesterona estavam elevados, em comparação com a fase hormonal diminuída durante o ciclo menstrual. Apesar de não terem sido ainda testadas todas as possibilidades, esta melhoria na resposta vasodilatadora, será estimulada por ação dos estrogénios em algum dos mecanismos referidos anteriormente, em particular o sistema óxido nítrico. [11][49]

Tanto os estrogénios como a progesterona têm influência no controlo do fluxo sanguíneo seja em mulheres novas como em mulheres que estão na menopausa. De uma forma global pode-se afirmar que os estrogénios são responsáveis pela vasodilatação ao nível cutâneo e conseqüentemente pela libertação/dissipação de calor. Por outro lado, a progesterona não tem um efeito tão claro. No entanto, alguns estudos referem que a progesterona, considerada como uma hormona termogénica, tem um efeito inibidor da vasodilatação cutânea. [2][49][94][95][96][97]

Diabetes mellitus (DM II)

O aquecimento local também tem sido usado na análise da função vascular cutânea em indivíduos com diabetes mellitus tipo II (DMII), sabendo-se que esta patologia pode causar interrupções na função endotelial. Foram avaliados vários indivíduos, relativamente saudáveis, mas que sofrem de diabetes mellitus tipo II. Estes indivíduos não mostravam ter alterações significativas na porção reflexa do axónio ao nível da resposta vasodilatadora perante o aquecimento da pele. Tal facto vai piorando à

medida que se avança no tempo e na gravidade da patologia. Uma exposição direta e mais prolongada ao aquecimento local desde os 42°C até aos 45°C leva a uma diminuição significativa da vasodilatação em sujeitos com diabetes mellitus tipo II associada a uma doença vascular periférica. No entanto, não é claro afirmar-se que este efeito dos DMII é através da disfunção endotelial, pois pode ser igualmente devido a mudanças estruturais, embora seja sugerido que a contribuição relativa do óxido nítrico na vasodilatação em diabéticos é semelhante à sua contribuição em indivíduos saudáveis (controlo), em face de uma vasodilatação reduzida em termos absolutos. [11][50][51][52]

Hipertensão

Existem evidências claras que a fase de patamar na resposta ao aquecimento prolongado da pele fica diminuída em indivíduos com hipertensão ortostática, sem que isto se manifeste ao nível do reflexo do axónio. [11][53]

Antagonistas do recetores da angiotensina II (ARA II)

Os bloqueadores dos recetores da angiotensina II também normalizam a resposta ao aquecimento local, sugerindo uma ação por parte da angiotensina II na disfunção endotelial, vista como baixo fluxo na síndrome da taquicardia postural. [11][54]

Arrefecimento local da pele

O arrefecimento direto da pele, produz um efeito vasoconstritor esperado. Os aspectos mais importantes são, a inibição do sistema óxido nítrico em mais do que um local, o envolvimento da função vasoconstritora na regulação positiva pós-sinápticos recetores α_{2c} e também o papel dos nervos aferentes sensíveis ao frio. [11]

Quando comparado com o aquecimento local, o arrefecimento local da pele tem sido muito menos estudado, tendo sim, vindo a ser objeto de análise desordens da pele nas quais existam disfunções microvasculares. O arrefecimento local, tem vindo a ser estudado com vista a avaliar, por exemplo, a responsabilidade vascular na hipertensão de origem familiar ou hereditária, ou as diferenças entre homem e mulher com o avançar da idade, ou ainda em indivíduos com o fenómeno de Raynaud. Assim como na resposta ao aquecimento local, as variações da temperatura vão influenciar o padrão de resposta assim como dos mecanismos envolvidos.[38][24][67]

A figura 4 mostra a resposta vascular ao arrefecimento rápido da pele. Com se pode observar através da parte superior da imagem, o padrão de resposta no fluxo sanguíneo da pele durante o arrefecimento local inclui uma fase vasodilatadora

transitória inicial que é produzida quando o arrefecimento é rápido ou quando a função dos nervos adrenérgicos é bloqueada localmente. Nesta fase, observa-se uma descida inicial do fluxo sanguíneo, seguido por uma vasodilatação transitória. Após esta fase, dá-se uma vasoconstrição sustentada quando o arrefecimento é prolongado. [38][58][67]

Existe uma evidente e reconhecida componente por parte dos nervos adrenérgicos, envolvendo uma vasoconstrição mediada pela noradrenalina, ao longo do estímulo do frio, servindo como mediador à descida inicial do fluxo sanguíneo da pele, após o início do arrefecimento. Este mecanismo foi observado por Flavahan, que mostrou que o arrefecimento local dos vasos sanguíneos da pele “in vitro”, estimulam as mitocôndrias a produzir espécies reativas de oxigénio que vão atuar na Rho cinase levando a uma translocação dos recetores α_{2c} para a membrana plasmática. [38][59][60][61]

Na imagem de baixo da mesma figura, observam-se os mecanismos e as estruturas relevantes na criação deste padrão, onde inclui a inibição no sistema de síntese endotelial do óxido nítrico, uma regulação positiva dos recetores α_{2c} , dos nervos vasoconstritores simpáticos e dos nervos aferentes sensíveis ao arrefecimento. [11]

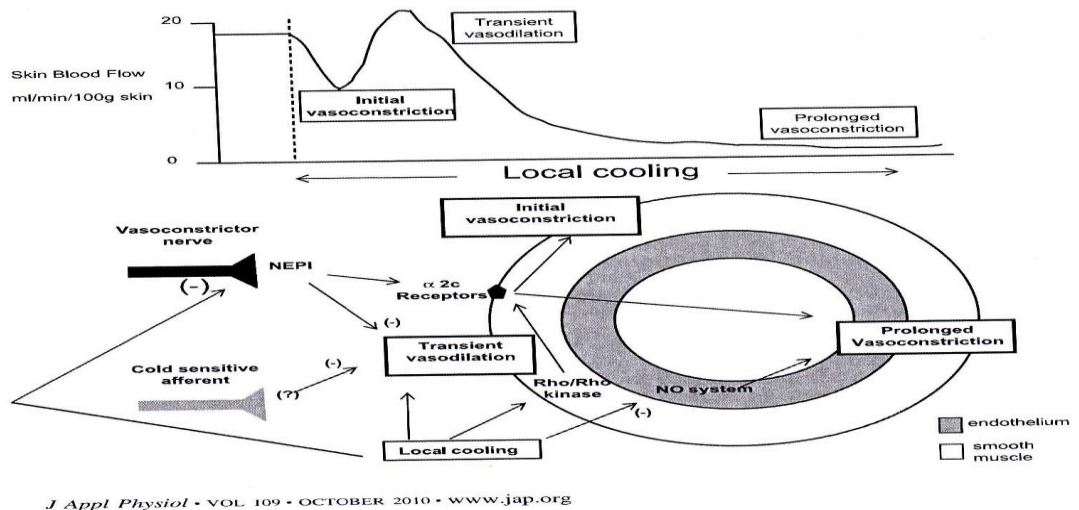


Figura 4- Resposta vascular cutânea ao rápido arrefecimento local da pele

Papel do óxido nítrico (NO)

Considerando que o aquecimento local da pele, deve muito do seu efeito à estimulação do sistema do óxido nítrico, o arrefecimento local deve grande parte do seu efeito vasoconstritor à inibição do sistema do óxido nítrico. [11][55][56]

O bloqueio do sistema de óxido nítrico (NOS), usando um inibidor da sua síntese como é o L-NAME, reduz o fluxo sanguíneo basal pois vai remover a produção tónica de óxido nítrico. Essa é a razão pela qual o arrefecimento local reduz o fluxo nos locais não tratados e nos locais onde o NOS está inibido, sendo que neste último é em menor grau. No que respeita ao nível da condutância vascular cutânea e ao fluxo sanguíneo, estes mantiveram-se iguais nos dois locais, isto porque o arrefecimento local teve como ação, a inibição do NOS nos locais de controlo, assim como o L-NAME já o teria feito nos outros locais. Toda a restante vasoconstrição ficou a dever-se à função adrenérgica. [11][56]

Hodges et al., realizou um estudo, em que o arrefecimento local era feito de uma forma lenta e era efectuado em locais da pele previamente tratados com bretílio de forma a remover a função adrenérgica. Então, foi observado que o arrefecimento tinha, basicamente o mesmo efeito no fluxo sanguíneo, do que a inibição do NOS feita através de L-NAME. Assim, verificou-se que o arrefecimento local deve uma parte significativa do seu efeito vasoconstritor à inibição do NOS, no entanto, observou-se também uma vasoconstrição induzida pelo frio em locais sem NOS funcional, mas com óxido nítrico suplementar. [11][55]

Função adrenérgica

A função adrenérgica é uma das principais componentes da resposta vascular cutânea ao arrefecimento local da pele. O arrefecimento local estimula o movimento dos recetores α_{2c} desde o aparelho de Golgi até à membrana plasmática do músculo vascular liso, levando a um aumento da sensibilidade dos recetores α_{2c} , não tanto devido ao efeito do arrefecimento na sensibilidade individual do recetor, mas sim devido a um aumento do número de recetores. [11][39][55][58][59][60][61]

A análise da função vascular torna-se mais consistente, através da observação de pele intacta, em indivíduos saudáveis, na qual é aplicado, por iontoforese, um antagonista do recetor α_{2c} , no dorso de um dedo, levando à inibição da vasoconstrição induzida pelo frio. Quando é administrado um inibidor da Rho-Rho cinase por microdiálise na pele do antebraço, a resposta vasoconstritora ao arrefecimento local foi significativamente atrasada e reduzida. [11][62][63][64]

Yamakazi descobriu que, um suplemento antioxidante com ascorbato intradérmico, reduzia a resposta vasoconstritora ao arrefecimento local, o que se torna consistente

com o facto das espécies reactivas ao oxigénio terem um papel relevante na vasoconstrição induzida pelo frio. [11][60][65]

As fases da resposta vasomotora cutânea ao arrefecimento local não têm, nem os mesmos limites nem o mesmo padrão de resposta do que o aquecimento local. Apesar disto, descobertas recentes com fasudil mostram que a fase inicial da vasoconstrição se deve ao sistema Rho-Rho cinase, provavelmente actuando através da mobilidade dos recetores α_{2c} , enquanto que a última fase inclui, tanto a ativação dos adrenorecetores como a inibição do sistema óxido nítrico. Sendo assim, pode-se observar que, quando o sistema óxido nítrico está bloqueado pelo L-NAME e o sistema adrenérgico está bloqueado pelo bretílio, não existe vasoconstrição significativa ao arrefecimento local. [11][13][55][56]

A função adrenérgica na vasoconstrição está diretamente relacionada com a libertação de norepinefrina como estimulante dos recetores α_{2c} recentemente deslocadas para a membrana plasmática. Como se viu, a libertação de norepineferina está inibida pelas baixas temperaturas, levando a que haja uma menor libertação de norepineferina na fenda sinática para se ligar aos recetores adrenérgicos. No entanto, alguns estudos desenvolvidos verificam que a administração de uma anestesia no nervo cutâneo antebraquial do antebraço, não poderia estar relacionada com a inibição da resposta vasoconstritora ao arrefecimento local, nem com a vasodilatação transitória no início do arrefecimento local, mas que o aumento da temperatura corporal com o objectivo de reduzir ou mesmo eliminar a atividade vasoconstritora tónica tinha um claro efeito na resposta vasoconstritora durante o arrefecimento local. [11][25][56][66][67][68]

Um estudo recente mostra que os nervos aferentes sensíveis ao frio não são responsáveis por estimular a libertação de norepineferina dos terminais nervosos simpáticos, isto porque, a anestesia tópica não afeta a resposta ao arrefecimento local em estado estacionário, sendo que essa mesma resposta foi significativamente reduzida, pelo bretílio, através do bloqueio do envio do transmissor. [11][58]

Outras contribuições

A resposta vasoconstritora ao arrefecimento local não é só devido ao bloqueio dos nervos adrenérgicos e à inibição do sistema óxido nítrico, mas também pode ser devido a outros factores. Um exemplo é a administração local de uma anestesia tópica ou o bloqueio da função adrenérgica pré ou pós sinática que faz com que o

arrefecimento cutâneo seja acompanhado por uma vasodilatação transitória, sendo esta mais evidente se o arrefecimento for rápido. [11][56][58][67][68]

A vasodilatação transitória não é afetada pela inibição do NOS na presença de bloqueio adrenérgico, nem pelo bloqueio dos recetores Y_1 NPY, mas sim por um reflexo mediado por um axónio, estando este na origem da resposta. Este facto, remete para o envolvimento dos nervos sensoriais na resposta ao arrefecimento local, apesar do seu desempenho possa estar imitado à ausência da vasodilatação transitória no início do arrefecimento. [11][56][67]

Em resumo, pode-se afirmar que o arrefecimento local tem uma componente que é dependente da vasoconstrição inicial, em que o maior envolvimento dos nervos adrenérgicos levam a uma acentuada vasoconstrição e a uma inibição da vasodilatação, cuja origem ainda é desconhecida. Toda a função adrenérgica envolve o movimento dos recetores α_{2c} desde o complexo de Golgi até à membrana plasmática, sendo estimulada por espécies derivadas de mitocôndrias, reativas ao oxigénio, e apoiado pelo sistema adenosina mono-fosfato cíclico (AMP cíclico). À medida que decorre o arrefecimento, o sistema óxido nítrico fica inibido, não só devido aos valores da enzima no sistema NO, como também nas fases a jusante desde a produção de NO. [11]

Alterações fisiológicas e fisiopatológicas na resposta ao arrefecimento local

Alterações nas funções fisiológicas normais ou patologias podem estar relacionadas com a resposta vasomotora cutânea face ao arrefecimento local. [11][38]

O fenómeno de Raynoud mostra efetivamente como se processa uma vasoconstrição errada induzida pelo frio. O stress físico crónico ou a inflamação podem levar a que os recetores α_{2c} se movimentem do mesmo modo do que seria numa resposta ao arrefecimento local, no entanto para que a patologia exista, tem de haver um estímulo adicional ao movimento dos recetores α_{2c} levando a uma resposta vasoconstritora exagerada e prolongada no tempo. Como método terapêutico para este fenómeno, recorre-se a recetores seletivos α_{2c} ou inibição de Rho-Rho cinase. [11][69][70]

Um estudo realizado por Charkoudian et al., observou as mudanças que os estrogénios e a progesterona podiam ter na resposta vasoconstritora no arrefecimento local. A resposta vasodilatadora ao aquecimento local da pele, pode ser ligeiramente reforçada pela presença elevada de estrogénios e de progesterona na fase lútea, por outro lado, uma resposta vasoconstritora exagerada ao arrefecimento pode ser parte

da explicação para uma maior incidência da doença de Raynaud em mulheres. [11][49]

Pérgola et al., após várias observações, verificou que o arrefecimento local da pele tem um efeito inibitório na resposta vasodilatadora reflexa ativa em relação ao aumento da temperatura interna, devendo-se este fator essencialmente à função adrenérgica no arrefecimento local, uma vez que essa redução da sensibilidade é revertida por um pré-tratamento com bretílio. [11][71]

Apesar da idade não estar diretamente associada a alterações na resposta ao arrefecimento local, os mecanismos que levam às mesmas reduções no fluxo sanguíneo, podem variar com a idade, isto porque, através da observação do bloqueio da Rho cinase, verifica-se um efeito inibitório mais marcado na vasoconstrição induzida pelo frio, em indivíduos mais velhos, em comparação com indivíduos de menor idade. Estas observações permitem verificar que a função Rho-Rho cinase reforçada vai compensar, a já esperada redução da função adrenérgica, perdida com o avançar da idade. [11][48][72]

Mecanismo de termorregulação central

Não se pode considerar que exista uma temperatura central normal fixa, visto que, para pessoas normais saudáveis a temperatura pode variar desde valores inferiores a 36°C até valores superiores a 37,5°C. O aumento da temperatura corporal acontece quando a intensidade da produção de calor no organismo é superior à sua perda, por outro lado, quando o organismo perde mais calor do que o que produz, a temperatura corporal desce. [5]

Produção de calor

São vários os factores que levam à produção de calor, de entre os quais se destaca; o valor basal do metabolismo de todas as células do organismo; aumento do metabolismo causado pela atividade muscular (onde se inclui as contrações musculares resultado de uma fase de calafrio); aumento do metabolismo como resultado do efeito da tiroxina nas células; aumento do metabolismo, fruto do efeito da epinefrina, norepinefrina e pela estimulação simpática sobre as células e também o aumento do metabolismo em resultado do aumento da temperatura das próprias células. [5]

Perda de calor

É maioritariamente em órgãos como o fígado, cérebro, coração e músculos esqueléticos (exercício), que o calor corporal é produzido, sendo que é de imediato transferido para a pele, onde é dissipado para o meio ambiente, levando a que a perda de calor corporal seja essencialmente devida à rapidez com que o calor produzido nos órgãos internos é levado até à pele e dissipado para o ar e também à rapidez com que o calor se transfere da pele para o meio ambiente. Por essa razão, a pele, os tecidos sub-cutâneos e a gordura funcionam como um sistema isolador térmico do organismo humano. Sendo assim, todo o isolamento térmico situado debaixo da pele serve para manter a temperatura corporal normal, no entanto permite que a temperatura da pele esteja permanentemente próxima da temperatura do meio ambiente. [5]

Mecanismo de perda de calor pela superfície cutânea

São várias as formas que fazem com que o calor seja perdido para o ar:

Irradiação- a perda de calor por irradiação deve-se à perda na forma de raios térmicos infravermelhos, que constituem um tipo de onda electromagnética. O corpo humano irradia raios térmicos em todas as direcções, no entanto, tudo o que nos rodeia também irradia raios térmicos, só que em direcção ao corpo humano. O que tiver a temperatura mais elevada vai contribuir para o aumento da temperatura do outro. [5]

Condução- pode ser directa se for através de um corpo para outro, por exemplo, estar sentado e o calor ser conduzido do corpo para o material da cadeira (madeira, metal, etc), mas também pode ser condução pelo ar, sendo que a perda de calor do corpo para o ar é autolimitada, pois a temperatura do ar é, normalmente igual à temperatura cutânea.[5]

Evaporação- acontece quando a água é evaporada da superfície do corpo. Isto é válido mesmo quando um indivíduo não está visivelmente a transpirar. [5]

Regulação da temperatura corporal – Papel do hipotálamo

A temperatura corporal é quase totalmente regulada por mecanismos nervosos de feedback, sendo que na sua maioria operam por intermédio dos centros termorreguladores que estão localizados ao nível do hipotálamo. Existem detetores de temperatura que determinam quando a temperatura do corpo está excessivamente fria ou quente. [5]

É na área hipotalâmica anterior-pré-ótica que existem neurónios sensíveis ao calor e ao frio e que funcionam como sensores térmicos para controle da temperatura corporal. Enquanto que os neurónios sensíveis ao calor aumentam a sua frequência de descarga à medida que a temperatura corporal aumenta, os neurónios sensíveis ao frio aumentam a sua frequência de descarga à medida que a temperatura corporal desce. Sendo assim, pode-se observar que quando a área pré-ótica é aquecida, verifica-se sudorese profunda acompanhada de vasodilatação pelos vasos sanguíneos da pele. Por estas razões, pode-se concluir que a área pré-ótica do hipotálamo atua como um centro termostático de regulação da temperatura do corpo. [5]

Os sinais enviados pelo recetores térmicos do hipotálamo são extremamente potentes, no entanto são necessários que os recetores localizados noutras partes de corpo, como é o caso dos recetores localizados na pele e em alguns tecidos profundos específicos, enviem sinais. A pele possui um número muito superior de recetores de frio em relação aos de calor, cerca de 10 vezes mais, o que faz com que mais facilmente seja detectado o frio ou fresco do que o calor. Quando a temperatura corporal desce, surgem efeito reflexos com o intuito de aumentar a temperatura do corpo, tais como, o fornecimento de um poderoso estímulo que causa calafrios, aumentando a intensidade da produção de calor ou a inibição da sudorese, ou ainda a vasoconstrição cutânea evitando a transferência de calor do corpo para as extremidades, como é a pele. Existem também, como já referido, recetores térmicos corporais profundos, localizados em determinadas áreas do corpo humano como a medula espinal, vísceras abdominais e em volta das grandes veias. Estes recetores têm um modo de funcionamento diferente dos recetores situados na pele uma vez que acusam a temperatura interna e não a temperatura da pele. Estes recetores são idênticos aos cutâneos, no aspeto em que são mais sensíveis ao frio do que ao calor. Este aspeto pode estar relacionado com a prevenção da hipotermia, ou seja, à prevenção face a baixas temperaturas corporais. [5]

A maior parte dos sinais de deteção da temperatura tem origem nos recetores periféricos, controlando a temperatura através do hipotálamo numa área localizada de forma bilateral no hipotálamo posterior, ao nível dos corpos mamilares. No entanto, os sinais termostáticos provenientes da área hipotalâmica anterior-pré-ótica são também transmitidos para esse local do hipotálamo posterior. Ambos os sinais se combinam para desencadear reações no corpo de forma a produzir e a conservar o calor. [5]

Quando esses centros térmicos localizados no hipotálamo detectam temperaturas muito quentes ou muito frias, desencadeiam mecanismos de forma a diminuir ou

aumentar a temperatura corporal. O sistema de controle térmico utiliza alguns mecanismos para a situação em que a temperatura corporal aumenta em excesso, como sejam, a vasodilatação fazendo com que, em praticamente todas as áreas do corpo, os vasos sanguíneos cutâneos sofram uma acentuada dilatação, causado pela inibição dos centros simpáticos no hipotálamo posterior que são responsáveis pela vasoconstrição. Outro mecanismo é a sudorese que faz com que o calor se dissipe por evaporação, arrefecendo também a pele. Por fim a diminuição da produção de calor, em que ficam inibidos mecanismos como os calafrios e a termogénese química. [5]

Quando a temperatura corporal arrefece em demasia o sistema de controlo da temperatura desencadeia mecanismos inversos ao anterior, ou seja, dá-se uma vasoconstrição cutânea na totalidade do corpo, por estimulação dos centro simpáticos do hipotálamo posterior. Outro mecanismo é a piloereção (pelos eriçados), levando a uma contração dos músculos eretores dos pelos que estão inseridos nos folículos pilosos (não tanto para humanos, mas mais útil para os animais), e ainda o aumento da produção de calor pelos sistema metabólicos que vão promover os calafrios, a excitação simpática da produção de calor e a secreção de tirosina. [5]

Conclusão

A avaliação da temperatura local, assim como a resposta da pele a alterações extremas de temperaturas como é o caso do aquecimento ou arrefecimento local da pele, tem vindo a ser objeto de estudo, pois tem aumentado o interesse da medicina preventiva nesta área, assim como o desenvolvimento de técnicas não invasivas. No entanto, ainda vão ser necessários mais estudos e investigação para se conseguir determinar, se os testes de estímulos térmicos na pele podem evidenciar prognósticos válidos, isto porque, para que um teste microvascular seja considerado válido, tem de ter bases mecânicas que sejam bem caracterizadas, tem de ser reproduzível, realizado por um observador independente, facilmente “standartizado” e também claramente demonstrar capacidade para prevenir a morbilidade e a mortalidade. Pode acontecer, que determinado teste fique aquém do objetivo de avaliar a evolução do risco de uma disfunção microvascular, mas mesmo assim forneça algumas pistas sobre a função microvascular cutânea. Se esse for o caso, considera-se que o teste pode ser útil. [11][38]

A resposta da pele ao aquecimento local, pode proporcionar importantes e úteis prognósticos, no entanto ainda está longe de servir como uma ferramenta clínica de tratamento. No que diz respeito ao arrefecimento local, o seu estudo e impacto terapêutico ainda está mais longe do que em relação ao aquecimento local, pois tem vindo a ser menos aprofundado. Embora seja de alguma forma intuitivo, que o aquecimento da pele origine vasodilatação e que o arrefecimento da pele crie vasoconstrição, a verdade é que ainda não são totalmente conhecidos os mecanismos por trás dessas respostas. Sabe-se que, tanto o aquecimento como o arrefecimento local envolvem o sistema do óxido nítrico (NOS), o sistema adrenérgico, noradrenalina, neuropéptido Y, sendo que não é totalmente conhecido o funcionamento destas substâncias especificamente em relação ao aquecimento e ao arrefecimento local. [11][38]

Os mecanismos que suportam o efeito vasomotor do arrefecimento e do aquecimento local não são arbitrários, pois qualquer alteração a um ou a mais mecanismos leva a variações fisiológicas normais, sugerindo que o uso de variações de temperatura local possam servir de base de estudo de diagnóstico ou terapêutico. [11][38]

Como conclusão, pode-se afirmar que até os testes térmicos de reatividade microvascular serem úteis, com fins preventivos e/ou terapêuticos ainda se terá de realizar muitos mais, com a certeza que o que se tem feito até agora dá confiança e auspícia algo de positivo.[11][38]

Bibliografia

- [1] Anabela MP. Fisiopatologia - *Fundamentos e aplicações*, Lidel, 2007
- [2] Charkoudian N Phd, kellog D. – *Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why*. Mayo Clinic, 2003
- [3] Johnson JM, Kellogg D. – *Controlo térmico local da circulação cutânea humana*. Journal of Applied Physiology. 2010
- [4] Souhami RL, Moxham J. -*The text book of Medicine*. 3th edition. Churchill Livingstone, 1997
- [5] Guyton –*Tratado de Fisiologia Médica*. Guanabara/Koogan, 1992
- [6] Sobotta. - *Atlas de anatomia humana* 19ª edição, volume 1, Editora Médica Panamericana, 1988
- [7] Feneis H, dauber W. Pocket Atlas of human Anatomy – based on the International nomenclature, 4th edition, 200 Thieme
- [8] Kellogg D. Cutaneous Active Vasodilatation in Humans is mediated by Colinerbic Nerve Cotransmission, 1995 American Heart Association, Inc
- [9] Johnson JM. The cutaneous circulation. In laser Doppler blood fluometry, edição Shepherd A e Oberg P. Boston, MA, Hluwer avadamy, 1990 p. 121-140
- [10] Johnson JM, Taylor WF, Shepherd AP, Park MK. Laser-Doppler measurement of skin blood flow: comparison with plethysmography. *J Appl Physiol* 56: 798-803, 1984
- [11] John M, Johnson and Dean L, Kellogg Jr., Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol* 109: 1229-1238, 2010
- [12] Magerl W, treed RD. Heat-evoked vasodilatation in human hairy skin: axon reflexes due to low-level activity of nociceptive afferents. *J Physiol (Lond)* 497: 837-848, 1996
- [13] Minson CT, Barry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neutrally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol* 91: 1619-1626, 2001
- [14] Stephans DP, Charkoudian N, Benevento JM, Johnson JM, Saumet JL. The influence of topical capsaicin on the local thermal control of skin blood flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R894-R901, 2001
- [15] Charkoudian N, Stephans DP, Atkinson JLD, Fealey RD, Joyner MJ. Effects of chronic simpathectomy on locally medicated cutaneous vasodilatation in humans. *J Appl Physiol* 92: 685-690, 2002
- [16] Houghton BL, Meendering JR, Wong BJ, Minson CT. Nitric oxide and noradrenaline contribute to the temperature threshold of an axon reflex response to gradual local heating in human skin. *J Physiol (Lond)* 572: 811-820, 2007
- [17] Haeusler G, Haefely W, Huerlimann A. On the mechanism of the adrenergic nerve blocking action of bretylium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 265: 260-277, 1969
- [18] Kellogg DL Jr, Liu Y, Kosiba IF, O'Donnell D. Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans. *J Appl Physiol* 86: 1185-1190, 1999
- [19] Stephans DP, Aoki K, Kosiba WA, Johnson JM. Nonnoradrenergic mechanism of reflex cutaneous vasoconstriction in men. *Am J Physiol* 281: R894-R901, 2001
- [20] Drummond PD, Enhancement of thermal hyperalgesia by alpha-adeno-ceptores in capsaicin-treated skin. *J Auton Nerv Syst* 69: 96-102, 1998

- [21] Drummond PD. Alpha-1 adrenoceptor stimulation triggers axon-reflex vasodilatation in human skin. *Auton Neurosci* 151: 159-163, 2009
- [22] Drummond PD, Lipnicki DM. Noradrenaline provokes axon reflex hyperaemia in the skin of human forearm. *J Auton Nerv Syst* 77: 39-44, 1999
- [23] Zahn S, Leis S, Schick C, Schmelz M, Bricklein F. No α -adrenoreceptor induced C-fibers activation in healthy human skin. *J Appl Physiol* 96: 1380-1384, 2004
- [24] Hodges GJ, Kosiba WA, Zhao K, Johnson JM. The involvement of norepinephrine, neuropeptide Y, and nitric oxide in the cutaneous vasodilator response to skin warming. *J Appl Physiol* 195: 233-240, 2008
- [25] Hodges GJ, Kosiba WA, Zhao K, Johnson JM. The involvement of heating rate and vasoconstrictor nerves in the cutaneous vasodilator response to the skin warming. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296: H51-H56, 2009
- [26] Cocks TM, Angus JA. Endothelium dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature* 305: 627-630, 1983
- [27] Angus JA, Cocks TM, Satoh K. The alpha adrenoceptor on endothelial cells. *Fed Proc* 45: 2355-2359, 1986
- [28] Kobari M, Fukuuchi Y, Tomita M, Tanahashi N, Yamawaki T, Takeda H, Matsuoka S. Transient cerebral vasodilatory effect of neuropeptide Y mediated by nitric oxide. *Brain Res Bull* 31: 443-448, 1993
- [29] Vanhoutte PM, Miller VM. Alpha 2-adrenoceptors and endothelium-derived relaxing factor. *Am J Med* 87, Suppl 3: 51-55, 1989
- [30] You J, Edvinsson L, Bryon RM. Neuropeptide Y-mediated constriction and dilatation in the rat middle cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* 21: 77-84, 2001
- [31] Johnson JM, Proppe DW. Cardiovascular adjustments to heart stress. In *Handbook of Physiology Environmental Physiology*. Bethesda, MD: Am Physiol Soc. 1996, sect 4, vol I, chapt 11, p.215-243
- [32] Barcroft H, Edholm OG. The effect of temperature on blood flow and deep temperature in the human forearm. *J Physiol (Lond)* 102: 5-20, 1943
- [33] Gooding KM, Hannemann MM, Tooke JE, Clough GF, Shore AC. Maximum skin hyperaemia induced by local heating: possible mechanism. *J Vasc Res* 43: 270-277, 2005
- [34] Wong BJ, Williams SJ, Minson CT. Minimal role for H1 and H2 histamine receptors in cutaneous thermal hyperemia to local heating in humans. *J Appl Physiol* 100: 535-540, 2006
- [35] Treed RD. Vasodilator flare due to activation of superficial cutaneous afferents in humans: heat sensitive versus histamine sensitive fibers. *Neurosci Lett*, 141: 169-172, 1992
- [36] Golay S, Haeberli C, Delachaux A, Liaudet L, Kucera P, Weaber B, Feihl F. Local heating of human skin causes hyperemia without mediation by cholinergic muscarinic receptors of prostanooids. *J Appl Physiol* 97: 1781-1786, 2004
- [37] Kellogg DL Jr., Zhao JL, Wu Y. Endothelial nitric oxide synthase control mechanism in the cutaneous vasculature of humans in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H123-H129, 2008
- [38] Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol*, (maio 2010), doi: 10.1152/jappphysiol.00414.2010
- [39] Brengelmann GL, Freund PR, Rowell LB, Olerud JE, Kraning KK. Absence of active vasodilation associated with congenital absence of sweat glands in humans. *Am J Physiol heart Circ Physiol* 240: H571-H575, 1981

- [40] Kellogg DR Jr., Hodges GJ, Orozco CR, Phillips TM, Zhao JL, Johnson JM. Cholinergic mechanism of cutaneous active vasodilation during heat stress in cystic fibrosis. *J Appl Physiol*, 103:963-968, 2007
- [41] Carberry PA, Shephard AMM, Johnson JM. Resting and maximal forearm SkBF are reduced in hypertension. *Hypertension* 20:349-355, 1992
- [42] Holowatz LA, Kenney WL. Local ascorbate administration augments NO- and non NO-dependent reflex cutaneous vasodilation in hypertensive humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H1090-H1096, 2007
- [43] Martin HL, Loomis JL, Kenney WL. Maximal skin vascular conductance in subjects aged 5-85 yr. *J Appl Physiol* 79:297-301, 1995
- [44] Rooke GA, Savage MV, Brengelmann GL. Maximal skin blood flow is decreased in elderly men. *J Appl Physiol* 77: 11-14, 1994
- [45] Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. Altered mechanisms of vasodilation in aged human skin. *Exerc Sport Sci Rev* 35: 119-125, 2007
- [46] Minson CT, Holowatz LA, Wong BJ, Kenney WL, Wilkins BW. Decreased nitric oxide and axon reflex mediated cutaneous vasodilation with age during local heating. *J Appl Physiol* 93: 1644-1649, 2003
- [47] Munce TA, Kenney WL. Age-specific modification of cutaneous vasodilation by capsaicin-sensitive primary afferents. *J Appl Physiol* 95: 1016-1024, 2003
- [48] Thompson-Torgerson CS, Holowatz LA, Kenney WL. Altered mechanisms of thermoregulatory vasoconstriction in aged human skin. *Exerc Sport Sci Rev* 36: 122-127, 2008
- [49] Charkoudian N, Stephens DP, Pirkle KC, Kosiba WA, Johnson JM. Influence of female reproductive hormones on local thermal control of skin blood flow. *J Appl Physiol* 87: 1719-1723, 1999
- [50] Sokolnicki LA, Roberts SK, Wilkins BW, Basu A, Charkoudian N. Contribution of nitric oxide to cutaneous microvascular dilation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E314-E318, 2007
- [51] Stansberry KB, Prepard HR, Babyak LM, Popp G, MacNitt PM, Vinik AI. Primary nociceptive afferents mediate the skin blood flow dysfunction in non-glabrous (hairy) skin of type 2 diabetes: a new model for the pathogenesis of microvascular dysfunction. *Diabetes care* 22: 1549-1554, 1999
- [52] Storm NA, Sawyer JR, Roberts SK, Kinsley-Berg SM, Charkoudian N. Local sensory nerve control of skin blood flow during local warming in type 2 diabetes mellitus. *J Appl Physiol* 108: 293-297, 2010
- [53] Medow MS, Minson CT, Stewart JM. Decreased microvascular nitric oxide dependent vasodilation in postural tachycardia syndrome. *Circulation* 112: 2611-2618, 2005
- [54] Stewart JM, Taneja I, Raghunath N, Clark D, Medow MS. Intradermal angiotensin II administration attenuates the local cutaneous vasodilator heating response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H327-H334, 2008
- [55] Hodges GJ, Zhao K, Kosiba WA, Johnson JM. The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans. *J Physiol (Lond)* 573: 849-857, 2006
- [56] Yamazaki F, Sone R, Zhao K, Alvarez GE, Kosiba WA, Johnson JM. Rate dependency and role of nitric oxide in the vascular response to direct cooling in human skin. *J Appl Physiol* 100:42-50, 2006
- [57] Holowatz LA, Kenney WL. Mecanismos periféricos do controle da termorregulação do fluxo sanguíneo da pele em idosos. *J Appl Physiol* vol.109: 538-594, 2010

- [58] Hodges GT, Traeger JA, Tang T, Kosiba WA, Zhao R, Johnson JM. Role of sensory nerves in the cutaneous vasoconstriction response to local cooling in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H784-H789, 2007
- [59] Bailey SR, Eid AH, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Circ Res* 94: 1367-1374, 2004
- [60] Bailey SR, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H234-H250, 2005
- [61] Chotani MA, Flavahan S, Mitra S, Daunt D, Flavahan NA. Silent α_2c adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1075-H1083, 2000
- [62] Ekenvall L, Lindblad LE, Norbeck O, Ezzell B. α -adrenoceptors and cold-induced vasoconstriction in human finger skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 255: H1000-H1003, 1988
- [63] Lindblad LE, Ekenvall L, Klingstedt C. Neural regulation of vascular tone and cold induced vasoconstriction in human finger skin. *J Auton Nerv Syst* 30: 169-174, 1990
- [64] Thompson-Torgerson CS, Holowatz LA, Flavahan NA, Keney WL. Rho kinase-mediated local cold-induced cutaneous vasoconstriction is augmented in aged human skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H1700-H1705, 2007
- [65] Yamazaki F. Local ascorbate administration inhibits the adrenergic vasoconstrictor response to local cooling in the human skin. *J Appl Physiol* 108: 328-333, 2010
- [66] Boels PJ, Verbeuren TJ, Vanhaupte PM. Moderate cooling depresses the accumulation and the release of newly synthesized catecholamines in isolated canine saphenous veins. *Experientia* 41: 1374-1377, 1985
- [67] Johnson JM, Yente TC, Zhao K, Kosiba WA. Sympathetic sensory and nonneuronal contributions to the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1573-H1579, 2005
- [68] Pérgola PE, Kellogg DL Jr., Johnson JM, Kosiba WA, Solomon DE. Role of sympathetic nerves in the vascular effects of local temperatures in the human forearm skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 265: H785-H792, 1993
- [69] Flavahan NA. Regulation of vascular reactivity in scleroderma: new insights into Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 34: 81-87, 2008
- [70] Krajnak K, Dong RG, Flavahan S, Welton D, Flavahan NA. Acute vibration increases α_2c adrenergic smooth muscle constriction and alters thermosensitivity of cutaneous arteries. *J Appl Physiol* 100: 1230-1237, 2006
- [71] Pérgola PE, Johnson JM, Kellogg DL Jr., Kosiba WA. Control of skin blood flow by whole body and local skin cooling in exercising humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 270: H208-H215, 1996
- [72] Holowatz LA, Renney WL. Peripheral mechanisms of thermoregulatory control of skin blood flow in aged man. *J Appl Physiol* (April 2010) doi: 10.1152/jappphysiol.00338.2010
- [73] Kellogg DL Jr., Kosiba IF, O'Donnell D. Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans. *J Appl Physiol* 86: 1185-1190, 1999
- [74] Johnson JM, O'Lary DS, Taylor WF, Kosiba W. Effects of local warming on forearm reactive hyperaemia. *Clin Physiol* 6: 337-348, 1986
- [75] Taylor WF, Johnson JM, O'Leary D, Park MK. Effect of high local temperature on reflex cutaneous vasodilation. *J Appl Physiol* 57: 191-196, 1984

- [76] Durand S, Davis SL, Lui J, Crandall CG. Exogenous nitric oxide inhibits sympathetically mediated vasoconstriction in human skin. *J Physiol (Lond)* 562: 629-634, 2005
- [77] Shibasaki M, Durand S, Davis SL, Lui J, Law DA, Keller DM, Crandall CG. Endogenous nitric oxide attenuates neutrally mediated cutaneous vasoconstriction. *J Physiol (Lond)* 585: 627-634, 2007
- [78] Shibasaki M, Law DA, Davis SL, Crandall CG. Nitric oxide inhibits cutaneous vasoconstriction to exogenous norepinephrine. *J Appl Physiol* 105: 1504-1508, 2008
- [79] Wingo JE, Law DA, Keller DM, Brothers RM, Shibasaki M, Crandall CG. Effect of elevated local temperature on cutaneous microconstriction responsiveness in humans. *J Appl Physiol* 106: 571-575, 2009
- [80] Rowell LB. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev* 54: 75-159, 1974
- [81] Charkoudian N, Kellogg D. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. Vol 75, issue 5, pg 603-612, 2003
- [82] Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *Glen Pharmacol* 30: 5-11, 1998
- [83] Pinto PC, Felix T, Rodrigues LM. Acerca do impacto da administração transdérmica de um inibidor na NO-sintetase (L-NAME) – uma abordagem preliminar. *Rev Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde* (6) 2: 246-252, 2008
- [84] Bergoff M, Kathpal M, Kilo S, Hitz MJ, Freeman R. Vascular and neuronal mechanisms of Ach-mediated vasodilation in the forearm cutaneous microcirculation. *J Appl Physiol* 92: 780-788, 1960
- [85] Douglas WW, Ritchie JM. The excitatory action of acetylcholine on cutaneous non-myelinated fibers. *J Physiol* 150: 501-514, 1960
- [86] Durand S, Fromy B, Bouye P, Saumet JL, Abraham P. Current-induced vasodilatation during water iontophoresis (5 min, 0.10mA) is delayed from current onset and involves aspirin sensitive mechanisms. *J Vasc Res* 39: 59-71, 2002
- [87] Durant S, Fromy B, Bouye P, Saumet JL, Abraham P. Vasodilation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *J Physiol* 540: 261-269, 2002
- [88] Hajat S, Kovats RS, Lachowycz K. Mortes relacionadas ao calor e ao frio na Inglaterra e no País de Gales: quem está em risco? *Occup Environ Med* 64: 93-100, 2007
- [89] Collins KJ, Dore C, Exton Smith AN, Fox RH, Mac Donald IC, Woodward PM. Hipotermia accidental e homeostase temperature diminuída nos idosos. *Br Med J* 1: 353-356, 1977
- [90] Connat JL, Bussevil D, Gambert S, Ody M, Tebaldini M, Gamborini S, Faivre B, Quiquerez AL, Millet M, Michout P, Rochette L. Modificação da parede da aorta dos ratos durante o envelhecimento; possível relação com a diminuição da inervação peptidérgica. *Anat Embryol (Berl)* 204: 455-468, 2001
- [91] Frank SM, Raja SN, Bulcão C, Goldstein DS. Diferenças relacionadas à idade de termorregulação durante o resfriamento do núcleo em humanos. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R349-R354, 2000
- [92] Frantom PA, Seravalli J, Ragsdale SW, Fitzpatrick RF. Redução e oxidação do ferro do local ativo em tirosina-hidroxilase: cinética e especialidade. *Biochemistry* 45: 2372-2379, 2006
- [93] Ramsey AJ, Hillas PJ, Fitzpatrick PF. Caracterização do ferro do local ativo em tirosina-hidroxilase. Estados redox do ferro. *J Biol Chem* 271: 24395-24400, 1996
- [94] Brooks EM, Morgan AL, Pierzga JM, et al. Chronis hormone replacement therapy alters thermoregulatory end vasomotor function in postmenopausal woman. *J Appl Physiol* 83: 477-487, 1997

- [95] Tankersley CG, Nicholas WC, Deaver DR, Mikita D, Kenney WL. Estrogen replacement in middle-aged woman: thermoregulatory responses to exercise in the heat. *J Appl Physiol* 73: 1238-1245, 1992
- [96] Charkoudian N, Johnson JM. Female reproductive hormones and thermoregulatory control of skin blood flow. *Exerc Sport Sci Rev* 28: 108-112, 2000
- [97] Charkoudian N, Johnson JM. Modification of active cutaneous vasodilation by oral contraceptive hormone. *J Appl Physiol* 83: 2012-2018, 1997