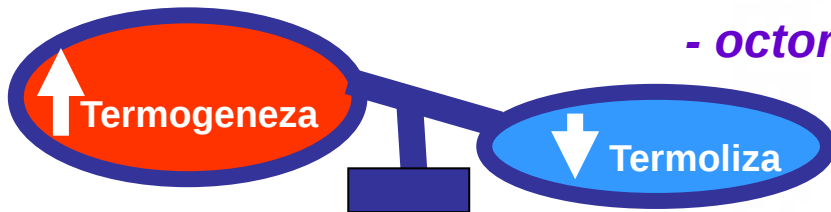


FIZIOPATOLOGIA TERMOREGLĂRII



Prof. univ. dr. habil. CRISTIAN NEAMȚU

- octombrie 2020 -



- Organismul uman este **homeoterm** deoarece își menține temperatura constantă indiferent de prezența variațiilor de temperatură ale mediului exterior și a efortului fizic depus.
- Izotermia organismului reprezintă o componentă importantă a homeostaziei, pentru menținerea **activității enzimatică**
- Valorile normale ale temperaturii corporale sunt de **$\sim 37^{\circ}\text{C}$** , cu variații circadiene de $\pm 0,6^{\circ}\text{C}$.
- Măsurarea temperaturii la nivelul axilei înregistrează valori fiziologice între $36,5-36,7^{\circ}\text{C}$ dimineața și $36,8-37,2^{\circ}\text{C}$ seara.
- Temperatura orală este cu $0,5^{\circ}\text{C}$ mai mare ca cea axilară, iar cea rectală este cu 1°C mai mare ca cea axilară.
- În condiții de efort fizic intens temperatura poate crește la **38°C**
- Creșterea valorilor termogenetice **peste 41°C** se numește hiperpirexie
- Cantitatea de căldură prezentă în organismul uman (entalpia) este reprezentată:
 - 70% de temperatura centrală a organismului
 - 30% de temperatura periferică a organismului

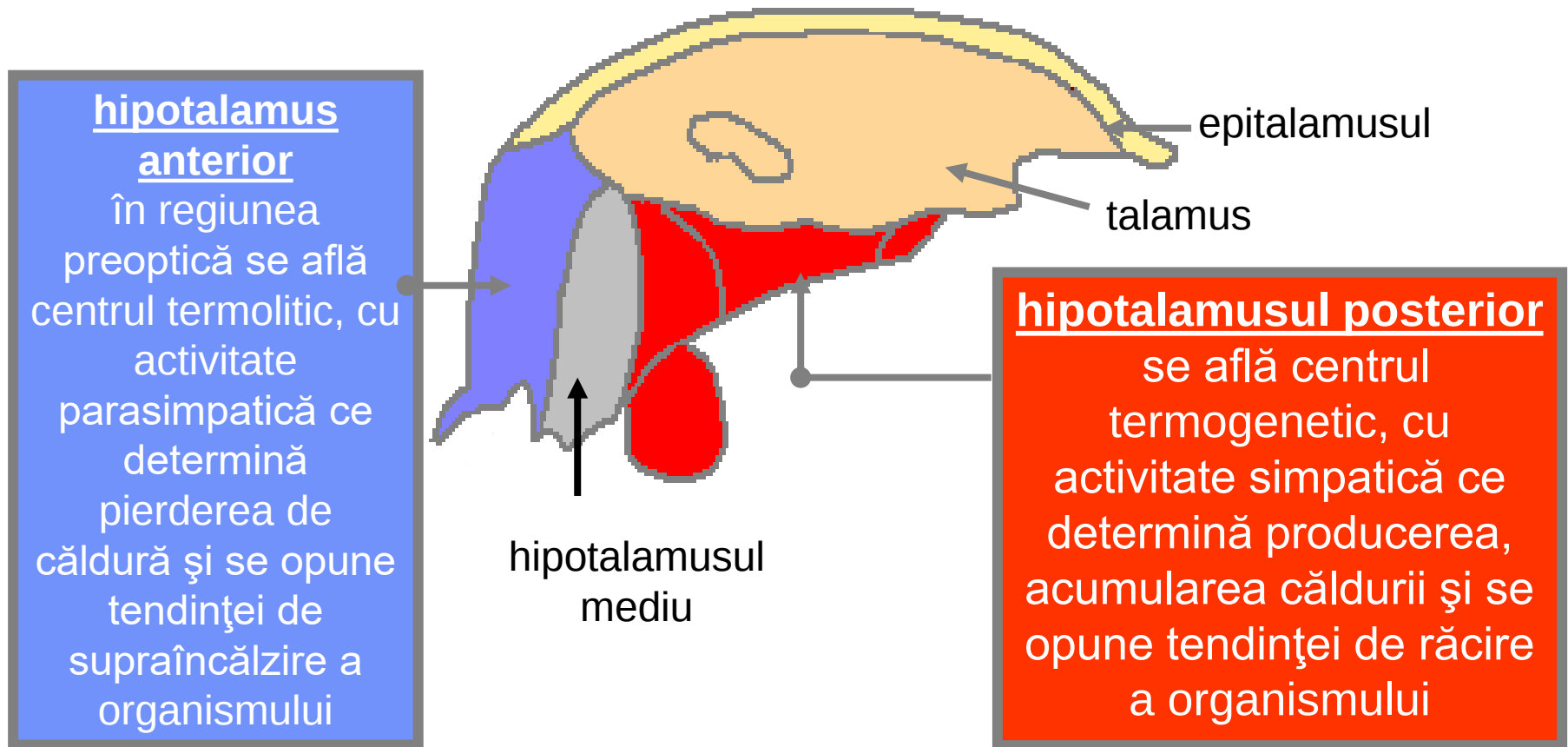
Temperatura centrală

- este temperatura organelor interne (unde se găsesc și funcțiile vitale, a căror existență depinde de procesele enzimatice) și a extremităților proximale
 - este menținută cvasiconstantă
- temperatura rectală (măsurată cu termometrul la 10–15cm față de anus) reflectă cel mai bine valorile temperaturii centrale
- măsurarea temperaturii hipotalamusului este inaccesibilă, ea poate fi doar aproximată prin determinări la nivelul membranei timpanice și în interiorul cavității nazale deoarece carotida internă irigă atât hipotalamusul cât și aceste regiuni.

Temperatura periferică

- este temperatura tegumentară și tisulară subcutanată
- este cu câteva grade mai mică comparativ cu temperatura centrală și prezintă variații în funcție de temperatura ambientală, astfel încât la o persoană dezbrăcată temperatura la nivelul mâinilor și picioarelor, tinde să se apropie de cea a mediului ambiant.
- poate fi determinată doar cu radiometru prin măsurarea fluxului de radiații infraroșii de la nivel tegumentar

Centrii termoreglării situați în diencefal mențin continuu balanța între pierderea și producerea căldurii din organism.



Termogeneza

generată prin procese biochimice, (în ficat, mușchi scheletici, creier, cord)

Mușchii scheletici

- asigură 90% din termogeneza totală în efort, dar produc căldură și în repaus prin tonusul muscular
- activitatea musculară este controlată nervos atât de SNVS ce declanșează frisonul, cât și de cortexul cerebral care declanșează contracțiile musculare voluntare (exerciții fizice)

Frisonul este o succesiune de contracții musculare involuntare tonico-clonice asincrone sau simetrice, izometrice care nu produc lucru mecanic astfel încât toată energia generată este transformată în căldură.

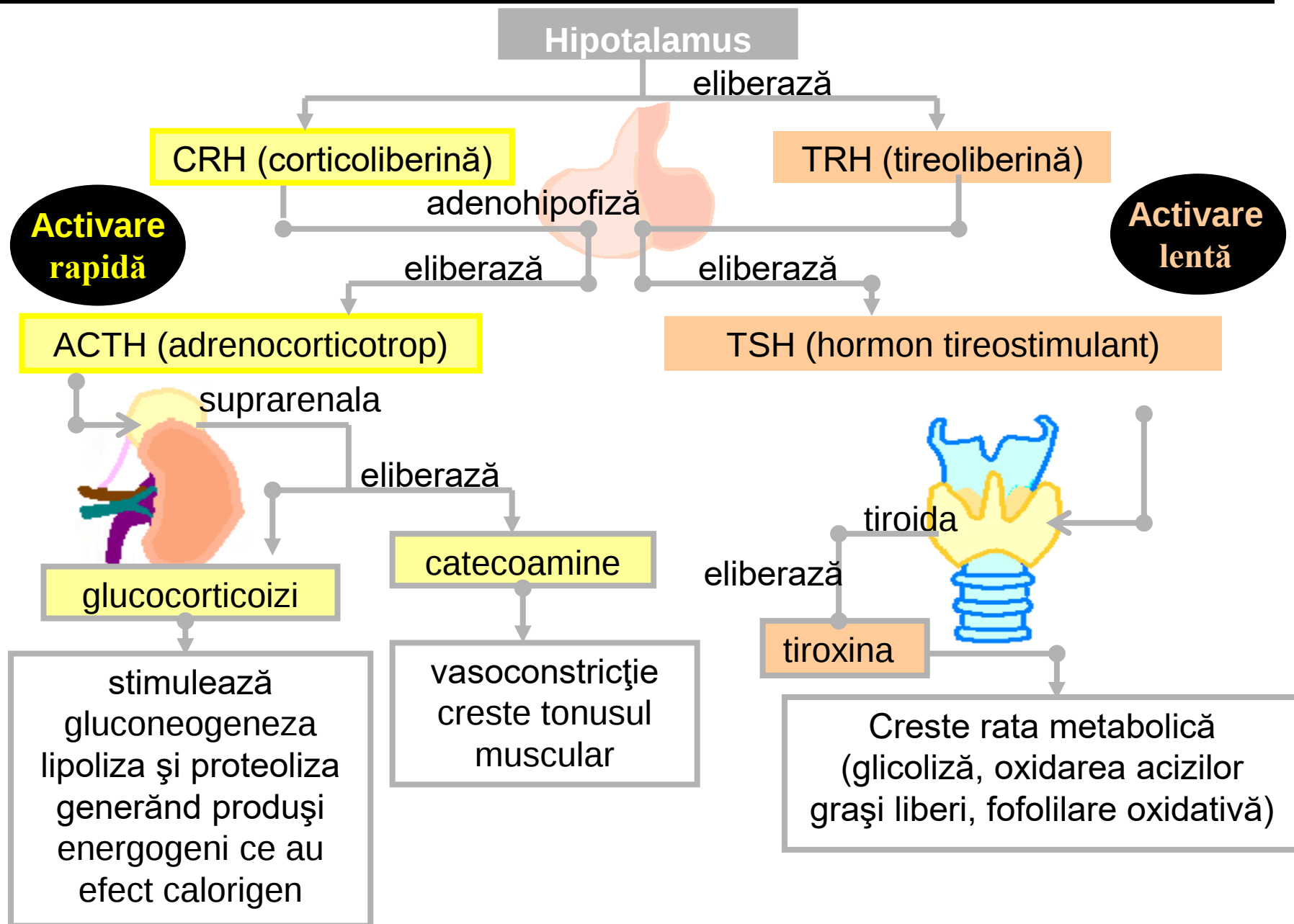
Ficatul

- este sediul celor mai importante procese metabolice, ce necesită energie și generează căldură, temperatura hepatică fiind de peste 38°C.
- termogeneza hepatică este intensificată prin mecanisme neurohormonale ce determină eliberării crescute de catecolamine și tiroxină

Comportamentul voluntar

- declanșat de cortexul cerebral, în urma impulsurilor primite de la receptori periferici, are ca scop constituirea unui mediu ambiental cu o temperatură crescută, conservarea căldurii prin poziții ghemuite, îmbrăcăminte groasă sau producerea căldurii prin exerciții fizice

Mecanismul neuroendocrin al termoreglării



Termoliza

se produce prin procese fizice

Iradiația (55-60% din termoliză) – este principalul mecanism de termoliză în repaus. Reprezintă transferul de căldură sub formă de radiații electromagnetice infraroșii (fotoni) din organismul uman către obiectele cu temperatura mai mică ca a acestui.

Conducția (3-5% din termoliză) - reprezintă pierderea căldurii prin contactul direct al tegumentelor cu obiecte cu temperatura inferioară acestora. Îmbrăcămintea și încălțăminte, izolează tegumentul și împiedică termoliza prin conducție în acele zone.

Convecția (10-15% din termoliză) - este favorizată de prezența curenților de aer (vânt) și reprezintă deplasarea călduri din organism în curenții de aer din jurul său și ulterior înlocuirea acestora cu un nou strat de aer mai rece, deoarece aerul cald se ridică. Căldura este transferată în aer prin conducție și apoi îndepărtată prin convecție, dar cu toate acestea există permanent în jurul organismului un grad de convecție scăzută.

Când temperatura ambientală este superioară celei cutanate a organismului iradiația, conducția și convecția în loc să determine termoliză, transferă căldura către organism.

Evaporarea (30% din termoliză) – este singurul mijloc de termoliză când temperatura mediului este superioară celei corporale și cel mai eficient în cazul efortului fizic intens. Împreună cu evaporarea apei de pe tegument se absorbe și o parte din căldura latentă a organismului. În condiții bazale se evaporă ~600ml/zi din apa ce difuzează la nivelul tegumentelor (perspirația sensibilă) și mucoasei respiratorii, (perspirația insensibilă). Transpirația poate fi abundentă de până la 12l/zi. Dacă mediul ambiental este saturat în vapori de apă, transpirația nu mai determină termoliză.

Alte mijloace de termoliză, dar cu eficacitate redusă sunt:

- eliminarea vaporilor de apă calzi prin expirație (se elimină 300-400ml apă/zi)
- pierderea de căldură prin eliminarea urinei și materiilor fecale

Sistemul neuroendocrin al termolizei determină inhibarea eliberării din hipotalamus de corticoliberină și tireoliberină, ceea ce produce blocarea eliberărilor glucocorticoizilor, catecolaminelor și tiroxinei (mecanismul invers termogenezei). Termoliza se asociază cu creșterea secreției de ADH (hormon antidiuretic hipofizar) și creșterea reabsorbției de apă la nivelul nefronilor.

REAȚIA FEBRILĂ

Febra este o reacție generală de apărare, nespecifică, reprezentată de creșterea temperaturii corporale peste limitele superioare ale valorilor normale, ca urmare a unei **modificări survenite la nivelul centrului diencefalic al termoreglării**, determinată de acțiunea pirogenilor.

Etiologia reacției febrile:

- infecții (bacterii, virusuri, paraziți),
- traumatisme,
- necroze,
- neoplazii,
- boli autoimune,
- hipertiroidia, feocromocitomul,
- leziuni cerebrale cu afectarea centrilor termoreglării,
- administrarea unor antibiotice, etc.

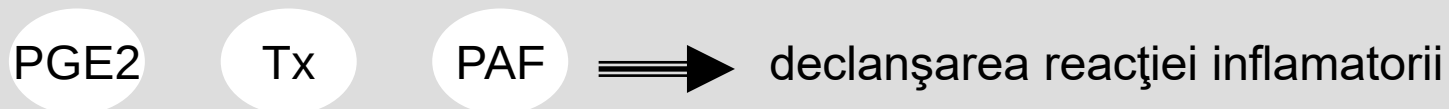
PIROGENII EXOGENI

- provin din afara organismului uman
 - sunt reprezentați de toxinele și produșii de metabolism ai unor microorganisme patogene precum: bacteriile, virusurile, fungii protozoarele, dar și de medicamente.
 - ai microorganismelor gram negative sunt endotoxine ce se află în membrana externă a acestora = **lipopolizaharid (LPZ)** fosforilat.
 - ai microorganismelor gram pozitive sunt exotoxinele reprezentate de **acidul lipoteichoic** și **peptidoglicanii** derivați din peretele bacterian.
- produși de stafilococul aureu, **enterotoxinele**, sunt formate din proteine solubile și au ca țintă tubul digestiv, prezentând rezistență la acțiunea enzimelor digestive și acționând ca superantigene
- streptococul piogen beta hemolitic de grup A, produce **toxina eritogenă** care este un pirogen exogen și care se comportă de asemenea ca un superantigen ce activează policlonal limfocitele T.
 - **complexele antigen-anticorp care activează complementul**,
 - **produșii de scindare ai complementului**,
 - **tuberculina** – la persoanele sensibilizate
 - **medicamente** (atropina, clorpromazina, penicilina).

PIROGENII ENDOGENI

- sunt polipeptide, produse în interiorul organismului uman, în special de celule precum **monocyte** și **macrofage**, dar și de celule precum: limfocite, hepatocite, keratinocite, fibroblaști, celule endoteliale și epiteliale
- pot fi eliberați și de către celulele tumorale din diferite neoplasme, leucemii și limfoamele Hodgkin.
- cei mai puternici pirogeni sunt: **IL-1 α** și **IL-1 β** , urmați de **TNF α** , iar la polul opus, cei mai slabi pirogeni sunt **IFN α** , **IFN γ** și **IL-6**

IL-1 și TNF α cresc eliberarea mediatorilor de origine lipidică:



IL-1 induce sinteza de IL-8, care este un factor chemotactic pentru neutrofile

IL-1 și TNF α se găsesc în circulație doar pentru perioade scurte de timp, dar induc apariția IL-6 care va persista în circulație un timp îndelungat.

IL-6 determină o **creștere a sintezei hepatice de proteine de fază acută**: proteina C reactivă (poate crește de 1000 de ori), amiloidul seric A (produce amiloidoză secundară), antiproteazele, fibrinogenul, ceruloplastina, feritina, haptoglobina.

PATOGENEZA REACȚIEI FEBRILE

- Temperatura organismului este menținută în limite normale printr-un mecanism de feedback negativ.
- Temperatura de referință a centrilor hipotalamici (37,1 prag de reglare = set point) este comparată cu temperatura sesizată de termoreceptori.

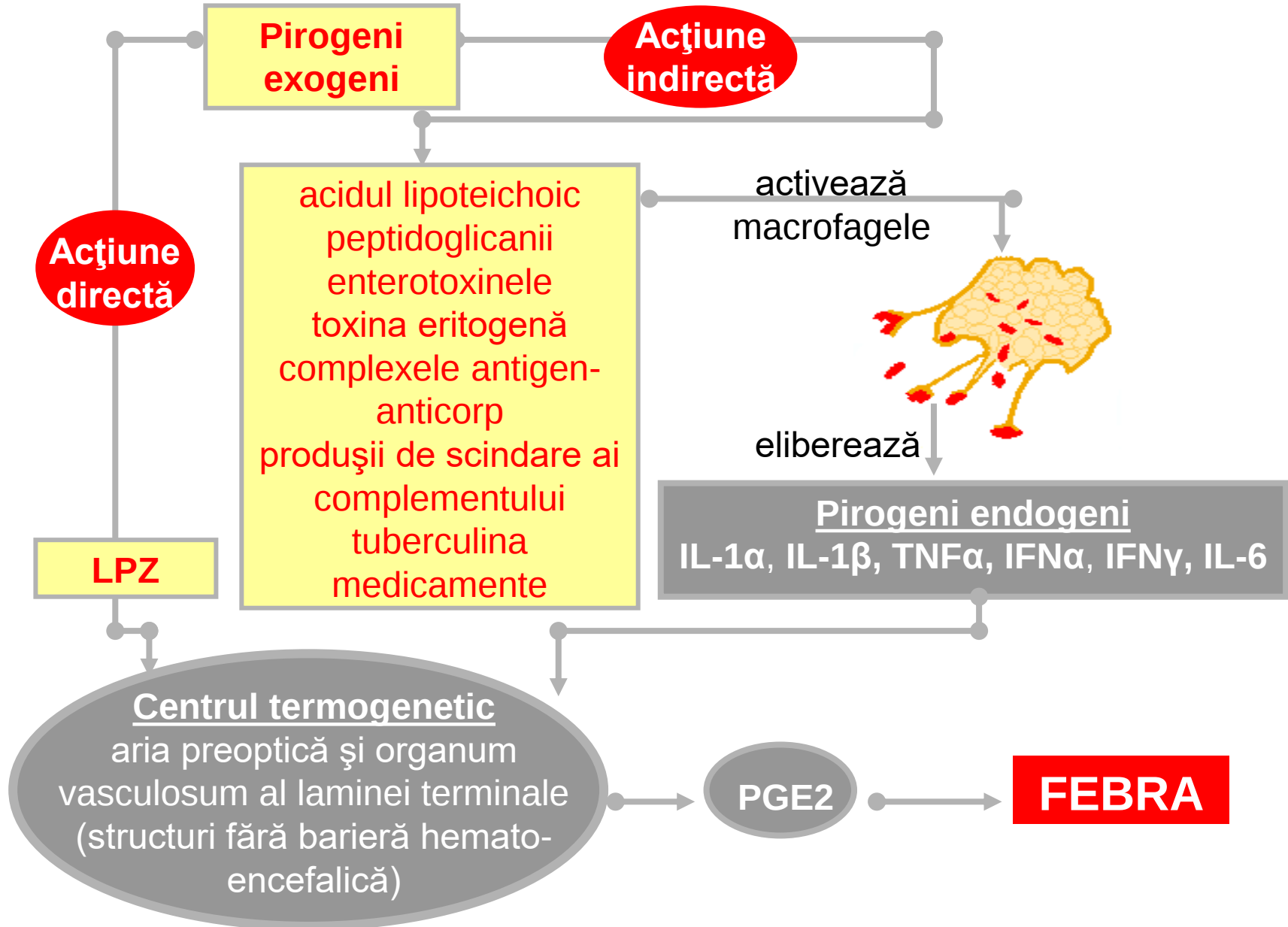
R
E
C
E
P
T
O
R
I
I

periferici aduc informații despre temperatura cutanată; sunt de 10 ori mai mulți receptori periferici pentru frig decât pentru căldură.

profunzi (măduva spinării, viscerele abdominale, în jurul venelor mari din abdomenul superior și torace) trimit semnale despre temperatura centrală și sesizează mai ales frigul.

centrali, din aria preoptică a hipotalamusului anterior, detectează căldura.

Mecanismul fiziopatologic al reacției febrile



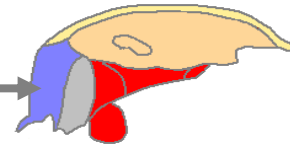
- Centrul termoreglării, setat la o valoare superioară celei normale, trimite impulsuri menite să genereze termogeneză prin: vasoconstricție, modificări comportamentale și frison.
- Ascensiunea temperaturii este menținută până când temperatura sângelui ce irigă hipotamusul anterior va fi egală cu valoarea superioară la care a fost setat centrul termoreglării.
- Temperatura crescută a organismului este menținută până când pirogenii dispar din circulație.
- Administrarea medicamentelor antipiretice (aspirina), ce inhibă ciclooxigenaza și determină inhibarea sintezei de PGE₂, este recomandată doar când temperatura crește peste 38,5°C sau nu este tolerată de pacient.

Prima fază sau perioada de latență

Pirogeni
exogeni

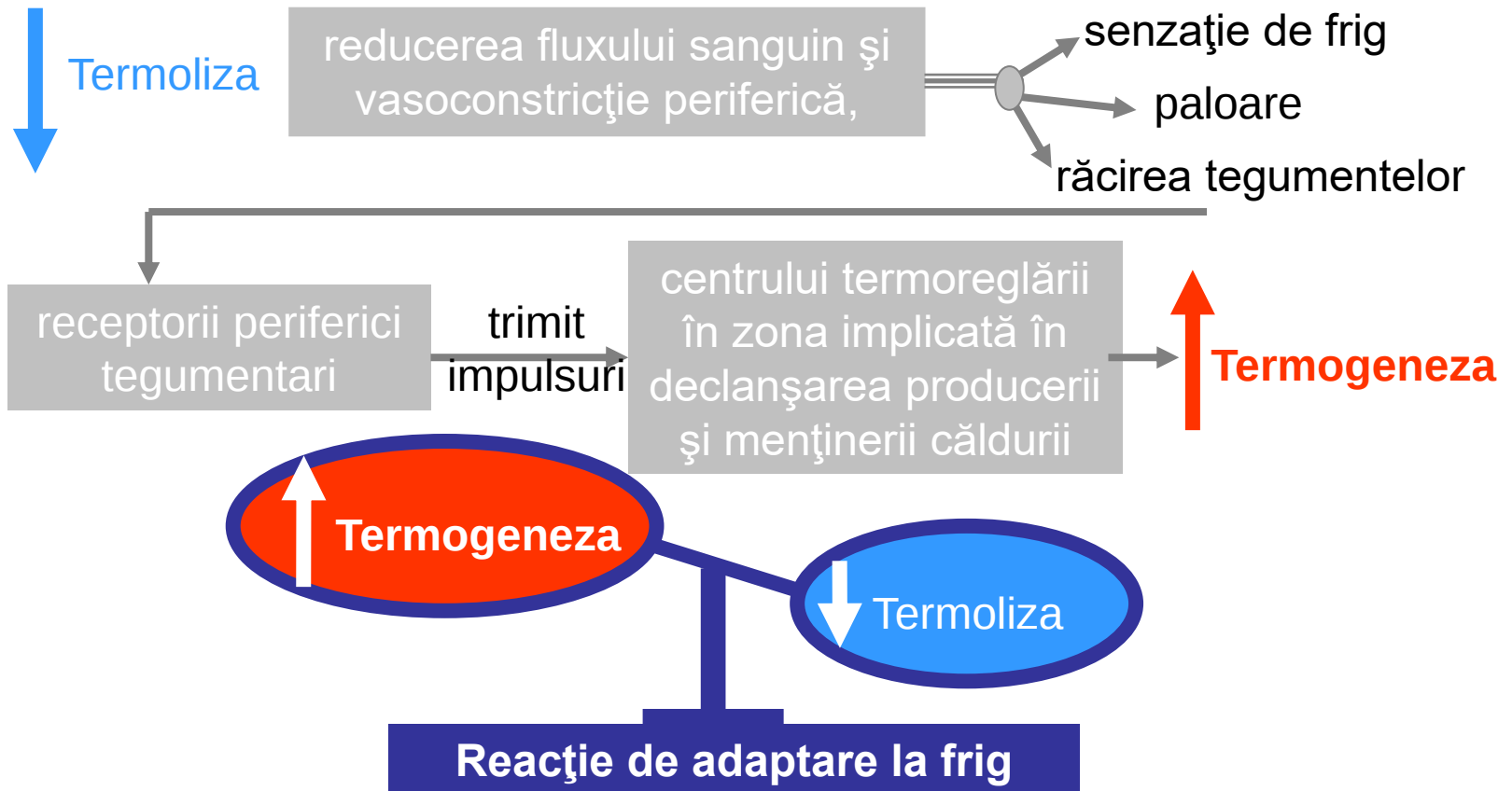


Pirogeni
endogeni

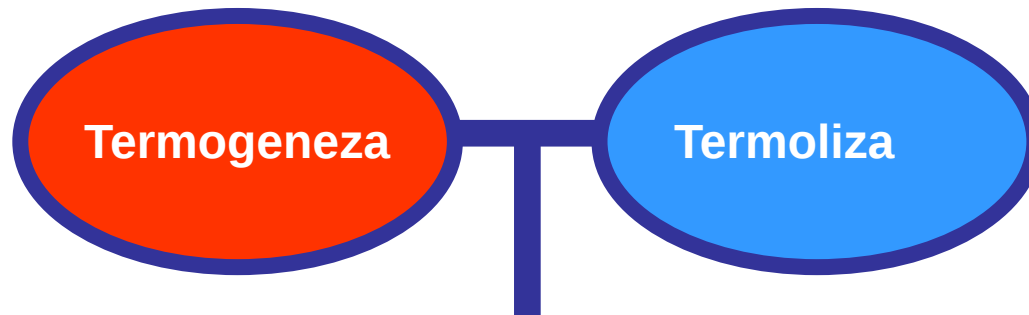


Resetarea centrului
termoreglării

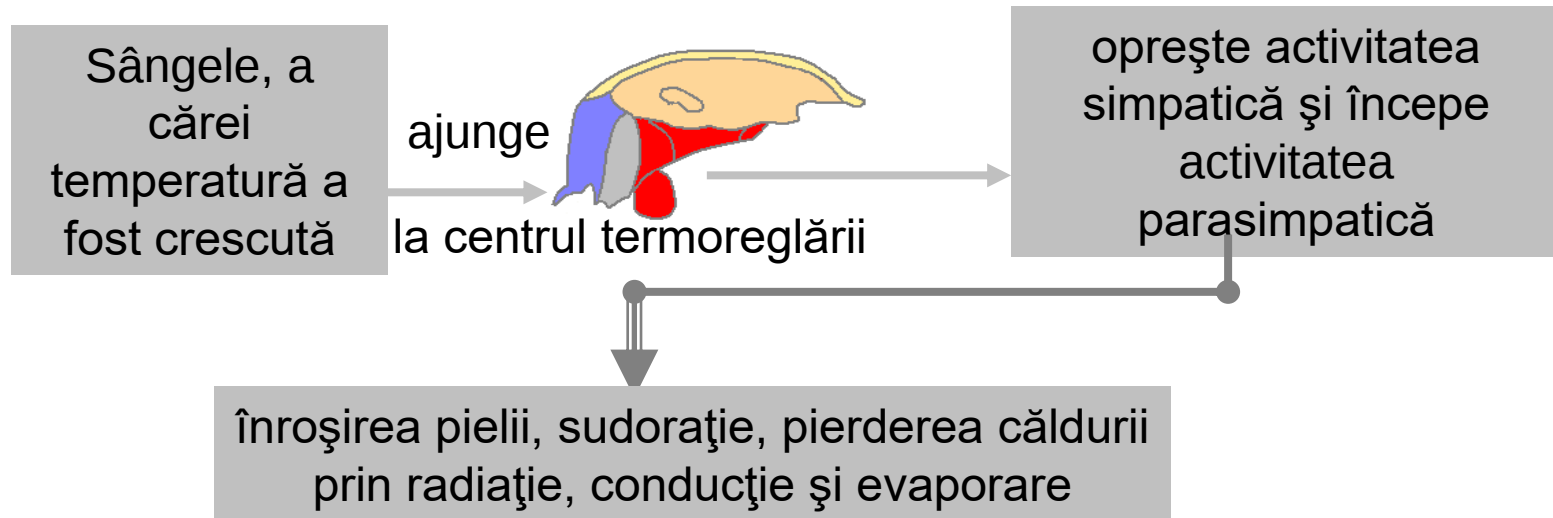
Faza a doua de ascensiune (stadium incrementi)



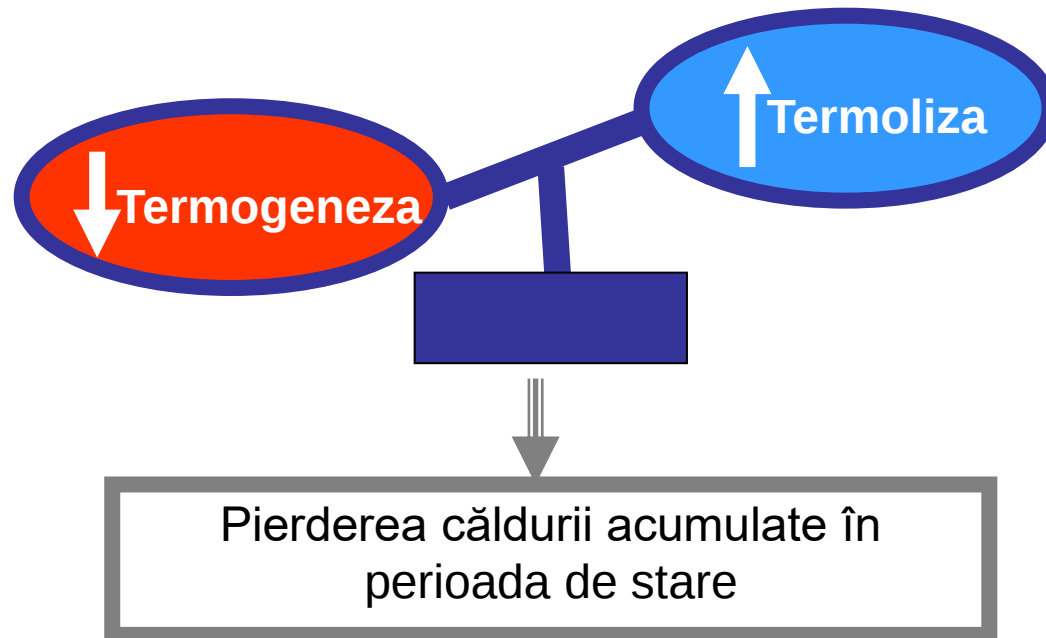
Faza a treia sau perioada de stare (stadium fastigii) reprezintă etapa febrilă propriu-zisă



nivel termogenetic superior valorilor normale ale temperaturii corpului



Faza a patra sau perioada de scădere a temperaturii (stadium decrementi) se definește prin restabilirea temperaturii normale



Atingerea nivelului fiziologic al temperaturii corporale se poate realiza:

- lent (în lizis)
- brusc (în crizis).

Scăderea bruscă a valorilor termogenetice în 1-2 ore se produce datorită unei termolize masive cu vasodilatație și transpirații abundente, ceea ce duce la o deshidratare rapidă a organismului, cu hipotensiune arterială.

Efecte nefavorabile ale reacției febrile

cardiace	• crește frecvența cardiacă cu 15 bătăi/minut pentru fiecare grad în plus al temperaturii corporale • debitul cardiac scade în perioada de ascensiune (în timpul frisonului), apoi crește în perioada de stare datorită creșterii consumului de O_2
respiratorii	• la nivelul centrilor respiratori: temperatura sângelui care îi irigă este crescută, iar fluxul sanguin cerebral redus în timpul frisonului induce acumulare de CO_2 la acest nivel => • tahipnee și dispnee, cu eliminări excesive de CO_2, ce pot induce alcaloză respiratorie
digestive	• inapetență, scade motilitatea și funcția secretorie digestivă • pierdere ponderală, datorită accelerării catabolismului proteinelor musculare și a bilanțului azotat negativ
metabolice	• crește metabolismul bazal, datorită măririi consumului de O_2 cu 13% pentru fiecare grad în plus al temperaturii corporale • stimularea metabolismelor: glucidic, lipidic și protidic • deshidratare hipertona (transpirația fiind hipotona, determină pierderea unei cantități mult mai mari de apă comparativ cu cea de Na => concentrația de Na crește și atrage apa intracelulară în mediul extracelular => deshidratare globală) • cresc necesităților calorice și lichidiene
neurologice	• edem cerebral, scade pragul convulsivant • delir, stupor datorită creșterii consumului celular de O_2

La gravide, febra în primul trimestru de sarcină dublează riscul teratogen

Efectele favorabile ale reacției febrile
Crește capacitatea de apărare

- crește producția de interferoni antivirali
- scade nivelul seric al moleculelor necesare proliferării bacteriene: Fe, Cu, Zn
- crește chemotactismul și migrarea neutrofilelor intensificând activitățile fagocitare și bactericide ale acestora
- stimulează activitatea fagocitară a macrofagelor
- activarea limfocitelor T și B, stimulează efectele citotoxice ale limfocitelor și producția de anticorpi
- ruperea membranelor lizozomale și autodigestia celulelor ce împiedică multiplicarea bacteriană și replicarea virală în celulele infectate

HIPERTERMIA

Reprezintă creșterea temperaturii corporale, datorită **perturbării echilibrului dintre termogeneză și termoliză**, ca urmare a depășirii mecanismelor de termoliză, fără a exista însă modificări ale valorilor normale la nivelul hipotalamic al centrului termoreglării.

Stările de hipertermie apar în asociere cu:

- un mediu ambient excesiv de cald,
- unele exerciții fizice,
- lipsa aportului de apă într-un mediu cu umiditate mare
- anumite medicamente ce inhibă transpirația

CRAMPA HIPERTERMICĂ (CRAMPA MINERILOR)

- apare după eforturile fizice epuizante într-un ambient supraîncălzit și saturat cu vapori de apă sau la persoanele neadaptate la temperaturi crescute.
- este caracterizată prin spasme dureroase la nivelul musculaturii abdominale și a membrelor însoțite de sudorații abundente.
- prin transpirație se pierde în special apă și mai puțini electroliți, => concentrația de Na extracelulară crește atrăgând apa din celule în mediul extracelular => deshidratare globală, cu hemoconcentrație, hiponatremie și hipocloremie
- reechilibrarea hidro-electrolitică este obligatorie pentru că în cazul administrării doar de apă, are loc hiponatremia hidric indusă ce poate genera hiperhidratare intracelulară și deshidratare extracelulară (apa intră în celule datorită scăderi osmolarității)

SINCOPA TERMICĂ

- apare la persoanele care efectuează efort fizic intens în mediu supraîncălzit și umed sau la cei neadaptați temperaturilor crescute ale mediului ambiant.
- pacienții prezintă episoade bruște de pierdere a cunoștinței, ca urmare a vasodilatației periferice intense asociată cu tahicardie, hipoxie cerebrală și hipotensiune ce scade până la colaps.
- revenirea la starea de conștiență este rapidă datorită reluării fluxului sanguin cerebral.
- prezența sudorației determină totodată, hemoconcentrație cu dezechilibre ionice (hiponatremie, hipocalcemie).

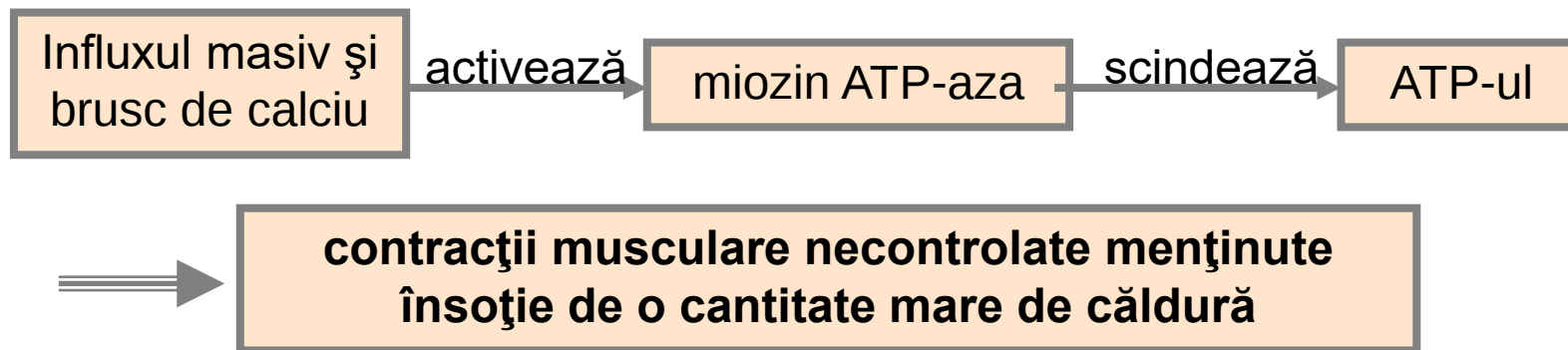
ȘOCUL HIPERTERMIC (CALORIC)

- **T centrală=40,5°C** => intensificarea sudorației în extremitatea cefalică => sângele a cărui temperatură a fost redusă astfel determină scăderea temperaturii în sistemul venos endocranian și în arterele învecinate => creierul reușește să își mențină, pentru o scurtă perioadă de timp, o temperatură mai scăzută
- **T centrală=40,5°C-43°C** => activitatea centrului termoreglării este oprită la => instalarea șocului hipertermic
- este cea mai severă formă de hipertermie
- apare într-un mediu supraîncălzit după expunerea de lungă durată sau în care s-au efectuat exerciții fizice epuizante
- este favorizat de: vârstele extreme, obezitate, hainele groase și organismele tarate (insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, diabet zaharat, alcoolism cronic)

- sudorația masivă => pierderi hidro-electrolitice
 - inițial organismul va încerca să le compenseze prin stimularea sintezei de ADH, mobilizarea rezervelor de sânge ale organismului și creșterea debitului cardiac ca urmare a tahicardiei
 - ulterior pierderile lichidiene vor genera șoc circulator cu hipovolemie, scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale, hipoperfuzie tisulară și cerebrală.
- consecințele incapacității mijloacelor de termoliză sunt reprezentate de:
 - dispariția sudorației, tegumente fierbinți și uscate,
 - grețuri, vărsături
 - tulburări nervoase (anxietate, tulburări de vedere, delir, convulsii, comă)
 - coagulare intravasculară diseminată,
 - afectare hepatică.
- dacă nu se intervine rapid prin răcirea corpului, pacientul moare datorită difuncției multiple de organ determinată de epuizarea funcțională în urma accelerării metabolismului celular.

HIPERTERMIA MALIGNĂ

- este o tulburare ereditară autosomal dominantă sau recesivă caracterizată prin ascensiunea rapidă a temperaturii interne la 39°C-40°C, fără ca temperatura mediului ambiant să fie crescută
- este declanșată de administrarea de anestezice inhalante (halothan, ciclopropan) sau miorelaxante (succinilcolină), care vor genera creșterea concentrației calciului intracitoplasmatic, datorită insuficienței de stocare a ionului de calciu, la nivelul reticulului endoplasmatic



- intensificarea proceselor de termogeneză determină temperaturi de 43°C, hipotensiune arterială și rigiditate musculară.

HIPOTERMIA

- reprezintă scăderea temperaturii centrale la valori sub 35°C.
- Este rezultatul intensificării termolizei și/sau a scăderii termogenezei.

intensificarea termolizei

expunere accidentală la temperaturi scăzute (hipotermia de imersie)

intensificarea circulației sângelui la nivel cutanat (arsuri, psoriazis)

nou-născuții au suprafața corporală mult mai mare comparativ cu masa corporală, ceea ce favorizează pierderea căldurii

scăderea termogenezei

scăderea metabolismului bazal (diabet zaharat, malnutriție, insuficiență hepatică, corticosuprarenaliană, hipotiroidism)

alterarea termoreglării (disfuncții hipotalamice, stări septice, uremie)

afectarea mușchilor scheletici (paralizii, miozite)

indusă medicamentos în anumite intervenții chirurgicale

pacienții vârstnici – datorită tulburărilor de reglare neuro-endocrină și a reacțiilor vasomotorii

Hipotermia are 3 etape evolutive:

Hipotermia ușoară 35°C-32°C

- contracții musculare voluntare și frison
- vasoconstricție periferică și tahicardie
=> crește tensiunea arterială
- hiperglicemie datorită utilizării tuturor surselor de glucoză
- inițial pacientul este complet conștient, iar ulterior confuz, apatic

Hipotermia moderată 32°C-28°C

- rigiditate musculară
- bradicardie și aritmii
- depresie respiratori
- hipoglicemie datorită spolierii glucozei
- pierderea stării conștiență

Hipotermia severă sub 28°C

- comă, fără semne de moarte cerebrală
- tulburări de ritm ventricular (fibrilație ventriculară), stop cardiac