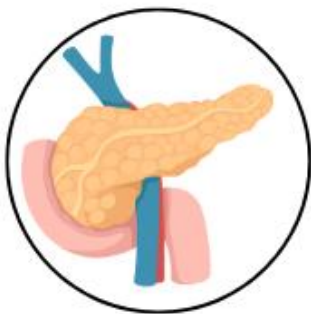




Fisiologia Endócrina

Fisiologia Endócrina

Rafaella Cristina Garcia de Moraes

Acadêmica do curso de Medicina (Turma XXXII), Centro Universitário São Camilo

Raissa de Jesus Faria

Acadêmica do curso de Medicina (Turma XXX), Centro Universitário São Camilo

Prof. Dr. Eduardo Fernandes Bondan

Docente do Centro Universitário São Camilo (Curso de Medicina)

Prof. Dr. Fernando Luiz Zanoni

Docente do Centro Universitário São Camilo (Curso de Medicina)

SUMÁRIO

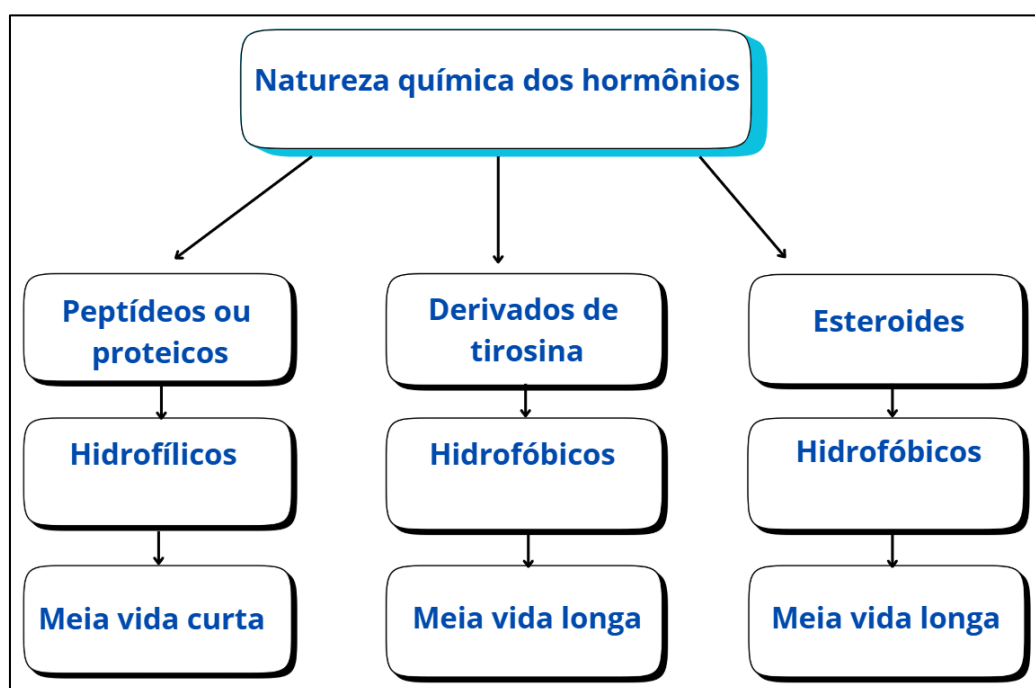
I.	Generalidades do sistema endócrino	01
II.	Hipotálamo e hipófise	11
III.	Tireoide	25
IV.	Córtex adrenal	34
V.	Pâncreas endócrino	49
VI.	Regulação da calcemia	61
	Bibliografia consultada e recomendada	76

I. GENERALIDADES DO SISTEMA ENDÓCRINO

1. Natureza química e mecanismo de ação geral dos hormônios

Os **hormônios** são **mensageiros químicos** que participam da regulação das funções celulares e orgânicas e, atuando em conjunto com o sistema nervoso, estes constituem os principais sistemas reguladores da homeostase corporal.

São moléculas de diferentes naturezas químicas, cada um com suas propriedades específicas e que atuam em diferentes partes do corpo para sinalização. De acordo com sua natureza química eles são divididos em três classes:



Os **hormônios peptídicos** (ou proteicos) representam a maioria dos hormônios e são formados a partir de uma sequência de aminoácidos, produtos da transcrição do DNA e tradução do RNA mensageiro originado. Inicialmente estes hormônios são produzidos sob formas inativa (pré e pró-hormônio), sendo posteriormente ativados para então serem liberado (Figura 1). Um exemplo disso é a insulina, produzida inicialmente como pré-pró-insuliuna (inativa), posteriormente convertida em pró-insulina (inativa) e então em insulina (ativa) e peptídeo C (fragmento-pró) (Figura 2).

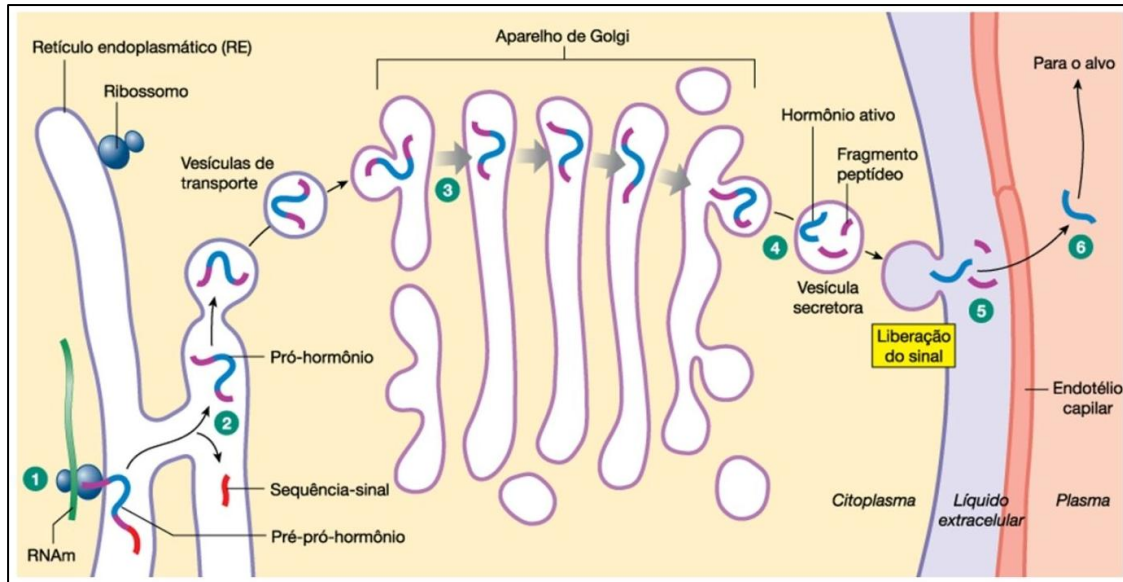


Figura 1. Etapas na produção de um hormônio peptídico. **1.** O RNA mensageiro nos ribossomos une aminoácidos formando uma cadeia peptídica chamada de *pré-pró-hormônio*. A cadeia é direcionada para o retículo endoplasmático (RE) por uma sequência sinal de aminoácidos. **2.** Enzimas no RE retiram a sequência sinal gerando um *pró-hormônio* inativo. **3.** O pró-hormônio passa do RE para o aparelho de Golgi. **4.** Vesículas secretoras contendo enzimas e o pró-hormônio brotam do aparelho de Golgi. As enzimas clivam o pró-hormônio formando um ou mais peptídeos ativos mais os fragmentos peptídicos adicionais. **5.** As vesículas secretoras liberam o seu conteúdo por exocitose no espaço extracelular. **6.** O hormônio entra na circulação para ser transportado até o seu alvo.

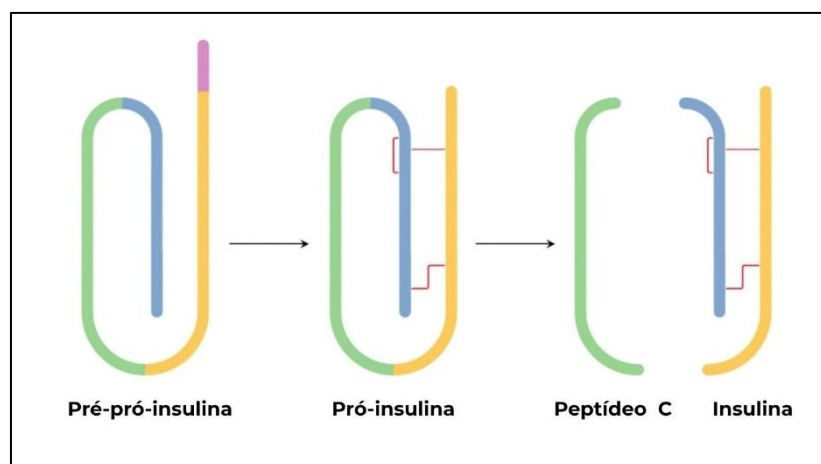


Figura 2. Formas pré-, pró-hormonais e ativa da insulina.

Os **hormônios peptídicos** são hidrossolúveis e por isso são transportados livremente no sangue, o que favorece facilmente sua disponibilidade para as células os utilizarem e, por isso, tem uma meia vida curta. Em contrapartida não se difundem na membrana da célula alvo, o que faz com que seus receptores se localizem habitualmente na membrana celular. São exemplos destes hormônios o **TRH** (hormônio liberador de tireotrofina), o **GH** (hormônio do crescimento) e a **insulina**.

Os **hormônios derivados de tirosina** (ou aminas) são derivados do *aminoácido tirosina* e dependem tanto da disponibilidade desta molécula quanto das enzimas que realizam esta conversão até o hormônio final. As aminas são subdivididas em dois grupos: i) catecolaminas e ii) aminas tireoidianas (Figura 3).

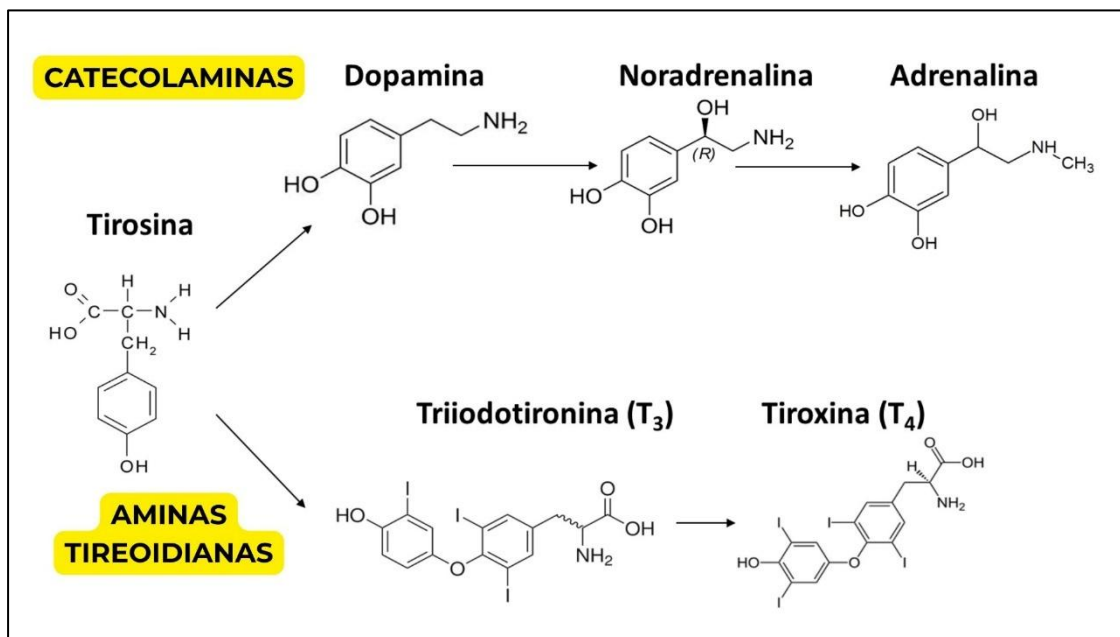


Figura 3. Hormônios de natureza amina. O aminoácido tirosina pode ser convertido nas catecolaminas hidrossolúveis dopamina, noradrenalina e adrenalina ou nas aminas tireoidianas, lipossolúveis, T₃ e T₄.

As catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina) são hidrossolúveis e, portanto, possuem algumas características semelhantes aos hormônios peptídicos. Estas características incluem o transporte na corrente sanguínea sem a necessidade de transportadores, meia vida curta e receptores hormonais localizados na membrana das células alvo.

As aminas tireoidianas (triiodotironina e tiroxina) possuem anel benzênico e por isso são hidrofóbicas, necessitando de proteínas transportadoras no sangue. Isso faz com que tenham uma longa meia-vida. Entretanto, dada sua lipossolubilidade, atravessam a membrana celular e encontram seus receptores no meio intracelular.

Os **hormônios esteroides** derivam da molécula de colesterol (Figura 4) e possuem anel esteroide sendo, portanto, altamente lipofílicos e requerem proteínas transportadoras para seu transporte no sangue, o que os permite terem meia-vida longa. À semelhança das aminas

lipossolúveis, seus receptores estão localizados no meio intracelular, uma vez que conseguem se difundir facilmente na membrana celular. Fazem parte deste grupo de hormônios glicocorticoides (como o cortisol), os mineralocorticoides (como a aldosterona) e os hormônios sexuais (como a testosterona).

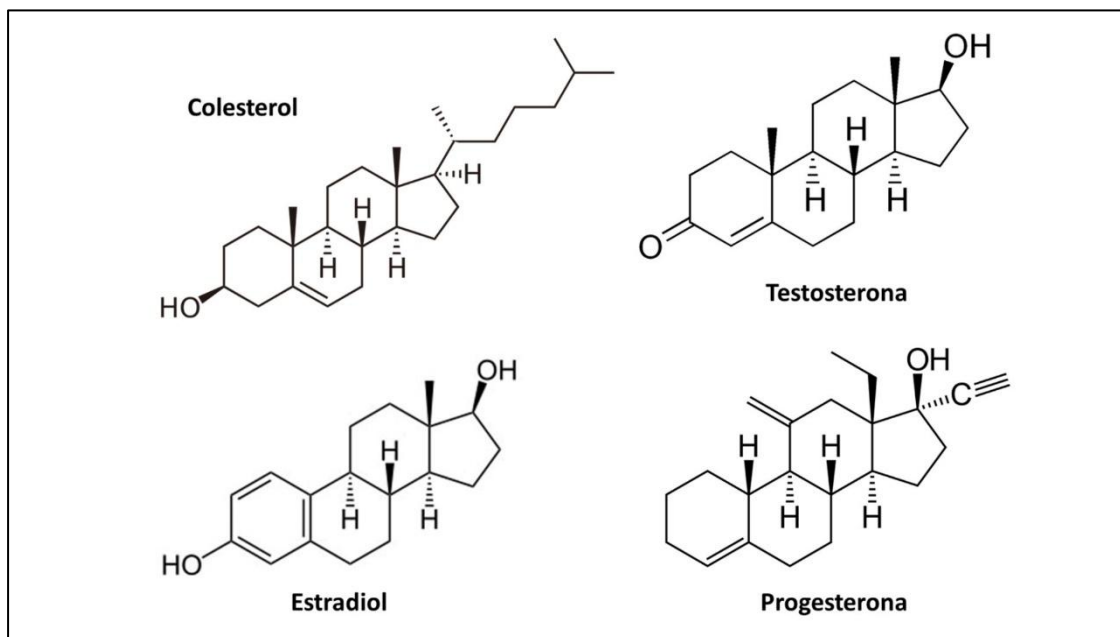


Figura 4. Exemplos de esteroides. O colesterol pode ser convertido em testosterona, estradiol e progesterona (esteroides sexuais). Observe a semelhança na estrutura química e a analogia com a molécula de colesterol.

2. Vias de atuação hormonal

À medida que um hormônio é produzido sua atuação pode se dar a distâncias variáveis, atuando em células distintas ou até mesmo na própria célula produtora deste hormônio. Estas vias podem ser classificadas como *clássicas* (Figura 5) e *não clássicas* (Figura 5).

Vias clássicas:

- **Endócrina:** o hormônio tem ação distante de onde foi produzido, sendo assim necessário seu transporte pela corrente sanguínea.
- **Parácrina:** o hormônio se difunde no interstício do próprio tecido onde foi produzido, tendo efeito sobre as células próximas.
- **Autócrina:** o hormônio atua sobre a própria célula que o produziu, uma vez que ela possui receptores para este hormônio.

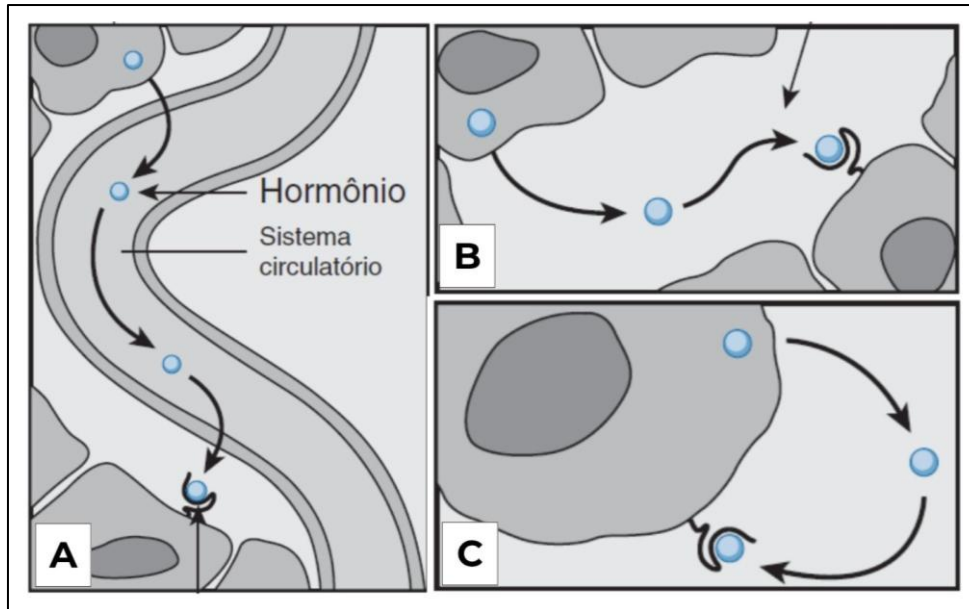


Figura 5. Vias clássicas de ação hormonal. Na via **endócrina (A)** o hormônio é lançado na corrente sanguínea para alcançar a célula-alvo. Na via **parácrina (B)** o hormônio secretado se difunde no próprio interstício para alcançar células próximas ao local de produção. Na via **autócrina (C)** a própria célula produtora do hormônio possui receptores para este hormônio.

Vias não clássicas:

- **Intrócrina:** um hormônio dentro de uma célula sinaliza para formar outro hormônio, o qual tem receptor dentro da própria célula.
- **Justócrina:** uma célula libera um hormônio que permanece ligado a sua membrana, aguardando que outra célula com receptor para este hormônio se acople a ela.

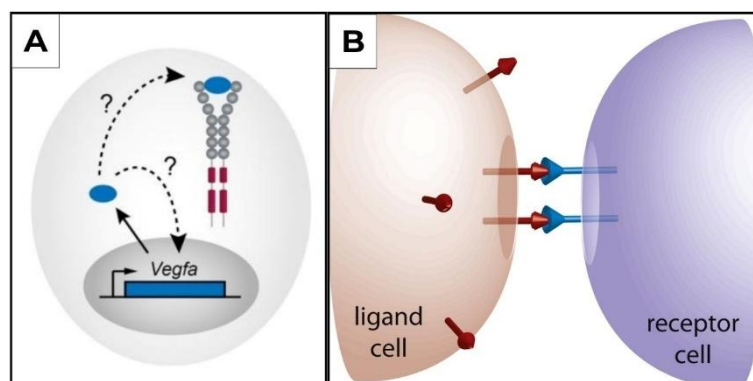


Figura 6. Vias não clássicas de ação hormonal. Na via **intrócrina (A)** o hormônio encontra o receptor dentro da própria célula que o produziu, enquanto na via **justócrina (B)** o hormônio permanece na membrana da célula

produtora até que a célula alvo, com seus receptores, se ligue a este hormônio.

3. Controle da secreção hormonal

A secreção hormonal é regulada continuamente e de forma muito eficiente, através de mecanismos que vão assegurar que a concentração hormonal no sangue e tecidos se mantenha constante ao longo do tempo, ou até mesmo que aumente ou diminua substancialmente quando necessário. Os mecanismos de *feedback* negativo e *feedback* positivo participam bastante deste controle.

- **Feedback negativo:** a principal forma de regulação da secreção hormonal onde, à medida que a secreção hormonal aumenta (consequentemente, suas concentrações sanguíneas), um mecanismo irá desacelerar a secreção hormonal (retornando sua concentração sanguínea ao estado de homeostase do ponto de ajuste). Caso a concentração hormonal esteja diminuindo, outro mecanismo fará com que a secreção deste hormônio aumente (elevando a concentração sanguínea do hormônio ao ponto de ajuste fisiológico).

Um bom exemplo deste mecanismo é regulação da secreção de hormônios que estão sob o controle do eixo hipotálamo-hipófise, como o cortisol (Figura 7). Neste cenário, para que o cortisol seja liberado pelo córtex da glândula adrenal, um hormônio hipotalâmico, o CRH (hormônio liberador de corticotrofina), estimula os corticotrofos da adenohipófise a secretarem ACTH (ou corticotrofina) que, por sua vez, estimulará o córtex adrenal a secretar mais cortisol. À medida que os níveis de cortisol começam a aumentar ele alimenta uma alça de *feedback* negativo sobre a produção de CRH e ACTH que, então, irá diminuir a liberação do cortisol. Assim os níveis de cortisol conseguem ser mantidos constantes dentro do ponto de ajuste fisiológico.

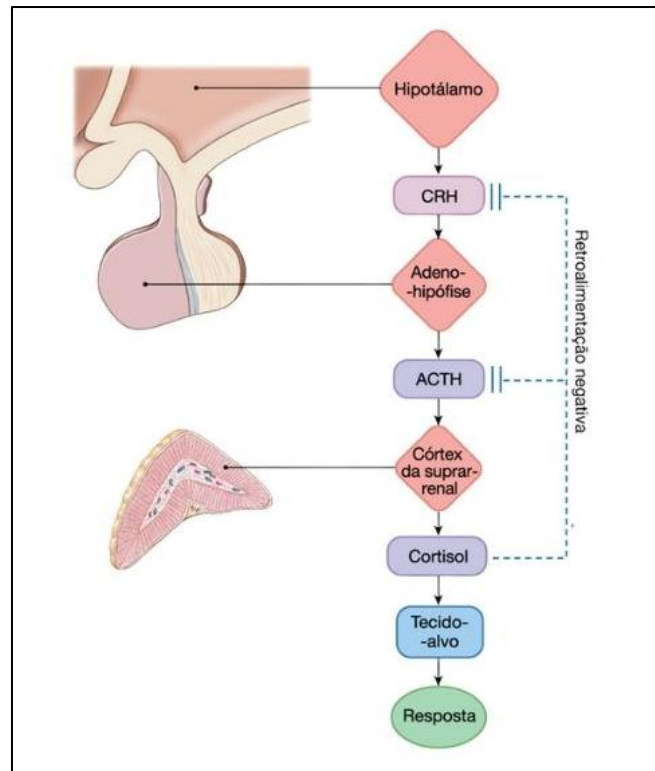


Figura 7. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o controle da regulação da secreção de cortisol por *feedback* (ou retroalimentação) negativo.

- **Feedback positivo:** em alguns momentos pode se fazer necessário um incremento substancial na concentração de determinado hormônio, muito além do esperado no estado estacionário de equilíbrio. Nessas situações, o controle por *feedback* negativo deverá ser substituído por outro mecanismo que torne a secreção hormonal intensa, explosiva. Este é o *feedback* positivo.

Um bom exemplo disso envolve a liberação do hormônio ocitocina durante o trabalho de parto. Neste momento, o estímulo (pressão) no colo uterino pelo bebê estimula um reflexo neuroendócrino com liberação de ocitocina. A ocitocina estimula fortes contrações uterinas que, por sua vez, favorecem mais pressão sobre o colo uterino e, conseqüentemente, mais liberação de ocitocina. Este ciclo perpetua até o momento da expulsão e nascimento.

4. Receptores hormonais

Os receptores são o elo entre o hormônio e sua ação celular. Esta ação, propriamente dita, acontece quando o receptor hormonal é ativado. Logo, para que haja efeito de determinado hormônio este precisará se acoplar e ativar um determinado receptor. Os receptores podem estar

localizados dentro das células (no citoplasma ou núcleo) ou na membrana celular.

Para saber onde se localiza o receptor de determinado hormônio é importante lembrar de sua natureza química. Aqueles que forem **lipossolúveis** (aminas tireoidianas e esteroides) terão seus receptores no **meio intracelular** pois se difundem na membrana. Os **hidrossolúveis** (catecolaminas e peptídeos) encontrarão seus receptores **na membrana celular** pois não se difundem para o meio intracelular.

Os receptores de membrana ainda podem ser subdivididos em dois principais grupos: aqueles **associados à proteína G** e os **catalíticos** (associados e com atividade tirosinoquinase)

Receptores intracelulares

Estão localizados no citoplasma ou no núcleo. O hormônio se liga a eles formando um complexo hormônio-receptor que então se liga ao DNA na região promotora, o que estimula a expressão de determinados genes. Disto resultará a formação de um RNA mensageiro que será traduzido e então será produzida uma determinada proteína ou peptídeo. Vale a pena ressaltar que, embora a maioria dos receptores intracelulares quando ativados aumente a expressão gênica, alguns genes podem também serem silenciados, o que diminuirá a produção daquela proteína codificada.

Receptores associados a proteína G

Estes são receptores de membrana, com um domínio extracelular de ligação ao hormônio e outro domínio intracelular, acoplado a uma proteína periférica denominada **proteína G**. A sinalização mediada pela proteína G envolve a produção dos chamados “*segundos mensageiros*”, moléculas produzidas por ação enzimática e que irão mediar a ação hormonal dentro da célula.

O principal segundo mensageiro é o **AMPc (AMP cíclico)**, produzido pelo subtipo de proteína **Gs (estimulante)** – Figura 8. O AMPc pode ter sua produção reduzida quando o receptor estiver acoplado ao subtipo de proteína **Gi (inibitória)**. Um outro sistema importante de segundos mensageiros é o sistema fosfatidilinositol bifosfato-diacilglicerol-inositol trifosfato (**PIP₂-DAG-IP₃**). DAG é um potente ativador da proteinoquinase C (PKC) enquanto o IP₃ mobiliza reservas de cálcio do

retículo endoplasmático. Este último sistema está atrelado à ativação do subtipo de proteína **Gq** (ativadora da fosfolipase C).

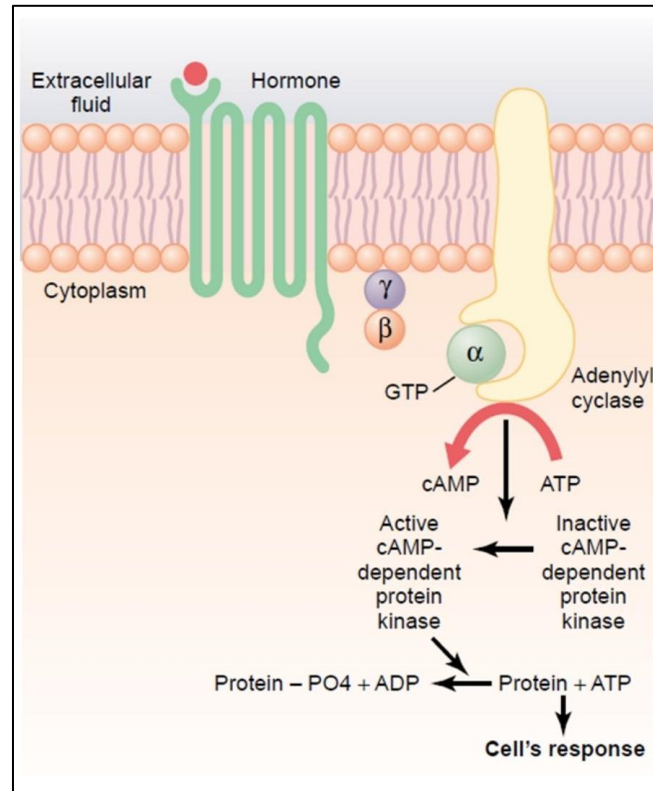


Figura 8. Receptores acoplados à proteína G. Quando este tipo de receptor for ativado pelo seu ligante (um hormônio) o subtipo de proteína G ao qual ele está acoplado será ativado. Na imagem ao ativar a proteína Gs ocorre a ativação da enzima adenilato ciclase, que converte ATP em AMPc e aumenta os níveis deste segundo mensageiro intracelular. O AMPc, por sua vez, irá ativar proteínas que numa reação em cascata ativa outras proteínas e enzimas e que resultarão na resposta celular.

Receptores catalíticos

Os receptores catalíticos são uma classe de receptores de membrana que possuem atividade enzimática intrínseca ou estão funcionalmente acoplados a enzimas. Estes receptores são grandes proteínas transmembranares com uma região extracelular (onde ocorre a ligação ao ligante), uma única hélice transmembrana e uma região intracelular com domínio catalítico (enzimático).

Estes receptores, quando ativados, sofrem uma modificação conformacional que ativa seu domínio catalítico. No caso dos

receptores associados à tirosinoquinase (RTKs), por exemplo, ocorre a dimerização do receptor seguida da autofosforilação, desencadeando uma cascata de fosforilações intracelulares (Figura 9). Estas reações propagam o sinal até proteínas efetoras responsáveis por respostas específicas, como alteração da expressão gênica, proliferação, sobrevivência celular ou metabolismo.

Muitos processos fisiológicos essenciais, *crescimento e diferenciação celular, resposta imune, regulação do metabolismo, proliferação celular, morte celular programada (apoptose) e resposta a fatores de crescimento* são mediados por receptores catalíticos.

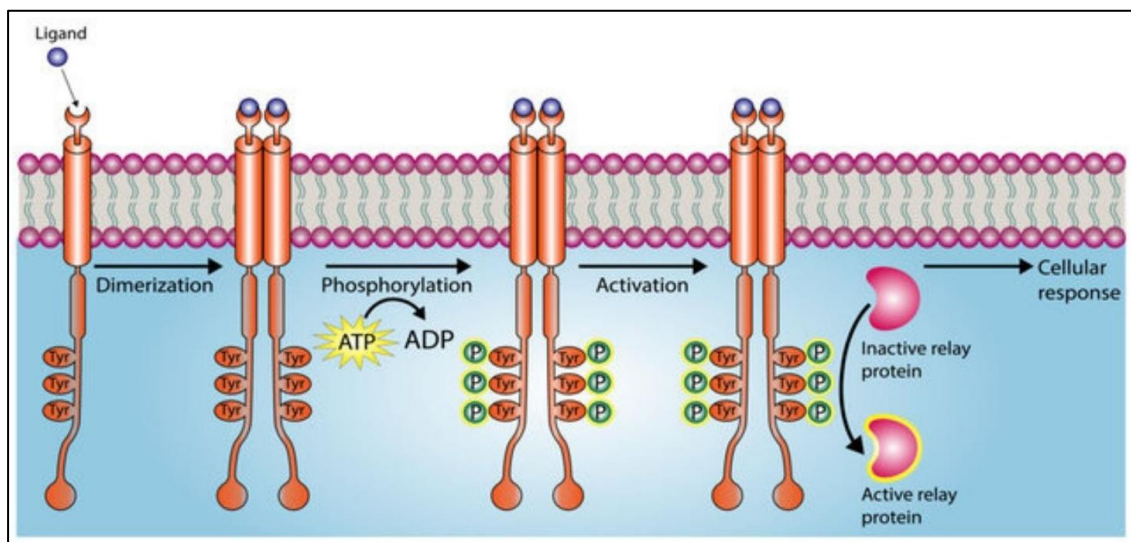


Figura 9. Ativação de um receptor catalítico do tipo tirosinoquinase (RTK). O acoplamento do ligante no domínio extracelular do receptor induz a dimerização e autofosforilação dos domínios intracelulares. Neste momento a enzima tirosinoquinase é ativada e iniciará a fosforilação de uma série de proteínas sinalizadoras dentro da célula, que mediarão importantes respostas celulares.

II. HIPOTÁLAMO E HIPÓFISE

O **hipotálamo** é uma pequena, porém fundamental, região do encéfalo situada logo abaixo do tálamo e acima da hipófise, compondo o diencefalo. Apesar de seu tamanho reduzido, exerce papel central na manutenção da homeostase, funcionando como elo integrador entre os sistemas nervoso e endócrino. O hipotálamo é constituído por vários núcleos de neurônios, cada qual especializado em regular funções essenciais, como a função do sistema nervoso autônomo, controle da fome e sede, temperatura corporal e do **sistema endócrino**. Trabalhando conjuntamente com a hipófise regula a secreção hormonal de diversas glândulas endócrinas.

A **hipófise**, ou glândula pituitária, é uma pequena estrutura situada na base do encéfalo, alojada em uma cavidade óssea chamada sela túrcica, logo abaixo do hipotálamo, com o qual mantém ligação direta através do infundíbulo. É tradicionalmente chamada de “**glândula mestra**” porque controla, por meio de seus hormônios, a atividade de diversas outras glândulas endócrinas do organismo, como a *tireoide*, as *adrenais*, os *ovários* e os *testículos*, além de regular funções essenciais como *crescimento*, *metabolismo*, *reprodução*, *produção de leite*, *equilíbrio hídrico* e *pressão arterial*. uma pequena glândula localizada na sela turca

A hipófise é dividida, histologicamente, em duas partes que tem origem embrionária diferente: a **adenohipófise** (ou hipófise anterior) é considerada uma glândula realmente, já que é capaz de produzir hormônios, já a **neurohipófise** (ou hipófise posterior) tem origem no tecido nervoso e, sendo assim, apenas secreta hormônios, não sendo capaz de os produzi-los (Figura 10).

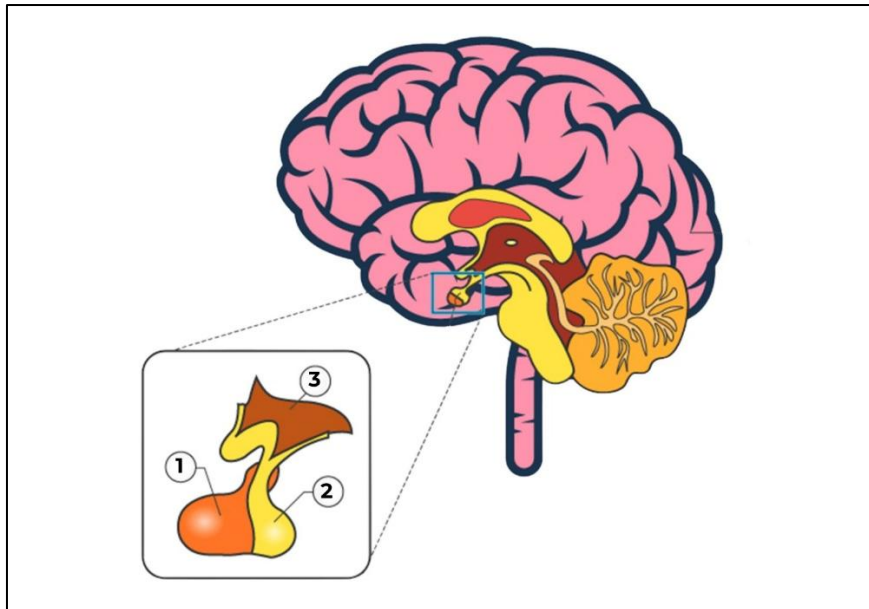


Figura 10. Hipófise (1 e 2) e sua relação com o hipotálamo (3). A hipófise é subdividida em adenohipófise (1) e neurohipófise (2).

Em linhas gerais, para cada hormônio que é produzido pela adenohipófise existem 1 ou 2 hormônios hipotalâmicos que regulam sua secreção. Os hormônios da neurohipófise são produzidos por neurônios hipotalâmicos dos núcleos supraóptico ou paraventricular e liberados pelas terminações nervosas na neurohipófise (Figura 11).

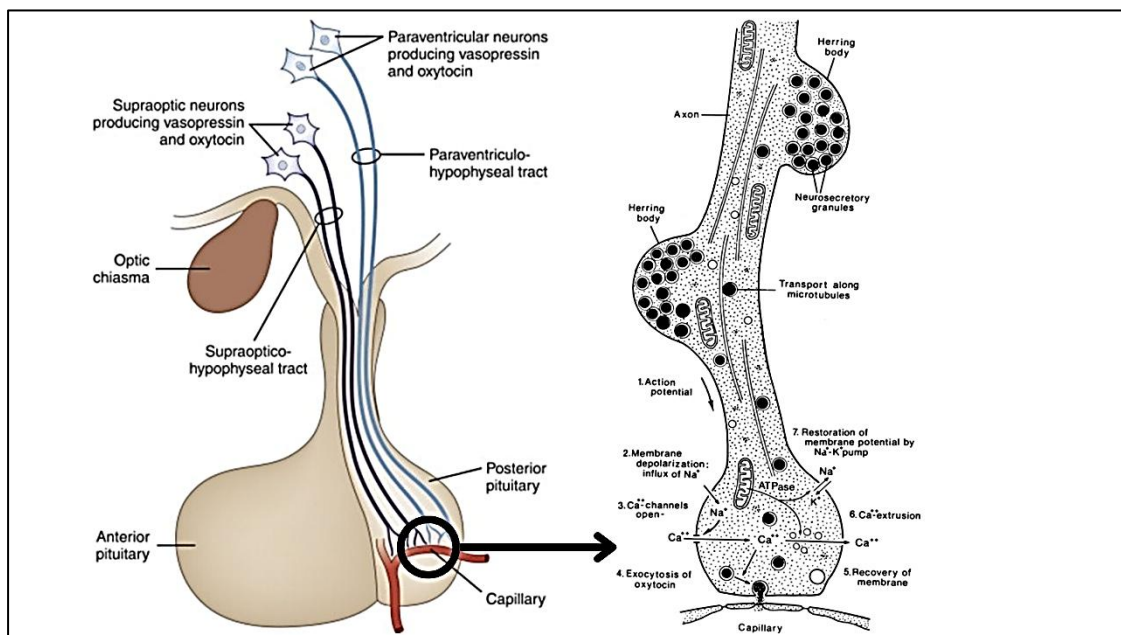


Figura 11. Os hormônios secretados pela neurohipófise são produzidos nos corpos celulares de neurônios dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. São então transportados pelos axônios destes neurônios até a neurohipófise, onde são secretados para a corrente sanguínea.

A seguir é apresentada uma tabela (Tabela 1) contendo os hormônios hipotalâmicos, hipofisários e suas respectivas funções gerais.

Tabela 1. Hormônios hipotalâmicos e hipofisários, seus respectivos acrônimos e funções gerais.

HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS			HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS		
Acrônimo	Nome	Função	Acrônimo	Nome	Função
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina	Induz a secreção hipofisária de TSH	TSH	Tireotrofina, h. estimulante da tireoide	Estimula a secreção dos h. tireoidianos
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina	Induz a secreção hipofisária de ACTH	ACTH	Corticotrofina, h. estimulante do córtex adrenal	Estimula a secreção do cortisol
GHIH	Hormônio inibidor do GH	Inibe a secreção hipofisária de GH	GH	Hormônio do crescimento, somatotrofina	Crescimento do corpo
GHRH	Hormônio liberador de GH	Induz a secreção hipofisária de GH	PRL	Prolactina	Produção de leite
PRH	Hormônio liberador de prolactina	Induz a secreção hipofisária de prolactina	LH	Hormônio luteinizante	Secreção de esteroides sexuais
PIH	Hormônio inibidor da prolactina (dopamina)	Inibe a secreção hipofisária de prolactina	FSH	Hormônio folículo-estimulante	Maturação de células germinativas
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas	Induz a secreção hipofisária de LH e FSH	Ocitocina	Ocitocina	Contração uterina, ejeção do leite
			ADH, AVP	Hormônio antidiurético, Vasopressina	Redução da diurese, vasoconstrição

1. Hormônio de crescimento (GH)

O hormônio do crescimento (GH, do inglês *Growth Hormone*), também chamado de somatotropina, é um peptídeo produzido pelas células somatotróficas da adenohipófise. Seu principal papel é a promoção do crescimento físico global do organismo, além de exercer efeitos metabólicos em diversos tecidos.

Estrutura, síntese e regulação da secreção

O GH é uma proteína composta por uma cadeia única de 191 aminoácidos (em humanos), com duas pontes dissulfídricas internas, que lhe conferem estabilidade estrutural.

Sua síntese e secreção são controladas primariamente por dois hormônios hipotalâmicos: o hormônio liberador do GH (GHRH) que

estimula sua produção, e a somatostatina (SS ou GHIH), que a inibe (Figura 12).

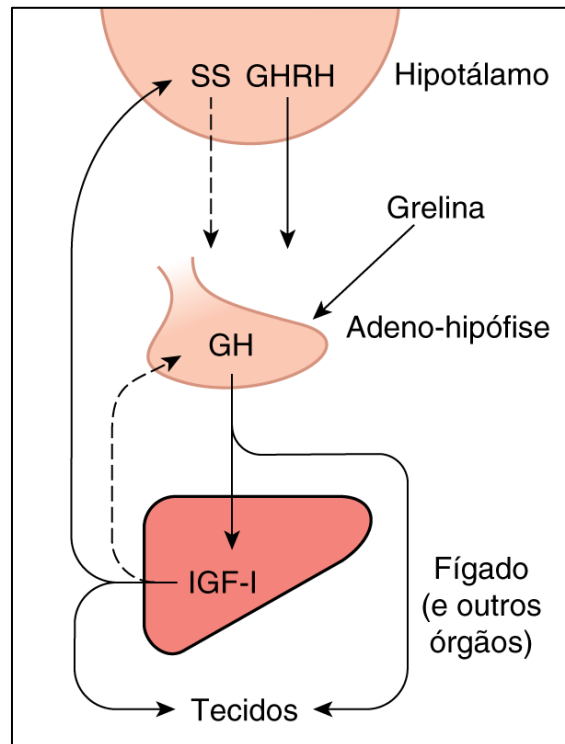


Figura 12. Controle por retroalimentação do hormônio do crescimento. Setas sólidas indicam estímulo; setas tracejadas indicam inibição.

A secreção do GH ocorre de forma pulsátil, com picos durante o sono profundo, especialmente na infância e adolescência. Outros fatores que modulam sua liberação incluem:

- **Estímulo:** GHRH, grelina, exercício, hipoglicemia, sono, estresse.
- **Inibição:** Somatostatina, hiperglicemia, ácido graxo livre elevado, obesidade, envelhecimento.

Mecanismos de Ação

Os efeitos diretos do GH, mediados pelos seus receptores presentes em quase todas as células, envolvem o crescimento celular e alterações no metabolismo. Sobre o crescimento, este hormônio induz um aumento da síntese de proteínas e duplicação celular (hipertrofia e hiperplasia). Sobre o metabolismo, modula o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas: aumenta a lipólise, reduz a utilização

periférica de glicose (efeito "diabetogênico") e estimula a síntese proteica.

Em contrapartida, grande parte dos efeitos anabólicos do GH ocorre de modo indireto, via estímulo da síntese hepática do **IGF-1** (fator de crescimento semelhante à insulina, também chamado de somatomedina C). O IGF-1 promove o crescimento dos ossos longos (especialmente nas placas epifisárias na infância e puberdade). Também estimula crescimento generalizado e diferenciação de diversos tecidos e órgãos.

Assim sendo, podemos listar como funções fisiológicas do GH e IGF-1:

- Promoção do crescimento linear (ossos, cartilagens).
- Estímulo da síntese de proteínas e crescimento muscular.
- Modulação do metabolismo: aumento da lipólise, diminuição da captação de glicose, estímulo à glicogenólise hepática.
- Regulação do apetite e homeostase energética (via interação com mecanismos hipotalâmicos e grelina).

Em resumo, o GH é essencial não apenas para o crescimento físico na infância, mas também para o metabolismo energético e composição corporal ao longo da vida. Seu equilíbrio depende de complexas interações neuroendócrinas e metabólicas.

Alterações na Secreção do GH

Deficiência de GH: Na infância leva ao nanismo (baixa estatura); em adultos pode causar aumento da gordura corporal, fraqueza muscular e alterações metabólicas.

Excesso de GH: Em crianças resulta em gigantismo; em adultos, acromegalia, com crescimento excessivo de extremidades (mãos, pés, face).

Considerações Clínicas

- Devido à secreção pulsátil, a dosagem do GH isoladamente é pouco útil; a avaliação é feita principalmente pela dosagem de IGF-1 e testes de estímulo do GH.
- O uso de GH recombinante é indicado em deficiências comprovadas, sob riscos de efeitos adversos se utilizado sem necessidade clínica.

2. Prolactina (PRL)

A prolactina (PRL) é um hormônio polipeptídico produzido, principalmente, pelas células lactotróficas da adenohipófise. Embora sua função mais conhecida seja a promoção da lactação, há evidências de que ela atue em mais de 300 processos fisiológicos, com receptores presentes em inúmeros tecidos, como cérebro, ossos, pele, intestino, sistema reprodutivo, imune e adiposo.

A PRL é composta por 198 a 199 aminoácidos, pesa cerca de 23kDa e pertence à família das somatotropinas, sendo codificada por um gene no cromossomo 6.

Encontrada no plasma em formas monomérica (ativa), big prolactina e macroprolactina, estas últimas geralmente de menor relevância biológica.

Regulação da Produção e Secreção

A secreção da PRL se mantém em níveis basais graças ao efeito tônico inibitório da dopamina, liberada pelo hipotálamo, a qual liga-se aos receptores D₂ dos lactotrófos e bloqueia a síntese e liberação da PRL (Figura 13).

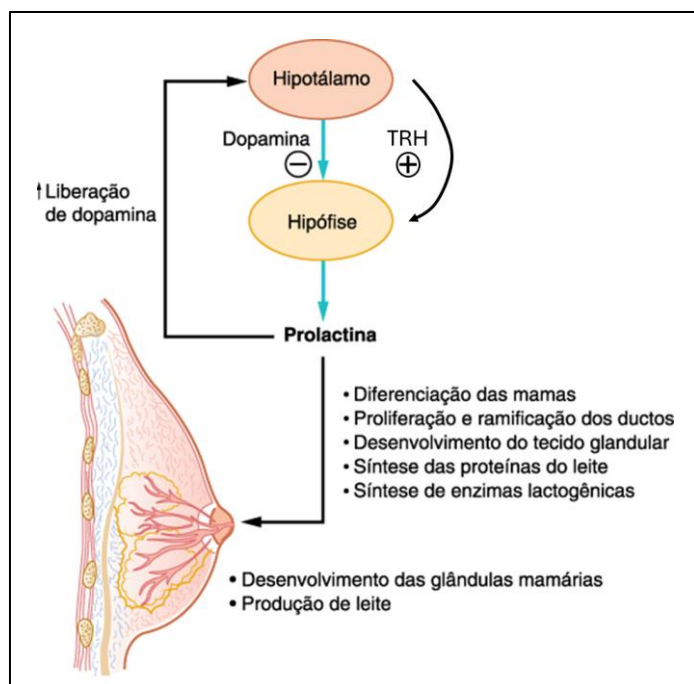


Figura 13. Efeitos fisiológicos da prolactina

Entretanto diversos fatores aumentam sua secreção, como:

- Sucção do mamilo/amamentação (reflexo neuroendócrino)
- Estrogênio (especialmente na gestação), TRH, serotonina, ocitocina, vasopressina e peptídeo vasoativo intestinal (VIP)
- Sono REM, estresse, exercícios e atividade sexual
- Fármacos, como os antipsicóticos, antidepressivos, e outros bloqueadores dopaminérgicos

Embora a adenohipófise seja a principal fonte de PRL, há produção extra-hipofisária já indentificada no cérebro, mama, placenta, útero e linfócitos). A secreção é pulsátil, com maiores picos à noite, sobretudo em lactantes.

Regulação fisiológica da secreção na mulher

O estradiol estimula a expressão do gene da PRL. Durante a gestação, o número de lactotrófos na hipófise aumenta drasticamente, elevando significativamente seus níveis circulantes.

Funções fisiológicas

A PRL é um hormônio multifuncional, com atuação pleiotrópica em várias esferas:

➤ *Mamogênese, Lactogênese e Galactopoiese*

Responsável pelo crescimento, desenvolvimento e diferenciação das glândulas mamárias (mamogênese) durante puberdade e gestação.

Induz a síntese de leite (lactogênese) e mantém sua produção (galactopoiese) no pós-parto.

** O efeito lactogênico da PRL é inibido, durante a gestação, por altos níveis de estrogênio e progesterona; após o parto, com o declínio desses hormônios, a PRL assume protagonismo na lactação.*

A amamentação noturna é chave para a manutenção da galactopoiese devido ao aumento da PRL enquanto o bebê suga.

Eixo Gonadal e Reprodução

Em níveis elevados, a PRL inibe a secreção de FSH e LH, resultando em alterações menstruais, anovulação e, eventualmente, infertilidade feminina; em homens, pode induzir hipogonadismo, redução da testosterona e da espermatogênese.

Durante o aleitamento, a liberação de PRL suprime o ciclo ovulatório, tendo assim um efeito anticoncepcional natural.

A PRL também está associada à sensação de relaxamento pós-atividade sexual. Em ambos os sexos, está envolvida na regulação da libido e comportamento sexual e altos níveis podem reduzir sensivelmente o desejo sexual.

Metabolismo e Homeostase Energética

A PRL age nas células beta pancreáticas, estimulando sua expansão, maturação e secreção de insulina. Atua também na expressão de glicocinase, facilitando a metabolização de glicose. Sua ação também influencia o metabolismo lipídico, homeostase hídrica e regulação da massa óssea.

Níveis fisiologicamente elevados de PRL melhoram a homeostase glicêmica e energética, enquanto a hiperprolactinemia crônica pode induzir resistência insulínica, obesidade e desregulação metabólica.

Mecanismos de Ação Celular

A PRL age via receptores tirosina quinase do tipo JAK-STAT, distribuídos em diversos tecidos. A ativação desses receptores desencadeia cascatas de sinalização intracelulares que induzem diferenciação celular, expressão gênica da lactação, resposta imune, entre outras respostas específicas ao tecido-alvo.

Alterações Clínicas Relacionadas à Prolactina

Hiperprolactinemia

- *Fisiológica*: Gravidez, lactação, sono, estresse, exercício.
- *Causas farmacológicas*: antipsicóticos, antidepressivos, bloqueadores de dopamina, contraceptivos e antipertensivos.

- *Causas patológicas:* prolactinoma (tumor hipofisário produtor de PRL), hipotireoidismo primário, insuficiência renal crônica, estresse crônico, outras alterações hipotalâmicas ou hipofisárias.

Na hiperprolactinemia em mulheres é comum a presença de galactorreia, amenorreia, infertilidade, diminuição da libido e perdas ósseas. Nos homens pode ser observado disfunção erétil, ginecomastia, galactorreia (raro), hipogonadismo e redução da massa muscular.

Outras complicações podem incluir osteoporose por hipogonadismo e perda visual (macroprolactinomas).

Hipoprolactinemia

Bastante rara, geralmente por lesão hipofisária ou síndrome de *Sheehan*; manifesta-se como dificuldade de lactação e possíveis alterações associadas à infertilidade.

3. Ocitocina

A ocitocina é um hormônio peptídico produzido principalmente no hipotálamo e liberado pela neurohipófise. Sua estrutura é a de um nonapeptídeo cíclico (nove aminoácidos) com importantes pontes dissulfeto, semelhante à vasopressina, mas com funções fisiológicas e comportamentais distintas. É conhecida por seu papel central na reprodução (parto e lactação), mas também se destaca na modulação do comportamento social, afetivo e da resposta ao estresse.

A ocitocina é produzida nos neurônios dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. Os axônios desses neurônios transportam a ocitocina até a neurohipófise, onde é armazenada e liberada na circulação.

Os principais estímulos à liberação incluem a sucção mamilar (durante a amamentação), distensão do colo uterino e da vagina (durante o trabalho de parto), contato físico, interações sociais positivas, orgasmo, e situações de empatia.

Regulação da secreção e feedback

A secreção da ocitocina é pulsátil e pode ser estimulada via feedback positivo (por exemplo, durante o parto e amamentação, maiores estímulos promovem maior liberação do hormônio (Figura 14). Febre, medo e dor, em contrapartida, são estímulos que reduzem sua secreção.

A exposição prolongada à ocitocina pode levar à regulação negativa (downregulation) dos receptores – um tipo de dessensibilização – e redução da resposta hormonal.

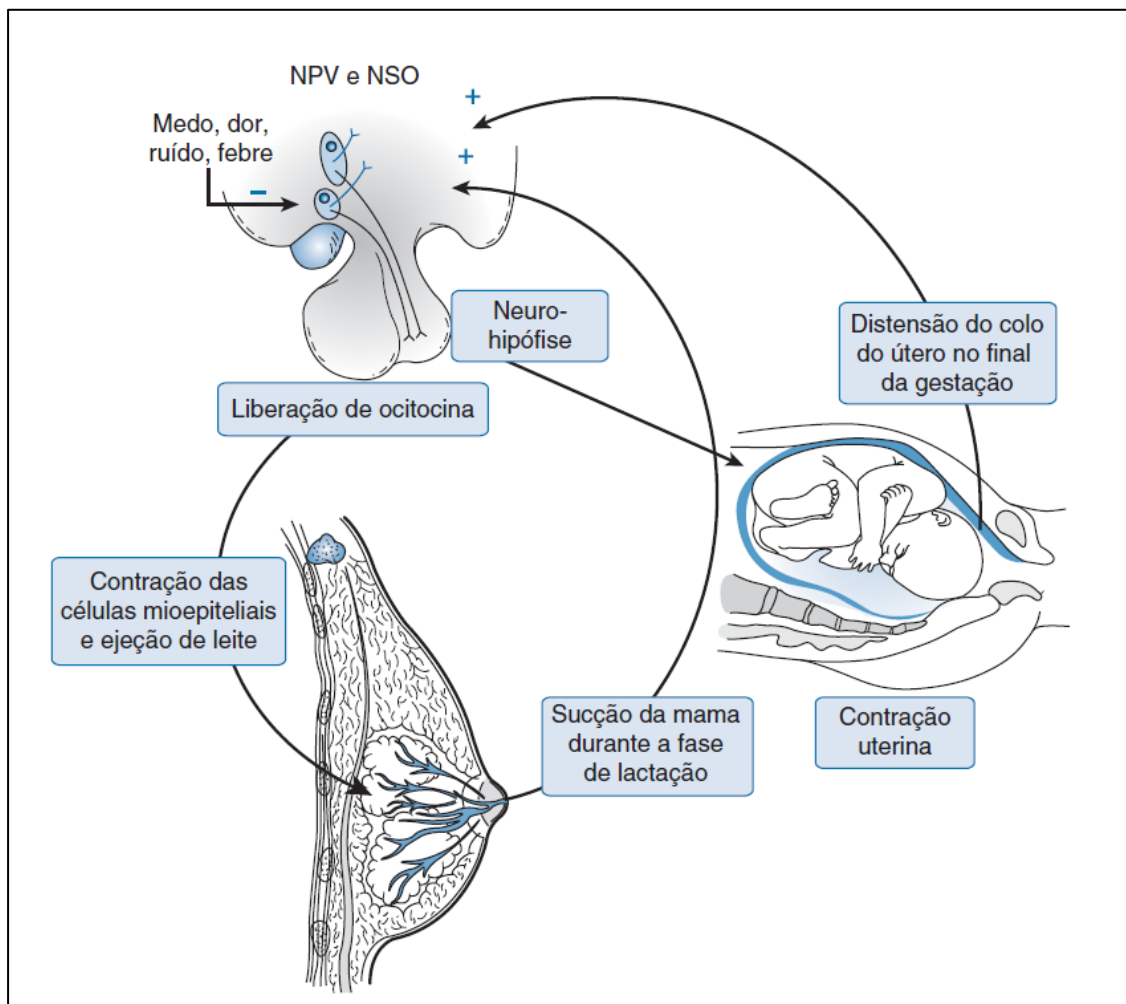


Figura 14. Mecanismos de controle da secreção de ocitocina

Mecanismo de Ação

A ocitocina atua sobre receptores acoplados à proteína G, amplamente distribuídos no cérebro, útero, glândulas mamárias e outros tecidos.

Esses receptores levam ao aumento dos níveis intracelulares de cálcio, promovendo a contração do músculo liso (particularmente uterino e mamário).

Funções fisiológicas reprodutivas

- *Parto*: Induz as contrações uterinas necessárias para a dilatação cervical e a expulsão do feto. No fim da gravidez, há aumento expressivo dos receptores de ocitocina no miométrio, tornando o útero mais sensível ao hormônio.
- *Lactação*: Estimula a contração das células mioepiteliais ao redor dos alvéolos mamários, promovendo a ejeção do leite durante o ato de amamentar.
- *Pós-parto*: Ajuda a reduzir o sangramento uterino por meio da contração do miométrio após o parto.

Funções comportamentais e psicossociais

- *Vínculo afetivo e relações sociais*: relacionada à formação de laços entre mãe e filho, parceiros e grupos familiares. Participa do desenvolvimento da empatia, confiança, generosidade e do comportamento pró-social, sendo chamada de "hormônio do amor".
- *Prazer e sexualidade*: liberada durante o orgasmo em homens e mulheres, aumenta o prazer sexual e o sentimento de ligação com o parceiro.
- *Bem-estar emocional*: reduz a ansiedade, o estresse (atua diminuindo o cortisol plasmático) e está ligada ao alívio de sintomas depressivos.

Aplicações clínicas

A ocitocina sintética é utilizada clinicamente para indução do parto, controle de hemorragias pós-parto e auxílio na amamentação dificultosa.

Seu uso pode levar à efeitos adversos, como contrações uterinas exageradas, intoxicação hídrica e, raramente, efeitos psicológicos como ansiedade.

4. Vasopressina

A vasopressina, também chamada de hormônio antidiurético (ADH) ou arginina vasopressina (AVP), é um hormônio peptídico essencial para o equilíbrio hídrico, a regulação da pressão arterial e diversas funções do sistema cardiovascular e renal. Sua importância clínica e fisiológica é comparável à da ocitocina, com a qual compartilha semelhança estrutural, porém com funções distintas (Figura 15). A AVP também é um nonapeptídeo com uma ponte dissulfídica entre cisteína 1 e 6, formando uma estrutura cíclica.

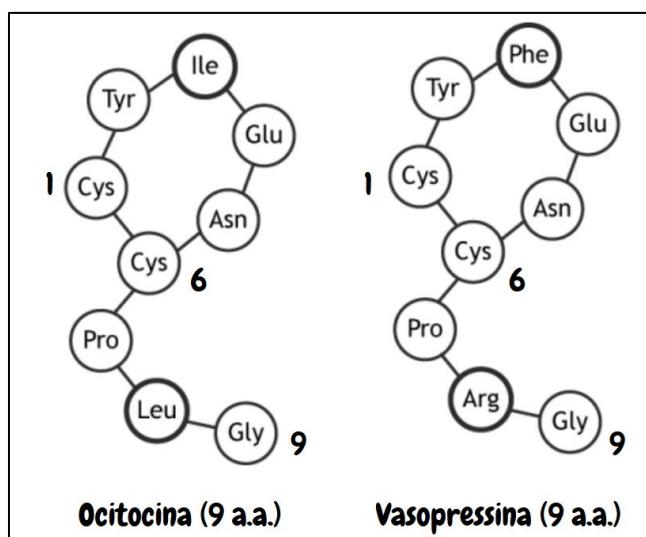


Figura 15. Estruturas químicas da ocitocina e vasopressina

Sintetizada nos neurônios magnocelulares dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, a vasopressina é transportada ligada a neurofisina II até a neurohipófise, onde é armazenada e liberada na circulação sanguínea.

Regulação da secreção

A secreção de vasopressina ocorre em resposta a estímulos específicos como aumento da osmolaridade plasmática, hipotensão e hipovolemia e, também, dor, náusea hipoglicemia e estresse.

Pequenos aumentos da osmolaridade plasmática já desencadeiam liberação deste hormônio para conservar água corporal. Na presença de hipotensão ou hipovolemia barorreceptores e outros receptores de estiramento cardiovascular ativam rapidamente a secreção do ADH, na intenção de preservar volume e restabelecer a pressão arterial.

Mecanismos de ação e receptores

A vasopressina tem efeito fundamentalmente em três classes de receptores:

V₁ (ou V_{1a}): localizados nos vasos sanguíneos (principalmente arteríolas), provocam vasoconstrição e, conseqüentemente, aumento da resistência periférica total e da pressão arterial.

V₂: localizados nas células principais dos ductos coletores renais; promovem a inserção de canais de aquaporina-2 na membrana apical, aumentando a reabsorção de água e concentrando a urina.

V₃ (ou V_{1b}): encontrados na adenohipófise, modulam a liberação de ACTH e prolactina.

A reabsorção de água, mediada pelos receptores V₂ renais, representa o principal mecanismo de regulação do equilíbrio hídrico. Ao aumentar a permeabilidade dos ductos coletores renais, a vasopressina reduz o volume urinário e previne a desidratação, sendo vital diante de estados de desidratação e perdas hídricas.

Em estados de choque circulatório e hemorragias há liberação massiva de AVP, o que induz importante vasoconstrição a fim de manter a pressão arterial.

A AVP também tem função endócrina ao estimular a liberação de ACTH na hipófise anterior e ainda pode modular a secreção de outros hormônios.

Aplicações clínicas e distúrbios Relacionados

- *Diabetes insipidus:* A deficiência de vasopressina, seja central (diminuição da produção) ou nefrogênica (resistência renal), resulta em excreção excessiva de urina diluída e sede intensa.
- *Síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH):* o excesso de vasopressina causa retenção hídrica exagerada, diluição do sódio plasmático e hiponatremia.
- *Uso terapêutico:* vasopressina e análogos (p.e., terlipressina) são usados no controle do diabetes insipidus, no tratamento de sangramento por varizes esofágicas, choque distributivo

refratário (ex: sepse), distensão abdominal pós-operatória e ressuscitação cardiorrespiratória.

- Efeitos adversos: a administração excessiva de vasopressina pode levar à hiponatremia, isquemia mesentérica e risco de efeitos cardiovasculares, devendo seu uso ser monitorado cuidadosamente.

III. TIREOIDE

A glândula tireoide é essencial para o metabolismo geral e o desenvolvimento do ser humano. Localizada na região cervical anterior, apresenta formato de borboleta, composta por dois lobos laterais conectados por um istmo. Sua principal função envolve a produção dos hormônios tireoidianos triiodotironina (T_3), tiroxina (T_4) e, em menor quantidade, calcitonina, participante da homeostase do cálcio.

Estrutura e organização celular

O tecido tireoidiano é formado por unidades chamadas folículos tireoidianos, com células foliculares (produção de T_3/T_4) e parafoliculares (células C, produtoras de calcitonina). Estes folículos tireoidianos são unidades esféricas preenchidas por colóide, uma substância proteica constituída principalmente por tireoglobulina (proteína precursora dos hormônios tireoidianos – exceto a calcitonina).

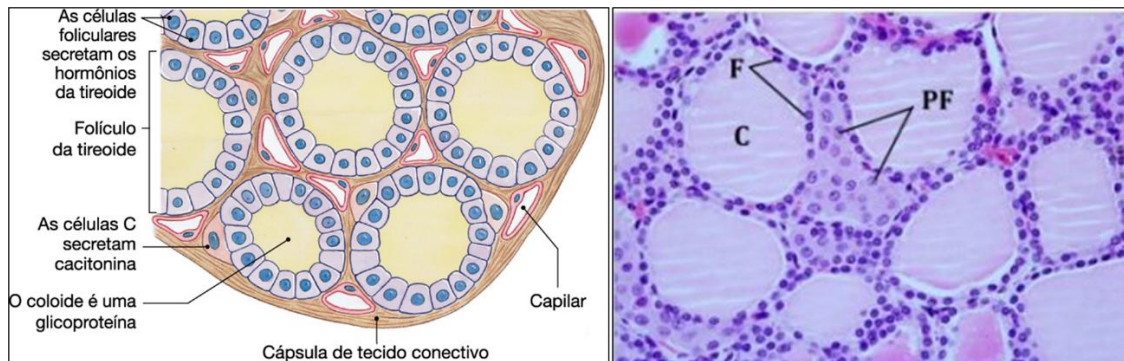


Figura 16. Estrutura histológica e organização da tireoide e dos folículos tireoidianos. C, colóide. F, células foliculares. PF, células parafoliculares.

1. Síntese e Secreção dos Hormônios Tireoidianos

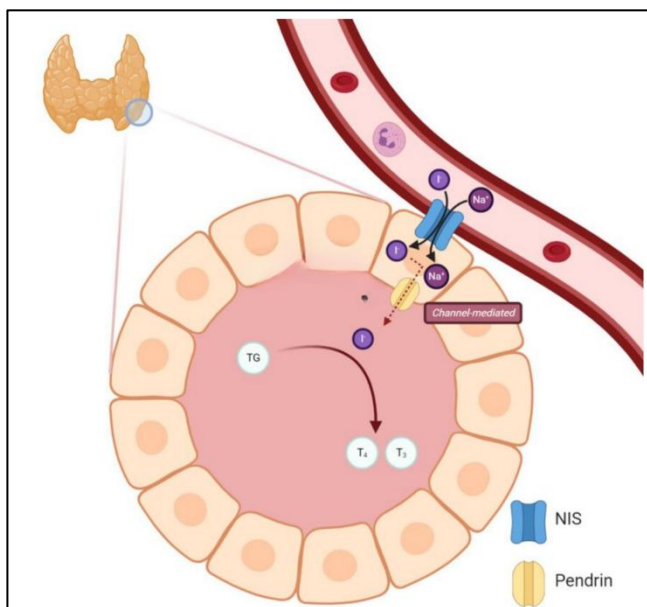
A produção dos hormônios tireoidianos envolve captação e transporte de iodo, produção de tireoglobulina, incorporação do iodo na tireoglobulina e armazenamento dos hormônios formados para posterior liberação.

Captação e transporte de iodo

O iodo é um micronutriente fundamental e obtido a partir da dieta. Estima-se que um humano adulto necessite apenas de 150 microgramas de iodo por dia.

O iodo circulante na corrente sanguínea, sob a forma de iodeto (I^-), é captado pela tireoide pelo transportador NIS (simportador de sódio-iodo), presente na membrana basal das células foliculares. O iodeto é transportado até a borda apical via pendrina (Figura 17).

Figura 17. Captação de iodeto pelas células parafoliculares. O transportador NIS capta iodeto da corrente sanguínea num mecanismo acoplado com o transporte de sódio. Na outra face da membrana, um transportador denominado pendrina transporta este iodo até o coloide para ser utilizado na produção dos hormônios tireoidianos.



Produção de tireoglobulina

A tireoglobulina é sintetizada no retículo endoplasmático, transportada ao complexo de Golgi e secretada no coloide do folículo tireoidiano. Serve de matriz para iodação e acoplamento de hormônios tireoidianos. Esta proteína possui diversos resíduos de tirosina

Oxidação, iodação e acoplamento

Ao chegar no coloide o iodeto é oxidado pela enzima tireoperoxidase presente na borda apical da célula folicular, sendo convertido em iodo elementar (I). Este iodo se liga então aos resíduos de tirosina da tireoglobulina, formando moniodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT).

Em seguida ocorre o acoplamento oxidativo dos resíduos MIT e DIT, o que formará T_3 (acoplamento entre MIT+DIT) e T_4 (acoplamento entre DIT+DIT). Neste processo são formadas muito mais moléculas de T_4 em relação ao T_3 .

Armazenamento e liberação

O coloide armazena grandes quantidades de hormônios ligados à tireoglobulina.

A ação TSH sobre o folículo tireoidiano promove endocitose da tireoglobulina, que então sofrerá lise lisossomal e serão liberadas as formas hormonais T_3 e T_4 livres, com subsequente secreção para a circulação sanguínea. Durante este processo uma pequena fração das iodotironinas não hormonais (MIT e DIT) é degradada para reciclar aproveitar iodo e tirosina.

O processo completo de síntese dos hormônios tireoidianos está ilustrado na Figura 18.

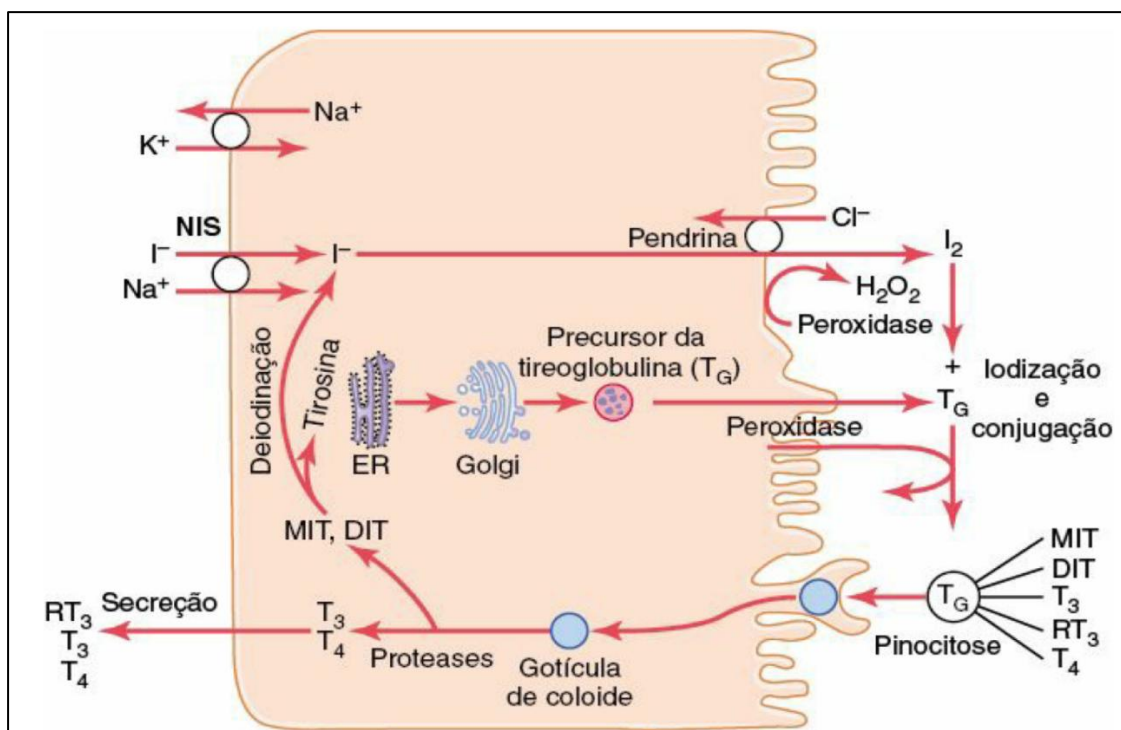


Figura 18. Síntese e secreção dos hormônios tireoidianos. O iodeto é captado pelo transportador NIS localizado na membrana basolateral da célula folicular e, posteriormente, lançado no coloide via pendrina. Em paralelo, moléculas de tirosina são utilizadas para a produção de tireoglobulina (T_G) no retículo endoplasmático (ER) e aparelho de Golgi, com posterior transporte para o coloide. No coloide o iodeto sofre oxidação a iodo I_2 e, em seguida, é incorporado aos resíduos de tirosina presentes na T_G , formando MIT e DIT. MIT e DIT sofrerão acoplamento para a produção de T_3 e T_4 , que ficarão armazenados na estrutura da T_G no coloide até haver estímulo para secreção. T_G , então, retornará ao citoplasma da célula folicular

onde será degradada por proteases que liberarão T_3 e T_4 para serem lançadas na circulação, enquanto MIT e DIT residuais serão recicladas em tirosina e iodeto. RT_3 , T_3 reverso.

Regulação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide

A secreção dos hormônios tireoidianos está sob controle do eixo hipotálamo-hipófise (Figura 19). O hipotálamo secreta TRH (hormônio liberador de tireotropina) que estimula o tireotrofo da adenohipófise a secretar TSH (hormônio estimulante da tireoide, ou tireotrofina). O TSH, por sua vez, estimula a tireoide a produzir e liberar T_3 e T_4 .

Os níveis de T_3 e T_4 são regulados por mecanismos de feedback negativo, evitando grandes flutuações nos níveis hormonais ao longo do dia. Além dos efeitos sistêmicos, T_3 e T_4 irão inibir a liberação de TRH hipotalâmico e TSH hipofisário.

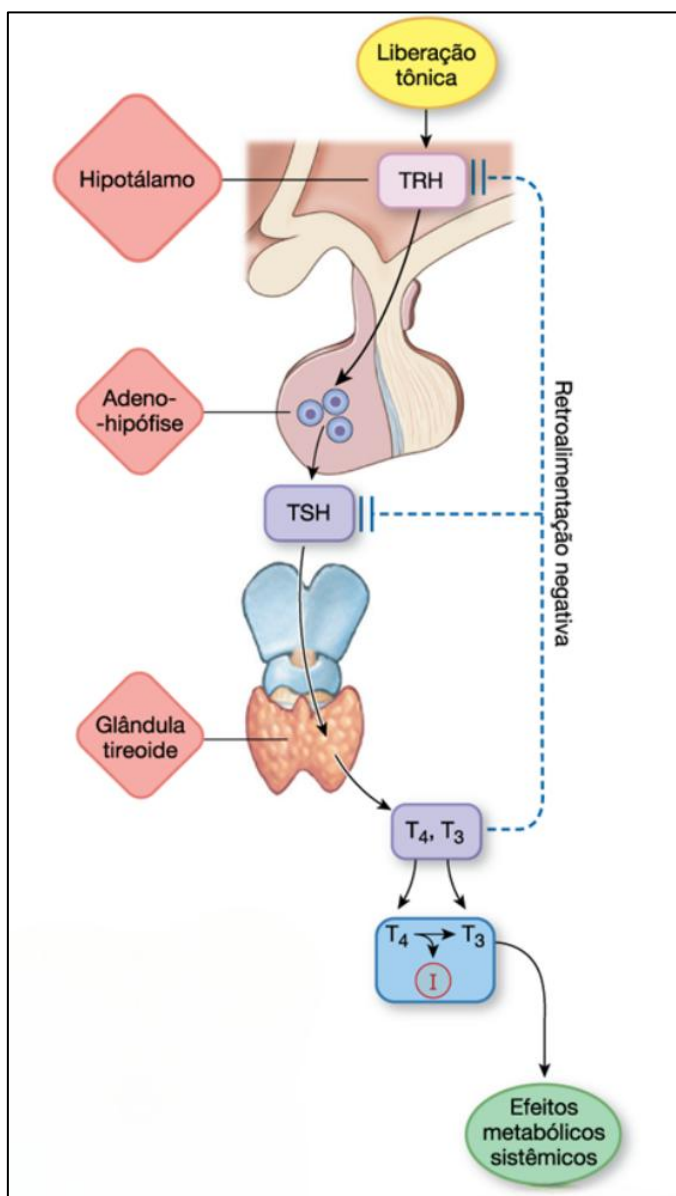


Figura 19. Via de controle da secreção dos hormônios da tireoide.

Transporte e metabolismo dos hormônios tireoidianos

Após liberados, os hormônios tireoidianos se ligarão a proteínas transportadoras. Cerca de 99,9% do T_4 e 99,5% do T_3 circulam ligados às proteínas, particularmente a TBG (globulina ligadora de tiroxina), transtirretina e albumina.

A fração livre dos hormônios é a *forma biologicamente disponível*, pois é ela quem consegue atravessar membranas, mudar de compartimentos, penetrar as células alvo e ativar os receptores celulares. Sendo assim, podemos considerar as formas ligadas às proteínas como um reservatório circulante para estes hormônios, o que faz com que suas meias-vidas sejam muito longas.

O T_3 é considerado a forma ativa dos hormônios tireoidianos, uma vez que é sob esta forma que ele se ligará e ativará o receptor intracelular. T_4 é considerado um pró-hormônio, pois exibirá atividade apenas quando for convertido a T_3 nos tecidos, por ação de um grupo de enzimas denominado deiodinases. Existem basicamente 3 isoformas de deiodinases:

- **DIO₁**: presente no fígado, rim, tireoide e, em menor grau, na hipófise. É a responsável pela conversão de T_4 a T_3 que então é devolvido ao plasma para repor os níveis de T_3 circulante.
- **DIO₂**: presente no sistema nervoso central, tecido adiposo marrom, músculo esquelético, coração ossos e tireoide. Também converte T_4 a T_3 , mas a sua relevância se dá pela disponibilização de T_3 localmente nos tecidos.
- **DIO₃**: presente no cérebro, pele, placenta, útero e células β -pancreáticas, tem como função inativar os hormônios tireoidianos. Isso se dá através da conversão de T_4 em rT_3 (T_3 reverso) e de T_3 em T_2 . rT_3 e T_2 são essas formas inativas.

Mecanismos celulares e efeitos fisiológicos dos hormônios tireoidianos

O T_3 se difunde para o núcleo das células-alvo, liga-se a receptores nucleares específicos e atua como um fator de transcrição para a expressão gênica.

Os receptores de hormônios tireoidianos estão acoplados a regiões do DNA onde, ao serem ativados, podem induzir a expressão de

determinados genes e aumentar a síntese proteica ou até mesmo suprimir a expressão gênica e, conseqüentemente, a síntese de proteínas específicas (Figura 20).

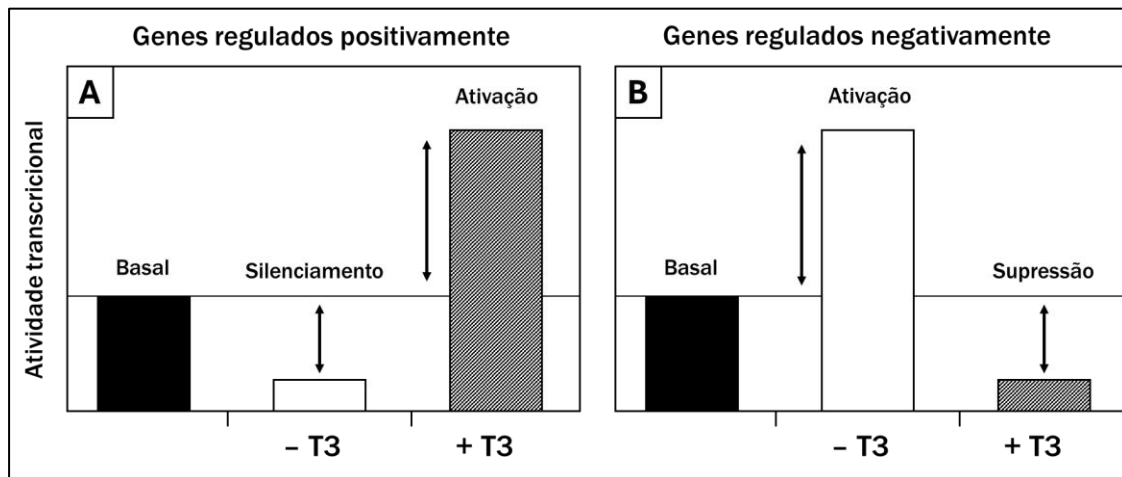


Figura 20. Efeitos dos hormônios tireoidianos (T3) sobre a atividade transcricional de genes nas células alvo. Genes que são regulados positivamente pelos hormônios tireoidianos (A), na ausência ou redução de T3 sofrem silenciamento, ao passo que à medida que T3 aumenta sua expressão também aumenta; a maioria dos genes regulados por hormônios tireoidianos é influenciada dessa forma. Já os genes que são regulados negativamente (B) têm sua expressão aumentada quando a atividade hormonal no organismo diminui e, em contrapartida, são suprimidos quando a atividade hormonal aumenta; são exemplos dos genes regulados negativamente o gene do TRH.

Neste processo de síntese proteica, muitas enzimas são produzidas, particularmente aquelas que atuam no metabolismo oxidativo. Isso aumenta o consumo de oxigênio, a produção de calor (termogênese), a síntese proteica, a lipólise e o metabolismo de carboidratos. Por este motivo dizemos que os hormônios tireoidianos aumentam a taxa metabólica e o metabolismo global.

Efeitos fisiológicos

Os hormônios tireoidianos participam do crescimento e desenvolvimento somático e do sistema nervoso, principalmente durante a vida fetal e neonatal. A deficiência destes hormônios durante essa fase pode resultar em déficits severos de desenvolvimento cerebral e físico, o que chamamos de cretinismo (uma forma de hipotireoidismo neonatal grave).

O metabolismo basal aumenta, havendo maior consumo de oxigênio, produção de ATP e calor, principalmente nos músculos e SNC. Durante os períodos mais frios do ano é natural que a produção de hormônios

tireoidianos aumente, a fim de induzir mais termogênese e, desta forma, atua na termorregulação.

Sobre o sistema cardiovascular aumenta expressão de receptores beta-adrenérgicos nos cardiomiócitos, potencializando a ação adrenérgica sobre o coração. O aumento da atividade dos hormônios tireoidianos pode aumentar a FC, o débito cardíaco e a PA. Na deficiência destes hormônios pode se observar bradicardia.

Os hormônios tireoidianos têm grande importância no crescimento linear e ossificação, particularmente nos dois primeiros anos de vida. O crescimento linear é um processo complexo e orquestrado por vários hormônios como o GH, hormônios tireoidianos e esteroides sexuais. Cada um destes hormônios tem maior relevância em determinada fase da vida (Figura 21).

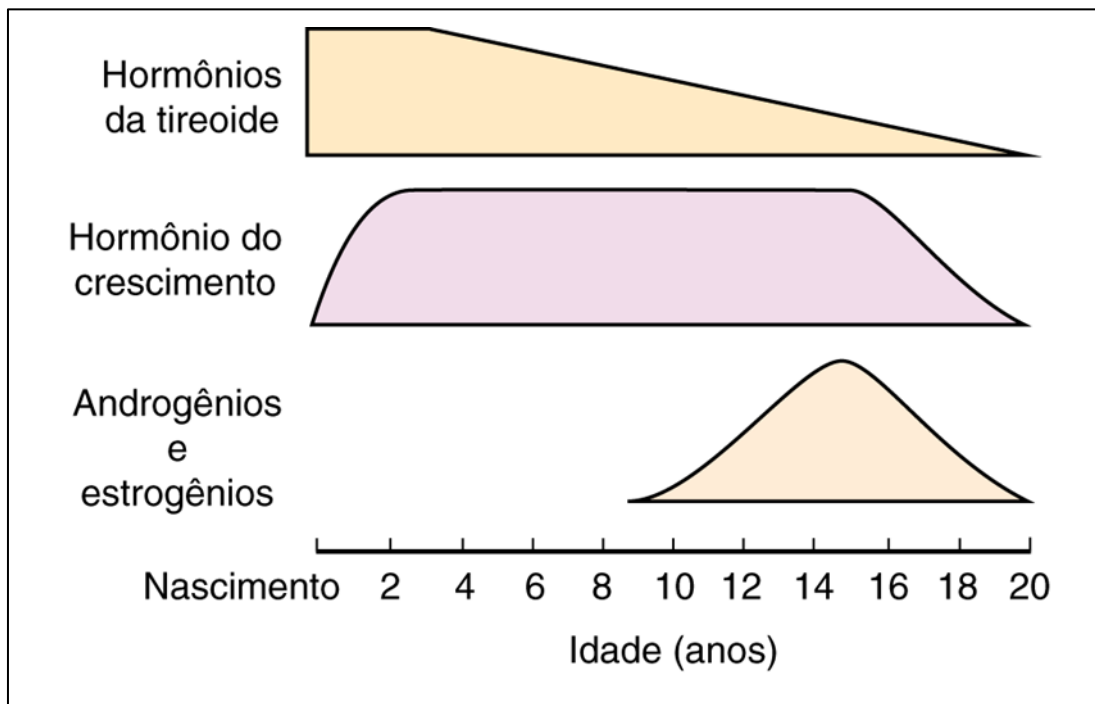


Figura 21. Importância relativa dos hormônios no crescimento humano em várias idades. Nos primeiros 2 a 3 anos os hormônios tireoidianos têm papel crucial no crescimento. O GH assume importância após os primeiros meses de vida e se mantém altamente relevante até o início da vida adulta, próximo dos 16 anos. Os esteroides sexuais ganham importância à medida que sua produção e secreção aumentam, com a chegada da puberdade (próximo dos 10 – 12 anos de idade).

Em relação ao metabolismo lipídico e glicídico os hormônios tireoidianos mobilizam estoques de gordura, aumentam a gliconeogênese e potencializam a absorção intestinal de glicose.

Fisiopatologia da Tireoide

Existem muitas afecções da tireoide (e do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide) que podem resultar no aumento da produção dos hormônios tireoidianos (hipertireoidismo) ou na redução destes (hipotireoidismo).

O **hipotireoidismo**, onde há deficiência dos hormônios tireoidianos, pode ser causado por doenças que destroem os folículos tireoidianos (como a tireoidite de Hashimoto e doenças autoimunes), distúrbio hipofisário com redução da secreção de TSH e até mesmo deficiência de iodo.

Os sintomas do hipotireoidismo incluem bradicardia, ganho de peso, intolerância ao frio, constipação, lentificação mental e mixedema em adultos. Já no hipotireoidismo congênito ou neonatal pode haver cretinismo, com atraso motor/cognitivo irreversível.

No **hipertireoidismo**, caracterizado pelo aumento dos níveis dos hormônios tireoidianos, as causas podem incluir doença autoimune com ativação excessiva da produção e secreção tireoidiana (doença de *Gravis*), adenoma tóxico e tireoidite (em sua fase inicial). Tumores hipofisários superprodutores de TSH também levam ao hipertireoidismo.

Os sintomas mais comuns no hipertireoidismo incluem taquicardia, emagrecimento, intolerância ao calor, irritabilidade, exoftalmia e, em alguns casos, bócio difuso (Figura 22).

Bócio é o nome que se dá ao aumento do volume glandular, geralmente por deficiência de iodo/excesso de TSH ou tumores.

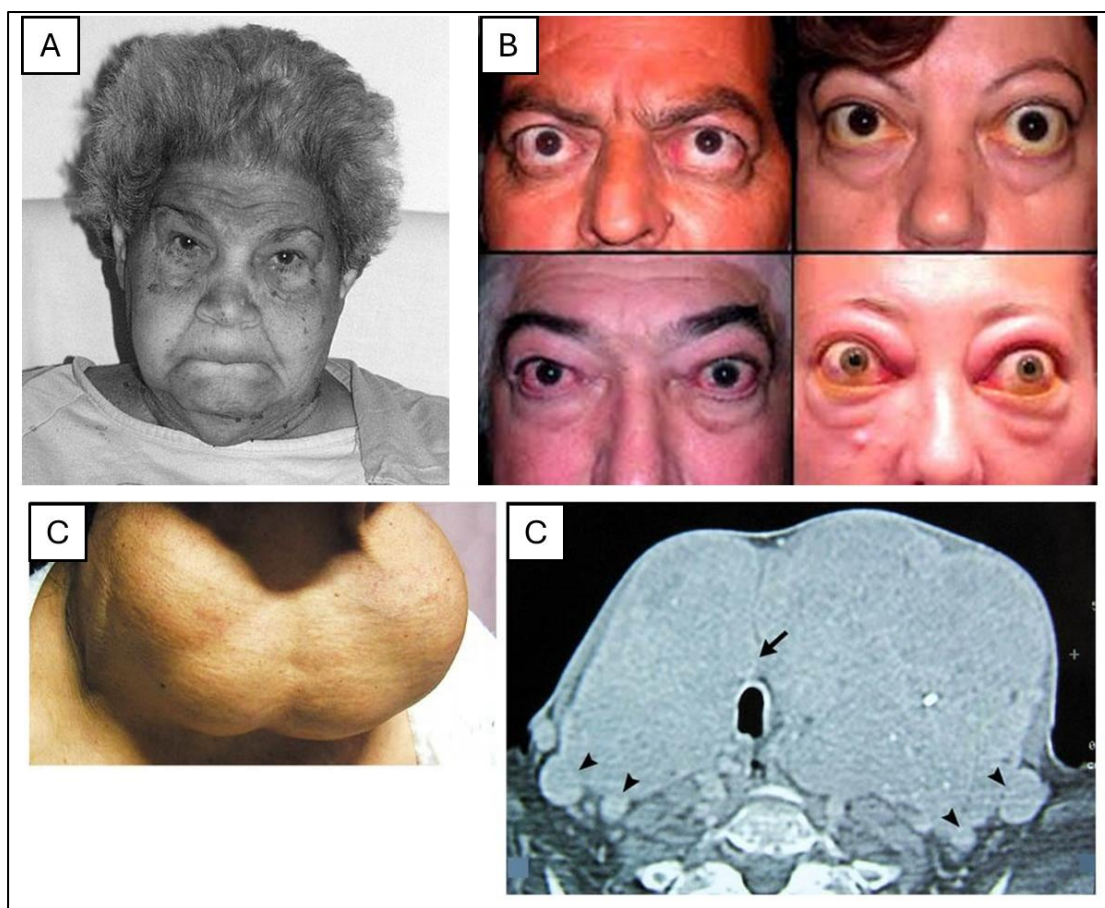


Figura 22. Algumas alterações observadas no hipertireoidismo. A, mixedema. B, Exoftalmia. C, bócio; à direita imagem tomográfica evidenciando o aumento da glândula ao redor da traqueia (seta)

IV. CÓRTEX ADRENAL

As glândulas adrenais (ou suprarrenais) se localizam nos polos superiores dos dois rins e são compostas pelo córtex e medula. A medula é produtora e secretora de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), estando sob controle do sistema simpático. O córtex suprarrenal é dividido em três zonas responsáveis pela secreção de corticosteroides, hormônios sintetizados a partir do esteroide colesterol. A zona glomerulosa, mais externa, representa 15% da massa do córtex adrenal e contém a enzima aldosterona sintase, necessária para a síntese da aldosterona, o principal mineralocorticoide. A zona fasciculada, intermediária, constitui cerca de 75% do córtex adrenal e produz grande quantidade de glicocorticoides como cortisol e corticosterona, além de pequenas quantidades de androgênios e estrogênios adrenais. A zona reticular, mais interna, representa 10% do córtex e secreta androgênios como desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona, além de pequenas quantidades de estrogênio e testosterona.

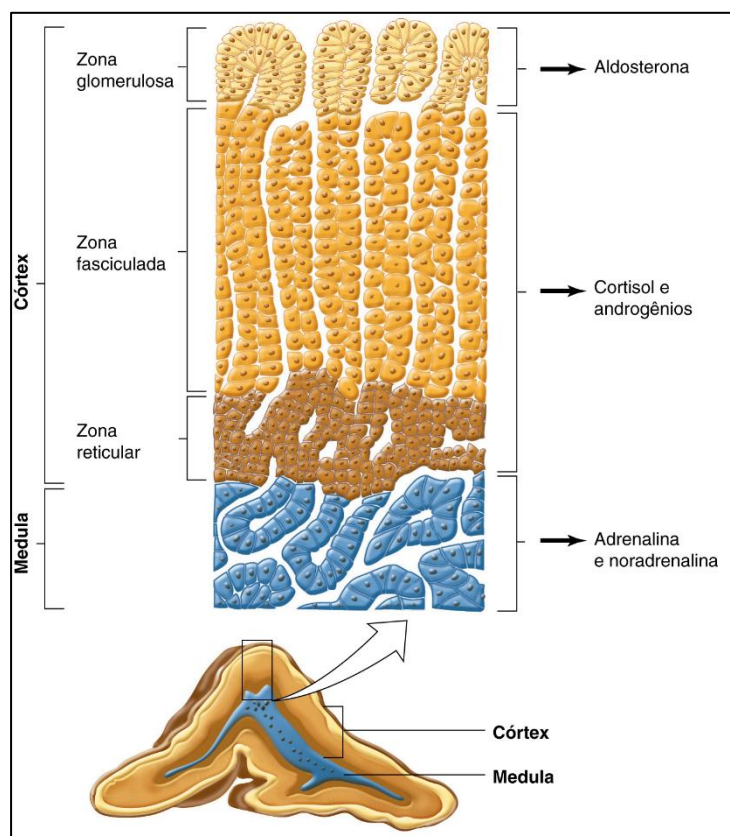


Figura 23. Estrutura da glândula adrenal, evidenciando a medula e as zonas que compõe o córtex adrenal, bem como os grupos de hormônios produzidos.

1. Química e biossíntese dos corticosteroides

Nas camadas do córtex adrenal há uma sequência de múltiplas reações enzimáticas que geram os hormônios esteroides. Na primeira etapa da biossíntese, há conversão do colesterol em pregnenolona, pela enzima P450_{scc} (ou colesterol desmolase), o que é comum na formação de todos os corticoides. Desse colesterol, 80% são provenientes do LDL e 20% é sintetizado de novo na própria glândula, sendo então produzido pela enzima colesterol-éster-hidrolase e transportado da membrana mitocondrial externa para a interna. Assim, como as células do córtex suprarrenal apresentam características enzimáticas específicas, a via de síntese dos hormônios esteroides resulta na síntese de glicocorticoides, mineralocorticoides ou androgênios, dependendo da região e das enzimas lá presentes.

Nas camadas do córtex adrenal há uma sequência de múltiplas reações enzimáticas que geram os hormônios esteroides. Na primeira etapa da biossíntese, há conversão do colesterol em pregnenolona, pela enzima P450_{scc} (ou colesterol desmolase), o que é comum na formação de todos os corticoides. Desse colesterol, 80% são provenientes do LDL e 20% é sintetizado de novo na própria glândula, sendo então produzido pela enzima colesterol-éster-hidrolase e transportado da membrana mitocondrial externa para a interna. Assim, como as células do córtex suprarrenal apresentam características enzimáticas específicas, a via de síntese dos hormônios esteroides resulta na síntese de glicocorticoides, mineralocorticoides ou androgênios, dependendo da região e das enzimas lá presentes.

O colesterol é convertido em pregnenolona, que então segue 2 caminhos, sendo convertida em progesterona (3 β -hidroxiesteroide-desidrogenase) ou em 17 α -OH-pregnenolona (17 α -hidroxilase). A progesterona segue uma via de biotransformação por onde passará pelas etapas desoxicorticosterona (21-hidroxilase), corticosterona (11 β -

hidroxilase e, por último, aldosterona (pela ação da aldosterona-sintase). A 17α -OH-pregnenolona é convertida em 17α -OH-progesterona (a progesterona também pode sofrer essa conversão) pela 3β -hidroxiesteroide-desidrogenase, seguida da conversão a desoxicortisol e, finalmente, biotransformado em cortisol.

17α -OH-pregnenolona e 17α -OH-progesterona podem ser convertidos em androgênios DHEA e androstenediona, respectivamente, sendo a DHEA convertida em androstenediona.

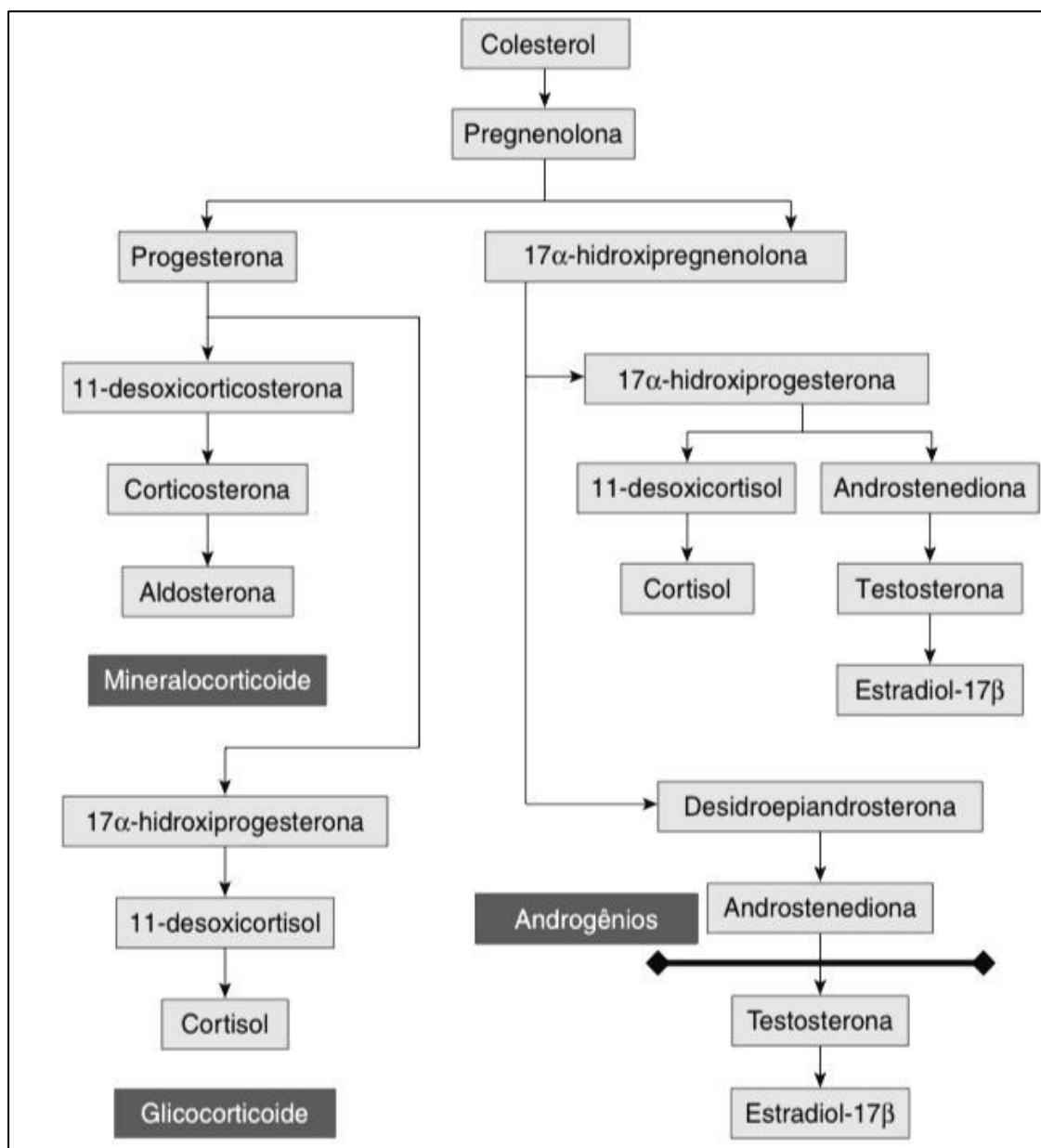


Figura 24. Via de síntese dos hormônios esteroides da suprarrenal.

As células na zona glomerulosa não sofrem atividade da 17α -hidroxilase, por isso, a pregnenolona só pode ser convertida em progesterona, impossibilitando a formação de androgênios nessa camada. Além disso, a zona glomerulosa possui atividade da aldosterona-sintetase, responsável pela síntese de aldosterona, o principal mineralocorticoide sintetizado pelas glândulas suprarrenais.

As células da zona fasciculada e da zona reticular da suprarrenal sintetizam e secretam cortisol ou corticosterona e por terem ação de enzimas como 17α -hidroxilase, a síntese de DHEA também pode ocorrer nestas camadas.

2. Mineralocorticoides

Os mineralocorticoides são hormônios que atuam sobre o metabolismo dos minerais (Na^+ e K^+). O principal mineralocorticoide é a **aldosterona**, muito potente e responsável por 90% de toda a atividade mineralocorticoide no organismo. Alguns intermediários na produção dos corticosteroides (desoxicorticosterona, corticosterona) e o cortisol também exibem atividade mineralocorticoide, porém fraca. Também existem substâncias sintéticas (fármacos) com atividade mineralocorticoide, como a 9α -fludrocortisona e a cortisona (ou hidrocortisona). A tabela 2 apresenta substâncias naturais e sintéticas com suas respectivas atividades mineralocorticoide e glicocorticoide

Tabela 2. Potência mineralocorticoide e glicocorticoide relativa de algumas substâncias naturais e sintéticas.

Substância	Natural / Sintético	Potência glicocorticoide	Potência mineralocorticoide
Cortisol	Natural	1,0*	1,0*
Aldosterona	Natural	0,3	3.000
Corticosterona	Natural	0,5	1,5
Desoxicorticosterona	Natural	0,01	30
Prednisona	Sintético	4,0	< 0,1
Dexametasona	Sintético	30	< 0,1
9 α -fludrocortisona	Sintético	10	125

* O cortisol é a referência de comparação para a potência dos glicocorticoides e mineralocorticoides. Sendo assim, sua potência relativa é igual a 1,0 para as duas atividades, mesmo tendo fraquíssima atividade mineralocorticoide.

Regulação da síntese e liberação dos mineralocorticoides

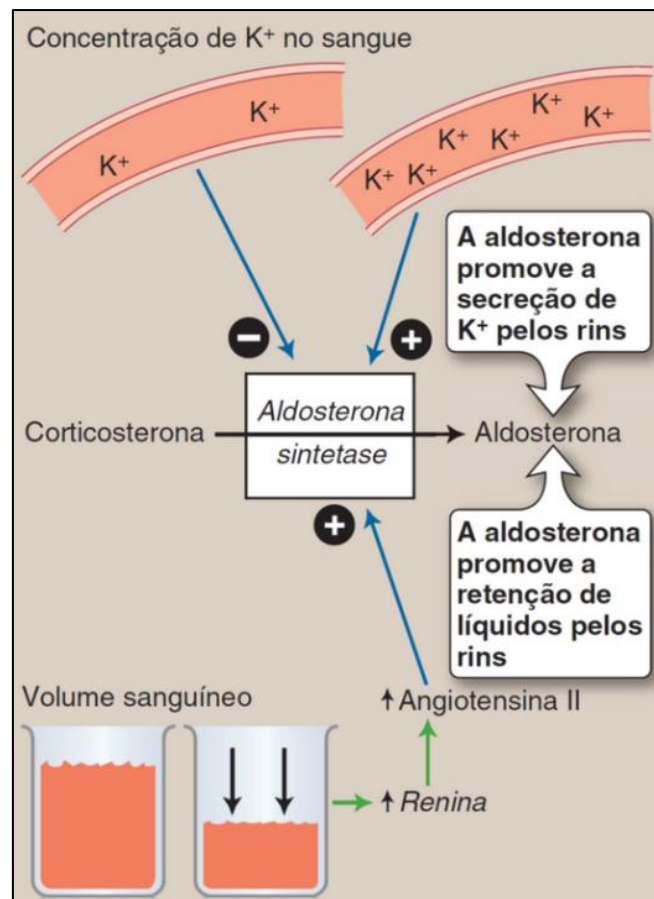
A produção e secreção da aldosterona é contínua, entretanto sofre mudanças agudas ou crônicas, para regular a pressão arterial ou mesmo os níveis de potássio no organismo.

A regulação da secreção de aldosterona é independente da regulação da secreção do cortisol e dos androgênios. Os principais estímulos para aumentar a secreção da aldosterona são: a elevação da calemia (níveis de K⁺ no sangue) e aumento da produção de angiotensina (AT)-II. Além destes, a secreção também pode ser influenciada pelo ACTH, endotelinas e noradrenalina.

A redução da volemia (volume sanguíneo) ou da pressão arterial sistêmica ocasiona uma redução na pressão de perfusão renal. O aparelho justaglomerular, em resposta à esta redução de pressão, irá liberar renina na circulação, ativando o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Isso aumentará a produção de AT-II, estimulando as células da zona glomerulosa a sintetizarem e liberarem mais aldosterona.

Tanto a AT-II quanto o aumento da calemia aumentam a atividade da enzima *aldosterona sintase* (Figura 25).

Figura 25. Regulação da secreção de aldosterona. Os estímulos que aumentam ou reduzem a liberação de aldosterona o fazem influenciando a atividade da enzima aldosterona sintase. Angiotensina II e hipercalemia aumentam a sua atividade, enquanto na hipocalemia a atividade desta enzima é reduzida.



Ações dos mineralocorticoides

Os receptores de mineralocorticoides são encontrados principalmente nas células principais do túbulo contorcido distal e ducto coletor do néfron, assim a aldosterona atua aumentando a reabsorção de sódio e estimulando a secreção/excreção de potássio. O aumento da absorção renal de Na^+ leva ao aumento da reabsorção de água, portanto a aldosterona não atua alterando significativamente a natremia, mas é capaz de aumentar a volemia e consequentemente a pressão arterial a longo prazo (Figura 26).

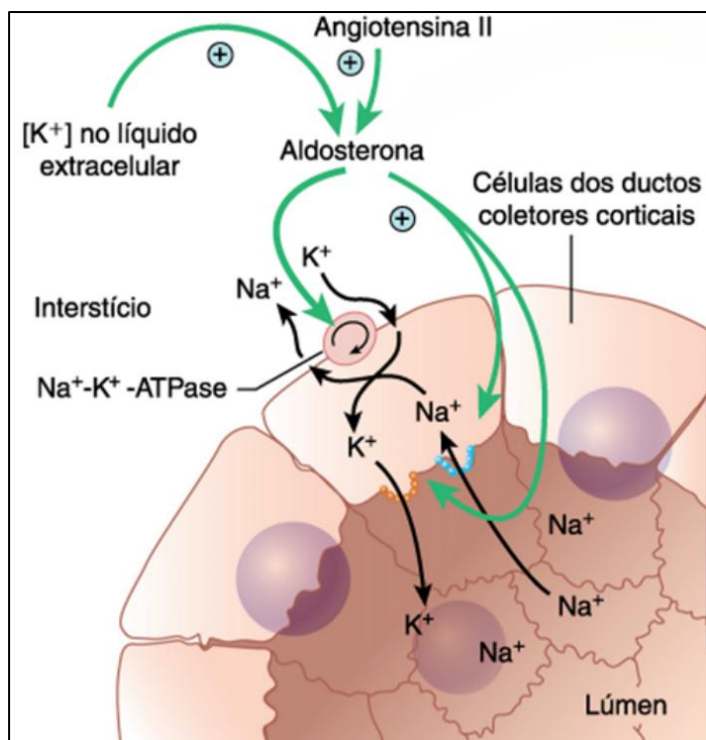


Figura 26. Mecanismo de absorção do sódio e excreção do potássio induzidos pela aldosterona. A aldosterona induz a um aumento da atividade da bomba de sódio e potássio ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) na membrana basolateral das células epiteliais dos ductos coletores. Em paralelo, induzem a presença de um transportador de sódio (ENaC) na membrana luminal desta célula. O aumento do transporte ativo do sódio e potássio na membrana basolateral fará com que os gradientes de sódio intracelulares favoreçam a sua difusão do lúmen tubular para o meio intracelular (reabsorção de Na^+); em contrapartida, o

gradiente aumentado de K^+ fará com que para cada Na^+ que seja reabsorvido um K^+ seja secretado de volta para o lúmen e, assim, será excretado.

Os receptores mineralocorticoides também podem ser ativados pelo cortisol. Embora a atividade mineralocorticoide do cortisol seja 3000 vezes menor que a da aldosterona, sua concentração é 2000 vezes maior. Para se proteger da atividade mineralocorticoide excessiva as células do epitélio renal expressam uma enzima chamada *11 β -hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2* (11 β -HSD2) que catalisa a conversão do cortisol em cortisona, molécula que possui menor avidéz pelos receptores mineralocorticoides. A deficiência desta enzima – uma condição genética – pode levar a uma atividade mineralocorticoide excessiva no organismo (mesmo com níveis normais de aldosterona), denominada *Síndrome de Excesso Aparente de Mineralocorticoides* (AME).

Outras células do corpo apresentam receptores para mineralocorticóides como as glândulas salivares e sudoríparas, que por estímulo da aldosterona aumentam a reabsorção de sódio; o coração, no qual a aldosterona exerce efeito inotrópico positivo, contribui para

o reparo dos tecidos pós infarto e promove hipertrofia e fibrose cardíacas; e o cérebro, onde a aldosterona afeta a regulação neural da pressão arterial, o apetite de sal e a regulação do volume.

3. Glicocorticoides

Os glicocorticoides são os hormônios que, dentre muitas outras ações, atuam sobre o metabolismo dos açúcares (daí o nome **glico**corticoide). O **cortisol** é o principal glicocorticoide natural, sendo responsável por aproximadamente 95% desta atividade. Moléculas sintéticas (fármacos) com atividade glicocorticoide podem ser mais potentes ou até mesmo equivalentes ao cortisol. Por exemplo:

- Cortisona (hidrocortisona): sintética e potência similar ao cortisol
- Prednisona: sintética e 4x mais potente que o cortisol
- Metilprednisona: sintética e 5x mais potente que o cortisol
- Dexametasona: sintética e 30x mais potente que o cortisol

Regulação da síntese e liberação

A secreção do cortisol e seu controle estão sob influência do eixo hipotálamo-hipófise. O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) é produzido pelo hipotálamo e estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH ou corticotrofina) pela adenohipófise. O ACTH, por sua vez, estimulará a liberação de cortisol pelo córtex adrenal (Figura 27). A secreção destes hormônios ocorre de forma pulsátil e segue o ritmo circadiano, onde ao entardecer/anoitecer (redução da claridade) a secreção e os níveis de cortisol diminuem; e ao amanhecer

(com aumento da clareza) a secreção de cortisol aumenta (Figura 28).

O aumento do cortisol no plasma é percebido pelo hipotálamo e adenohipófise, gerando efeito de retroalimentação negativa nos níveis de CRH e ACTH, respectivamente, em momentos em que o corpo não está em estado de estresse, uma vez que esse estímulo sempre é capaz de se sobrepor ao *feedback* inibitório.

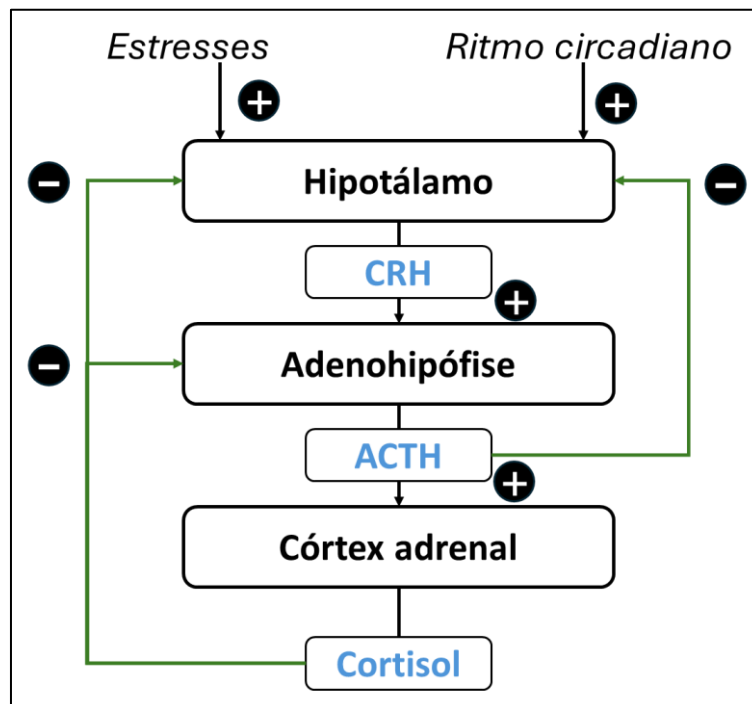


Figura 27. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e controle da secreção do cortisol.

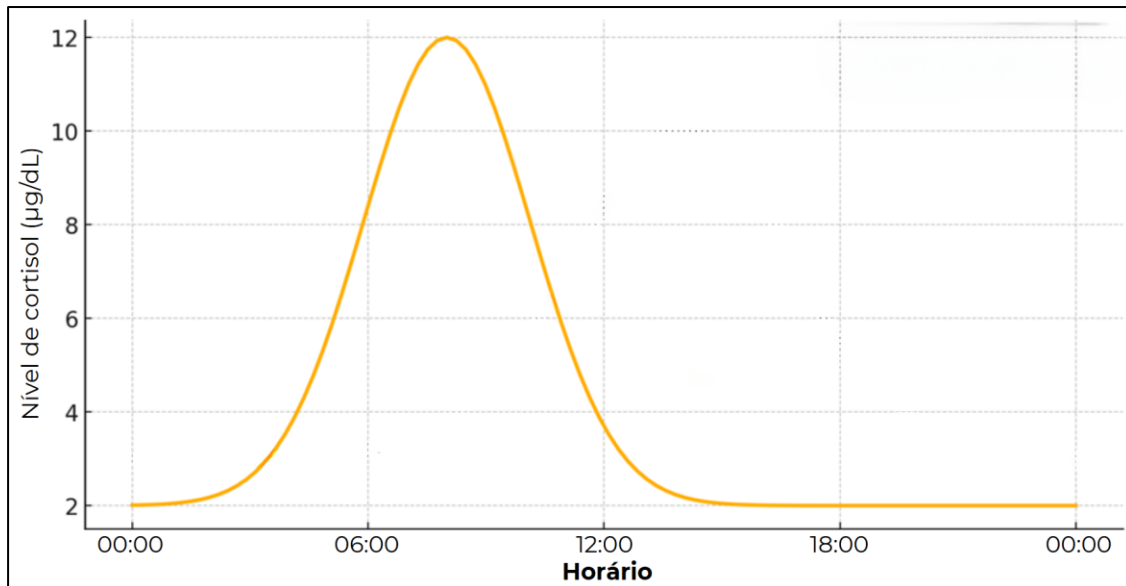


Figura 28. Ritmo circadiano da secreção de cortisol. Em um indivíduo normal, a secreção de cortisol aumenta próximo ao horário do despertar (aumento da claridade), atingindo seus maiores valores pela manhã. Com o passar do dia a secreção de cortisol diminui progressivamente atingindo os menores valores ao anoitecer (pouca claridade). Independentemente da fase do ritmo circadiano, pequenas flutuações nos níveis de cortisol são controladas pela retroalimentação negativa do eixo hipotálamo-hipófise.

O estímulo da liberação do cortisol se dá pela ligação do ACTH em receptores acoplados à proteína Gs nas células adrenocorticais, ativando a adenilatociclase, que induz a formação de AMPc no citoplasma, responsável por ativar as enzimas que catalisam a formação dos hormônios adrenocorticais. Além disso, o ACTH também está relacionado com o transporte do colesterol para a membrana mitocondrial interna e sua função mais importante é a ativação da enzima proteína cinase A, que causa a conversão inicial do colesterol em pregnenolona.

A liberação do cortisol é influenciada por diversos fatores como estresse físico ou mental e pelo ritmo circadiano, que são capazes de regular a intensidade da secreção do CRH, aumentado em momentos de maior estresse e no início da manhã, respectivamente (Figura 28).

Ações celulares e metabólicas dos glicocorticoides

Os glicocorticoides são hormônios lipossolúveis capazes de permearem a membrana plasmática e se ligarem a receptores citoplasmáticos que, quando ativados, translocam para o núcleo onde ocorre a interação com regiões promotoras dos genes e consequente aumento da transcrição e síntese proteica, responsável pelos efeitos celulares.

Dentre os efeitos celulares dos glicocorticoides, como o próprio nome sugere, um dos principais é a regulação da homeostase glicêmica, influenciada principalmente pela capacidade do cortisol de estimular a *gliconeogênese hepática*, já que esse hormônio atua estimulando o transporte de aminoácidos para as células hepáticas, e lá induz aumento das enzimas necessárias para a conversão de aminoácidos em glicose.

Além disso, o cortisol causa diminuição da captação extra-hepática dos aminoácidos e consequente redução da síntese proteica e aumento do catabolismo das proteínas em diversos tecidos, principalmente nos músculos e tecidos linfoides, o que resulta no aumento da disponibilidade de aminoácidos no plasma, permitindo que estes entrem no processo de gliconeogênese hepática. Em contrapartida, o excesso do cortisol pode gerar fraqueza muscular e comprometer as funções imunológicas.

O α -glicerofosfato é um derivado da glicose necessário para a deposição e manutenção dos triglicerídeos nos adipócitos. O cortisol diminui o transporte de glicose para os adipócitos, o que resulta na lipólise e liberação de ácidos graxos livres no plasma. Em contrapartida, o excesso de cortisol pode causar deposição excessiva de gordura no

tórax e na cabeça, gerando os sinais clínicos chamados de “giba de búfalo” e “face em lua cheia”.

No osso e na cartilagem, o cortisol diminui a expressão e ação do fator de crescimento semelhante à insulina e inibe a síntese de colágeno pelos osteoblastos. Logo, em níveis elevados, os glicocorticoides podem estar associados à osteoporose e comprometem o crescimento do esqueleto e a síntese de matriz óssea.

Ação anti-inflamatória dos glicocorticoides

O cortisol apresenta efeito importante anti-inflamatório, o que talvez caracterize seu efeito sistêmico mais relevante. O cortisol pode bloquear estágios iniciais da inflamação e resolvê-la rapidamente, aumentando a velocidade de regeneração tecidual. O *mecanismo anti-inflamatório* do cortisol se baseia na produção da *lipocortina*, uma proteína inibidora da fosfolipase A_2 , enzima responsável pela metabolização dos fosfolipídeos da membrana e liberação de ácidos graxos livres. Com esse processo inibido, não há liberação do ácido aracdônico, substrato necessário para a formação de prostaglandinas e leucotrienos (mediadores químicos da resposta inflamatória), responsáveis por promover vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, reduzindo então a migração de leucócitos para a área inflamada e a fagocitose das células lesadas (Figura 29). Além disso, o cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos, o que dificulta a ruptura e liberação de enzimas proteolíticas responsáveis por promover a inflamação.

O cortisol também exerce efeito anti-inflamatório por inibir a produção de interleucina 2 e a liberação de histamina e serotonina, além de inibir a proliferação de linfócitos T, o que causa supressão do sistema imunológico.

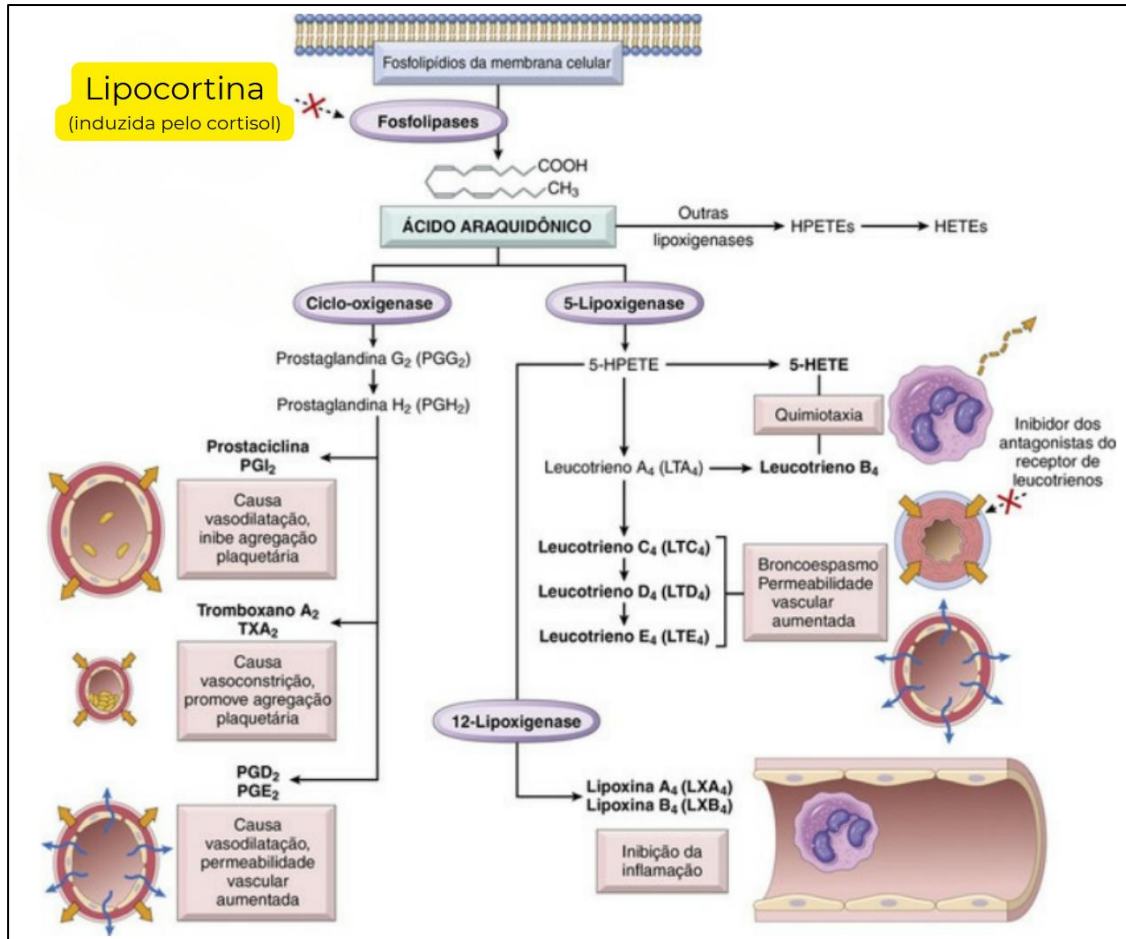


Figura 29. Cascata de produção dos mediadores inflamatórios derivados do ácido araquidônico. O cortisol, através da produção da proteína lipocortina, inibe a ação da fosfolipase A2 e, conseqüentemente, a disponibilidade de ácido araquidônico para a produção destes mediadores. Assim, a resposta inflamatória é atenuada pelo cortisol.

4. Androgênios

Os androgênios são hormônios que tem efeitos semelhantes à testosterona, por exemplo:

- Desidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (DHEAS)
- Androstenediona

Os mecanismos de controle dos androgênios não são tão bem compreendidos, porém sabe-se que o ACTH é capaz de aumentar a secreção dos androgênios adrenais. O excesso do cortisol exerce *feedback* negativo nos níveis de CRH e ACTH, e conseqüentemente nos níveis de androgênios adrenais. Em contrapartida, o comprometimento da produção do cortisol resulta no aumento da

liberação de ACTH pela hipófise anterior que gera aumento dos níveis de androgênios.

Ações sistêmicas dos androgênios

As ações fisiológicas dos androgênios adrenais dependem do sexo, da idade e da conversão desses hormônios em androgênios mais potentes nos tecidos periféricos

Características sexuais secundárias: durante a infância e puberdade precoce, o aumento da produção de DHEA/DHEAS marca a adrenarca, contribuindo para o surgimento de pelos pubianos e axilares, além do odor corporal característico dessa fase. Nas mulheres, os androgênios adrenais são responsáveis por aproximadamente 50% dos androgênios circulantes, sendo fundamentais para a libido, o desenvolvimento de pelos e o bem-estar geral.

Metabolismo e Anabolismo: esses hormônios atuam moderadamente promovendo o crescimento ósseo e o desenvolvimento de massa muscular, embora de forma menos intensa que a testosterona testicular. A maior parte do seu efeito é potencializada após conversão periférica em testosterona ou di-hidrotestosterona (DHT).

Envelhecimento: os níveis circulantes de DHEAS atingem o pico entre a segunda e terceira década de vida e diminuem progressivamente, o que tem sido estudado em relação ao envelhecimento e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cânceres, especialmente em mulheres.

Função no sexo masculino: em homens adultos, a contribuição dos androgênios adrenais é mínima diante da produção testicular. Já em crianças, contribuem para aspectos do crescimento e maturação corporal antes da puberdade.

Conversão periférica e sinergismo

A principal ação biológica dos androgênios adrenais ocorre após sua conversão em testosterona e di-hidrotestosterona nos tecidos periféricos. Dessa maneira, exercem participação indireta, mas importante na expressão das características sexuais secundárias e no metabolismo energético.

Relevância clínica

Alterações na produção dos androgênios adrenais são observadas em diversos contextos. Níveis baixos de DHEA estão associados a maior risco cardiovascular em homens e a câncer de mama e ovário em mulheres pré-menopausa; por outro lado, níveis elevados podem aumentar o risco de câncer após a menopausa. Distúrbios como a hiperplasia adrenal congênita e tumores adrenais podem levar ao aumento anormal desses hormônios, manifestando-se clinicamente por sinais de virilização, hirsutismo (crescimento excessivo de pelos grossos e escuros em mulheres, em áreas onde normalmente os homens têm mais pelos, como rosto, peito e costas) ou puberdade precoce.

V. PÂNCREAS ENDÓCRINO

Anatomia funcional do pâncreas

O pâncreas é uma glândula retroperitoneal dividida em corpo, cabeça e cauda, cuja maior parte é constituída por ácinos, células exócrinas responsáveis pela secreção do suco pancreático. Cerca de 95% a 98% do tecido pancreático é constituído por ácinos. Entre os ácinos encontram-se grupamentos isolados de células endócrinas, as ilhotas de *Langerhans* (Figura 30).

As ilhotas pancreáticas são constituídas de diferentes tipos celulares, os quais são especializados na secreção de hormônios específicos. As **células alfa** constituem 25% do total de células das ilhotas e secretam glucagon. As **células beta** constituem 60% das células das ilhotas e secretam insulina (e, em menor quantidade, amilina). As **células delta** constituem 10% do total e secretam somatostatina. As **células PP**, em quantidade extremamente reduzida, secretam polipeptídeo pancreático.

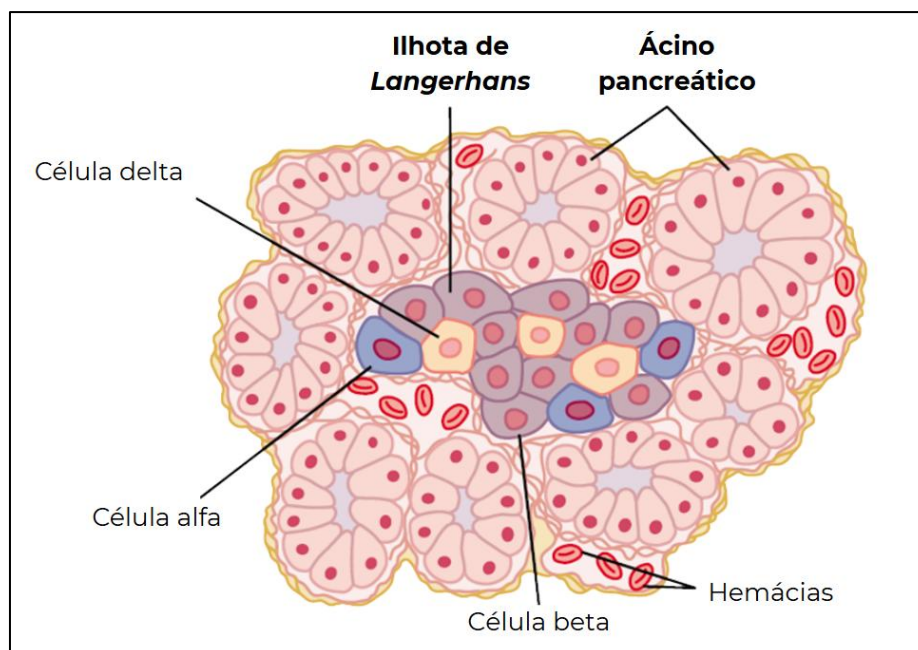


Figura 30. Ilustração esquemática do tecido pancreático. Entre os ácinos são encontradas as ilhotas de *Langerhans*, secretoras dos principais hormônios pancreáticos. *Células PP não estão representadas nesta ilustração.

As ilhotas pancreáticas possuem uma rica vascularização, o que possibilita rápido acesso dos hormônios na circulação sistêmica, iniciando pelo fígado, já que o sangue venoso do pâncreas drena para a veia porta hepática. Além disso, a vascularização permite a ação de neurotransmissores como a acetilcolina que é liberada por fibras parassimpáticas do nervo vago e estimula a secreção de insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático.

Além dos neurotransmissores, existe uma autorregulação feita pelos próprios hormônios pancreáticos como a insulina, que inibe a secreção do glucagon, e a somatostatina, que inibe a secreção de insulina e glucagon.

1. Insulina

A insulina, em sua forma ativa, é um peptídeo constituído por duas cadeias polipeptídicas, designadas A, com 21 aminoácidos, e B, com 30 aminoácidos, que são conectadas por ligações de dissulfeto. É sintetizada como um pré-pró-hormônio, que posteriormente é processado em outra forma inativa, a pró-insulina. A pró-insulina possui um fragmento peptídico denominado peptídeo conector (Peptídeo C). Imediatamente antes de ser secretada, o fragmento peptídeo C é removido da estrutura da insulina, permitindo sua secreção sob a forma ativa (Figura 31).

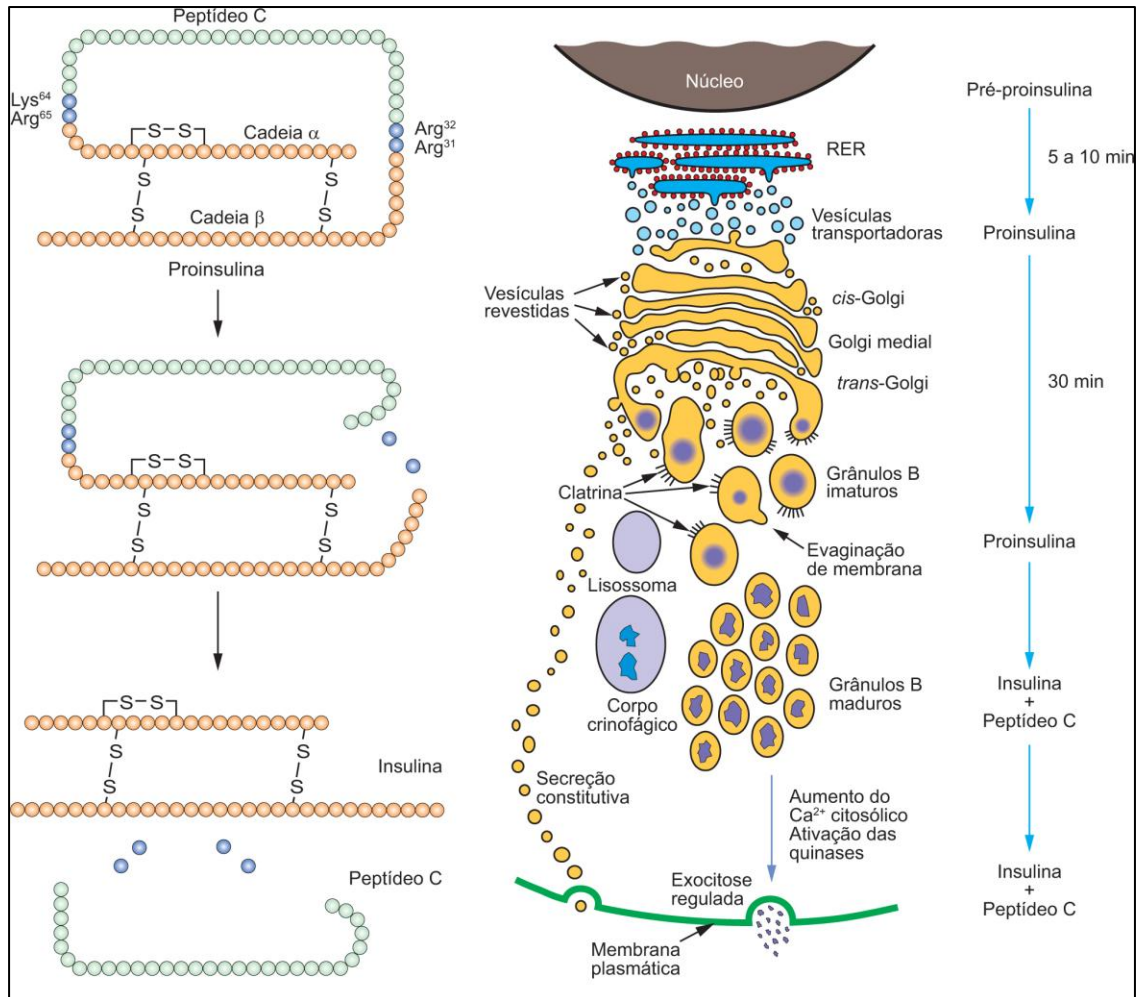


Figura 31. Síntese e secreção da insulina pela célula beta. A pré-pró-insulina, produto da transcrição e tradução do gene da insulina, é processada no complexo de Golgi e liberada como pró-insulina em grânulos imaturos. Nestes grânulos o peptídeo C é separado do restante da estrutura da insulina, permitindo a sua ativação. Os grânulos contendo insulina e peptídeo C separados (agora denominados grânulos maduros) se fundem à membrana celular permitindo a liberação de ambos os peptídeos.

Por ser um hormônio hidrossolúvel, atua em receptores de membrana e não necessita de transportadores na corrente sanguínea, circulando quase inteiramente em sua forma livre. Em função disso, o tempo de meia vida da insulina é curto, de aproximadamente 6 minutos, sendo rapidamente degradada pela enzima insulinase presente no fígado, principalmente.

Regulação da liberação da insulina

O principal estímulo para a liberação da insulina é o **aumento da glicemia** (concentração sanguínea de glicose), que também exerce

efeito permissivo para outros moduladores da secreção da insulina. Além da concentração de glicose, a célula beta responde a alterações nos níveis de insulina, aminoácidos, peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), noradrenalina e adrenalina, de modo a aumentar ou diminuir a secreção da insulina. Os fatores que aumentam e reduzem a secreção da insulina ou tem ação contrarreguladora são apresentados na tabela 3.

O aumento da glicemia induz a uma maior entrada de glicose nas células beta, via transportador GLUT 2, um transportador de glicose ligado à membrana. Em seguida estas moléculas são degradadas na via glicolítica, com formação e aumento da concentração de ATP intracelular, o que leva à despolarização da membrana e consequente abertura de canais de cálcio. O aumento do cálcio intracelular estimula a exocitose da insulina e do peptídeo C pela célula beta (Figura 32).

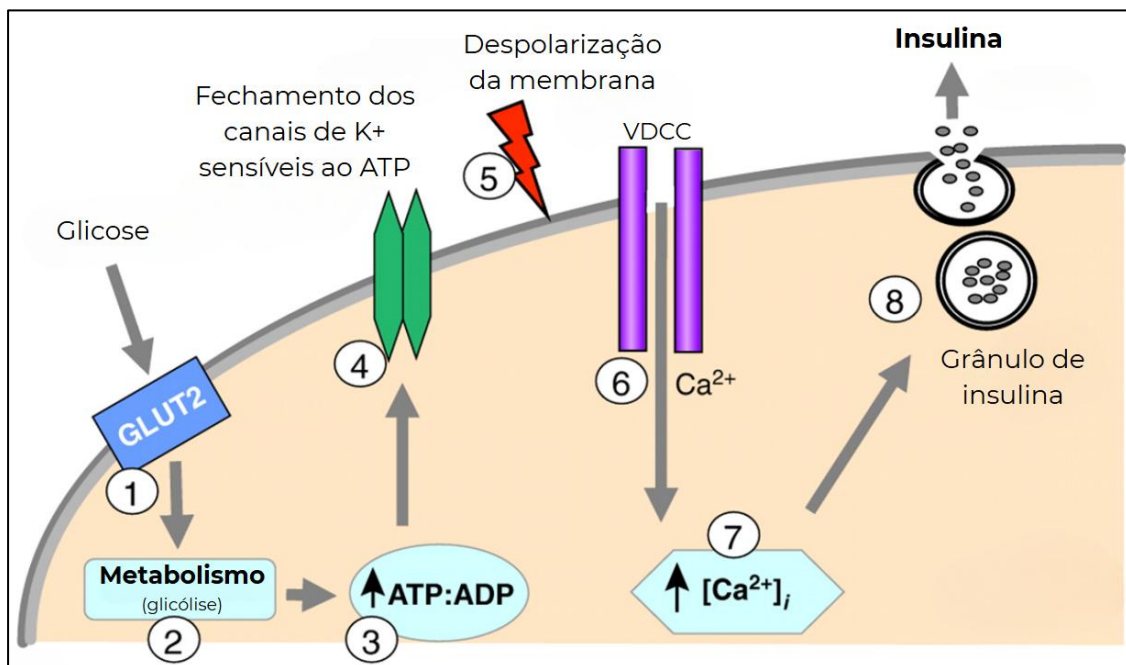


Figura 32. Mecanismo celular de secreção da insulina. 1, célula beta absorve glicose (via GLUT-2). 2, glicose é degradada. 3, aumenta a concentração de ATP intracelular. 4, canais de K^+ sensíveis ao ATP fecham. 5, ocorre a despolarização da membrana celular. 6, canais de Ca^{2+} voltagem dependentes se abrem na membrana. 7, aumenta a concentração de Ca^{2+} intracelular. 8, os grânulos contendo insulina se fundem à membrana favorecendo sua liberação para o meio extracelular.

Tabela 3. Fatores que modulam a secreção da insulina e hormônios contrarreguladores.

Aumentam a secreção da insulina	Reduzem a secreção da insulina	Hormônios contrarreguladores
Hiperglicemia	Hipoglicemia	Glucagon
Aumento de ácidos graxos livres no sangue	Jejum	Cortisol
Aumento da concentração de aminoácidos no sangue	Somatostatina	GH
Hormônios gastrintestinais (gastrina, CCK, secretina, GIP, GLP-1)	Ativação alfa adrenérgica	Catecolaminas
Estimulação parassimpática (acetilcolina)	Leptina	

CCK, colecistocinina. GIP, peptídeo insulinotrópico gástrico. GLP-1, peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1. GH, hormônio do crescimento.

Receptores da insulina

O receptor de insulina é um receptor de membrana glicoproteico composto por duas subunidades alfa e duas beta, que está presente na maioria das células do organismo. Ao se ligar em seu receptor na cadeia alfa, a insulina causa a desfosforilação da subunidade beta que induz a atividade da tirosinoquinase. A partir disso, inicia-se uma cascata de reações que culminam na translocação dos transportadores de glicose GLUT4, de vesículas intracelulares, para a superfície celular. Muitas vias de sinalização celular também são ativadas e irão modular diversos processos metabólicos celulares.

O número de receptores de insulina também é modulado pelo exercício físico, dieta e outros hormônios. Por exemplo, o excesso de hormônio do crescimento leva a um *downregulation*, reduzindo o número de receptores da insulina.

Efeitos celulares e metabólicos da insulina

A insulina exerce efeitos precoces sobre a captação de glicose, sendo responsável por cerca de 40% do seu processamento no organismo, com 80 a 90% desse processo ocorrendo no músculo esquelético.

Tecidos que captam glicose de forma independente da insulina (tecido nervoso, fígado) expressam de forma constitutiva transportadores de glicose como os do tipo GLUT1, GLUT2 e GLUT3. O tecido muscular esquelético e o tecido adiposo são dependentes da insulina para captarem glicose pois somente na presença deste hormônio (e ativação do seu receptor) irão expressar o transportador de glicose GLUT4. Quando a insulina se liga ao seu receptor, ocorre a translocação do GLUT4 para a membrana celular por meio de exocitose, permitindo a entrada de glicose nas células musculares e adiposas.

Além da captação de glicose a insulina exerce muitas ações sobre o metabolismo intermediário. No tecido adiposo, a insulina inibe a lipólise ao promover a desfosforilação da enzima lipase sensível ao hormônio (LSH), além de estimular a lipogênese pela ativação da enzima acetil-CoA carboxilase. A inibição da lipólise reduz a degradação dos triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol, diminuindo assim a disponibilidade de substrato para a cetogênese.

No fígado, a insulina estimula a expressão de enzimas relacionados à glicólise, glicogênese e a lipogênese, ao mesmo tempo que inibe as envolvidas na produção de glicose (gliconeogênese). Também aumenta os níveis de malonil-CoA, o que reduz a entrada de ácidos graxos nas mitocôndrias e, conseqüentemente, a produção de corpos cetônicos. Logo, a insulina é um potente inibidor da cetogênese.

No músculo esquelético, além da captação de glicose, a insulina estimula a síntese de proteínas por meio da ativação da proteína-quinase mTOR. Também favorece o armazenamento de lipídeos tanto no músculo quanto no tecido adiposo. Na ausência ou deficiência da insulina, ocorre acúmulo de glicose no sangue, redução no armazenamento de lipídeos e perda de proteínas, o que leva a um balanço nitrogenado negativo e perda de massa muscular. Quando os músculos não estão em atividade após a refeição, a glicose

transportada para as células musculares é principalmente armazenada como glicogênio, que serve de reserva energética e pode ser utilizada posteriormente.

2. Glucagon

O glucagon é um polipeptídeo composto por uma única cadeia de 29 aminoácidos, secretado pelas células alfa das ilhotas de *Langerhans* no pâncreas, sintetizado inicialmente como proglucagon, um pró-hormônio que é posteriormente processado para gerar o glucagon funcional. O proglucagon é expresso no pâncreas, nas células enteroendócrinas do trato gastrointestinal e no cérebro, e seu processamento varia conforme o tecido (Figura 33). Após sua secreção, é rapidamente metabolizado pelo fígado e pelos rins, apresentando uma meia-vida plasmática de aproximadamente 5 a 10 minutos.

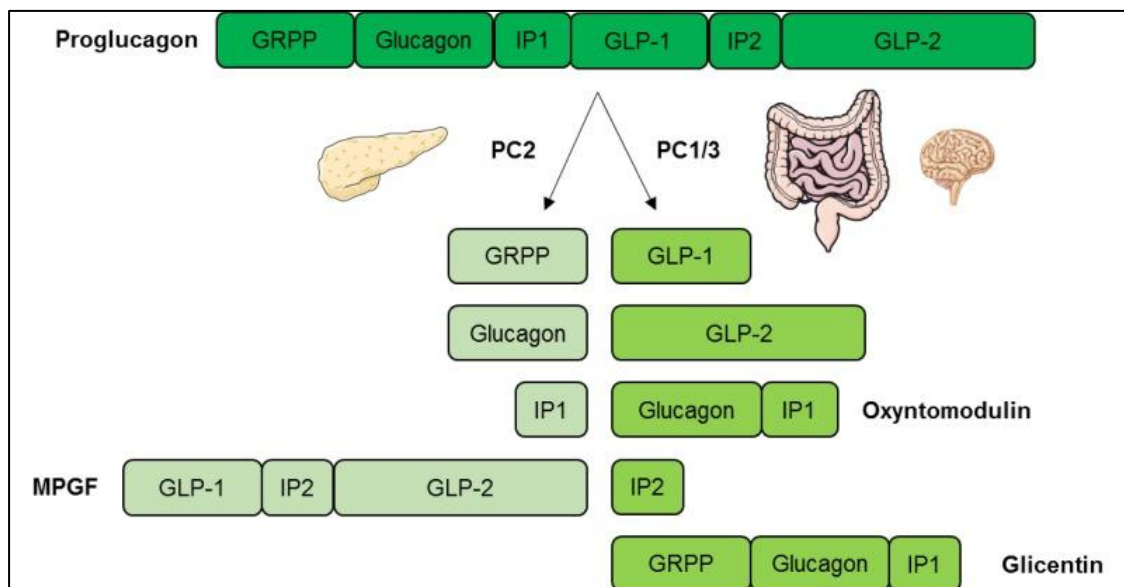


Figura 33. Processamento pós-traducional do proglucagon. Pâncreas, intestino e tecido nervoso expressam e sintetizam o proglucagon, que é processado de forma diferente em cada tecido, resultando em alguns peptídeos distintos para cada tecido. No pâncreas, por exemplo, o principal produto pós processamento é o glucagon, ao passo que no intestino são os peptídeos GLP-1 e GLP-2.

Regulação da liberação do glucagon

A secreção de glucagon é regulada por diversos fatores, mas o principal é a glicemia: a hiperglicemia inibe e a hipoglicemia estimula a liberação do hormônio, promovendo aumento da liberação hepática de glicose.

Refeições ricas em carboidratos suprimem a liberação de glucagon e estimulam a de insulina. Por outro lado, refeições ricas em proteínas, que elevam os níveis plasmáticos de aminoácidos, estimulam a liberação de glucagon, o que favorece a conversão dos aminoácidos em glicose. Nesse contexto, tanto glucagon quanto insulina são liberados, com ações complementares.

A adrenalina também estimula a liberação de glucagon por meio de receptores β 2-adrenérgicos, enquanto inibe a liberação de insulina via receptores α 2-adrenérgicos. A estimulação vagal (parassimpática) também aumenta a secreção de glucagon. Durante o exercício físico exaustivo, a concentração plasmática de glucagon pode aumentar de quatro a cinco vezes, possivelmente devido ao aumento de aminoácidos circulantes e ao estímulo β -adrenérgico, mesmo sem queda acentuada da glicemia.

A somatostatina, hormônio pancreático cuja liberação também é estimulada pelo aumento da concentração de glicose sérica, tem como efeito tanto a inibição da secreção de glucagon quanto a de insulina.

Receptores do glucagon

O glucagon exerce seus efeitos por meio da ligação ao seu receptor acoplado à proteína Gs, o qual ativa a adenilatociclase, aumentando os níveis de AMPc e ativando a proteína-quinase A. Esse receptor, pertencente à mesma família dos receptores de secretina e GLP-1, é

expresso principalmente no fígado, mas também em outros tecidos como pâncreas, rins, tecido adiposo, coração, vasos, cérebro, estômago e glândulas suprarrenais.

Efeitos celulares do glucagon

O glucagon é um hormônio hiperglicemiante que atua de forma oposta à insulina, tendo como principal alvo o fígado. Ao se ligar aos seus receptores hepáticos, ativa a produção de AMPc, desencadeando uma cascata de reações que inibem a síntese de glicogênio, aumentam a glicogenólise e intensificam a gliconeogênese, elevando rapidamente a glicemia, especialmente em condições de jejum ou estresse metabólico. Mesmo após o esgotamento do glicogênio hepático, o glucagon mantém sua ação hiperglicemiante ao estimular a captação de aminoácidos e ativar enzimas-chave da gliconeogênese, ao mesmo tempo em que inibe a glicólise, redirecionando o metabolismo hepático para a produção de glicose.

Embora seus principais efeitos envolvam a regulação da glicemia, em concentrações elevadas, como em situações de jejum prolongado ou estresse metabólico, o glucagon também atua no tecido adiposo, ativando a lipase hormônio-sensível e promovendo a degradação dos triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol, processo conhecido como lipólise. Os ácidos graxos podem ser usados como fonte energética por diversos tecidos, enquanto o glicerol pode ser convertido em glicose no fígado. Além disso, o glucagon favorece a cetogênese hepática, especialmente quando a insulina está ausente ou reduzida, como ocorre no diabetes mellitus descompensado.

No pâncreas, o principal produto do pró-hormônio proglucagon é o glucagon, enquanto no intestino, o processamento dá origem ao GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1), uma incretina que

amplifica a liberação de insulina pelas células beta em resposta à glicose presente no lúmen intestinal.

Portanto, os efeitos do glucagon no metabolismo da glicose são centrais para a manutenção da normoglicemia (ou euglicemia), especialmente em condições de hipoglicemia, jejum ou estresse, atuando de forma antagônica à insulina e garantindo o fornecimento contínuo de energia para os tecidos dependentes de glicose, como o cérebro.

3. Polipeptídeo Pancreático

O polipeptídeo pancreático (PP) é um hormônio peptídico composto por 36 aminoácidos, produzido pelas células F de tipo endócrino, localizadas na periferia das ilhotas pancreáticas, no pâncreas.

A liberação do PP ocorre principalmente após a ingestão de alimentos, mas também pode ser estimulada pelo exercício físico e pela ativação do nervo vago. A secreção do PP também é estimulada por hormônios intestinais como a colecistocinina, a secretina e a gastrina. Por outro lado, a somatostatina atua inibindo sua liberação. Em termos dietéticos, a ingestão de proteínas estimula a secreção de PP de forma mais significativa, enquanto carboidratos e gorduras têm pouca influência.

Os efeitos fisiológicos do polipeptídeo pancreático incluem a inibição da secreção exócrina do pâncreas e da contração da vesícula biliar, além da modulação da secreção de ácido gástrico. Em contrapartida, ele estimula a motilidade intestinal e o esvaziamento gástrico. Além disso, por atravessar a barreira hematoencefálica, o PP desempenha um papel na regulação do comportamento alimentar. Dessa forma, o polipeptídeo pancreático é uma molécula multifuncional, integrando

o eixo digestivo-neural-hormonal e exercendo um papel fundamental no controle da digestão e no equilíbrio energético do organismo.

4. Amilina

A amilina, também chamada de polipeptídeo amiloide das ilhotas, é um hormônio peptídico composto por 37 aminoácidos e pertence à família da calcitonina. É sintetizada como um precursor pequeno, sofre modificações e é armazenada em grânulos das células beta pancreáticas e liberada juntamente com a insulina e o peptídeo C.

A ingestão de alimentos ou infusão de glicose causa aumento das concentrações plasmáticas de amilina.

A amilina exerce seus efeitos por meio da ligação a uma variante do receptor de calcitonina acoplado à proteína G. Essa variante apresenta maior afinidade pela amilina graças à presença de proteínas transmembrana chamadas proteínas modificadoras da atividade do receptor.

A amilina atua em conjunto com a insulina na regulação da glicemia, suprimindo a secreção de glucagon após as refeições e retardando o esvaziamento gástrico. No tecido muscular, inibe a síntese de glicogênio e estimula a glicogenólise e a glicólise, elevando a produção de lactato.

Os níveis circulantes de amilina estão aumentados em condições como obesidade, hipertensão e diabetes gestacional, enquanto se encontram baixos ou ausentes no diabetes melito tipo 1. Ela é o principal componente do depósito de amiloide encontrado nas ilhotas pancreáticas da maioria dos pacientes com diabetes tipo 2, podendo contribuir para a destruição das células beta.

5. Somatostatina

A somatostatina é um hormônio peptídico constituído por 14 aminoácidos, secretado principalmente pelas células delta (células D) do pâncreas.

A liberação da somatostatina é estimulada por refeições ricas em carboidratos, gorduras e, especialmente, proteínas, além da presença de glicose, aminoácidos, ácidos graxos e hormônios gastrointestinais após a ingestão de alimentos. Por outro lado, a insulina exerce um efeito inibitório sobre sua secreção.

Esse hormônio desempenha um papel inibitório generalizado sobre diversas funções do sistema gastrintestinal, bem como sobre as atividades do pâncreas exócrino e endócrino. Anatomicamente, as células D estão situadas na periferia das ilhotas, enquanto o sangue circula do centro para a periferia, o que pode limitar a influência direta da somatostatina sobre as células beta e alfa, sugerindo uma ação parácrina menos significativa em condições fisiológicas normais. Apesar disso, a administração exógena de somatostatina tem eficácia comprovada em suprimir a liberação de insulina e glucagon, sendo utilizada clinicamente no tratamento de tumores pancreáticos produtores desses hormônios, como insulinomas e glucagonomas.

Além de suas ações no pâncreas, a somatostatina também atua no trato gastrintestinal, onde reduz a motilidade, a secreção e a absorção, promovendo a permanência dos nutrientes no sistema digestivo e retardando seu uso pelos tecidos. Essa ação prolonga a disponibilidade dos substratos energéticos no organismo após a refeição, contribuindo para o equilíbrio metabólico.

VI. REGULAÇÃO DA CALCEMIA

Neste capítulo serão discutidas as ações do paratormônio, calcitonina e vitamina D sobre a homeostase calcêmica.

As glândulas paratireoides são pequenas estruturas localizadas nos polos superior e inferior da parte posterior da glândula tireoide. São altamente vascularizadas e formadas principalmente por células principais, envoltas por uma cápsula de tecido conectivo que as divide em lóbulos. Essas células secretam o paratormônio (PTH), essencial para a remodelação óssea e a regulação dos níveis de cálcio (Ca^{2+}) no organismo. O PTH também influencia a excreção renal de fosfato e a ativação da vitamina D. Seu papel na homeostasia do cálcio é coordenado com outros reguladores importantes: a calcitonina (produzida pelas células C da tireoide) e o calcitriol (forma ativa da vitamina D).

1. Paratormônio (PTH)

O paratormônio (PTH) é um polipeptídeo composto por 84 aminoácidos, sintetizado nas células principais das paratireoides. É produzido como um pré-pró-hormônio que, após processamento pós-traducional, origina o PTH biologicamente ativo. Sua secreção ocorre de forma pulsátil (6 a 7 pulsos por hora), regulada principalmente pela concentração plasmática de cálcio ionizado.

Uma vez liberado, o PTH é degradado no fígado e nos rins, originando fragmentos aminoterminais (ativos, porém de curta meia-vida) e carboxiterminais (inativos, porém mais duradouros). A dosagem laboratorial mais precisa para avaliação clínica é a do PTH intacto.

Sua secreção é regulada principalmente pelos níveis de cálcio extracelular, por meio de um receptor sensível ao cálcio (CaSR – *calcium-sensing receptor*) presente na membrana das células principais da paratireoide. Em condições de hipercalcemia, o CaSR é

ativado, inibindo a liberação do PTH. Já em hipocalcemia, a inibição do CaSR permite o aumento da secreção do PTH.

A hiperfosfatemia estimula a secreção de PTH ao promover hipocalcemia e ativar a vitamina D. Por outro lado, a hipofosfatemia reduz a expressão do gene do PTH. O magnésio também regula o PTH de forma semelhante ao cálcio: níveis moderadamente baixos estimulam sua liberação, enquanto a hipomagnesemia severa inibe paradoxalmente a secreção. A forma ativa da vitamina D ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$) exerce um *feedback* negativo sobre o gene do PTH, inibindo sua expressão. Além disso, agonistas β -adrenérgicos podem estimular a secreção de PTH por meio de receptores específicos nas células paratireoides.

Ação fisiológica

Os principais alvos do PTH são os ossos, os rins e, de forma indireta, o intestino. Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos distais e inibe a reabsorção de fosfato nos túbulos proximais, além de estimular a enzima 1α -hidroxilase, responsável pela conversão da 25-hidroxivitamina D (calcidiol) na sua forma ativa, a 1,25 di-hidroxivitamina D (calcitriol). No intestino, por meio dessa ativação da vitamina D, o PTH favorece a absorção intestinal de cálcio e fosfato. No osso, o PTH inicialmente promove a liberação de cálcio das reservas disponíveis de imediato e em seguida, estimula a liberação de cálcio e fosfato por meio da ativação da reabsorção óssea (Figura 34). O hormônio se liga a receptores presentes nos osteoblastos, desencadeando o aumento da produção do RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B), que estimula a diferenciação e atividade dos osteoclastos, o que resulta na rápida liberação de cálcio da matriz óssea para o compartimento extracelular, sendo este incorporado à circulação sistêmica.

O PTH ativa os osteoblastos e estimula a expressão de genes fundamentais para a degradação da matriz extracelular e a remodelagem óssea, como a collagenase-3. Também induz a produção de fatores de crescimento, como o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), e de citocinas, como a interleucina 6, que colaboram para o recrutamento e a ativação dos osteoclastos.

Além disso, o PTH aumenta a população de osteoblastos ao reduzir sua apoptose e estimular sua proliferação. Enquanto níveis cronicamente elevados de PTH favorecem a reabsorção óssea, sua administração de forma intermitente promove predominantemente a formação óssea.

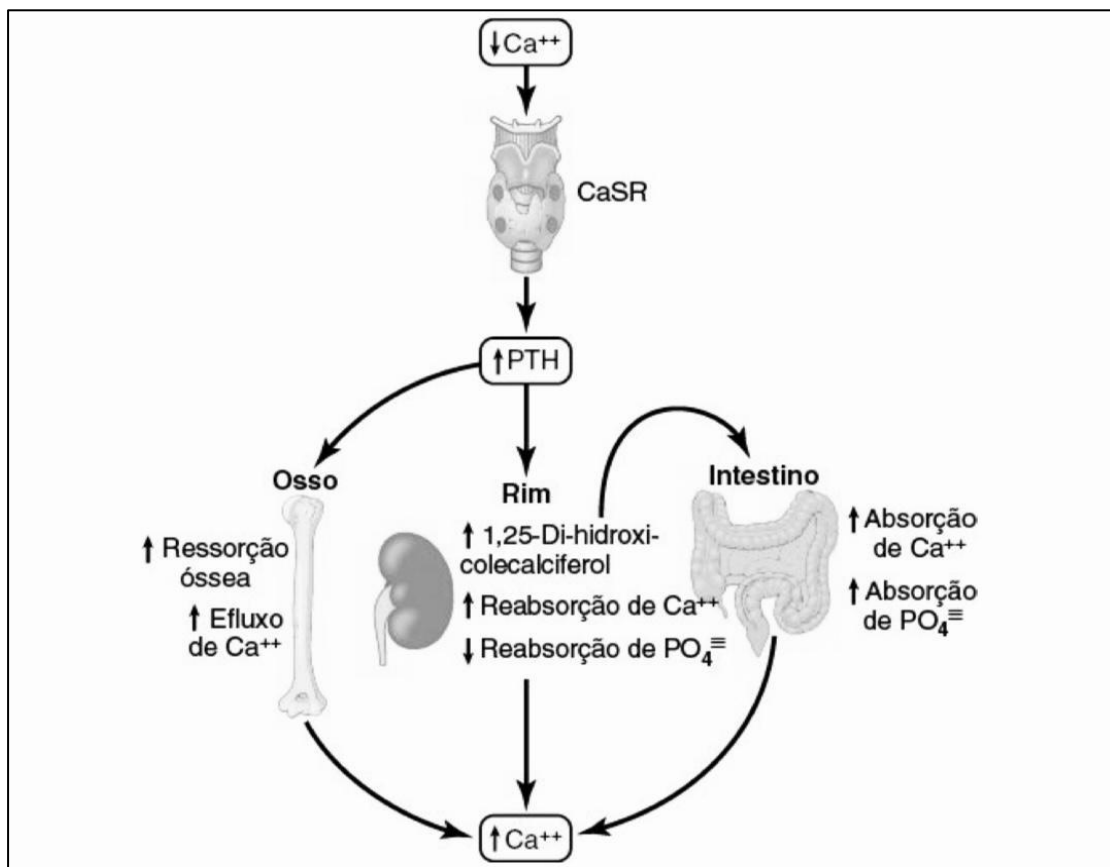


Figura 34. Ações fisiológicas do PTH.

Mecanismo de Reabsorção Óssea

A remodelagem óssea é um processo contínuo e dinâmico, que envolve a reabsorção da matriz mineralizada seguida da formação de

novo tecido ósseo. Este acoplamento entre osteoclastos (células de reabsorção) e osteoblastos (células formadoras) é fundamental para a homeostase esquelética.

Durante a vida, os osteoblastos regulam a diferenciação dos osteoclastos por meio da liberação de moléculas sinalizadoras, incluindo o RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear κ B), também conhecido como Fator Diferenciador de Osteoclastos (FDO). A ligação do PTH aos receptores nos osteoblastos estimula a expressão do RANKL, que interage com seu receptor RANK nos precursores hematopoiéticos dos osteoclastos, promovendo sua diferenciação e ativação (Figura 35).

O processo de reabsorção óssea pelos osteoclastos ocorre em etapas coordenadas. Inicialmente, há o recrutamento de pré-osteoclastos mononucleares, que posteriormente se fundem para formar osteoclastos multinucleados ativos. Esses osteoclastos aderem à superfície óssea por meio de β -integrinas, estabelecendo uma conexão firme com o osso. Em seguida, formam um compartimento lacunar ácido, onde ocorre a dissolução da hidroxiapatita, o principal componente mineral da matriz óssea. Paralelamente, são ativadas enzimas proteolíticas, como colagenase e catepsinas, que degradam a matriz proteica. Por fim, os produtos da reabsorção, como cálcio e fosfato, são transportados através da célula e liberados na circulação sistêmica.

A acidificação do microambiente de reabsorção é realizada por bombas de prótons H^+ -ATPases, auxiliadas pela ação da anidrase carbônica II. Esse ambiente com pH próximo a 4 favorece a atividade das enzimas lisossomais, essenciais para a degradação da matriz mineral e orgânica.

- Papel da Osteoprotegerina

A osteoprotegerina (OPG), secretada pelos osteoblastos, atua como antagonista natural do RANKL, impedindo sua ligação ao RANK e inibindo a osteoclastogênese. O paratormônio e os glicocorticoides diminuem a produção de OPG, enquanto os estrogênios aumentam sua síntese, contribuindo para a proteção óssea.

- Marcadores de Atividade Óssea

Durante a reabsorção óssea, enzimas como a fosfatase alcalina são liberadas no sangue, e sua elevação pode ser usada como marcador bioquímico de aumento da atividade osteoclástica.

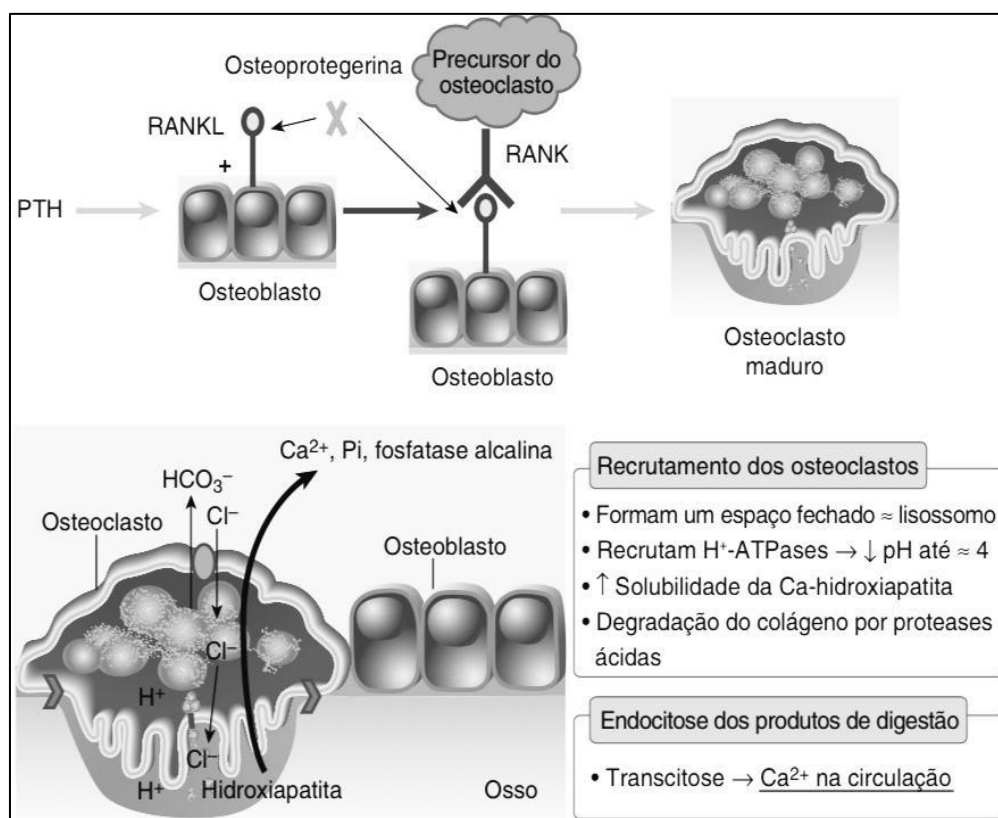


Figura 35. Mecanismo de reabsorção óssea.

Receptores do PTH

O PTH atua principalmente através do PTHr1, receptor acoplado à proteína G presente nos osteoblastos e nos túbulos renais. Este receptor também responde à proteína relacionada ao PTH (PTHrP), que participa de processos como a hipercalcemia maligna. A ativação do PTHr1 desencadeia múltiplas vias intracelulares, incluindo AMPc/PKA e fosfolipase C, resultando em respostas celulares que regulam o metabolismo ósseo e mineral.

Aplicações Clínicas

No hipoparatiroidismo, a deficiência de PTH leva à hipocalcemia. Já no hiperparatiroidismo secundário, como ocorre na insuficiência renal crônica, há elevação compensatória dos níveis de PTH em resposta à hipocalcemia persistente. Por outro lado, o PTH recombinante, como a teriparatida, tem sido utilizado terapeuticamente no tratamento da osteoporose, com administração intermitente para promover efeito anabólico sobre o tecido ósseo.

A atividade aumentada dos osteoclastos pode ser avaliada por meio de marcadores bioquímicos, como a fosfatase alcalina e os produtos da degradação do colágeno tipo I. O desequilíbrio entre os níveis de RANKL (ligante do RANK) e osteoprotegerina (OPG) está implicado na fisiopatologia de várias doenças ósseas, como a osteoporose, o hiperparatiroidismo primário e a doença óssea de Paget.

A modulação do eixo RANK/RANKL/OPG representa uma abordagem terapêutica promissora. Um exemplo é o uso de anticorpos monoclonais contra o RANKL, como o denosumabe, que

atuam inibindo a reabsorção óssea ao bloquear a ativação dos osteoclastos.

2. Calcitonina

A concentração plasmática de cálcio ionizado (Ca^{2+}), normalmente situada entre 8,5 e 10,5 mg/dL, é rigidamente controlada pela ação coordenada de três hormônios: paratormônio (PTH), vitamina D (na forma ativa, calcitriol) e calcitonina. A calcitonina, embora com menor relevância fisiológica que o PTH e o calcitriol, exerce efeitos inibitórios sobre a reabsorção óssea e promove a excreção renal de cálcio, contribuindo para a redução da calcemia.

Produção e Regulação da Calcitonina

A calcitonina é um hormônio peptídico composto por 32 aminoácidos, originado da pró-calcitonina. Sua produção ocorre nas células parafoliculares (ou células C) da glândula tireoide, de origem da crista neural. A liberação da calcitonina é regulada principalmente pelos níveis plasmáticos de cálcio, através de um sensor de Ca^{2+} presente nessas células. Elevações da calcemia acima de 9 mg/dL estimulam sua liberação. A gastrina, hormônio gastrointestinal, também pode induzir a secreção de calcitonina. A calcitonina apresenta meia-vida plasmática de aproximadamente 5 minutos, e é metabolizada e depurada pelo fígado e pelos rins.

Efeitos Fisiológicos da Calcitonina

O principal efeito fisiológico da calcitonina é a inibição da reabsorção óssea, processo que ocorre, principalmente, por meio da supressão da atividade dos osteoclastos. Sob a ação da calcitonina,

esses osteoclastos apresentam redução em sua motilidade, na capacidade de diferenciação e na formação da borda em escova — estrutura fundamental para sua função reabsortiva.

Essa inibição é mediada por diversos mecanismos intracelulares. A calcitonina reduz a atividade secretora dos osteoclastos, incluindo a enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato, e modifica a atividade da bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Além disso, altera a localização da anidrase carbônica, enzima envolvida na geração de íons hidrogênio, e inibe a $\text{H}^+\text{-ATPase}$, responsável pela secreção ácida necessária para a dissolução da matriz mineral óssea.

Como consequência, esses efeitos culminam na diminuição da liberação de cálcio (Ca^{2+}) e fosfato inorgânico (Pi) da matriz óssea para a circulação, contribuindo para a manutenção da homeostasia mineral.

A calcitonina exerce apenas um efeito modesto sobre a concentração plasmática de cálcio em adultos. Isso se deve ao fato de que, qualquer queda inicial nos níveis de cálcio ionizado induzida pela calcitonina estimula rapidamente a secreção de PTH, que neutraliza seu efeito. Segundo, em adultos, a taxa diária de remodelação óssea assim, mesmo a inibição da reabsorção óssea pela calcitonina tem impacto mínimo nos níveis plasmáticos de cálcio.

No rim, a calcitonina exerce sua ação promovendo o aumento da excreção urinária de cálcio, efeito que decorre da inibição da reabsorção tubular deste íon. Esse processo ocorre por meio da abertura de canais de cálcio de baixa afinidade localizados na membrana luminal das células tubulares, permitindo maior passagem de Ca^{2+} para o lúmen tubular. Simultaneamente, há estímulo ao trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ na membrana basolateral, mecanismo que favorece o movimento do cálcio para fora da célula em direção à urina. Ambos

os efeitos são mediados pela ativação da enzima adenilato-ciclase, que desencadeia uma cascata intracelular responsável pela modulação desses transportadores.

Mecanismos de Ação Celular

A ação da calcitonina é mediada por receptores acoplados à proteína G, que podem ser do tipo Gs, Gq ou Gi. Quando a calcitonina se liga a esses receptores, desencadeia uma série de eventos intracelulares que incluem a ativação da adenilato-ciclase, resultando no aumento da produção de AMPc. Esse mensageiro secundário, por sua vez, ativa a proteína-quinase A e a fosfolipase C, promovendo tanto a liberação de cálcio dos estoques intracelulares quanto o influxo de cálcio do meio extracelular para o interior da célula. Esses processos convergem para a modulação de diversas funções celulares nos tecidos-alvo da calcitonina, como os ossos e os rins.

3. Vitamina D

A vitamina D é um elemento central na regulação da homeostasia do cálcio, desempenhando funções endócrinas vitais que influenciam a absorção intestinal de cálcio, a reabsorção renal e a regulação óssea. Sua forma ativa, o calcitriol $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$, é sintetizada por meio de um processo bioquímico que necessita de diversos tecidos para manter a concentração adequada de cálcio no sangue e garantir o funcionamento normal de múltiplos sistemas orgânicos.

Síntese e Ativação da Vitamina D

A vitamina D é uma substância lipossolúvel que pode ser obtida de duas fontes principais: pela síntese cutânea mediada pela radiação

ultravioleta (UVB), a partir do 7-desidrocolesterol, e pela ingestão alimentar, especialmente de alimentos como peixe gorduroso, óleo de fígado de bacalhau, ovos e leite fortificado. As formas obtidas na dieta incluem o colecalciferol (vitamina D₃) e o ergocalciferol (vitamina D₂).

Ambas as formas são inicialmente biologicamente inativas. Após a absorção, são transportadas ao fígado ligadas à proteína de ligação da vitamina D, onde sofrem hidroxilação na posição C-25, formando a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], o principal metabólito circulante e forma de armazenamento da vitamina.

A segunda etapa de ativação ocorre nos rins, onde a 25(OH)D é convertida em 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], o calcitriol, por ação da enzima 1 α -hidroxilase. Este processo é regulado pelo paratormônio (PTH), sendo estimulado em condições de hipocalcemia e inibido quando os níveis de cálcio plasmático estão elevados. Em situações de excesso de cálcio, há predominância da hidroxilação em C-24, gerando o metabólito inativo 24,25(OH)₂D. (Figura 36)

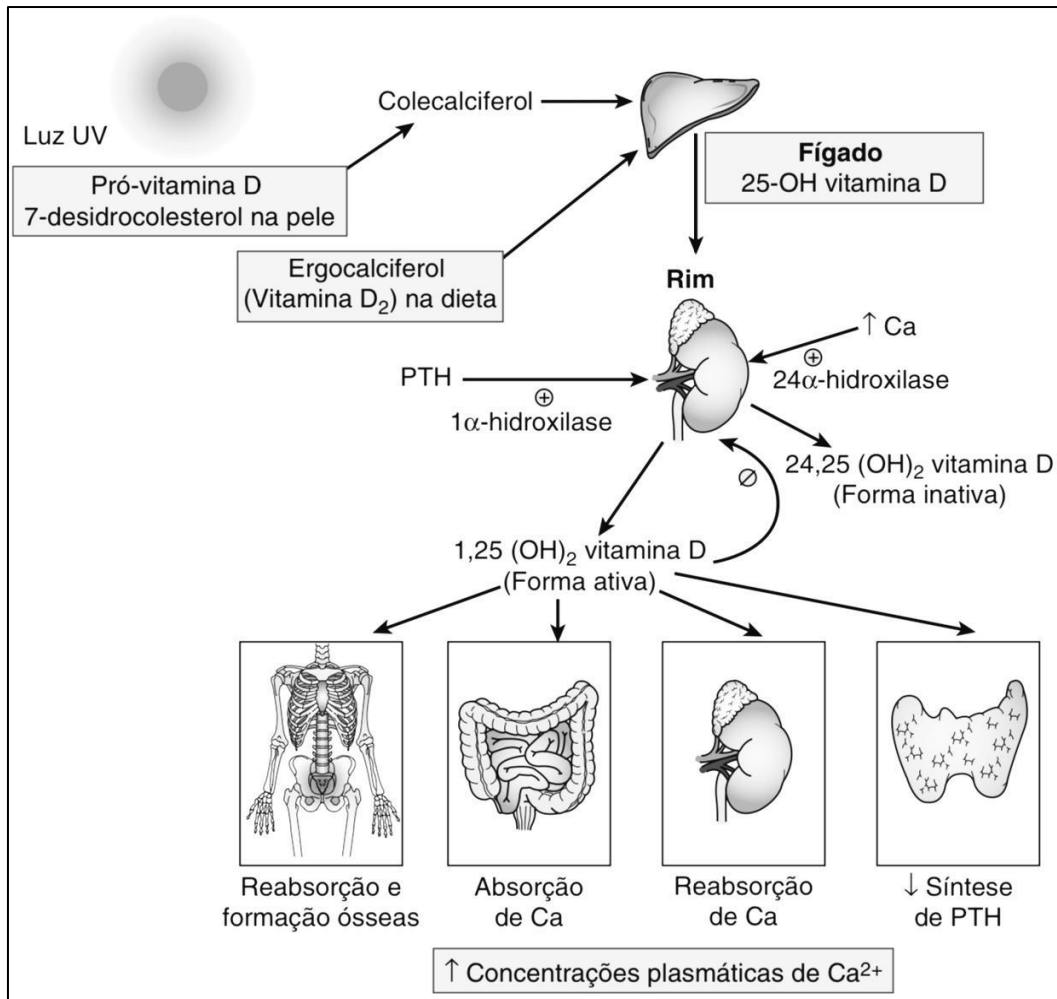


Figura 36. Etapas da produção e ativação da vitamina D.

Mecanismos de Ação e Efeitos Celulares

O calcitriol (1,25-di-hidroxicolecalciferol) atua como um hormônio esteroide ao se ligar a receptores nucleares específicos nos principais órgãos-alvo: intestino, ossos, rins e glândulas paratireoides. Sua ação mais significativa ocorre no intestino delgado, onde aumenta substancialmente a absorção ativa de cálcio e fósforo. Nos rins, favorece a reabsorção de cálcio nos túbulos distais e na porção espessa da alça de Henle, além de inibir a síntese e liberação do paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireoides, estabelecendo um sistema de retroalimentação negativa.

Apesar de a PTH ser o principal hormônio na redução da excreção renal de cálcio, tanto o calcitriol quanto a calcitonina também estimulam essa reabsorção, embora com menor relevância quantitativa. O calcitriol diminui a excreção urinária de cálcio e fosfato, promovendo sua reabsorção tubular, embora esse efeito seja considerado fraco em termos regulatórios.

A absorção intestinal de cálcio depende fortemente do calcitriol, porém, aproximadamente 90% do cálcio ingerido é excretado fecalmente. O fosfato, por outro lado, é absorvido com mais facilidade, sendo quase totalmente transferido para o sangue e posteriormente excretado pela urina.

O calcitriol exerce seus efeitos fisiológicos por dois mecanismos principais, genômico e não genômico. O mecanismo genômico envolve a ligação do calcitriol ao seu receptor citosólico-nuclear, modulando a transcrição gênica ao se ligar ao DNA. A afinidade do receptor de vitamina D pelo 1,25-di-hidroxicolecalciferol é cerca de 1.000 vezes maior do que pelo 25-hidroxicolecalciferol, explicando sua potência biológica superior. Já o não genômico envolve a ativação de receptores de membrana que desencadeiam respostas celulares rápidas por meio da ativação de vias de sinalização, como fosfolipase C, proteína-quinase C e adenilato ciclase, além da modulação de canais iônicos de cálcio e cloro.

No intestino, o calcitriol aumenta a formação de calbindina, uma proteína que se liga ao cálcio na borda em escova dos enterócitos, facilitando seu transporte para o citoplasma e subsequente passagem pela membrana basolateral. A quantidade de cálcio absorvido é proporcional à concentração de calbindina. Essa proteína permanece ativa nas células por semanas após a retirada do calcitriol, promovendo um efeito prolongado. Embora a absorção intestinal de fosfato ocorra facilmente, o hormônio potencializa esse processo.

No tecido ósseo, o calcitriol tem papel duplo. Em altas doses, induz reabsorção óssea, efeito que depende da presença do PTH, pois sua ausência reduz ou bloqueia a ação osteoclástica. Acredita-se que esse efeito seja mediado pelo aumento do transporte de cálcio pelas membranas celulares. Em doses fisiológicas, o calcitriol favorece a calcificação óssea, tanto por promover a absorção intestinal de cálcio e fosfato quanto por mecanismos diretos nos osteoblastos e osteócitos, embora esses ainda não estejam completamente compreendidos.

Além dos tecidos clássicos, receptores de vitamina D são encontrados em células da pele, linfócitos, coração, músculo esquelético, mama e hipófise, o que confere à vitamina D funções adicionais na modulação imunológica, regulação cardiovascular, reprodução e controle da proliferação celular.

Alteração dos níveis de vitamina D.

A ingestão inadequada ou excessiva de vitamina D pode acarretar distúrbios significativos. Como vitamina lipossolúvel, ela se acumula nos tecidos, especialmente adiposo e muscular, o que pode levar à toxicidade em casos de suplementação excessiva. A hipervitaminose D pode provocar hipercalcemia, calcificação de tecidos moles (calcinose), nefrocalcinose, além de distúrbios cardíacos como arritmias. Por outro lado, a deficiência de vitamina D está associada a doenças como osteomalácia, raquitismo e aumento do risco de osteoporose.

A deficiência de vitamina D pode resultar de ingestão dietética inadequada ou da exposição solar insuficiente, o que compromete a conversão do precursor inativo na pele para a forma ativa da vitamina. Essa deficiência leva a deformidades ósseas (raquitismo) em crianças e à diminuição da massa óssea (osteomalacia) em adultos, estando associada a sintomas como fraqueza muscular, arqueamento dos ossos de sustentação, defeitos dentários e hipocalcemia.

Homeostase Calcêmica

A homeostase calcêmica é mantida por mecanismos fisiológicos que regulam a concentração de cálcio ionizado livre no líquido extracelular, a partir de três hormônios principais: o paratormônio (PTH), a vitamina D em sua forma ativa (calcitriol) e a calcitonina, que atuam de maneira coordenada sobre os ossos, os rins e o trato gastrointestinal.

A detecção das variações nos níveis plasmáticos de cálcio ocorre nas células principais das glândulas paratireoides, que expressam um sensor específico que percebe quedas na concentração de Ca^{2+} livre, gerando estímulo para a liberação de PTH, que age inicialmente sobre os osteoblastos, induzindo o recrutamento e a maturação de pré-osteoclastos em osteoclastos ativos. Esses osteoclastos degradam a matriz óssea, liberando cálcio e fosfato na circulação, o que contribui diretamente para a elevação do cálcio plasmático. Nos rins, o PTH promove a reabsorção tubular de cálcio, impedindo sua perda urinária. Além disso, o PTH induz a ativação da vitamina D por meio da estimulação da enzima 1α -hidroxilase, que converte a 25-hidroxivitamina D3 em calcitriol.

O calcitriol intensifica a absorção intestinal de cálcio proveniente da dieta, contribui para a reabsorção renal de cálcio, estimula a reabsorção óssea por meio do aumento do número e da atividade de osteoclastos, reforçando a liberação de cálcio para a corrente sanguínea. À medida que os níveis de cálcio ionizado aumentam, ocorre uma retroalimentação negativa que inibe a secreção de PTH, reduz a conversão renal de vitamina D em sua forma ativa e estimula a liberação de calcitonina pelas células parafoliculares da glândula tireoide.

A calcitonina atua como um regulador que se opõe aos efeitos do PTH, e é secretada em resposta ao aumento do cálcio plasmático. Ela atua inibindo a atividade dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea e contribuindo para a diminuição do cálcio circulante. Também favorece a excreção renal de cálcio.

O equilíbrio entre esses três hormônios garante a manutenção da concentração de cálcio dentro dos limites, mesmo diante de variações na ingestão dietética, nas perdas urinárias e nas demandas metabólicas do organismo. O sistema ósseo desempenha papel central nesse processo por funcionar como um grande reservatório de cálcio, cuja liberação ou captação é modulada por estímulos hormonais. Qualquer alteração na ingestão ou na absorção intestinal de cálcio, como ocorre na deficiência de vitamina D, compromete essa homeostase, levando à ativação compensatória do eixo PTH-calcitriol. Nessas condições, ocorre mobilização de cálcio do esqueleto para preservar os níveis extracelulares, o que, se prolongado, pode resultar em perda de massa óssea e alterações na mineralização do osso.

Bibliografia consultada e recomendada

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

BARRETT, K.E.; BARMAN, S.M.; BOITANO, S.; BROOKS, H.L. **Fisiologia Médica de Ganong**. 24. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

CONSTANZO, Linda **Fisiologia**. 6. edição. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. il.

CURI, Rui. **Fisiologia básica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

HALL, John E (Org.). **Guyton & Hall Tratado de fisiologia médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

WIDMAIER, Eric P.; RAFF, Hershel; STRANG, Kevin T. **Fisiologia humana: os mecanismos das funções corporais**. 16. ed. Rio de Janeiro: GEN, 2024.