

# INTRODUÇÃO

Controla diferentes funções metabólicas do organismo, como o controle da velocidade das reações químicas nas células ou o transporte de substâncias através das membranas celulares ou outros aspectos do metabolismo celular, como o crescimento e secreção.

## NATUREZA DO HORMÔNIO

O hormônio é uma substância química que é secretada para os líquidos corporais por uma célula ou um grupo de células que exerce efeito de controle fisiológico sobre outras células do organismo.

Alguns são *hormônio locais*, enquanto outros são *hormônios gerais*. Dentre os exemplos de hormônios locais destacam-se a **acetilcolina**, liberada nas terminações nervosas parassimpáticas e esqueléticas; a **secretina**, que é liberada pela parede duodenal e transportada pelo sangue até o pâncreas, onde provoca a secreção pancreática aquosa; a **colecistocinina**, liberada pelo intestino delgado e transportada até a vesícula biliar, onde provoca sua contração, e até o pâncreas, onde induz a secreção de enzimas; e muitos outros. Estes hormônios exercem efeitos locais específicos, daí sua denominação de hormônios locais.

A maioria dos hormônios gerais é secretada por glândulas endócrinas específicas. A **epinefrina** e a **norepinefrina**, ambas secretadas pela medula supra-renal em resposta a estimulação simpática. Esses hormônios são transportados pelo sangue para todas as partes do organismo e induzem muitas reações diferentes, a contração de vasos sanguíneos e a elevação da pressão arterial.

Alguns hormônios gerais afetam todas ou quase todas as células do organismo; como exemplo, podemos citar **o hormônio do crescimento do lobo anterior da hipófise**, que induz o crescimento de todas ou quase todas as partes do organismo, e hormônio tireóideo da glândula tireóide, que aumenta a velocidade das maioria das reações químicas em quase todas as células do corpo.

Outros hormônios só afetam tecidos específicos, denominados **tecidos-alvo** por serem os únicos a possuir os **receptores específicos** que irão fixar os respectivos hormônios, a fim de iniciar suas ações. Assim por exemplo, a **adrenocorticotropina** do lobo anterior da hipófise estimula especificamente o córtex supra renal, ocasionando a secreção dos hormônios córtico-supra-renais, enquanto os hormônios ovarianos exercem efeitos específicos sobre os órgãos sexuais femininos, bem como sobre as características sexuais secundárias da mulher.

## HORMÔNIOS DO LOBO ANTERIOR DA HIPÓFISE

1. 1. **Hormônio de crescimento:** promove o crescimento de quase todas as células e tecidos do organismo.

2. 2. **Corticotropina:** provoca a secreção de hormônios córtico supra-renais . pelo córtex supra-renal.

3. **Hormônio tireo-estimulante:** induz a produção de tiroxina e de triiodotironina pela glândula tireóide.

4. **Hormônio folículo-estimulante:** determina o crescimento de folículos nos ovários antes da ovulação, promove a formação de esperma nos testículos.

5. **Hormônio luteinizante:** realiza importante papel na ovulação; além disso, induz a secreção de hormônios sexuais femininos pelos ovários e de testosterona pelos testículos.

6. **Prolactina:** promove o desenvolvimento das mamas e a secreção da pele.

## HORMÔNIO DO LADO POSTERIOR DA HIPÓFISE

1. **Hormônio antidiurético (também denominado vasopressina):** causa a retenção de água pelos rins, com conseqüente aumento no teor de água no organismo; além disso, quando presente em altas concentrações, provoca constrição dos vasos sanguíneos em todo o corpo e eleva a pressão arterial.

2. **Ocitocina:** provoca a contração do útero durante o parto, talvez ajudando expelir o recém-nascido, contraem também as células mioepiteliais nas mamas, expulsando o leite, quando o lactente suga.

## HORMÔNIO DO CÓRTEX SUPRA-RENAL

1. **Cortisol:** exerce múltiplas funções metabólicas no controle de metabolismo das proteínas, carboidratos e gorduras.

2. **Aldosterona:** reduz a excreção de sódio pelos rins e aumenta a excreção de potássio, aumentando assim, o sódio corporal, enquanto diminuí a quantidade de potássio.

## HORMÔNIO DA GLÂNDULA TIREÓIDE

1. e 2. **Tiroxina e triiodotironina:** aumenta a velocidade das reações químicas em quase todas as células do organismo, elevando conseqüentemente, o nível geral do metabolismo corporal.

3. **Calcitonina:** promove a deposição de cálcio nos ossos, diminuindo assim, a concentração de cálcio no líquido extracelular.

## HORMÔNIOS DAS ILHOTAS DE LANGERHANS DO PÂNCREAS

1. **Insulina:** promove a entrada de glicose na maioria das células do corpo, controlando, o metabolismo da maioria dos carboidratos.

2. **Glucagon:** aumenta a liberação hepática de glicose nos líquidos corporais circulantes.

## HORMÔNIO DOS OVÁRIOS

1. **Estrogênio:** estimulam o desenvolvimento dos órgãos genitais femininos, das mamas e das características sexuais secundárias.

2. **Progesterona:** Prepara o revestimento do útero para a implantação de um ovo fertilizado e prepara as glândulas mamárias para a secreção de leite.

## HORMÔNIOS DOS TESTÍCULOS

1. **Testosterona:** estimula o crescimento dos órgãos sexuais masculinos; além disso, promove o desenvolvimento das características sexuais secundárias do homem.

## HORMÔNIO DA GLÂNDULA PARATIREÓIDE

1. **Paratormônio:** controla a concentração de íons cálcio no líquido extracelular ao controlar (a) a absorção intestinal de cálcio, (b) a excreção de cálcio pelos ríns, e (c) a liberação de cálcio no osso.

## HORMÔNIO DA PLACENTA

1. **Gonadotropina coriônica humana:** promove o crescimento do corpo lúteo e a secreção de estrogênio e de progesterona pelo corpo lúteo.

2. **Estrogênios:** promovem o crescimento dos órgãos sexuais da mãe e de alguns tecidos do feto.

3. **Progesterona:** promove o desenvolvimento especial do endométrio uterino antes da implantação do óvulo fertilizado; provavelmente , promove o desenvolvimento de alguns dos tecidos e órgãos fetais ; e ajuda a promover o desenvolvimento do aparelho secretor das mamas da mãe.

4. **Somatomamotropina humana:** promove, provavelmente , o crescimento de alguns tecidos fetais e ajuda no desenvolvimento das mamas da mãe.

Com base nesta introdução ao sistema endócrino, torna-se evidente na maioria das funções metabólicas do organismo é controlada, de um modo ou de outro, pelas glândulas endócrinas.

## QUÍMICA DOS HORMÔNIOS

Do ponto de vista químico, os hormônios pertencem a três tipos básicos:

1. **Hormônio esteróides:** Todos estes hormônios possuem estrutura química semelhante à do colesterol e, na maioria dos casos, derivam do próprio colesterol. Existem diferentes hormônios esteróides secretados (a) pelo córtex supra-renal (*cortisol e aldosterona*), (b) pelos ovários (*estrogênio e progesterona*), (c) pelos testículos (*testosterona*), e (d) pela placenta (*estrogênio e progesterona*).

2. **Derivados de aminoácido tirocina:** Dois grupos de hormônios derivam do aminoácido *tirosina*. Os dois hormônios tireóideos, a *tiroxina* e a *triiodotironina*, são formas iodetadas de derivados da *tiroxina*. E os dois hormônios da medula supra-renal, a *epinefrina* e *norepinefrina*, são *catecolaminas*, também derivadas das *tirosina*.

3. **Proteínas ou peptídeos:** Todos os demais hormônios endócrinos importantes são proteínas, peptídeos ou derivados imediatos deles. Os hormônios do lobo anterior da hipófise são proteínas ou grandes polipeptídeos; os hormônios do lobo posterior hipófise, o hormônio antidiurético e a ocitocina, são peptídeos, contendo cada um, apenas oito aminoácidos. Por fim, a insulina, o glucagon e o paratormônio são grandes polipeptídeos.

## ARMAZENAMENTO E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS

A proteína sintetizada pelo retículo endoplasmático quase nunca representa o hormônio final. Na verdade, é maior que o hormônio ativo e recebe o nome de **pré-pro-hormônio**. Na seqüência, essa grande proteína é clivada, geralmente quando se encontra ainda no retículo endoplasmático, resultando na formação de uma proteína menor, denominada **pró-hormônio**. Este, por sua vez, é transportado pelas vesículas do retículo endoplasmático para o aparelho de Golgi, onde ocorre a clivagem de outro fragmento da proteína, com a conseqüente formação do hormônio protéico ativo final. Em geral, o aparelho de Golgi também compacta as moléculas de hormônio em pequenas vesículas envoltas por membranas, denominadas **vesículas secretoras** ou **glânulos secretores**. A seguir, estes grânulos permanecem armazenados no compartimento citoplasmático da célula endócrina até que um sinal específico, como um sinal nervoso, outro sinal hormonal ou algum sinal químico ou físico local, ocorra provocando sua secreção.

Os dois grupos derivados da tirosina, isto é os hormônios tireóideos e os hormônios da medula supra-renal, são formados pelas ações de enzimas no compartimento citoplasmático das células glandulares. No caso dos hormônios da medula supra-renal, **norepinefrina** e **epinefrina**, eles são posteriormente absorvidos em vesículas pré formadas e armazenados até o momento de sua secreção. Por outro lado, os hormônios metabólicos da tireóide, **tiroxina** e **triiodotironina**, são formados como partes integrantes de uma grande molécula protéica, denominada **tireoglobulina**. Essa molécula, é então, armazenada em grandes folículos no interior da glândula tireóide. Quando os hormônios tireóideos estão para serem secretados, sistemas enzimáticos específicos, existente no interior das células glandulares da tireóide, clivam a molécula de **tireoglobulina**, permitindo, assim, a liberação dos hormônios tireóideos para o sangue.

## INICIO DA SECREÇÃO HORMONAL APÓS O ESTÍMULO - DURAÇÃO DA AÇÃO DE DIFERENTES HORMÔNIOS

Após alguns hormônios serem secretados em poucos segundos após a estimulação da glândula e podem exercer sua função total dentro de poucos segundos a vários minutos; após ações de outros hormônios podem necessitar de meses para exercer todo seu efeito.

Cada um dos diferentes hormônios possui seu próprio início e duração de ação característicos - cada um adaptado para desempenhar sua função específica de controle.

## Concentração de hormônios no sangue circulante e velocidade de secreção hormonal.

As quantidades de hormônios necessárias para controlar a maioria das funções metabólicas e endócrinas são incrivelmente pequenas. Suas concentrações no sangue variam desde quantidade muito pequenas, da ordem de 1 pg ( que corresponde a um milionésimo de milionésimo de 1g) por milímetro de sangue até, no máximo, alguns microgramas ( um milionésimo de 1g ) por milímetro de sangue. De modo semelhante, a velocidade de secreção dos vários hormônios também é extremamente pequena, sendo em geral medida em microgramas ou miligramas por dia.

O fator importante a ser controlado não costuma a ser a velocidade de secreção do hormônio, mas o grau de atividade do órgão-alvo. Por conseguinte, somente quando a atividade do órgão-alvo aumenta até um nível apropriado é que um feedback sobre a glândula torna-se potente o suficiente para reduzir a secreção de hormônio. Nos casos em que o órgão alvo não responde adequadamente ao hormônio, a glândula endócrina quase sempre irá secretar quantidades cada vez maiores de seu hormônio até que, eventualmente, o órgão-alvo alcance o nível apropriado de atividade, porém à custa de secreção excessiva do hormônio regulador.

## RECEPTORES PARA HORMÔNIOS E SUA ATIVAÇÃO

Os hormônios endócrinos quase nunca atuam diretamente sobre os mecanismo intracelulares, controlando as diferentes reações químicas das células; na verdade, eles quase sempre combinam primeiro a *receptores hormonais*, existentes nas superfícies das células ou no seu interior.

Todos ou quase todos os receptores para hormônios consistem em proteínas muito grandes. Cada célula possui, em geral, cerca de 2.000 a 100.000 receptores.

Além disso cada receptor costuma ser extremamente específico para um só hormônio.

Para os diferentes tipos de hormônios, as localizações dos receptores são:

1. Na membrana celular ou em sua superfície: Os receptores da membrana são, em sua maior parte, específicos para ***hormônios protéicos, peptídeos e catecolaminas (epinefrina e norepinefrina )***.

2. No citoplasma: Os receptores para os diversos hormônios esteróides são encontrados quase exclusivamente no citoplasma.

3. No núcleo: Os receptores para hormônios metabólicos tireóides (tiroxina e triiodotironina ) são encontradas no núcleo, e acredita-se que estejam em associação direta com um ou mais cromossomas.

Em geral, o número de receptores numa célula-alvo não o pertence constante dia após dia, ou até mesmo, minuto após minuto, uma vez que as próprias proteínas receptoras são geralmente destruídas e substituídas por novas, pelo mecanismo de síntese protéica da célula.

## **MECANISMO DOS SEGUNDOS MENSAGEIROS PARA A MEDIAÇÃO DAS FUNÇÕES HORMONAIS INTRACELULARES**

Um dos principais meios pelos quais os hormônios exercem ações intracelulares consiste em induzir a formação do " **segundo mensageiro** " **AMPC** na face interior da membrana celular. Por sua vez, o **AMPC** provoca todos ou quase todos os efeitos intracelulares do hormônio. O único efeito direto exercido pelo hormônio sobre a célula consiste em ativar um tipo específico de receptor de membrana. O segundo mensageiro faz o resto.

O AMPC não é o único sistema de segundo mensageiro utilizado pelos diferentes hormônios. Existem dois outros desse segundo mensageiro especialmente importantes: (a) íons cálcio e a calmodulina associada e (b) produtos de degradação dos fosfolípidios da membrana.

Após a ligação do receptor de membrana, a porção do receptor que faz protusão na face interior da membrana celular é ativada e transforma-se na enzima protéica **ADENIL CICLASE**. Por sua vez esta enzima produz a conversão imediata da grande parte do ATP citoplasmático em AMPC.

Uma vez formado o AMPC no interior da célula , ele ativa outras enzimas. Com este efeito geralmente ativa uma cascata de enzimas. Desta maneira, até mesmo a menor quantidade de hormônio atuando sobre a superfície celular é capaz de iniciar uma força ativadora em cascata muito poderosa em toda a célula.

Papel dos íons cálcio e da " calmodulina " como sistema de segundo mensageiro

Ao penetrarem na célula, os íons cálcio ligam-se a uma proteína denominada "**CALMODULINA**". Essa proteína possui 4 sítios distintos para ligação de cálcio, ocorre alteração conformacional da estrutura molecular que ativa a calmodulina, efeitos semelhantes ao AMPC.

Por exemplo, ela ativa um grupo de enzimas diferentes das enzimas ativadas pelo AMPC, provocando, assim, a ocorrência de outro conjunto de reações metabólicas intracelulares. Uma das funções específicas da calmodulina consiste em ativar a miosina quinase, que atua, diretamente sobre a miosina do músculo liso, causando a contração da musculatura lisa.

Isso representa quase a mesma quantidade de íons cálcio necessária na musculatura esquelética para ativar a troponina C, que por sua vez, promove a contração do músculo esquelético. É interessante observar que a troponina C é muito semelhante à calmodulina tanto na sua função quanto na sua estrutura protéica.

### **Ação dos hormônios esteróides sobre os genes envolvidos na síntese de proteínas.**

Um segundo mecanismo importante para ação dos hormônios . especificamente os hormônios esteróides secretados pelo córtex supra-renal, pelos ovários e testículos . consiste na indução da síntese de proteína na células-alvo. A seguir, essas proteínas atuam como enzimas, como proteínas de transporte ou como proteínas estruturais que, por sua vez, ativam outras funções celulares.

A seqüência de eventos na função esteróides é a seguinte:

1. 1. O hormônio esteróide penetra no citoplasma célula, onde se liga a proteína receptora específica.
2. 2. A seguir, a combinação proteína receptora/hormônio sofre difusão ou é transportada até o núcleo.
3. 3. A combinação receptor/hormônio liga-se em pontos específicos dos filamentos de ADN nos cromossomas, ativando o processo de transcrição de genes específicos para formar ARN-Mensageiro.
4. 4. O ARN-Mensageiro difunde-se para o citoplasma, onde promove o processo de tradução nos ribossomas, com a conseqüente síntese de novas proteínas.

### **Ação dos hormônios tireóideos no núcleo da célula**

Os hormônios tireóideos produzem , tiroxina e triiodotironina.

Dois aspectos importantes da função dos hormônios tireóideos no núcleo são:

1. 1. Ativa o mecanismo genético para a síntese de muitos tipos diferentes de proteínas intracelulares . provavelmente, uma centena ou mais delas. Muitas são enzimas que promovem aumento da atividade metabólica em praticamente todas as células do organismo.
2. 2. Uma vez ligados aos receptores intracelulares , os hormônios tireóideos podem continuar a exercer suas funções em controle durante dias ou semanas.

Existem dois fatores diferentes podem aumentar ou diminuir a concentração de um hormônio no sangue, um deles é a velocidade de secreção de hormônio. O segundo diz respeito a velocidade de remoção do hormônio no sangue, conhecido como **DEPURAÇÃO METABÓLICA**.

## **O HORMÔNIO HIPOFISÁRIO E SEU CONTROLE PELO HIPOTÁLAMO**

A hipófise também conhecida pela glândula pituitária, é uma pequena glândula com cerca de 1 cm de diâmetro e peso de 0,5 a 1 g. localizada na **CELA TÚRSICA**, na base do cérebro, está ligada ao hipotálamo pelo **PEDÚNCULO HIPOFISÁRIO**.

Do ponto de vista fisiológico, a hipófise pode ser dividida, em duas partes distintas: **O LOBO ANTERIOR DA HIPÓFISE**, também conhecido como **ADENO-HIPÓFISE**. Entre estas duas partes existem uma pequena zona relativamente avascular, denominada parte intermédia, (quase ausente no homem).

A origem do lobo anterior da hipófise a partir do epitélio faríngeo explica a natureza epitelóide de suas células, enquanto a origem do lobo posterior a partir do tecido neural explica a presença de grande número de célula do tipo glial nessa glândula.

O lobo anterior da hipófise secreta seis hormônios muito importantes, além de vários outros de menor importância, enquanto o lobo posterior secreta dois hormônios importantes. Os hormônios da adeno. hipófise desempenham papéis relevantes no controle das funções metabólicas em todo o organismo.

1. 1. O Hormônio do crescimento promove o crescimento do animal ao afetar a síntese das proteínas, bem como a multiplicação e a diferenciação celulares.

2. 2. Corticotropina controla a secreção de alguns hormônios córtico. supra. renais, que por sua vez, afetam o metabolismo da glicose, proteínas e gorduras.

3. 3. O Hormônio tireo-estimulante (tireotropina) controla a velocidade de secreção de tiroxina pela glândula tireóide, e por sua vez, a tiroxina controla a velocidade da maioria das reações químicas em todo o organismo.

4. 4. A prolactina promove o desenvolvimento da glândula mamária e a produção de leite.

5. 5. Dois hormônios gonadotrópicos distintos. O Hormônio folículo-estimulante

6. 6. O hormônio luteinizante, controla o crescimento das gônadas bem como as suas atividades reprodutivas.

Os dois hormônios secretados pela neuro-hipófise desempenham outros papéis:

1. 1. Hormônio antidiurético (também denominado vasopressina) controla a secreção de água na urina, e dessa maneira ajuda a controlar a concentração de água nos líquidos corporais.

2. 2. A ocitocina (A) ajuda a liberar o leite das glândulas da mama para os mamilos durante a sucção e (b) possivelmente, participa do parto ao final da gravidez.

O lobo anterior da hipófise contém muitos tipos diferentes de células secretoras, existe um tipo celular para cada tipo de hormônio principal sintetizado nessa glândula.

É possível diferenciar cinco tipos celulares:

1. 1. **Somatotrofo** . Hormônio de crescimento Humano (hGH)

2. 2. **Corticotropos** . Corticotropina (ACTH)

3. 3. **Tireotropos** . Hormônio tireo-estimulante

4. 4. **Gonadotropos** . Hormônios gonadotrópicos, que incluem Hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH)

5. 5. **Lactotropos** . Prolactina (PRL)

Cerca de 30 a 40% das células de adeno hipófise consiste em somatropos que secretam hormônio do crescimento, enquanto cerca de 20% são representados por



corticotropos que secretam ACTH. Os demais tipos celulares secretam hormônios extremamente potentes que controlam a função da tireóide, as funções sexuais e a secreção de leite pelas mamas.

## CONTROLE DA SECREÇÃO HIPOFISÁRIA PELO HIPOTÁLAMO

Quase todas as secreções da hipófise são controladas por sinais hormonais ou nervosos provenientes do hipotálamo. Quando se remove a hipófise de sua posição normal sob o hipotálamo, transplantando-a para alguma outra parte do corpo, a velocidade de secreção de seus diferentes hormônios (à exceção da prolactina) cai para níveis muito baixos, atingindo a zero nos casos de alguns hormônios.

A secreção do lobo posterior da hipófise é controlada por sinais nervosos que se ignoram no hipotálamo e terminam na neuro-hipófise. Em contraste, a secreção pelo lobo anterior da hipófise é controlada por hormônios denominados **Hormônios (ou fatores) hipotalâmicos de liberação ou inibição** secretados pelo próprio hipotálamo, e posteriormente, transportados até a adeno-hipófise por meio de pequenos vasos sanguíneos, conhecidos como **vasos porta hipotalâmico-hipofisários**. Na adeno-hipófise, esse hormônios de liberação e inibição atuam sobre as células glandulares, controlando sua secreção.

O hipotálamo recebe sinais de quase todas as fontes possíveis do sistema nervoso. Assim, quando o indivíduo é exposto a dor, parte do sinal doloroso é transmitido para o hipotálamo. De forma semelhante, quando uma pessoa tem algum pensamento depressivo ou excitatório forte, parte do sinal é transmitido para o hipotálamo. Os estímulos olfativos, que denotam odores agradáveis ou desagradáveis, transmitem fortes sinais para o hipotálamo, que diretamente ou por meio dos núcleos amigdalóides. Mesmos as concentrações de nutrientes, eletrólitos, água e vários hormônios excitam ou inibem várias porções do hipotálamo. O hipotálamo é um centro coletor de informações relacionado com o bem estar interno do organismo; por sua vez, grande parte desta informação é utilizada no controle de secreções dos numerosos hormônios hipofisários importantes.

## HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

O hormônio de crescimento, ao contrário dos demais hormônios, não atua por meio de uma glândula-alvo, mas exerce seus efeitos sobre todos ou quase todos os tecidos do organismo. Atua também no sentido de aumentar o tamanho das células e o número de mitoses, com formação de número aumentado de células; além disso esta envolvido na diferenciação específica de certos tipos de células, como as células de crescimento ósseo e as células musculares no estágio inicial da maturação.

O hormônio do crescimento aumenta as proteínas corporais, utiliza as reservas de gordura e conserva os carboidratos para suprimento de energias.

Verificou-se que o hormônio de crescimento estimula o fígado (e em menor grau, os outros tecidos) a formar diversas proteínas pequenas; denominadas **somatomedinas**, que por sua vez, possuem o efeito muito poderoso de aumentar todos os aspectos de crescimento ósseo.

A **Somatomedina-C** também possui efeitos semelhantes aos da insulina, promovendo o transporte da glicose através das membranas. Por conseguinte, também recebeu a denominação de fator de crescimento **insulino-mimétrico ou IGF-G**.

## Regulação da secreção de hormônio do crescimento

Depois da adolescência, a secreção de hormônio diminui apenas lentamente com a idade, caindo por fim, para cerca 25% do nível da adolescência nas idades muito avançadas. **Sua concentração aumenta durante as primeira 2 horas de sono profundo e exercícios intensos.**

Em condições muito graves de desnutrição protéica, o suprimento adequado de calorias não é, por si só, suficiente para corrigir a produção excessiva de hormônio de crescimento, mas aumentando os níveis de carboidratos acima do normal da dieta, pode-se manter o nível do hormônio do crescimento.

De forma semelhante, todos os sinais hipotalâmicos relacionados a emoção, estresse e traumatismo também pode afetar o controle hipotalâmico de hormônio de crescimento. De fato as experiências definitivas demonstram que as catecolaminas, a dopamina e a serotonina, liberadas por diferentes sistemas neurais do hipotálamo, aumenta a velocidade de secreção do hormônio de crescimento.

A maior parte de controle do hormônio de crescimento é mediada provavelmente mais pelo hormônio de liberação do hormônio de crescimento do que pelo hormônio inibidor, a somatostatina. É importante assimilar que a somatostatina é secretada pelas células delta das ilhotas de Langerhans do pâncreas e que esta pode inibir a secreção de insulina e de glucagon pelas células beta e alfa das ilhotas de Langerhans, da mesma maneira que tem a capacidade de inibir a secreção Adeno-hipofisária de hormônio de crescimento.

Em resumo, nosso conhecimento atuais a respeito da regulação da secreção de hormônio do crescimento não são suficientes para montar um quadro completo. Contudo, devido a seu incontestável efeito prolongado sobre a síntese de proteínas e o crescimento dos tecidos, fica-se inclinado a propor que o principal fator de controle a longo prazo da secreção do hormônio do crescimento seja o estado nutricional dos próprios tecidos, em particular seu nível de nutrição protéica. Isto é, a deficiência nutricional ou a necessidade excessiva de proteínas celulares pelos tecidos. por exemplo, após um período de exercício intenso quando o estado nutricional dos músculos fica comprometido. aumentaria de alguma forma a velocidade de secreção de hormônio de crescimento. Por sua vez, o hormônio de crescimento promoveria a síntese de novas proteínas já presente nas células.

## O LOBO POSTERIOR DA HIPÓFISE E SUA RELAÇÃO COM O HIPOTÁLAMO

O lobo posterior da hipófise, também denominado **neuro-hipófise**, é formado basicamente por células do tipo glial, denominadas **pituícitos**. Os pituícitos não secretam hormônio na verdade, atuam simplesmente como estrutura de sustentação para grande número de fibras nervosas terminais e terminações nervosas de feixes nervosos que se originam nos **núcleos supra-ópticos** e **paraventriculares** do hipotálamo.

Secretam dois hormônios o lobo posterior da hipófise:

1. 1. Hormônio antidiurético (ADH), também denominado como vasopressina
2. 2. Ocitocina

Os hormônios são inicialmente sintetizados nos corpos celulares dos núcleos supra-óticos e paraventriculares e, a seguir, transportados até as terminações nervosas na neuro-hipófise, em combinação com proteínas transportadoras, denominadas "**neurofisinas**", exigindo vários dias para chegar a glândula.

O ADN é formado principalmente nos núcleos supra-óticos, enquanto a ocitocina é sintetizada primariamente nos núcleos paraventriculares.

É importante assinalar que esses dois hormônios são quase idênticos, exceto que, na vasopressina, a fenilalanina e a arginina substituem a isoleucina da molécula de ocitocina. A semelhança das moléculas explica sua similaridade parcial.

## **Funções fisiológicas do hormônio antidiurético**

### **( vasopressina )**

Na ausência de ADH, os túbulos e dutos coletores são quase totalmente impermeáveis à água, impedindo reabsorção significativa de água, e portanto permitindo perda extrema de água na urina. Por outro lado, em presença de ADH, a permeabilidade dos dutos e túbulos coletores à água aumenta muito e possibilita a absorção da maior parte de água à medida que o líquido tubular passa por esses dutos, conservando, assim, água no organismo.

O mecanismo preciso pelo qual o ADH atua sobre os dutos no sentido de aumentar-lhes a permeabilidade é apenas parcialmente conhecido. O hormônio provoca alterações estruturais especiais nas membranas apicais da células epiteliais tubulares.

Essas alterações resultam no estabelecimento temporário de numerosos poros novos que permitem a livre difusão de água entre os líquidos tubular e peritubular. A seguir, a água é absorvida dos túbulos e dutos coletores por osmose.

## **Regulação da produção de ADH**

Quando se injeta uma solução eletrolítica concentrada na artéria que supre o hipotálamo, os neurônios de ADH nos núcleos supra-óticos e paraventriculares imediatamente transmitem impulsos até o lobo posterior da hipófise, com liberação de grande quantidade de ADH no sangue circulante.

## **Efeitos vasoconstritores e pressores do ADH e aumento da secreção de ADH causado pelo baixo volume sanguíneo**

Além do efeito das diminutas concentrações de ADH, no aumento da concentração de água pelos rins, o hormônio, quando presente em concentração mais elevadas, exerce efeito muito poderoso sobre a constrição das arteríolas no organismo e, por conseguinte sobre a elevação da pressão arterial. Por essa razão, o ADH também é conhecido como **vasopressina**.

Um dos estímulos para a secreção muito intensa de ADH (vasopressina) é a redução do volume sanguíneo. Esse estímulo torna-se especialmente forte quando o volume sanguíneo diminui por 15 a 20%, de modo que a velocidade de secreção do hormônio aumenta algumas vezes por até 20 a 50 vezes o normal.

O mecanismo envolvido é: Os átrios, em particular o átrio direito, possuem receptores de estiramento que são excitados pelo enchimento excessivo. Quando excitados, esses receptores enviam sinais até o cérebro para inibir a secreção de ADH. Por outro lado, quando não excitados devido a enchimento insuficiente, enviam sinais opostos, a fim de aumentar acentuadamente a secreção de ADH. Além dos receptores de estiramento atriais, a distensão diminuída dos barorreceptores das regiões carótida, aórtica e pulmonar também participa do aumento da secreção de ADH.

## HORMÔNIO OCITÓCICO

Uma substância ocitócica é a que causa a contração do útero grávido. O hormônio ocitocina, como sugere o seu nome, estimula poderosamente o útero grávido, sobretudo ao final da gestação. Muitos obstetras acreditam que esse hormônio seja, pelo menos em parte, responsável pelo nascimento do bebê. Essa suposição apóia-se nos seguintes fatos:

1. No animal hipofisectomizado, a duração do trabalho de parto é prolongada, indicando um possível efeito da ocitocina durante o parto.
2. A quantidade de ocitocina no plasma aumenta durante o trabalho de parto, sobretudo durante o último estágio.
3. A estimulação do colo na fêmea grávida induz sinais nervosos que passam para o hipotálamo e causam secreção aumentada da ocitocina.

A ocitocina desempenha um papel especialmente importante no processo de lactação, cujo efeito é muito mais certo do que seu possível papel no parto. Na lactação, a ocitocina induz a passagem do leite dos alvéolos para os dutos, de modo que o bebê possa alimentar-se por sucção.

O estímulo da sucção do mamilo produz sinais que são transmitidos ao cérebro pelos nervos sensitivos. Por fim, esses sinais chegam aos neurônios de ocitocina nos núcleos paraventriculares e supra-ópticos do hipotálamo, ocasionando a liberação da ocitocina. A seguir o hormônio é transportado pelo sangue até as mamas, onde causam a contração das **células miopiteliais**, que se situam por fora dos alvéolos e que formam uma rede, circundando-os. Em menos de 1 minuto após o início da sucção, o leite começa a fluir. Este mecanismo é conhecido **como descida do leite ou ejeção do leite**.

**PATOLOGIA - Gigantismo:** As células acidófilas da adeno-hipófise, que produzem hormônios do crescimento, tornam-se excessivamente ativas, podendo ocorrer inclusive, o desenvolvimento de tumores acidófilos na glândula. Em conseqüência ocorre produção de grandes quantidades de hormônio do crescimento. Todos os tecidos do corpo crescem rapidamente, inclusive os ossos, e se o distúrbio ocorrer antes da adolescência, isto é, antes da fusão das epífise com as diáfese dos ossos longos, o indivíduo cresce em altura, transformando-se num gigante.

No geral o gigante apresenta hiperglicemia, e as células beta da ilhotas de Langerhans do pâncreas tendem a degenerar, em parte devido sua hiperatividade, decorrente da hiperglicemia, em parte, devido a um efeito direto de estimulação excessiva do hormônio do crescimento sobre as células das ilhotas.

# OS HORMÔNIOS METABÓLICOS DA TIREÓIDE

A glândula tireóide, que se localiza imediatamente abaixo da laringe, em ambos os lados da traquéia e na sua parte anterior, secreta dois hormônios importantes, a **tiroxina** e a **triiodotironina**, comumente denominados T4 e T3, que exercem profundos efeitos aumentando o metabolismo do organismo. A tireóide também secreta **calcitonina**, um importante hormônio relacionado ao metabolismo do cálcio.

A secreção da tireóide é controlada primariamente pelo **hormônio tireoestimulante (TSH)**, secretado pelo lobo anterior da hipófise.

## FORMAÇÃO E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREÓIDEOS

Cerca de 90% do hormônio secretado pela glândula tireóide consiste em **tiroxina**, e 10% em **triiodotironina**. A maior parte da tiroxina é eventualmente convertida em triiodotironina nos tecidos. A triiodotironina é cerca de 4 vezes mais potente que a tiroxina, mas ocorre em quantidades bem menores na circulação sanguínea e persiste por período de tempo menor que a tiroxina.

### Anatomia fisiológica da glândula tireóide

A glândula tireóide é constituída por numerosos **folículos** fechados, repletos de uma substância secretora denominada colóide, e revestida por **células epitelióides cubóides**, que secretam seus produtos no interior dos folículos. O principal componente do colóide é uma grande glicoproteína, a **tireoglobulina**, que contém os hormônios tireóides em sua molécula. Após a secreção ter alcançado o interior do folículo, ela deve ser reabsorvida, através do epitélio folicular, para o sangue poder atuar no organismo. A tireóide possui um fluxo sanguíneo que corresponde a cerca de cinco vezes o peso da glândula por minuto.

### Necessidade de iodo para a formação de tiroxina

Para a síntese de quantidades normais de tiroxina, são necessários cerca de 50 mg de iodo na dieta por ano, na forma de iodetos.

Os iodetos ingeridos por via oral são absorvidos pelo tubo gastrintestinal e passam para o sangue de modo aproximadamente igual ao dos cloretos. A maior parte é rapidamente excretada pelos rins, enquanto cerca de um quinto é seletivamente removido da circulação pelas células da tireóide e utilizado na síntese dos hormônios tireóides.

As células tireóides são típicas células glandulares secretoras de proteínas. O retículo endoplasmático e o aparelho de golgi sintetizam e secretam nos folículos uma grande molécula de glicoproteína, denominada **reoglobulina**.

Cada molécula de tireoglobulina contém resíduos de tiroxina, que constituem os principais substratos que se combinam com o iodo para formar os hormônios tireóides. Esses hormônios são formado no interior da molécula de tireoglobulina.

Além de secretar a tireoglobulina, as células glandulares também processam o iodo e fornecem as enzimas e outras substâncias necessárias para a síntese dos hormônios tireóides.

## **Duração de ação dos hormônios tireóideos**

Após a injeção de grande quantidade de tiroxina no ser humano, praticamente não se verifica qualquer efeito sobre o metabolismo durante 2 ou 3 dias, indicando assim, a existência de um período longo antes de aparecer a atividade hormonal. Uma vez iniciada essa atividade, ela aumenta de modo progressivo e atinge seu valor máximo em 10 a 12 dias, e diminui, com cerca de meia vida aos 15 dias, parte das atividades persiste por 6 semanas a 2 meses.

As ações da triiodotironina são cerca de 4 vezes mais rápidas que as de tiroxina, com período latente de apenas de 6 a 12 horas e atividade celular máxima dentro de 2 a 3 dias.

Os hormônios tireóideos aumentam as atividades metabólicas de todos ( ou quase todos ) os tecidos do organismo.

O metabolismo basal pode aumentar por até 60 a 100% acima do normal, quando são secretadas grandes quantidades desses hormônios. A velocidade de utilização dos alimentos para a obtenção de energia fica acentuadamente acelerada. Apesar de a velocidade da síntese protéica ficar aumentada, a velocidade de seu catabolismo também é aumentada. A velocidade de crescimento dos indivíduos jovens exhibe aceleração acentuada. Os processos mentais são estimulados, e a atividade de muitas das glândulas endócrinas aumenta.

## **Efeito dos hormônios tireóideos sobre as mitocôndreas**

Principais funções da tiroxina pode consistir principalmente em aumento do número e da atividade das mitocôndrias, que aumentam, por sua vez, a velocidade de formação de **trifosfato de adenosina (ATP)** para energizar a função celular.

## **Efeito do hormônio tireóideo sobre o aumento do transporte ativo dos íons através das membranas celulares.**

Há enzimas que aumentam em resposta ao hormônio tireóideo. Por sua vez, essa enzima acelera a velocidade de transporte do sódio e do potássio através da membrana celular de alguns tecidos. Como esse processo utiliza energia e também aumenta a quantidade de calor produzida no organismo, foi também sugerido que esse poderia ser um dos mecanismos pelos quais o hormônio tireóideo aumenta o metabolismo do corpo. Com efeito, o hormônio tireóideo também atua sobre as membranas celulares na maioria das células, tornando-as permeáveis aos íons sódio, com a conseqüente ativação da bomba de sódio e aumento adicional da produção de calor.

O hormônio tireóideo exerce efeitos gerais específicos sobre o crescimento.

Um importante efeito do hormônio tireóideo é a promoção do crescimento e o desenvolvimento do cérebro durante a vida fetal e durante os primeiros anos de vida pós-natal.

## **EFEITOS DO HORMÔNIO TIREÓIDEO SOBRE OS MECANISMOS ESPECÍFICOS DO ORGANISMO**

**Efeito sobre o metabolismo dos carboidratos.** O hormônio tireóide estimula quase todos aspectos do mecanismo dos carboidratos, incluindo a rápida captação de glicose pelas células, aumento da glicose e da gliconeogênese, maior velocidade de absorção pelo tubo gastrointestinal e, inclusive, aumentando a secreção de insulina, com os conseqüentes efeitos secundários sobre o metabolismo dos carboidratos. Todos esses efeitos resultam provavelmente do aumento global das enzimas ocasionado pelo hormônio tireóideo.

**Efeito sobre o metabolismo das gorduras.** Praticamente todos os aspectos do metabolismo das gorduras também são intensificados sobre influência do hormônio tireóideo. Como as gorduras constituem a principal fonte de suprimento de energia a longo prazo, as reservas de gordura do organismo sofrem maioria grau de depressão do que a maioria dos outros elementos teciduais. Os lipídios, em particular, são mobilizados do tecido adiposo, aumentando a concentração de ácido graxos livres no plasma; o hormônio tireóideo também acelera acentuadamente a oxidação de ácidos graxos livres pelas células.

**Efeito sobre as gorduras plasmáticas e hepáticas.** O aumento do hormônio tireóideo diminui a quantidade de colesterol, de fosfolipídios e de triglicerídios no plasma, embora aumente os ácidos graxos livres. Por outro lado, a secreção diminuída de hormônio tireóideo eleva muito a concentração de colesterol, fosfolipídios e triglicerídios e quase sempre provoca deposição excessiva de gordura no fígado. No hipotireoidismo prolongado, o aumento acentuado do colesterol plasmático circulante está quase sempre associado ao desenvolvimento de arteriosclerose grave.

**Efeito sobre o metabolismo das vitaminas.** Como o hormônio tireóideo aumenta as quantidades de numerosas e diferentes enzimas, e como as vitaminas são partes essenciais de algumas enzimas ou co-enzimas, o hormônio tireóideo provoca aumento das necessidades de vitaminas.

**Efeito sobre o metabolismo basal.** Como o hormônio tireóideo aumenta o metabolismo em quase todas as células do organismo, a presença de quantidades excessivas do hormônio pode, em certas ocasiões, aumentar o metabolismo basal por até 60 a 100% acima do normal.

**Efeito sobre o peso corporal.** A produção acentuada de hormônio tireóideo diminui quase sempre o peso corporal, enquanto a forte redução de sua produção aumenta quase sempre o peso corporal. Esses efeitos nem sempre são observados, visto que o hormônio tireóideo aumenta o apetite, o que pode contrabalançar a alteração do metabolismo.

**Efeito sobre o sistema cardiovascular.** O aumento do metabolismo dos tecidos determina a utilização de oxigênio mais rápida do que o normal, além de causar liberação de produtos de degradação do metabolismo dos tecidos em quantidade maior do que a normal. Esses efeitos produzem vasodilatação na maioria dos tecidos, como o conseqüente aumento do fluxo sangüíneo. A velocidade do fluxo sangüíneo na pele aumenta, em virtude de maior necessidade de eliminação de calor.

Em conseqüência do fluxo sangüíneo aumentado, o débito cardíaco também aumenta, atingido por vezes 60% ou mais acima de seu valor normal na presença de hormônio tireóideo em quantidades excessivas, mais caindo para apenas 50% de seu valor normal no hipotireoidismo grave.

**Força dos batimentos cardíacos.** O aumento da atividade enzimática ocasionada pela maior produção de hormônio tireóideo intensifica aparentemente a força do coração quando ocorre secreção de ligeiro excesso de hormônio tireóideo. Esse processo é análogo ao aumento da força dos batimentos cardíacos que ocorre nas febres baixas e durante o exercício. Quando o hormônio tireóideo está muito aumentado, a força do músculo cardíaco fica deprimida, devido ao catabolismo protéico excessivo, alguns pacientes com tireotoxicose grave falecem por descompensação cardíaca secundária à insuficiência do miocárdio e o aumento da carga cardíaca imposto pelo débito aumentado.

**Volume sanguíneo.** O hormônio tireóideo provoca ligeiro aumento de volume sanguíneo. é provavelmente que esse efeito resulte, pelo menos em parte, da vasodilatação que permite o acúmulo de quantidades aumentadas de sangue no sistema circulatório.

**Pressão arterial.** Em geral, não ocorre qualquer modificação da pressão arterial média. Entretanto, devido ao aumento do débito sistólico em cada batimento cardíaco e ao aumento do fluxo sanguíneo pelos tecidos entre os batimentos, a pressão do pulso se eleva, com o aumento da pressão sistólica no hipertireoidismo de 10 a 15 mmhg e redução correspondente na pressão diastólica.

**Efeito sobre a respiração.** O aumento do metabolismo intensifica a utilização de oxigênio e a formação de dióxido de carbono: esses efeitos ativam todos os mecanismos que aumentam a frequência e a profundidade da respiração.

**Efeito sobre o tubo gastrintestinal.** Além de aumentar o apetite e a ingestão de alimentos, o hormônio tireóideo também aumenta a velocidade de secreção dos sulcos digestivos, como a motilidade do tubo gastrintestinal. Com a frequência, verifica-se a presença de diarreia. A falta de hormônio tireóideo causa constipação.

**Efeito sobre o sistema nervos central.** O hormônio tireóideo, aumenta a rapidez da aceleração, mas com frequência, também a dissocia. A falta de hormônio tireóideo diminui essa função. O indivíduo hipertireóideo está sujeito a apresentar nervosismo extremo e tendência psiconeuróticas, como complexo de ansiedade, preocupação extrema ou paranóia.

**Efeito sobre a função dos músculos.** Um ligeiro aumento da secreção do hormônio tireóideo determina vigorosamente reação muscular, todavia, quando a quantidade de hormônio se torna excessiva, ocorre fraqueza muscular devido ao catabolismo excessivo as proteínas. A falta de hormônio tireóideo faz com que a reação dos músculos seja extremamente lenta, com relaxamento lento após a contração.

**Tremor muscular.** Um dos sinais mais característicos do hipertireoidismo é o tremor muscular fino. Não se trata de tremor grosseiro que ocorre na doença de Parkinson ou no calafrio, visto que atinge rápida frequência de 10 a 15 vezes por segundo. O tremor pode ser facilmente observado ao colocar uma folha de papel sobre os dedos estendidos e ao se verificar o grau de vibração de papel. Acredita-se que esse temor seja causado pela maior reatividade das sinapses neuronais nas áreas da medula que controlam o tônus muscular. O tremor constitui um meio importante de se avaliar o grau de efeito do hormônio tireóideo sobre o sistema nervoso central.

**Efeito sobre o sono.** Devido ao efeito exaustivo do hormônio tireóideo sobre a musculatura e o sistema nervoso central, o indivíduo hipertireóideo tem quase sempre a



sensação de fadiga constante; entretanto, devido aos efeitos excitatórios do hormônio tireóideo sobre as sinapses, o sono torna-se difícil. Por outro lado a sonolência extrema é típica de hipotireoidismo.

**Efeito sobre outras glândulas endócrinas.** O aumento da secreção de hormônio tireóideo acelera a velocidade de secreção da maioria das outras glândulas endócrinas, mas também aumenta a necessidade por hormônios dos tecidos.

**Efeito do hormônio tireóideo sobre a função sexual.** Para que a função sexual seja normal, a secreção de hormônio tireóideo também precisa ser aproximadamente normal. Nos homens, a falta de hormônio tireóideo tende a causar perda total da libido; por outro lado, grandes excessos de hormônio quase sempre causam impotência. Nas mulheres, a falta de hormônio tireóideo produz com frequência menorragia e polimenorréia, isto é, sangramento menstruais excessivos e freqüentes. Apesar de estranho, a falta de hormônio tireóideo em outras mulheres podem causar períodos irregulares e, em certas ocasiões, até mesmo amenorréia total. Como o homem a mulher hipertireóidea também está sujeita a redução acentuada da libido. Para tornar o quadro mais confuso ainda, a oligomenorréia, isto é, redução acentuada do sangramento menstrual, é comum na mulher hipertireóidea, resultando ocasionalmente em amenorréia.

A ação do hormônio tireóideo sobre as gônadas não pode ser atribuída a uma função específica, mas provavelmente resulta de combinação de efeitos metabólicos diretos sobre as gônadas e de efeito excitatório e inibidores operando por meios de hormônios adeno-hipofisários que controlam as funções sexuais.

## **REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DO HORMÔNIO TIREÓIDEO**

O hormônio tireo-estimulante (TSH) é um hormônio adeno-hipofisário. O TSH aumenta a secreção de tiroxina e de triiodotironina pela glândula tireóide.

Em resumo, o ***TSH aumenta todas as atividades conhecidas das células glandulares da tireóide.***

Após a administração de TSH, o efeito inicial, mais importante consiste na proteólise da tireoglobulina, que determina a liberação de tiroxina e de triiodotironina no sangue dentro de 30 minutos. Os demais efeitos necessitam de várias horas ou até mesmo de alguns dias ou semanas para seu pleno desenvolvimento

### **Substâncias antitireóideas**

Os medicamentos que suprimem a secreção de tireóide são denominados substâncias antitireóideas mais bem conhecidas são ***o tiocianato, o propitiouracil e iodetos inorgânicos em altas concentrações.*** O mecanismo pela qual cada uma dessas substância bloqueia a secreção tireóidea diferem entre si.

**PATOLOGIA – Hipertireoidismo:** Na maioria dos pacientes, toda glândula tireóide sofre um aumento de tamanho de até duas a três vezes o normal, com acentuada hiperplasia e pregueamento da célula folicular que reveste os folículos, de modo que o número de células aumenta várias vezes mais do que o aumento de tamanho. A velocidade de secreção de cada célula aumenta por várias vezes; estudos de captação com iodo radioativo mostram que algumas dessas glândulas hiperplásicas secretam hormônio tireóide com intensidade de até 5 a 15 vezes o normal.

O distúrbio raramente pode resultar em desenvolvimento de adenoma (tumor) localizado no tecido tireóide, que secreta grandes quantidades de hormônio tireóideo. Um dos efeitos do adenoma, é que, enquanto continua secretando grandes quantidades de hormônio, a função do resto da glândula tireóide fica quase totalmente inibida, visto que o hormônio tireóideo secretado pelo adenoma deprime a produção hipofisária de TSH.

## OS HORMÔNIOS CÓRTICO – SUPRA – RENAIIS

As glândulas supra-renais situam-se nos pólos superiores de ambos os rins e pesam, cada um cerca de 4 g. Cada glândula é constituída por duas partes distintas, a medula supra-renal e o córtex supra-renal. A medula supra-renal que se localiza na parte central e corresponde a 20% da glândula, está funcionalmente relacionada ao sistema nervoso simpático; secreta os hormônios **epinefrina** e **norepinefrina**, em resposta a estimulação simpática.

O córtex supra-renal secreta um grupo totalmente diferente de hormônios, denominados **corticosteróides**. Todos esses hormônios são sintetizados a partir do esteróide colesterol, e todos possuem formas químicas semelhantes.

**Os corticosteróides – mineralocorticóides, glicocorticóides e androgênios.** Os dois tipos de hormônios córtico supra-renais, os mineralocorticóides e os glicocorticóides, são secretados pelo córtex supra-renal. Além desses hormônios ocorre secreção de pequenas quantidade de hormônios sexuais (**androgênicos**), que exercem aproximadamente os mesmos efeitos no organismo que o hormônio sexual masculino **testosterona**. Em condições normais esses hormônios androgênios são de pouca importância: com tudo em certas anormalidades do córtex supra-renal, podem ser secretados em quantidades extremas, podendo resultar em efeitos masculinizante.

Foram isolados mais de 30 esteróides diferentes do córtex supra-renal; entretanto, apenas dois são de grande importância para a função endócrina normal do ser humano: a **aldosterona**, que é o principal **mineralocorticóide**, e o cortisol, que é o principal **glicocorticóide**.

**Química dos hormônios córtico supra-renais.** Todos os hormônios córtico supra-renais são compostos esteróides. São formados principalmente a partir do colesterol absorvido diretamente do sangue circulante por endocitose através da membrana celular. Essa membrana possui receptores específicos para as lipoproteínas de baixa densidade, que contém concentrações muito elevadas de colesterol, de modo que a fixação dessa lipoproteínas às membranas promove o processo endocitose. Verifica-se também a síntese de pequenas quantidades de colesterol nas células corticais a partir da acetilcoenzima A; esse colesterol também pode ser usado para a formação de hormônios córtico supra-renais.

### **Mineralocorticóides:**

**Aldosterona** ( muito potente, responsável por quase 90% da atividade mineralocorticóide).

**Desoxicorticosterona** ( 1/15 da potência do aldosterona; secretada em quantidades muito pequenas ).

**Corticosterona** ( atividade muito pequena ).

**9 x-fluocortisol** ( sintético, ligeiramente mais potente do que a aldosterona).

**Cortisol** ( atividade muito leve, porém secretado em grandes quantidades).

**Cortisona** ( sintética, atividade pequena ).

### **Glicocorticóides:**

**Cortisol** ( muito potente, responsável por cerca de 95% de toda a atividade glicocorticóide ).

**Corticosterona** ( cerca de 4% da atividade glicocorticóide total, porém muito menos potente que o cortisol ).

**Cortisona** ( sintética, quase tão potente quanto o cortisol ).

**Prednisona** (sintética, 4 vezes mais potente do que o cortisol ).

**Metilprednisona** (sintética, 5 vezes mais potente do que o cortisol ).

**Dexametazona** (sintética, 30 vezes mais potente do que o cortisol ).

Com base nesta lista, torna-se evidente que alguns desses hormônios possuem essas atividades glicocorticóides e mineralocorticóide. É especialmente importante frisar que o cortisol possui pequena atividade mineralocorticóide, visto que algumas síndromes de secreção excessiva de cortisol podem causar efeitos mineralocorticóides significativos, juntamente com seus efeitos glicocorticóides muito mais poderosos.

Cerca de 25% da forma conjugada são excretados na bile e, a seguir nas fezes, sendo 75% restantes secretados na urina. As formas conjugadas desses hormônios são inativas.

### **Funções dos mineralocorticóides – aldosterona**

A perda total da secreção córtico supra-renal promove a morte do indivíduo dentro de 3 dias a 2 semanas, a não ser que ele receba terapia extensa com sal ou com mineralocorticóides. Na ausência de mineralocorticóides, a concentração de potássio no líquido extracelular aumenta acentuadamente, enquanto as concentrações de sódio e de cloreto diminuem verificando-se também a redução acentuada do volume do líquido extracelular total e do volume sanguíneo. Em pouco tempo, o indivíduo passa a apresentar débito cardíaco diminuído, que progride para um estado semelhante ao choque, seguido de morte. Toda essa seqüência pode ser evitada pela administração de aldosterona ou de algum outro mineralocorticóide. Os mineralocorticóides são considerados como a porção " protetora da vida " dos hormônios córticos supra-renais: os glicocorticóides, são igualmente necessário, permitindo ao indivíduo resistir aos efeitos destrutivos dos " estresses " físicos e mentais intermitentes da vida.

A aldosterona exerce quase 90% da atividade mineralocorticóide da secreção córtico supra-renal, mas o cortisol, o principal glicocorticóide secretado pelo córtex supra-renal, mas sua secreção é cerca de 80 vezes maior do que a aldestona.

### **Efeitos renais e circulatórios da aldosterona**

A função mais importante da aldosterona consiste em promover o transporte de sódio e de potássio através de algumas regiões das paredes dos túbulos renais e, em menor grau, o transporte de íons hidrogênio.

A aldosterona é responsável pela concentração do sódio no líquido extracelular, enquanto a maior quantidade de potássio é excretado na urina. A presença de altas concentrações de aldosterona no plasma pode diminuir a perda de sódio na urina, ao mesmo tempo, a perda de potássio na urina aumenta por várias vezes. A ausência total de secreção de aldosterona pode causar perda urinária de 20g de sódio por dia, uma quantidade igual a um quinto de todo o sódio corporal .

A perda excessiva de íons potássio do líquido extracelular sob a influência da aldosterona provoca grave redução da concentração plasmática de potássio.

Quando a queda a que da concentração de íons potássio atinge aproximadamente a metade do valor normal, verifica-se quase sempre o desenvolvimento de fraqueza muscular pronunciada. Essa fraqueza decorre das alterações das propriedades elétricas e das membranas das fibras musculares e nervosas impedindo a transmissão dos potenciais de ação.

Por outro lado, quando ocorre deficiência de aldosterona, a concentração de íons potássio do líquido extracelular pode aumentar acima da faixa normal. Quando a elevação atinge a 60 a 100% acima do normal, surge cardiotoxicidade grave, incluindo fraqueza da contração cardíaca e desenvolvimento de arritmias; a presença de concentrações ligeiramente maiores de potássio resulta inevitavelmente em morte cardíaca.

### **Efeito da aldosterona sobre as glândulas sudoríparas, as glândulas salivares e a absorção intestinal**

O efeito sobre as glândulas sudoríparas é importante para conservar o sal corporal em ambientes quentes enquanto o efeito sobre as glândulas salivares é importante para conservar o sal quando ocorre perda de quantidade excessiva de saliva.

A aldosterona também aumenta muito a absorção intestinal de sódio, sobretudo no cólon, evitando, a perda de sódio nas fezes.

A ausência de aldosterona, a absorção de sódio no intestino pode ser muito deficiente, resultando em deficiência de absorção de ânions e de água. O cloreto de sódio e a água não absorvidos resultam em diarreia, com maior perda de sal no organismo.

### **Regulação da secreção da aldosterona**

Existem quatro fatores diferentes que desempenham papéis fundamentais na regulação da aldosterona. De acordo com sua provável ordem de importância, temos:

1. Concentração de íons potássio no líquido extracelular
2. Sistema da renina-angiotensina
3. Concentração de íons sódio no líquido extracelular
4. Hormônio corticotrópico (ACTH)

Dentro dos fatores supracitados, a concentração íons potássio e o sistema de renina-angiotensina são, sem dúvida alguma, os mais potentes para a regulação da secreção de aldosterona.

A aldosterona atua sobre os rins para ajudar a corrigir a concentração anormal de íons potássio no líquido extracelular e a função circulatória anormal.

## **FUNÇÕES DOS GLICOCORTICÓIDES**

### **Efeito do cortisol sobre o metabolismo dos carboidratos**

**Estimulação do gliconeogênese.** O efeito metabólico mais bem conhecido do cortisol e de outros glicocorticóides sobre o metabolismo consiste na sua capacidade de estimular a gliconeogênese ( formação de carboidratos a partir de proteínas e algumas outras substâncias) pelo fígado, aumentando quase sempre a velocidade da gliconeogênese por até 6 a 10 vezes. Esse aumento resulta principalmente de dois efeitos distintos do cortisol.

Em primeiro lugar, todas as enzimas necessárias para combater os aminoácidos em glicose estão aumentadas nas células hepáticas, em consequência dos efeitos dos glicocorticóides sobre a ativação da transição dos ADN nos núcleos dos hepatócitos, da mesma maneira que a aldosterona atua nas células tubulares renais, com formação de ARN-mensageiro responsáveis pela produção em série de enzimas necessárias para a gliconeogênese.

Em segundo lugar, o cortisol causa mobilização de aminoácidos dos tecidos extra-hepáticos, em particular dos músculos. Em consequência, existe maior quantidade disponível de aminoácidos no plasma, que entram no processo de gliconeogênese do fígado, promovendo assim, a formação de glicose.

Um dos efeitos da gliconeogênese aumentada é o aumento pronunciado do armazenamento de glicogênio nas células hepáticas.

### **Efeito do cortisol sobre o metabolismo das proteínas**

Na presença de grandes excessos de cortisol, os músculos podem ficar tão fracos a ponto de o indivíduo ser incapaz de se levantar da posição agachada. Além disso, as funções de imunidade do tecido linfóide podem estar diminuídas, chegando a corresponder apenas pequena fração do normal.

Simultaneamente com a redução das proteínas corporais, as proteínas hepáticas aumentam. Além disso, verifica-se também o aumento das proteínas plasmáticas ( que são produzidas pelo fígado e liberadas no sangue ).

É possível que muitos dos efeitos do cortisol sobre os sistemas metabólicos do organismo sejam, principalmente, o resultado de sua capacidade de mobilizar aminoácidos a partir dos tecidos periféricos, aumentando ao mesmo tempo as enzimas hepáticas necessárias para os efeitos do fígado ao reduzir a formação dos ARN-mensageiro apropriados.

### **Efeito do cortisol sobre o metabolismo das gorduras**

Embora o cortisol possa causar ligeiro grau de mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo, os indivíduos com secreção excessiva de cortisol quase sempre desenvolvem um tipo peculiar de obesidade, com deposição excessiva de gordura no tórax e na cabeça, resultando em tronco semelhante ao do búfalo e em face arredondada de "lua cheia". Os estudos efetuados a este respeito sugeriram que essa obesidade resulte da estimulação excessiva da ingestão de alimentos, de modos que alguns tecidos produzem gordura com velocidade maior que sua mobilização e oxidação.

Alguns dos diferentes tipos de estresse que aumentam a liberação de cortisol:

1. 1. Traumatismo de quase qualquer tipo.
2. 2. Infecção.
3. 3. Calor ou frio intensos.
4. 4. Injeção de norepinefrina e de outras substâncias simpaticomiméticas.
5. 5. Intervenções cirúrgicas.
6. 6. Injeções de substâncias necrozantes sob a pele.
7. 7. Encarceramento do animal do modo que ele não possa se mover.
8. 8. Quase todos os tipos de doença debilitante.

Uma ampla variedade de estímulos não específicos é capaz de ocasionar aumentos pronunciados da secreção do cortisol pelo córtex supra-renal.

Apesar de sabermos que a secreção do cortisol quase sempre aumentada acentuadamente em situações de estresse, ainda não sabemos ao certo porque esse efeito é benéfico para o animal. Uma suposição, provavelmente tão aceitável quanto qualquer outra, é de que os glicocorticóides promovem a rápida mobilização de aminoácidos e gorduras de suas reservas celulares, tornando-os disponíveis para o fornecimento de energia e para a síntese de outros compostos, incluindo glicose, necessário para os diferentes tecidos do organismo. Foi demonstrado, que em alguns casos, que os tecidos lesados que sofrem depleção grave porém momentânea de proteínas podem utilizar os aminoácidos disponíveis para a síntese de novas proteínas essenciais à vida da célula. Além disso, é possível que os aminoácidos sejam utilizados para a síntese de substâncias essenciais, como purinas, pirimidinas e fosfocreatina, que são necessárias para a manutenção da vida celular e a reprodução de novas células.

### **Efeitos antiinflamatórios do cortisol**

Quando os tecidos sofrem lesão por traumatismo, infecção bacteriana ou qualquer outra causa, eles quase sempre ficam inflamados. Em algumas condições, a inflamação é mais prejudicial do que o próprio traumatismo ou a própria doença. A administração de grandes quantidades de cortisol pode, em geral, bloquear esta inflamação ou até mesmo reverter muito de seus efeitos.

Basicamente a inflamação pode ser dividida em cinco estágios principais:

1 . liberação pelas células do tecido lesado de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório . substâncias químicas como **histamina, enzimas proteolíticas** etc;

2 . aumento do fluxo sanguíneo para a área inflamada, causa por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, sendo o processo denominado **eritema**;

3 . perda de grandes quantidades de plasma quase puro dos capilares para a área lesada, seguida de coagulação do líquido tecidual, com conseqüente formação de edema do tipo **não-depressível**;

4 . infiltração da área por leucócitos,

5 . cicatrização do tecido, quase sempre efetuada, pelo menos em parte, pela formação de tecido fibroso.

Quando em quantidades muito grandes de cortisol são secretadas ou injetadas no indivíduo, o hormônio exerce dois efeitos antiinflamatórios básicos:

1 . bloqueia os estágios iniciais do processo inflamatório;

2 . se a inflamação já tiver começado, causa a rápida resolução do processo, com velocidade aumentada de cicatrização.

Mesmo a inflamação já estar bem estabelecida, a administração do cortisol, pode quase sempre reduzir o processo inflamatório no decorrer de poucas horas a vários dias. O efeito imediato observado é o bloqueio na maioria dos fatores que promovem a inflamação. A seguir, a velocidade de cicatrização também aumenta. Isso resulta provavelmente dos mesmos fatores, ainda não definidos, que permitem ao organismo não resistir a numerosos tipos outros tipos de estresse físico, quando ocorre secreção de grandes quantidades de cortisol: talvez o efeito seja decorrente da mobilização de aminoácidos e de sua utilização na reparação de tecidos lesados; talvez resulte da disponibilidade de quantidades aumentadas de glicose e de ácidos graxos para a energia celular, ou talvez dependa de algum efeito do cortisol no sentido de inativar ou remover os produtos inflamatórios.

**PATOLOGIA - Aldosteronismo Primário:** Ocorre um pequeno tumor de células na zona glomerular que secretam grandes quantidades de aldosterona. Em alguns casos, o córtex supra-renal hiperplásico secreta mais aldosterona do que cortisol. Os efeitos mais importante consiste em hipocalcemia, aumento ligeiro do volume de líquido extracelular e do volume sanguíneo, elevação muito leve da concentração plasmática de sódio, e quase sempre hipertensão.

## OS HORMÔNIOS INSULINA E GLUCAGON

O pâncreas, além de suas funções digestivas, secretam dois hormônios importantes, **a insulina e o glucagon**. O pâncreas é constituído por dois tipos principais de tecidos: (1) os **ácinos**, que secretam o suco digestivo no duodeno, e (2) **as ilhotas de Langerhans**, que não dispõe de qualquer meio para esvaziar suas secreções externamente, mais que secretam insulina e glucagon diretamente no sangue.

As ilhotas contém três tipos principais de células, as células Alfa, Beta e Delta.

As **células Beta**, constituem cerca de 60% de todas as células, situam-se principalmente no meio de cada ilhota e **secretam a insulina**. As **células de Alfa**, que correspondem a cerca de 25% do total, **secretam o glucagon**. As **células Delta**, que formam cerca de 10% do total, **secretam somatostatina**. Além disso, existe pelo menos outro tipo de célula, a célula PP, encontrada em pequeno número nas ilhotas, que secretam um hormônio de função incerta, denominada polipeptídio pancreático.

A estreita inter-relação entre esses diferentes tipos celulares na ilhotas de Langerhans permite o controle direto da secreção de alguns dos hormônios pelos demais hormônios. Ex: a insulina inibe a secreção do glucagon, enquanto a somatostatina inibe a secreção de insulina e de glucagon.

### **Insulina e seus efeitos metabólicos**

Ele exerce profundo efeito sobre o metabolismo dos carboidratos. Além disso, as causas habituais de morte em pacientes diabéticos consistem em anormalidades do metabolismo da gordura, responsáveis pelo desenvolvimento de certas condições, como acidose, arteriosclerose. É evidente que a insulina afeta quase tanto o metabolismo dos lipídios e das proteínas quanto o dos carboidratos.

Quando a dieta é constituída de quantidades abundantes de alimentos fornecedores de energia, a insulina é secretada em grandes quantidades. Essa regra se aplica especialmente para carboidratos em excesso, em menor grau para as proteínas em excesso e ligeiramente para as gorduras.

A insulina desempenha um importante papel, no armazenamento das substâncias energéticas em excesso. No caso de carboidratos em quantidades excessivas, ela determina o seu armazenamento em forma de glicogênio, principalmente no fígado e nos músculos. Induz o armazenamento de gordura no tecido adiposo. Além disso, todos os carboidratos em excesso, que não podem ser armazenados sob forma de glicogênio são convertidos, sob o estímulo da insulina, em gorduras, e, também, armazenados no tecido adiposo. No caso das proteínas, a insulina exerce um efeito direto em promover a captação de aminoácidos pelas células e sua conversão em proteínas. Além disso, o hormônio inibe a degradação das proteínas que já se encontram presentes nas células.

### **Efeito da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos**

Após uma refeição rica em carboidratos, a glicose absorvida pelo sangue provoca a rápida secreção de insulina, a insulina causa rápida captação, armazenamento e utilização da glicose por quase todos os tecidos do organismo, porém especialmente pelos músculos, pelo tecido adiposo e pelo fígado.

**Efeito da insulina no sentido de promover o metabolismo da glicose no músculo.** Durante a maior parte do dia, o tecido muscular não depende da glicose para sua energia, mais dos ácidos graxos. A principal razão disso é que a membrana do músculo em repouso é apenas ligeiramente permeável à glicose, exceto quando a fibra muscular é estimulada pela insulina. Entre as refeições, a quantidade de insulina secretada é pequena demais para promover a entrada de quantidade significativas de glicose nas células musculares.



Em duas condições, os músculos utilizam grandes quantidades de glicose. Uma delas é durante os períodos de exercício moderado a intenso. Essa utilização de glicose não exige grandes quantidades de insulina, visto que as fibras musculares em atividade, por razões desconhecidas, tornam-se altamente permeáveis à glicose, até mesmo na ausência da insulina, devido ao próprio processo de contração.

A Segunda condição em que o músculo utiliza grandes quantidades de glicose é observada durante o período de algumas horas após as refeições. O nível da glicemia apresenta-se elevado; além disso, o pâncreas secreta grandes quantidades de insulina, e essa insulina adicional é que provoca o rápido transporte de glicose para o interior das células musculares. Essa situação faz com que, neste período de tempo, a célula muscular passe a utilizar preferencialmente os carboidratos em relação aos ácidos graxos, visto que o fluxo de ácidos graxos a partir do tecido adiposo é fortemente inibido pela insulina.

**Armazenamento do glicose nos músculos.** Quando os músculos não estão em atividade durante o período pós-prandial, e a glicose é transportada em grandes quantidades para as células musculares, a maior parte dessa glicose é armazenada sob a forma de glicogênio muscular, em vez de ser utilizada para a produção de energia, até um limite de concentração de cerca de 2%. Posteriormente o glicogênio pode ser utilizado como fonte de energia pelos músculos. Esse glicogênio é especialmente útil para curtos períodos de utilização extrema de energia pelos músculos e até mesmo para outros surtos de energias anaeróbicas durante alguns minutos, pela degradação glicolítica do glicogênio a ácido láctico, que pode ocorrer até mesmo na ausência de oxigênio.

A insulina exerce efeito direto sobre a membrana da célula muscular, facilitando o transporte da glicose.

### **Efeito da insulina no sentido de promover a captação, o armazenamento e a utilização da glicose pelo fígado**

Um dos efeitos de maior importância da insulina consiste em promover o armazenamento quase imediato no fígado da maior parte da glicose absorvida após a refeição, sob a forma de glicogênio. Entre as refeições, quando não há disponibilidade de alimentos e o nível de glicemia começa a declinar, o glicogênio hepático é novamente degradado em glicose, que retorna ao sangue para impedir que a glicemia sofra queda para níveis demasiadamente baixos.

O mecanismo pela qual a insulina induz a captação e o armazenamento de glicose no fígado inclui várias etapas quase simultâneas:

1 . A insulina inibe a **fosforilase hepática**, a enzima responsável pela degradação do glicogênio hepático em glicose. Obviamente esse efeito impede a degradação do glicogênio que já se encontram presente nas células hepáticas.

2 . A insulina provoca o aumento da captação de glicose do sangue pelas células hepáticas. Exerce essa ação ao aumentar a atividade da **enzima glicoquinase**, que induz a fosforilação inicial da glicose após sua difusão para o interior das células hepáticas.

Uma vez fosforilada, a glicose é temporariamente mantida no interior dos hepatócitos, visto que a glicose fosforilada é incapaz de se difundir novamente para fora através da membrana celular.

3 . A insulina também aumenta a atividade das enzimas que promovem a síntese de glicogênio, incluindo a fosfofrutoquinase, responsável pelo segundo estágio no processo de fosforilação da molécula de glicose, e a glicogênio sintetase, que atua na polimerização das unidades monossacarídicas utilizadas na formação das moléculas de glicogênio.

O efeito final de todas as ações consiste em aumentar a quantidade de glicogênio no fígado. O glicogênio pode aumentar até um total de cerca de 5 a 6% da massa hepática, o que equivale a quase 100g de glicogênio armazenamento.

**Liberação da glicose pelo fígado entre as refeições.** Após uma refeição, quando a glicemia começa a declinar para níveis baixos ocorre diversos eventos que induzem a liberação hepática de glicose de volta à circulação sanguínea:

1 . o nível decrescente da glicemia faz com que o pâncreas reduza sua secreção de insulina.

2 . a falta de insulina inverte todos os efeitos mencionados acima para o armazenamento de glicogênio , interrompendo essencialmente qualquer síntese posterior do glicogênio pelo fígado impedindo qualquer captação hepática subsequente de glicose da circulação sanguínea.

3 . a falta de insulina (em associação a aumento de glucagon) ativa a enzima **fosforilase**, responsável pela clivagem do glicogênio em glicose-fosfato.

4 . a enzima glicose fosfatase, que estava inibida pela insulina, torna-se ativada pela falta de insulina e determina a clivagem do radical fosfato da glicose, permitindo a fusão da glicose livre para o sangue.

Após as refeições, o fígado remove do sangue a glicose que se encontra em excesso, desenvolvendo-a, se necessário, ao sangue circulante entre as refeições. Em condições normais, cerca de 60% da glicose presente na refeição são armazenados por esse processo no fígado e, posteriormente, desenvolvidos ao sangue.

Quando a quantidade de glicose que penetra nas células hepáticas é maior que a que pode se armazenada sob a forma de glicogênio, a insulina promove a conversão de todo esse excesso de glicose em ácidos graxos. Posteriormente, esses ácidos graxos são armazenados na forma de triglicerídios em lipoproteínas de densidade muito baixa e transportados até o tecido adiposo e depositados na forma de gordura.

### **Ausência do efeito da insulina sobre a captação e utilização de glicose pelo cérebro**

O cérebro difere acentuadamente da maioria dos outros tecidos do organismo, portanto a insulina exerce pouco ou nenhum efeito sobre a captação ou a utilização da glicose. As células do cérebro são permeáveis à glicose sem intervenção da insulina.

As células do cérebro também diferem acentuadamente da maioria das outras células do organismo, visto que normalmente só utilizam a glicose para a obtenção de

energia. É essencial que o nível da glicemia seja sempre mantido acima de um valor crítico, sendo essa uma das funções mais importantes do sistema de um controle da glicemia. Quando a glicose do sangue declina para os níveis muito baixos.

O transporte da glicose nas células adiposas é essencial para o fornecimento da fração glicerol da molécula de gordura para a deposição de gordura nessas células.

## **Efeito da insulina sobre o metabolismo das gorduras**

O efeito a longo prazo da falta de insulina sobre o desenvolvimento de arteriosclerose extrema, resultando quase sempre em ataques cardíacos, insultos cerebrais e outros acidentes vasculares.

A insulina possui vários efeitos diferentes que levam ao armazenamento de gordura no tecido adiposo. A insulina aumenta a utilização de glicose pela maioria dos tecidos do organismo, o que automaticamente diminui a utilização de gordura, funcionando, como " poupador de gordura ". A insulina também promove a síntese de ácidos graxos. Quase toda essa síntese ocorre nas células hepáticas, e os ácidos graxos são então transportados nas lipoproteínas até as células adiposas, onde são armazenados. Uma percentagem muito pequena da síntese ocorre nas próprias células nas próprias células adiposas. Os diferentes fatores que levam a síntese aumentada de ácidos graxos no fígado incluem:

1. 1. A insulina aumenta o transporte de glicose para as células hepáticas. Quando a concentração de glicose no fígado atinge a 5 ou 6%, esse patamar inibe qualquer síntese adicional de glicogênio. Assim, toda glicose extra que penetra nas células hepáticas passa a ser disponível para formação de gordura. A glicose é inicialmente degradada a piruvato na via glicolítica, e, posteriormente, o piruvato é convertido em acetil-coenzima A, o substrato a partir do qual são sintetizados os ácidos graxos.

2. 2. Forma-se o extrato de **íons citrato** e **isocitrato** pelo ciclo do ácido cítrico quando são utilizadas quantidades excessivas de glicose para energia. Esses íons exercem efeito direto na ativação da acetil-coenzima A carboxilase, a enzima necessária para carboxilar a acetil-coenzima A, formando malonil-coenzima A, a primeira etapa da síntese dos ácidos graxos.

3. 3. Os ácidos graxos são então sintetizados em sua maior parte no próprio fígado e utilizados para formar triglicerídios, a forma habitual de armazenamento de gordura. Esses triglicerídios são liberados das células hepáticas para o sangue sob a forma de lipoproteínas. A insulina ativa a lipoproteína lipase nas paredes capilares do tecido adiposo, convertendo novamente os triglicerídios em ácidos graxos; essa etapa é essencial para que possam ser absorvidos pelas células adiposas, onde são novamente convertidos em triglicerídios e armazenados.

A insulina também possui dois outros efeitos essenciais que são necessário para o armazenamento de gordura nas células adiposas:

1. 1. A insulina inibe a ação da lipase sensível a hormônio. Trata-se da enzima responsável pela hidrólise dos triglicerídios já armazenados nas células adiposas. A liberação dos ácidos graxos na circulação sangüínea é inibida.

2. 2. A insulina promove o transporte de glicose através da membrana celular para as células adiposas exatamente da mesma maneira como favorece o transporte de glicose para as células musculares. Parte desta glicose é então utilizada para a síntese de pequenas quantidades e ácidos graxos, um efeito mais importante é que ela também forma grande quantidade de substâncias **glicerofosfato**. Essa substância fornece o glicerol que se combina com os ácidos graxos na formação dos triglicerídios, que constituem a forma de armazenamento de gordura nas células adiposas. Quando não há disponibilidade de insulina, até mesmo o armazenamento de grandes quantidades de ácidos graxos transportados do fígado sob a forma de lipoproteínas fica quase totalmente bloqueado.

Todos os processos de degradação da gordura e sua utilização no suprimento de energia estão acentuadamente aumentados na ausência da insulina. Essa situação é normalmente observada entre as refeições, quando a secreção de insulina é mínima; torna-se extrema no diabetes melito, quando a secreção de insulina é quase nula. Os efeitos são os seguintes:

1. 1. Na ausência de insulina, todos os efeitos hormonais observados acima que levam ao armazenamento de gordura são revertidos. O efeito mais importante consiste na acentuada ativação da enzima lipase sensível a hormônio nas células adiposas. Essa enzima causa hidrólise dos triglicerídios armazenados, em conseqüente liberação de grande quantidade de ácidos graxos e de glicerol na circulação sanguínea. A concentração plasmática de ácidos graxos livres começa a aumentar em poucos minutos. A seguir, esses ácidos graxos livres passam a constituir o principal substrato energético utilizando por praticamente todos os tecidos do organismo, á exceção do cérebro

2. 2. O excesso de ácidos graxos no plasma também promove a conversão hepáticas de alguns deles em fosfolipídios e colesterol, isto é, depois dos principais produtos do metabolismo das gorduras. Essas substâncias juntamente com quantidade excessivas de triglicerídios formadas ao mesmo tempo no fígado, são então liberadas no sangue circulante sob forma de lipoproteínas . em particular a concentração aumentada de colesterol . determina o rápido desenvolvimento de arteriosclerose em indivíduos com diabete graves.

### **Efeito da insulina sobre o metabolismo as proteínas e o crescimento**

A insulina favorece a síntese das proteínas e também impedem sua degradação. Praticamente todo o armazenamento de proteínas cessa por completo quando não há disponibilidade de insulina. O catabolismo das proteínas aumenta, sua síntese cessa, e grande quantidades de aminoácidos são lançadas no plasma. A concentração plasmática de aminoácidos eleva-se de modo considerável, e a maior parte do excesso de aminoácidos é utilizada diariamente para energia ou como substrato para o processo de gliconeogênese. Essa degradação de aminoácidos também resulta em aumento da excreção urinária de uréia. A conseqüente depleção protéica constitui um dos mais graves efeito do diabete melito grave. Pode resultar em fraqueza extrema, bem como em comprometimento de múltiplas funções orgânicas.

A administração do hormônio do crescimento ou de insulina, um de cada vez, praticamente não exerce qualquer efeito sobre o crescimento. A combinação de ambos os hormônios determina o crescimento.

A quantidade de glicemia influencia no aumento ou diminuição na liberação de insulina (+glicemia +insulina , -glicemia . insulina).

## **GLUCAGON E SUAS FUNÇÕES**

O glucagon é um hormônio secretado pelas células alfas das ilhotas de Langerhans quando o nível de glicemia diminui, possui múltiplas funções diariamente opostas às da insulina. A mais importante dessas funções consiste em levar o nível de glicemia, ou seja, o nível oposto da insulina.

O glucagon é também conhecido como " Hormônio Hiperglicêmico ".

### **Efeitos sobre o metabolismo da glicose**

Os dois principais efeitos do glucagon sobre o metabolismo da glicose são: (1) degradação do glicogênio hepático (glicogenólise) e (2) aumento da gliconeogênese no fígado. Ambos os efeitos aumentam sobre maneira a disponibilidade de glicose para outros órgãos do corpo.

O efeito mais notável do glucagon reside na sua capacidade de provocar glicogenólise hepática, o que por sua vez, aumenta o nível de glicemia em poucos minutos.

Mesmo após o esgotamento de todo o glicogênio hepático sob a influência do glucagon, a infusão contínua desse hormônio ainda causa hiperglicemia contínua. Esse estado resulta do efeito do glucagon sobre o aumento da velocidade da gliconeogênese nas células hepáticas. O glucagon aumenta a extração de aminoácidos do sangue pelas células hepáticas, com a conseqüente disponibilidade de maiores quantidades para conversão de glicose.

Quando a concentração se eleva, é realizado o efeito mais importante, que é, a disponibilidade de quantidades aumentadas de ácidos graxos para o sistema energético do organismo, inibindo o armazenamento de triglicerídios no fígado, evitando a remoção de ácidos graxos do sangue pelo fígado; esse efeito também ajuda a fornecer quantidades adicionais de ácidos graxos para os outros tecidos do organismo.

O glucagon em concentração muito elevada também (1) aumenta a força cardíaca , (2) intensifica a secreção biliar e (3) inibe a secreção de ácidos gástricos.

A elevação de glicemia para níveis hiperglicêmicos diminui o glucagon plasmático; na presença de hipoglicemia, o glucagon é secretado em grandes quantidades. A presença de altas concentrações de aminoácidos, após uma refeição protéica, estimula a secreção de glucagon. Durante exercícios exaustivo, a concentração sangüínea de glucagon aumenta quase sempre até quatro a cinco vezes.

### **SOMATOSTATINA – Seu efeito sobre a inibição da secreção de glucagon e insulina**

As células delta das ilhotas de Langerhans secretam o hormônio **somatostatina**. Possui meia-vida extremamente curta na circulação, da ordem de apenas 3 minutos.

Quase todos os fatores relacionados a ingestão de alimentos estimulam a secreção de somatostatina. Incluem: (1) aumento da glicemia, (2) aumento da concentração de aminoácidos, (3) concentração aumentada de ácidos graxos, e (4) concentrações elevadas de vários hormônios gastrointestinais liberadas do tubo gastrointestinal superior em resposta à ingestão de alimentos.

Por sua vez a somatostatina exerce múltiplos efeitos inibidores:

1. A somatostatina atua localmente no interior das próprias ilhotas de Langerhans, deprimindo a secreção de insulina e de glucagon.

3. 3. Reduz a motilidade do estômago, do duodeno e da vesícula biliar.

4. 4. a somatostatina diminui tanto a secreção quanto a absorção no tubo gastrointestinal.

O principal da somatostatina consistiria em ampliar o período de tempo durante o qual os nutrientes são assimilados no sangue. Ao mesmo tempo, o efeito da somatostatina no sentido de deprimir a secreção de insulina e de glucagon diminui a utilização dos nutrientes absorvidos pelos tecidos, impedindo, assim, a rápida exaustão dos alimentos e tornando-os disponíveis por maior período de tempo.

Além disso, é preciso lembrar que a somatostatina é a mesma substância conhecida como hormônio de inibição do hormônio do crescimento, secretado pelo hipotálamo, que suprime a secreção adeno-hipofisária de hormônio de crescimento.

### **Sumário da regulação da glicemia**

No indivíduo normal a concentração de glicose no sangue é submetida a um controle muito rigoroso, geralmente na faixa de 80 e 90 mg/dl de sangue em jejum, pela manhã. Essa concentração é aumentada para 120 e 140 mg/dl durante a primeira hora após uma refeição; entretanto, os sistemas de feedback envolvidos no controle da glicemia determinam o rápido retorno da concentração de glicose ao nível de controle, geralmente dentro de 2 horas após a última absorção dos carboidratos. Por outro lado, a inanição, a função de gliconeogênese do fígado fornece a glicose necessária para manter o nível de glicemia em jejum.

Apresentaremos os mecanismos que atuam para conseguir esse elevado grau de controle:

1. 1. O fígado funciona como um sistema de tampão da glicemia muito importante. Quando a glicemia aumentada para concentrações muito elevadas após uma refeição, e a velocidade de secreção da insulina também aumenta, até dois terços de glicose absorvida pelo intestino são quase imediatamente armazenados no fígado, sob a forma de glicogênio. A seguir, durante as horas subseqüentes, quando ocorre o declínio do nível de glicemia e da velocidade de secreção de insulina, o fígado libera a glicose para o sangue. Dessa maneira, o fígado diminui as flutuações do nível de glicemia em cerca de um terço das variações que de outro modo ocorreriam. Nos pacientes com hepatopatia grave, é quase impossível que o organismo mantenha a concentração de glicose no sangue dentro de sua estreita faixa normal.

2. 2. É evidente que tanto a insulina quanto o glucagon atuam como importantes sistemas de controle por feedback para manter a glicemia normal. Quando a

concentração de glicose aumenta para níveis muito elevados, ocorre secreção de insulina; esta por sua vez, causa redução da glicemia até seu valor normal. Por outro lado, a redução do nível de glicemia, estimula a secreção de glucagon; este passa, então, a atuar na direção oposta, elevando a glicose para seus valores normais. Na maioria das condições normais, o mecanismo de feedback da insulina é muito mais importante que o mecanismo do glucagon; todavia, em situações de ingestão diminuída ou de utilização excessiva de glicose, durante o exercício ou em outras situações de estresse, o mecanismo do glucagon também adquire grande valor.

3. 3. Além disso, na presença de hipoglicemia, o efeito direto dos baixos níveis de glicemia sobre o hipotálamo estimula o sistema nervoso simpático. Por sua vez, a epinefrina secretada pelas glândulas supra renais provoca maior liberação de glicose pelo fígado. Esse processo também ajuda a proteger o organismo contra a hipoglicemia grave.

4. 4. Por fim, no decorrer de um período de várias horas a dias, tanto o hormônio de crescimento quanto o cortisol são secretados em resposta à hipoglicemia prolongada; ambos os hormônios reduzem a velocidade de utilização da glicose pela maioria das células do organismo. Isso também ajuda a normalizar o nível de glicemia.

### **IMPORTÂNCIA NA REGULAÇÃO DA GLICEMIA.**

Poderíamos formular uma pergunta: ***Por que é tão importante manter uma concentração de glicose no sangue, visto que a maioria dos tecidos tem capacidade de efetuar um desvio para a utilização de gorduras e de proteínas como fonte de energia na ausência de glicose??***

***A resposta é que a glicose é o único nutriente que normalmente pode ser utilizado pelo cérebro, pela retina e pelo hepatócito germinativo da gônada em quantidades suficientes para fornecer a energia necessária.***

**PATOLOGIA - Hiperinsulinismo:** É a produção aumentada de insulina, também ocorre ocasionalmente. Em geral, esse aumento da produção da insulina resulta de adenoma das ilhotas de Langerhans. Cerca de 10 a 15% desse adenoma são malignos, em certas ocasiões, ocorre metástase por todo o corpo a partir das ilhotas de Langerhans, com a conseqüente produção excessiva de insulina pelo câncer primário e suas metástase.

### **HORMÔNIO PARATIREÓIDEO, CALCITONINA, METABOLISMO DO CÁLCIO E DO FOSFATO, VITAMINA D, OSSOS**

**Cálcio e fosfato no líquido extracelular e no plasma – função da vitamina D**

**Absorção intestinal de cálcio e de fosfato:** O cálcio é pouco absorvido pelo tubo intestinal, o fosfato é facilmente absorvido na maior parte do corpo, exceto quando existe excesso de cálcio na dieta; o cálcio tende a formar compostos de fosfato de cálcio quase insolúveis, que não são absorvidos, mas passam pelos intestinos e são secretados nas fezes.

Cerca de nove décimos da ingestão diária de cálcio são excretados nas fezes, enquanto o décimo restante é eliminado na urina.

**A excreção intestinal e urinária de fosfato:** À excreção de fosfato excretada nas fezes, em combinação com o cálcio, quase todo o fosfato da dieta é absorvido no sangue a partir do intestino, posteriormente, excretado na urina.

O fosfato é uma substância com limiar, isto é, quando sua concentração plasmática está abaixo do valor crítico, não há perda de fosfato na urina: porém acima desta concentração crítica, a perda do fosfato é diretamente proporcional ao novo aumento. O rim regula a concentração de fosfato no líquido extracelular, alterando sua excreção de acordo com a concentração plasmática.

**A vitamina D na absorção do cálcio e do fosfato :** A vitamina D exerce em potente efeito, aumentando a absorção de cálcio pelo tubo intestinal. É necessário que a vitamina D seja inicialmente convertida numa substância final ativa, série de uma reação no fígado e rim.

O mais importante desses compostos, denominado vitamina D3 (colecalfiferol). A maior parte desta substância é formada na pele, como consequência da irradiação pelos raios ultravioletas do sol. A exposição adequada ao sol impede a o desenvolvimento de deficiência da vitamina D. O hormônio paratireóideo exerce potente efeito sobre a determinação dos efeitos funcionais da vitamina D no organismo, especialmente seus efeitos sobre a absorção de cálcio no intestino e seus efeitos sobre o osso.

O hormônio paratireóideo promove a conversão de uma substância nos rins; todavia, quando este hormônio está deprimido, esta substância é convertida num composto ligeiramente diferente que possui pouco efeito de vitamina D3.

Quando a concentração plasmática de cálcio já está muito elevada, a formação da substância sofre redução acentuada. Por sua vez, a falta da substância diminui a absorção do cálcio pelo intestino, ossos e túbulos renais, com a consequência diminuição de íons cálcio.

**Cálcio no plasma e no líquido intersticial:** É evidente que o nível plasmático de cálcio é regulado dentro de limites muito estritos, e principalmente pelo hormônio paratireóideo. O cálcio no plasma encontra-se presente sob três formas diferentes, cerca de 40% do cálcio estão combinados às proteínas plasmáticas e, nesta forma não se difundem através da membrana capilar, cerca de 10% do cálcio difundem-se através da membrana capilar, mas encontram-se combinados com outras substâncias do plasma e do líquido intersticiais, os 50% restante de cálcio do plasma são difusíveis através da membrana capilar e ionizados. Este cálcio iônico é importante para a maioria das funções do cálcio no organismo, incluindo seu efeito sobre o coração, sistema nervoso e a formação óssea.

Quando a concentração de íons cálcio no líquido extracelular cai abaixo do normal, o sistema nervoso torna-se progressivamente mais excitável, devido ao aumento de permeabilidade na membrana neuronal aos íons sódio, permitindo a fácil início dos potenciais de ação. Na presença de concentrações plasmática de íons cálcio de cerca de 50% abaixo do normal, as fibras nervosas periféricas, em particular, tornam-se tão excitáveis que começam descarregar espontaneamente, iniciando uma série de impulsos nervosos que passam para os músculos esqueléticos e desencadeiam contrações musculares involuntárias.



**hipercalcemia:** Quando o nível de cálcio nos líquidos corporais se elevam acima do normal, ocorre depressão do sistema nervoso, e as atividades reflexas do sistema nervoso central ficam bem mais lentas.

**O osso e suas relações com o cálcio e o fosfato extracelulares:** O osso é composto de uma matriz orgânica rígida, que é muito fortalecida pelo depósito de sais de cálcio. O osso compacto médio contém, em peso, cerca 30% de matriz e 70% de sais. O osso recém-formado pode conter uma percentagem consideravelmente maior de matriz em relação aos sais.

**Matriz orgânica dos ossos:** A matriz do osso é constituída por 90 a 95% de fibras colágenas, sendo o restante representado por um meio homogêneo, denominado *substância fundamental*. As fibras colágenas estendem-se primeiramente ao longo das linhas de força tensional. Essas fibras dão ao nosso osso a sua poderosa força elástica.

**Mecanismo de calcificação óssea:** O estágio inicial da produção do osso consiste na secreção de moléculas de colágeno e substância fundamental pelos osteoblastos. Formando fibras colágenas; o tecido resultante é o *osteóide*, um material semelhante a cartilagem, porém diferindo dela, devido a precipitação de sais de cálcio. À medida que o osteóide se forma, alguns osteoblastos ficam aprisionados no osteóide, passando a ser denominado *osteócitos*.

**Precipitação de cálcio nos tecidos não-ósseos em condições anormais:** Embora os sais de cálcio quase nunca se precipitem nos tecidos normais além do osso, eles podem fazê-lo em condições anormais. Por exemplo, precipitam-se nas paredes arteriais na condição denominada arteriosclerose, de modo que as artérias se transformam em tubos semelhantes a osso. Da mesma maneira, os sais de cálcio quase sempre se depositam nos tecidos de degeneração ou em antigos coágulos sanguíneos. É provável que nestes casos, os fatores inibidores que normalmente impedem o depósito de sais de cálcio desaparecem dos tecidos, permitindo assim, a ocorrência de precipitação.

**Cálcio permutável:** A importância do cálcio permutável para o organismo é que ele representa um rápido mecanismo tampão, de modo a evitar que a concentração de íons cálcio nos líquidos extracelulares se eleve excessivamente ou caia até níveis muito baixos, em condições transitórias de excesso ou de menor disponibilidade de cálcio.

**Reparo de fraturas:** A fratura de um osso, ativa ao máximo todos os osteoblastos periosteal e intra-ósseos envolvidos na fratura. Além disso, forma-se grande número de novos osteoblastos, quase imediatamente, a partir das *células osteoprogenitoras*, que são células-tronco ósseas. Em pouco tempo surge, entre as duas extremidades fraturadas do osso, uma grande elevação de tecidos osteoblástico e nova matriz óssea orgânica, seguida rapidamente pela deposição de sais de cálcio. Denominado **CALO**.

## HORMÔNIO PARATIREÓIDEO

Soube-se que o aumento da atividade da glândula paratireóide causava rápida absorção de sais de cálcio dos ossos, resultando em *hipercalcemia* no líquido extracelular. Por outro lado, a hipofunção das glândulas paratireóides causavam *hipocalcemia*, quase sempre com tetania resultante. Além disso o hormônio paratireóide é importante no metabolismo do fosfato, bem como no metabolismo do cálcio.

**Anatomia fisiológica das glândulas fisiológicas das glândulas paratireóides:** Normalmente , existem 4 glândulas paratireóides no ser humano, localizadas atrás da glândula tireóide. A *tireoidectomia* total ou subtotal resultava quase sempre na remoção total das glândulas paratireóides.

A remoção da metade das glândulas paratireóides causa em geral pouca anormalidade fisiológica. Todavia, a remoção de três das quatro glândulas normais costuma provocar hipoparatiroidismo transitório. Entretanto, até mesmo uma, pequena quantidade de tecido paratireóide restante é habitualmente capaz de sofrer hipertrofia, de modo a desempenhar a função de todas as glândulas.

**Efeito do hormônio paratireóide sobre a concentração de cálcio e de fosfato no líquido extracelular:** A elevação da concentração de íons cálcio é causada por dois efeitos: (1) . pelo efeito do hormônio paratireóide, no sentido de absorver a absorção de cálcio e de fosfato no osso. (2) . pelo rápido efeito no hormônio paratireóide no sentido de reduzir a excreção renal de cálcio. Por outro lado, o declínio na concentração de fosfato é ocasionado por um efeito muito forte do hormônio Paratireóide sobre os rins, resultando em excreção excessiva de fosfato, em geral, é grande o suficiente para sobrepujar o aumento da absorção de fosfato no osso.

**Efeito do hormônio paratireóide sobre a excreção de fosfato e cálcio pelos rins:** O hormônio paratireóide sobre os rins aumenta a reabsorção de cálcio, a perda contínua de cálcio na urina levaria eventualmente a depleção desse mineral nos ossos.

**Controle da secreção paratireóide pela concentração de íons cálcio:** Qualquer condição capaz de elevar a concentração de íons cálcio determina a diminuição da atividade e do tamanho das glândulas paratireóides. Essa condição incluem: (1) . quantidades excessivas de cálcio na dieta; (2) . aumento da vitamina D na dieta; (3) . absorção óssea causada por fatores distintos do hormônio paratireóide ( por exemplo: absorção óssea causada pelo desuso ósseo).

**Calcitonina:** É um novo hormônio que exerce efeitos fracos sobre a calcemia, opostos aos paratireóides, esse hormônio e denominado "*calcitonina* ". por reduzir a concentração sanguínea de íons cálcio, é secretado pela tireóide, é constituída pela uma cadeia de 32 aminoácidos.

1. 1. O efeito imediato consiste em diminuir a atividade absorptiva dos osteoclastos.

2. 2. O segundo efeito da calcitonina, que é mais prolongado consiste em diminuir a formação de novos osteoclastos.

A calcitonina também exerce efeitos menores sobre o processamento do cálcio nos túbulos renais e no tubo intestinal.

Bem menos nos seres humanos, um aumento na concentração plasmática de cálcio de cerca de 10% determina elevação imediata de duas a seis vezes na velocidade de secreção da calcitonina, um mecanismo que funciona exatamente de forma oposta ao do sistema do hormônio paratireóide.

Existem duas grandes diferenças entre os sistemas de feedback da calcitonina e do hormônio paratireóideo. Em primeiro lugar, o mecanismo da calcitonina opera mais rapidamente, atingindo a sua atividade máxima em menos de 1 hora, em contraste com o período de 3 a 4 horas necessário para que seja alcançada a atividade máxima após o início da secreção paratireóidea.

Quando a glândula tireóide é removida, e a calcitonina não é mais secretada.

## **Fisiologia das doenças paratireóideas e ósseas**

**Hipoparatiroidismo:** Quando as glândulas paratireóides não secretam quantidades suficientes de hormônio, a reabsorção osteócita de cálcio diminui, e os osteoclastos também ficam quase totalmente inativos. Como consequência, a reabsorção de cálcio no osso fica tão deprimida que o nível de cálcio nos líquidos corporais diminui. Como o cálcio e o fósforo não estão sendo absorvidos dos ossos, este geralmente permanece forte.

**Hiperparatiroidismo:** Embora leve possa ocorrer deposição de novo osso rápido o suficiente para compensar o aumento da reabsorção osteoclastica logo sobrepuja a deposição osteoblástica, de modo que o osso pode ser quase totalmente devorado.

Possuem tendência extrema para formar cálculos renais. A razão disso é que todo excesso de cálcio e fósforo absorvido do intestino ou mobilizado dos ossos no hiperparatiroidismo é excretado pelo rins, ocasionando elevação proporcional das concentrações urinarias dessa substância. Em consequência os cristais de fosfato de cálcio tendem a precipitar-se nos rins, formando cálculos de fosfato de cálcio.

**Osteoporose :** É a mais comum de todas as doenças ósseas se adulto, sobretudo na velhice. Diferente da osteomalacia e do raquitismo por resultar mais da diminuição da matriz orgânica do que da calcificação anormal do osso. Na osteoporose a atividade osteoblástica do osso é inferior ao normal, a velocidade de deposição de osteóide fica reduzido. Em certas ocasiões, como na hiperparatiroidismo, a causa da diminuição do osso consiste numa excessiva atividade osteoclástica.

As causas mais comuns de osteoporose incluem:

1. Falta de estresse físico dos ossos, devido à inatividade;
2. Desnutrição suficientemente extensa a ponto de impedir a formação da matriz protéica; falta de carbono, cálcio, fósforo, potássio, magnésio, proteínas.
3. Falta de vitamina C, que é necessária para secreção das substâncias intercelulares por todas as células, incluindo a formação de osteóide pelos osteoblastos;
4. Falta de secreção de estrogênio na pós-menopausa, visto que os estrogênio exercem atividade estimulante sobre os osteoblastos;
5. Velhice, devido à acentuada diminuição de hormônios do crescimento, somado ao fato de que muitas das funções anabólicas protéicas estão deficientes, de modo que não pode haver deposição satisfatória da matriz;

6. 6. Distúrbio das glândulas paratireóide, controla o nível de cálcio e fosfato no meio extracelular;

7. 7. Pré disposição genética. A osteoporose pode ser causada por numerosas doenças ou deficiências do metabolismo das proteínas.

8. 8. Falta de vitamina D3, a falta de vitamina D3 leva a diminuição na absorção de cálcio e fosfato.

Menopausa diminui a ação do estrogênio desregula os osteoblastos, nesta situação os osteoblastos sobre sai tendo uma remoção grande de cálcio dos ossos tendo osteoporose.

## FUNÇÕES REPRODUTIVAS DO HOMEM E DA MULHER

### FUNÇÕES REPRODUTIVAS E HORMONAIIS NO HOMEM

**Espermatogênese:** a espermatogênese ocorre em todos os túbulos seminíferos durante a vida sexual ativa, começando em média, aos 13 anos, em consequência da estimulação pelos hormônios gonadotrópicos da adeno-hipófise e prosseguindo durante todo o resto da vida.

#### Fatores hormonais que estimulam a espermatogênese

Alguns desses hormônios são:

1. 1. a **testosterona**, secretadas pelas células de Leydig localizadas no interstício do testículo, é essencial para o crescimento e a divisão das células germinativas no processo de formação do espermatozóide.

2. 2. O **hormônio luteinizante (LH)**, secretado pelo lobo anterior da hipófise, estimula as células de Leydig a secretar testosterona.

3. 3. O **hormônio folículo-estimulante (FSH)**, também secretado pelo lobo anterior da hipófise, estimula as células de Sertoli; em essa estimulação, não haveria transformação dos espermazóides (processo de espermiogênese).

4. 4. Os estrogênios, formados a partir da testosterona pelas células de Sertoli quando estimuladas pelo FSH, também são, provavelmente, indispensáveis ao processo da espermiogênese. As células de Sertoli também secretam uma proteína de ligação dos androgênios, que se liga à testosterona e aos estrogênios que transporta para o líquido do túbulo seminífero, tornando esses hormônios disponíveis para a maturação do esperma.

5. 5. O hormônio do crescimento ( bem como a maioria dos outros hormônios ) é necessário para o controle das outras funções metabólicas básicas dos testículos. O hormônio do crescimento promove especialmente a divisão inicial das espermatogônias; na sua ausência, conforme observado no nanismo hipofisário, a espermatogênese torna-se acentuadamente deficiente ou ausente por completo.

**Função da glândula prostática:** A glândula prostática secreta um líquido alcalino contendo íon citrato, cálcio, fosfato ácido, enzima coagulante e uma profibrinolisinase. Durante a ejeção, a cápsula da próstata contrai-se simultaneamente com as contrações do canal deferente, de modo que o líquido fino e leitoso da próstata aumenta o volume do sêmen. A natureza alcalina do líquido prostático pode ser muito importante para o sucesso da fertilização do óvulo, visto que o líquido do canal deferente é relativamente ácido devido à presença dos produtos metabólicos finais do espermatozóide, inibindo, portanto, sua fertilidade. Além disso, as secreções vaginais da mulher são ácidas. O espermatozóide não se movimenta muito bem até que o pH dos líquidos circulantes atinja cerca de 6 a 6,5. Por conseguinte, é provável que o líquido prostático neutralize a acidez desses outros líquidos após a ejeção, aumentando acentuadamente a motilidade e a fertilidade do espermatozóide.

## HORMÔNIOS SEXUAIS MASCULINOS

### **Secreção da testosterona pelas células intersticiais de Leydig dos testículos.**

Os testículos secretam diversos tipos de hormônios sexuais masculinos, coletivamente denominados **androgênios**, incluindo **testosterona**, **diidrotestosterona** e **androstenediona**. A testosterona é mais abundante do que os demais hormônios, de modo que ela pode ser considerada como o hormônio testicular fundamental, grande parte, se não a maioria, é convertida no hormônio mais ativo, diidrotestosterona, nos tecidos-alvo.

A testosterona é formada pelas células intersticiais de Leydig localizada no interstício entre os túbulos seminíferos, constituindo cerca de 20% da massa dos testículos do adulto. As células de Leydig quase não existem nos testículos durante a infância, quando os testículos praticamente não secretam testosterona; todavia, são numerosas no lactente do sexo masculino, bem como no adulto após a puberdade. Em ambas essas épocas, os testículos secretam grandes quantidades de testosterona. Além disso, quando surgem tumores das células intersticiais de Leydig, verifica-se a secreção de grandes quantidades de testosterona. Por fim, quando o epitélio germinativo dos testículos é destruído por tratamento de raio X ou por calor excessivo, as células de Leydig, que são menos facilmente destruídas, continuam a produzir testosterona.

**Secreção de androgênio em outras partes do organismo :** O termo androgênio é utilizado para referir-se a qualquer hormônio esteróide com efeitos masculinizantes, incluindo naturalmente, a própria testosterona, também inclui os hormônios sexuais masculinos produzidos em outras partes do organismo, além dos testículos. Por exemplo: as glândulas supra-renais secretam pelo menos 5 androgênios diferentes, embora a atividade masculinizante total de todos eles seja normalmente tão pequena que não causa características masculinas significativas, até mesmo nas mulheres, à exceção do crescimento dos pêlos púbicos e axilares. Quando surge um tumor supra-renal de células produtoras de androgênios supra-renais, a quantidade de hormônios androgênicos pode tornar-se grande o suficiente para ocasionar todas as características sexuais masculinas secundárias.

Em raras ocasiões, células de resíduos embrionários no ovário podem dar origem a um tumor que produz quantidades excessivas de androgênio na mulher. Um desses tumores é o arrhenoblastoma. O ovário normal também produz diminutas quantidades de androgênio, embora não sejam significativas.

A origem exata dos androgênios no homem ainda é duvidoso, embora certos aspectos sejam conhecidos: (1) a concentração de estrogênio no líquido dos túbulos seminíferos apresenta-se muito elevada e, provavelmente desempenha papel importante na espermiogênese. Acredita-se que este estrogênio seja formado pelas células de Sertoli, pela conversão da testosterona principalmente em estradiol. (2) os estrogênios são formados a partir da testosterona e do androstanediol em outros tecidos do organismo, sobretudo o fígado, que é provavelmente responsável por até 80% da produção masculina total de estrogênio.

**Funções da testosterona:** A testosterona é responsável pela característica peculiares do corpo masculino. Mesmo durante a vida fetal, os testículos são estimulados pela gonadotropina coriônica proveniente da placenta, produzindo quantidades moderadas de testosterona durante todo o desenvolvimento fetal e durante três ou mais semanas após o nascimento. Depois desse período não há praticamente qualquer produção de testosterona durante a infância até aproximadamente a idade de 10 a 13 anos. A partir daí a produção de testosterona aumenta rapidamente pelo estímulo dos hormônios gonadotrópicos da adeno-hipófise no início da puberdade e persiste durante a maior parte da vida, diminuindo rapidamente depois dos 50 anos de idade, atingindo, aos 80 anos, um nível correspondente a 20 a 50% do valor máximo.

**Efeito sobre a distribuição de pêlos corporais:** A testosterona provoca crescimento de pêlos (1) sobre o púbis, (2) para cima, ao longo da linha alba, às vezes até o umbigo e acima, (3) na face, (4) geralmente no peito, (5) com menos freqüência em outras regiões do corpo, como as costas. Além disso, faz com que os pêlos da maior parte de outras regiões do corpo se tornem mais abundantes.

**Calvície:** A testosterona diminui o crescimento de cabelos no alto da cabeça; o homem cujos testículos não estejam funcionando não fica calvo. Muitos homens viris nunca se tornam calvos, por que a calvície resulta de dois fatores: em primeiro lugar, uma predisposição genética para o desenvolvimento de calvície e, em segundo lugar, superposta a essa predisposição genética, presença de grande quantidades de hormônios androgênicos. A mulher com predisposição genética adequada e que desenvolve tumor androgênio de longa duração fica calva da mesma forma que o homem.

**Efeito sobre a voz:** A testosterona, secretada pelos testículos ou injetada no organismo, provoca hipertrofia da mucosa da laringe e aumento desse órgão. A princípio, os efeitos causam uma voz dissonante e "rachada" que gradualmente se transforma na voz grave típica do adulto do sexo masculino.

**Efeito sobre a pele e desenvolvimento de acne:** A testosterona aumenta a espessura da pele em todo o corpo, bem como a consistência dos tecidos subcutâneos.

A testosterona aumenta a velocidade de secreção de alguns ( ou talvez de todas ) glândulas sebáceas. A secreção excessiva das glândulas sebáceas da face é especialmente importante, uma vez que essa hipersecreção pode resultar em acne. Por conseguinte, a acne constitui uma das características mais comuns da adolescência, quando o organismo masculino começa a sofrer o efeito do aumento da secreção de testosterona. Depois de vários anos de secreção desse hormônio, a pele se adapta a ele, o que lhe permite vencer a acne.

**Efeito sobre a formação de proteínas e o desenvolvimento muscular:** No desenvolvimento de maior musculatura após a puberdade resultando em

aumento médio de cerca de 50% da massa muscular em relação a mulher. Essa maior musculatura está associada a aumento de proteínas em outras partes do corpo. Muitas das alterações cutâneas também decorrem da deposição de proteínas na pele, e as alterações da voz provavelmente resultam dessa função anabólica protéica da **testosterona**.

Devido o efeito muito potente da testosterona sobre a musculatura corporal, esse hormônio ( ou, com mais freqüência, um androgênio sintético ) é muito utilizado pelos atletas para melhorar seu desempenho muscular.

**Efeito sobre o crescimento ósseo e a retenção de cálcio:** Após a puberdade ou após a injeção prolongada de testosterona, os casos aumentam consideravelmente de espessura e também depositam consideráveis quantidades adicionais de sais de cálcio. A testosterona aumenta a quantidade total de matriz óssea e também provoca retenção de cálcio.

Por fim, a testosterona possui efeito específico sobre a pele, que consiste em: (1) estreitar a abertura pélvica, (2) alongá-la, (3) induzir uma forma em funil, em lugar de forma ovóide larga da pelve feminina, e (4) aumentar acentuadamente a força de toda a pelve para a sustentação de carga. Na ausência de testosterona, a pelve masculina desenvolve-se com característica muito semelhante às da pelve feminina.

**Efeito sobre o metabolismo basal:** A injeção de grandes quantidades de testosterona pode aumentar a intensidade do metabolismo basal por até 15%, e acredita-se que até mesmo a quantidade habitual de testosterona secretadas pelos testículos durante a adolescência e o início da vida adulta aumente o metabolismo em cerca de 5 a 10% acima do valor que seria encontrado se os testículos não fossem ativos. Esse aumento da intensidade metabólica representa possivelmente a consequência direta do efeito da testosterona sobre o metabolismo protéico, visto que a quantidade aumentada de proteínas . especialmente enzimas . aumenta a atividade de todas as células.

## **CONTROLE DAS FUNÇÕES SEXUAIS MASCULINAS POR HORMÔNIOS DO HIPOTÁLAMO E DA ADENO-HIPÓFISE**

Grande parte do controle das funções sexuais em ambos os sexos começa com a secreção do hormônio de liberação das **gonadotropinas (GnRH)** pelo hipotálamo. Este hormônio estimula a secreção, pela adeno-hipófise, de dois outros hormônios, denominados **hormônios gonadotrópicos**: (1) **Hormônio luteinizante (LH)** e (2) **Hormônio folículo-estimulante (FSH)**. O hormônio luteinizante representa o principal estímulo para a secreção de testosterona pelos testículos, enquanto o FSH ajuda a estimular a espermatogênese.

### **Os hormônios gonadotrópicos: LH e FSH**

Ambos os hormônios gonadotrópicos LH e FSH são secretados pelas células denominadas gonadótropos, na adeno-hipófise. Na ausência total do GnRH do hipotálamo, os gonadótropos quase não secretam LH e FSH.

O LH e o FSH são glicoproteínas; a quantidade de carboidrato ligado a proteína nas moléculas varia de modo considerável em diferentes condições, o que pode modificar as potências de sua atividade.

Tanto o LH quanto o FSH exercem seus efeitos sobre os tecidos-alvo dos testículos ao ativar o sistema de segundo mensageiro de **monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)**, que por sua vez ativa sistemas enzimáticos específicos nas respectivas células-alvo.

**Testosterona:** A testosterona só é secretada pelas células intersticiais de Leydig dos testículos quando estimulados pelo LH da hipófise. Além disso a quantidade de testosterona secretada aumentada aproximadamente em proporção direta à quantidade de LH disponível.

A testosterona secretada pelos testículos em resposta ao LH possui o efeito recíproco de impedir a secreção adeno-hipófise de LH. Exerce esse efeito de duas maneiras:

1. 1. Sem dúvida a maior parte da inibição resulta do efeito direto da testosterona sobre o hipotálamo, no sentido de diminuir a secreção de GnRH. Por sua vez, a secreção diminuída de GnRH determina redução correspondente na secreção adeno-hipofisária de LH e FSH, e a diminuição de LH reduz a secreção de testosterona pelos testículos. Por conseguinte, toda vez que a secreção de testosterona for muito grande, esse efeito automático de feedback negativo, ao operar através do hipotálamo e da adeno-hipófise, reduz a secreção de testosterona até seu nível funcional normal. Por outro lado, a presença de testosterona em quantidades muito pequenas induz o hipotálamo a secretar grandes quantidades de GnRH, com elevação correspondente na secreção adeno-hipofisária de LH e FSH e aumento da secreção de testosterona pelos testículos.

2. 2. É provável que a testosterona também tenha um fraco efeito de feedback negativo atuando diretamente sobre adeno-hipófise no sentido de diminuir a secreção de LH. Consequentemente acredita-se que também ocorra um pequeno grau de regulação da ligação de testosterona por esse mecanismo.

### **Gonadotropina coriônica humana e seu efeito sobre os testículos fetais**

Durante a gravidez, outro hormônio, a **gonadotropina coriônica humana (hCG)** é secretado pela placenta. Esse hormônio exerce exatamente quase os mesmos efeitos do LH sobre os órgãos sexuais, sendo capaz de estimular a secreção de testosterona pelas células de Leydig do testículo e, portanto, induz todos os efeitos sexuais masculinos produzidos pela testosterona.

Durante a gravidez, se o feto for do sexo masculino, a gonadotropina coriônica proveniente da placenta induz a secreção de testosterona pelo testículos. Essa testosterona é de suma importância para promover a formação dos órgãos sexuais masculinos.

**PATOLOGIA - Hipogonadismo Masculino:** Quando os testículos não são funcionais na vida fetal ou quando existe ausência de receptores de androgênio nas células alvo, não há desenvolvimento de qualquer dos órgãos genitais masculinos. Em seu lugar forma-se, órgãos femininos normais. A razão desse processo é que a característica genética básica do feto, seja ele do sexo masculino ou feminino, consiste em formar órgãos femininos se não houver hormônios sexuais, na presença de



testosterona os órgãos sexuais femininos é suprimido, e em seu lugar, é induzida a formação de órgão masculinos.

## HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS

**Sistema hormonal feminino:** Consiste em três diferentes hierarquias de hormônios:

1. 1. Hormônio hipotalâmico de liberação, o hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH), também denominado hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH).

2. 2. Os hormônio adeno-hipofisário, o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), ambos secretados em respostas ao hormônio de liberação do hipotálamo.

3. 3. Os hormônios ovarianos, estrogênio e progesterona, que são secretados pelos ovários em resposta a dois hormônios da adeno-hipófise.

### Hormônios gonadotrópicos e seus efeitos sobre o ovários

As alterações ovarianas durante o ciclo sexual depende totalmente dos hormônios gonadotrópicos, FSH e LH, secretados pela adeno-hipófise. Os ovários que não são estimulados por esses hormônios permanecem totalmente inativos, como ocorre durante toda a infância, quando quase nenhum hormônio gonadotrópico é secretado. Entre 9 e 10 anos de idade, a hipófise começa a secretar progressivamente mais FSH e LH, culminando no início dos ciclos sexuais mensais entre os 11 e os 16 anos de idade. Esse período de mudança é denominado de **puberdade**, e o primeiro ciclo menstrual é a **menarca**.

Os ovários também funcionam durante a vida fetal, devido a estimulação por outro hormônio gonadotrópico, a **gonadotropina coriônica**, secretada pela placenta, dentro de poucas semanas após o nascimento, esse estímulo desaparece e os ovários ficam quase totalmente latentes até o período pré puberal.

Os únicos efeitos significativos do FSH e do LH são observados sobre os testículos no homem, e sobre os ovários na mulher.

Durante cada mês do ciclo menstrual feminino, ocorre aumento e redução cíclicos do FSH e do LH. Por sua vez, essas variações cíclicas provocam alterações ovarianas cíclicas.

Aproximadamente a cada 28 dias, os hormônios gonadotrópicos da adeno-hipófise determinam o início do crescimento de novos folículos nos ovários. Um dos folículos finalmente torna-se maduros e ovula no 14<sup>o</sup> dia do ciclo. Durante o crescimento dos folículos ocorre principalmente secreção de estrogênio.

Após a ovulação, as células secretoras do Folículo transforma-se no corpo lúteo, que secreta grandes quantidades dos hormônios femininos progesterona e estrogênio. Depois de 2 semanas, o corpo lúteo degenera, e em conseqüência, os hormônios

ovarianos estrogênio e progesterona diminui acentuadamente e começa a menstruação. Segue então, um novo ciclo ovariano.

## **FUNÇÕES DOS HORMÔNIOS OVARIANOS – ESTRADIOL E PROGESTERONA**

Os dois tipos de hormônios ovarianos são os estrogênios e as progestinas. Sem dúvida alguma, o mais importante estrogênio é o estradiol, enquanto a progestina mais importante é a progesterona. Os estrogênio promovem principalmente a proliferação e o crescimento da células específicas no organismo e são responsáveis pelo aparecimento da maioria dos caracteres sexuais secundários da mulher. Por outro lado, as progestinas estão implicadas quase totalmente com a preparação final do útero para a gravidez e das mamas para a lactação.

### **Química dos hormônios sexuais**

**Estrogênios:** Na mulher não-grávida normal, os estrogênios só são secretados em grandes quantidades pelos ovários, embora quantidades diminutas sejam secretadas pelo córtex supra-renal. Durante a gravidez, a placenta também secreta enormes quantidades desses hormônios.

Na mulher não-grávida normal, a progesterona só aparece em quantidades significativas durante a Segunda metade de cada ciclo ovarianos, quando é secretada pelo corpo lúteo. Durante a primeira metade do ciclo ovarianos , a progesterona ocorre apenas em quantidades diminutas no plasma, sendo secretadas em quantidades aproximadamente iguais pelos ovários e pelo córtex supra-renal .

As fórmulas químicas dos estrogênios e da progesterona, indicam que todos são esteróides. Esses hormônios são sintetizados nos ovários, principalmente, a partir do colesterol proveniente do sangue, mas também, em menor grau, a partir da acetilcoenzima A pela combinação de muitas de suas moléculas para formar o núcleo esteróide apropriado.

## **FUNÇÕES DO ESTROGÊNIO – SEUS EFEITOS SOBRE OS CARACTERES SEXUAIS FEMININOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS**

A principal função dos estrogênios é causar a proliferação celular e o crescimento dos tecidos dos órgãos sexuais e de outros tecidos relacionados à reprodução.

**Efeito sobre o útero e os órgãos sexuais externos:** Durante a meninice, os estrogênios só são secretados em diminutas quantidades, porém, após a puberdade, a quantidade de estrogênios secretado sobre a influência dos hormônios gonadotrópicos hipofisários sobre o aumento de cerca de 20 vezes ou mais. Nessa ocasião, os órgãos sexuais femininos transformam-se e passam adquirir as características da mulher adulta. Os ovários, as trompas de falópio, o útero e a vagina aumenta de tamanho várias vezes.

A genitália externa aumenta com a deposição de gordura no monte de Vênus e nos grandes lábios e com o aumento de pequenos lábios.

**Efeitos sobre as trompas de falópio:** Os estrogênios provocam o aumento no número de células epiteliais ciliadas que revestem as trompas de falópio. Além disso, a

atividade dos cílios aumenta de modo considerável, vibrando sempre no sentido do útero. Isso ajuda a impedir o ovo fertilizado em direção ao útero.

**Efeito sobre as mamas:** As mamas primordiais são exatamente iguais em ambos os sexos, e sob a influência de hormônios apropriados, a mama masculina, pelo menos durante as duas primeiras décadas de vida, pode desenvolver-se o suficiente para produzir leite, da mesma forma que a mama feminina.

Os estrogênios causam (1) desenvolvimento dos tecidos do estroma das mamas, (2) crescimento do extenso sistema canalicular, e (3) deposição de gorduras nas mamas. Os lóbulos e os alvéolos das mamas desenvolvem-se em pequeno grau, mas são a progesterona e a prolactina que ocasionam o crescimento determinativo e a função dessas estruturas. Em resumo, os estrogênios iniciam o crescimento das mamas e de seu aparelho produtor de leite; além disso, são responsáveis pelos aspectos externos característicos das mamas femininas adultas, mas não completam o trabalho de conversão das mamas em órgãos produtores de leite.

**Efeito sobre o esqueleto:** Os estrogênios provocam aumento da atividade osteoblástica. Por conseguinte, na puberdade, quando a mulher entra em seus anos reprodutivos, a velocidade do crescimento fica acelerada durante vários anos. Entretanto, os estrogênios possuem outro efeito potente sobre o crescimento esquelético. Isto é, causam a fusão precoce das epífises com os diafises dos ossos longos. Esse efeito é muito mais forte na mulher do que o efeito semelhante da testosterona no homem. Em consequência, o crescimento na mulher cessa geralmente vários anos antes do crescimento no homem.

**Osteoporose dos ossos causada pela deficiência de estrogênios na velhice:** Após a menopausa, os ovários quase não secretam estrogênio. Essa deficiência estrogênica resulta em (1) redução da atividade osteoblástica dos ossos, (2) diminuição da matriz óssea, e (3) menor deposição de cálcio e do fósforo no osso. Em algumas mulheres, este efeito é extremamente grave, com o consequente desenvolvimento de osteoporose.

Com este processo pode enfraquecer acentuadamente os ossos e ocasionar fraturas, sobretudo das vértebras, uma porcentagem significativa de mulheres pós-menopáusicas é tratada continuamente com estrogênios de reposição.

**Efeito sobre a deposição de proteínas:** Os estrogênios causam ligeiro aumento das proteínas corporais totais. O aumento de deposição de proteínas causado pela testosterona é muito mais geral e mais forte que o ocasionado pelos estrogênios.

**Efeito sobre o metabolismo e a deposição de gordura:** Os estrogênios aumentam ligeiramente a intensidade metabólica, porém este efeito é apenas de cerca de um terço do causado pelo hormônio sexual masculino testosterona. Além disso, determinam a deposição de quantidades aumentadas de gorduras nos tecidos subcutâneos. Em consequência, o peso específico total do corpo feminino, quando avaliado pela flutuação em água é consideravelmente menor que o do corpo masculino, que contém maior quantidade de gordura. Além da deposição de gordura nas mamas e nos tecidos subcutâneos, os estrogênios ocasionam a deposição de gordura nas nádegas e coxas, caracterizando a figura feminina.

**Efeito sobre a pele:** Os estrogênios fazem com que a pele adquira textura macia. Além disso, os estrogênios fazem com que a pele se torne mais vascularizada do que o normal, este efeito está quase sempre associado a aumento da temperatura da pele, e com frequência, resulta em maior por cortes superficiais do que o observado nos homens.

Os androgênios supra-renais, que são secretados em grandes quantidades após a puberdade, causam aumento da secreção das glândulas sudoríparas axilares e com frequência, provocam acne.

## **FUNÇÕES DA PROGESTERONA**

**Efeitos sobre o útero:** A função mais importante da progesterona consiste em promover as alterações secretoras do **endométrio uterino**, durante a Segunda metade do ciclo sexual feminino, preparando assim, o útero para a implantação do ovo fertilizado.

**Efeitos sobre as trompas de falópio:** A progesterona também provoca alterações secretoras no revestimento mucoso das trompas de falópio. Essas secreções são necessária para a nutrição do ovo em processo de divisão à medida que ele percorre a trompa de falópio, antes de sua implantação.

**Efeito sobre as mamas:** A progesterona estimula o desenvolvimento dos lóbulos e dos alvéolos das mamas, levando à proliferação e o aumento de tamanho das células alveolares, que adquirem natureza secretora. A progesterona não ocasiona a secreção de leite pelos alvéolos, o leite só é secretado e pois que a mama preparada é novamente estimulada pela prolactina secretada pela adeno-hipófise.

**PATOLOGIA - Menopausa:** Na época da menopausa, a mulher precisa reajustar sua vida, passando de uma vida fisiologicamente estimulada pela produção de estrogênios e progesterona para uma fase destituída desses hormônios. Com frequência, a perda dos estrogênios provocam alterações fisiológicas acentuadas na função do organismo, incluindo: (1) ondas de calor, caracterizada por extrema ruborização da pele (2) sensações psíquicas de dispnéia (3) irritabilidade, (4) fadiga, (5) ansiedade, e (6) em certas ocasiões, vários estados psicóticos. Esses sintomas são de magnitude suficiente para exigir tratamento em cerca de 15% das mulheres.

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Na gravidez, a placenta produz quantidades especialmente grandes de gonadotropina coriônica humana, estrogênios progesterona e somatomatotropina coriônica humana. Os três primeiros hormônios e, talvez, o quarto são essenciais para a manutenção da gravidez normal.

**Função da gonadotropina coriônica humana:** Esses hormônio sexuais estimulam o crescimento contínuo do endométrio, que passa a armazenar grandes quantidades de nutrientes, em vez de elimina-las na menstruação. Em conseqüência, **células semelhantes à decídua**, que se desenvolvem no endométrio durante o ciclo sexual normal, transformam-se em verdadeiras **células decíduais** nutritivas e acentuadamente intumescidas pouco depois da implantação do blastocisto.

Sob a influência da gonadotropina coriônica humana, o corpo lúteo cresce até atingir cerca de duas vezes seu tamanho original dentro de um mês ou mais após o início da gravidez; sua secreção contínua de estrogênios e progesterona mantém a natureza decidual do endométrio uterino necessária para o desenvolvimento inicial do feto. Se o corpo lúteo for removido antes da sétima semana de gravidez, ocorre sempre aborto espontâneo, em algumas vezes até mesmo na 12<sup>o</sup> semana. Depois desse período, a própria placenta secreta quantidades suficientes de progesterona e estrogênio para manter a gravidez durante todo o período restante da gestação.

**Efeito da gonadotropina coriônica humana sobre os testículos:** a gonadotropina coriônica humana também exerce efeito estimulante sobre as células intersticiais dos testículos, com consequente produção de testosterona pelo feto masculino. Essa pequena secreção de testosterona durante a gestação é o fator responsável pelo crescimento dos órgãos sexuais masculinos do feto. Próximo ao término da gravidez, a testosterona secretada pelos testículos fetais também induz a decida desses últimos para a bolsa escrotal.

**Secreção de estrogênio pela placenta:** A placenta, como o corpo lúteo, secreta estrogênio e progesterona. A produção diária de progesterona placentária aumenta em termos de atividade estrogênica até cerca de 30 vezes o normal ao final da gravidez. A secreção de estrogênio pela placenta é muito diferente da dos ovários em diversos aspectos: em primeiro lugar grande parte do estrogênio secretado consiste em estriol, é produzido em pequena quantidade na mulher não-grávida. Em segundo lugar, os estrogênios secretados pela placenta não são sintetizados de novo a partir dos substratos básicos na placenta.

Durante a gravidez, as enormes quantidades de estrogênio produzem (1) aumento do útero, (2) aumento das mamas e crescimento das estruturas dos dutos das mamas, e (3) aumento da genitália externa feminina.

Os estrogênios também relaxam os vários ligamentos pélvicos, de modo que as articulações sacroilíacas tornam-se relativamente frouxa, enquanto a sínfise púbica fica elástica, facilitando a passagem do feto.

**Secreção de progesterona pela placenta:** A velocidade de secreção da progesterona aumenta por até 10 vezes durante a gravidez. Seus efeitos são:

1. 1. A progesterona induz o desenvolvimento das células deciduais no endométrio uterino; essas células desempenham papel importante na nutrição inicial do embrião.

2. 2. A progesterona exerce efeito especial em diminuir a contratibilidade do útero grávido, impedindo assim, que as contrações uterinas produzam aborto espontâneo.

3. 3. A progesterona também contribui para o desenvolvimento do conceito, mesmo antes da implantação, aumentando especificamente as secreções das trompas de Falópio e do útero para fornecer o material nutritivo apropriado para o desenvolvimento da mórula e do blastocisto. Acredita-se também que a progesterona possa até mesmo afetar a clivagem celular no início do desenvolvimento embrionário.

4. 4. A progesterona secretada durante a gravidez também ajuda o estrogênio a preparar as mamas para a lactação.

**Somatomamotropina coriônica humana:** Começa a ser secretada em torno da 5ª semana de gestação e que aumenta progressivamente até o final da gravidez, em proporção direta com o peso da placenta. Esse hormônio é secretado em quantidades várias vezes superiores às de todos os demais hormônios da gravidez reunidos. A somatomamotropina coriônica humana determina o desenvolvimento pelo menos parcial das mamas e, em alguns casos, causa lactação, foi inicialmente denominado "Lactogênio Placentário", atribuindo-se-lhe funções semelhantes às da prolactina.

Em segundo lugar esse hormônio possui ações fracas semelhantes às do hormônio do crescimento, ocasionando, como este, a deposição de proteínas nos tecidos.

Em terceiro lugar, provoca redução da sensibilidade à insulina, bem como menor utilização de glicose pela mãe, com conseqüente disponibilidade de maiores quantidades de glicose para o feto. Como a glicose é o principal substrato utilizado pelo feto para fornecer a energia necessária ao crescimento, fica óbvia a importância desse efeito hormonal. Além disso, o hormônio promove a liberação de ácidos graxos livres das reservas lipídicas da mãe, fornecendo assim, uma fonte alternativa de energia para seu metabolismo.

**Secreção hipofisária:** durante a gravidez a adeno-hipófise aumenta de tamanho por pelo menos 50%, verificando-se aumento da produção de **corticotropina, tireotropina, prolactina**. Por outro lado, o hormônio folículo-estimulante e o hormônio luteinizante estão acentuadamente suprimidos em conseqüência dos efeitos inibidores do estrogênio e da progesterona da placenta.

**Secreção de corticosteróides:** As mulheres grávidas também costumam apresentar aumento de cerca de duas vezes na secreção de **aldosterona**, que atinge seu nível máximo ao final da gestação. A aldosterona, juntamente com as ações do estrogênio é responsável pela tendência, até mesmo na mulher grávida normal, a reabsorver excesso de sódio pelos túbulos renais e, portanto a reter líquido, resultando por vezes, hipertensão.

**Secreção pela glândula tireóide:** A glândula tireóide aumenta por até 50% durante a gravidez, com aumento correspondente de sua produção de tiroxina. A maior produção de tiroxina é determinada, pelo menos em parte, por efeito tireotrópico da gonadotropina coriônica humana e, também, por pequenas quantidades de um hormônio tireoestimulante específico, a tireotropina coriônica humana, secretado pela placenta.

**Secreção pelas glândulas paratireóides:** As glândulas paratireóides também aumentam de tamanho durante a gravidez, sobretudo se a mãe estiver recebendo dieta deficiente em cálcio. O aumento dessas glândulas provoca absorção de cálcio dos ossos maternos, com conseqüência manutenção da concentração normal desse íon nos líquidos extracelulares da mãe à medida que o feto remove o cálcio para a ossificação de seus ossos. A secreção do hormônio paratireóideo torna-se ainda mais intensificada durante a lactação, após o nascimento do bebê, visto que o lactente necessita de muito mais cálcio que o feto.

**Secreção de relaxina:** A relaxina é um hormônio, quando injetado produz um relaxamento dos ligamentos da sínfise púbica, esse efeito é muito significativo na mulher grávida. Esse papel provavelmente é desempenhado pelos estrogênios, que também

causam relaxamento dos ligamentos pélvicos. Também foi sugerido que a relaxina amolece o colo da mulher grávida na época do parto.

**Controle hipotalâmico da secreção de prolactina:** O hipotálamo desempenha um papel essencial no controle da secreção de prolactina, da mesma maneira como também controla a secreção de quase todos os demais hormônios da adeno-hipófise. Esse controle é diferente em um aspecto: o hipotálamo estimula principalmente a produção de todos os outros hormônios, enquanto inibe a produção de prolactina. Em consequência, a lesão do hipotálamo, ou o bloqueio do sistema porta hipotálamico-hipofisário, aumenta a secreção de prolactina, enquanto deprime a secreção dos outros hormônios adeno-hipofisários. Em condições especiais como por exemplo, quando o bebê suga o mamilo do seio, parece que um tipo diferente de sinal do hipotálamo pode aumentar a secreção de prolactina.

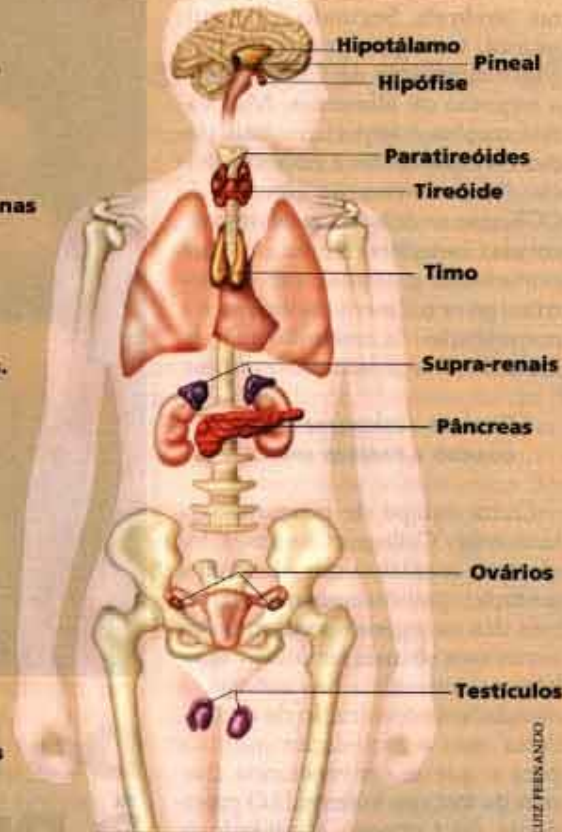
Por conseguinte, acredita-se que dois fatores diferentes formados no hipotálamo sejam transportados até a adeno-hipófise, através do sistema porta hipotalâmico-hipofisário, para controlar a liberação de prolactina pela adeno-hipófise. São o **hormônio inibidor da prolactina (PIH)**, que é o hormônio dominante na maioria das condições normais, e o **fator de liberação da prolactina (PRF)**, que pode aumentar de modo intermitente a secreção de prolactina. O PIH é quase certamente a **catecolamina dopamina**, que é secretada pelo hipotálamo e que pode reduzir por até 10 vezes a secreção de prolactina.

**Processo de ejeção ou de descida do leite – funções da ocitocina:** Quando o bebê suga, ele praticamente não obtém qualquer leite. Ocorre transmissão de impulsos sensitivos por nervos somáticos dos mamilos até a medula espinhal e, daí, para o hipotálamo, ocasionando a secreção de ocitocina, bem como de prolactina. A ocitocina é, então, transportada pelo sangue até as mamas, onde provoca a contração das células mioepiteliais, que circulam as paredes externas dos alvéolos, expelindo, assim o leite dos alvéolos para o dutos, sob pressão de mais de 10 a 20 mmhg. Assim dentro de 30 segundos a 1 minuto após o bebê começar a sugar, o leite passa a fluir.

**Inibição da injeção do leite:** Um problema particular na amamentação da criança provém do fato de que muitos fatores psicogênicos ou a estimulação simpática generalizada em todo o organismo pode inibir a secreção de ocitocina e, portanto, deprimir a ejeção do leite.

# As glândulas endócrinas

As glândulas do organismo humano dividem-se em duas classes principais: as exócrinas e as endócrinas. As glândulas exócrinas enviam os seus produtos, por meio de dutos ou canais, para o exterior do corpo ou a cavidades corporais. Exemplo: as glândulas salivares e as sudoríparas. As endócrinas secretam suas substâncias, os hormônios, no interior do organismo. Não possuem canais, e suas secreções fluem diretamente para a corrente sanguínea. A seguir, as principais glândulas endócrinas do organismo e suas funções:



Glândula	Hormônio	Funções do Hormônio
Hipotálamo	Hormônios indutores ou inibidores (o principal é o CRH)	Controla a produção de hormônios da hipófise
Pineal	Melatonina	Controle do sono
Hipófise	Hormônio do crescimento (GH) Prolactina Hormônio folículo-estimulante (FSH)	Estimula crescimento de ossos e músculos e promove síntese de proteína Promove produção de leite materno Na mulher, estimula o crescimento do folículo ovariano e a ovulação. No homem, estimula a produção de esperma
Tireóide	Tiroxina (T4) e Triiodotironina (T3)	Estimula a atividade metabólica (queima de gorduras, produção de energia etc.)
Paratireóides	Hormônio da paratireóide (PTH)	Aumenta a concentração de cálcio no sangue e diminui os níveis de fósforo
Timo	Vários hormônios: timosina B1 a B5, THF, FTS etc.	Ajuda a desenvolver as células T (células de defesa) no timo
Supra-renais	Epinefrina (adrenalina)	Aumenta a atividade cardíaca, pressão sanguínea e os níveis de glicose no sangue
	Glicocorticóides (principalmente cortisol)	Afeta o metabolismo de todos os nutrientes, regula a concentração de glicose no sangue, afeta o crescimento, diminui os efeitos do stress
Pâncreas	Insulina	Diminui a concentração de glicose no sangue
	Glicagón	Aumenta a concentração de glicose no sangue
Ovários	Estrogênios	Afeta o desenvolvimento dos órgãos sexuais e das características femininas
	Progesterona	Influencia o ciclo menstrual, prepara o útero para a gestação, mantém a gravidez
Placenta	Estrogênios, progesterona, gonadotrofinas	Mantém a gravidez
Testículos	Androgênios (principalmente testosterona)	Afeta o desenvolvimento dos órgãos sexuais, características masculinas e produção de esperma