

Adilson Dias Salles
Alessandra Alves Thole
Doris Rosenthal
Luiz Eurico Nasciutti

Volume | 3
2ª edição

Corpo Humano II





Fundação

CECIERJ

Consórcio **cederj**

Centro de Educação Superior a Distância do Estado do Rio de Janeiro

Corpo Humano II

Volume 3
2ª edição

Adilson Dias Salles
Alessandra Alves Thole
Doris Rosenthal
Luiz Eurico Nasciutti



SECRETARIA DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Ministério
da Educação



Apoio:



Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Rua Visconde de Niterói, 1364 – Mangueira – Rio de Janeiro, RJ – CEP 20943-001

Tel.: (21) 2334-1569 Fax: (21) 2568-0725

Presidente

Masako Oya Masuda

Vice-presidente

Mirian Crapez

Coordenação do Curso de Biologia

UENF - Milton Kanashiro

UFRJ - Ricardo Iglesias Rios

UERJ - Cibele Schwanke

Material Didático

ELABORAÇÃO DE CONTEÚDO

Adilson Dias Salles

Alessandra Alves Thole

Doris Rosenthal

Luiz Eurico Nasciutti

COORDENAÇÃO DE DESENVOLVIMENTO INSTRUCIONAL

Cristine Costa Barreto

DESENVOLVIMENTO INSTRUCIONAL E REVISÃO

Zulmira Speridião

Marta Abdala

COORDENAÇÃO DE LINGUAGEM

Cyana Leahy-Dios

Departamento de Produção

EDITORA

Tereza Queiroz

COPIDESQUE

Cristina Maria Freixinho

José Meyohas

REVISÃO TIPOGRÁFICA

Elaine Bayma

Marcus Knupp

Patrícia Paula

COORDENAÇÃO DE PRODUÇÃO

Jorge Moura

PROGRAMAÇÃO VISUAL

Sanny Reis

ILUSTRAÇÃO

Fernando Torelly

CAPA

Fernando Torelly

PRODUÇÃO GRÁFICA

Patricia Seabra

Copyright © 2005, Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada, por qualquer meio eletrônico, mecânico, por fotocópia e outros, sem a prévia autorização, por escrito, da Fundação.

S347

Salles, Adilson Dias.

Corpo humano II. v. 3 / Adilson Dias Salles et al. – 2. ed. – Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, 2009.

248p.; 19 x 26,5 cm.

ISBN: 978-85-7648-380-9

1. Estresse. 2. Metabolismo. 3. Organismo masculino. 3. Organismo feminino. I. Thole, Alessandra Alves. II. Doris, Rosenthal. III. Nasciutti, Luiz Eurico.
VI. Título.

CDD: 573

Governo do Estado do Rio de Janeiro

Governador
Sérgio Cabral Filho

Secretário de Estado de Ciência e Tecnologia
Alexandre Cardoso

Universidades Consorciadas

**UENF - UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO**
Reitor: Almy Junior Cordeiro de Carvalho

**UERJ - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO**
Reitor: Ricardo Vieiralves

UFF - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
Reitor: Roberto de Souza Salles

**UFRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**
Reitor: Aloísio Teixeira

**UFRRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL
DO RIO DE JANEIRO**
Reitor: Ricardo Motta Miranda

**UNIRIO - UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO**
Reitora: Malvina Tania Tuttman

SUMÁRIO

Aula 21	– Por que Maria tem bócio? _____	7
	<i>Doris Rosenthal</i>	
Aula 22	– Como o organismo reage ao estresse? _____	25
	<i>Doris Rosenthal</i>	
Aula 23	– Como o organismo reage ao estresse? Parte II _____	43
	<i>Doris Rosenthal</i>	
Aula 24	– Como o organismo regula o cálcio e o fósforo _____	77
	<i>Doris Rosenthal</i>	
Aula 25	– Como o organismo regula o metabolismo energético e de nutrientes? Parte I _____	105
	<i>Doris Rosenthal</i>	
Aula 26	– Como o organismo regula o metabolismo energético e de nutrientes? Parte II _____	133
	<i>Doris Rosenthal</i>	
Aula 27	– Como crescemos? _____	153
	<i>Doris Rosenthal</i>	
Aula 28	– Como o organismo masculino se organiza para perpetuar a espécie _____	175
	<i>Alessandra Alves Thole / Adilson Dias Salles</i>	
Aula 29	– Como o organismo feminino se estrutura para perpetuar a espécie _____	211
	<i>Alessandra Alves Thole / Adilson Dias Salles</i>	
Referências	_____	243

Por que Maria tem bócio?

Metas da aula

Apresentar a tireóide e seus hormônios e descrever os efeitos e mecanismos de regulação dos hormônios tireóideos.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- descrever a morfologia da tireóide;
- caracterizar o folículo tireóideo;
- relacionar o folículo tireóideo com a biossíntese dos hormônios tireóideos;
- descrever os mecanismos que regulam a função tireóidea;
- descrever os principais efeitos dos hormônios tireóideos;
- caracterizar os receptores dos hormônios tireóideos.

Pré-requisitos

Você ainda se lembra do que foi exposto em Bioquímica II (Módulos 4 a 7)?

Se você ainda tem dúvidas em relação à respiração celular e ao metabolismo de glicose, ácidos graxos e aminoácidos, reveja estes assuntos. Para não ter dificuldades em compreender esta aula e as seguintes, você precisa saber como ocorrem esses processos metabólicos.

INTRODUÇÃO

Leia com atenção o relato a seguir. Ele vai dar a tônica desta aula.

Maria mora em uma cidadezinha no Planalto Central. Na época da puberdade, notou um pequeno aumento da parte anterior do pescoço, como várias outras coleguinhas da mesma idade. Quando Maria se casou, aos 21 anos, o aumento do pescoço havia desaparecido. Aliás, ela só deu conta disso quando viu seu retrato de casamento e o comparou com um outro, no qual estava com 14 anos. Ao longo dos anos, o pescoço voltou a crescer lentamente. Embora o aumento não a incomode em nada, ela não gostaria de chegar a tê-lo mais acentuado e irregular, como algumas pessoas mais idosas de sua cidade. Por isso, ela quer saber o que significa esse aumento, por que ele acontece e o que ela pode fazer para que ele não continue a crescer.

O aumento do pescoço de Maria e de várias pessoas da sua cidade é devido ao crescimento da tireóide, e é chamado bócio (pelo interior do Brasil, são também comuns os termos “papo” ou “papeira”). Para você compreender por que Maria tem bócio, é necessário ter uma idéia da morfologia, da função e da regulação da glândula tireóide.

MORFOLOGIA DA TIREÓIDE

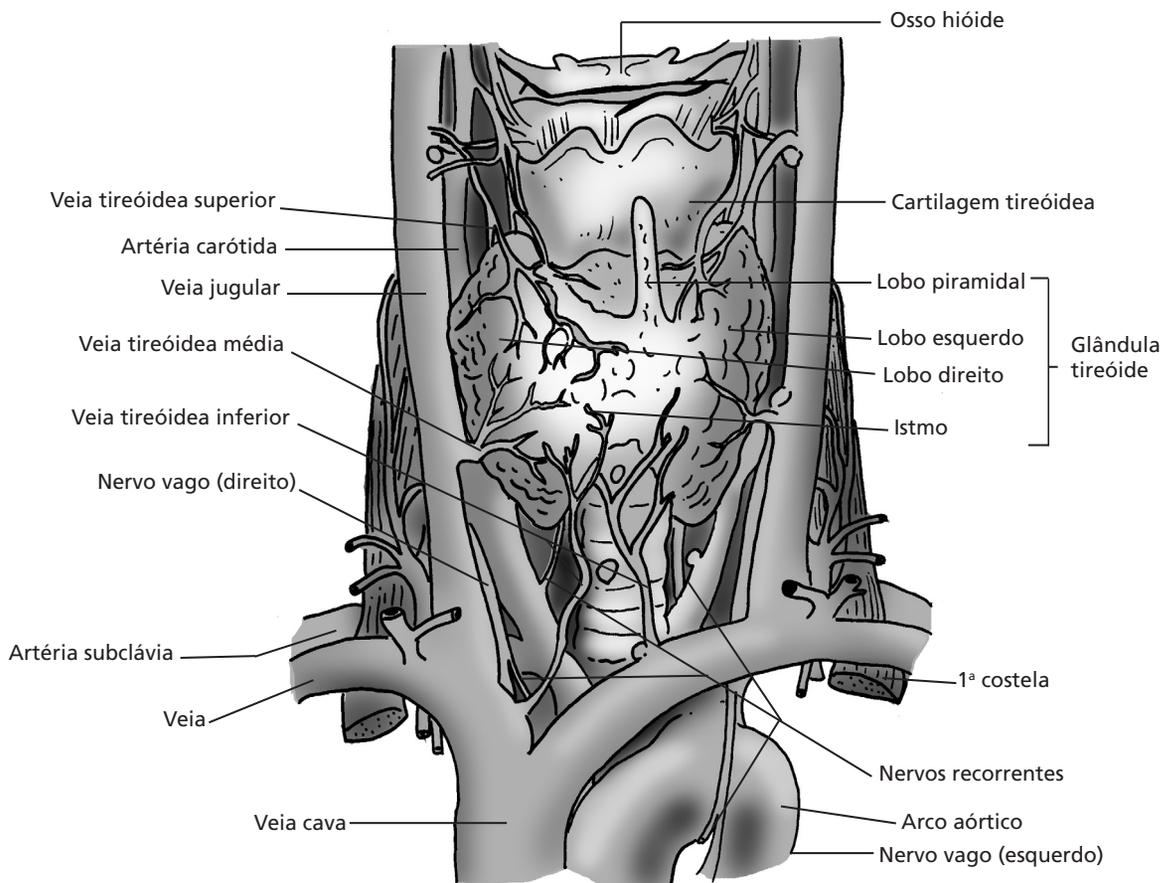


Figura 21.1: Glândula tireóide.

A tireóide é uma glândula endócrina formada por dois lobos localizados em cada lado da traquéia, unidos por um istmo anteposto aos 2º e 3º anéis traqueais (**Figura 21.1**). É coberta por uma cápsula de tecido conjuntivo, que envia prolongamentos para o interior da glândula, conduzindo vasos sanguíneos e nervos até os folículos tireóideos. E o que são estes folículos tireóideos?

A histologia da tireóide é bastante peculiar: suas células secretoras se organizam formando estruturas globulares denominadas folículos. O folículo tireóideo é a unidade morfológica e funcional da glândula. Tem uma membrana basal, sobre a qual repousa um epitélio secretor do tipo simples, cujas células podem ter forma variável, de cúbica baixa até cilíndrica. A cavidade folicular é preenchida por material amorfo, denominado colóide.

Observe, na **Figura 21.2**, os folículos tireóideos formados por epitélio simples, de aspecto cubóide, apoiado numa membrana basal e contendo colóide no seu interior. Os capilares sinusóides, que envolvem os folículos, também são visíveis.

Para você ter uma idéia mais concreta da estrutura da tireóide, imagine um cacho de uvas: a haste do cacho, com suas ramificações, corresponderia ao feixe de tecido conjuntivo que termina em cada folículo, representado por cada uva. A casca da uva seria o epitélio folicular, e a polpa, o colóide. Vários cachos de uva formariam a glândula. Deu para imaginar?

Lembre-se de que a tireóide, como todo tecido endócrino, é ricamente vascularizada. O folículo tireóideo é uma das estruturas mais bem vascularizadas do organismo: cada folículo é envolvido por uma rede de capilares sanguíneos, todos do tipo fenestrados ou sinusóides, como na hipófise. Considerando que a glândula tem milhões de folículos, imagine a magnitude dessa vascularização!

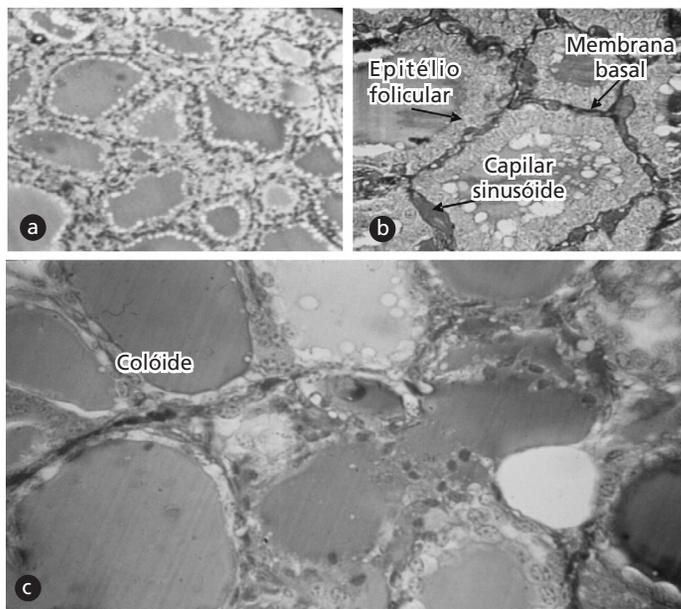


Figura 21.2: Microfotografias da tireóide. (a), (b) e (c) são diferentes ampliações.

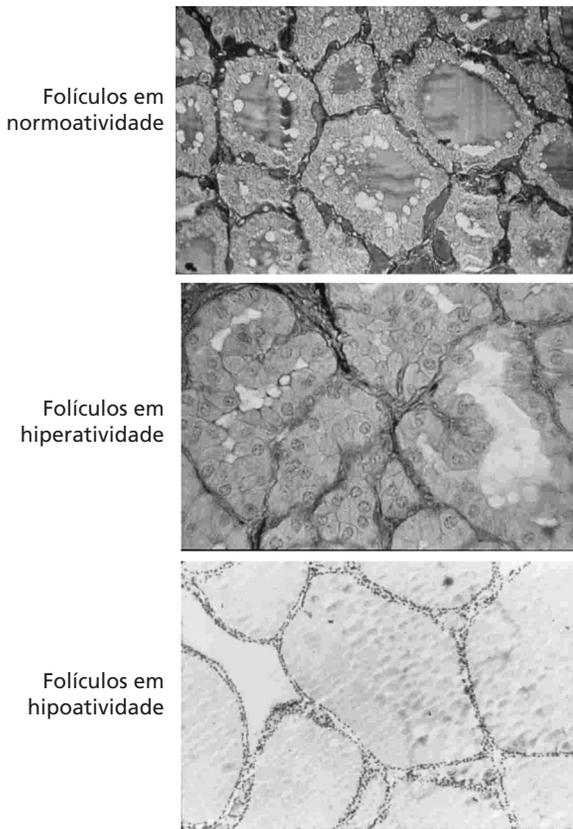


Figura 21.3: Microfotografias da tireóide: variação da morfologia, segundo o estado funcional.

As células foliculares, que formam o epitélio folicular, são estimuladas pelo hormônio tireotrófico hipofisário (TSH) e são responsáveis pela secreção dos principais hormônios tireóideos: a triiodotironina (T3) e a tetraiodotironina ou tiroxina (T4). Um dos mais interessantes aspectos que refletem o estado funcional da glândula é a dinâmica de funcionamento de cada folículo tireóideo.

As células foliculares tendem a se tornar mais altas quanto mais estimuladas, e a quantidade de colóide diminui; ao contrário, quando pouco estimuladas, as células podem assumir uma forma mais cúbica baixa ou achatada, e há acúmulo de colóide. O balanço entre esses diferentes tipos de folículos reflete o estado funcional da tireóide: hiperativa, hipoativa ou normoativa (**Figura 21.3**). Não se preocupe; logo a seguir discutiremos as etapas que levam à biossíntese dos hormônios tireóideos. Aí, você poderá compreender melhor todas essas mudanças na morfologia folicular.

No epitélio folicular, também encontramos um outro tipo celular – em proporção bem menor que as células foliculares –, as chamadas células parafoliculares ou células C, cujos grânulos citoplasmáticos contêm o hormônio calcitonina, importante no metabolismo do cálcio. Mais tarde (na Aula 24) veremos, com mais detalhes, os hormônios relacionados ao metabolismo do cálcio e do fósforo.

ATIVIDADE



1. Analise com cuidado as imagens de tireóide hiperativa e hipoativa (**Figura 21.3**). Quais são as principais diferenças histológicas entre essas duas situações? A que você atribui essas diferenças?

RESPOSTA COMENTADA

Na tireóide hiperativa, os folículos estão bem irregulares, o epitélio folicular está alto e a quantidade de colóide é quase nenhuma. Na glândula hipoativa, os folículos são maiores, o epitélio é bem baixo e há mais colóide na luz do folículo. Estas características morfológicas são bem representativas do estado funcional da glândula. Se a tireóide está muito estimulada, o epitélio folicular responde aumentando sua atividade, o que resulta em crescimento do número de organelas (aumenta o volume celular) e de todas as etapas da biossíntese hormonal. Há aumento da síntese protéica, inclusive de enzimas envolvidas na biossíntese hormonal (que você verá logo a seguir) e da tireoglobulina, que será secretada para a luz do folículo. Há também aumento da endocitose e hidrólise do colóide, liberando mais hormônios na circulação sanguínea. Numa situação inversa, quando a glândula não está sendo estimulada adequadamente, as células têm baixa atividade, com o número de organelas reduzido. As células foliculares são mais baixas e a biossíntese hormonal está reduzida. Como a síntese de tireoglobulina é menos dependente do TSH que a sua endocitose, a tendência é que a proteína fique acumulada no colóide, já que a reabsorção dele é lenta. Teremos, então, folículos grandes com epitélio achatado e muito colóide armazenado. Compreendeu?

BIOSSÍNTESE DOS HORMÔNIOS TIREÓIDEOS

Uma das matérias-primas utilizadas pela glândula para a síntese de seus hormônios é a tireoglobulina, proteína secretada pelas células foliculares e um dos principais constituintes do colóide. A tireoglobulina representa, como veremos adiante, uma forma de armazenamento dos hormônios tireóideos T3 e T4. O outro elemento fundamental para a síntese dos hormônios tireóideos é o iodo (a T4 contém quatro átomos e a T3, três átomos de iodo). Veja as estruturas moleculares na **Figura 21.5**.

Sabemos que o iodo é um oligoelemento cuja quantidade no solo e nas plantas é variável e pode estar bem diminuída em determinadas regiões, inclusive do Brasil.

Será que Maria vem de uma área na qual ainda há deficiência de iodo?

O iodo é um oligoelemento, ou seja, um elemento que, ao contrário do carbono, nitrogênio e outros, encontra-se em quantidades bastante pequenas no solo. Quanto mais velho geologicamente é o solo, tanto menos iodo contém, pois ele foi sendo lixiviado pela água e carregado para o mar ao longo do tempo. A água do mar é bem mais rica em iodo do que o solo, e os organismos marinhos – algas, crustáceos, peixes etc. – contêm quantidades maiores de iodo que as plantas terrestres, mesmo aquelas que concentram esse elemento.

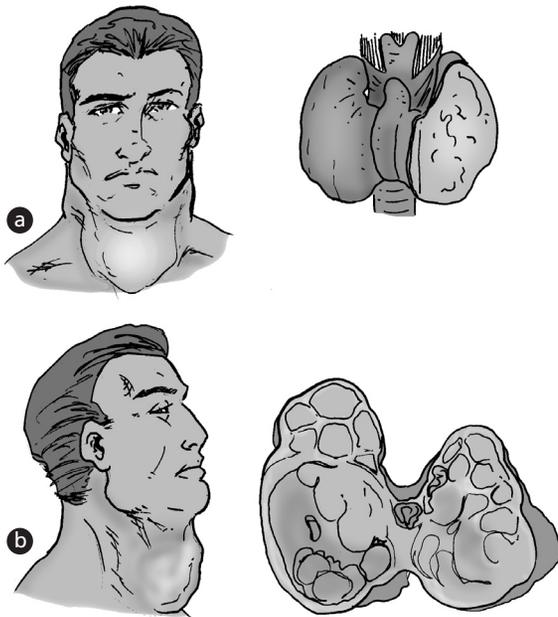


Figura 21.4: Bócio difuso (a) e bócio nodular (b).

Uma diminuição passageira da oferta de iodo (na alimentação ou na água) não é suficiente para modificar a produção de hormônios tireóides, pois existem, em nosso organismo, vários mecanismos de “poupança” que permitem a manutenção de uma reserva de iodo, mesmo se a sua oferta variar. No entanto, se tal oferta for permanentemente baixa, vários mecanismos entrarão em ação para possibilitar a adaptação do organismo a esta situação. Um desses mecanismos levará ao aumento de volume da tireoide: o bócio. Na Figura 21.4, você pode ver uma representação de um bócio difuso, como o que Maria tem, e a de um bócio nodular, como o que pode ser encontrado nas pessoas mais idosas da região em que Maria mora.

CICLO DO IODO E BIOSÍNTESE DOS HORMÔNIOS TIREÓIDES

Vejam agora como se relacionam o iodo e os hormônios da tireoide. O iodo entra em nosso organismo pelos alimentos ou, por vezes, por determinados remédios. Do intestino, é absorvido e passa para a circulação como iodeto (I^-). O iodeto circulante é rapidamente depurado (retirado do sangue) pela tireoide e pelos rins. O transporte do iodeto pela membrana basal das células foliculares da tireoide é um processo ativo, mediado por um co-transportador de sódio e iodeto (NIS: $Na^+I^-symporter$) dependente da energia gerada por uma ATPase dependente de sódio e potássio, enquanto no glomérulo renal há filtração por difusão, dependente apenas da concentração plasmática do iodeto.

O iodeto transportado pela membrana do tireócito é rapidamente incorporado a radicais tirosina na molécula de tireoglobulina, por efeito de uma peroxidase ancorada à membrana apical do tireócito, dando origem a radicais mono- e di-iodotirosina (MIT e DIT). Posteriormente, ocorre o acoplamento de alguns destes radicais, catalisado pela mesma peroxidase, originando T4 ($DIT+DIT$) e, em menor quantidade, T3 ($MIT+DIT$). Veja as fórmulas destes iodo-aminoácidos na Figura 21.5, a seguir.

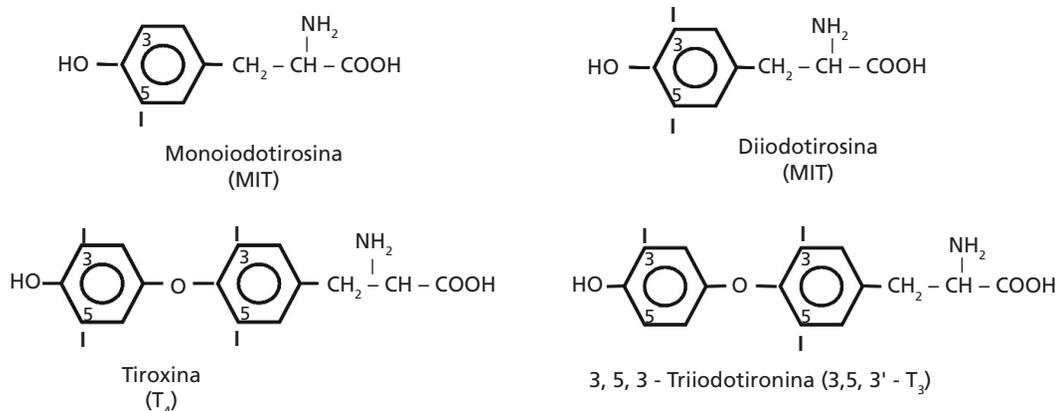


Figura 21.5: Iodotirosinas (MIT e DIT) e hormônios da tireóide (T₄ e T₃).

A tireoglobulina (Tg), a grande glicoproteína (PM: 660 000) sintetizada pelas células foliculares da tireóide, funciona como um repositório de hormônio pré-formado e, também, de iodo não-hormonal, pois contém entre 15 e 20 radicais de DIT ou MIT para cada radical T₄ ou T₃. Após síntese no RER e glicosilação no sistema de Golgi, a Tg é empacotada em vesículas que migram para a membrana apical, com a qual se fundem. A Tg, assim liberada, pode ser iodada e armazenada na luz do folículo, constituindo a maior parte do colóide que o preenche.

A Tg armazenada na luz folicular pode ser endocitada pela membrana apical do tireócito e, uma vez internalizada, vai ser encontrada em vesículas de endocitose. Estas vesículas fundem-se com lisossomas, o que possibilita a hidrólise da molécula protéica pelas enzimas lisossomais e a liberação de seus constituintes. As iodotirosinas (MIT e DIT) são rapidamente desiodadas por uma enzima específica (iodotirosina-desiodase); a tirosina e o iodeto liberados nessa reação podem ser reaproveitados na síntese protéica e na iodação da Tg, respectivamente.

Em condições normais, nem DIT nem MIT são liberados do tireócito, ao contrário de T₄ e T₃, que são liberados para a circulação, onde serão encontrados ligados a proteínas específicas: TBG (*thyroxine-binding protein*) e transtiretina, além de albumina. Apenas uma pequena fração de T₄ (0,03 - 0,05%) e de T₃ (0,3 - 0,5%) está sob forma livre, mas é justamente esta pequena fração que pode interagir com os seus receptores nucleares nas células-alvo e induzir os efeitos hormonais. A pequena fração de hormônios tireóideos livres também pode sofrer metabolismo desiodativo no fígado, rim e outros tecidos, catalisado por iodotironina-desiodases. Se o átomo de iodo retirado da molécula for do anel fenólico

É referido que a quantidade de hormônio armazenado em uma tireóide normal poderia manter a concentração sérica de T4 por 3 – 4 semanas ou mais, mesmo na falta de aporte de iodo. Entretanto, deve-se levar em consideração que a própria tireóide humana normal pode conter grande reserva de iodo e que o metabolismo desiodativo dos hormônios tireóideos permite uma reciclagem eficiente do iodo neles contido.

(externo), haverá uma “ativação” de T4, que se transformará em T3. Qualquer outra desiodação será desativadora. Seja qual for a desiodação, o iodeto resultante se mistura ao já existente no plasma e poderá ser reaproveitado.

Frações muito pequenas de iodotironinas iodadas podem ser excretadas pelo intestino, ao qual chegam juntamente com a bile. O iodeto pode, ainda, ser liberado pelos pulmões e pelas glândulas salivares e gástricas, mas a quantidade do íon assim perdida é desprezível.

REGULAÇÃO DA FUNÇÃO TIREÓIDEA

Todas as etapas relatadas anteriormente, com exceção da desiodação extratireóidea de T4 e de outras iodotironinas, são estimuladas pelo hormônio tireotrófico (TSH: *thyroid stimulating hormone*) secretado pela adeno-hipófise. O efeito do TSH também é necessário para manter a massa glandular. Na falta de TSH, há atrofia da tireóide, enquanto um estímulo maior leva, após algum tempo, ao aumento da glândula: o bócio.

A síntese e a liberação do TSH são dependentes dos hormônios hipotalâmicos: estimulador da liberação de tireotrofina (TRH *thyrotrophin-releasing hormone*) que, como o nome diz, estimula a liberação e a síntese do TSH, e somatostatina (SS) e dopamina, que a inibem. No entanto, a principal inibição fisiológica da liberação de TSH é feita pelos hormônios tireóideos, que agem tanto na adeno-hipófise quanto no hipotálamo, onde inibem a liberação de TRH e estimulam a de somatostatina (SS), como demonstrado na **Figura 21.6**.

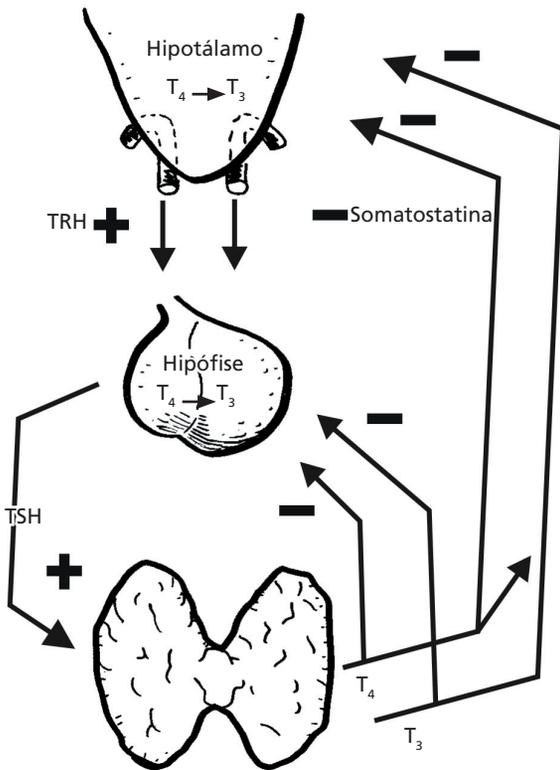


Figura 21.6: Mecanismos de retroregulação (*feedback*) no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide.

A regulação da liberação de TRH e SS hipotalâmicos é feita pelo T3 intracelular, que pode vir tanto do T3 quanto do T4 circulantes. Como você pode ver na **Figura 21.6**, há desiodação ativadora (de T4 para T3) tanto na hipófise quanto no hipotálamo. Estima-se que cerca da metade do T3 que se encontra ligado aos receptores nucleares hipofisários seja produzida dentro das células hipofisárias pela desiodação de T4 para T3.

Assim como ocorre com outros hormônios hipotalâmicos, a secreção de TRH, SS e dopamina é influenciada por várias neurosecreções, que podem agir tanto como estimuladores quanto com inibidores.

ATIVIDADE



2. Reveja a resposta que você deu à Atividade 3 da Aula 20. Você modificaria alguma coisa, agora que viu o mecanismo de regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide?

RESPOSTA ABERTA

BÓCIO

Voltando às perguntas de Maria: O que é esse aumento do pescoço que ela teve em torno da puberdade? Por que ele acontece?

Uma parte você já pode responder: o aumento do pescoço foi causado por um aumento da tireóide. Como ela está localizada na frente da traquéia, um aumento glandular de uma a duas vezes já pode ser percebido, principalmente em pessoas sem grande desenvolvimento muscular (reveja a **Figura 21.4**). Qualquer aumento da tireóide é chamado de bócio, não importando o grau de funcionamento glandular.

Como o bócio parece ocorrer em muitas pessoas da região na qual Maria mora, é possível que no local haja relativa falta de iodo na alimentação. Aceitando essa hipótese, vejamos o que pode ter ocorrido:

- Quando a quantidade de iodo oferecida à tireóide é menor que a necessária, a glândula produzirá menos hormônio e terá menor reserva de iodo.
- A diminuição da produção hormonal leva à diminuição da sua concentração na circulação (alternativamente, outros processos podem levar à diminuição da concentração de T4 e T3 livres).
- Como a liberação de TSH é diminuída pela interação dos hormônios tireóideos com os tireotrofos, a diminuição de T4 e T3 terá como consequência um aumento da secreção de TSH para a circulação.

- O estímulo do TSH aumentado produz, inicialmente, um aumento da atividade das células tireóideas e, a médio e longo prazos, o aumento do número dessas células e dos folículos.

- Quando a glândula contém mais células capazes de captar iodo, consegue produzir mais hormônio, o que leva ao aumento do seu efeito de retroalimentação na hipófise e no hipotálamo. Em consequência, a liberação de TSH diminui até sua concentração ainda ser suficiente para manter a massa de folículos necessária para sustentar a secreção de quantidade de hormônios tireóideos suficiente para manter o equilíbrio no sistema de retroalimentação.

- A disponibilidade de iodo varia em função do que comemos; assim, periodicamente, o organismo terá mais ou menos iodo à sua disposição. Ocorrem também situações nas quais é necessária maior quantidade de iodo. Como exemplo, temos a gravidez, durante a qual há aumento da depuração renal de iodeto plasmático, além de aumento da quantidade de proteínas ligadoras de hormônios tireóideos pelo efeito hepático dos estrogênios. Isso explica por que, durante a puberdade ou a gravidez, podem aparecer bócios em mulheres submetidas a uma dieta que contenha iodo em quantidade limítrofe.

- Finalmente, o que Maria pode fazer para que não haja novo crescimento do bócio? Partindo da premissa de que a causa do bócio é, realmente, a pouca disponibilidade de iodo na alimentação, a resposta é óbvia: aumentar a quantidade de iodo oferecida ao organismo, principalmente durante a gravidez.



No Brasil, já há um programa de iodação do sal de cozinha em andamento há anos, mas sua implementação tem tido falhas e interrupções. Além disso, nem todos os sais de cozinha comercializados estão adequadamente iodados. Há que se ter, pois, cuidado ao adquirir o sal para uso culinário, verificando se o mesmo é iodado.

Para mais informações a respeito de bócio endêmico e sal iodado, veja:
http://www.idec.org.br/consumidorsa/arquivo/jul_ago99/c_sal.htm
<http://www.ufrnet.br/~scorpius/16-Bocio%20endemico.htm>

**ATIVIDADE**

3. Maria tem bócio, mas não apresenta nenhuma evidência de alteração da função da tireóide. Existem doenças nas quais alguma das etapas da biossíntese dos hormônios tireóideos está defeituosa. Nesses casos, há baixa produção de hormônios, aumento do TSH e bócio, acompanhados de hipotireoidismo (deficiência do efeito dos hormônios tireóides no organismo). Que aspecto histológico você acredita que esta tireóide deve ter? (Dica: reveja a **Figura 21.3** e sua explicação.)

RESPOSTA COMENTADA

Parabéns, se você escolheu o aspecto hiperplásico! De fato, esta glândula está sendo estimulada por mais TSH que o normal, pois não está havendo o feedback adequado. Além disso, o estímulo é continuado porque não há produção adequada de T4 e T3, embora todas as etapas capazes de responder ao TSH estejam muito estimuladas. Como consequência deste estímulo, haverá:

- *aumento da síntese protéica e do número de organelas citoplasmáticas;*
- *aumento da produção, exocitose e endocitose de tireoglobulina, predominando esta última;*
- *proliferação de tireócitos e folículos, assim como dos vasos que os nutrem; finalmente, bócio.*

Uma situação de produção excessiva de hormônios tireóideos pode ocorrer quando, por algum motivo, a tireóide é estimulada por mais TSH que o normal (por exemplo: um tumor secretante de TSH, que não responde adequadamente aos efetores da retroalimentação; bem raro, aliás). O mesmo efeito pode ser produzido por algumas imunoglobulinas que se ligam ao receptor de TSH e o ativam, ou quando uma área da tireóide se torna autônoma, ou seja, consegue funcionar sem ser estimulada pelo TSH. Em todas estas situações, haverá, também, estímulo ao crescimento do tecido tireóideo, ou seja, bócio.



Você poderá ver algo mais a respeito de bócio, hipertireoidismo e hipotireoidismo em: <http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?48>, <http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?247> e <http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?248>

EFEITOS DOS HORMÔNIOS TIREÓIDEOS

Vimos, anteriormente, que os hormônios tireóideos fazem retroalimentação, *feedback*, com o eixo hipotálamo-hipófise, reduzindo a secreção de TSH. Mas este é apenas um dos muitos efeitos que eles produzem no organismo desde a vida intra-uterina. No **Quadro 21.1**, a seguir, você encontra uma lista de efeitos produzidos pelo hormônios tireóideos.

Quadro 21.1: Efeitos dos hormônios tireóideos

Vida intra-uterina

Maturação neuronal - arborização, sinaptogênese, mielinização

Maturação óssea - núcleos de ossificação

Maturação pulmonar - fator surfactante (com cortisol)

Vida extra-uterina

Complementação da maturação do sistema nervoso

Maturação óssea - osteogênese

Crescimento - síntese de GH

Termogênese - metabolismo intermediário, ciclos "fúteis"

Metabolismo de lipídios

Metabolismo de glicídios

Metabolismo de proteínas

Efeitos sistêmicos - coração, intestino, sangue, tecido adiposo, outros

Os efeitos dos hormônios tireóideos são primordialmente mediados pela ligação de T3 a receptores nucleares (TR) que, uma vez ligados ao hormônio, agem como moduladores da transcrição de genes específicos. Considerando o que sabemos hoje, a ligação T3-TR tem, na maioria das vezes, efeito estimulador da transcrição, mas, em alguns casos, a transcrição de genes específicos é inibida – haja vista o que ocorre com o TSH.

Mas se os efeitos dos hormônios tireóideos são produzidos pela ligação entre T3 e seu(s) receptor(es), qual o papel de T4? T4 é ou não um hormônio?

T4 é a principal iodotironina secretada pela tireóide e, também, a que mais se liga às proteínas plasmáticas, embora sua afinidade pelos receptores nucleares TR seja muito menor que a de T3. No fígado e em numerosos outros tecidos, há a desiodação de T4 para T3. Na maioria dos tecidos, o T3 ligado aos receptores tem origem, principalmente, na desiodação intracelular de T4; já no fígado, a maior parte do T3 gerado a partir de T4 será liberada para a circulação. Assim, T4 funciona como se fosse uma reserva circulante – de rápido acesso – de T3, e poderia ser considerado um pró-hormônio. Mas não é só isso! Há alguns

indícios de que T4 e algumas outras iodotironinas possam interagir com proteínas celulares diferentes dos receptores nucleares e produzir efeitos rápidos, que independem de síntese protéica. Ou seja, também não podemos afirmar que T4 não seja um hormônio, isto ainda está sendo investigado.

Na vida intra-uterina, o papel dos hormônios tireóideos é fundamental para que os neurônios em desenvolvimento aumentem o número e o comprimento de seus prolongamentos (dendritos, axônios). Em consequência dessa arborização, o número de sinapses formadas entre neurônios aumenta, permitindo melhor intercomunicação. Sabemos que apenas certo número dos neurônios formados durante a embriogênese é mantido, e que o número e a eficiência das sinapses formadas por um neurônio são críticos para definir se ele se manterá ou entrará em apoptose. Assim se explica por que indivíduos aos quais falta hormônio tireóideo durante fases críticas de desenvolvimento intra-uterino tenham menos neurônios que o normal. Em fase posterior do desenvolvimento intra-uterino, os hormônios tireóideos também são necessários para que ocorra a formação da bainha de mielina, que envolve axônios, e para a osteogênese endocondral, essencial ao crescimento e à maturação do esqueleto. Na época pré-natal, os hormônios tireóideos colaboram com os glicocorticóides supra-renais na indução da produção do fator surfactante pulmonar (que diminui a tensão superficial nos alvéolos pulmonares) pelos pneumócitos tipo II.

E após o nascimento? Os hormônios tireóideos continuam sendo essenciais para a plena maturação do sistema nervoso e do esqueleto. Além disso, são também indispensáveis ao crescimento adequado durante a infância e juventude, pois seu efeito é permissivo para a secreção do hormônio do crescimento (GH). Quando faltam os hormônios tireóideos, a resposta de GH aos estímulos – que normalmente induzem sua secreção – está diminuída ou ausente. Já foi também verificado que a síntese de GH em culturas de células derivadas de somatotrofos só ocorre adequadamente quando, além de outros fatores, existem T3 ou T4 e cortisol no meio de cultura.

Além dos efeitos sobre crescimento e maturação, os hormônios tireóideos são importantes para a termogênese, processo pelo qual nosso organismo consegue manter a temperatura interna na faixa adequada

($\approx 36 - 37^\circ\text{C}$), mesmo quando a temperatura do meio ambiente é mais baixa. Uma maneira de avaliar este efeito é quantificar o consumo de O_2 pelo organismo ou por diferentes tecidos.

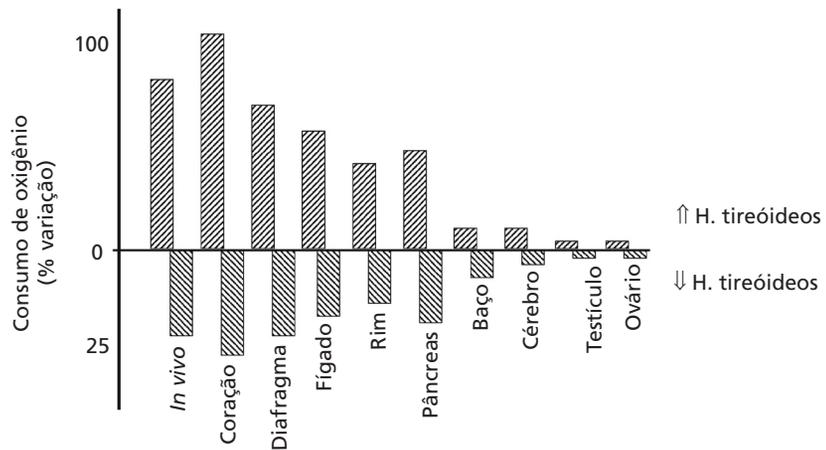


Figura 21.7: Efeito dos hormônios tireóideos sobre o consumo de O_2 .

Quando o organismo está submetido a quantidades maiores que as normais de hormônios tireóideos, o consumo de O_2 pelo organismo é também maior que o normal, embora os diferentes tecidos sejam distintos na capacidade de resposta; por exemplo: o aumento de consumo de O_2 pelo coração é bem maior que o do baço ou o das gônadas, como pode ser visto na parte superior da **Figura 21.7**. Em contrapartida, se os níveis de hormônios tireóideos estiverem abaixo do normal, a capacidade de o organismo gerar calor diminui, como pode ser visto na parte inferior da mesma figura.

Uma parte importante do efeito termogênico dos hormônios tireóideos é devida aos seus efeitos em muitos tecidos, acelerando quase todos os processos metabólicos, sejam eles de síntese ou de degradação. Assim, verificamos que, sob efeito dos hormônios tireóideos, há:

- aumento da síntese de ácidos graxos, mas também da sua degradação;
- aumento da absorção de glicose, mas a sua depuração da circulação e a oxidação também são aceleradas;
- aumento da síntese de ATP em numerosas células, em parte por aumento da atividade de síntese protéica, incluindo a de várias enzimas, e do aumento do transporte de ADP pela membrana mitocondrial;
- mas há também maior hidrólise de ATP, seja por aumento das atividades de ATPases de membrana, seja por aumento dos processos de síntese que dependem da energia fornecida pelo ATP.

A interação dos efeitos de hormônios tireóideos com os outros sinalizadores intercelulares (inclusive outros hormônios) vai se fazer sentir no coração, aumentando seu ritmo e força de contração;

- em vasos periféricos, aumentando seu tônus;
- no intestino, aumentando sua motilidade e capacidade de absorção de nutrientes;
- no tecido adiposo, aumentando sua capacidade de resposta aos agentes lipolíticos;
- no tecido hematopoiético, estimulando a formação de novas hemácias, para citar apenas alguns.



Você precisa lembrar-se de que cada célula, cada tecido, cada órgão do nosso organismo estão permanentemente expostos a diversos sinalizadores. Esses sinalizadores têm efeitos que podem se superpor, antagonizar ou complementar. Além disso, o efeito dos sinalizadores pode ser modificado em função do estado energético da célula, que depende da disponibilidade dos diversos nutrientes. Assim, é difícil definir efeitos que se devem exclusivamente a um ou outro hormônio.

ATIVIDADE



4. Imagine uma criança que tenha um defeito genético em uma das etapas da biossíntese dos hormônios tireóideos e que, por isto, tem uma produção de hormônios tireóideos muito baixa (tal como foi proposto na Atividade 3). Considerando isso, que alterações você esperaria encontrar nesta criança quando ela estivesse com quatro anos de idade?

RESPOSTA COMENTADA

As primeiras alterações seriam vistas no desenvolvimento e maturação, já que o efeito, sendo genético, vai manifestar-se já na vida intra-uterina. Ao contrário do que você possa imaginar, essa criança não nascerá menor que o normal, pois hormônios da placenta e insulina são os principais hormônios envolvidos com o crescimento intra-uterino (você verá mais a respeito na Aula 27). Mas a maturação do sistema nervoso estará prejudicada. Isto resultará em déficit intelectual, defeitos de coordenação motora e de movimentos finos, além de outros problemas decorrentes da imaturidade do sistema nervoso e da diminuição do número de neurônios e das sinapses entre eles. Haverá, também, defeito na maturação do esqueleto, o que, juntamente com a desaceleração da síntese do hormônio

do crescimento, prejudicará o crescimento pós-parto e na infância. A capacidade de gerar calor (termogênese) estará diminuída, por desaceleração do ritmo metabólico em geral. Em conseqüência, essa criança terá mais dificuldade de suportar quedas de temperatura do que outras crianças – ela será friorenta!

Estas não são as únicas alterações, mas estão entre as mais importantes, que chamam mais atenção. Claro que você se lembrou do bócio, que já havíamos discutido na Atividade 3.

CONCLUSÃO

Os hormônios tireóideos, em função de seu efeito no núcleo de muitos tipos de células e dos vários mecanismos existentes para evitar grandes variações na sua disponibilidade, parecem ser dos mais essenciais à manutenção do equilíbrio em nosso meio interno – a homeostase.

RESUMO

A tireóide é a glândula endócrina de mais fácil visualização, e sua hipertrofia pode ser percebida pelo aumento da parte anterior do pescoço: o bócio. Os hormônios tireóideos – tiroxina ou T4 e triiodotironina ou T3 – são sintetizados acoplados a uma grande molécula glicoprotéica – tireoglobulina –, que é armazenada na luz do folículo tireóideo. A endocitose e a posterior hidrólise da tireoglobulina possibilitam a liberação de T4 e T3 para a circulação, onde serão encontrados majoritariamente ligados a proteínas específicas – TBG e transtiretina. A tireóide é estimulada pelo hormônio tireotrófico hipofisário – TSH –, cuja liberação e síntese são estimuladas pelo hormônio hipotalâmico liberador de TSH – TRH – e inibidas pelos hormônios da própria tireóide, assim como por somatostatina e dopamina. Os hormônios tireóideos ligam-se a receptores nucleares que agem regulando a transcrição de genes específicos. Os efeitos produzidos por essa interação são necessários para as maturações do sistema nervoso e do esqueleto, para a termogênese, para os metabolismos de proteínas, lipídios e glicídios, e para o metabolismo orgânico em geral, além de darem condições para que outros hormônios produzam seus efeitos – efeito permissivo.

SITES RECOMENDADOS

CONSUMIDOR S.A., Edição 43, Agosto 1999. Online. Disponível em: <http://www.idec.org.br/consumidora/arquivo/jul_ago99/c_sal.htm>. Acesso em: 25 maio 2005.

ESCODA, Maria do Socorro Quirino. Bócio endêmico. Disponível em: <<http://www.ufrnet.br/~scorpius/16-Bocio%20endemico.htm>>. Acesso em: 25 maio 2005.

ABC da Saúde. Bócio: aumento de volume da tireóide. Disponível em: <<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?48>>. Acesso em: 25 maio 2005.

ABC da Saúde. Hipertireoidismo. Disponível em: <<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?247>>. Acesso em: 25 maio 2005.

ABC da Saúde. Hipotireoidismo. Disponível em: <<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?248>>. Acesso em: 25 maio 2005.

AULA 22

Como o organismo reage ao estresse?

Metas da aula

Apresentar as glândulas supra-renais e seus hormônios. Descrever os efeitos dos hormônios da medula e do córtex supra-renais, e seus mecanismos de regulação.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- descrever a morfologia das glândulas supra-renais, identificando córtex e medula, e as características de sua vascularização;
- descrever as zonas constituintes do córtex supra-renal;
- identificar as reações-chave da biossíntese da adrenalina;
- descrever os principais efeitos das catecolaminas hormonais, relacionando-os com a resposta de “fuga ou luta”.

Pré-requisitos

Reveja a Aula 21 de Corpo Humano I (“Lutar ou fugir”), para relembrar os efeitos da ativação do sistema nervoso simpático e seu papel na resposta ao estresse, e a Aula 20 de Corpo Humano II (“Hipófise – a glândula maestro”), se você não se lembra mais da adenipófise. É necessário, também, que você faça uma revisão do metabolismo de glicose, ácidos graxos e aminoácidos em Bioquímica II (Módulos 4 a 7).

INTRODUÇÃO

Para começo de conversa, você é capaz de dizer o que é estresse?

Segundo o *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa* (1ª edição, 2001), a definição atual (a partir de 1975) é:

Estado gerado pela percepção de estímulos que provocam excitação emocional e, ao perturbarem a homeostasia, levam o organismo a disparar um processo de adaptação caracterizado pelo aumento da secreção de adrenalina, com várias conseqüências sistêmicas.

Complicado, não? Uma definição mais antiga (1942), e mais simples, é: “distúrbio fisiológico ou psicológico causado por circunstância adversa”.

Seja como for, o estresse é uma situação que o organismo interpreta como uma ameaça, um perigo, seja real ou potencial.

Os estudos de dois grandes fisiologistas, **WALTER CANNON** e **HANS SELYE**, foram essenciais para compreendermos os processos desencadeados em nosso organismo por uma situação interpretada como perigosa, ou seja, uma situação de estresse. Cannon concentrou-se mais na resposta do sistema nervoso autônomo, mas gradualmente foi-se verificando que as catecolaminas hormonais e os hormônios do córtex supra-renal são igualmente necessários para que o organismo responda adequadamente a um estresse.

WALTER BRADFORD CANNON (1871-1945) descreveu o papel do sistema nervoso autônomo na resposta do organismo a estímulos externos, e caracterizou o padrão de resposta “fuga ou luta”. Também devemos a Cannon o conceito de “homeostase” – a auto-regulação dos sistemas biológicos – que foi divulgado pelo seu livro *The Wisdom of the Body* (A Sabedoria do Corpo). Você encontrará mais informações a respeito deste notável fisiologista norte-americano em: http://www.harvardsquarelibrary.org/unitarians/cannon_walter.html

HANS SELYE (1907-1982) é freqüentemente denominado “pai do estresse”. Foi ele quem propôs que o estresse alteraria a capacidade do organismo de responder adequadamente e se adaptar a lesões ou doenças. Para tanto, baseou-se no fato de pacientes ou animais submetidos a tipos diversos de agressões apresentarem muitos sintomas semelhantes. Selye postulou que o estresse tem algum papel no desenvolvimento de qualquer doença e que a incapacidade do organismo de se ajustar a um agente estressor (que poderia ser qualquer tipo de estímulo) pode resultar em “doenças de adaptação” ou na “síndrome de adaptação geral” (General Adaptation Syndrome – GAS). Segundo Selye, não é o estresse que agride nosso organismo, e sim a incapacidade do organismo de se adaptar a ele. Este é um tópico que interessa aos pesquisadores e leigos. Você pode encontrar uma discussão atual do tópico, e mais informações sobre Hans Selye, em <http://www.icnr.com/articles/thenatureofstress.html>.

Nesta aula, e na subsequente, você vai estudar as glândulas supra-renais, como elas coordenam a resposta do organismo a um estresse e, também, quais são os efeitos fisiológicos dos hormônios da medula e do córtex supra-renal e como sua secreção é regulada.

Morfologia das glândulas supra-renais: as glândulas supra-renais são formadas por dois tipos diferentes de tecidos

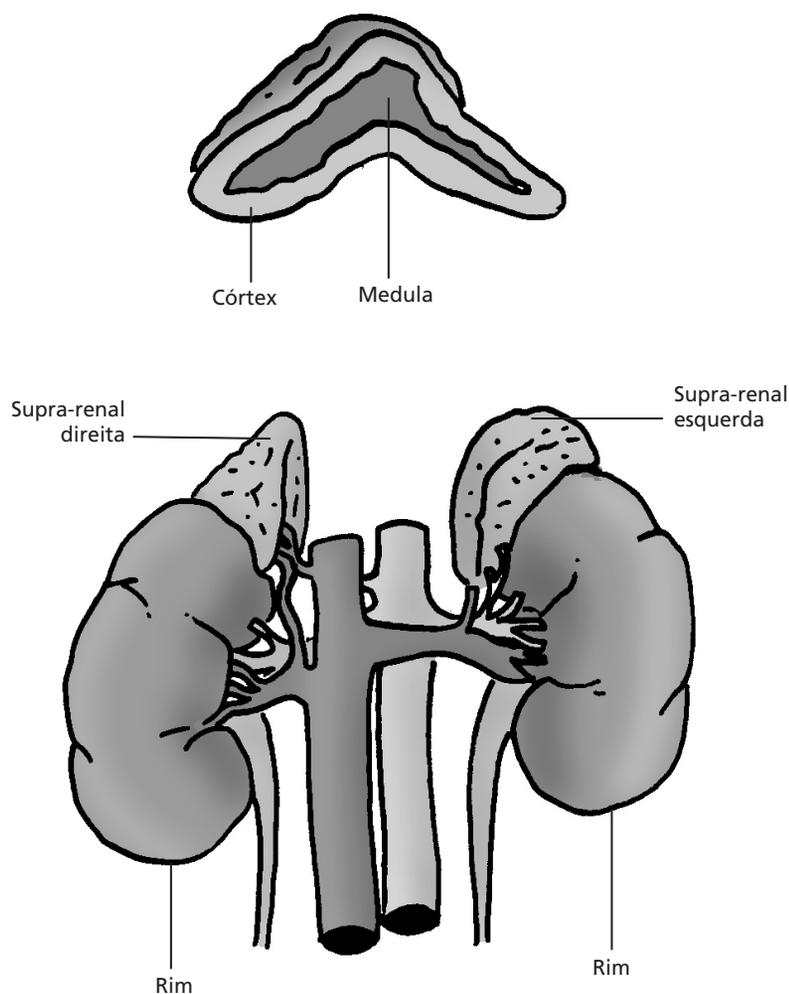


Figura 22.1: Esquema geral mostrando a localização anatômica das glândulas supra-renais (ou adrenais), suas relações com os rins e sua divisão em córtex e medula.

A localização dessas glândulas é supra-renal (acima do rim) na espécie humana e em outras espécies cuja postura seja ereta (que tal o canguru como exemplo?). Mas, em quadrúpedes, a mesma localização não será mais acima e sim ao lado do rim; daí o nome de adrenal (ao lado do rim) que também é usado, principalmente nos países de língua inglesa. Pelo mesmo motivo, são usados tanto adrenalina (noradrenalina) como epinefrina (norepinefrina) para designar os hormônios da medula supra-renal. Você pode obter mais informações a respeito em <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/suprarrenal.htm>.

As glândulas supra-renais têm aspectos morfológicos bastante particulares. São glândulas pares e no homem, como o próprio nome indica, estão localizadas acima e associadas aos rins. Como você pode ver na **Figura 22.1**, têm forma aproximadamente triangular e, quando seccionadas, vê-se que são revestidas por uma cápsula conjuntiva fibrosa e organizadas em duas regiões: o córtex (80 a 90% da glândula) e a medula (10 a 20%). Embora o córtex e a medula estejam intimamente associados, são dois tecidos endócrinos distintos, tanto histologicamente quanto funcionalmente. Além disso, também têm origens embriológicas diferentes: o córtex é derivado do mesmo tecido que forma os rins, o mesoderma que reveste o celoma intra-embriônico (a cavidade interna do corpo do embrião). A medula se origina do ectoderma neural, mais especificamente, das células da crista neural. Essas características do desenvolvimento glandular implicam também em diferenças no tipo de hormônios secretados: o córtex secreta hormônios esteróides e a medula, catecolamin

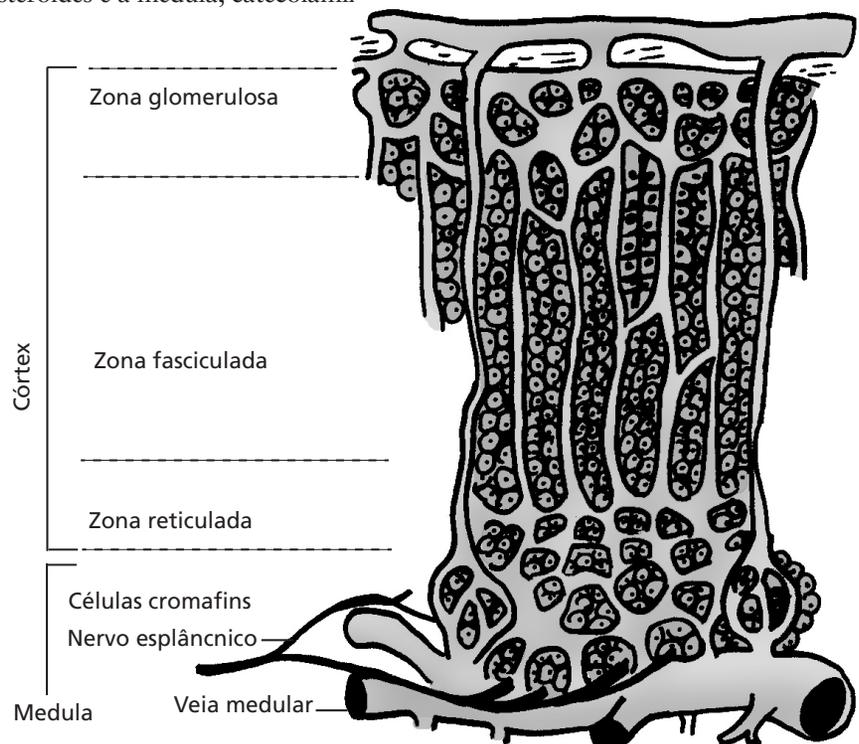


Figura 22.2: Esquema geral da supra-renal, mostrando a vascularização glandular, a distribuição das células nas diferentes camadas e os hormônios secretados.

A medula está aninhada no meio do córtex, e sua irrigação é feita pelo sangue que, antes, passou pelo córtex. Pode-se chamar a isso um sistema porta?

Os capilares sinusóides da supra-renal são derivados de diferentes artérias que chegam à cápsula e aí formam um plexo arterial, como você pode ver na **Figura 22.2**. Desse plexo arterial, emergem capilares que nutrirão a própria cápsula, outros que se organizarão nos sinusóides das zonas glomerulosa, fasciculada, reticulada, e da medula. Ainda desse mesmo plexo arterial, surgem as arteríolas medulares que atravessam o córtex sem se capilarizarem, fornecendo um suprimento sanguíneo diretamente à medula. Os sinusóides medulares se reúnem então em vênulas, formando a veia supra-renal central. Veja na **Figura 22.2** como essa distribuição vascular lembra um sistema porta, embora não o seja exatamente!

Complementando as informações dadas pelo esquema da **Figura 22.2**, observe, agora, reprodução do aspecto histológico de uma glândula supra-renal, mostrado na **Figura 22.3**.

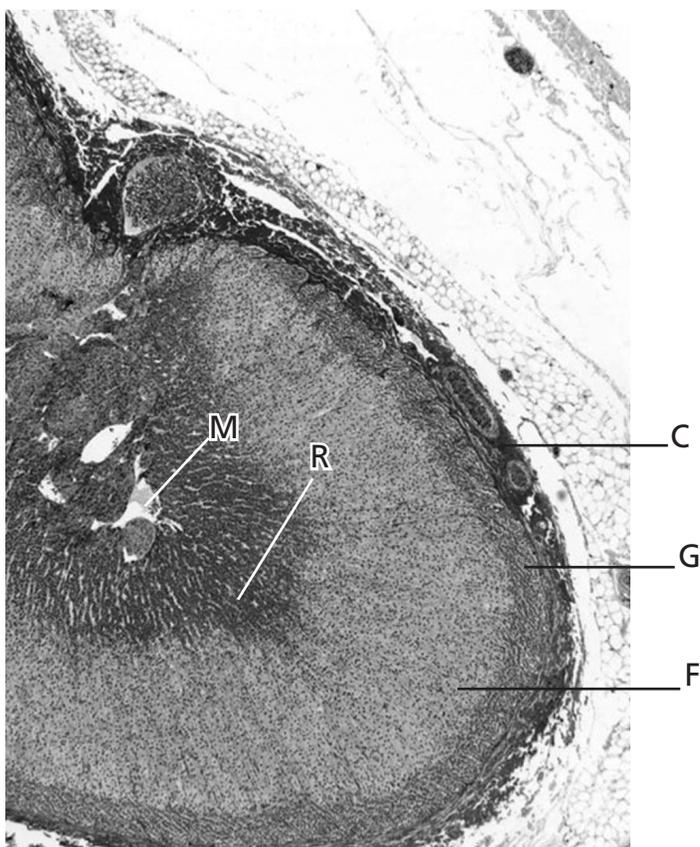


Figura 22.3: Corte histológico de uma supra-renal mostrando a cápsula (C), a zona glomerulosa (G), a zona fasciculada (F), a zona reticulada (R) e a medula (M).

O córtex supra-renal está organizado em três camadas ou zonas concêntricas. Acompanhe essas descrições nas Figuras 22.2 e 22.3. A zona mais externa é a glomerulosa (G); a zona média é a fasciculada (F), e a zona mais interna é a reticulada (R). Essa nomenclatura é consequência do arranjo das células e dos capilares sinusóides em cada camada. Na zona glomerulosa, os capilares e os cordões celulares se dispõem formando alças ou arcos, que lembram a disposição dos capilares glomerulares do rim. Na zona fasciculada, assumem um trajeto mais retilíneo, formando fascículos paralelos e perpendiculares à cápsula. Na zona reticulada, distribuem-se em forma de rede. Embora as células da medula supra-renal sejam diferentes das do córtex, como você pode ver nas Figuras 22.2 e 22.3, elas também formam cordões celulares que se dispõem em rede e mantêm continuidade com os capilares provenientes da camada reticulada do córtex.



Os nomes genéricos usados para os hormônios esteróides córtico-supra-renais (ou corticosteróides) se relacionam aos seus principais efeitos. Assim, cortisol e corticosterona são chamados de glicocorticóides por terem efeitos no metabolismo glicídico; aldosterona e desoxicorticosterona (DOC), cujos efeitos estão relacionados ao metabolismo de sódio e potássio, são mineralocorticóides. Os androgênios secretados pelo córtex supra-renal têm pouco efeito *per se*, mas podem ser transformados em testosterona (androgênio potente) por metabolização no fígado e em outros tecidos. Você terá mais informações a respeito dos corticosteróides na Aula 23.

Do ponto de vista estrutural, todas as células do córtex são semelhantes, pois armazenam colesterol, utilizado como fonte de todos os hormônios esteróides secretados. No entanto, como você verá na Aula 19, as células das três camadas têm uma bagagem enzimática que permite estabelecer algumas diferenças funcionais entre as três camadas. A zona glomerulosa produz mineralocorticóides, em especial a aldosterona; a zona fasciculada produz principalmente glicocorticóides, sendo o cortisol o mais importante, e a zona reticulada, principalmente os androgênios. A secreção de glicocorticóides e de androgênios está sob o controle do ACTH hipofisário, enquanto a secreção de mineralocorticóides está na dependência do sistema renina-angiotensina. Isso será analisado com mais detalhes adiante.

A medula supra-renal contém as células cromafins, que recebem esta denominação por causa da oxidação das catecolaminas aí produzidas, que lhes conferem uma coloração marrom. Como esse

tecido é de origem nervosa, há também neurônios ganglionares e fibras nervosas pré-ganglionares do sistema nervoso simpático, associados aos cordões de células cromafins e aos capilares sinusóides.

As catecolaminas hormonais adrenalina (ou epinefrina) e noradrenalina (ou norepinefrina) são secretadas pelas células cromafins, a partir de um estímulo nervoso que chega às células pelas fibras pré-ganglionares. Na realidade, estas células funcionam como “neurônios” pós-ganglionares, sem prolongamentos e que liberam seus produtos (hormônios) nos sinusóides medulares.

Você deve ter percebido que a medula supra-renal recebe sangue de duas origens: um proveniente do córtex e outro da circulação sistêmica. Nada disso é por acaso, tem um significado funcional importante! Antes de abordarmos especificamente esses aspectos, você já pode verificar que o sangue que chega à medula, vindo do córtex, é rico em cortisol.



ATIVIDADE

1. Agora compare a relação morfológica e funcional do córtex e da medula supra-renais com a relação morfológica e funcional que observamos no eixo hipotálamo-adenipófise.

RESPOSTA COMENTADA

A síntese de adrenalina pelas células cromafins da medula depende de um microambiente rico em cortisol. Este cortisol é produzido principalmente na zona fasciculada do córtex, é drenado pelos sinusóides corticais até a medula e, lá chegando, ativa a enzima responsável pela transformação de noradrenalina em adrenalina (você verá detalhes desta biossíntese logo a seguir!). Se as células cromafins não estivessem tão próximas do córtex, seria bastante difícil que o cortisol pudesse chegar, rapidamente e em concentrações elevadas, até a medula supra-renal. Essa característica funcional torna a relação de vizinhança dos dois tecidos, córtex e medula, bastante relevante! E, se raciocinarmos um pouco mais, essa relação não é muito diferente do que vimos no sistema hipotálamo-adeno-hipófise. Os hormônios hipotalâmicos, que controlam a secreção dos hormônios adeno-hipofisários, são

liberados na eminência média e, através dos vasos porta, atingem rapidamente e em concentrações elevadas as células alvo da ademo-lipófise. Se esses dois tecidos não estivessem em íntima associação, este controle também não seria possível!

Afinal, o que as glândulas supra-renais têm a ver com a resposta do organismo ao estresse?

As glândulas supra-renais (ou adrenais) têm um papel central na resposta do organismo ao estresse, seja ele agudo ou crônico. No estresse agudo, as catecolaminas, liberadas pela medula supra-renal, estimulam a mobilização de reservas de glicose (glicogênio) e de ácidos graxos (gordura, triglicerídeos) para produção de energia. Elas também preparam os sistemas cardiovascular, respiratório, gastrintestinal e os músculos para a atividade (presumivelmente) necessária para enfrentar a “emergência”. Já os corticosteróides, principalmente os glicocorticóides, liberados pelo córtex supra-renal, protegem o organismo das conseqüências da resposta (eventualmente excessiva) ao estresse.

Em uma situação de estresse mais crônico, como de privação de alimento ou água, os glicocorticóides estimulam a gliconeogênese, que manterá o suprimento de glicose circulante, e os mineralocorticóides ajudarão a manter o volume circulante. Isto não quer dizer que os efeitos dos hormônios secretados pelas glândulas supra-renais são relevantes apenas em situações de estresse; pelo contrário, estes hormônios são importantes para a manutenção da homeostase, mesmo quando o organismo não está submetido a qualquer estresse.

BIOSSÍNTESE DAS CATECOLAMINAS HORMONAIIS

Como você já viu anteriormente, as células cromafins da medula supra-renal têm praticamente a mesma origem e complemento enzimático dos neurônios simpáticos pós-sinápticos. Por isso mesmo, são considerados como neurônios pós-ganglionares que perderam os axônios, em vez de liberarem as catecolaminas em sinapses, o fazem no meio intercelular, bem próximo dos capilares que as levarão à circulação sanguínea, como esquematizado na **Figura 22.2**.

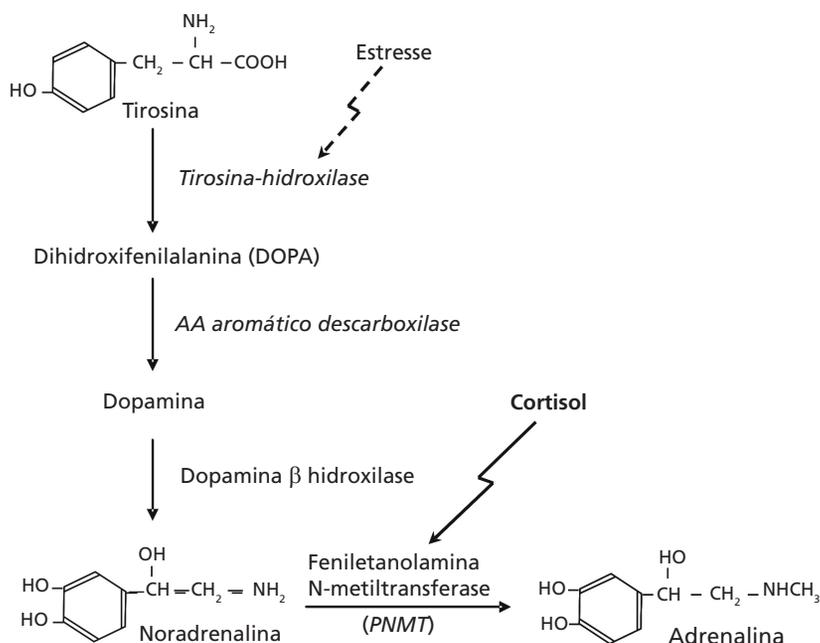


Figura 22.4: Biossíntese das catecolaminas hormonais.

A adrenalina corresponde a cerca de 80% das catecolaminas secretadas pela medula, sendo a noradrenalina responsável pelo resto. A via biossintética que resulta na produção de noradrenalina é idêntica à dos neurônios do sistema nervoso central e dos neurônios pós-sinápticos do sistema nervoso autônomo, diferindo apenas na etapa final de transformação de noradrenalina em adrenalina.

A tirosina-hidroxilase, que vai transformar tirosina em DOPA (veja a primeira reação esquematizada na **Figura 22.4**), é a enzima-chave que rege a biossíntese de noradrenalina, tanto nas terminações nervosas pós-sinápticas do sistema nervoso simpático quanto nas células cromafins da medula supra-renal. Quando as células cromafins (ou neurônios simpáticos pós-sinápticos) são estimuladas pela liberação de acetilcolina na sinapse, a tirosina-hidroxilase é fosforilada e torna-se mais ativa. Já a estimulação crônica aumenta a síntese dessa enzima e, em consequência, possibilita resposta maior a um dado estímulo. A transformação de DOPA em dopamina, e desta em noradrenalina (segunda e terceira reação, **Figura 22.4**), é regulada apenas pela relação substrato-produto.

A metilação da noradrenalina é a etapa-chave (e final) para a formação da adrenalina nas células cromafins da medula supra-renal, como você pode confirmar na **Figura 22.4**. A síntese da enzima responsável por esta etapa, a feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), depende da presença de cortisol, que, em condições normais, se encontra em concentração bem maior no sangue que irriga a medula supra-renal do que na circulação geral. Você percebeu a importância dos sinusóides corticais continuarem com os que formam a rede capilar da medula?

A adrenalina e a noradrenalina encontram-se armazenadas em grânulos secretórios nas células cromafins, das quais são excitadas em resposta à acetilcolina liberada na sinapse pelos neurônios simpáticos pré-ganglionares. A acetilcolina aumenta a permeabilidade da célula cromafim, despolarizando-a e permitindo o influxo de cálcio e a exocitose do conteúdo dos grânulos secretórios.

As catecolaminas são rapidamente depuradas das sinapses e da circulação, seja por recaptação pelas células secretoras, por captação pelos receptores de células-alvo, ou por metabolização inativadora, catalisada pelas enzimas catecolamina-O-transferase e monoaminoxidase. O produto final dessa metabolização – ácido vanilil-mandélico – é excretado pelo rim.



ATIVIDADE

2. Tecidos cromafins, semelhantes aos que constituem a medula supra-renal, podem ser encontrados ao longo da aorta abdominal. Estes tecidos apenas secretam noradrenalina. Você pode explicar por quê?

RESPOSTA COMENTADA

A tirosina-hidroxilase, enzima-chave da biossíntese da noradrenalina, é encontrada em todos os tecidos produtores de noradrenalina, sejam eles terminações axonais ou células cromafins. Entretanto, a enzima responsável pela metilação

da noradrenalina para adrenalina-PNMT (feniletanolamina-N-metil transferase), só é sintetizada na presença de cortisol em concentração bem maior que a existente na circulação geral. Por isso, conjuntos de células cromafins que podem ser encontrados ao longo da aorta abdominal, sem tecido semelhante ao do córtex supra-renal associado, não são capazes de sintetizar adrenalina e apenas secretam noradrenalina. Confira as etapas esquematizadas na **Figura 22.4**, se você continua com dúvidas.

EFEITOS DAS CATECOLAMINAS

O efeito das catecolaminas é multiforme e precisa ser analisado em conjunto, pois tanto noradrenalina quanto adrenalina podem ligar-se a diversos tipos de receptores, embora haja algumas diferenças nas suas afinidades específicas.

Os receptores adrenérgicos (**ADRENOCEPTORES**) são localizados na membrana celular e foram inicialmente definidos como α (responsivo à noradrenalina) e β (responsivo à adrenalina). Entretanto, estudos farmacológicos com substâncias sintéticas capazes de interagir mais especificamente com os diferentes adrenoceptores (agonistas e antagonistas específicos) mostraram que existem subtipos tanto dos adrenoceptores α quanto dos β e, ainda, que a adrenalina e a noradrenalina agem como agonistas mistos, isto é, podem se ligar aos dois tipos de receptores, e ativá-los (veja as afinidades relativas na **Tabela 22.1**).

ADRENOCEPTORES

Termo derivado de uma contração do termo inglês *adrenergic receptors*, usado para nos referirmos aos receptores de adrenalina e noradrenalina.

Tabela 22.1: Tipos de adrenoceptores e seus mecanismos de transdução

Adrenoceptor	Subtipo	Afinidade por agonista	Proteína G	2º mensageiro
Alfa	α_1	$A \geq NA$	Gq	Cálcio ↓ cAMP Abertura de canais de K ⁺
	α_2	$A \geq NA$	Gi	
Beta	β_1	$A \approx NA$	Gs	↑ cAMP
	β_2	$A \gg NA$	Gs	↑ cAMP
	β_3	$NA > A$	Gs	↑ cAMP

A: adrenalina; NA: noradrenalina.

Os vários tipos e subtipos de adrenoceptores são encontrados nas células de muitos tecidos, e a resposta aos agonistas adrenérgicos vai depender da quantidade relativa existente em cada célula. Por exemplo, a ativação de adrenoceptores β estimula a secreção de insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas e de glucagon pelas células α , enquanto a ativação de adrenoceptores α inibe tanto células α quanto β pancreáticas; entretanto, um estímulo adrenérgico (quando há liberação de noradrenalina e adrenalina) das ilhotas pancreáticas inibe a secreção de insulina e estimula a de glucagon. Isto ocorre em função da distribuição diferente dos tipos de receptores pelos dois tipos de células – as células β têm mais receptores α e as células α têm mais receptores β adrenérgicos.

Vamos agora analisar os efeitos produzidos pela ativação dos diversos tipos de adrenoceptores pelos seus agonistas. Assim, você compreenderá melhor como ocorrem os vários efeitos produzidos pela liberação de adrenalina e noradrenalina na circulação (ou, no caso da noradrenalina, nas terminações nervosas simpáticas).

Receptores α

Os adrenoceptores α_1 são encontrados no coração, em músculos lisos de vasos de pele, mucosas e região esplâncnica, assim como em esfíncteres intestinais e da bexiga, e no músculo radial da íris. A interação dos adrenoceptores α_1 com seus agonistas produz a contração desses músculos, tendo como etapas intermediárias a ativação da proteína Gq e da fosfolipase C, o que resulta na produção de inositol-trifosfato (IP_3) e diacil-glicerol, que aumentam o fluxo de Ca^{2+} dos estoques intracelulares para o citosol e a atividade da proteína cinase C (PKC), respectivamente.

Os adrenoceptores α_2 pt diminuem a formação de cAMP, são menos abundantes que os α_1 , e estão localizados nos terminais nervosos adrenérgicos pós-ganglionares (pré-sinápticos):

- onde modulam negativamente a liberação de noradrenalina;
- nas ilhotas pancreáticas, onde inibem a liberação de insulina;
- em plaquetas, cuja agregação estimulam, e
- nos músculos lisos do intestino, onde produzem hiperpolarização e relaxamento.

Receptores β

Todos os receptores do tipo β produzem seus efeitos por meio da ativação da adenilato-ciclase e aumento de cAMP. O cAMP ativa uma proteína-cinase específica (PKA), a qual fosforila proteínas em radicais serina ou treonina e, assim, inicia uma cascata de reações que resultará nos efeitos finais.

O coração contém grande quantidade de adrenoceptores β_1 , distribuídos nos nodos sinoatrial e atrioventricular, e na musculatura ventricular. A ativação desses receptores resulta em aumento da frequência cardíaca, da velocidade de condução e da força de contração cardíacas. Receptores do subtipo β_1 são também responsáveis pela liberação de renina pelas células justaglomerulares quando há estimulação adrenérgica do rim.

Presume-se que os receptores β_1 , assim como os α , seriam mais encontrados em sinapses e, portanto, mais responsivos às catecolaminas liberadas pelos terminais nervosos adrenérgicos que à adrenalina (e noradrenalina) circulante. Isto não quer dizer que esses adrenoceptores não sejam também encontrados em outros locais.

Os grandes mediadores dos efeitos metabólicos das catecolaminas são os receptores β_2 . Os efeitos no fígado – glicogenólise, gliconeogênese e aumento da produção e liberação hepática de glicose – são ainda mais acentuados pela inibição da liberação de insulina (efeito α) e pelo estímulo à liberação de glucagon, como você leu quando começamos a falar dos efeitos da catecolaminas. O aumento da glicogenólise nos músculos produz aumento da liberação de lactato e piruvato, que poderão ser utilizados na gliconeogênese hepática. A vasodilatação na musculatura esquelética é outro efeito β_2 , assim como o relaxamento das musculaturas dos brônquiólos, do intestino e da bexiga.

A lipólise, estimulada via receptores β_3 e β_1 , também contribui para o efeito hiperglicemiante das catecolaminas, liberando glicerol que pode ser usado na gliconeogênese e ácidos graxos que, sendo utilizados como substrato energético, diminuirão a utilização de glicose por músculos e alguns outros tecidos. O maior aporte de ácidos graxos ao fígado também estimulará sua β oxidação e a formação de corpos cetônicos – cetogênese –, que podem ser liberados para a circulação e usados como fonte de energia mais facilmente que os ácidos graxos de cadeia mais longa.

Na Tabela 22.2, você encontra uma listagem dos principais efeitos produzidos pelas catecolaminas, relacionados aos seus receptores. Observe que a ativação de diferentes adrenoreceptores pode ter efeitos complementares ou antagônicos. As respostas induzidas dependerão do tipo de tecido e não apenas do tipo de receptor ativado.

Tabela 22.2: Efeitos principais de adrenalina e noradrenalina

Receptor	Agonista fisiológico	Tecido	Efeito
α_1	$A \geq NA$	Músculo liso vascular geniturinário intestinal radial da íris Coração Fígado*	Contração Contração Relaxamento Contração \uparrow Força de contração Glicogenólise Gliconeogênese
β_1	$A \geq NA$	Ilhotas pancreáticas (cel. β) Plaquetas Terminais nervosos Músculo liso vascular	\downarrow Secreção de insulina Agregação \downarrow Liberação de NA Contração
α_2	$A \approx NA$	Coração Células justaglomerulares Tecido adiposo	\uparrow Força e ritmo \uparrow Velocidade de condução AV \uparrow Liberação de renina \uparrow Lipólise
β_2	$A \gg NA$	Músculo liso vascular, brônquico, gastrointestinal geniturinário Músculo esquelético Fígado*	Relaxamento Relaxamento Relaxamento Relaxamento Glicogenólise Captação de K^+ Glicogenólise Gliconeogênese
β_3	$NA > A$	Ilhotas pancreáticas (cel. α) Tecido adiposo	\uparrow Secreção de glucagon Lipólise

A: adrenalina; NA: noradrenalina; AV: atrioventricular.

* Em alguns animais (por exemplo, rato), os efeitos metabólicos hepáticos são mediados por receptores α_1 ; em outros (por exemplo, coelho), por receptores β_2 . No homem, os dois tipos de receptores contribuem para a resposta metabólica hepática.

O conjunto dos efeitos adrenérgicos produzirá, ainda, um aumento da calorigênese, da sudorese, além de redirecionamento do fluxo sanguíneo da periferia e região esplâncnica para áreas mais “nobres” como cérebro, coração, pulmão e fígado. Uma liberação mais acentuada de adrenalina do que de noradrenalina também aumentará o aporte sanguíneo para a musculatura esquelética.

CONCLUSÃO

Quando o organismo se defronta com uma situação que possa vir a ser prejudicial, são desencadeados mecanismos adaptativos que possibilitam a manutenção das melhores condições de funcionamento dos vários tecidos/órgãos, mesmo em situação de estresse. As respostas mais rápidas são oriundas do sistema nervoso simpático, diretamente, por liberação de noradrenalina nas terminações nervosas encontradas em praticamente todo o corpo, ou indiretamente, pela liberação de adrenalina (e noradrenalina) da medula supra-renal para a circulação. Assim, os efeitos muito rápidos de resposta a um estresse, mediados pelo sistema nervoso autônomo, podem ser prolongados e ampliados pelo efeito um pouco mais lento das catecolaminas que são liberadas pela medula supra-renal.

Você pode encontrar mais algumas informações em relação a efeitos do estresse no organismo em <http://www.psiqweb.med.br/cursos/intro.html>.

ATIVIDADE FINAL

Tente se lembrar de uma situação de perigo que tenha enfrentado e descreva o que aconteceu com você nessa situação. Agora correlacione os vários efeitos descritos no texto, e resumidos na **Tabela 22.2**, com as respostas do seu organismo, como você as descreveu.

COMENTÁRIO

Esta pergunta é daquelas que não têm uma resposta certa. Se você comparar sua resposta (de “fuga ou luta”) com as de seus colegas, verá que o padrão de resposta a um estresse pode ser diferente entre as pessoas. O importante é saber que tipo de estímulo deve ter originado aquilo que você sentiu frente ao perigo. Uma coisa que talvez você não tenha notado é que há, também, um aumento da pupila, produzido pela contração do músculo radial da íris. Isto melhora a visão periférica, embora diminua a sua acuidade. Afinal, interessa mais você ver o vulto da onça lá do lado do que distinguir exatamente suas manchas, não acha?

RESUMO

As glândulas supra-renais são formadas pelo córtex, responsável pela produção de hormônios esteróides e no qual se podem identificar três camadas sob o ponto de vista morfológico e funcional. Este córtex envolve a medula, que pode ser considerada um prolongamento do sistema nervoso simpático, adaptado para a liberação de catecolaminas para a circulação sanguínea.

Para enfrentar um estresse, o organismo lança mão de, pelo menos, dois tipos de resposta ligados às glândulas supra-renais. A liberação de adrenalina e noradrenalina pelas células cromafins da medula supra-renal (e da noradrenalina pelas terminações pós-sinápticas do sistema nervoso simpático) é estimulada pela acetilcolina liberada pelo neurônio simpático pré-sináptico e corresponde à resposta rápida. Esta resposta rápida é mediada pelo sistema nervoso simpático e medula supra-renal e:

- aumenta a eficiência de bombeamento do sangue pelo coração;
- aumenta o fluxo sanguíneo para cérebro e coração (em alguns casos, também para musculatura esquelética) à custa da irrigação de vísceras, pele e mucosas, onde promove vasoconstrição,
- aumenta a disponibilidade de glicose como substrato energético, mobilizando as reservas de glicogênio,
- aumenta a lipólise, disponibilizando ácidos graxos como substratos energéticos e glicerol como substrato de gliconeogênese.

Os efeitos das catecolaminas resultam da sua interação com dois tipos de receptores, α e β , que se subdividem em subtipos. Esses adrenoceptores se encontram nas membranas celulares, e seus mecanismos de transdução do sinal para o meio intracelular compreendem aumento ou diminuição do cAMP, ativação de proteínas-quinases e/ou aumento do influxo de cálcio. A ativação de diferentes adrenoceptores pode ter efeitos complementares ou antagônicos, pois as respostas induzidas dependerão do tipo de tecido, e não apenas do tipo de receptor ativado.

SITES RECOMENDADOS

BALLONE, G. J. Estresse. *PsiquWeb Psiquiatria Geral*. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/cursos/intro.html>>. Acesso em: 5 ago. 2005.

LINGUAGEM Médica: supra-renal, adrenal. Disponível em: <<http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/suprarrenal.htm>>. Acesso em: 5 ago. 2005.

SELYE, Hans. *The Nature of Stress*. Disponível em: <<http://www.icnr.com/articles/thenatureofstress.html>>. Acesso em: 5 ago. 2005.

WALTER Bradford Cannon: experimental physiologist (1871-1945). Disponível em: <http://www.harvardsquarelibrary.org/unitarians/cannon_walter.html>. Acesso em: 5 ago. 2005.

Como o organismo reage ao estresse? Parte II

Meta da aula

Descrever a biossíntese e os efeitos dos hormônios do córtex supra-renal e seus mecanismos de regulação.

objetivos

Ao final desta aula, você deve ser capaz de:

- caracterizar as zonas constituintes do córtex supra-renal do ponto de vista funcional;
- identificar as reações-chave que explicam as diferenças entre a biossíntese do cortisol e da aldosterona;
- descrever os mecanismos de regulação das zonas glomerulosa e fasciculada/reticulada;
- descrever os principais efeitos dos glicocorticóides e dos mineralocorticóides.

Pré-requisitos

Reveja a Aula 16 de Corpo Humano II, se você não se lembra mais da adeno-hipófise. Para recordar-se das estruturas e funções dos esteróides e do colesterol, releia as Aulas 28 e 30 de Bioquímica I. Faça também uma revisão dos metabolismos de glicose, ácidos graxos e aminoácidos (Bioquímica II, Módulos 4 a 7), para compreender os efeitos dos corticóides sem dificuldades.

INTRODUÇÃO

Na aula anterior, você viu que o córtex das glândulas supra-renais não é homogêneo, quer do ponto de vista morfológico, quer do ponto de vista funcional. Só para lembrar:

- histologicamente, pode-se distinguir, no córtex supra-renal, três zonas diferentes: glomerulosa, fasciculada e reticulada embora não haja uma transição bem definida entre elas (confirme, revendo a **Figura 22.3** da aula anterior);
- a vascularização dessas três zonas é feita por capilares sinusóides que emergem de um plexo arterial subcapsular e se continuam com a rede capilar da medula supra-renal, antes de se reunirem em vênulas, por meio das quais os produtos de secreção chegam à circulação (você pode rever isto, esquematizado, na **Figura 22.2** da aula anterior);
- todos os hormônios do córtex são esteróides, derivados do colesterol e genericamente chamados corticosteróides; mas, em função de seus diferentes efeitos, são classificados em mineralocorticóides, glicocorticóides e androgênios.

Tanto os glicocorticóides quanto a aldosterona podem ter sua secreção aumentada em resposta a diversos tipos de estresse, geralmente com algum retardo em relação ao aumento das catecolaminas. Entretanto, como você verá no decurso desta aula, seus efeitos não se restringem aos que permitem a adaptação do organismo a uma situação de ameaça ou perigo, real ou potencial.

Vamos começar vendo como os hormônios esteróides do córtex supra-renal são formados a partir do colesterol. Você já estudou a bioquímica do colesterol e dos esteróides em Bioquímica I, Aulas 28 e 30, lembra-se?

BIOSSÍNTESE DOS HORMÔNIOS ESTERÓIDES SUPRA-RENAIS

Os hormônios corticosteróides, ao contrário dos hormônios da hipófise e da tireóide, praticamente não são armazenados na glândula. Uma vez sintetizados, são liberados diretamente nos capilares sinusóides. Nas supra-renais, somente as células cromafins da medula armazenam seus hormônios.

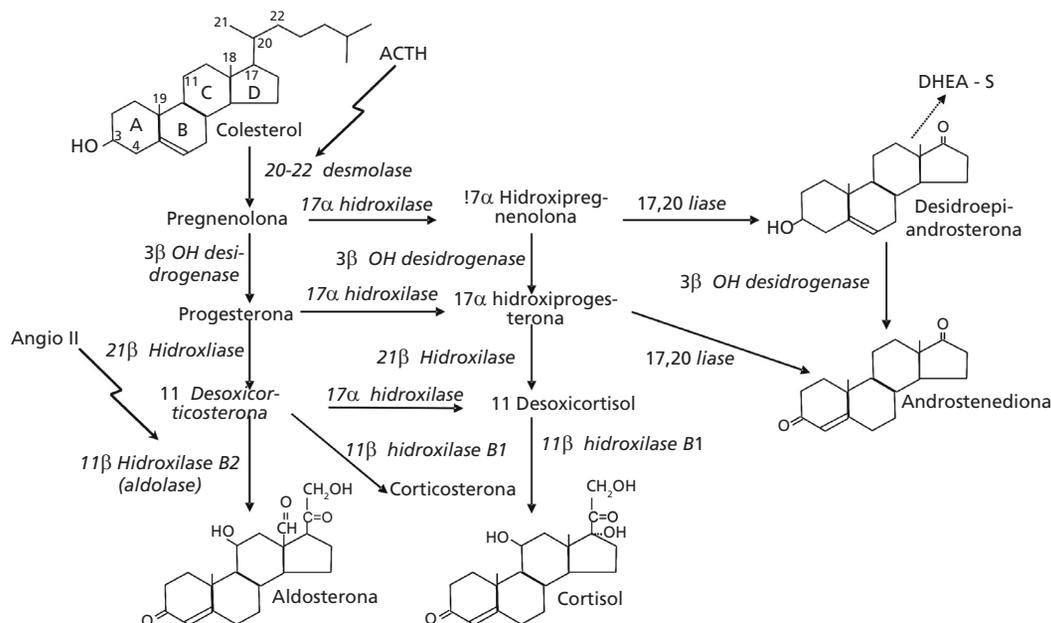


Figura 23.1: Vias de biossíntese dos hormônios do córtex supra-renal ACTH: adrenocorticotrofina; Angio II: angiotensina II. A estrutura do colesterol mostra a denominação dos anéis (A, B, C e D) e a numeração de alguns dos carbonos (C3, C4 etc.) do esqueleto esteróide (aqueles nos quais agem as enzimas responsáveis pela biossíntese dos corticosteróides).

Você pode visualizar as etapas da esteroidogênese supra-renal na **Figura 23.1** e verificar que o córtex supra-renal sintetiza um número bastante grande de esteróides. Muitos desses esteróides são, aí, apenas intermediários metabólicos dos hormônios que efetivamente são secretados. A progesterona, por exemplo, é um hormônio normalmente sintetizado e secretado pelo ovário, mas não é secretado pelo córtex supra-renal, pelo menos em quantidade perceptível (verifique, na **Figura 23.1**, a função da progesterona como um dos intermediários na biossíntese dos corticosteróides hormonais).

Note que as modificações introduzidas na estrutura do colesterol durante a biossíntese dos corticosteróides podem ser resumidas em:

1. perda da cadeia lateral do colesterol (do C22 em diante);
2. desidrogenação no C3 e troca da dupla ligação do anel B para o anel A (essencial para a produção dos produtos hormonalmente ativos);
3. hidroxilação dos C21, C11 e C18 para formação de aldosterona;
4. hidroxilação dos C17, C21 e C11 para formação de cortisol;
5. perda da cadeia lateral (C20 e C21) para a formação de androgênios.

Como você viu anteriormente, o córtex supra-renal tem três camadas distintas, tanto do ponto de vista histológico (zonas glomerulosa, fasciculada e reticulada), quanto do ponto de vista funcional. A zona glomerulosa produz o principal mineralocorticoide, a aldosterona; a zona fasciculada produz, principalmente, os glicocorticóides, cortisol e corticosterona.



Os principais produtos da zona reticular são androgênios fracos – desidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) e androstenediona. Estes androgênios supra-renais podem ser transformados em produtos ativos (testosterona e seus derivados) por processamento posterior à sua secreção. Não abordaremos a fisiologia dos androgênios nesta aula, porque você irá estudá-la na Aula 25 (Para que servem os hormônios masculinos?).

Os corticóides supra-renais, assim como os demais hormônios esteróides, são derivados do colesterol. Os tecidos esteroidogênicos podem sintetizar o colesterol a partir de acetil-coenzima A, mas a maior parte deste colesterol vem do sangue, por meio de receptores de membrana que ligam lipoproteínas de baixa densidade (LDL: *low-density lipoproteins*) e de alta densidade (HDL: *high-density lipoproteins*), ricas em colesterol, e as transportam para o interior da célula. O colesterol é, então, esterificado e armazenado em vacúolos citoplasmáticos.



Colesterol HDL, LDL...!?! Isto está em moda!

Todo mundo discute o que é bom e mau colesterol. Se vale a pena comer carne de porco ou de peixe. Galinha? Com ou sem a pele? Só vegetais, frutas e grãos? Pelo menos, estes não têm colesterol! E por aí vai...

Você já deve ter sua opinião a respeito, pois estudou a importância do colesterol e o papel das lipoproteínas em Bioquímica I (nas Aulas 28 a 30). Espero que você concorde com os antigos sábios que diziam “a virtude está no meio”. Se você tem uma dieta bem equilibrada, contendo proporções adequadas de carboidratos, proteínas e gorduras, e se tem uma vida razoavelmente ativa, não há motivo para se preocupar com os níveis sanguíneos de colesterol, triglicerídios ou lipoproteínas.

Mas, se apesar da sua dieta correta e atividade física, você se deparar com valores acima do normal, não descuide. Procure auxílio profissional; hoje já existem tratamentos adequados para diversos tipos de dislipemias. Incidentalmente, você se lembra de que na Aula 31 de Bioquímica I este tópico é estudado? Por que não revê-lo?

Quando o córtex é agudamente estimulado pelo ACTH (ou, como você verá adiante, pela Angiotensina II), há ativação de uma colesterol-esterase que libera o colesterol dos depósitos citoplasmáticos e permite seu transporte para o interior das mitocôndrias. Esta é a etapa limitante da biossíntese supra-renal e é quando ocorre a clivagem da cadeia lateral do colesterol, pelo complexo enzimático 20-22 desmolase,

formando a pregnenolona. A pregnenolona, após sair da mitocôndria, pode sofrer sucessivas modificações catalisadas por desidrogenases e hidroxilases, localizadas no retículo endoplasmático liso ou em mitocôndrias, originando os diversos tipos de hormônios esteróides. Use a **Figura 23.1** para seguir estas reações.

A diferença nos tipos de hormônios produzidos nas três zonas do córtex supra-renal deve-se às diferenças existentes entre os complementos enzimáticos das células que formam essas zonas.

A enzima 21 hidroxilase é expressa nas três zonas e a 17 α hidroxilase apenas nas zonas fasciculada e reticulada. Também nesta última (reticulada) há a maior expressão da 17,20 liase, responsável pela cisão entre os carbonos C20 e C17 (mas apenas se o C17 estiver hidroxilado). Como esta clivagem, com perda da cadeia lateral, dá origem à DHEA e à androstenedione (os dois esteróides à direita na **Figura 23.1**), a produção desses androgênios é maior na zona reticular do que na fasciculada.

A zona mais externa – glomerulosa – não expressa a enzima 17 α hidroxilase, mas expressa a 11 β hidroxilase B2 (aldolase), que não existe nas demais camadas.

Como você já deve ter desconfiado, a enzima 11 β hidroxilase, essencial para a biossíntese de mineralo e glicocorticóides, é encontrada sob duas isoformas no córtex supra-renal. A isoforma B1, expressa nas zonas fasciculada e reticulada, catalisa a última etapa da síntese do cortisol – a hidroxilação do C11 do 11 desoxicortisol – e da síntese da corticosterona (produto preferencial da supra-renal de alguns roedores) a partir da 11 desoxicorticosterona. Você pode acompanhar esta seqüência de reações na **Figura 23.1**. A isoforma B2 da 11 β hidroxilase só é expressa na camada glomerulosa e, além de catalisar a 11 β hidroxilação da 11 desoxicorticosterona, dando origem à corticosterona, também catalisa rapidamente a hidroxilação do C18 da corticosterona recém-formada, etapa essencial para a formação do radical aldeído da molécula da aldosterona. Por isso mesmo, a 11 β hidroxilase B2 é também chamada de aldolase. Essa etapa da biossíntese da aldosterona é especificamente dependente da ativação pela angiotensina II (Angio II) e de K⁺ no meio extracelular, que também parecem ativar a formação de pregnenolona na zona glomerulosa.

A aldosterona não é o único mineralocorticoide produzido pela supra-renal. A desoxicorticosterona (DOC), produzida na fasciculada, também tem efeito mineralocorticoide, embora bem menor que o da aldosterona (veja na **Tabela 23.1**). Há uma diferença importante entre a regulação destes dois mineralocorticoides: a secreção da aldosterona é estimulada pela angiotensina II (Angio II), enquanto a da DOC é estimulada pela adrenocorticotrofina (ACTH), como os outros corticoides produzidos nas zonas fasciculada e reticulada.

Os estimuladores da esteroidogênese, inclusive o ACTH, são necessários para a síntese de todas as enzimas envolvidas na biossíntese dos hormônios esteróides a partir da pregnenolona: 3β OH desidrogenase, 21β hidroxilase, 17α hidroxilases, 11β hidroxilases, entre outras, embora não controlem a atividade destas enzimas diretamente.



Lembre-se de que as células de todas as camadas córtico-supra-renais, assim como as células gonadais, responsáveis pela síntese dos hormônios esteróides, têm a mesma origem embriológica – o mesoderma. Isto explica, em parte, que o padrão enzimático responsável pela esteroidogênese seja encontrado tanto no córtex supra-renal quanto em células do folículo ou do corpo amarelo ovarianos ou em células de Leydig do testículo. Mas note que, nas gônadas, são as gonadotrofinas que estimulam a esteroidogênese, que no córtex supra-renal depende de ACTH e Angio II.



ATIVIDADE

1. Explique por que os dois mineralocorticoides aldosterona e desoxicorticosterona não são secretados pela mesma camada do córtex supra-renal.

RESPOSTA COMENTADA

Se você respondeu que:

- a desoxicorticosterona, sintetizada pelas células da glomerulosa, é rapidamente transformada em aldosterona pela 11β hidroxilase B2, via hidroxilações em C11 e C18;
- o complemento enzimático das zonas fasciculada e reticulada não inclui a 11β hidroxilase B2 (aldolase), enzima responsável

pela etapa final da síntese de aldosterona e expressa apenas na glomerulosa;

• a secreção de desoxicorticosterona é feita pelas células da fasciculada (principalmente) e estimulada pelo ACTH, enquanto a secreção de aldosterona é estimulada pela Angiotensina II e por K^+ , parabéns! Você compreendeu um aspecto importante da função do córtex supra-renal.

Veja que o estímulo fisiológico do córtex supra-renal pelo ACTH, além de estimular a secreção de glicocorticóides, poderá aumentar a secreção da desoxicorticosterona produzida na camada fasciculada, mas não a que é produzida pela glomerulosa. Vale também lembrar que a produção hormonal da glomerulosa é muito menor que a da fasciculada, ou seja, se uma fração da desoxicorticosterona sintetizada na glomerulosa conseguir chegar à circulação, ela será muitíssimo menor que a liberada pela fasciculada e dificilmente será detectada.

REGULAÇÃO DOS GLICOCORTICÓIDES

Você viu, há pouco, que o ACTH tem um efeito rápido no córtex supra-renal, estimulando a síntese e liberação dos glicocorticóides (e de outros esteróides produzidos nas zonas fasciculada e reticulada), e tem um efeito a longo prazo, necessário à síntese das enzimas ligadas à biossíntese desses esteróides.

O efeito trófico do ACTH é essencial para manter a massa e a função do córtex supra-renal. Um estímulo mais intenso ou continuado por ACTH (como numa situação de estresse intenso ou crônico) produz hipertrofia e hiperfunção do córtex, afetando mais especificamente a zona fasciculada e, menos intensamente, a reticulada.



O efeito do ACTH na zona glomerulosa é menos relevante que nas duas outras zonas. Quando se corta a haste hipofisária (veja a Atividade Final da Aula 20), a falta de ACTH não irá afetar a secreção de aldosterona, mostrando que o controle desta secreção é feito de maneira diferente da dos glicocorticóides.

A secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é controlada por hormônios hipotalâmicos e pelo cortisol. O mecanismo geral de *feedback* se assemelha ao do TSH (veja a Aula 21, se você não se lembra mais).

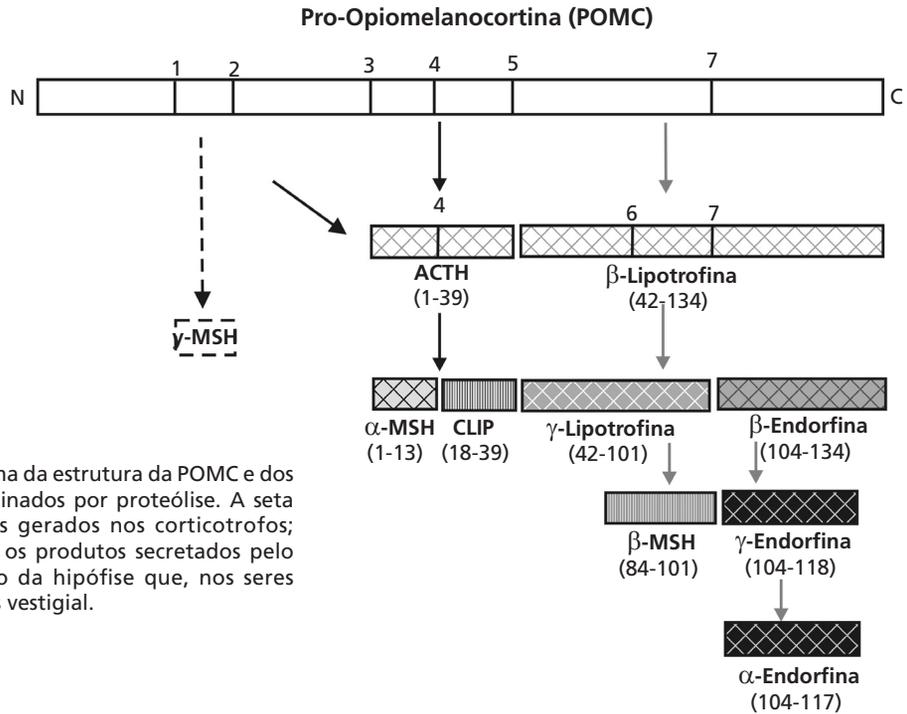


Figura 23.2: Esquema da estrutura da POMC e dos produtos dela originados por proteólise. A seta indica os produtos gerados nos corticotrofos; logo abaixo estão os produtos secretados pelo lobo intermediário da hipófise que, nos seres humanos, é apenas vestigial.

O ACTH é um peptídeo relativamente pequeno, formado por uma cadeia única de 39 aminoácidos. Acompanhe, pela **Figura 23.2**, a síntese do ACTH. Ela não é direta e sim feita como parte de uma molécula protéica, o pró-hormônio pro-opiomelanocortina (POMC, 266 aminoácidos). A POMC é clivada de maneiras diferentes nas células adrenocorticotróficas da hipófise anterior (veja Aula 20), no lobo intermediário da hipófise (apenas em roedores e vertebrados inferiores) ou em alguns locais do cérebro. Nos corticotrofos, a POMC dá origem ao ACTH e à β lipotrofina;

no lobo intermediário da hipófise, origina o hormônio melanotrófico (ou melanócito-estimulante, α MSH = ACTH₁₋₁₃), outro pequeno peptídeo (CLIP = ACTH₁₈₋₃₉), e a β lipotrofina e seus derivados, γ lipotrofina e β endorfina. Como você pode ver na **Figura 23.2**, estes peptídeos podem originar ainda mais produtos por clivagens adicionais, mas a discussão deles não nos interessa agora.



A clivagem da β lipotrofina se dá após sua secreção e pode dar origem à β endorfina e outros peptídeos, cujos efeitos ainda não são bem conhecidos. No cérebro, os principais produtos da clivagem do POMC parecem ser ACTH, β endorfina e α MSH, cujos efeitos não parecem influenciar a função do córtex supra-renal, mas podem ter relação com os mecanismos de fome e saciedade. No sistema nervoso central, algumas endorfinas parecem estar associadas à sensação de bem-estar, prazer, além do que, estas substâncias podem funcionar como inibidores da secreção de gonadotrofinas.

Na **Figura 23.3** você tem uma representação esquematizada das interações que regem o eixo hipotálamo-hipófise-(córte)supra-renal. Note que, além de CRH, ACTH e cortisol, também há outros sinalizadores envolvidos na regulação desse eixo. Use a **Figura 23.3** para seguir a explanação a seguir.

A secreção do ACTH é mantida e estimulada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH = *corticotrophin releasing hormone*), produzido principalmente por neurônios da parte medial dos núcleos paraventriculares do hipotálamo. Nesta mesma região estão co-localizados outros peptídeos, especialmente o hormônio antidiurético. Isto parece ter um sentido funcional, pois embora o ADH, isoladamente, influencie muito pouco a liberação de ACTH pelos corticotrofos, ele potencializa o efeito do CRH nestas células. Como você pode imaginar, este efeito de potencialização da resposta dos corticotrofos ao CRH pode ser bem importante quando se torna necessária a liberação de uma quantidade maior de ACTH do que a que seria liberada apenas pelo efeito do CRH, para que o organismo responda adequadamente a alguns tipos de estresse.

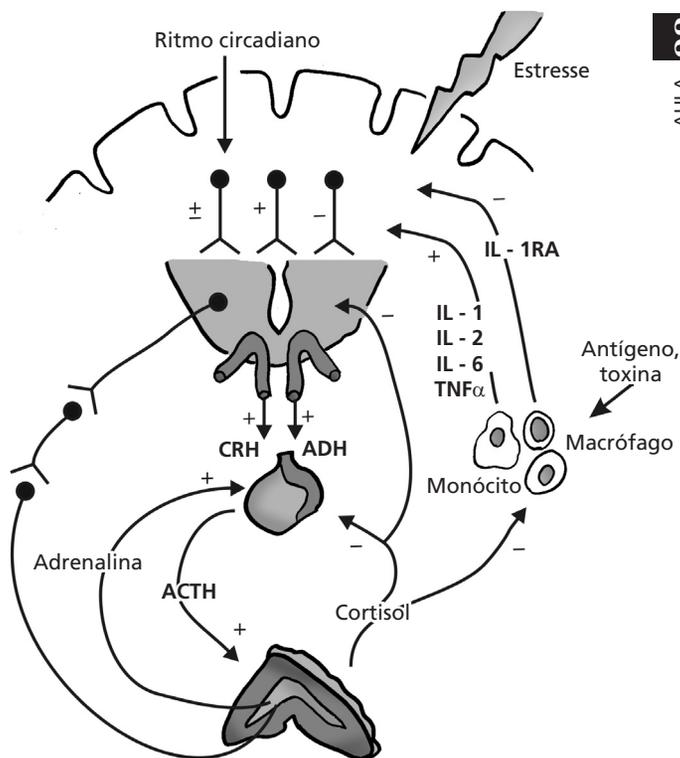


Figura 23.3: Regulação funcional do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.

Você deve se lembrar (Aula 20) de que nem todos os neurônios hipotálâmicos terminam na neuro-hipófise; muitos têm terminais axonais próximos à primeira capilarização dos vasos porta (longos e curtos). Outros neurônios, como os que produzem CRH e ADH, ou os neurônios produtores apenas de ADH localizados junto aos produtores de CRH, também liberam seus produtos nestes locais, de onde são carreados para a adeno-hipófise pelos vasos porta.

Tanto o CRH quanto o ADH interagem com os corticotrofos hipofisários ligando-se a receptores de membrana específicos e relacionados a proteínas G. O CRH ativa a proteína-quinase A (PKA), via aumento de AMPc; o ADH age via receptor V3 (diferente do V2 existente no rim), ativando a proteína-quinase C (PKC). Outros fatores podem aumentar a liberação de ACTH, agindo diretamente ou via CRH. Entre estes encontram-se a angiotensina II e citocinas pro-inflamatórias como as interleucinas 1 e 6. Assim, você pode compreender por que processos infecciosos (que promovem liberação de citocinas) podem aumentar a liberação de ACTH (e de cortisol).

A angiotensina II é um bom exemplo dos múltiplos efeitos que podem ser produzidos por um sinalizador. Na Aula 16, você viu que a Angio II estimula a liberação de ADH pelo terminais axonais que formam a neuro-hipófise e que ela também é um potente agente vasoconstritor. Agora você acaba de ver que a mesma Angio II estimula a produção de aldosterona e a liberação de CRH. Lembre-se disto, pois espero que você perceba, ao final desta aula, que todos estes efeitos terminam por se complementar, tendo como uma resultante a manutenção do volume circulante e a adequada oxigenação e nutrição dos tecidos.

A liberação de ACTH é rapidamente seguida da secreção de cortisol (e/ou corticosterona, dependendo da espécie animal) pelas zonas fasciculada e reticulada do córtex. O glicocorticóide, por sua vez, inibe a liberação de ACTH, tanto diretamente quanto indiretamente, diminuindo a resposta dos corticotrofos ao CRH e ADH hipotalâmicos e a liberação desses neuro-hormônios pelo hipotálamo. Este é o esquema básico de *feedback* (retroalimentação) negativo, responsável pelo equilíbrio da secreção de glicocorticóides. Mas não é só isso!

A atividade dos neurônios hipotalâmicos responsáveis pela secreção de CRH e ADH pode ser modulada por vários neurotransmissores, em resposta a estímulos superiores (estresse, ciclo biológico). Veja, na **Figura 23.3** como esta modulação pode ser positiva, negativa ou variável, dependendo de outras variáveis. Entre estas temos:

- as interleucinas, que são secretadas por macrófagos / monócitos quando estimulados e também podem estimular a secreção de CRH e ACTH; como o cortisol diminui a secreção dessas citocinas, temos aí um outro sistema de retroregulação negativa, agora entre a supra-renal e o sistema imune;

- a adrenalina circulante, secretada em resposta a um estímulo simpático, que também pode aumentar a secreção de ACTH diretamente.

Mesmo com todos esses mecanismos de controle – e talvez mesmo por causa deles – a concentração de cortisol não se mantém constante ao longo das 24 horas do dia.

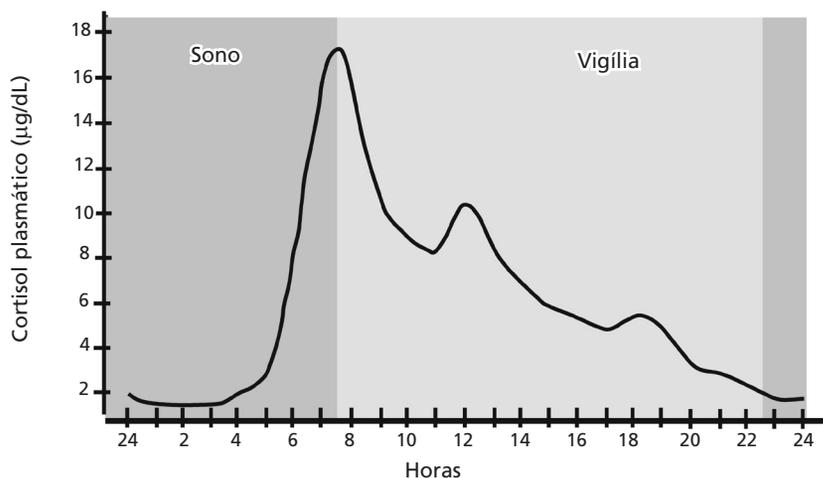


Figura 23.4: Variação da concentração de cortisol ao longo das 24 horas do dia.

Como você pode ver na **Figura 23.4**, existe uma variação circadiana (ao longo do dia) do cortisol. Esta variação é condicionada pela variação circadiana da liberação de ACTH que, presumivelmente, é comandada, via liberação do CRH, por centros cerebrais superiores. Veja que a concentração maior de cortisol ocorre em torno do horário de despertar. Depois, vai diminuindo gradativamente ao longo do dia, aumentando apenas no período de refeições, e atinge o nível mais baixo ao final da tarde e na parte inicial da noite. A origem desta variação, como de outras que ocorrem ao longo do dia, do mês ou do ano, pode ser encontrada no sistema nervoso central: é o que chamamos “relógio biológico”. Quando você estudou ritmos biológicos, viu que, além da secreção de CRH, ACTH e cortisol, muitas funções do organismo obedecem a uma variação cíclica. Se não se lembra bem, reveja o tópico na Aula 13 (“Por que dormimos?”) de *Corpo Humano I*.



A variação circadiana de ACTH e cortisol está mais relacionada aos períodos de sono e vigília do que aos de dia e noite. Comprovando isto, verificamos que, quando invertemos os períodos de trabalho e repouso – como no caso de uma pessoa que passa a trabalhar durante a noite –, o ciclo circadiano do cortisol se inverte, embora não de imediato. O organismo precisa cerca de 8-15 dias para se adaptar a esse novo esquema de trabalho e repouso.

Você sabia?

O ciclo circadiano do rato é o inverso do humano. O máximo de cortisol ocorre ao anoitecer e o mínimo ao alvorecer do dia. Por quê? Ora, os ratos (inclusive os de laboratório) dormem de dia e são ativos à noite. É bom você se lembrar desta informação, se for trabalhar com ratos (ou camundongos) na sua vida profissional.

Estresses físicos, como exercício intenso, febre, queimadura, cirurgia, anestesia, hipoglicemia, hipotensão, aumentam a secreção de ACTH e cortisol de maneira relativamente proporcional à intensidade do estresse. Estresses psíquicos agudos, como os induzidos por situações consideradas perigosas – mesmo se este perigo for apenas potencial – ou por situações desconhecidas também aumentam a secreção de ACTH e cortisol. A primeira vez que se entra em um hospital para fazer um exame desconhecido é um bom exemplo disso. A secreção aumentada de cortisol nas situações de estresse se sobrepõe ao mecanismo normal de *feedback*, sugerindo a existência de um circuito nervoso específico, independente do que fisiologicamente rege o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.



ATIVIDADE

2. Imagine uma situação de desidratação em um indivíduo normal (aquele que dormiu na praia, em pleno sol de verão, e suou muito). Qual a resposta do córtex supra-renal deste indivíduo? Por quê?

Por favor, abstraia-se do fato de que ele deve estar com aquela queimadura de sol...

RESPOSTA COMENTADA

Você se lembrou do que vimos na Aula 20? Muito bem!

Nosso amigo deve ter uma liberação importante de ADH, em função da desidratação e da diminuição do volume circulante. A desidratação é um estresse importante, que vai condicionar liberação de CRH e ACTH, independentemente do nível sérico de cortisol. Ou seja, os corticotrofos desse indivíduo estarão expostos a níveis de CRH superiores aos basais e, em conseqüência, liberarão mais ACTH. Mas, também há liberação aumentada do ADH, que

potencializa o efeito do CRH nos corticotrofos, o que quer dizer que a quantidade de ACTH secretada por eles será ainda maior do que seria de esperar apenas pelo aumento do CRH. Neste caso, o estímulo produzido pelo estresse sobrepuja os mecanismos normais de controle, e a secreção de cortisol aumenta, independentemente da concentração plasmática prévia do indivíduo ou da fase do ciclo circadiano em que ele se encontra.

É só isso? Não, claro que não! Ainda vamos voltar a falar a respeito desse indivíduo imprudente mais adiante.

EFEITOS DOS GLICOCORTICÓIDES

Embora o cortisol não seja o único hormônio com efeito glicocorticóide (veja **Tabela 23.1**), ele é o principal representante desta classe na maioria dos mamíferos.

Tabela 23.1: Atividades biológicas de alguns esteróides supra-renais e corticóides sintéticos, usando o cortisol como padrão

Esteróide	Efeito glicocorticóide	Efeito mineralocorticóide
Cortisol	1,0	1,0
Corticosterona ‡	0,4	2,5
Prednisona *	4,0	0,5
Dexametasona *	30	< 0,1
Aldosterona	0,25	500
Desoxicorticosterona	< 0,1	30

‡ A corticosterona é o principal glicocorticóide em alguns roedores, mas tem efeito glicocorticóide menor e efeito mineralocorticóide maior que o cortisol.

* Corticóides sintéticos.

Em condições basais, a maior parte do cortisol circulante está ligado a uma $\alpha 2$ globulina, a globulina ligadora de corticosteróide (CBG = *corticosteroid-binding globulin*). A albumina também liga 15% a 20% do cortisol circulante, se bem que com menos afinidade que a CBG. A fração livre, única que pode se ligar ao receptor (ou pode ser metabolizada) corresponde a cerca de 5% do cortisol circulante. A capacidade de ligação da CBG é relativamente limitada e pode ser saturada quando os níveis sanguíneos de cortisol aumentam muito, como ocorre em alguns tipos de estresse. Neste caso há um aumento desproporcional da fração livre, que poderá interagir com seus receptores, e o efeito não se correlacionará com o aumento da concentração sanguínea total de cortisol.

O cortisol (como paradigma dos glicocorticóides) liga-se a receptores citoplasmáticos (GR). Estes receptores, uma vez ligados ao seu agonista, sofrem uma mudança de conformação (com liberação de um componente protéico, uma proteína de choque térmico) que expõe a parte da molécula que pode interagir com o DNA e induziu a migração do complexo para o núcleo, onde se liga a sítios específicos do DNA.

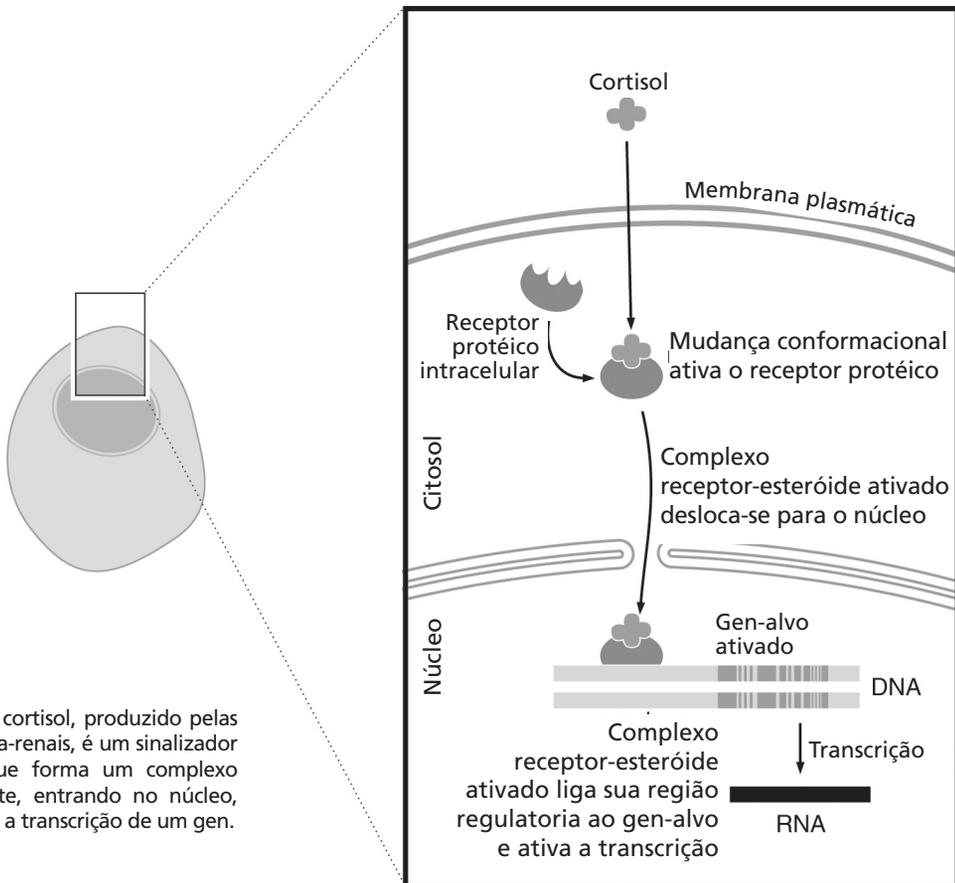


Figura 23.5: O cortisol, produzido pelas glândulas supra-renais, é um sinalizador hidrofóbico que forma um complexo receptor ligante, entrando no núcleo, onde vai ativar a transcrição de um gen.

Esta figura, que você já viu em *Biologia Celular I*, esquematiza bem esse mecanismo de ação do cortisol.

A interação do receptor, ativado pelo cortisol, com o DNA ocorre em regiões regulatórias de genes específicos, cuja transcrição é modificada. Assim, os receptores de glicocorticóides (como outros receptores de hormônios esteróides) agem como agentes de transcrição. Esse efeito transcricional pode ser positivo, como o estímulo à síntese de enzimas (transaminases, por exemplo), ou negativo, como a inibição da síntese de POMC, de CRH ou de citocinas.

Os efeitos do cortisol são múltiplos e se expressam em quase todos os tecidos. Apenas com fins didáticos, podemos agrupá-los em efeitos:

- metabólicos, envolvendo carboidratos, proteínas e lipídios;
- cardiovasculares e renais;
- antiinflamatórios e imunossupressivos;
- maturacionais.

Vamos agora conhecer um pouco melhor cada um desses efeitos.

• Efeitos metabólicos

Como o próprio nome desses esteróides indica, os efeitos dos glicocorticóides no metabolismo dos carboidratos foram dos primeiros estudados.

Você já deve conhecer as várias etapas do metabolismo da glicose (que estudou em Bioquímica II, Aulas 25 a 30); reveja também as informações dadas a respeito de glicocorticóides na Aula 33 do mesmo módulo.

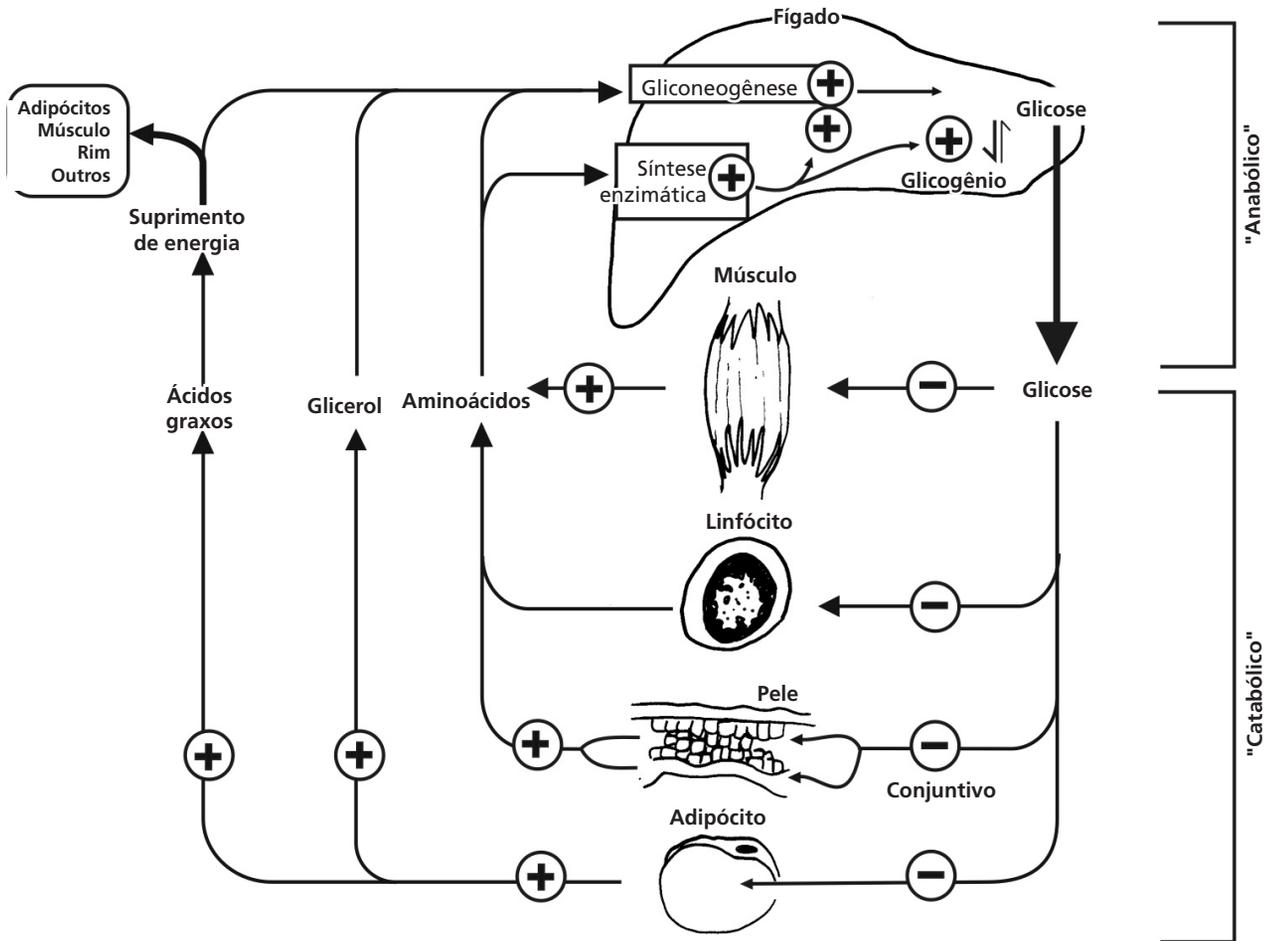


Figura 23.6: Efeitos metabólicos principais dos glicocorticóides. Os efeitos antianabólicos ou "catabólicos" dos glicocorticóides se fazem sentir em quase todos os tecidos. Ao contrário, no fígado, o efeito predominante é de síntese protéica e de RNA, e formação de glicogênio, a partir da glicose neoformada; este é o efeito "anabólico" hepático dos glicocorticóides.

O cortisol tem um efeito geral, que resulta na manutenção da glicemia, atuando principalmente no fígado, nos músculos e nos adipócitos, como você pode ver na **Figura 23.6**.

a. No fígado: aumenta a gliconeogênese a partir de lactato, glicerol e aminoácidos glicogênicos, estimulando a transaminação destes aminoácidos e ativando a síntese de enzimas-chave da gliconeogênese (como fosfoenol-piruvato-carboxicinase (PEPCK), frutose-1,6-bifosfatase e glicose-6-fosfatase). Ao mesmo tempo, ativa a glicogênio-sintetase, aumentando a síntese de glicogênio, e aumenta a síntese mRNA dessas proteínas específicas.

b. Nos músculos: diminui o transporte de glicose – e, em conseqüência, sua oxidação; diminui a síntese de novas proteínas (possivelmente por diminuir a captação de aminoácidos e facilitar sua exportação), estimula a degradação protéica e aumenta a síntese de transaminases. Estes efeitos também ocorrem no sistema linfático, na pele e no tecido conjuntivo.

c. Nos adipócitos: diminui o transporte de glicose e sua oxidação; conseqüentemente, diminui a esterificação (ou reesterificação) dos ácidos graxos com o gliceroaldeído-3-fosfato e aumenta a liberação de ácidos graxos e glicerol para a circulação. Tem, também, **EFEITO PERMISSIVO** para o efeito lipolítico de outros hormônios.

EFEITO PERMISSIVO

O hormônio não produz determinado efeito, mas sua presença prévia é necessária para que outro hormônio possa produzir este efeito.

É bastante freqüente encontrarmos, em textos didáticos, que o cortisol é hiperglicemiante, ou seja, que ele aumenta a glicemia. Esta afirmativa pode ser mal interpretada. No organismo bem equilibrado, o cortisol é necessário à manutenção da glicemia durante o período pós-absortivo (veja o boxe explicativo).

Veja, a seguir, como os vários efeitos metabólicos dos glicocorticóides contribuem para isto.

Os alimentos ingeridos durante as refeições (ou fora delas) são processados no trato gastrointestinal, e seus componentes (monossacarídeos, aminoácidos, ácidos graxos, entre outros) são aí absorvidos, principalmente no intestino delgado. É a fase absorptiva, durante a qual os nutrientes absorvidos são metabolizados nos diferentes tecidos, originando substratos energéticos de acesso rápido, como ATP, reservas que poderão ser mobilizadas posteriormente, como glicogênio e gordura, ou elementos celulares estruturais.

Quando todos os nutrientes ingeridos já foram absorvidos do trato gastro-intestinal e devidamente processados pelo organismo, estamos na fase pós-absortiva, ou seja, em jejum. Nesta fase, a manutenção de um nível de nutrientes suficiente para as necessidades dos diversos tecidos vai depender da mobilização de reservas acumuladas durante a fase absorptiva. Se esta fase de jejum for muito prolongada, o organismo lançará mão de diversos mecanismos para sustentar a nutrição dos tecidos/órgãos essenciais.

Em primeiro lugar, lembre-se de que os glicocorticóides diminuem a eficiência de captação de glicose, estimulada pela insulina ou pelo exercício, em músculos (também diminui o efeito da insulina em adipócitos), além de aumentar a saída de aminoácidos (diretamente ou após transaminação) de músculos, sistema linfático e outros. Com isto, já temos uma diminuição da saída de glicose da circulação, assim como um aumento da concentração de aminoácidos (e lactato).

Você verá mais a respeito da interação entre insulina e outros hormônios quando estudar a regulação hormonal do metabolismo energético e de nutrientes, na Aula 25.

A mobilização de ácidos graxos (lipólise), a partir dos triglicerídios armazenados nos adipócitos, libera glicerol, que vai ser usado na gliconeogênese, e também aumenta a disponibilidade de ácidos graxos.



Como você já viu na aula anterior, a lipólise é estimulada por catecolaminas, via receptores β . Mas para que este efeito possa ocorrer, a interação prévia de glicocorticóides com os adipócitos é indispensável. Por quê? Provavelmente há duas vias envolvidas: a indução da lipase hormônio-sensível (que promove a hidrólise de triglicerídios a glicerol e ácidos graxos) e a indução dos próprios receptores β adrenérgicos. Aliás, o cortisol é necessário para a indução de receptores adrenérgicos também no coração e, provavelmente, em alguns outros tecidos.

Já que a entrada e oxidação da glicose nos adipócitos está diminuída, diminui também a possibilidade de reesterificação dos ácidos graxos com o glicero-3-fosfato, o que permitiria nova síntese de triglicerídios pelos adipócitos, e aumenta a liberação de ácidos graxos. Estes, no fígado, podem ser metabolizados a corpos cetônicos (via que também é ativada pelos glicocorticóides) que são transportados para a circulação. A oxidação dos ácidos graxos, principalmente os de cadeia curta, origina acetil-coenzima A (Acetil-CoA) que, ao ser oxidada no ciclo de Krebs, funciona como substrato energético em músculos, fígado, rins e nos próprios adipócitos, diminuindo a necessidade de produtos da oxidação da glicose. Os corpos cetônicos são ainda mais facilmente oxidados, via ciclo de Krebs, em muitos tecidos extra-hepáticos, entre os quais se destacam o coração, músculos e córtex renal. O aumento da

disponibilidade de ácidos graxos como fonte energética para músculos e outros tecidos aumenta a sua disponibilidade interna de ATP e, assim, limita bastante o gasto de glicose pelos mesmos. Ou seja, é mais um fator que diminui a saída de glicose da circulação.

No fígado, os glicocorticóides aumentam a produção de glicose-6-fosfato a partir de substratos não glicídicos (gliconeogênese). Entretanto, dependendo da relação entre a glicemia e a concentração de glicose no fígado, apenas uma parte pequena da G-6-P será defosforilada (pela glicose-6-fosfatase) e liberada para a circulação. A defosforilação da G-6-P aumenta quando a glicemia diminui. A G-6-P, que não é necessária para repor a glicose sanguínea, será armazenada sob a forma de glicogênio, uma reação catalisada pela glicogênio-sintase que é ativada pela insulina e, também, pelos glicocorticóides. Note que, por esses mecanismos, o cortisol e outros glicocorticóides, ajudam no efluxo de glicose do fígado – quando isto é necessário –, mas também mantêm/aumentam a reserva de glicogênio hepático. Essa reserva poderá ser mobilizada por outros hormônios, quando for percebida diminuição da glicemia. Na Aula 26 você verá mais sobre como o organismo evita a diminuição da glicemia.

Para terminar este tópico, lembre-se de que a energia fornecida pelos ácidos graxos vai ser aproveitada por outros tecidos além do fígado, e que não existe neoglicogênese a partir dos ácidos graxos.

- Efeitos cardiovasculares e renais

Os glicocorticóides são necessários para a manutenção do tônus vascular e para possibilitar uma reposta adequada dos vasos a agentes vaso constritores (catecolaminas, angiotensina II). Além disso, aumentando a síntese de receptores β adrenérgicos, possibilitam a resposta adequada do coração a estímulos simpáticos (aumento da velocidade e força de contração). Na falta de cortisol (ou de outro glicocorticóide), a manutenção da pressão arterial e a da circulação estão prejudicadas, porque o tônus vascular não é mantido, a resposta a agentes vasoconstritores está diminuída e a capacidade contrátil cardíaca não é capaz de responder adequadamente a esta situação. Isto resulta em diminuição do volume de sangue circulante efetivo, mesmo quando não há perda de líquidos pelo organismo. Como você viu na **Tabela 23.1**,

os glicocorticóides também têm efeito mineralocorticóide, embora bem menor que o da aldosterona, e seu efeito no néfron mantém o ritmo de filtração glomerular e antagoniza o efeito do hormônio antidiurético, possibilitando a excreção adequada de água livre.

- Efeitos antiinflamatórios e imunossupressivos

Os glicocorticóides diminuem as reações inflamatória e imunológica do organismo, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimulando a síntese de proteínas antiinflamatórias. Embora estes efeitos sejam geralmente considerados farmacológicos – que são produzidos por níveis supra-fisiológicos –, eles também ocorrem fisiologicamente, em menor intensidade, limitando os efeitos das citocinas antiinflamatórias liberadas em resposta a uma agressão ao organismo.



Como exemplo, podemos citar uma situação de infecção grave, quando a liberação das citocinas pró-inflamatórias vai produzir vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar (entre outros efeitos, que você verá quando estudar sistema imunológico e resposta do organismo a agressões). Se este efeito não for antagonizado, ocorre uma importante baixa da pressão arterial pela vasodilatação, agravada pela passagem de líquido do sistema vascular para o meio extravascular: é o choque séptico.

O outro lado da moeda é a indução de receptores de citocinas pelos glicocorticóides, ou seja, sem os glicocorticóides, o organismo também terá dificuldade de ativar os mecanismos de defesa contra uma agressão, que são desencadeados pela interação entre citocinas e seus receptores. Como você pode deduzir, tanto a falta de glicocorticóides quanto o excesso de glicocorticóides impedem o organismo de responder adequadamente a uma agressão externa.

- Efeitos maturacionais

Durante a maior parte da gestação, a concentração de cortisol no sangue do feto é mínima; ela apenas começa a aumentar durante o terceiro trimestre. O aumento da produção do cortisol pelo córtex supra-renal do feto é importante para que ocorra a maturação de vários órgãos, capacitando-os para a vida extra-uterina.

Assim, por ação do cortisol (ou da corticosterona), há produção da substância surfactante pelas células dos alvéolos pulmonares. Este fosfolípido diminui a tensão superficial nos alvéolos, permitindo sua expansão adequada e a troca entre CO_2 e O_2 quando o bebê começa a respirar. Há a indução de enzimas intestinais, essenciais para permitir a digestão dos alimentos, uma vez que o recém-nato não tem mais acesso direto aos nutrientes, fornecidos pelo organismo materno durante a vida intra-uterina. A glicogênio-sintetase, essencial para o armazenamento da glicose, é também induzida pelo cortisol no fígado fetal, ao final da gestação.

In vitro, já se verificou que o cortisol induz a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, induzindo enzimas-chave, tais como a lipoproteína-lipase, glicerol-3-fosfato desidrogenase e leptina. É possível que *in vivo* isto também ocorra, já que o feto começa a formar tecido adiposo apenas durante o terceiro trimestre de gestação. Também, *in vitro*, o cortisol (e T3) é necessário para a transcrição adequada do gene do hormônio de crescimento.

Finalmente, como você viu anteriormente, o cortisol é indispensável para a produção da feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), a enzima que catalisa a formação de adrenalina a partir da noradrenalina (veja a **Figura 23.4**) e induz a síntese de receptores β adrenérgicos, pelo menos em adipócitos e coração.

Você sabia?

Camundongos transgênicos que não expressam receptores para glicocorticóides (GR) não desenvolvem a medula supra-renal.



ATIVIDADE

3. Em uma situação de estresse, os glicocorticóides assumem um papel importante. Quais os efeitos dos glicocorticóides que podem ser importantes na adaptação ao estresse?

RESPOSTA COMENTADA

Se seu primeiro comentário, ao ler a pergunta, foi: Que tipo de estresse?, parabéns! De fato, o padrão de resposta vai depender do tipo de agressão sofrida pelo organismo, mas alguns efeitos são importantes de modo quase inespecífico. Entre estes efeitos mais gerais, e mais importantes, estão aqueles que dependem da presença continuada de glicocorticóides. Não acha lógico?

Vejamos se consigo convencê-lo!

Como você já viu anteriormente, um estresse do tipo luta ou fuga, um perigo real ou potencial, desencadeia uma resposta simpática, que visa a mobilizar reservas energéticas e manter a irrigação de tecidos vitais (coração, cérebro), mesmo que à custa de tecidos menos “nobres”.

Para mobilizar reservas energéticas, são ativadas a glicogenólise, hepática e muscular, e a lipólise. Para uma glicogenólise hepática eficiente, é preciso, antes de tudo, um estoque adequado de glicogênio (óbvio, não?). Este só é mantido – pelo menos no período pós-absortivo - havendo cortisol. A glicogenólise muscular pode originar piruvato que exceda à capacidade de oxidação pelo ciclo de Krebs e que passa para a circulação sob a forma de lactato. Já a lipólise eficiente só ocorre no adipócito exposto ao cortisol, mesmo que em quantidades não elevadas (efeito permissivo por vias: indução de enzimas lipolíticas, de receptores β adrenérgicos, de componentes do sistema Proteína Gs-adenilato ciclase e/ou outros mecanismos).

Paralelamente à liberação de ácidos graxos, há a liberação de glicerol que, juntamente com o lactato liberado pelos músculos, é substrato para a neoglicogênese hepática. Mas esta só pode ocorrer se as suas enzimas-chave estiverem presentes em quantidades adequadas. Muitas das enzimas gliconeogênicas, assim como a glicose-6-fosforilase, que possibilita a saída de glicose do fígado para o sangue, são induzidas pelo cortisol.

É também o cortisol que ativa a via cetogênica (formação de corpos cetônicos a partir de ácidos graxos), aumentando a disponibilidade de corpos cetônicos para consumo por coração e músculos. Assim, a glicose neoformada ficará disponível para os tecidos dela dependentes, como tecido nervoso, hemácias e alguns outros.

O desvio do sangue para órgão vitais, como cérebro e coração, depende da vasoconstrição periférica e visceral e do aumento

do ritmo/força de contração do coração, desencadeados pelo estímulo simpático. Mas, mais uma vez, isto dependerá dos vasos sanguíneos terem tônus adequado, condições de inibir eventuais efeitos vasodilatadores, e da presença de receptores β adrenérgicos no coração, ou seja, do efeito prévio do cortisol.

E se o estresse for devido a uma infecção? O cortisol induz receptores para citocinas em células do sistema imunológico, possibilitando sua resposta ao sinal de alerta desencadeado. Mas, ao mesmo tempo, diminui a resposta do organismo às citocinas inflamatórias, evitando que a resposta se torne excessiva.

Como você vê, a presença prévia e permanente do cortisol é necessária para que os vários fatores componentes da resposta orgânica ao estresse possam produzir seus efeitos eficientemente. Não se esqueça de que a presença dos glicocorticóides é essencial para que a resposta ao estresse seja mantida em limites que não resultem em dano ao organismo.

REGULAÇÃO DA ALDOSTERONA



Só para lembrar: a aldosterona não é o único mineralocorticoide produzido pelo córtex supra-renal, mas é de longe o mais importante e o único produzido normalmente pela zona glomerulosa. A desoxicorticosterona, produzida na camada fasciculada, é fisiologicamente secretada em quantidades quase idênticas às da aldosterona, mas seu efeito normalmente não é relevante porque apenas uma pequena fração está sob forma livre; a maior parte está ligada à CBG.

Ao contrário do cortisol (e da desoxicorticosterona), a secreção da aldosterona não é regulada pelo ACTH e sim pela angiotensina II (Angio II), coadjuvada pelo potássio (K^+). Assim, os mecanismos que controlam a secreção de aldosterona não dependem do eixo hipotálamo-hipófise, mas do sistema renina-angiotensina, que responde a variações da pressão arterial e do volume circulante, tal como percebidas pelo aparelho justaglomerular do rim.

Você encontra um bom esquema do aparelho justaglomerular em: <http://www.colorado.edu/epob/epob1220lynch/image/figure14e.jpg>

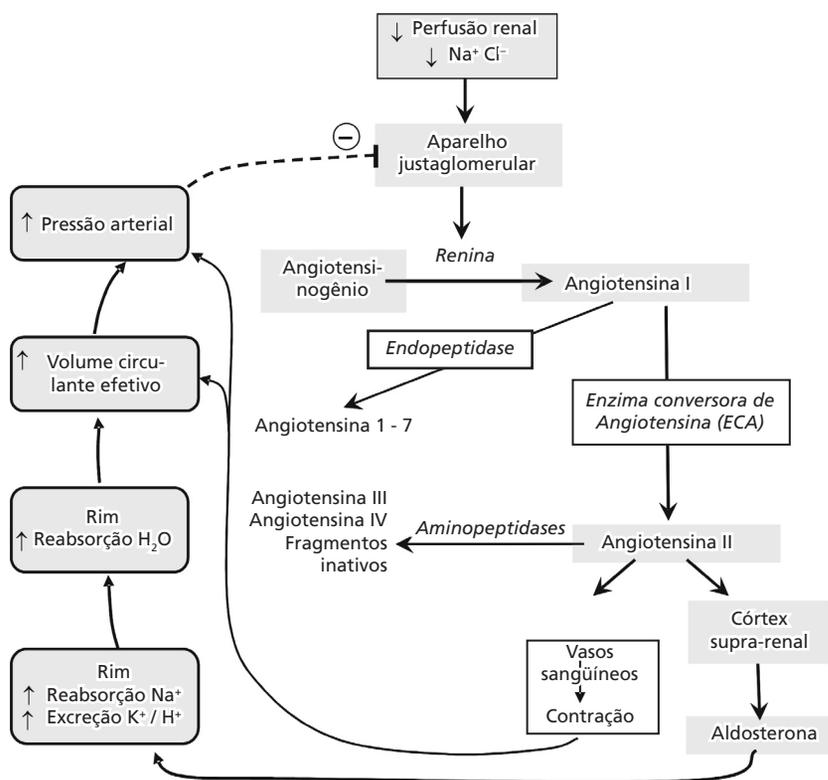


Figura 23.7: Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona

A renina é uma enzima proteolítica, liberada para o sangue pelo sistema justaglomerular do rim, em resposta à percepção de diminuição de pressão / volume de perfusão na arteríola aferente do glomérulo renal, como esquematizado na **Figura 23.7**. Outros fatores que influenciam a liberação de renina são a concentração de Na⁺ e Cl⁻ percebida na mácula densa e estímulos simpáticos.

O substrato da renina, o angiotensinogênio, uma globulina circulante produzida no fígado, é clivada pela renina, originando um peptídeo com 10 aminoácidos – a angiotensina I (Angio I). A Angio I é clivada pela enzima conversora de angiotensina (ECA) encontrada no endotélio vascular (principalmente no pulmão), dando origem à angiotensina II (Angio II) com 8 aminoácidos.

Etapas metabólicas complementares ou alternativas, posteriores à formação da angiotensina I, (veja na **Figura 23.7**), podem dar origem a outros sinalizadores da família da angiotensina, cujos efeitos podem mimetizar ou antagonizar os efeitos da Angio II. Fisiologicamente, os efeitos destes derivados são bem menos relevantes que os da Angio II.

A Angio II interage com receptor de membrana, ligado à proteína Gq, e ativa a PKC, enquanto o K⁺ despolariza a membrana plasmática, aumentando o influxo de Ca²⁺. Estes efeitos aumentam a transcrição da 11β hidroxilase B2, específica da zona glomerulosa, e ativam outras enzimas na zona glomerulosa, inclusive a 22-22 desmolase, responsável pela clivagem da cadeia lateral do colesterol (veja a **Figura 23.1**).

Como você pode ver no esquema da **Figura 19.7**, a Angio II não tem efeito apenas sobre a glomerulosa supra-renal; ela tem, também, potente efeito vasoconstritor, que se faz sentir em toda a árvore vascular. Este é mais um dos exemplos de efeitos convergentes do organismo: a Angio II aumenta o volume circulante efetivo tanto diretamente, aumentando a vasoconstrição, quanto indiretamente, estimulando a secreção de aldosterona e, conseqüentemente, a reabsorção de sal e água.

A glomerulosa responde a um estímulo agudo pelo ACTH, secretando aldosterona (porém de modo bem menos acentuado do que em resposta à Angio II), mas não ocorre efeito significativo quando o estímulo é crônico. Confirmando a relativa independência da função da zona glomerulosa, uma deficiência de ACTH reduz drasticamente a produção de cortisol, mas não a de aldosterona.

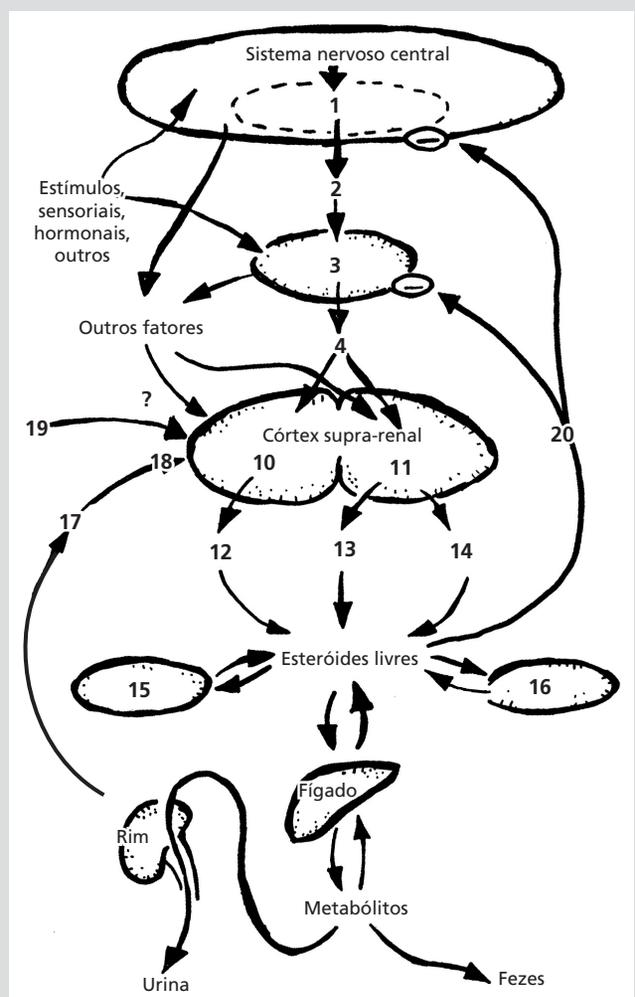
A secreção diária de aldosterona, assim como sua meia-vida, são bem menores que as de cortisol, em parte porque ela não tem uma proteína plasmática ligadora específica. Assim, na circulação, a aldosterona circula sob forma livre (cerca de 40%) ou ligada à CGB (≈20%) e albumina (≈40%, com baixa afinidade) e, em conseqüência, sua variabilidade é maior que a de outros hormônios esteróides ou dos hormônios tireóideos.

O outro mineralocorticóide – desoxicorticosterona, secretado pela fasciculada – se liga com bastante afinidade à CGB, e sua fração livre corresponde a menos de 3% da existente na circulação, o que, sem dúvida, é um fator importante para que seu efeito *in vivo* seja tão menor que o da aldosterona (veja **Tabela 23.1**).

ATIVIDADE

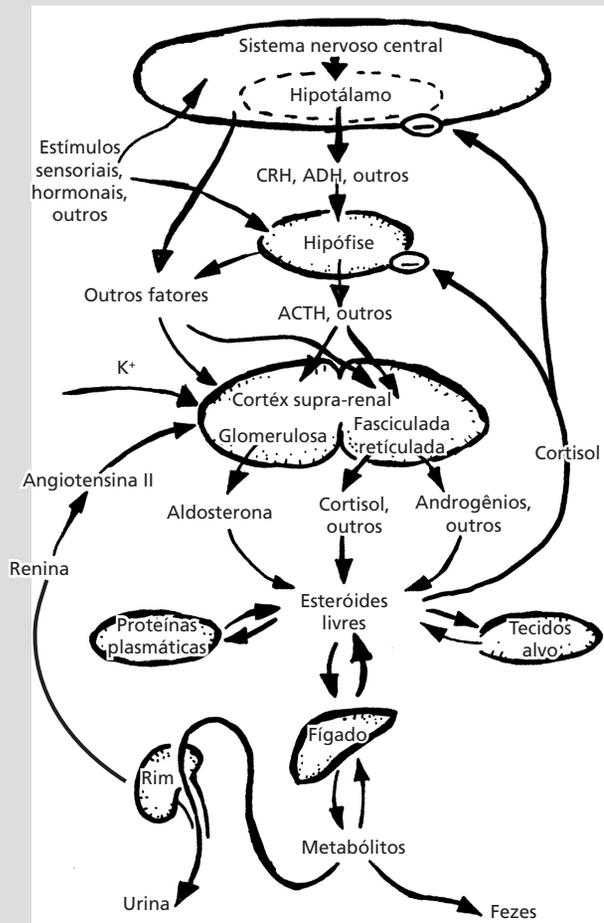


4. O esquema representa os mecanismos que regulam as concentrações séricas de hormônios córtico-supra-renais. Complete o esquema, indicando o que está sendo identificado por números.



RESPOSTA COMENTADA

Parabéns, se suas indicações correspondem às do esquema abaixo. Se suas opções não correspondem às indicadas no esquema, procure rever as informações contidas na aula e analise-o de novo.



EFEITOS DOS MINERALOCORTICÓIDES

Os mineralocorticóides são essenciais para a conservação do volume circulante, pois, como indicado na **Figura 23.7**:

- limitam a perda de sódio (Na^+) pelo organismo e, assim,
- limitam também a perda de água. Ao mesmo tempo,
- estimulam a excreção de K^+ e H^+ .

O principal local de ação da aldosterona é o néfron distal. A maior concentração de receptores de mineralocorticóides (MR) é encontrada nos túbulos coletores corticais, mas seu efeito também se faz sentir no cólon (intestino grosso), nas glândulas salivares e glândulas sudoríparas. Em todos os seus alvos, o efeito da aldosterona é mediado por receptores intracelulares, da mesma família dos demais hormônios esteróides, cuja afinidade por sítios específicos do DNA aumenta quando ligado ao seu agonista (veja o modelo geral de ação dos esteróides na **Figura 23.5**).

Recentemente, têm sido descritos efeitos da aldosterona que ocorrem em minutos, e não horas. Esses efeitos têm sido atribuídos a receptores não-nucleares, e foi sugerido que poderiam ser responsáveis pela inserção de canais de Na^+ pré-formados na membrana apical das células principais do néfron, mas sua importância fisiológica ainda não foi bem definida.

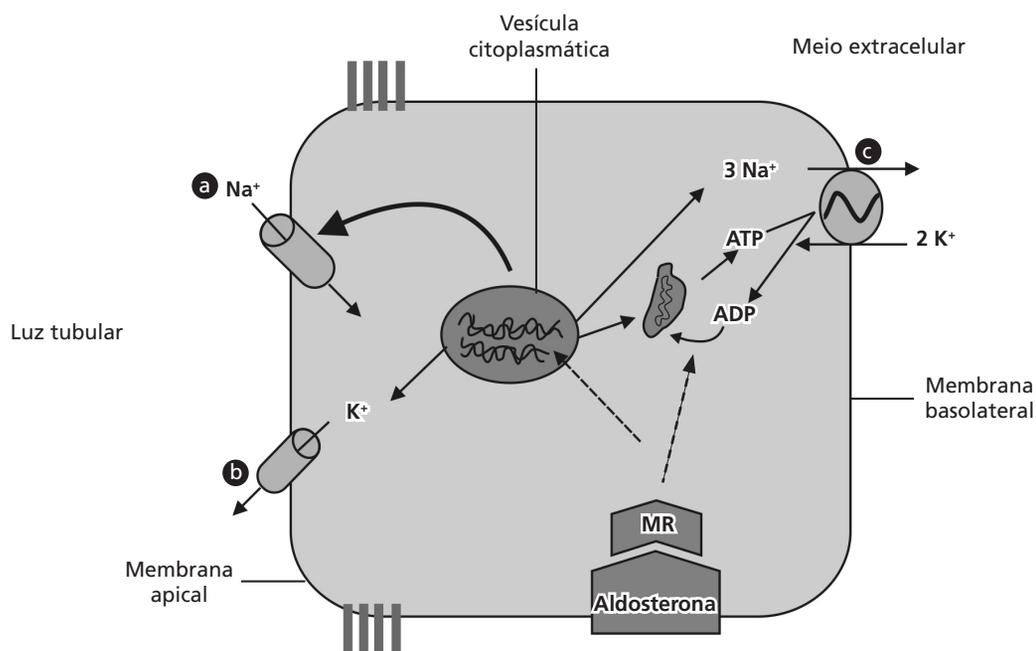


Figura 23.8: Esquema dos principais efeitos da aldosterona na célula principal do néfron distal.

A interação entre o complexo aldosterona-MR e um sítio responsivo do DNA aumenta a transcrição de genes específicos e aumenta a síntese de suas proteínas. Como indicado na **Figura 23.8**, as principais proteínas cuja síntese é aumentada pela aldosterona nas células principais dos túbulos coletores corticais são:

- a. uma cinase responsável pela fosforilação e ativação de canais de Na^+ inseridos na membrana apical;
- b. canais de Na^+ e de K^+ ;
- c. $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, e
- d. enzimas envolvidas na geração de ATP.

Nas células intercalares, a aldosterona aumenta a síntese de bombas de prótons (H^+ ATPase) na membrana apical e de trocadores $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ na membrana basolateral. Como você pode imaginar, tudo isto demora um pouco; por isso, o real efeito da aldosterona é tardio, começando a se fazer sentir apenas após duas a três horas da sua secreção.

Aceita-se que durante a primeira etapa de atuação da aldosterona (0,5 a 1 hora) haja a ativação de canais e bombas preexistentes. Isto poderia ser explicado pela inserção na membrana apical de canais de Na^+ , preexistentes em vesículas citoplasmáticas. O maior influxo de Na^+ , pelos canais da membrana apical (**Figura 23.8.a**), estimula a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase na membrana basolateral (**Figura 23.8.c**), formando-se, assim, um gradiente eletroquímico favorável à saída do K^+ para a luz tubular (**Figura 23.8.b**). Deste modo, a reabsorção de Na^+ e a excreção de K^+ na membrana apical são processos independentes entre si, embora dependam da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase.



Vale lembrar que a excreção urinária de K^+ depende da quantidade de Na^+ que chega ao néfron distal e da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase na membrana basolateral das células tubulares corticais.

Vamos voltar à **Figura 23.8**, para que você consiga visualizar isto melhor. Veja que quando mais Na^+ chega ao néfron distal a quantidade de Na^+ que passa pelo canal de Na^+ apical para o interior da célula também aumenta. O aumento do Na^+ intracelular estimula a atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase na membrana basolateral. Lembre-se de que a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase é uma “bomba” que transporta três Na^+ para fora da célula e dois K^+

do meio extracelular para o interior da célula. Assim, o aumento da atividade Na^+K^+ ATPase aumenta a concentração de K^+ intracelular que, pelo canal de potássio apical, passa para a luz tubular, obedecendo ao seu gradiente de concentração. A Na^+K^+ ATPase transporta Na^+ e K^+ contra seus respectivos gradientes. Por isto mesmo, depende da energia fornecida pelo ATP, que perderá um dos seus fosfatos de alta energia por cada ciclo da bomba. A diminuição da relação ATP/ADP funciona como mais um estímulo à geração de ATP (a partir de ADP) na mitocôndria, cujas enzimas também são induzidas pelo efeito nuclear da aldosterona.



Um aumento súbito do potássio na circulação (após uma refeição muito rica em potássio: muitas bananas, por exemplo) estimula a secreção de aldosterona, que irá estimular a excreção renal do K^+ e reabsorção de Na^+ , mas esses efeitos só se farão sentir, efetivamente, uma a duas horas depois. Você já sabe que um aumento dos níveis séricos de K^+ é perigoso, principalmente para o funcionamento cardíaco. Nessa situação, a redução rápida do K^+ circulante é vital e ocorre por aumento da transferência do K^+ extracelular para dentro das células. Este aumento do transporte transmembrana do K^+ depende de efeitos coordenados da insulina e da adrenalina. Aliás, uma das complicações do *diabetes mellitus* (sacarino), não tratado é a perda de K^+ pelo organismo: a falta do efeito da insulina aumenta a saída do K^+ intra-celular, o que leva à sua excreção pelo rim. Quando se aplica insulina a esses pacientes, há recaptção do K^+ extracelular pelas células responsivas à insulina, o que pode desencadear uma baixa perigosa da kaliemia (concentração sanguínea de K^+).

CONCLUSÃO

Os hormônios glicocorticóides e mineralocorticóides do córtex supra-renal são necessários para a adaptação do organismo a situações de estresse dos mais variados tipos: aumento súbito da necessidade de nutrientes, diminuição do volume circulante, infecção, e outros. Entretanto, ao contrário do efeito imediato e relativamente passageiro das catecolaminas (que você viu na Aula 22), os efeitos dos corticóides, em geral, se fazem sentir mais lentamente e são importantes porque propiciam as melhores condições para que o organismo se ajuste aos pequenos desafios do dia-a-dia, assim como para que enfrente adequadamente estresses maiores.

RESUMO

Os glicocorticóides, secretados pela zona fasciculada (e reticulada) do córtex supra-renal, em resposta ao estímulo pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) adeno-hipofisário, têm efeitos que são essenciais para a adaptação do nosso organismo ao ritmo alimentar intermitente, às pequenas variações de posição, temperatura e outros, que ocorrem no dia-a-dia. A maior parte dos efeitos dos glicocorticóides relaciona-se à expressão gênica de proteínas metabolicamente importantes. Assim, seu efeito sistêmico propicia também, as condições necessárias para que o organismo seja capaz de responder a exigências repentinas, aumentando a disponibilidade de nutrientes (glicose, aminoácidos, ácidos graxos) por:

- aumentar a gliconeogênese, favorecendo a mobilização de aminoácidos de músculos;
- diminuir a captação de glicose por músculos e adipócitos;
- favorecer o gasto de ácidos graxos por muitos tecidos.

Além disso, mantém a capacidade de o organismo limitar a resposta – que poderia ser exagerada – de células do sistema imune a agressões externas (ou mesmo internas).

Os mineralocorticóides são importantes para manutenção do volume circulante e da homeostase hidrossalina, aumentando a retenção de Na^+ e água e a excreção de K^+ e H^+ . A secreção da aldosterona é modulada por alterações da pressão de perfusão renal que modifica a liberação de renina, pelo aparelho justaglomerular, e a subsequente formação de Angio II, que age como estimulador específico das células da zona glomerulosa supra-renal e potente vasoconstritor periférico.

ATIVIDADE FINAL

Imagine a seguinte situação experimental:

Um rato normal está sendo tratado com uma droga inibidora da secreção de ACTH por tempo bastante longo. Para mantê-lo em condições razoáveis durante este tempo, ele foi protegido de qualquer tipo de estresse e tem livre acesso à comida, à água e a uma solução de sal de cozinha em água. Quatro horas antes do início da experiência, a comida foi retirada.

Experiência: foi feita uma punção da jugular do rato tratado (RT), sendo retirados 4 mL de sangue (t_0 : tempo 0); meia hora depois, foi retirado mais 1 mL de sangue (t_{30}), e o animal foi sacrificado. A mesma experiência foi feita com outro rato (da mesma ninhada), que não foi tratado com a droga (RC: rato controle), mas foi mantido em condições idênticas às do tratado, e pelo mesmo tempo.

Um rato tem cerca de 9 a 12 mL de sangue, dependendo do peso. Considere que os ratos desta experiência tenham cerca de 10 mL.

Os dois animais foram abertos, as supra-renais e o fígado foram retirados e pesados. A quantidade de glicogênio foi dosada nos fígados dos dois ratos e relacionada ao peso dos órgãos. Nas quatro amostras de soro (obtido do sangue por centrifugação), foram dosados: adrenalina, noradrenalina, renina, aldosterona, corticosterona e glicose.

Agora indique, na tabela a seguir, o que você espera encontrar quando os resultados dos dois animais forem comparados. Justifique as suas opções.

	Resultados	RT>RC	RT≈RC	RT<RC
1.	Peso de supra-renais			
2.	Glicogênio hepático			
Dosagens séricas				
3.	Adrenalina t_0 t_{30}			
4.	Noradrenalina t_0 t_{30}			
5.	Renina t_0 t_{30}			
6.	Aldosterona t_0 t_{30}			
7.	Corticosterona t_0 t_{30}			
8.	Glicose t_0 t_{30}			

RESPOSTA COMENTADA

	Resultados	RT > RC	RT ≈ RC	RT < RC
1.	Peso de supra-renais			X
2.	Glicogênio hepático		?	X
<i>Dosagens séricas</i>				
3.	Adrenalina t_0 t_{30}			X X
4.	Noradrenalina t_0 t_{30}	X	X	
5.	Renina t_0 t_{30}	X	X	
6.	Aldosterona t_0 t_{30}	X	X	
7.	Corticosterona t_0 t_{30}			X X
8.	Glicose t_0 t_{30}			X X

Justificativas

1. A manutenção das zonas fasciculada e reticulada depende do ACTH, e estas zonas constituem a maior parte do córtex supra-renal (veja **Figura 19.3**).

2. A corticosterona (o principal glicocorticóide do rato) é necessária para a manutenção do glicogênio hepático, principalmente no período pós-absortivo; sem glicocorticóide, a gliconeogênese e a síntese de glicogênio estão diminuídas. Os dois ratos que foram submetidos ao mesmo estresse devem ter tido estímulo simpático semelhante. Se este estímulo foi suficientemente forte, pode ter gasto quase totalmente o glicogênio hepático no RC, mas muito provavelmente isto não ocorreu; portanto, o RC ainda terá mais glicogênio no fígado que o RT.

3. Sem glicocorticóides, não há síntese da enzima responsável pela metilação da noradrenalina (não se forma adrenalina) na medula supra-renal, e ela só pode secretar noradrenalina.

4. Dependendo da contribuição da medula supra-renal para a noradrenalina sangüínea, o RT poderá ou não ter níveis sangüíneos perceptivelmente superiores aos do RC. Lembre-se: a noradrenalina circulante provém tanto do escape das terminações simpáticas quanto da medula adrenal.

5. Antes da experiência, o RT não tem maior alteração do volume de perfusão efetivo/pressão arterial, pois teve tempo para se adaptar a uma eventual vasodilatação por diminuição do tônus vascular, decorrente da falta de glicocorticóide; daí, seus níveis de renina pouco diferirem do RC. Após a retirada de sangue (diminuição importante do volume circulante), esta mesma

diminuição do tônus vascular vai ser responsável por menor resposta dos vasos do RT aos estímulos pelo sistema simpático, por Angio II e por ADH (vasoconstrição), e sua resposta de renina será maior que a do RC.

6. A secreção de aldosterona depende do estímulo dado pela Angio II, cuja formação é função do nível de renina na circulação. Mais renina = mais aldosterona. A influência do ACTH sobre a manutenção e função da zona glomerulosa, se existe, só pode ser percebida após um período muito longo.

7. A corticosterona, principal glicocorticóide do rato, depende de ACTH para sua produção pelas zonas fasciculada/reticulada, assim como a manutenção da celularidade e função destas zonas. A atividade 11 β hidroxilase da glomerulosa está acoplada à atividade 18 hidroxilase; assim, a formação de corticosterona pela glomerulosa pode ser considerada virtual, e ela não é secretada.

8. Os mecanismos que o organismo usa para manter a glicemia durante um período de jejum: gliconeogênese, glicogenólise, lipólise estão prejudicados quando há falta de glicocorticóides. Em jejum, o RT terá glicemia mais baixa que o RC; após o estresse, a diferença se acentua pela menor quantidade de glicogênio hepático que pode ser mobilizado.

Como o organismo regula o cálcio e o fósforo

AULA

24

Meta da aula

Apresentar os principais hormônios envolvidos na homeostase do cálcio e do fósforo: paratormônio (PTH), calcitriol 1,25 (OH)₂ colecalciferol e calcitonina (CT), e seus efeitos em rim, ossos e intestino.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- descrever a morfologia das glândulas paratireóides e diferenciar, do ponto de vista morfológico e funcional, as células parafoliculares tireóideas das células foliculares tireóideas;
- identificar as principais funções dos íons cálcio (Ca²⁺) e fosfato (Pi) nos meios extracelular e intracelular;
- identificar os principais órgãos-alvo do PTH, do calcitriol e da calcitonina;
- descrever os principais efeitos do PTH, do calcitriol e da calcitonina na homeostase dos íons cálcio (Ca²⁺) e fosfato (Pi).

Pré-requisitos

Veja a Aula 14 (Biologia Celular I), que contém informações sobre a importância de cálcio e fosfato nos mecanismos de sinalização intracelular. Também reveja a Aula 16 (Corpo Humano I, Sistema Neurolocomotor), na qual você estudou aspectos da estrutura do osso.

INTRODUÇÃO

HIPERREFLEXIA

Aumento da velocidade e ou intensidade dos reflexos

Usa-se o colchete – [] – para indicar concentração de uma substância. No caso presente, usamos $[Ca^{2+}]$ para nos referirmos à concentração de cálcio e usaremos $[Pi]$ para indicar a concentração de fosfato (HPO_4^- ou $H_2PO_4^{2-}$).

Uma aula inteira para falar da regulação de cálcio e fósforo? Afinal, estes íons são tão importantes assim?

Realmente os íons cálcio e fosfato são muito importantes, praticamente vitais. Por exemplo: uma diminuição da $[Ca^{2+}]$ no meio extracelular diminui o limiar de excitação sináptico, provocando **HIPERREFLEXIA**, câimbras, contrações musculares espontâneas ou mesmo uma tetania (espasmos musculares, tônicos e intermitentes); já o aumento da $[Ca^{2+}]$ extracelular, além do estreito limite fisiológico, se expressa por hiporreflexia, letargia, podendo mesmo causar coma e levar à morte. Para nos mantermos só nos exemplos mais dramáticos, a diminuição da disponibilidade de fosfato intracelular pode prejudicar profundamente os processos de glicólise, geração de ATP e sistemas de sinalização intracelulares.

Alterações tão importantes como as que produzem os efeitos anteriormente descritos são raras. Ao longo da evolução, surgiram vários mecanismos reguladores, responsáveis pela manutenção da $[Ca^{2+}]$ e de $[Pi]$ em limites bastante estreitos, além de um grande reservatório de cálcio e fosfato – o esqueleto – que está em constante troca com o meio extracelular.

A ingestão diária de cálcio varia bastante conforme os hábitos alimentares (se a dieta é, ou não, rica em leite e derivados, folhas verdes e outros alimentos ricos em cálcio). A capacidade intestinal de absorção do Ca^{2+} ingerido também varia em função do pH do ambiente intestinal (meio mais ácido facilita a absorção e meio mais alcalino diminui a absorção de Ca^{2+}), da presença de substâncias que podem se ligar fortemente ao Ca^{2+} (quelantes), tornando-o insolúvel, e da presença do derivado ativo da vitamina D, como você verá adiante.

Uma dieta considerada suficiente ou rica em cálcio permite um ingestão de 1 a 1,2 g deste mineral por dia. Dietas relativamente pobres em leite e derivados fornecem em torno de 700-800mg de cálcio diários. Ao contrário do cálcio, a ingestão de fosfatos não é limitante, o que se torna bastante óbvio se você pensar no grande número de derivados fosforilados que formam as células (inclusive as células dos alimentos!).

METABOLISMO DO CÁLCIO E DO FOSFATO NO ORGANISMO

Na **Figura 24.1**, você encontra um esquema representativo do metabolismo de Ca^{2+} no organismo, considerando-se uma ingestão padrão de 1g/dia de cálcio. Veja que apenas uma pequena fração (~ 20%) do cálcio ingerido é absorvida pelo intestino e passa para o meio extracelular. Esta taxa de absorção pode aumentar em condições especiais, como durante a gravidez e o aleitamento, ou diminuir se houver fatores limitantes como doenças desabsortivas intestinais, falta de vitamina D ou ingestão sistêmica de antiácidos (o que pode ser bastante comum em indivíduos com gastrite ou úlcera gástrica). O cálcio não absorvido no intestino será eliminado com as fezes.

O Ca^{2+} do meio extracelular pode ser eliminado pelo rim ou depositado, como fosfato, nos ossos. No glomérulo renal, o Ca^{2+} será filtrado praticamente sem limitação, mas é quase totalmente reabsorvido nos túbulos proximais. Apenas uma pequena quantidade do Ca^{2+} filtrado chegará até os túbulos distais, onde sua absorção será modulada em função da maior ou menor necessidade do organismo. Observe na **Figura 24.1** que aproximadamente 10g de Ca^{2+} passam diariamente pelos glomérulos, mas apenas cerca de 0,2g chegam a ser excretados pela urina.

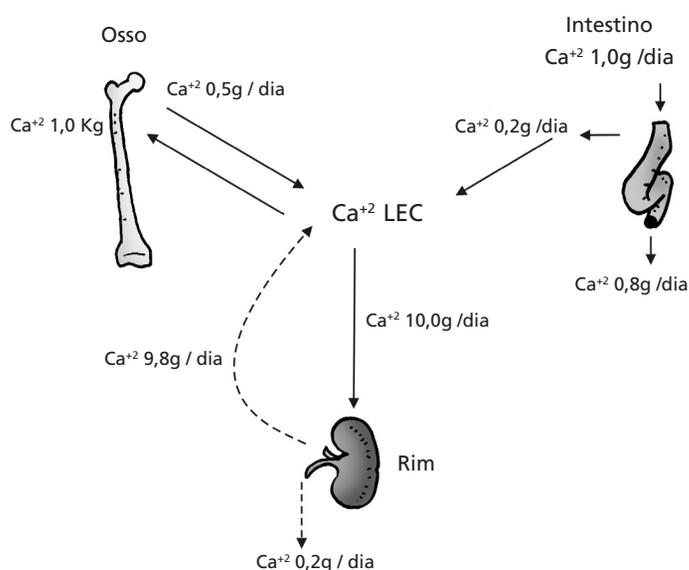


Figura 24.1: Metabolismo do cálcio no organismo humano, mostrando as taxas de trocas diárias entre o meio extracelular, intestino, rim e esqueleto. LEC: líquido extracelular.



Os ossos são a grande reserva de cálcio do organismo; calcula-se que contenham cerca de 1kg de Ca^{2+} , e há uma troca constante entre o cálcio do meio extracelular e o cálcio do esqueleto. Mas não se esqueça, o cálcio neste depósito não está livre e sim sob a forma de fosfato de cálcio ou hidroxiapatita (lembre-se do que você viu na aula sobre esqueleto, Corpo Humano I, Aula 16). Assim, a taxa de troca de 0,5g/dia, entre esqueleto e meio extracelular (**Figura 24.1**), corresponde ao depósito de cerca de 0,5g de cálcio (sob forma de fosfato de cálcio), contrabalançado pelo equivalente a 0,5g de cálcio (sob forma iônica) e o Pi a ele ligado, que são retirados do osso.

Tanto o Ca^{2+} quanto o Pi são encontrados no meio extracelular sob forma livre, complexados a fosfato e a outros ânions, ou ligados a proteínas (principalmente albumina). Veja, na **Tabela 24.1**, as concentrações dos íons cálcio e fosfato e algumas das suas funções mais relevantes.

Tabela 24.1: Distribuição e funções de cálcio e fosfato no organismo

Extracelular	Íons Cálcio	Íons Fosfato
Concentração	$2,50 \times 10^{-3} \text{ M}$	$1,15 \times 10^{-3} \text{ M}$
Total (soro)	$1,18 \times 10^{-3} \text{ M}$	$0,61 \times 10^{-3} \text{ M}$
Livre (iônico)	$1,14 \times 10^{-3} \text{ M}$	$0,14 \times 10^{-3} \text{ M}$
Ligado a proteína Complexado	$0,08 \times 10^{-3} \text{ M}$	NaHPO_4^- $0,33 \times 10^{-3} \text{ M}$
(não identificado)	$0,08 \times 10^{-3} \text{ M}$	CaHPO_4 $0,04 \times 10^{-3} \text{ M}$
		MgHPO_4 $0,03 \times 10^{-3} \text{ M}$
Funções	Mineralização óssea e de cartilagem	Mineralização óssea e de cartilagem
	Coagulação sanguínea	Sistema tampão (principalmente citoplasmático)
	Excitabilidade de membranas (\downarrow)	
Intracelular (citoplasma)		
Concentração	10^{-7} M	$1-2 \times 10^{-3} \text{ M}$
Funções	Sinalização para: <ul style="list-style-type: none"> • ativação neuronal • secreção endócrina e exócrina • contração muscular • atividades enzimáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Estrutura celular (DNA, RNA, fosfolípidios de membrana) • Ligações de alta energia (ATP e outras) • Regulação da atividade enzimática (fosforilação)

Note a grande diferença entre a $[\text{Ca}^{2+}]$ extracelular e a intracelular. Por isto, a passagem de Ca^{2+} para o citoplasma da célula pode ser passiva, dependendo apenas da abertura de um canal de Ca^{2+} , enquanto a extrusão do Ca^{2+} do citoplasma é feita por transporte ativo, dependente de energia. O transporte de íons fosfato através da membrana celular depende apenas de difusão facilitada.



DISTRIBUIÇÃO DE CÁLCIO E FOSFATO NOS TECIDOS CORPORAIS

	Cálcio	Fósforo
Conteúdo corporal total (g/kg de tecido magro)	20 – 25	11 – 14
<i>Distribuição relativa</i>		
Esqueleto	99%	85%
Músculos	0,3%	6%
Outros tecidos	0,7%	9%

Você pode encontrar mais informações sobre funções de cálcio e fósforo (e de outros micronutrientes) na seguinte página da Universidade do Oregon <http://pi.oregonstate.edu/infocenter/contentnuts.html>



ATIVIDADE

1. O cálcio e o fósforo, quando complexados, são responsáveis pela rigidez e resistência dos ossos, mas as formas não-complexadas destes íons diferem bastante em sua distribuição e funções. Descreva o padrão de distribuição no organismo do cálcio e do fósforo, quando não complexados entre si, e as conseqüências que estes padrões de distribuição têm para a função celular.

RESPOSTA COMENTADA

A distribuição no organismo do Ca^{2+} é predominantemente extracelular, talvez fosse melhor dizer extracitoplasmática, já que reservas de cálcio são encontradas em retículos endoplasmáticos e mitocôndrias. Aliás, você se lembra de que estas reservas podem ser liberadas para o citoplasma das células quando estas são estimuladas a produzir inositol-trifosfato (IP3)? Por ativação da PLC (fosfolipase C), por exemplo?

Um influxo de Ca^{2+} para o citoplasma pode funcionar como um sinalizador, alterar a atividade de enzimas e contribuir para a despolarização em sinapses, entre outros efeitos. Além disto, o gradiente intracelular/extracelular de cálcio contribui para a estabilidade da membrana plasmática.

A concentração de P_i não difere muito entre os meios extracelular e o intracelular. Em ambos o fosfato (seria mais correto dizer: os fosfatos) formam um dos sistemas-tampão responsáveis pela manutenção do pH em uma faixa compatível com as atividades enzimáticas essenciais à vida.



A importância dos fosfatos vai muito além de sistema-tampão. Lembre-se de que fosfatos:

- constituem (com as pentoses) o arcabouço com o qual se estruturam os nucleotídeos no DNA e no RNA,
- são "transportadores" de energia (vide formação de ATP, por exemplo) e
- modulam a atividade de enzimas (por exemplo, a glicogênio-fosforilase só é ativa quando fosforilada), para citar apenas algumas das suas múltiplas funções.

REGULAÇÃO ENDÓCRINA DA HOMEOSTASE DE CÁLCIO E FOSFATO

O paratormônio (PTH) e o calcitriol $\{1,25(OH)_2\text{-coleciferol ou } 1,25(OH)_2\text{-vitamina } D_3\}$ são os hormônios de maior importância para a homeostase do cálcio e do fosfato nos indivíduos adultos. A calcitonina (CT) pode ser considerada como um fator acessório, pouco importante no adulto, mas que pode ser relevante durante a fase de amamentação dos mamíferos e, talvez, durante sua vida intra-uterina. Outros hormônios, como o de crescimento, o cortisol e os sexuais, podem modificar o balanço dos dois íons no organismo, mas têm pouca influência na sua homeostase, em condições fisiológicas.

Os órgãos-alvo principais do PTH são:

- o rim, no qual age aumentando a reabsorção de cálcio e a excreção de fosfato, e
- o esqueleto, no qual estimula a reabsorção de cálcio e fosfato.

Indiretamente, por estimular a formação de calcitriol, o PTH também aumenta a absorção intestinal de cálcio e fosfato.

O calcitriol, a forma hormonal da vitamina D_3 , age principalmente no intestino, mas também tem efeitos nos ossos e rins.

Verificou-se, recentemente, que o calcitriol pode também ter outros efeitos, não relacionados ao metabolismo de cálcio e fosfato, como modulação do sistema imune, do crescimento e maturação de alguns órgãos, e outros que ainda estão sendo identificados. Não abordaremos estes efeitos nesta aula.

O principal efeito da calcitonina é a inibição da reabsorção óssea, mas nem sua falta nem sua secreção excessiva parecem produzir modificações na homeostase de cálcio e fosfato em indivíduos adultos.

PARATORMÔNIO (PTH)

O paratormônio é produzido pelas células principais das glândulas paratireóides, que estão localizadas na face posterior da tireóide (veja a Figura 24.2). Geralmente as glândulas paratireóides são quatro, mas o número pode diferir.

Você se lembra da estrutura da adeno-hipófise? Do ponto de vista histológico, as paratireóides são glândulas endócrinas bastante semelhantes à adeno-hipófise, como você pode verificar na Figura 24.3.

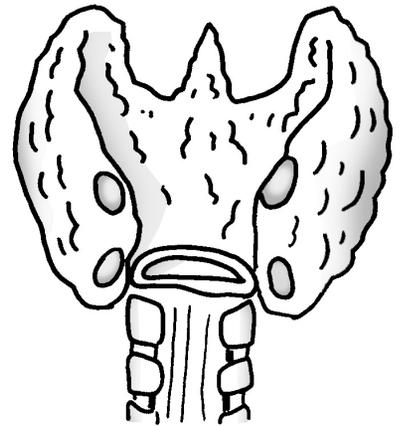


Figura 24.2: Localização das glândulas paratireóides. A figura representa a face posterior da glândula tireóide.

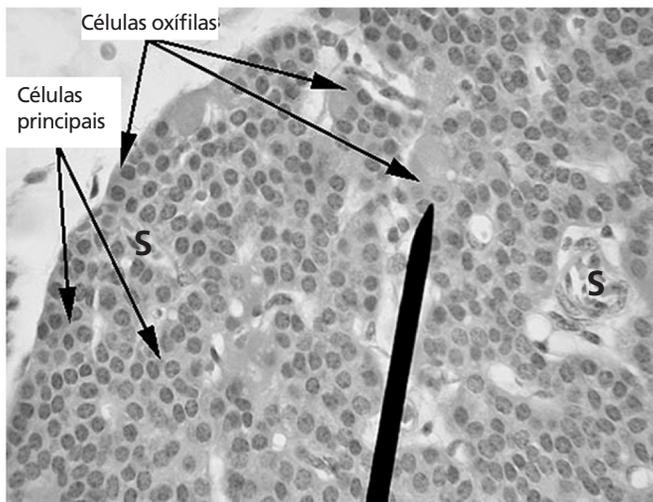


Figura 24.3: Microfotografia de corte histológico de paratireóide corada pela hematoxilina e eosina, mostrando o arranjo cordonal (em cordões) das células principais e oxífilas e capilares sinusóides (S).

As paratireóides têm uma cápsula de tecido conjuntivo, que se distribui pelo parênquima glandular, e suas células são organizadas em forma de cordões, distribuídas ao redor de uma grande rede de capilares do tipo sinusóide, como na adeno-hipófise. Nestes cordões celulares, encontramos predominantemente as células responsáveis pela secreção do hormônio das paratireóides – o paratormônio (Figura 24.3). O paratormônio é um polipeptídeo, e estas células principais, pequenas, arredondadas, de aspecto variado e com citoplasma fracamente acidófilo, possuem as organelas relacionadas a este tipo de biossíntese hormonal, como RER e Golgi, além de grânulos de secreção que armazenam o hormônio. Além das células principais, na época da puberdade, aparece nas paratireóides um segundo tipo de células, maiores que as células principais, bastante acidófilas e ricas em mitocôndrias, denominadas células oxífilas (Figura 24.3). Estas células se acumulam com a idade e acredita-se que sejam formas transitórias das próprias células principais, não tendo ainda uma função definida. Uma outra característica histológica da glândula é a presença ocasional de células adiposas, armazenadoras de gordura, formando pequenos agregados distribuídos entre as células principais e oxífilas.

Regulação da secreção

A regulação da secreção do PTH difere da dos hormônios que você estudou até agora. Ao contrário de adeno-hipófise, da tireóide e do córtex supra-renal, o trofismo e a função das paratireóides não dependem de um hormônio trófico, como os hormônios hipotalâmicos liberadores de trofinas, o TSH ou o ACTH. A secreção do PTH, pelas células principais das paratireóides, é modulada – negativamente – pela concentração de cálcio extracelular ($[Ca^{2+}]$).

E a angiotensina II? Bem! Formalmente, a Angio II não é um hormônio, mas creio que você ainda se lembra da Aula 19, em que discutimos a validade relativa dessa definição formal. De qualquer modo, a síntese de aldosterona depende das células da glomerulosa supra-renal serem estimuladas pela Angio II, enquanto a do PTH parece ser muito mais controlada negativamente pelo $[Ca^{2+}]$.

Como outras proteínas de exportação, o PTH é sintetizado como um pré-pró-hormônio. Este pré-pró-PTH é clivado a pró-PTH, cuja clivagem origina o PTH (84 aminoácidos). Como outros hormônios peptídicos, o PTH é armazenado em grânulos ou vesículas, mas pode ser degradado dentro destas vesículas, pouco após ser sintetizado, se houver aumento do cálcio iônico extracelular. Na circulação, como no interior das células principais, o PTH é clivado, podendo formar diversos peptídeos menores com atividades variáveis, mas sempre bem menores que a do PTH íntegro. Se a porção aminoterminal da molécula do PTH for degradada, o peptídeo restante perde a capacidade de se ligar ao receptor de PTH.

Como o PTH bioativo é rapidamente clivado na circulação, sua meia-vida é pequena (< 5 minutos), e sua concentração vai ser diretamente dependente de sua síntese/secreção.

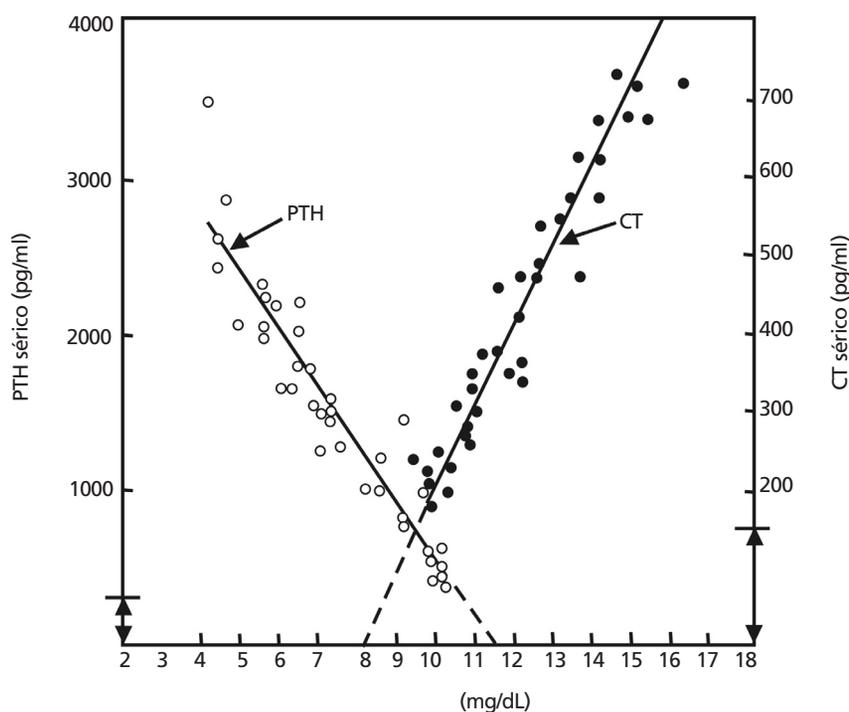


Figura 24.4: Relação entre concentração sérica de cálcio iônico ($[Ca^{2+}]$), paratormônio (PTH) e calcitonina (CT). As setas nos eixos do PTH e da CT delimitam os valores considerados normais no ser humano adulto.

O processo de clivagem (inativadora) do PTH é o mecanismo pelo qual a $[Ca^{2+}]$ extracelular regula a liberação de PTH bioativo. Veja na **Figura 24.4** como $[Ca^{2+}]$ extracelular e produção do PTH sérico variam inversamente. À medida que aumenta a concentração do íon cálcio

no meio extracelular, aumenta também a clivagem da molécula de PTH, e as células liberarão uma proporção menor de PTH íntegro e mais produtos de sua degradação. O contrário também é verdadeiro, quanto menor a $[Ca^{2+}]$ extracelular, tanto mais PTH íntegro será secretado para a circulação.

Em realidade, a variação da produção do PTH em resposta à variação da $[Ca^{2+}]$ sérico não é uma reta, a não ser dentro dos limites considerados aproximadamente fisiológicos. Como você pode ver na **Figura 24.5**, a variação do PTH aproxima-se de uma curva sigmóide e tanto acima quanto abaixo dos limites de ~7-10 ng/dL a produção de PTH pouco varia.

Este tipo de regulação é bem diferente dos que você estudou até aqui, não?

O hormônio calcitriol funciona como um elemento a mais no controle do PTH, inibindo a sua síntese. Isto estabelece um sistema de *feedback* clássico, no qual o PTH estimula a síntese de calcitriol (como você verá mais adiante), e este inibe a produção de PTH. O resultado, como você pode ver na **Figura 24.6**, é que há uma relação inversa entre o PTH e a vitamina D hormonalmente ativa: quando um aumenta, o outro diminui.

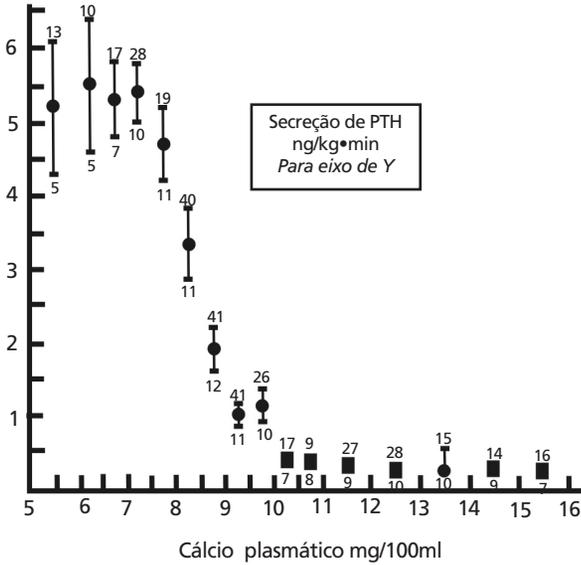


Figura 24.5: Variação da produção de PTH em função da concentração plasmática de cálcio iônico $[Ca^{2+}]$.

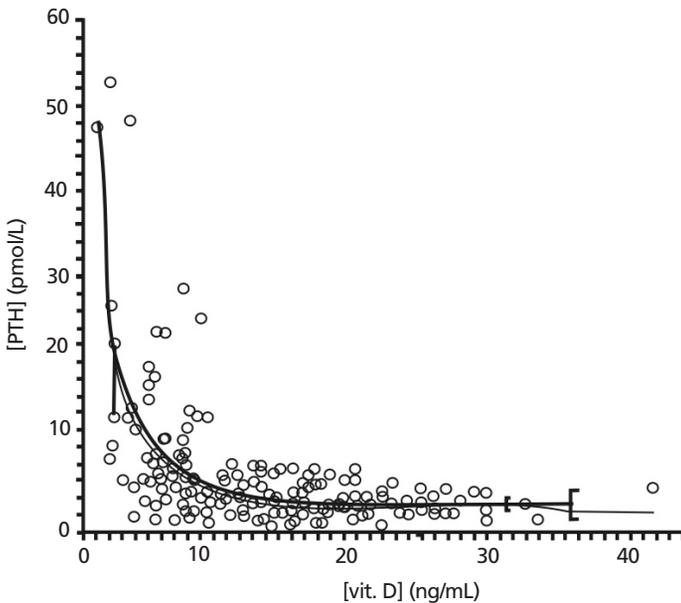


Figura 24.6: Relação entre concentração sérica de calcitriol (vitamina D) e paratormônio (PTH).

Efeitos renais

Praticamente todo cálcio (Ca^{2+}) filtrado pelo glomérulo é reabsorvido pelos túbulos. Cerca de 65% são reabsorvidos no néfron proximal e cerca de 20% na porção cortical espessa da alça de Henle; esta reabsorção é majoritariamente paracelular e passiva, obedece ao gradiente determinado pela reabsorção de sódio e independe do PTH. Os restantes 10-15% do cálcio filtrado são quase totalmente reabsorvidos no néfron distal por um mecanismo de transporte transcelular, dependente de energia e ativado pelo PTH.

A **Figura 24.7** esquematiza os mecanismos pelos quais o PTH aumenta, rapidamente, a reabsorção de Ca^{2+} pelo néfron distal.

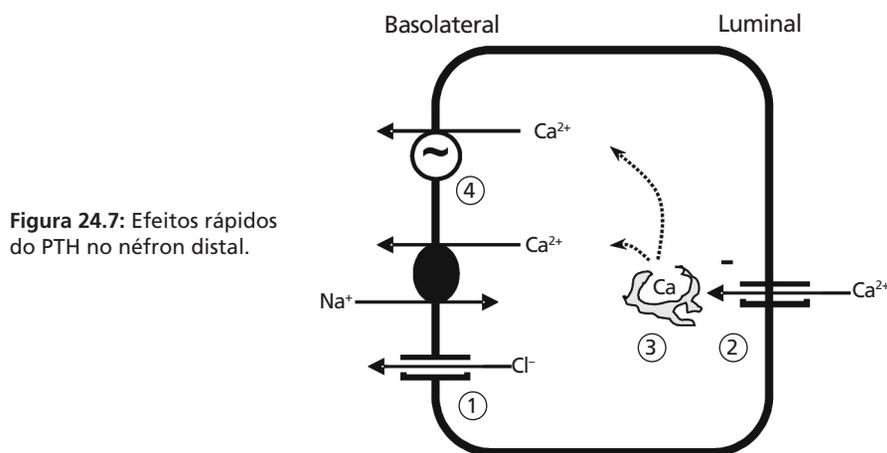


Figura 24.7: Efeitos rápidos do PTH no néfron distal.

O influxo de Ca^{2+} pelos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem da membrana apical é passivo e obedece ao gradiente eletroquímico. A translocação de canais de cálcio de sítios intracelulares para a membrana luminal e o aumento do efluxo de cloreto, por canais de cloreto basolaterais, parecem ser os efeitos mais rápidos.

A saída de cloreto, pelos canais basolaterais (1), hiperpolariza a célula e, assim, estimula a entrada de Ca^{2+} pelos canais luminiais (2). O efeito do grande influxo de Ca^{2+} para o meio intracelular não tem maiores conseqüências, pois os íons são imediatamente ligados por uma proteína específica – calbindina (3) – cuja síntese é estimulada pelo PTH e pelo calcitriol. O cálcio ligado à calbindina é transportado para a membrana basolateral, onde será ativamente transportado para o meio extracelular por uma Ca^{2+} ATPase e por um trocador $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$

(4), cuja atividade depende da Na^+ , K^+ ATPase e é aumentada pelo PTH. Tanto quanto sabemos hoje, a função da calbindina é, especificamente, esta: transportar o cálcio através da célula sem permitir que a $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular varie.

Se o estímulo pelo PTH for mantido, há aumento da síntese dos canais de Ca^{2+} , dos trocadores $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ e da calbindina, pelo menos.

A quantidade de cálcio excretada pela urina depende em grande parte da carga de cálcio filtrada pelo glomérulo. Em uma situação de aumento de $[\text{Ca}^{2+}]$ plasmático, por secreção excessiva de PTH, a quantidade de Ca^{2+} que chega ao néfron distal excede a sua capacidade de reabsorção. Assim, a quantidade de cálcio excretado na urina aumenta, apesar do aumento da reabsorção de Ca^{2+} induzido pelo PTH no néfron distal.

FOSFATÚRICO

Que aumenta a quantidade de fosfato excretada na urina.

A reabsorção do Pi filtrado pelo glomérulo ocorre, principalmente (~80%), nos túbulos proximais. Os túbulos distais reabsorvem mais 8-10% do Pi filtrado e os restantes 10-12% são excretados. O efeito FOSFATÚRICO do PTH se deve à inibição da reabsorção de Pi tanto nos túbulos proximais quanto nos distais, mas o efeito proximal é mais importante. O transporte do Pi do túbulo para o interior da célula é mediado por co-transportadores Na^+/Pi específicos, localizados na membrana apical da célula tubular. O co-transporte depende do gradiente de Na^+ transmembrana que carrega o fosfato contra seu gradiente eletroquímico. Em resposta ao PTH, há rápida endocitose desses cotransportadores, que são seqüestrados em vesículas endocíticas subapicais e podem, depois, sofrer proteólise em lisosomas. Mais tardiamente, a síntese dos co-transportadores pode ser diminuída. Em contrapartida, a falta de PTH aumenta a síntese desses cotransportadores. A inserção dos cotransportadores na membrana luminal aumenta a reabsorção do Pi.

A homeostase do fosfato não é tão dependente de PTH quanto a do cálcio, mas esse efeito do PTH pode ser muito relevante quando há um aumento da reabsorção óssea e, conseqüentemente, aumento do influxo tanto de Ca^{2+} quanto de Pi no meio extracelular. Dependendo da concentração dos dois íons e do pH prevalente, a quantidade de CaHPO_4 formada poderia exceder o limiar de solubilidade e depositar-se em diversos tecidos. Nesta situação, o efeito fosfatúrico do PTH é essencial. O aumento da excreção urinária de fosfato aumenta a concentração de cálcio iônico, evitando a precipitação de CaHPO_4 .



2. O efeito renal do PTH é o que mais rapidamente ajusta a $[Ca^{2+}]$ extracelular às pequenas variações no dia-a-dia. Descreva os mecanismos envolvidos neste ajuste.

RESPOSTA COMENTADA

O néfron responde ao PTH de modo muito mais rápido que o tecido ósseo (considerando que ambos não estão em um organismo carente de calcitriol). Os dois processos ativados pelo PTH, a reabsorção de Ca^{2+} do fluido luminal (no néfron distal) e a diminuição da reabsorção de Pi (no néfron proximal), contribuem para que aumente a $[Ca^{2+}]$ no meio extracelular. Se houver um aumento da $[Ca^{2+}]$ extracelular, a diminuição do PTH sérico terá como resultado a diminuição desses dois processos. Assim, haverá menos reabsorção de Ca^{2+} , e a maior reabsorção de Pi favorecerá a formação $CaHPO_4$, diminuindo ainda mais a fração livre do cálcio no meio extracelular.

Efeitos ósseos

Antes de falarmos do papel do PTH no osso, vamos relembrar alguns aspectos da organização do tecido ósseo. As células responsáveis pela síntese da matriz óssea, a porção dura do osso, são os osteoblastos, células derivadas de células osteoprogenitoras que revestem a superfície óssea e formam a camada interna do **PERIÓSTEO**. Estas células progenitoras, também chamadas de pré-osteoblastos, ao se diferenciarem em osteoblastos sintetizam a matriz orgânica do osso, o osteóide, e terminam por ficar aprisionadas na matriz secretada (que, posteriormente, sofre mineralização), quando passam a receber o nome de osteócitos. Veja a **Figura 24.8** para visualizar melhor esta relação.

PERIÓSTEO
Região de tecido conjuntivo que reveste todos os ossos.

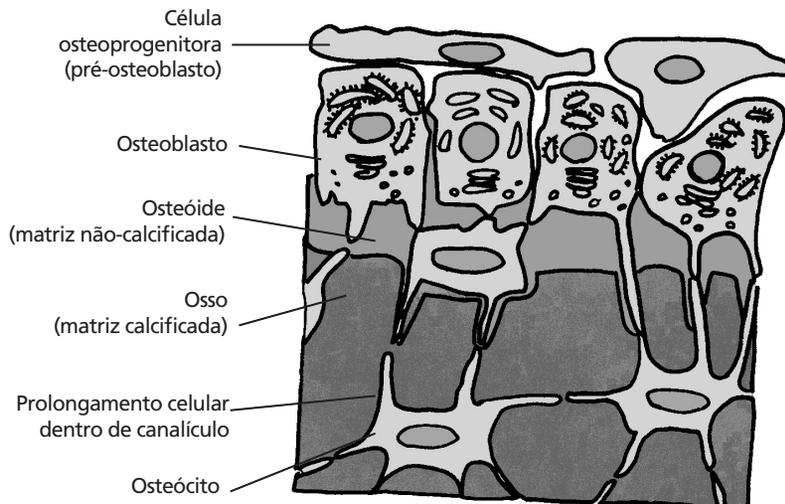
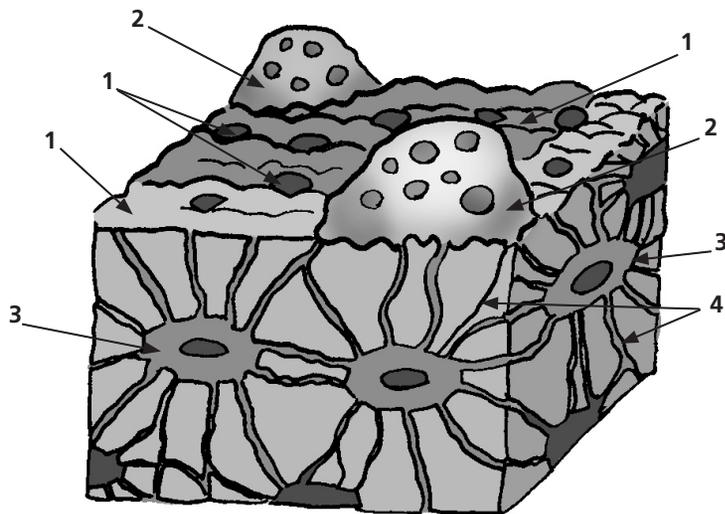


Figura 24.8: Esquema representativo da localização de pré-osteoblastos, osteoblastos e osteócitos, e de sua intercomunicação, no osso.

Como você pode ver na **Figura 24.8**, os osteócitos têm muitos prolongamentos citoplasmáticos que se conectam entre si, e com os osteoblastos, por junções comunicantes. Os osteócitos ocupam pequenas lacunas ósseas que se comunicam através de canalículos dentro dos quais se encontram os prolongamentos citoplasmáticos de osteócitos e osteoblastos. Este tipo de organização possibilita a difusão de íons, nutrientes e sinalizadores pela rede de osteócitos a partir das células da superfície óssea, pois a matriz óssea, sendo compacta, não possibilita esta difusão.

Figura 24.9: Esquema tridimensional de osso com os seus principais tipos de células: osteoblastos e pré-osteoblastos (1), osteoclastos (2), osteócitos (3) e seus prolongamentos (4).



Além dos osteoblastos e dos osteócitos, encontra-se nas superfícies externa e interna do osso um outro tipo celular, com vários núcleos, denominado osteoclasto. Veja na **Figura 24.9** a localização dos osteoclastos e demais células que acabamos de descrever.

O osteoclasto tem um papel muito importante na renovação do osso, uma vez que é responsável por sua degradação e reabsorção. Quando em atividade, emite uma série de microvilosidades na face voltada para a superfície óssea que está sendo reabsorvida, o que aumenta muito a sua superfície de absorção. Na ausência de estímulo, os osteoclastos perdem essas características e tornam-se inativos.

O efeito mais chamativo do PTH no osso é o aumento da reabsorção óssea. Quando o osso é exposto ao PTH em concentração maior que a fisiológica, ou por um período longo, aumenta o número de osteoclastos ativos nas superfícies ósseas e mais osteoclastos são formados a partir de células precursoras da linhagem hematopoética. No entanto, a ativação de osteoclastos pelo PTH não é efeito direto, já que

estas células multinucleadas não têm receptores para PTH. Receptores para PTH são encontrados nos osteoblastos, os quais, após interagirem com o PTH, liberam vários sinalizadores que vão ativar os osteoclastos, e recrutar pré-osteoclastos, por via parácrina.

Você sabia?

Para que se consiga a formação dos osteoclastos multinucleados *in vitro*, além dos precursores hematopoéticos, são necessárias, também, células da linhagem osteoblástica, o que mostra que a osteoclastogênese depende de fatores liberados pelos osteoblastos.



A ativação e, principalmente, o recrutamento de osteoclastos não dependem só dos sinalizadores liberados pelos osteoblastos estimulados pelo PTH. Fatores circulantes como calcitriol, citocinas (interleucinas IL-1 e IL-6, e fator de necrose tumoral - TNF), além de prostaglandinas, também parecem estimular a maturação das células precursoras para osteoclastos.

In vivo, ou em cultura com osso desvitalizado (sem células vivas), os pré-osteoclastos mononucleares aderem à superfície do osso e, por fusão, formam o osteoclasto multinucleado. Aparentemente, o processo de fusão com células mononucleadas continua enquanto o osteoclasto está ativo e mantém sua borda em escova em contato com a superfície óssea que está reabsorvendo. Ao se tornar inativo, o osteoclasto perde a borda em escova, entra em apoptose e morre. Um dos efeitos mais chamativos da calcitonina é inativar os osteoclastos e, assim, estimular sua apoptose.

O PTH também promove a ativação de osteócitos, as células encontradas dentro da matriz óssea e que se comunicam entre si e com os osteoblastos por prolongamentos que ocupam os canalículos ósseos (Figuras 24.8 e 24.9). Esta ativação aumenta a solubilização do mineral (fosfato de cálcio, principalmente aquele ainda sob forma amorfa) que se encontra nas lacunas (osteólise osteocítica).

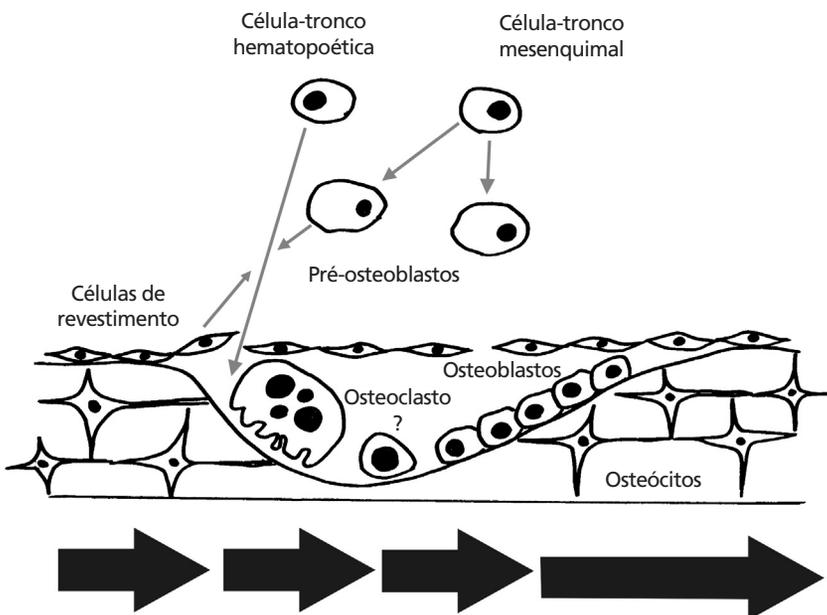
Ao contrário do que você possa pensar em decorrência do que viu até agora, o PTH não é um hormônio cujo efeito único (ou mesmo, principal) no osso é catabólico. Em realidade, sabe-se que quando o osso é exposto ao PTH de forma intermitente, além do aumento da síntese e da liberação de sinalizadores parácrinos que ativam osteoclastos, há estímulo à formação de osteoblastos, provavelmente porque os osteoblastos estimulados intermitentemente pelo PTH também secretam o fator insulina-símile 1 (IGF-1), um potente estimulador da multiplicação celular que aumenta o recrutamento de mais osteoblastos. Assim, o PTH, fisiologicamente, parece funcionar como um elemento necessário à manutenção de um osso hígido (perfeitamente sadio).

Você está achando confuso? Afinal, anteriormente não foi dito que o PTH destrói o osso e, assim, mobiliza cálcio e fosfato para o meio extracelular? E a secreção de PTH não aumenta em função de uma diminuição da $[Ca^{2+}]$ circulante? Ou seja, quando a secreção de PTH se eleva, é porque há necessidade de aumentar a $[Ca^{2+}]$ extracelular e, com isto, a osteólise se torna mais intensa?

Tudo isto é verdade, mas é só um lado da moeda. Vou tentar explicar esta aparente contradição.

Quando o cálcio iônico circulante diminui aquém de um limite fisiológico, há estímulo importante à secreção de PTH. Certo! Mas isto não quer dizer que não haja secreção de PTH quando a $[Ca^{2+}]$ circulante está na faixa fisiológica. Confirme isto olhando com atenção as Figuras 24.4 e 24.5.

Como a secreção de PTH biologicamente ativo varia em função de pequenas variações da $[Ca^{2+}]$ extracelular e a meia-vida deste hormônio é bem curta, o osso, normalmente, está sujeito a estímulos pelo PTH que não são nem muito intensos, nem contínuos. Estes estímulos produzem ativação de osteócitos e dos osteoclastos preexistentes, mas sem aumentar de maneira significativa o recrutamento de pré-osteoclastos. Em paralelo, há estímulo ao recrutamento de pré-osteoblastos, embora a atividade funcional dos novos osteoblastos esteja inibida.



A Figura 24.10 mostra o efeito da atividade dos osteoclastos, degradando o osso velho, e as etapas seguintes, que levam à substituição do osso que foi degradado.

Figura 24.10: Esquema do processo de remodelação óssea.

O efeito do PTH em osteoclastos e osteócitos produz um pequeno aumento da calcemia que reduz a secreção do PTH e é, rapidamente, seguido de diminuição da concentração sanguínea deste hormônio. A diminuição do PTH biologicamente ativo diminui a atividade osteolítica de osteócitos e osteoclastos, e permite que os osteoblastos retomem a atividade de neoformação do osteóide (a matriz protéica do osso). O osteóide vai sendo gradativa e ordenadamente mineralizado pelo depósito de fosfato de cálcio e, assim, o osso velho, que foi degradado pelos osteoclastos, vai sendo substituído por osso novo. É o que chamamos de remodelação óssea, e que é esquematizado na **Figura 24.10**.

Agora você compreendeu por que o PTH é importante para o osso se manter “jovem” e capaz de responder adequadamente a outros estímulos (tensão, peso etc.)?



ATIVIDADE

3. Descreva quais são os principais efeitos do PTH sobre as células do osso.

RESPOSTA COMENTADA

Muito bem! Tenho certeza de que você se lembrou da ativação dos osteoclastos; talvez, também, do recrutamento de pré-osteoclastos. Mas você se lembrou de que os osteócitos também são ativados, e que sua atividade vai mobilizar o fosfato de cálcio que se encontra nas lacunas ósseas onde estas células se encontram?

Mas não são apenas os pré-osteoclastos que são ativados. Os pré-osteoblastos também são recrutados por ação do PTH, embora a atividade de síntese de colágeno (entre outras funções celulares) dos osteoblastos seja inibida pelo PTH. Como você pode deduzir, este efeito do PTH resulta em aumento do número de osteoblastos que poderão tornar-se ativos quando passar o efeito do PTH.

1,25 (OH)² - COLECALCIFEROL (CALCITRIOL, 1,25 (OH)² — VITAMINA D)

Um pouco de história.

Pouco se sabia sobre a importância do calcitriol até o início da era industrial, nas primeiras décadas do século XIX. As condições de trabalho nas fábricas que começaram a se difundir a partir da Inglaterra eram penosas, para dizer pouco. Horas de trabalho longas, em prédios nos quais o sol não penetrava, eram comuns, assim como o trabalho infantil. O crescimento das cidades, a nutrição precária e condições de vida com pouca exposição ao sol, em cidades cujas atmosferas também estavam contaminadas com resíduos da queima do carvão usado para geração de energia, fizeram surgir uma doença anteriormente desconhecida: o raquitismo.

Deformações dos ossos longos, principalmente dos inferiores, diminuição acentuada do ritmo de crescimento e fraturas ósseas eram alguns dos sinais que mais chamavam a atenção nas crianças acometidas. Alterações parecidas ocorriam nos adultos e, nestes, a denominação usada foi osteomalácia (osso mole ou amolecimento do osso), devido à deformação dos ossos longos que produzia. Apesar de um médico polonês, já em torno de 1822, ter aconselhado a exposição das crianças com raquitismo ao sol, a relação entre a radiação solar e a formação de vitamina D só veio a ser comprovada muito mais tarde.

Durante o século XIX, o óleo de fígado de bacalhau era usado no tratamento do raquitismo, tendo sido identificada nele uma atividade anti-raquítica específica. Pouco depois foi descrito que esta atividade anti-raquítica (já então chamada **VITAMINA D**) podia ser produzida pela exposição de alimentos à radiação ultravioleta.

Nossos conceitos atuais sobre a vitamina D datam da década de 1960, quando vários grupos de pesquisadores, quase paralelamente, esclareceram as vias bioquímicas de formação da forma ativa da vitamina D e questionaram a sua qualificação como vitamina, já que ela pode ser produzida no organismo. Apesar de o nome vitamina D continuar sendo usado, esta substância é, hoje, considerada um pró-hormônio que origina um hormônio esteróide ativo, como você verá a seguir.

VITAMINAS

Substâncias essenciais à saúde de homem e outros vertebrados, mas que não podem ser produzidas pelos organismos destes animais, os quais dependem de seu aporte pela dieta. Esta denominação é antiga e foi consagrada pelo tempo de uso. Sabemos, hoje, que as vitaminas A e D podem ser produzidas pelo organismo e funcionam como pró-hormônios, embora também sejam encontradas na dieta.

Você poderá encontrar mais informações acerca da vitamina D em <http://www.umm.edu/altmed/ConsSupplements/VitaminDs.html>.

Biossíntese e regulação

O coilecalciferol (vitamina D_3) é produzido na pele, por via não-enzimática, quando o 7-desidrocolesterol (derivado do colesterol) é irradiado com luz ultravioleta entre 290 e 310 nm.

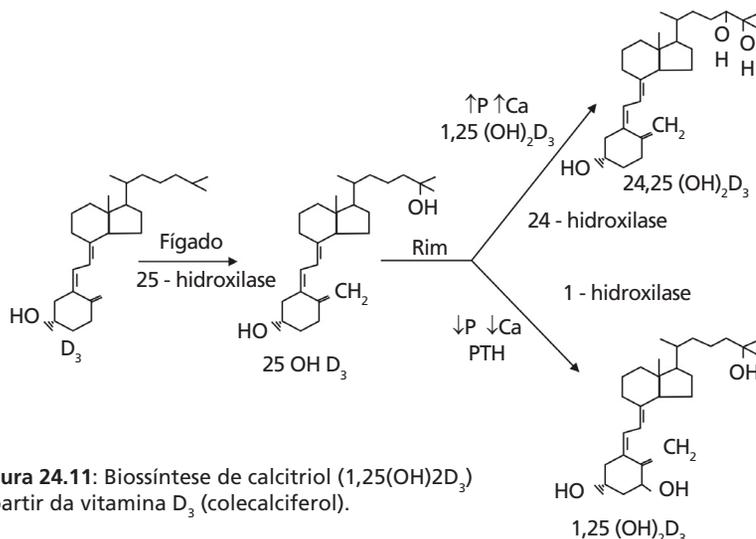


Figura 24.11: Biossíntese de calcitriol (1,25(OH) $_2D_3$) a partir da vitamina D_3 (coilecalciferol).

Como esquematizado na **Figura 24.11**, a vitamina D é hidroxilada no carbono 25, pela 25-hidroxilase hepática, formando o 25(OH)-coilecalciferol ou 25(OH)-vitamina D. A síntese desse precursor do calcitriol é pouco regulada, a não ser pela relação substrato-enzima-produto, ou seja, um aumento do 25(OH)-coilecalciferol limita a atividade da 25-hidroxilase. O 25(OH)-coilecalciferol pode ser armazenado no fígado e em outros tecidos, circula ligado a uma proteína plasmática específica e, embora não tenha efeito sistêmico, funciona como uma reserva de pró-hormônio que pode ser rapidamente transformado no produto ativo. Veja se isto não lembra o que você viu quando estudou os hormônios tireóideos: a tiroxina funcionando como reserva circulante do hormônio ativo, triiodotironina.

O 25(OH)-coilecalciferol é transformado em calcitriol no rim, por meio da enzima 25(OH) coilecalciferol-1 a hidroxilase, que é induzida pelo PTH e cuja atividade aumenta quando $[Pi]$ ou $[Ca^{2+}]$ estão baixos e diminui quando $[Pi]$ plasmático aumenta.

Lembre-se de que um aumento da $[Ca^{2+}]$ diminui a secreção de PTH biologicamente ativo; assim, diminui a atividade da 1 α hidroxilase renal. Aparentemente, a calcitonina também pode inibir a atividade da 1 α hidroxilase renal, pelo menos *in vitro*.

Agora veja como a geração de calcitriol é estreitamente controlada. As células tubulares do néfron proximal que, sintetizando a 1α hidroxilase, são responsáveis pela formação do hormônio ativo, também catalisam sua inativação por uma 24-hidroxilase (veja a **Figura 24.11**). Esta enzima é induzida pelo próprio calcitriol, e sua atividade é inibida pelo PTH e estimulada quando $[Pi]$ ou $[Ca^{2+}]$ aumentam. A hidroxilação do calcitriol no carbono 24 origina $1,24,25(OH)^3$ -colecalfiferol cuja atividade hormonal é praticamente nula. Outro substrato da enzima inativadora é o $25(OH)$ -colecalfiferol que, como você pode ver na **Figura 24.11**, é transformado em $24,25(OH)^2$ -colecalfiferol. Mesmo se este for, depois, hidroxilado no carbono 1, dará origem, no máximo, a um produto fisiologicamente inativo.

Efeitos do calcitriol

O principal efeito do calcitriol no metabolismo de cálcio e fosfato é o aumento da absorção intestinal de cálcio e fosfato, basicamente no jejuno e no íleo. Este efeito é mediado pela ativação de um receptor nuclear e pela modificação da transcrição de genes específicos, tal como o são os efeitos de outros hormônios esteróides e da triiodotironina.

Entre os genes ativados pela interação entre o calcitriol e seu receptor nuclear estão os de proteínas envolvidas no transporte do Ca^{2+} da luz do intestino para o sangue, através do epitélio intestinal, sem que haja aumento da $[Ca^{2+}]$ citoplasmática. Veja na **Figura 24.12** como isto funciona.

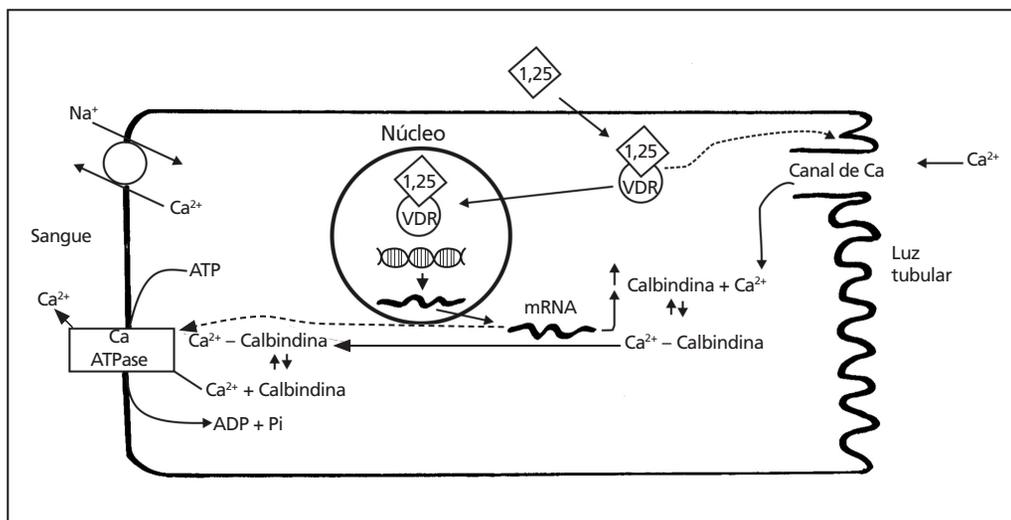


Figura 24.12: Efeitos do $1,25(OH)_2$ -vitamina D (calcitriol) na célula intestinal.

Os efeitos do calcitriol na célula intestinal são:

- **Captação de cálcio pelas células intestinais (enterócitos).** O calcitriol aparentemente induz proteínas envolvidas na ligação do cálcio iônico à membrana luminal do enterócito, o que corresponde à primeira etapa da captação do cálcio da luz do intestino. A partir daí, o Ca^{2+} passa pela membrana plasmática luminal por canais de cálcio, obedecendo ao gradiente de concentração, como você pode ver na **Figura 24.12**. A síntese destes canais também é estimulada pelo calcitriol. Além deste efeito nuclear, dependente da síntese de mais canais de cálcio e, portanto, relativamente lento, o calcitriol também produz um aumento do transporte de cálcio, através da membrana, bem mais rápido. Este efeito rápido é extranuclear, não depende da transcrição genômica induzida pelo receptor nuclear específico – VDR, nem da síntese de novos canais.

- **Transporte transcelular.** O Ca^{2+} que entra no enterócito é logo ligado a proteínas específicas, calbindinas, cuja síntese é dependente do calcitriol. A ligação entre o cálcio e a calbindina é rápida e a afinidade entre ambos é forte o suficiente para não permitir que haja um aumento da concentração de cálcio iônico citoplasmático. O complexo cálcio-calbindina é transportado para a membrana antiluminal (basolateral) por um processo dependente de microtúbulos (**Figura 24.12**).

- **Transporte através da membrana basolateral.** Uma bomba de cálcio, dependente de ATP (Ca^{2+} - ATPase) e induzida pelo calcitriol, é responsável pela extrusão do Ca^{2+} contra seu gradiente de concentração. A afinidade da Ca^{2+} - ATPase pelo Ca^{2+} é algumas vezes maior que a da calbindina, o que permite que, mais uma vez, haja transferência do íon de uma proteína para a outra sem alterar a sua concentração no citoplasma. Um trocador Na^+ - Ca^{2+} pode ter um papel na passagem do Ca^{2+} pela membrana basolateral, como mostrado na **Figura 24.12**. Este transportador independe de calcitriol e seu papel pode ser relevante quando há grande oferta de cálcio pela alimentação.

A absorção de fosfato pelo intestino não é tão dependente do calcitriol quanto a de cálcio. Além disso, os mecanismos pelos quais o calcitriol aumenta a absorção intestinal de fosfato e magnésio ainda são bem menos conhecidos do que os que regem a absorção de $[\text{Ca}^{2+}]$.

É importante ressaltar que há absorção de cálcio e fosfato pelo intestino, mesmo na falta de calcitriol, mas a quantidade absorvida é bem menor que a necessária para manter a $[\text{Ca}^{2+}]$ plasmática na faixa normal.

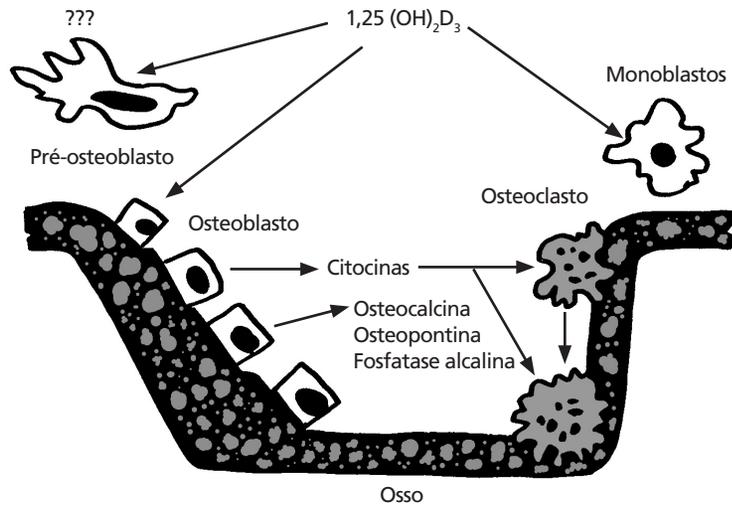


Figura 24.13: Possíveis efeitos do calcitriol no osso.

Os efeitos do calcitriol no osso ainda suscitam muitas dúvidas. Experiências *in vitro*, com culturas de tecido ósseo, linhagens de células ósseas ou osteoprogenitoras sugerem um efeito ativador de osteoclastos. Esse efeito não seria direto, pois não foram encontrados receptores de calcitriol (VDR) nos osteoclastos ativos, mas poderia ser mediado pelo aumento de recrutamento deles, a partir de células precursoras, e/ou pela produção de sinalizadores parácrinos pelos osteoblastos, tal como o faz o PTH. Essas hipóteses estão esquematizadas na Figura 24.13. Paralelamente à ativação da atividade osteoclástica, há também ativação dos osteócitos. Assim, os efeitos *in vitro* sugerem que o calcitriol teria um efeito osteolítico. Entretanto, para que estes efeitos sejam produzidos, é necessária a presença de PTH.

Se você comparar os efeitos do calcitriol no intestino (Figura 24.12) com o efeito mais rápido do PTH no rim (Figura 24.7), verificará que há vários pontos de semelhança entre eles. Foi aventado que nos enterócitos e nas células tubulares renais, assim como em células ósseas, o calcitriol seria responsável pelos mecanismos celulares que possibilitam o transporte transcelular do Ca^{2+} , enquanto o PTH seria responsável pelo direcionamento deste fluxo de Ca^{2+} para o sangue.

In vivo, o efeito do calcitriol não reproduz os efeitos *in vitro*. O que se observa é a complementação da osteogênese, com mineralização ordenada do osteóide formado pelos osteoblastos e maturação óssea. Estes, sim, parecem ser os efeitos fisiologicamente importantes.

Uma das possibilidades sugeridas para explicar a discrepância entre os efeitos *in vitro* e *in vivo* do calcitriol é a mobilização de Ca^{2+} (e Pi) de osso “velho” pelo efeito do PTH. Isto ocorreria também *in vivo*, e seria possibilitado pela presença dos transportadores Ca^{2+} induzidos pelo calcitriol nas células ósseas. O Ca^{2+} e o Pi, assim mobilizados, não passariam para a circulação, mas seriam usados na mineralização do novo osteoide, formado em outra parte do osso.

A única situação na qual a vitamina D ativa é capaz de produzir reabsorção óssea *in vivo* é quando o organismo é exposto à concentração muito maior que a normal de calcitriol, uma situação que só pode ocorrer por administração exógena exagerada. É a “intoxicação por vitamina D”, uma complicação rara, cuja possibilidade deve ser lembrada quando $1,25(\text{OH})_2$ -de vitamina D ou alimentos com ela enriquecidos são administrados.

O calcitriol tem efeitos inibitórios da sua própria formação, inibindo a 25 OH-colecalciferol- 1α hidroxilase e estimulando a 24 hidroxilase renal (Figura 24.11), e age diretamente nas células principais das paratireóides, inibindo a síntese do paratormônio. Além disso, também estimula a síntese de seus receptores.

Nas últimas décadas, vem-se verificando que existem receptores de calcitriol em muitos outros locais do que os que você viu até agora. Da mesma maneira, verificou-se que os efeitos do calcitriol não se limitam ao metabolismo mineral, mas são bem mais amplos, abrangendo a proliferação e maturação de muitos tipos de células, a imunomodulação e outros efeitos que são objeto de bastantes pesquisas atualmente.

ATIVIDADE



4. Quais seriam as conseqüências para o esqueleto, se houvesse deficiência da 25OH-colecalciferol- 1α hidroxilase renal? Por quê?

RESPOSTA COMENTADA

Essa deficiência enzimática vai diminuir a produção de calcitriol. Em conseqüência, haverá diminuição da absorção intestinal de cálcio (e fosfato), e tendência a baixa da $[\text{Ca}^{2+}]$ e de $[\text{Pi}]$ plasmáticas. A tendência a baixa da $[\text{Ca}^{2+}]$ extracelular estimula a secreção de PTH, que já pode estar mais sensível a este estímulo por falta do efeito inibitório do calcitriol. O efeito renal do PTH limitará a perda de Ca^{2+} e aumentará a de Pi, ou seja, a concentração de cálcio sanguínea se manterá em níveis mais

perto da normalidade do que a de fosfato. O aumento de PTH aumenta a osteólise, com reabsorção de cálcio e de fosfato. O fosfato tenderá a ser perdido pelo rim, embora o Ca^{2+} plasmático aumente. A neoformação de osso, principalmente sua mineralização, está prejudicada pela falta de fosfato para complexar-se com o cálcio. Resultado: aumento da degradação do osso, sem neoformação adequada, aumento da proporção de osteóide não-mineralizado ou mal mineralizado, ou seja, o esqueleto está mais frágil e menos resistente a deformações que o normal.

CALCITONINA

Como já foi assinalado anteriormente, a calcitonina ou tireo-calcitonina, hormônio produzido pelas células parafoliculares da tireóide, está relacionada ao metabolismo de cálcio e fósforo. Embora seu efeito no homem adulto não pareça ser muito significativo, é possível que seu efeito seja relevante na primeira infância ou no período intra-uterino.

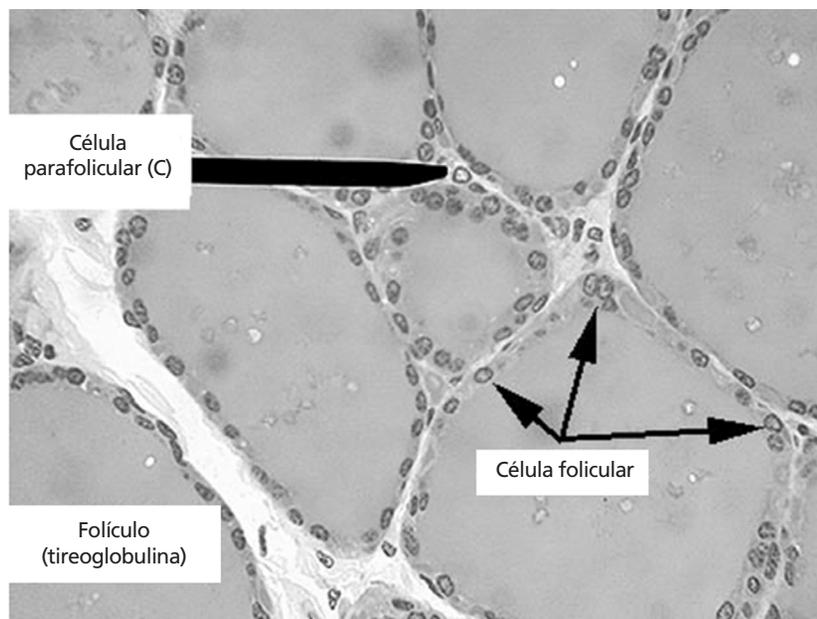


Figura 24.14: Microfotografia de corte histológico de tireóide corada pela hematoxilina e eosina, mostrando uma célula parafolicular na superfície externa de um folículo tireóideo.

Você ainda se lembra dos folículos tireóideos, não é? Você os viu na Aula 17.

Veja, na **Figura 24.14**, que, além das células foliculares, responsáveis pela produção de tiroxina e triiodotironina, no epitélio folicular também encontramos as células parafoliculares, ou células claras, ou células C, produtoras de calcitonina. São células maiores, mais claras e em menor número que as foliculares. Ao contrário das células foliculares, as células parafoliculares armazenam grânulos de secreção contendo o hormônio. Embora a denominação de parafolicular pareça indicar uma localização externa aos folículos, estas células, que raramente atingem a luz folicular, estão associadas aos folículos e envolvidas por sua membrana basal, fazendo, portanto, parte do próprio folículo.

Efeitos e regulação da calcitonina

Em humanos adultos, o principal efeito da calcitonina (CT) é no osso, no qual inibe a reabsorção por osteoclastos e osteócitos. Como você viu na **Figura 24.1**, há uma troca diária de, aproximadamente, 0,5g de Ca^{2+} por dia entre osso e meio extracelular.



Lembre-se de que o mineral (Ca^{2+} e Pi) que deixa o osso foi mobilizado de reservas ósseas por osteócitos e osteoclastos, enquanto o fosfato de cálcio que vai ser depositado será no osteóide neoformado por osteoblastos.

Enquanto osteócitos e osteoclastos têm receptores para CT, os osteoblastos não os têm. Como resultado tem-se então que, sob efeito da CT, a atividade osteolítica é inibida, mas não a deposição de fosfato de cálcio no osteóide, o que leva à diminuição de cálcio e fosfato plasmáticos.

Outros efeitos da calcitonina são referidos em rins e intestinos, geralmente contrários aos efeitos de PTH, mas é muito pouco provável que estes efeitos tenham qualquer importância fisiológica no adulto. Em realidade, a própria importância fisiológica da CT é discutida, pois não se observam modificações dignas de nota no metabolismo mineral, quer após tireoidectomia total (falta de CT), quer em pacientes com tumores secretores das células parafoliculares (aumento de CT).

Como você viu na **Figura 24.4**, há uma relação direta entre as concentrações plasmáticas de cálcio iônico e de calcitonina (CT), que é quase a imagem em espelho do que acontece com o PTH. A secreção de PTH é inibida quando aumenta a $[Ca^{2+}]$ plasmática enquanto, nesta situação, a secreção de CT é estimulada. Hormônios gastrointestinais também estimulam eficientemente a secreção de CT.

Sugere-se que o efeito secretor de CT da gastrina e de alguns outros hormônios gastrointestinais (que são secretados em resposta à ingestão alimentar) poderiam ser de especial relevância nos mamíferos, durante a fase de amamentação. Como o leite é muito rico em cálcio e alimento exclusivo, ou quase exclusivo, do lactente, sua absorção poderia levar a um aumento da calcemia além dos limites fisiológicos, caso a presença da CT não facilitasse a deposição de fosfato de cálcio no osso.

ATIVIDADE



5. Embora tanto as células produtoras de PTH quanto as produtoras de CT secretem hormônios protéicos, que interagem com receptores de membrana em células renais e ósseas, há diferenças morfológicas importantes entre elas. Liste pelo menos duas dessas diferenças. (Uma dica: reveja as **Figuras 24.3** e **24.14**.)

RESPOSTA COMENTADA

A diferença mais óbvia é a própria localização: as células principais são as principais constituintes das glândulas paratireóides, onde se agrupam sob forma de cordões; já as células parafoliculares (também chamadas de células C ou células claras), estão esparsas entre as células foliculares da tireóide e são muito mais raras que estas. Outras diferenças morfológicas referem-se ao tamanho e à coloração. As células principais das paratireóides são pequenas, com relativamente pouco citoplasma eosinófilo, enquanto as células parafoliculares da tireóide são maiores e seu citoplasma é bem mais claro que o das células foliculares, como o seu nome – células claras – já indica.

ATIVIDADE FINAL

Em função do que você estudou nesta aula, responda se, sob o ponto de vista fisiológico, você considera o efeito geral do PTH benéfico ou prejudicial à integridade óssea.

RESPOSTA COMENTADA

Parabéns se você respondeu efeito benéfico. Você conseguiu visualizar o conjunto de efeitos que, em condições normais, mantém a estrutura dos ossos e possibilita sua adaptação a diferentes forças e estresses. Além do efeito mais direto do PTH na remodelação óssea, convém não esquecer que o hormônio, estimulando a síntese de calcitriol, é necessário para a absorção intestinal eficiente de cálcio e fosfato.

O efeito do PTH só será prejudicial à integridade óssea em situações de produção excessiva ou em falta de calcitriol, quando o estímulo à osteólise não pode ser contrabalançado pela neoformação de tecido ósseo.

RESUMO

A concentração de cálcio iônico $[Ca^{2+}]$ circulante é mantida em limites bastante estreitos, em grande parte graças aos controles exercidos por dois hormônios: o paratormônio (PTH) e o calcitriol (1,25(OH)₂-coleciferol) em rim, osso e intestino. O PTH é um polipeptídeo produzido pelas células principais das glândulas paratireóideas em resposta à diminuição da $[Ca^{2+}]$ circulante, e o calcitriol (1,25(OH)₂-coleciferol) é derivado da vitamina D, produzida no organismo ou ingerida com os alimentos. A vitamina D é um derivado do colesterol, e sua formação, na pele, depende da irradiação do seu precursor (pré-vitamina D) por UV. A última etapa da síntese do calcitriol, derivado ativo da vitamina D, depende do PTH.

Nas células do intestino, do osso e do néfron, o principal efeito do calcitriol relaciona-se ao transporte transcelular de Ca^{2+} : a absorção adequada do Ca^{2+} nos alimentos depende do calcitriol, que também aumenta a absorção do fosfato (Pi) intestinal. O calcitriol também é importante para que o PTH possa produzir seus efeitos no rim e no esqueleto.

Nos ossos, o PTH estimula a reabsorção óssea por osteoclastos e de fosfato de cálcio pelos osteócitos; em condições fisiológicas, esses efeitos têm como consequência uma ativação da osteogênese que substitui o osso reabsorvido.

No rim, o PTH estimula a reabsorção de Ca^{2+} e inibe a de Pi, favorecendo assim o aumento da $[Ca^{2+}]$ no meio extracelular. Em realidade, o efeito renal do PTH é essencial para a manutenção dos níveis de cálcio iônico no meio extracelular, já que os outros efeitos, diretos ou indiretos, aumentam tanto os níveis circulantes de Ca^{2+} quanto de Pi.

A calcitonina, produzida pelas células parafoliculares da tireóide, é estimulada por aumento da $[Ca^{2+}]$ e tem como principal efeito a inibição da reabsorção óssea, o que resulta em diminuição do cálcio (e fosfato) mobilizado pela osteólise. No entanto, esse hormônio não parece ter muita importância na regulação do metabolismo mineral de humanos adultos, já que o metabolismo de cálcio e fósforo está praticamente inalterado em situações de aumento excessivo ou de falta de calcitonina.

Como o organismo regula o metabolismo energético e de nutrientes? Parte I

AULA

25

Meta da aula

Apresentar os principais hormônios pancreáticos, insulina e glucagon, envolvidos no metabolismo energético e no aproveitamento dos nutrientes, e os demais hormônios contrarreguladores dos efeitos da insulina.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- descrever a morfologia das ilhotas de Langerhans e correlacionar os seus tipos celulares com os hormônios por eles secretados;
- descrever os principais mecanismos de regulação da secreção de insulina e glucagon;
- descrever os principais efeitos da insulina no fígado, nos músculos e no tecido adiposo;
- identificar os principais hormônios contra-reguladores dos efeitos da insulina e descrever de que modo produzem seus efeitos contra-reguladores.

Pré-requisitos

Para acompanhar adequadamente esta aula, você não pode ter dúvidas em relação aos metabolismos de carboidratos, lipídeos e aminoácidos; portanto, reveja as Aulas 13 a 30 de Bioquímica II. Reveja também as Aulas 32 e 33 de Bioquímica II, nas quais estão detalhados os mecanismos de ação moleculares da insulina, do glucagon, da adrenalina e dos glicocorticóides. Você deve rever os mecanismos de regulação da secreção de catecolaminas e glicocorticóides nas Aulas 22 e 23 de Corpo Humano II.

INTRODUÇÃO

Você já viu, em Bioquímica II, que o ATP é muito importante, essencial mesmo, para todos os processos metabólicos do nosso organismo, podendo ser considerado como sua moeda energética. Como qualquer outra moeda, o ATP pode ser gasto ou poupado. A nossa conta corrente de energia, como uma conta corrente bancária, contabiliza créditos – quando há entrada de nutrientes em nosso organismo – e débitos – quando a energia armazenada é gasta para a manutenção da vida e das atividades do dia-a-dia.

Ainda dentro dessa analogia, podemos considerar os hormônios como gerentes que nos ajudam a movimentar nossa conta corrente energética. Temos um gerente (a insulina) que se encarrega de aplicar nossos créditos em fundos de reserva, poupando energia. Há vários outros gerentes (glucagon, catecolaminas, cortisol, hormônio do crescimento etc.) que se encarregam de mobilizar os fundos de reserva quando realizamos algum processo que gasta energia.

Você estudou os mecanismos celulares pelos quais a insulina e alguns de seus contra-reguladores (glucagon, adrenalina e glicocorticóides) agem em nível celular nas Aulas 32 e 33 de Bioquímica II. Esta aula complementar seus conhecimentos sobre a regulação do metabolismo, enfocando a regulação e os efeitos dos hormônios pancreáticos, insulina e glucagon, bem como a importância da interação entre estes hormônios e outros hormônios contra-reguladores à insulina para a resposta integrada do organismo à alternância normal entre alimentação e jejum, e situações como exercício, jejum prolongado e hipoglicemia.

Você sabia?

Insulina e glucagon têm origem em células diferentes, mas co-existem dentro de microórgãos, as ilhotas de Langerhans, que, por sua vez, estão dispersas entre o tecido exócrino do pâncreas.

ILHOTAS DE LANGERHANS – TECIDO ENDÓCRINO PANCREÁTICO

Você estudou no sistema digestório, Aula 17 de Corpo Humano II, que o pâncreas produz enzimas digestivas, mas também tem células que produzem hormônios. Assim, o pâncreas é uma glândula mista formada por tecido exócrino, os ácinos pancreáticos responsáveis pela secreção do suco pancreático, e tecido endócrino, as ilhotas pancreáticas ou ilhotas de Langerhans, responsáveis pela secreção de hormônios. As ilhotas de

Langerhans são constituídas por agregados ou cordões de células, ricamente vascularizados por capilares fenestrados do tipo sinusóide, distribuídos entre os ácinos e sustentados por uma extensa rede de fibras reticulares (**Figura 25.1.a**).

Como você pode perceber na **Figura 25.1.b**, os cordões são formados por vários tipos celulares. Estas células são:

- as células alfa (α), secretoras de glucagon, que correspondem a cerca de 20% do total de células da ilhota;
- as células beta (β), secretoras de insulina, que formam a maior parte da ilhota, cerca de 70% do total de células;
- as células delta (δ), secretoras de somatostatina, que constituem cerca de 5% do total de células.

Os restantes 5% são formados por células secretoras de outros hormônios, como o polipeptídeo pancreático e a gastrina, dos quais não nos ocuparemos neste módulo.

Como todos esses hormônios são de natureza protéica, as células que os produzem têm morfologia semelhante, podendo ser diferenciadas principalmente pela estrutura dos grânulos de secreção armazenados. A grande importância destas células está no fato de seus hormônios terem um papel fundamental no controle da glicemia, valendo isto, em particular, para a insulina, que é o único hormônio hipoglicemiante presente no organismo, ou seja, seus efeitos resultam na diminuição dos níveis de glicose no sangue.

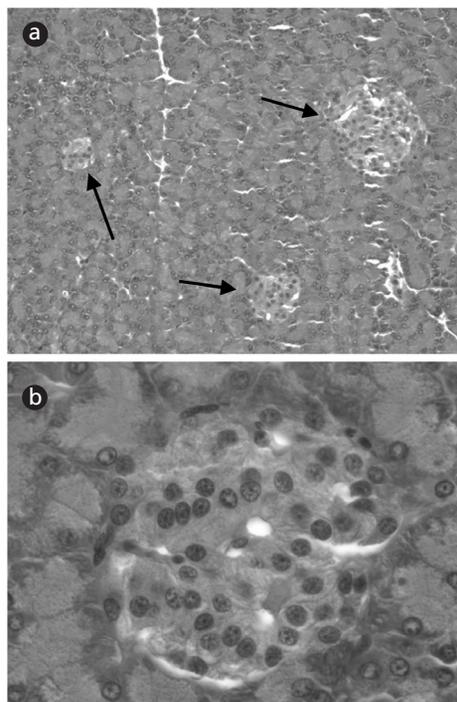


Figura 25.1: Fotomicrografia de cortes histológicos mostrando as ilhotas pancreáticas (\Rightarrow) distribuídas entre o tecido acinar (a) e uma ilhota em maior ampliação (b).

REGULAÇÃO FUNCIONAL DA ILHOTA DE LANGERHANS

A distribuição dos diversos tipos de células nas ilhotas de Langerhans não é homogênea. Veja no esquema da **Figura 25.2** que o centro da ilhota é praticamente todo ocupado por células β , enquanto as células α se dispõem na periferia, assim como as células δ . Há junções comunicantes, assim como junções ocludentes, entre as células. Desse modo, uma parte das células das ilhotas se intercomunica facilmente – via junções comunicantes – funcionando como um verdadeiro sincício, e dois tipos de células podem se comunicar via parácrina lançando suas secreções em espaços extracelulares delimitados por junções ocludentes. Esses tipos de interação entre os constituintes das ilhotas permitem um controle local, fino, de suas secreções, esquematizado a seguir.

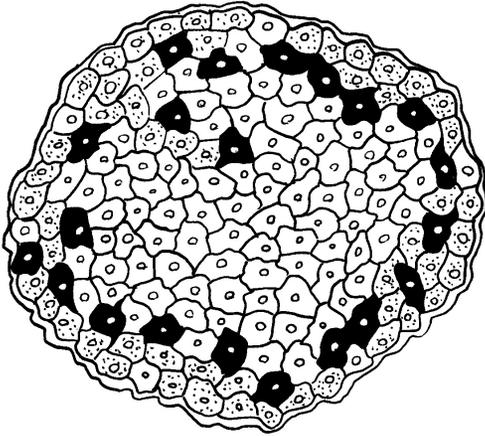


Figura 25.2: Esquema da distribuição das células secretoras dentro da ilhota de Langerhans: células α - pontilhado; células β - branco; células δ - preto.

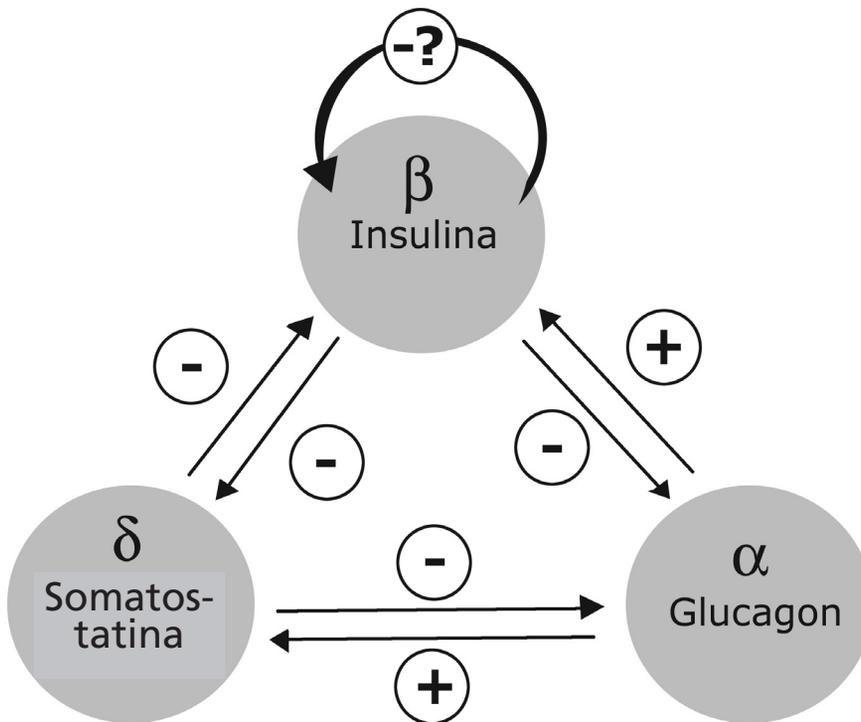


Figura 25.3: Postulada regulação funcional da ilhota de Langerhans pelas suas próprias secreções.

Como você pode ver na **Figura 25.3**, existe uma interação local que ajuda a regular a secreção dos hormônios da ilhota pancreática.

- A insulina, secretada pelas células β , tem efeito supressor sobre a secreção de glucagon e somatostatina pelas células α e δ . Tem sido sugerido que ela também tem um efeito supressor – autócrino – sobre sua própria secreção.

- O glucagon, secretado pelas células α , estimula a secreção tanto da insulina quanto de somatostatina.

- A somatostatina produzida pela célula δ é similar à que você já foi apresentado, quando vimos a regulação dos hormônios hipofisários pelos hormônios hipotalâmicos (Aula 20) e, nas ilhotas, também funciona como inibidora da liberação, só que de insulina e glucagon.

Vale acentuar que essas interações dentro da ilhota têm importância secundária, pois os maiores reguladores dos hormônios pancreáticos são os nutrientes, havendo também influência de hormônios gastrointestinais e do sistema nervoso autônomo, como mostrado na **Tabela 25. 1**:

Tabela 25.1: Regulação das células das ilhotas de Langerhans

CÉLULAS	α	β	δ
<u>SUBSTRATOS</u>			
• Glicose	↓	↑	↑
• Aminoácidos	↑	↑	↑
• Ácidos graxos	↓	↑	↑
<u>NEURO-HORMONAL</u>			
• H. gastrointestinais GLP1, GIP, Gastrina, Colecistocinina	↑	↑	↑
• Acetilcolina	↑	↑	↓
• Adrenalina & noradrenalina	↑	↓	↑
α	↓	↓	↓
β	↑	↑	↑
<u>PARÁCRINO</u> (?)			
• Glucagon	—	↑	↑
• Insulina	↓	↓?	↓
• Somatostatina	↓	↓	—

GLP1 = polipeptídeo glicagon-símile 1; GIP = polipeptídeo gastroinibidor

↑ – aumenta a secreção da célula; ↓ diminui a secreção da célula;

↓? – parece haver inibição autócrina, mas há controvérsias.

Na **Tabela 25.1** você pode notar que os principais reguladores (com símbolos em negrito) da atividade das células constituintes das ilhotas de Langerhans são a glicose e os aminoácidos. Estes estimulam a secreção de insulina e glucagon, enquanto a glicose estimula a liberação de insulina e inibe a do glucagon.

Nossas refeições são, normalmente, compostas de quantidades de glicídios, lipídeos e proteínas que variam de refeição para refeição. Isso resulta em modificações da glicemia, insulinemia e glucagonemia que podem diferir de refeição para refeição, como você pode ver na **Figura 25.4**:

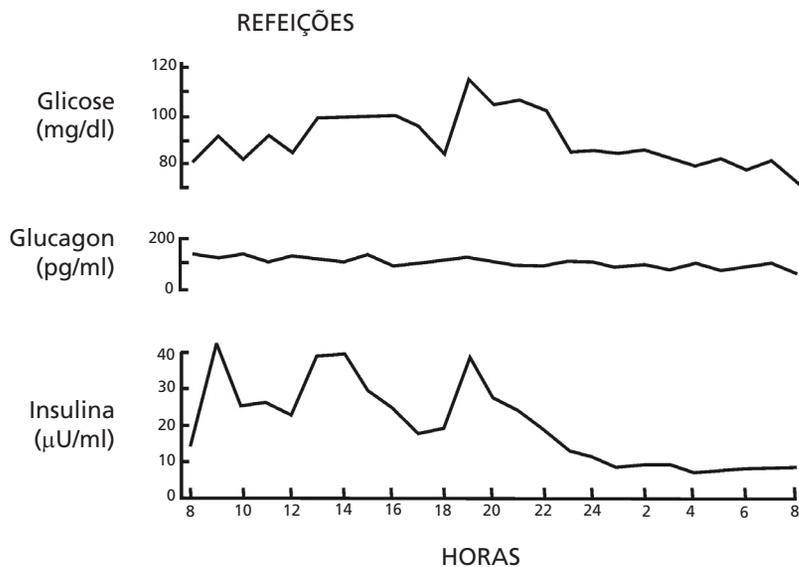


Figura 25.4: Variação da glicemia, glucagonemia e insulinemia ao longo de 24 horas.

Na **Figura 25.4** você pode observar as variações na concentração de glicose, insulina e glucagon ao longo das 24 horas e relacioná-las com a ingestão de alimentos. Note, também, que as variações da insulina são bem maiores quantitativamente do que as do glucagon.

Os ácidos graxos, embora com efeitos menos acentuados que a glicose, modulam positivamente a liberação de insulina e negativamente a de glucagon. A somatostatina é estimulada, mais ou menos intensamente, pelos três substratos energéticos.

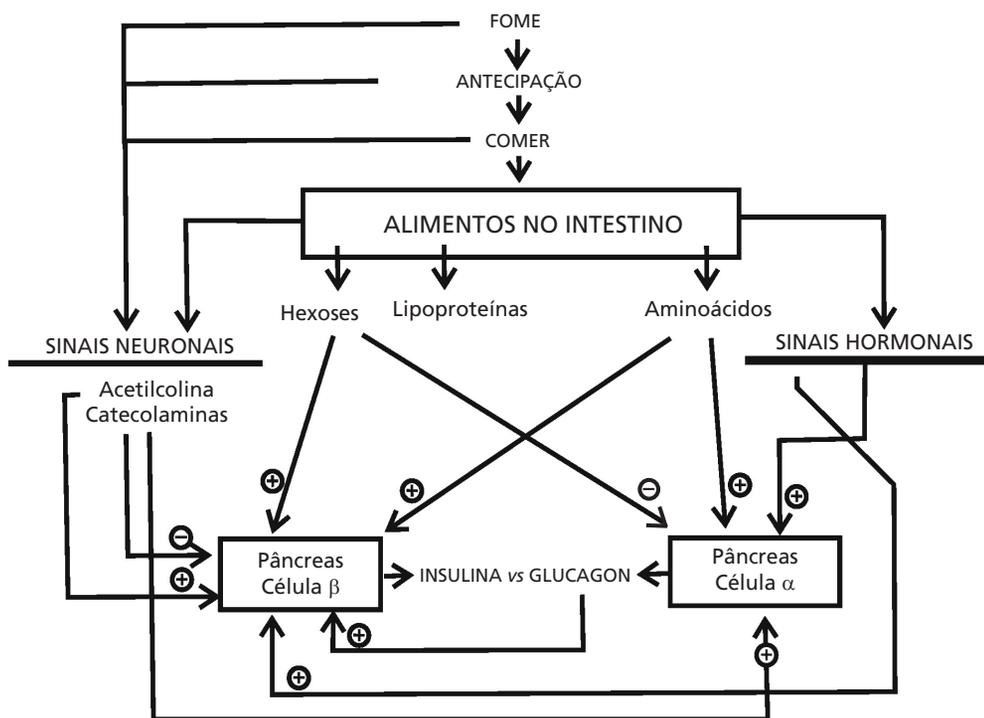


Figura 25.5: Regulação da secreção de insulina e glucagon.

Como você pode ver na Figura 25.5, além dos nutrientes, outros fatores, como neurotransmissores e hormônios gastrointestinais, também modulam, positiva ou negativamente, a secreção das células α e β das ilhotas de Langerhans.

A acetilcolina liberada pela estimulação vagal, que ocorre tanto quando se prevê a alimentação, como em resposta à ingestão de alimentos, modula positivamente a liberação de insulina e glucagon. Do mesmo modo, diversos hormônios gastrointestinais, liberados em resposta à presença/absorção de alimentos no intestino, estimulam a secreção de insulina, assim como a de glucagon e, menos acentuadamente, de somatostatina.



ATIVIDADE

1. Você saiu do trabalho cinco horas depois do almoço. Não teve tempo nem para um lanchinho! Aí, passa numa padaria que expõe, à porta, uma rotisseria de frangos, a famosa “televisão de cachorro”. Aqueles frangos assados, crocantes, estão cheirando tão bem! Enquanto você pensa em comprar um franguinho para comê-lo em seguida, o que está acontecendo nas ilhotas endócrinas do seu pâncreas?

RESPOSTA COMENTADA

Os estímulos visuais e olfativos que foram desencadeados pela visão do franguinho e pelo seu cheiro tentador funcionam como um estímulo vagal, assim como a previsão de comê-lo em seguida. Parabéns se você lembrou que esse estímulo vagal é capaz de ativar as células β pancreáticas e facilitar a liberação de insulina. Mas, como você verá na seqüência da aula, essa liberação será limitada se não houver aumento da glicemia.

A próxima figura mostra muito bem o efeito dos hormônios gastrointestinais sobre a secreção de insulina. Nesta experiência, voluntários foram submetidos a um *clamp* de glicose, ou seja, foi feita uma infusão venosa de glicose de modo a manter a glicemia constante durante o período da experiência, e os níveis séricos de glicose e insulina foram dosados seqüencialmente por quatro horas.

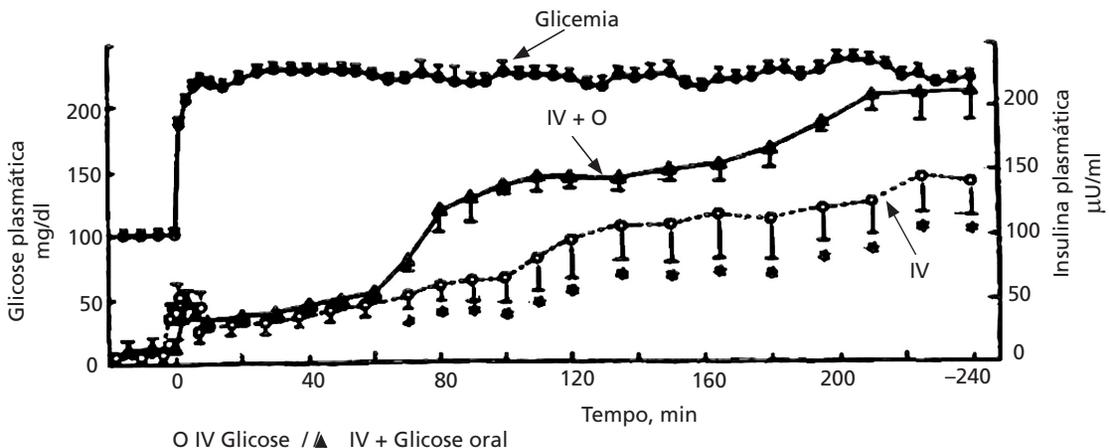


Figura 25.6: Variação da insulina plasmática em função da administração de glicose por via venosa e por via oral.

O *clamp* de glicose destina-se a manter constante o nível de glicose no sangue durante determinado período. Para tanto, canulam-se duas veias. Uma é usada para fazer a infusão de uma solução de glicose e a outra, para obter amostras seriadas de sangue. Após dosagem da glicemia, a infusão de glicose é ajustada – para mais ou para menos – de modo a manter-se sempre nos mesmos valores, independentemente de fatores que tendam a fazê-los variar para mais ou para menos.

Como você pode ver na **Figura 25.6**, após um pico rápido, logo no início (três a cinco minutos) da infusão de glicose, a insulinemia aumenta gradativamente. Se nada mudar, isto é, se a glicemia for mantida apenas pela infusão venosa (curva IV), a insulina continuará aumentando, praticamente no mesmo ritmo, durante o tempo restante. Mas veja o que acontece quando, aos 60 minutos, parte da glicose passa a ser administrada por via oral (curva IV + O): a insulina plasmática chega a níveis superiores aos atingidos quando a glicose é administrada apenas por via venosa. A diferença entre a concentração de insulina nas duas situações (glicose venosa e glicose venosa+oral) mostra que a ingestão oral de glicose – que estimula a liberação de hormônios gastrointestinais – demonstra o efeito destes hormônios sobre a secreção de insulina.

A liberação de insulina é bifásica, como você pode ver na **Figura 25.6**. Um primeiro pico (fase rápida) pode ser liberado em resposta a um aumento da concentração de glicose, de alguns aminoácidos (arginina e leucina, por exemplo), e em resposta ao glucagon e a hormônios gastrointestinais, como o peptídeo glucagon-símile 1 (GLP1), o peptídeo gastroinibidor (GIP) ou a colecistocinina (CCK). A segunda fase, de liberação tardia, depende essencialmente de níveis glicêmicos maiores que os basais, embora, como você pode verificar na **Figura 25.6**, possa ser potencializada pelos hormônios gastrointestinais, ou por outros secretagogos (estimuladores da secreção) da insulina.

Os estímulos à secreção de insulina citados até agora são bem coerentes com o principal efeito da insulina: a formação/manutenção de reservas de energia (ATP, fosfocreatina), assim como de glicídios, de lipídeos e de proteínas, cujos detalhes você já viu nas aulas dos Módulos 6 e 7 de Bioquímica II, em especial na Aula 33.

As catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, têm efeito inibidor sobre a secreção de insulina, mas estimulam a secreção de glucagon (e de somatostatina). Você viu, na Aula 18 e em módulos anteriores (Aula 11 do Módulo 1 e Aula 32, Módulo 7, de Bioquímica II), que um estresse agudo ativa o sistema nervoso autônomo e, conseqüentemente, estimula a liberação de catecolaminas. Mais uma vez, isso faz sentido em termos da homeostase do organismo. Um estresse vai, potencialmente, resultar em necessidade de energia para enfrentá-lo. Por exemplo: se você encontra uma cobra dentro de casa, das duas, uma: ou você sai correndo ou procura matá-la. De qualquer modo, pode se prever um gasto de energia pelos músculos e outras adaptações do organismo à descarga adrenérgica. Entre estas estão: a mobilização de glicose e ácidos graxos; o estímulo à secreção de glucagon – cujo efeito no fígado será similar e mais duradouro que o das catecolaminas – ; a inibição da insulina, cujo efeito se contraporiria aos efeitos glicogenolíticos, gliconeogênicos e lipolíticos de catecolaminas e glucagon.



ATIVIDADE

2. Descreva quais os estímulos que regulam a secreção das células α e β das ilhotas de Langerhans quando é feita uma refeição muito rica em proteínas, e qual seria o resultado final sobre a concentração sanguínea de insulina e de glucagon?

RESPOSTA COMENTADA

Você se lembrou de que as células β secretam insulina e as células α secretam glucagon? Ótimo! Lembrou-se também de que os dois tipos de células aumentam sua secreção quando estimulados por aminoácidos? Muito bem! Lembre, entretanto, que o maior estímulo da secreção de insulina é dado pela glicose e que o efeito dos aminoácidos é mais acentuado em relação à secreção de glucagon do que de insulina.

Mas, e os outros estímulos que são produzidos antes, durante e após essa refeição? O estímulo vagal e os hormônios gastrointestinais, liberados em função da presença e absorção de alimentos, estimulam tanto células α quanto células β . Ou seja, há uma série de sinalizadores que sensibilizam as células das ilhotas pancreáticas à modulação pelos nutrientes.

Ao final, devido ao aumento de aminoácidos circulantes e à pouca variação da glicemia (a refeição foi, predominantemente, de proteínas), devemos esperar um aumento mais acentuado de glucagon do que da insulina.

Em Bioquímica II (Aulas 32 e 33), você viu como glucagon, adrenalina, insulina e glicocorticóides podem influenciar os mecanismos envolvidos no metabolismo dos nutrientes. Agora veremos como esses hormônios, assim como o hormônio do crescimento (GH) e os hormônios tireóideos (basicamente T3), interagem, regulando glicemia, aminoácidos e ácidos graxos circulantes, produção e gasto de reservas energéticas, além da produção e do consumo de ATP.

EFEITOS DA INSULINA

Cabe aqui enfatizar que a insulina tanto pode ativar reações metabólicas, como glicogenogênese ou síntese de ácidos graxos, quanto pode inibir outras reações, como lipólise ou glicogenólise. Os efeitos inibidores da insulina são, pelo menos, tão importantes quanto os ativadores, e freqüentemente ocorrem quando a concentração de insulina ainda não é suficiente para produzir um efeito ativador.

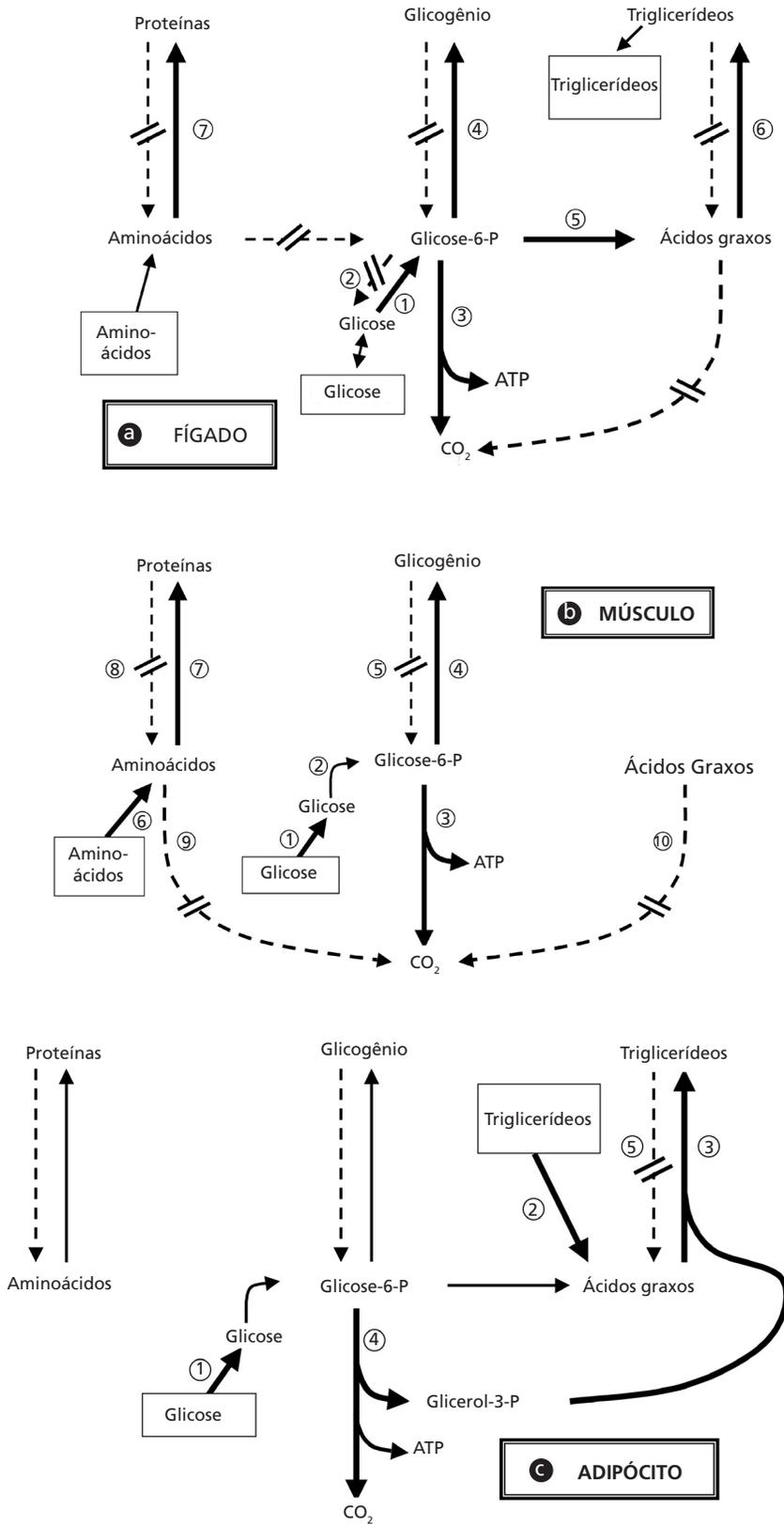


Figura 25.7: Efeitos da insulina em fígado (a), músculo (b) e adipócito (c). O estímulo pela insulina está representado pelas setas mais grossas, e os efeitos inibitórios, pelas setas interrompidas. Os substratos energéticos (glicose, aminoácidos etc.) plasmáticos estão em caixas de texto. O significado dos números é exposto no texto.

A **Figura 25.7.a** mostra os principais efeitos hepáticos da insulina. Como você pode observar, há efeitos estimuladores e inibidores que se complementam.

Começemos com a captação da glicose sanguínea. Ao contrário dos músculos e dos adipócitos, as células hepáticas têm a capacidade de transportar quantidades relativamente grandes de glicose através da membrana plasmática, via transportador GLUT-2 (de baixa afinidade e alta capacidade). Como essa etapa de transporte de glicose pela membrana do hepatócito não depende da insulina, ela não será uma etapa limitante para a captação da glicose quer no fígado, quer nas outras células nas quais a GLUT-2 é expressa (células β pancreáticas, tubulares renais e da mucosa do intestino delgado).

Você já estudou isto antes, mas não custa lembrar

Os transportadores de glicose (GLUT) são proteínas de membrana, essenciais para que a glicose passe através da membrana plasmática – nos dois sentidos –, dependendo do seu gradiente!

A GLUT-1 é um transportador constitutivo de glicose, amplamente distribuído, cuja maior concentração é em células endoteliais e eritrócitos (eritrócitos dependem essencialmente de glicose para seu metabolismo).

A GLUT-2 tem baixa afinidade pela glicose, mas tem alta capacidade. Sua distribuição é limitada, sendo encontrada em hepatócitos, células β pancreáticas, no néfron e na mucosa do intestino delgado. Ou seja, em células que transportam a glicose do meio externo (luz intestinal ou luz tubular renal) para o meio interno, ou em células nas quais as quantidades maiores de glicose serão processadas para estocagem (hepatócitos) ou servem como estímulo (ou inibição) para a secreção hormonal (células das ilhotas pancreáticas).

A GLUT-3 tem alta afinidade e é encontrada em neurônios e na placenta. A dependência de glicose destas células é bem maior do que a de outros tecidos, e a GLUT-3 mantém o aporte de glicose necessário para o metabolismo destas células mesmo quando os níveis sanguíneos estão mais baixos que o normal. Claro que isto só é válido até um certo grau de decréscimo da glicemia!

A GLUT-4 é o único transportador de glicose cuja inserção na membrana plasmática depende da insulina. A sua afinidade é maior do que a da GLUT-1 mas menor que a da GLUT-3. Isto significa que, com níveis relativamente baixos de glicose sanguínea, as células com GLUT-3 serão preferencialmente providas de glicose, seguindo-se as células com GLUT-4 e apenas depois virão aquelas que dependem essencialmente de GLUT-1.

Existem vários outros transportadores da família GLUT, mas no momento não precisamos nos ocupar deles!

Volte agora à **Figura 25.7.a** e vamos tentar dar uma seqüência aos fenômenos representados. Em realidade, a etapa limitante – e dependente de insulina – para o aproveitamento da glicose pelo fígado é sua fosforilação a glicose-6-fosfato pela glicocinase ①, que tem Km elevado e, portanto, não é inibida por pequenos aumentos do seu produto. Esta enzima é induzida e ativada pela insulina, enquanto inibe a enzima que desfosforila a glicose-6-fosfato (glicose-6-fosfatase ②) e permite a sua saída do hepatócito.

Você deve se lembrar de que algumas enzimas das vias de oxidação da glicose, formação de glicogênio e síntese de ácidos graxos são ativas quando desfosforiladas, o que acontece pelo efeito da insulina. Já as enzimas-chave das vias "opostas", gliconeogênese, glicogenólise e β -oxidação, são inativas quando desfosforiladas. As enzimas hepáticas responsáveis pela fosforilação e desfosforilação da glicose também obedecem a esse modelo.

A primeira via seguida pela glicose-6-fosfato é a glicólise (anaeróbica e aeróbica) ③, que vai resultar na produção de NADPH (via *shunt* das pentoses), ATP e NADH. Satisfeitas as necessidades energéticas das células, a diminuição das relações ADP/ATP e NAD/NADH funcionará como limitador da via glicolítica e permitirá que a glicose-6-fosfato seja mais aproveitada para a síntese de glicogênio ④. Ora, a capacidade de armazenamento de glicogênio pela célula hepática é limitada e, mais uma vez, a glicose-6-fosfato restante poderá seguir outra via de metabolização e de armazenamento de energia: a síntese de ácidos graxos ⑤, processo para o qual é fundamental a NADPH, gerada no *shunt* das pentoses (também ativado pela insulina).

Resumindo: a glicose sanguínea, uma vez captada pelo hepatócito, será metabolizada para formar – mais ou menos seqüencialmente – reservas de ATP, glicogênio e ácidos graxos. Estes últimos serão rapidamente conjugados com o glicerol-3-fosfato, originando triglicerídeos que passarão à corrente sanguínea, conjugados a proteínas, e serão armazenados nos adipócitos. Aliás, esse armazenamento também é dependente de insulina, como veremos mais adiante.

Sob efeito da insulina, ácidos graxos e aminoácidos que venham ter ao fígado por via sanguínea serão também aproveitados nas vias anabólicas responsáveis pela síntese de triglicerídeos ⑥ e de proteínas ⑦, respectivamente. Entre as proteínas formadas, várias são enzimas ligadas ao aproveitamento da glicose, tal como a glicocinase.

Vejam agora o que acontece no músculo sob efeito da insulina (**Figura 25.7.b**). Ao contrário do hepatócito, tanto o músculo (esquelético e cardíaco) quanto o adipócito dependem da insulina para que a glicose possa transpor a membrana plasmática ①. Um dos primeiros efeitos da insulina, nesses dois tipos de células, é a inserção de transportadores GLUT-4 na membrana plasmática. Logo após a passagem pela membrana, a glicose é fosforilada para glicose-6-fosfato por uma hexocinase ② (não afetada pela insulina) que tem características diferentes da glicocinase do fígado. A atividade da hexocinase do músculo e do adipócito não é afetada pela insulina, a sua afinidade pela glicose é bem maior que a da glicocinase, e ela pode ser inibida mais facilmente pela glicose-6-fosfato do que a glicocinase. Isso significa que, mesmo com níveis elevados de glicemia, a quantidade de glicose que pode ser aproveitada pelo músculo (ou pelo adipócito) em presença da insulina será menor que no hepatócito, por ser a capacidade da hexocinase bem menor que a da glicocinase. *Mas, lembre-se: a massa total dos músculos é bem maior que a hepática!*

No músculo, a glicose-6-fosfato vai originar ATP, pela via glicolítica ③, e glicogênio, por ativação de glicogênio-sintase ④ e inibição da glicogênio-fosforilase ⑤, ambas mediadas pela insulina. A insulina também aumenta a captação de aminoácidos ⑥ e síntese protéica ⑦ no músculo, ao mesmo tempo que limita a degradação de proteínas ⑧ e oxidação de aminoácidos ⑨ e de ácidos graxos ⑩.

Como você pode ver na **Figura 25.7.c**, o adipócito, como o músculo, depende da insulina para captar a glicose sanguínea ①, por inserção da GLUT-4 na membrana plasmática. O principal efeito da insulina no adipócito é o armazenamento de triglicerídeos. Ao contrário do que você possa imaginar, a maior parte dos ácidos graxos armazenados não é sintetizada no próprio adipócito, mas no fígado, onde são esterificados a triglicerídeos e lançados à circulação ligados a lipoproteínas.

Você já sabe que a membrana plasmática é impermeável a triglicerídeos. Assim, os ácidos graxos apenas passam para dentro da célula adiposa depois da hidrólise dos triglicerídeos pela lipoproteína-lipase ②, enzima ligada ao endotélio capilar e ativada pela insulina. Dentro do adipócito, os ácidos graxos são armazenados ③, sob a forma de triglicerídeos, depois de ligados ao glicerol-3-fosfato (provinho da glicólise estimulada pela insulina ④). Além de estimular o armazenamento de triglicerídeos, a insulina também inibe fortemente a lipólise ⑤.

Em realidade, a lipólise pode ser inibida por concentrações de insulina bem menores do que as necessárias para estimular a lipogênese. Os demais efeitos da insulina no tecido adiposo são pouco relevantes: a reserva de glicogênio é pequena, e o metabolismo de proteínas relativamente lento.

EFEITOS DO GLUCAGON E DE OUTROS HORMÔNIOS CONTRA-REGULADORES

Vejamos agora o reverso da medalha.

E quando aumenta o glucagon? Não! Não é bem assim. A relação entre insulina e glucagon (e os outros hormônios contra-reguladores) é bem mais complexa. Como você pôde verificar na **Figura 25.4**, a variação do glucagon sérico ao longo do dia é bem menos acentuada que a da insulina.

Lembre-se de que a presença da insulina, mesmo em pequenas quantidades ou em concentrações basais, é capaz de limitar vários dos efeitos de glucagon, cortisol, GH e catecolaminas sobre o metabolismo energético. Vamos usar o músculo como exemplo. (Você lembra que o músculo não tem receptores para glucagon, não?)

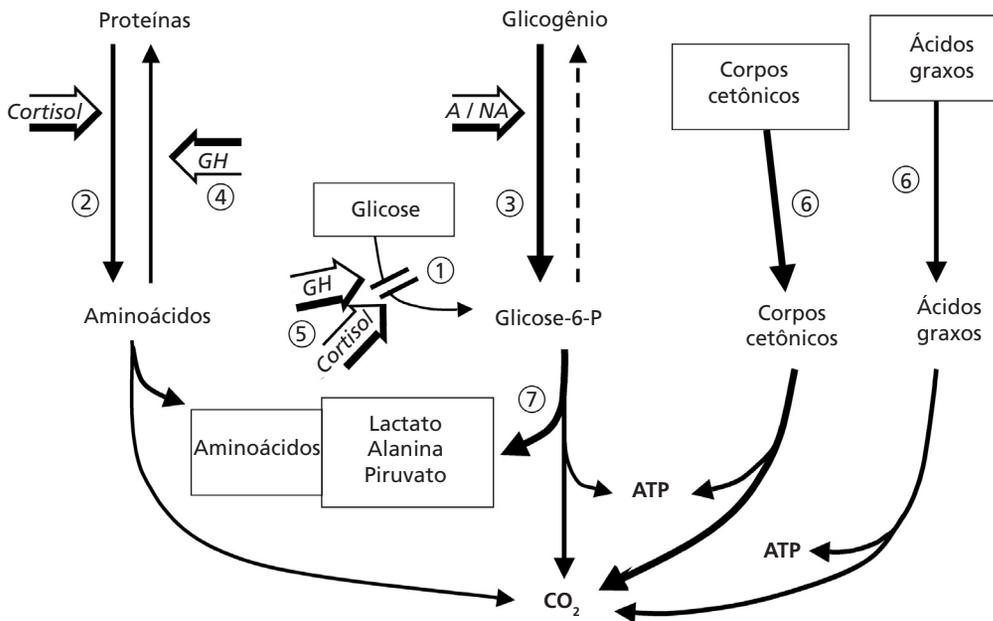


Figura 25.8: Efeitos dos hormônios contra-reguladores da insulina no músculo. A/NA = adrenalina e noradrenalina, GH = hormônio do crescimento. A espessura das linhas dá uma idéia relativa da importância do fluxo quando o músculo não está sob o efeito da insulina. Os substratos energéticos (glicose, aminoácidos etc.) plasmáticos estão em caixas de texto. O significado dos números é exposto no texto da aula.

Compare a **Figura 25.8** com a **Figura 25.7.b**. Veja que, no músculo, a diminuição dos níveis sanguíneos de insulina, por si só, não apenas diminui a captação de glicose ①, por falta de transportadores GLUT-4 na membrana plasmática (o que também ocorre no adipócito), como diminui seu efeito inibitório sobre as vias glicogenolítica ③ e proteolítica ②, possibilitando o efeito dos hormônios contra-reguladores, como cortisol (aumento da proteólise) e catecolaminas (glicogenólise). Além disso, também há diminuição do estímulo à síntese de glicogênio, de ácidos graxos e de proteínas (compare com a **Figura 25.7.b**). O efeito do GH em relação ao metabolismo de aminoácidos/proteínas é similar ao da insulina, estimulando a síntese protéica ④, mas nessa situação de deficiência de insulina pode, no máximo, limitar um pouco o efeito de aumento do ritmo de degradação protéica do cortisol.

Só para lembrar!

Nos músculos, o cortisol também aumenta a transaminação de aminoácidos e sua exportação para a circulação.

Tanto o hormônio do crescimento (GH) quanto o cortisol limitam a captação de glicose ⑤ pelos músculos esqueléticos, pelo coração e pelo tecido adiposo, por mecanismos que parecem envolver modificações na síntese protéica. Foi proposto que, em parte, estas modificações resultariam na diminuição da GLUT-4 e/ou da atividade hexocinase, mas poderiam, também, em parte, ser produzidos pela endocitose dos transportadores GLUT-4.

Vale a pena ressaltar que a diminuição de aproveitamento da glicose, resultante dos efeitos de GH e cortisol, ocorre justamente nos tecidos nos quais o glucagon não produz efeito (músculos) ou só produz efeito quando em concentrações mais elevadas do que as usualmente encontradas na circulação (adipócitos). Assim, os efeitos do glucagon, como você verá adiante, são primordialmente produzidos no fígado, no qual as diversas vias metabólicas serão regidas pela relação local entre insulina e glucagon.

Ao contrário do fígado, o músculo não tem a capacidade de exportar a glicose-6-fosfato, resultante da glicogenólise. Assim, ela segue a via glicolítica até a formação de piruvato. Como o músculo não tem as enzimas necessárias para reverter a via glicolítica, e o piruvato é produzido mais rapidamente do que pode ser aproveitado, ele sai das células, principalmente sob a forma de lactato e, após a transaminação, de alanina ⑦.

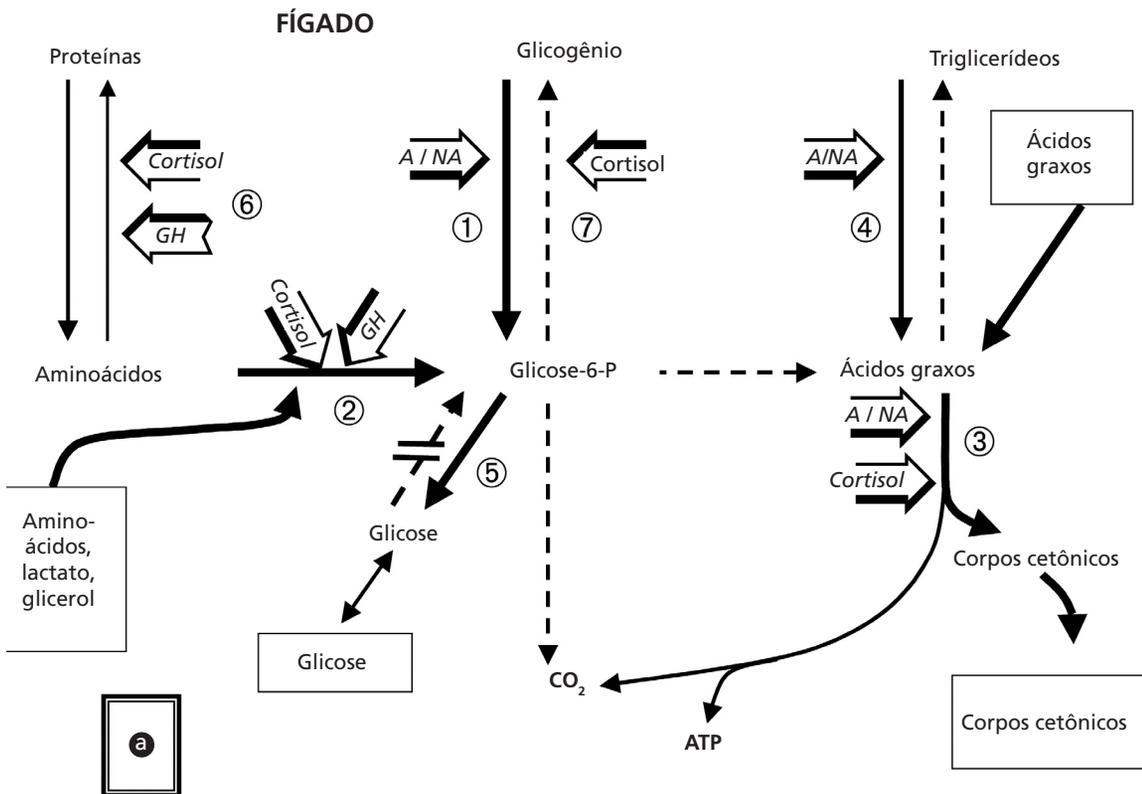
Apenas uma pequena parte do piruvato é aproveitada no ciclo de Krebs, já que este está recebendo suficiente acetil-CoA, proveniente dos corpos cetônicos e da b-oxidação dos ácidos graxos circulantes ⑥ que, como você verá a seguir (Figura 25.9.a), aumentam quando a insulina está baixa e os efeitos dos seus contra-reguladores podem expressar-se plenamente.

Você sabia?

As células musculares esqueléticas, em repouso, podem suprir perfeitamente as suas necessidades energéticas usando corpos cetônicos. Mais curioso ainda é o músculo cardíaco. Mesmo em plena atividade, o coração prefere usar corpos cetônicos do que glicose em seu metabolismo.

Como o músculo não tem as enzimas necessárias para reverter a via glicolítica e o piruvato é produzido mais rapidamente do que pode ser aproveitado, ele sai da células principalmente sob a forma de lactato e após transaminação de alanina. Estes produtos podem ser aproveitados na gliconeogênese hepática.

Outros aminoácidos também podem seguir esse caminho, principalmente porque o efeito de aceleração da degradação protéica do cortisol não está sendo antagonizado pela insulina, que – assim como o GH – aumenta o influxo de aminoácidos e a síntese protéica no músculo.



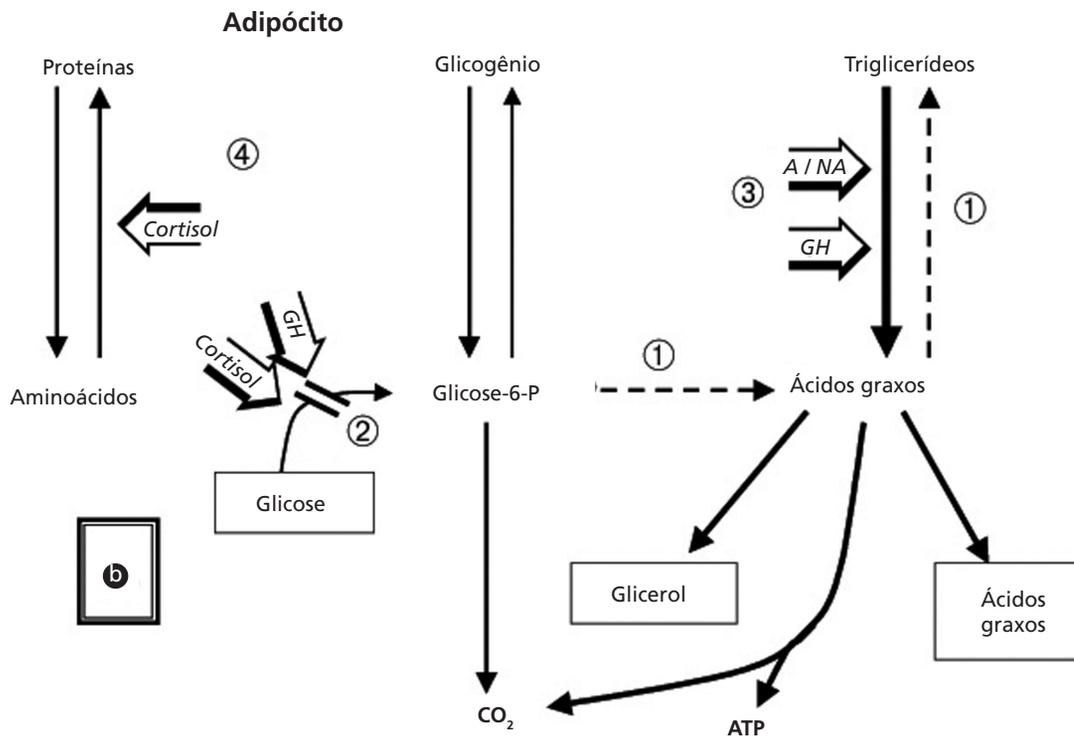


Figura 25.9: Efeitos do glucagon e de outros hormônios contra-reguladores da insulina no fígado (a) e adipócito (b). A/NA = adrenalina e noradrenalina, GH = hormônio do crescimento. Os efeitos estimulantes do glucagon estão representados pelas setas mais grossas e os efeitos inibitórios, pelas setas interrompidas; as influências dos demais hormônios contra-reguladores são indicadas pelas setas vazadas. Os substratos energéticos (glicose, aminoácidos etc.) plasmáticos estão em caixas de texto. O significado dos números é exposto no texto da aula.

No fígado, como você pode ver na **Figura 25.9.a**, vários hormônios colaboram com o glucagon ativando a glicogenólise ①, a neoglicogênese ② e a cetogênese ③. A lipólise ④ pode ocorrer, mas não é muito importante no contexto geral. A cetogênese ③ tem como substrato principal os ácidos graxos provindos do sangue circulante e é ativamente estimulada por glucagon, cortisol e catecolaminas. Os corpos cetônicos resultantes são exportados para o meio extracelular e serão usados como substratos energéticos por músculos – tanto esqueléticos quanto cardíaco – e outros tecidos.

Você sabia?

Vários tecidos são capazes de metabolizar corpos cetônicos (entre eles destaca-se o coração!), desde que haja disponibilidade de oxaloacetato, ou seja, que haja pelo menos um mínimo de glicose sendo oxidada. Aliás, já foi dito que “as gorduras são queimadas no fogo dos carboidratos”.



Em condições normais, o cérebro não consegue metabolizar corpos cetônicos, mas as enzimas necessárias para esta metabolização são induzidas em condições de carência mais prolongada de nutrientes, e o cérebro se adapta ao consumo de corpos cetônicos após alguns dias de jejum. Esta adaptação tem, como corolário, uma diminuição da necessidade de glicose pelo sistema nervoso e, conseqüentemente, permite diminuição do consumo de aminoácidos para a geração de glicose.

O estímulo da glicogenólise hepática ① é um dos efeitos mais rápidos do glucagon e é reforçado pelas catecolaminas, principalmente via receptores b-adrenérgicos. No entanto, a reserva de glicogênio hepático é limitada e não é suficiente para manter os níveis glicêmicos por muito tempo durante o jejum. Paralelamente ao efeito glicogenolítico, o glucagon também ativa as enzimas ligadas à gliconeogênese ②. O efeito do cortisol sobre a gliconeogênese é extremamente importante para manter a produção de glicose pelo fígado, aumentando o aporte de aminoácidos provenientes de outros tecidos (principalmente linfóide e muscular, ②) como esquematizado na **Figura 25.8** e possibilitando o efeito lipolítico das catecolaminas no tecido adiposo, como você verá adiante.

A glicose-6-fosfato formada pela duas vias (glicogenólise e gliconeogênese) será desfosforilada pela glicose-6-fosfatase ③ e a glicose formada é exportada da célula via GLUT-2.

Você deve estar se perguntando por que, nessa situação de baixa insulina, o esquema sugere que cortisol e GH estimulam a síntese de proteínas ④. O GH tem efeito similar ao da insulina no que se refere à síntese protéica no fígado, mesmo quando a relação insulina/glucagon não favorece a insulina. Em relação ao cortisol, lembre-se de que ele induz várias das enzimas da via gliconeogênica. Isto explica por que, ao contrário do aumento da degradação protéica que produz na maior parte dos tecidos do organismo, o cortisol estimula a síntese protéica no fígado. Além disto, o cortisol também ativa a glicogênio-sintetase ⑤, efeito antagônico ao do glucagon.

As variações nas concentrações dos vários hormônios citados não são, necessariamente, simultâneas. Só como exemplo: se houver aumento de cortisol sem diminuição de insulina, o efeito resultante pode levar a aumento das reservas de glicogênio, já que os efeitos glicogenogênicos dos dois hormônios se somarão. Se, ao contrário, um estímulo estressante aumentar a liberação de cortisol e adrenalina, predominará a glicogenólise.

A **Figura 25.9.b** pode dar a impressão de que, no adipócito, o glucagon é um hormônio lipolítico importante. Esta é, também, a idéia que é transmitida por vários textos didáticos. Acontece que, como você já viu anteriormente, a variação dos níveis plasmáticos de glucagon, ao longo das 24 horas de um dia, é relativamente pequena. Mais uma vez, a diminuição do efeito da insulina ① deve ser considerada o elemento-chave que “possibilita” o efeito lipolítico do glucagon, sem grandes variações na sua concentração sanguínea. Assim como no músculo (veja **Figura 25.8**), a baixa de insulina diminui a quantidade de transportadores GLUT-4 na membrana do adipócito, o que é ainda acentuado pela limitação da captação de glicose produzida pelo cortisol e GH ②. Não havendo substrato para a glicólise, falta o glicero-3-fosfato essencial para a esterificação dos ácidos graxos, não permitindo seu armazenamento como triglicerídeos ①.

Outros hormônios ③ têm efeito lipolítico bem mais importante no adipócito que o glucagon. Entre eles destacam-se as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), consideradas os principais agentes lipolíticos do nosso organismo, e o GH.

O efeito lipolítico das catecolaminas no adipócito é devido à ativação da lipase hormonosensível, por fosforilação (via cAMP e PKA). Mas, ao mesmo tempo, estes hormônios inibem a liberação da insulina que seria capaz de impedir a fosforilação dessa lipase. Como você vê, efeitos diversos, em tecidos diferentes, podem contribuir para um resultado final que não seria conseguido por esses efeitos isoladamente.

O GH, além do seu efeito estimulador da síntese protéica, também tem efeito lipolítico significativo, o que é confirmado pelo aumento da relação gordura/proteína que se encontra nos organismos de homens ou animais com deficiência de GH.

Vale ressaltar que a síntese da lipase hormonosensível (responsável pela desesterificação dos triglicerídeos) depende de glicocorticóides ④ e, provavelmente, de hormônios tireóideos.

O cortisol tem o que chamamos *efeito permissivo* para a lipólise, no adipócito. Isso significa que, embora ele não seja especificamente lipolítico, seu efeito é necessário para que outros hormônios possam produzir efeitos lipolíticos. Em parte, este efeito permissivo dos glicocorticóides é devido à indução da lipase hormonosensível.

Vamos tentar resumir ao essencial o que você viu até aqui.

– A insulina é o principal hormônio anabólico do nosso organismo.

- No fígado e nos músculos: estimula a síntese e diminui a degradação de proteínas e de glicogênio, estimula a glicogenólise e geração de ATP.

- Nos músculos e adipócitos: aumenta o transporte de glicose pela membrana plasmática e estimula a captação de aminoácidos (músculos) e de ácidos graxos (adipócitos).

- No fígado e nos adipócitos: estimula a síntese de ácidos graxos (fígado, principalmente), seu armazenamento como triglicerídeos – gordura, principalmente adipócitos – e inibe a lipólise.

- Inibe a gliconeogênese hepática e a disponibilização de seus substratos: aminoácidos, lactato, piruvato e glicerol.

– O principal tecido-alvo do glucagon é o fígado. Em condições normais, o glucagon tem pouco efeito no adipócito e nenhum no músculo.

No fígado, estimula:

- a glicogenólise,
- a gliconeogênese,
- a cetogênese e
- a lipólise.

– As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) estimulam:

- a glicogenólise muscular e hepática, diretamente e por inibir a secreção de insulina;
- a secreção de glucagon, reforçando o efeito glicogenolítico;
- a lipólise nos adipócitos, aumentando a oferta de ácidos graxos ao fígado (cetogênese) e aos músculos.

– O hormônio do crescimento:

- estimula a síntese protéica hepática e muscular;
- diminui a captação e oxidação de glicose por músculos e adipócitos;
- estimula a lipólise nos adipócitos;
- estimula a gliconeogênese hepática.

– O cortisol (e outros glicocorticóides) modifica o padrão de proteínas produzidas nas suas células-alvo e, em conseqüência, pode ter efeitos diretos e/ou permissivos (permite que outros hormônios produzam um efeito).

- No fígado: aumenta a capacidade de gliconeogênese e estimula a glicogenogênese; estimula a síntese protéica (e de RNA).
- No adipócito: possibilita o efeito lipolítico de catecolaminas (e GH).
- Em músculos (e outros tecidos): acelera o catabolismo protéico.

HORMÔNIOS TIREÓIDEOS E METABOLISMO ENERGÉTICO

Até agora falamos de todos os hormônios que haviam sido citados como moduladores do metabolismo energético e de nutrientes, menos dos hormônios tireóideos.

Os hormônios tireóideos, que você já estudou na Aula 17, são difíceis de classificar. Eles podem ser considerados anabólicos, como a insulina e o GH, pois aumentam ou são necessários para a síntese de várias proteínas, como o próprio GH, receptores b-adrenérgicos, ATPases, proteínas mitocondriais, enzimas ligadas à síntese de ácidos graxos, entre outros. Por outro lado, podem ter efeitos catabólicos, muitas vezes ligados ao padrão de enzimas por cuja síntese foram responsáveis.

A melhor maneira de classificar os efeitos dos hormônios tireóideos, em termos genéricos, é como “aceleradores” metabólicos, ou seja, agentes que fazem as reações de síntese e degradação ocorrerem mais rapidamente. Assim, a triiodotironina (T3, o hormônio tireóideo ativo) aumenta a síntese e a degradação de proteínas, lipídios e colesterol; aumenta a velocidade de absorção e oxidação da glicose, de síntese e hidrólise de ATP, entre outros processos.

Agora vamos fazer um pequeno parêntese

Você sabe que não há transferência perfeita de energia nas reações do nosso organismo: a energia que não consegue ser armazenada sob forma química é “perdida” como calor. Mas, será que esta energia – não armazenada – é realmente perdida? Não mesmo! Você sabe muito bem que as reações que regem nossas atividades vitais ocorrem com máxima eficiência em uma temperatura em torno de 37°C. A energia “perdida” no conjunto das reações bioquímicas do organismo é vital para que nós, assim como todos os outros organismos homeotérmicos, consigamos manter a temperatura interna nos níveis ótimos, compatíveis com nossas atividades vitais.

Você ainda se lembra do início da aula, quando definimos o ATP como a moeda energética do organismo? Quando gastamos parte da nossa moeda (ATP), sem que toda a energia química seja transferida, precisamos “cunhar/obter” mais moedas para manter as reservas de energia em equilíbrio. Para gerar mais ATP, os tecidos gastarão mais oxigênio, ou seja, o aumento da geração de calor (termogênese) será acompanhado de aumento do consumo de O₂. Assim sendo, podemos estimar a atividade metabólica de um organismo, tecido ou célula pela quantidade de calor gerada, e esta pode, por sua vez, ser relacionada ao consumo de O₂.

O efeito dos hormônios tireóideos em um grande conjunto de reações teciduais resulta em um aumento proporcional da termogênese e do consumo de oxigênio, embora nem todos os tecidos respondam da mesma maneira ao aumento ou à diminuição de T₃, como você já viu, anteriormente, na **Figura 17.9**.

Vale lembrar que as catecolaminas também têm efeito termogênico importante, mas como elas desaparecem rapidamente do meio extracelular, seu efeito é transitório; já a T₃, modificando a expressão gênica celular e mantendo concentrações sanguíneas relativamente estáveis, tem efeito mantido a longo prazo.

Como você já viu quando os estudou na Aula 21, os efeitos dos hormônios tireóideos também se fazem sentir na atividade cardíaca, na função intestinal, durante a maturação e o crescimento, entre outros.

ATIVIDADES



3. Dois grupos de voluntários (em jejum) foram submetidos a infusões de solução salina, contendo glicose (A: ○) ou não contendo glicose (B: □), por 135 minutos. Quinze minutos após o início das infusões (tempo 0), todos receberam uma refeição contendo principalmente proteínas. Nas amostras de sangue, colhidas seqüencialmente do braço contralateral, desde antes do início da infusão até 120 minutos após seu término, foram determinados: aminoácidos totais (mg/dl), glicose (mg/dl), insulina (μU/ml) e glucagon (pg/ml). Os resultados estão representados na **Figura 25.10**.



Figura 25.10: Aminoácidos, glicose, insulina e glucagon após refeição protéica, durante infusão venosa de glicose (A) ou de solução salina (B).

Analise as variações encontradas nos dois grupos, durante e após o término das infusões, e responda:

3.1. Durante os períodos de infusão, como se justificam as diferenças entre os grupos A e B encontradas nas concentrações de:

aminoácidos

insulina

glucagon

3.2. Como você explica as curvas da glicemia e de insulina do grupo A, levando em consideração que a concentração de glicose infundida durante todo o período não mudou?

3.3. Como você explica o rápido aumento do glucagon, após o fim da infusão, no grupo A?

RESPOSTA COMENTADA

3.1. Aminoácidos – A digestão e absorção de uma refeição predominantemente constituída de proteínas resulta no aumento na quantidade de aminoácidos na circulação. É o que se pode observar na curva do grupo B, que recebeu a infusão venosa de solução salina. O grupo B, no qual a infusão foi de solução salina contendo glicose, a secreção de insulina foi bastante estimulada e, conseqüentemente, há aumento da captação de aminoácidos circulantes, cuja concentração plasmática pouco aumenta.

Insulina e glucagon – A concentração de insulina do grupo B pouco varia, pois, apesar do aumento na concentração de aminoácidos, a glicemia não se altera. Em compensação, há aumento da concentração de glucagon em resposta a este mesmo aumento de aminoácidos. No Grupo A não há aumento do glucagon, confirmando o efeito inibidor da glicose sobre sua secreção. Os intervalos de tempo das coletas de sangue não foram freqüentes o suficiente para se detectar a primeira fase de liberação da insulina no grupo A, mas a insulina aumenta gradativamente enquanto dura a infusão (fase de liberação tardia).

3.2. A glicemia do grupo A é, quase, uma imagem especular da concentração de insulina; mas, na segunda metade da infusão há uma diminuição gradativa da glicemia embora a concentração de insulina continue elevada. Esta manutenção dos níveis de insulina, em vigência de diminuição da glicemia, pode ser atribuída aos níveis de aminoácidos que se mantêm elevados nesta fase, mostrando seu efeito potencializador do efeitos da glicose na liberação de insulina.

3.3. Após o término da infusão de glicose, a absorção de aminoácidos pelo intestino ainda não terminou, como se pode deduzir das concentrações de aminoácidos ainda elevadas. A diminuição da glicemia é esperada e acompanhada de diminuição da concentração de insulina. Esta, por sua vez, resulta na diminuição da depuração de aminoácidos da corrente sangüínea, o que explica o gradativo aumento da sua concentração no grupo A. Esse aumento dos aminoácidos, quando a glicemia baixa a níveis basais, resulta no aumento da liberação de glucagon e sua manutenção em níveis sangüíneos altos durante o restante do período de observação.

4. Correlacione os hormônios listados com seus efeitos principais em:

- a. Fígado
- b. Músculos
- c. Tecido adiposo

Insulina	1. Captação de glicose
Glucagon	2. Glicogenogênese
Adrenalina	3. Glicogenólise
Cortisol	4. Gliconeogênese
GH	5. Síntese de ácidos graxos
	6. Lipólise
	7. Síntese protéica

RESPOSTA

a. Fígado (efeitos metabolicamente menos importantes)

Insulina: 1, 2, 5, 7

Glucagon: 3, 4, (6)

Adrenalina: 3, (4), (6)

Cortisol: 2, 4

GH: 4, 7

b. Músculos

<i>Insulina:</i>	1, 2, 7
<i>Adrenalina:</i>	3
<i>Cortisol:</i>	(2 ?)
<i>GH:</i>	(2 ?), 7

c. Tecido adiposo

<i>Insulina:</i>	1, (2), (5), (7)
<i>Glucagon:</i>	(6)
<i>Adrenalina:</i>	6
<i>Cortisol:</i>	(6)
<i>GH:</i>	6

Na listagem os números entre parênteses indicam efeitos metabolicamente menos importantes. Se o número é seguido de ponto de interrogação, ainda há controvérsias a respeito do efeito.

Os efeitos estimuladores mais importantes da insulina e de seus hormônios contra-reguladores estão listados anteriormente, mas não esqueça que os efeitos da insulina inibindo glicogenólise, lipólise e degradação de proteínas são igualmente importantes do ponto de vista metabólico.

RESUMO

A regulação da secreção de insulina e glucagon pelas células α e β das ilhotas pancreáticas é feita por nutrientes – principalmente glicose e aminoácidos – e por estímulos do sistema nervoso autônomo e/ou mediados por hormônios gastrointestinais.

A insulina é o principal hormônio regulador do metabolismo de glicídios, lipídeos e proteínas; seu efeito é primariamente anabólico, estimulando a síntese e inibindo a degradação de proteínas e de reservas de glicídios e lipídeos. Vários outros hormônios – glucagon, adrenalina, cortisol e hormônio do crescimento (GH) – têm efeitos antagônicos aos da insulina, e são chamados de hormônios contra-reguladores. Alguns desses hormônios contra-reguladores podem produzir efeitos complementares aos da insulina em determinados setores do metabolismo:

- o cortisol aumenta a proteólise e a gliconeogênese hepática mas, como a insulina, induz a síntese de enzimas específicas em fígado e tecido adiposo e estimula a atividade glicogenogênica hepática;

- o hormônio do crescimento é lipolítico e, como o cortisol, diminui a captação de glicose em músculos e tecido adiposo; mas, assim como a insulina, estimula a síntese protéica e a captação de aminoácidos nos músculos e em outros tecidos;
- o glucagon, cujo efeito é primordialmente hepático, estimula primariamente a glicogenólise e ativa as enzimas essenciais da gliconeogênese;
- as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) são os principais agentes lipolíticos do organismo e os maiores ativadores da glicogenólise muscular; também estimulam a glicogenólise hepática diretamente e por estimular a liberação de glucagon e inibir a de insulina.

Os hormônios tireóideos podem ter efeitos anabólicos e catabólicos em todos os setores do metabolismo. Em termos gerais, eles aumentam a velocidade com que as reações metabólicas de síntese e degradação ocorrem e, assim, são fatores importantes na geração de calor (essencial para manutenção da temperatura corporal) e no consumo de oxigênio pelo nosso organismo.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Nesta aula você estudou os principais hormônios relacionados ao metabolismo energético e de nutrientes. Na próxima, veremos como, estimulando ou inibindo esses hormônios, o organismo regula a termogênese, reage à ingestão de diversos tipos de alimentos e lida com situações como jejum (entre refeições ou prolongado), aumento da demanda energética durante exercícios, hipoglicemia e outras.

Como o organismo regula o metabolismo energético e de nutrientes? Parte II

AULA 26

Meta da aula

Apresentar como insulina, glucagon e outros hormônios ajudam na adaptação do organismo em situações de aumento ou falta do aporte de nutrientes, e/ou aumento das necessidades energéticas.

objetivos

Ao final desta aula, você deve ser capaz de:

- descrever o destino dos nutrientes ingeridos em uma refeição, enfatizando os efeitos produzidos pelas variações hormonais relacionadas a ela;
- descrever como o metabolismo energético do organismo se adapta a um jejum noturno ou a longo prazo;
- descrever como o organismo se adapta a demandas energéticas aumentadas por exercícios, hipoglicemia, entre outras.

Pré-requisitos

Para acompanhar adequadamente esta aula, você não pode ter dúvidas sobre o que você estudou na aula anterior. Você pode, também, rever os principais estímulos à secreção de catecolaminas, e glicocorticóides nas Aulas 22 e 23 de Corpo Humano II.

INTRODUÇÃO

Na aula anterior você viu como a insulina e seus contrarreguladores regulam o metabolismo de nutrientes. Agora vamos aplicar estes conhecimentos ao dia-a-dia de um homem adulto normal, pesando 70kg. Vamos chamá-lo João! Quando João acorda de manhã, após uma noite bem dormida a uma temperatura agradável – nem quente demais, nem fria demais – consideramos que ele está em condições de gasto energético basal. Assim que ele começa a se movimentar, o gasto de energia aumenta. O ajuste para a posição ereta (liberação de renina e catecolaminas), o banho no chuveiro frio (vasoconstrição periférica), escovar os dentes (movimentação dos braços e do tronco), etc. tudo isto gasta energia, ou seja, ATP!

A reserva de ATP dos músculos é pequena, pode ser rapidamente reposta pela fosfocreatina, mas esta também não existe em grande quantidade. Ou seja, outras reservas têm que ser mobilizadas. Aliás, elas já estavam sendo mobilizadas durante o jejum noturno, quando não havia mais nutrientes a serem absorvidos do intestino.

NÍVEIS BASAIS

São aqueles que encontramos na circulação quando a liberação do hormônio (ou de outra substância) não está sendo estimulada, nem ativamente inibida.

JEJUM

Nesta situação, a insulina está baixa, em NÍVEL BASAL, ou seja, não há estímulo para captação de glicose por músculos ou tecido adiposo.

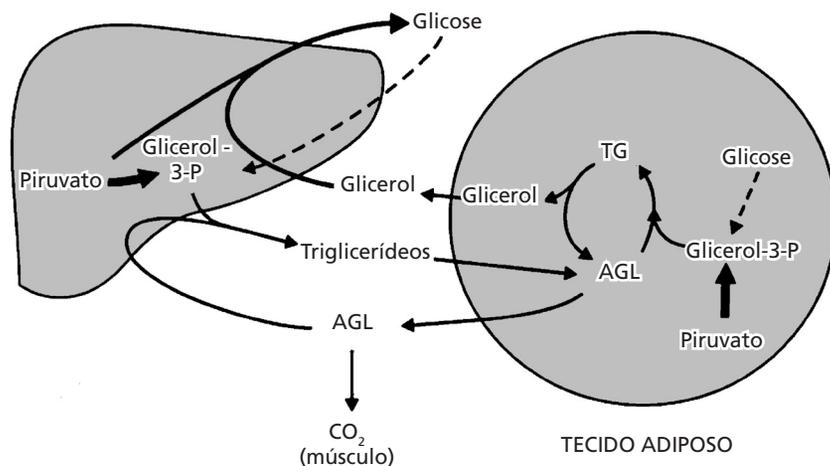
Em consequência:

- Os adipócitos exportam ácidos graxos livres e glicerol, já que falta glicero-3-fosfato (formado durante a oxidação da glicose) para reesterificar os ácidos graxos que resultam da lipólise. Como você viu na aula anterior, a lipase, hormônio-sensível estará mais ativa, pois não está sendo inibida pelo efeito da insulina, e em consequência há aumento da lipólise dos triglicerídeos armazenados.

- No fígado, diminui a fosforilação de glicose para glicose-6-fosfato (G-6-P) por diminuição da atividade da glicocinase, limitando drasticamente a captação e aproveitamento (armazenamento ou oxidação) da glicose pelo hepatócito. Ao mesmo tempo, o complexo enzimático responsável pela síntese de glicogênio (glicogênio-sintase) torna-se menos ativo e a glicogênio-fosforilase, responsável pela hidrólise do glicogênio, fica mais ativa, pois a lipase hormônio-sensível, é inibida pela insulina. Assim, mais G-6-P é disponibilizada e pode ser exportada como glicose, após defosforilação pela glicose-6-fosfatase.

Por outro lado, os ácidos graxos, liberados em quantidade pelo adipócitos, sofrem b-oxidação no hepatócito, originando acetil-CoA, que é aproveitado no ciclo de Krebs. Se mais acetil-CoA for formado do que pode ser gasto, são gerados corpos cetônicos (aceto-acetil e β-hidroxiacetato) que passam para a circulação. Nesta situação a geração de ATP é mantida pelo acetil-CoA originário da oxidação dos ácidos graxos, diminuindo, drasticamente, a necessidade de piruvato vindo da via glicolítica. Aliás, como você já viu, quando a relação ATP/ADP favorece o ATP, a via glicolítica é inibida e a via gliconeogênica é liberada, favorecendo também a liberação de glicose pelo fígado. A **Figura 26.1** apresenta um esquema destas interrelações.

Figura 26.1: Interrelação tecido adiposo-fígado na ausência de insulina.
 G-6-P: glicose-6-fosfato; TG: triglicerídeos; AGL: ácidos graxos livres.
 — Processos ativos; - - - - Processos inativos.



ATIVIDADE



1. Descreva como estará o metabolismo energético de hepatócitos e adipócitos, quando a secreção da insulina for baixa (apenas basal).

RESPOSTA COMENTADA

Como você pôde ver na **Figura 26.1**, quando o efeito da insulina diminui ou falta:

- O tecido adiposo não consegue captar glicose adequadamente e, assim, não consegue reesterificar os ácidos graxos, provenientes da lipólise dos triglicerídeos, que não está sendo inibida pela insulina. Os produtos da lipólise, ácidos graxos e glicerol saem do adipócito em quantidade aumentada.

- O fígado exporta corpos cetônicos e glicose. Os corpos cetônicos são produzidos em quantidade aumentada como resultado do maior influxo de ácidos graxos livres. O aumento da exportação de glicose provém da hidrólise do glicogênio e/ou da gliconeogênese a partir de glicerol, lactato, piruvato e alanina, processos que, em outra situação, seriam inibidos pela insulina.

Os músculos, como os adipócitos, não têm acesso à glicose extracelular porque os transportadores GLUT-4 só são inseridos na membrana plasmática em presença de insulina. Como então o músculo obtém a energia para manter seu metabolismo? Você sabe a resposta (também está esquematizada na **Figura 26.1**). Os músculos são extremamente eficientes no aproveitamento, via ciclo de Krebs, de corpos cetônicos e ácidos graxos (principalmente de cadeia curta). A falta de insulina também possibilita a hidrólise do glicogênio muscular, mas como o músculo não tem glicose-6-fosfatase, não tem condições de exportar glicose. Assim, a G-6-P segue a via glicolítica. A velocidade do ciclo de Krebs não é suficiente para absorver todo piruvato formado na via glicolítica, por isso o excesso é exportado como lactato, piruvato ou, após transaminação, como alanina que, como você já viu, vão ser aproveitados na gliconeogênese hepática.

Estes são os motivos pelos quais a glicose sangüínea não diminui durante um jejum noturno e é mantida dentro dos limites que consideramos basais, mesmo se o jejum se prolongar por mais alguns dias.

Veja que simplesmente a falta de insulina é capaz de mobilizar duas reservas energéticas: triglicerídeos (gordura) e glicogênio. O efeito dos hormônios contrarreguladores acrescenta um estímulo ativo a esta mobilização, mas só consegue ser plenamente eficiente quando os efeitos da insulina não se fizerem sentir. Na tabela abaixo, você pode obter uma idéia da grandeza das reservas energéticas que podem ser mobilizadas.

Composição Corporal e Reservas Calóricas de um Homem Adulto (Peso: 70 Kg).

	Composição Corporal	Reservas Calóricas
H ₂ O e Minerais	65%	–
Gorduras	20%	76%
Proteínas	14%	23%
Carboidratos	0,6%	1%

Surpreso com a pequena proporção de reservas sob a forma de carboidratos (basicamente glicogênio)? Pois é! A gordura é uma forma muito mais eficiente, e econômica em espaço, de guardar energia que o glicogênio.

EXERCÍCIO

João corre todas as manhãs, antes de tomar seu café. Hoje não é exceção.

Em termos do metabolismo energético o que vai acontecer? Basicamente, os processos que você viu anteriormente vão continuar atuando, agora de forma mais intensa porque, em função do exercício, haverá aumento da liberação de catecolaminas. O efeito deste estímulo adrenérgicos vai resultar em:

- bloqueio da liberação de insulina e estímulo à secreção de glucagon;
- aumento da lipólise (lembre-se de que as catecolaminas são os agentes lipolíticos mais eficientes do nosso organismo);
- aumento da glicogenólise hepática (diretamente, e em resposta ao glucagon) e no tecido muscular;
- maior estímulo às enzimas da via gliconeogênica hepática.

Em consequência destes efeitos há maior liberação de glicose pelo fígado, não só a partir da glicogenólise, mas também pela ativação da gliconeogênese a partir de substratos liberados pelos músculos e pelos adipócitos, como esquematizado na **Figura 26.1**. Como você já viu, o músculo não tem condições de exportar glicose; assim, o aumento da glicogenólise muscular vai resultar na maior formação de piruvato que será exportado, principalmente como lactato, enquanto uma parte importante da energia necessária para a movimentação muscular provém de ácidos graxos e corpos cetônicos. No entanto, nem toda glicose-6-fosfato, que vai ser metabolizada no músculo em movimento, provém do glicogênio nele armazenado. Quando em exercício intenso, os miócitos recrutam transportadores GLUT-4 para a membrana celular, o que permite a captação de glicose circulante, mesmo na falta do efeito da insulina.

Dependendo da intensidade do exercício, pode haver também liberação de GH e cortisol. Os efeitos destes dois contrarreguladores vão acentuar a lipólise e a gliconeogênese, colaborando com os efeitos hiperglicemiantes das catecolaminas e do glucagon. O aumento do cortisol vai, também, aumentar a produção hepática de corpos cetônicos. O GH pode produzir o mesmo efeito, se bem que indiretamente, aumentando o aporte de ácidos graxos ao fígado, como fazem as catecolaminas.

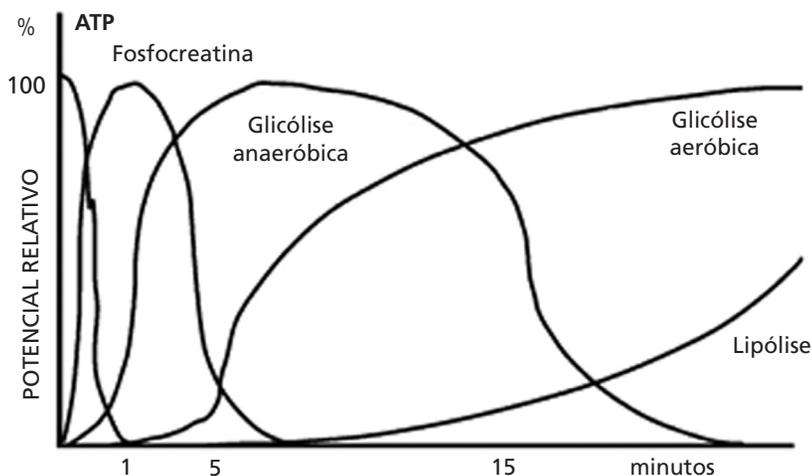


Figura 26.2: Fontes de energia do músculo em exercício.

A Figura 26.2 é uma representação de quais as reservas de energia utilizadas pelos músculos em exercício, e quanto tempo duram. Observe que as reservas de ATP e fosfocreatina são apenas suficientes para suprir a energia gasta durante pouco mais de 2 ou 3 minutos. É mais ou menos neste tempo que a produção de ATP a partir da glicólise anaeróbica começa a aumentar. Pouco após, a glicólise aeróbica também é ativada e participa da produção de ATP. Mas veja que a lipólise também já começa a ser ativada enquanto a glicólise aeróbica está bem ativa. Os processos de glicólise são sustentados pelas reservas de glicogênio muscular (por cerca 1,5 a 2 horas de exercício) e hepático (por 3 a 4 horas). Após este período de tempo, o músculo obtém praticamente toda a energia de que precisa a partir da queima de ácidos graxos que, como você pode ver na Figura 26.2, é iniciada bem antes, entre 10-15 minutos após o início do exercício. Ou seja, um maratonista depende muito mais da sua reserva de lipídios do que da de carboidratos para se manter na corrida, e a reserva de lipídios do organismo é muito maior que a de carboidratos, como você viu na Tabela 26.1.

REFEIÇÃO

Após terminar a sua corrida matinal, João volta para casa e vai tomar seu café da manhã: suco de laranja, café com leite, pão com manteiga, queijo presunto, e um ovo quente. A previsão da refeição (envolvendo visão, olfato e paladar) modulará positivamente, via estímulo vagal (acetil-colina), a produção/liberação de insulina, como você viu na aula anterior. A partir do início da absorção dos nutrientes (carboidratos, lipídeos, proteínas) há liberação de vários hormônios gastrointestinais que também modulam positivamente a secreção de insulina – mas, lembre-se: sem um aumento da glicemia, estes estímulos conseguem apenas estimular a liberação do primeiro pico, ou seja, de uma quantidade limitada de insulina.

Uma vez iniciado o processo de absorção, o sangue que drena o intestino vai para o fígado e também faz um desvio, passando antes pelo pâncreas. O fígado então recebe o sangue enriquecido em nutrientes e nos hormônios que foram liberados pelas ilhotas pancreáticas.

Se a refeição for rica em carboidratos, como o café da manhã do João, o principal hormônio estimulado será a insulina. A quantidade de proteínas (presunto, clara do ovo) não é suficiente para estimular uma secreção importante de glucagon frente à sua inibição pelos níveis aumentados de glicose. A quantidade de gordura absorvida (manteiga, presunto, gema do ovo) tem efeito bem menor do que a glicose e os aminoácidos, mas tende a acompanhar o efeito da glicose tanto sobre a secreção de insulina, quanto em relação à de glucagon.

Em consequência, o organismo de João está em uma fase de anabolismo, durante a qual os nutrientes são direcionados para sítios de utilização e de armazenamento. Aumentam as concentrações de glicose, triglicerídeos e aminoácidos e diminuem as de ácidos graxos, corpos cetônicos e glicerol. Há síntese de glicogênio e de proteínas em fígado e músculos, e estímulo à síntese de ácidos graxos e da sua esterificação a triglicerídeos em fígado e tecido adiposo.

Lembre-se de que o recrutamento de transportadores de glicose (GLUT-4) em músculos e adipócitos, por efeito da insulina, permite o aproveitamento da glicose circulante e contribui para a diminuição gradativa da glicemia.

A fase anabólica, quando o organismo gasta (e armazena) substratos exógenos, dura algumas (≈ 2 a 4) horas. A fase catabólica, quando o organismo passa a depender de substratos endógenos, mobilizando reservas anteriormente acumuladas, começa entre 4 a 6 horas após uma refeição e dura até a próxima refeição. Se você considerar que, entre refeições, lanches e lanchinhos, dificilmente ficamos 4 horas sem comer, verá que a fase catabólica só é atingida durante o sono, justamente quando nossas necessidades energéticas são menores.

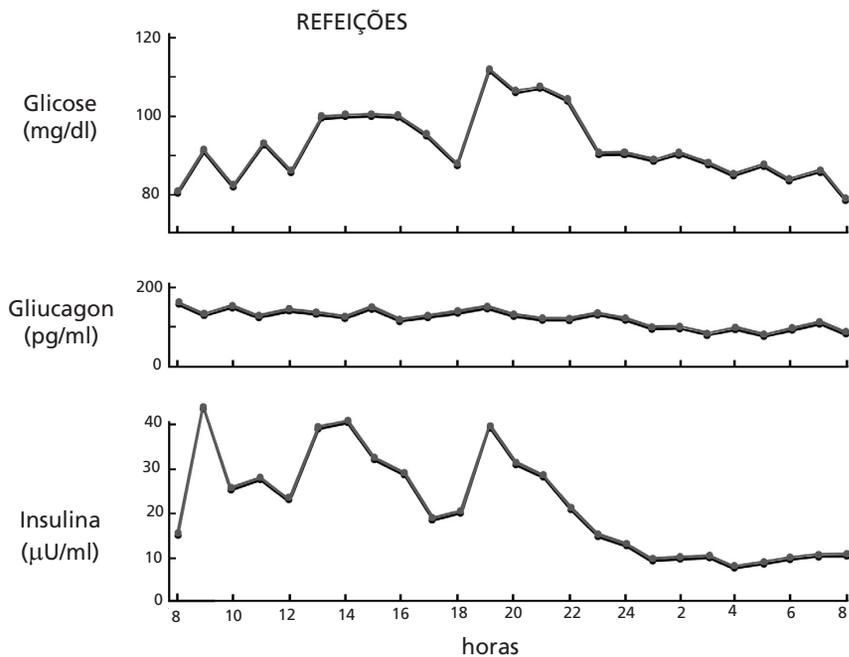


Figura 26.3: Variação da glicemia, glucagonemia e insulinemia ao longo de 24 horas (reprodução da **Figura 21.4** da aula anterior).



Você sabe, mas não custa lembrar!

Se entrarmos na fase anabólica mais frequentemente do que o necessário para renovar as reservas que foram gastas anteriormente – ou seja, se comermos mais do que o organismo pode gastar – acumulamos mais reservas. Como a capacidade de fazer reservas de ATP e glicídios é limitada, essa reserva energética a mais é feita essencialmente sob a forma de gordura e, assim, engordamos!

Reveja agora a **Figura 26.3** na qual se repete uma figura que você já viu na aula anterior, e verifique como as variações da insulina e glicose se correlacionam com as refeições e a fase de sono, durante a qual ficamos sem comer.



ATIVIDADE

2. Olhando a **Figura 26.3**, você deve ter notado que as variações de insulina ao longo do dia não mantêm paralelismo com as variações da glicemia. De fato, as modificações da glicemia e da insulinemia após o café da manhã diferem das que se observam após o almoço ou após o jantar. Como você justificaria estas diferenças?

RESPOSTA COMENTADA

*Você deve ter lembrado que a glicose não é o único estimulador da secreção de insulina. Aminoácidos, acetilcolina, vários hormônios gastrintestinais podem induzir a liberação do primeiro pico de insulina e – mais importante para a análise da pergunta – potencializar a resposta da insulina à glicose (Aula 21). No café da manhã de João havia predomínio de carboidratos e gorduras, o que seria coerente com uma elevação mais acentuada da glicemia do que a esquematizada na **Figura 26.3**. Mas existem pessoas cujos hábitos alimentares são diferentes e cujo desjejum é mais rico em proteínas e gorduras do que em carboidratos (isto é bem freqüente na Grã-Bretanha e nos países nórdicos). Neste caso há aumento menos acentuado da glicemia mas maior concentração de aminoácidos no sangue que chega às ilhotas pancreáticas.*

O aumento de aminoácidos potencializa o efeito da glicose sobre as células β pancreáticas, resultando em maior liberação de insulina do que seria de esperar em função, apenas, do aumento da glicemia. Você também deve levar em consideração que o padrão de hormônios gastrintestinais liberados para a circulação pode ser modificado de acordo com a mistura de nutrientes que estão sendo absorvidos, e os diferentes hormônios gastrintestinais não têm o mesmo efeito sobre as células da ilhotas pancreática. Embora os lípidios, normalmente, não influenciem muito a liberação de insulina, um aumento acentuado de ácidos graxos circulantes também pode aumentar a resposta das células β à glicose, se bem que não tão eficientemente quando os aminoácidos. Portanto, você deve considerar que a liberação de insulina em resposta a uma refeição vai ser função da glicemia – mas – modulada pelos demais nutrientes contidos nessa refeição, pelos hormônios gastrintestinais secretados, – e – pelo sistema nervoso/sentidos (visão, olfato, sabor) via sistema nervoso autônomo.

HIPOGLICEMIA

Até agora você viu como o organismo se adapta às variações normais no fluxo de nutrientes. Não podemos terminar esta aula sem abordar uma situação anômala, mas que pode ocorrer na sua presença e na qual sua ajuda pode ser vital.

Anteriormente foi afirmado que o jejum noturno, ou mesmo de alguns dias, não leva a uma situação de hipoglicemia. Mesmo que haja uma diminuição da concentração de glicose sangüínea após 3-4 dias de jejum, os mecanismos adaptativos, que vimos no início desta aula, ainda mantêm a glicemia dentro dos limites considerados normais para o período pós-absortivo (70 a 110 mg/dL). Ressalva-se a situação da mulher grávida.



Durante a gravidez, principalmente na sua segunda metade, o feto utiliza uma grande proporção da glicose, dos aminoácidos e de outras substâncias (minerais, vitaminas) disponíveis no sangue materno. Em consequência, a glicemia da gestante diminui muito mais rapidamente durante o jejum do que a de uma mulher não-grávida. Além disso, há maior mobilização de gorduras de reserva e formação de corpos cetônicos.

Os corpos cetônicos, ao contrário dos ácidos graxos, passam sem dificuldade pela barreira da placenta e, chegando à circulação fetal, podem ter efeitos danosos nos neurônios em desenvolvimento que ainda são incapazes de metabolizá-los. Assim, para o bem da mãe e do concepto, a gestante – principalmente na segunda metade da gestação - não deve ficar muito tempo sem comer.

Cuidado! Isto não quer dizer que ela tenha de comer muito mais do que antes da gestação.

Então, quando pode ocorrer uma hipoglicemia?

Em uma situação de sobrecarga com insulina, quando a concentração sangüínea deste hormônio se mantém mesmo se a glicemia diminuir. Isto pode ocorrer em duas situações:

- quando a insulina for exógena e administrada, por via endovenosa, intramuscular ou subcutânea, em quantidade excessiva; ou
- quando a insulina for endógena, mas secretada por células β que não respondem corretamente à diminuição da glicemia. É o caso de tumores de células β (insulinomas) que respondem excessivamente a pequenos aumentos da glicemia, e pouco diminuem sua secreção em resposta à diminuição da glicemia.

Os insulinomas são raros. Em compensação, o número de indivíduos com diabete sacarino (melito) na população mundial vem crescendo gradativamente. Uma proporção dos diabéticos depende

estritamente de insulina exógena para manter seu metabolismo equilibrado (diabete melito tipo 1), enquanto os demais ainda produzem insulina, mas seus tecidos não respondem adequadamente a ela. Esta situação é chamada de resistência periférica à insulina, e caracteriza o diabete melito tipo 2.

Vamos nos concentrar no caso do Paulo, filho de um amigo do João.

Paulinho parece ser uma criança bem normal, mas tem uma história interessante. Quando tinha 7 anos, a mãe notou que ele não estava crescendo como anteriormente. Apesar de comer muito bem (aliás, mais do que antes), Paulinho não aumentava de peso. Ao notarem que o menino também estava bebendo muito e urinando com grande frequência, os pais resolveram pedir conselho ao médico da família. Foram feitos vários exames e chegou-se à conclusão de que Paulinho estava com diabete melito tipo 1, ou seja, a produção de insulina pelas células b do seu pâncreas era insuficiente.

O tratamento, nestes casos, procura repor a insulina não produzida pelo organismo com insulina exógena, o que não é muito simples. Dificilmente um tratamento desses é capaz de reproduzir as flutuações na insulinemia que ocorrem em função de variações na qualidade e quantidade dos alimentos que são ingeridos normalmente. O que se pode fazer então? Estabelecer uma dieta equilibrada do ponto de vista nutricional e o horário em que as várias refeições devem ser feitas. Deste modo, podendo-se prever as variações (temporais e quantitativas) na glicemia, é possível definir quanto de insulina deve ser aplicada e quando essa(s) aplicação(ões) deve(m) ser feita(s).

Paulinho começou a ser tratado com insulina e teve que se acostumar a medir a glicemia várias vezes ao dia, para permitir o ajuste fino do tratamento. Após pouco mais de um mês, Paulinho e o médico conseguiram ajustar a insulino-terapia e a dieta adequadamente. Paulinho voltou a ganhar peso e crescer normalmente, seguiu a dieta sem maior dificuldade e também não sentia necessidade de beber mais do que o normal.

Existem vários tipos disponíveis de insulina, desde aquelas que têm uma ação rápida, mas também são degradadas rapidamente (regular), até as chamadas de lentas, que têm ação de início tardio e são degradadas lentamente, podendo fazer efeito até horas depois de sua aplicação. Há também insulinas com tempo de ação intermediário (semi-lenta) entre a regular e a lenta. No tratamento do diabete melito geralmente são usadas insulinas que têm uma meia-vida maior que a insulina regular, sendo esta usada – apenas como complementação.

Os tipo(s) de insulina(s) e o período do dia (em jejum, antes ou depois de que refeições, etc.) devem ser definidos pelo médico assistente e ajustado de acordo com a resposta do paciente.

Alguns meses depois de iniciado o tratamento, aconteceu uma coisa desagradável. Pouco tempo após a injeção da manhã, Paulinho ficou tonto, começou a suar muito, ficou muito pálido e, se não estivesse perto de um sofá, teria caído no chão. Ele e a família haviam sido avisados de que uma situação dessas (hipoglicemia) poderia ocorrer e foram instruídos a como proceder. Paulinho tomou um copo grande de água com bastante glicose (de absorção e efeito mais rápido que a sacarose do açúcar de uso comum). Com isso, quadro melhorou gradativamente e ao fim de uma hora, aproximadamente, o menino ainda se sentia cansado, mas a tonteira, os suores e a palidez haviam passado. No decorrer do dia, Paulinho ficou bem feliz, pois saiu da dieta e pôde, até, comer um pedaço do pudim que a mãe havia feito para o resto da família. Isto, obviamente, depois de verificar que sua glicemia continuava no limite inferior da faixa normal.

Seu Paulino melhorou depois que tomou a água com glicose, presume-se que a glicemia foi normalizada. Então, porque o menino pôde sair da dieta no resto do dia? E tendo saído da dieta, porque a glicemia continuou relativamente baixa?

A resposta pode, perfeitamente, não ser óbvia para você. O tratamento dos diabéticos dependentes de insulina (diabete melito tipo 1) tenta manter níveis de insulina adequados ao melhor aproveitamento dos nutrientes ingeridos, com o menor número de injeção ao longo do dia. Para tanto, é necessário usar uma insulina cuja meia-vida seja bem mais longa que a da insulina regular (que tem a mesma meia-vida que a insulina endógena), e uma via de administração que possibilite a sua absorção gradual (via subcutânea). Paulinho deve estar usando insulina lenta ou semi-lenta, cuja via de administração faz com que ela passe para o sangue lentamente, ao longo do dia. Assim, os mecanismos contrarregulatórios, normalmente desencadeados por uma baixa da glicemia, não podem funcionar eficientemente porque continua havendo passagem de insulina do depósito subcutâneo para o sangue. Esta insulina exógena, além de ser liberada lentamente, também tem meia-vida bem mais longa que a endógena. Enquanto Paulino estiver sob efeito desta insulina, a glicose (assim como aminoácidos e lipídios) será armazenada e não poderá ser mobilizada eficientemente, mesmo em resposta aos hormônios contrarreguladores; portanto, Paulinho dependerá de fontes externas para manter a glicemia em níveis normais. Sendo assim, ele aproveitou esta situação para comer coisas que normalmente não lhe eram permitidas – mas, só durante a vigência do efeito da insulina exógena!

**ATIVIDADE**

3. Você já sabe que o que houve com Paulinho [...ficou tonto, começou a suar muito, ficou muito pálido...] foi devido a uma hipoglicemia, provavelmente induzida por uma quantidade exagerada de insulina ou por sua aplicação inadequada (intramuscular em lugar de subcutânea). Você pode explicar o porquê da tonteira, da sudorese e da palidez?

RESPOSTA COMENTADA

Você respondeu que a tonteira foi devida à diminuição (rápida) da glicemia e, conseqüentemente, à falta de glicose suficiente para manter o nível energético do sistema nervoso? Muito bem, é isso mesmo!

Você também deve ter se lembrado de que a hipoglicemia é um estímulo potente para a liberação de catecolaminas e outros hormônios. O aumento da sudorese e da palidez, por vaso constricção periférica, são típicos efeitos da descarga adrenérgica com que o sistema nervoso reage à falta de glicose.

Vejam agora, com mais detalhes, de que maneira os vários hormônios contrarreguladores da glicose reagem a uma diminuição rápida da glicemia. Deve-se levar em consideração que há respostas quase imediatas, que vão ser responsáveis pelo aumento rápido da glicemia.

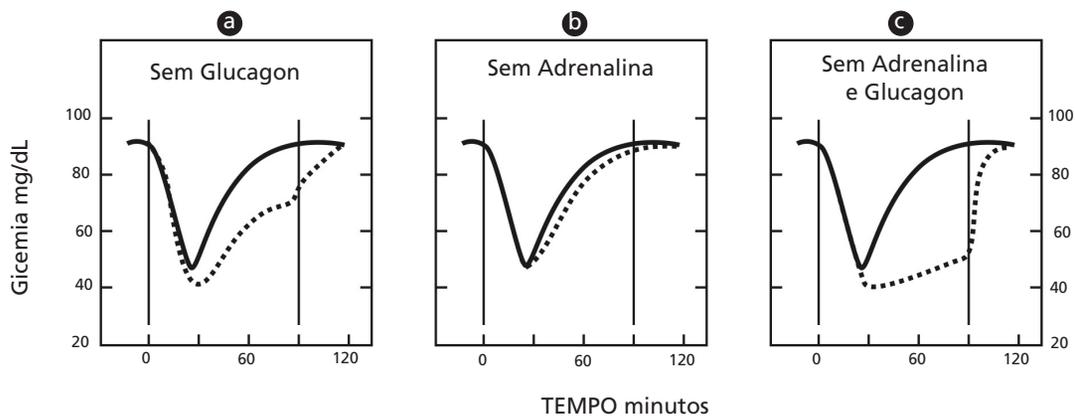


Figura 26.4: Recuperação de hipoglicemia, induzida por insulina endovenosa ao tempo 0 minuto. As linhas cheias mostram a resposta normal. As curvas interrompidas mostram o que ocorre quando, entre 0 e 90 minutos, são bloqueadas as secreções de glucagon (a), de adrenalina (b) e de ambos (c).

Veja na **Figura 22.4** que a injeção de insulina (regular) endovenosa produz uma queda rápida da glicemia que atinge valor mínimo entre 20-30 minutos. A mobilização das reservas de glicogênio permite a recuperação dos níveis normais da glicose sanguínea entre 70-90 minutos depois da injeção de insulina (a, b, c, linhas cheias). Quando a secreção de adrenalina é bloqueada, entre 0 e 90 minutos, não há modificação importante na recuperação da glicemia (b, linha interrompida), evidenciando que o efeito de mobilização do glicogênio hepático produzido pelo glucagon é suficiente para a recuperação. Veja agora em a (linha interrompida) que, se no mesmo período for bloqueada a secreção do glucagon, a recuperação da glicemia ocorrerá apenas parcialmente, e a glicemia volta ao níveis basais apenas depois de suspenso o bloqueio (depois de 90 minutos). Em c você tem a comprovação de que a recuperação rápida dos níveis glicêmicos é induzida basicamente pela liberação de glucagon e catecolaminas; quando a liberação de ambos é bloqueada (linha interrompida), a hipoglicemia se mantém inalterada. Observe que quando o bloqueio é suspenso, aos 90 minutos, a glicemia sobe rapidamente, chegando a valores basais em cerca de 30 minutos.

Outras respostas hormonais, mais lentas, complementam os efeitos rápidos do glucagon e das catecolaminas. Essas respostas mobilizam outras reservas energéticas, possibilitam a manutenção da glicemia e permitem que as reservas de glicogênio sejam repostas, pelo menos em parte.

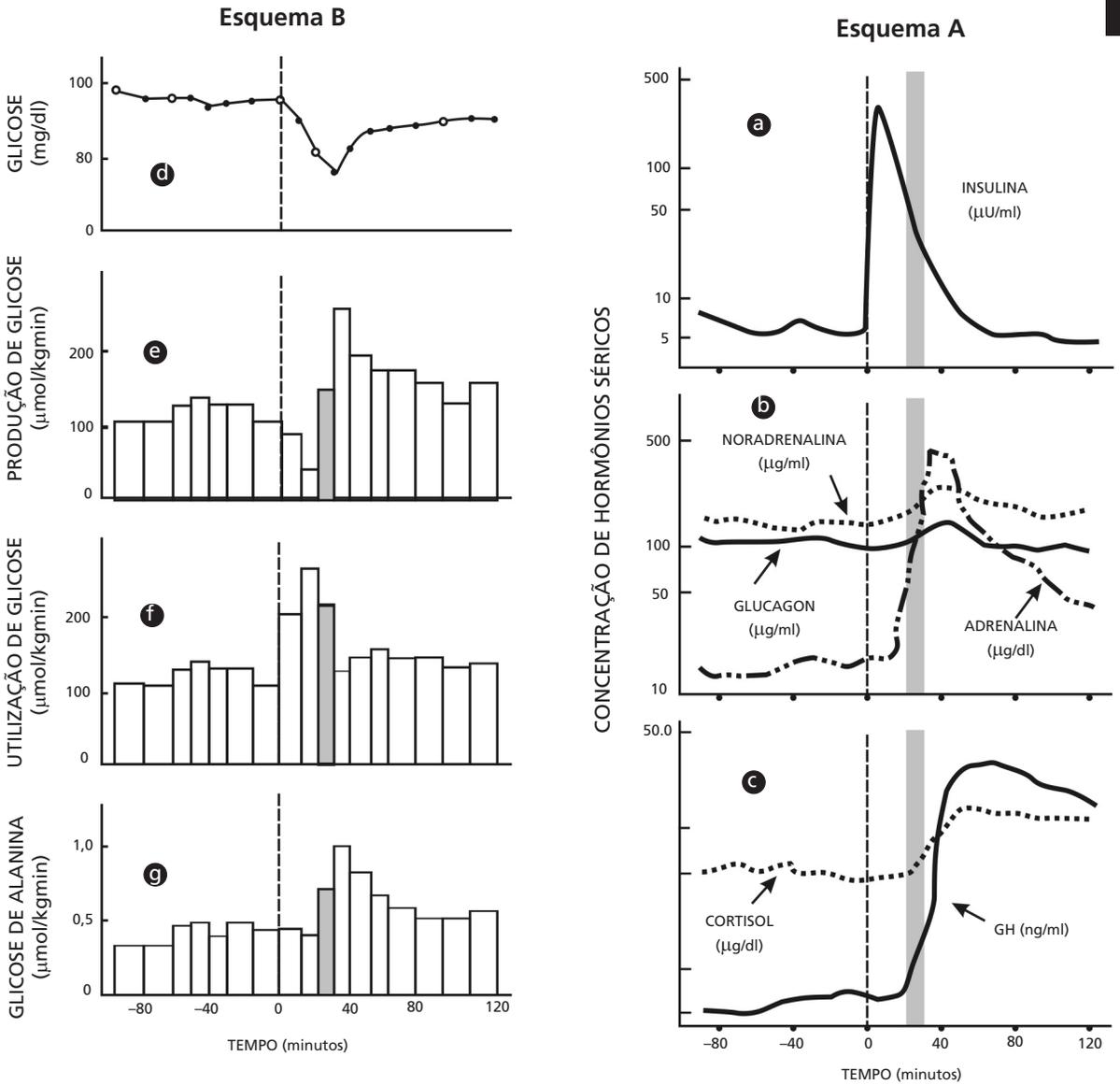


Figura 26.5: Efeitos de uma hipoglicemia induzida por injeção de insulina (tempo 0, linha vertical interrompida). À esquerda: variações da concentração (em escala logarítmica) de insulina (a), noradrenalina, glucagon e adrenalina (b), cortisol e hormônio do crescimento (GH) (c). À direita: variações da glicemia (d), da produção hepática de glicose (e), da utilização de glicose (f) e da gliconeogênese (glicose formada a partir de alanina) (g). As faixas pontilhadas correspondem ao tempo em que a glicemia é mínima.

Note que, na **Figura 26.5**, a variação dos hormônios está expressa em escala logarítmica! Isso faz com que as variações pareçam menores do que se fossem representadas na escala aritmética usual.

Na **Figura 26.5**, você pode ver o acentuado aumento da concentração sérica de insulina (a) (injeção endovenosa ao tempo 0), seguido de sua rápida diminuição, resultado de sua meia-vida bem curta (5-8 minutos). Compare com a glicemia (d) que diminui rapidamente e atinge o mínimo cerca de 30 minutos após a injeção. Comprove que a diminuição da glicemia ocorre porque há uma diminuição da produção hepática de glicose (e) nos primeiros 20 minutos e, mais importante, um aumento acentuado da captação de glicose, nos primeiros 30 minutos (f), pelos tecidos que respondem à insulina (músculos, tecido adiposo e, pelo menos nos primeiros 10-20 minutos, fígado).

Lembre-se!

A resposta hepática é função da razão entre insulina e glucagon no sangue que chega ao fígado. Nos primeiros 10-20 minutos após a injeção de insulina predominará o efeito da insulina, ou seja, parte da glicose circulante será depurada não somente por músculos e tecido adiposo, mas também pelo fígado, onde será armazenada como glicogênio. À medida que a concentração de insulina diminui e a de glucagon aumenta, o processo se inverte e o fígado passa a exportar glicose (e).

A queda da glicemia, diminuindo o substrato energético primordial do sistema nervoso, estimula o sistema nervoso autônomo simpático com rápida liberação de noradrenalina, adrenalina e glucagon (b), cujas concentrações já começam a aumentar antes de ser atingido o mínimo de glicemia. Proporcionalmente, o maior aumento é da adrenalina. O aumento relativo do glucagon é menor do que o das catecolaminas, mas, como você viu na **Figura 26.4**, seu efeito hiperglicemiante é mais rápido e intenso que o de adrenalina. É interessante notar que os picos desses 3 hormônios de efeito mais rápido (b) coincidem com um aumento importante da produção hepática de glicose (e).

Você talvez esteja se perguntando: se as catecolaminas e o glucagon são suficientes para resolver o problema metabólico da hipoglicemia, qual a importância do aumento, um pouco mais tardio, da concentração do cortisol e do GH?

De fato, catecolaminas e glucagon resolvem o problema imediato da hipoglicemia, mas o fazem às custas do gasto das reservas de glicogênio (que não são muito grandes, como você viu anteriormente). Há também estímulo à gliconeogênese (g).

A eficiência da gliconeogênese depende da ativação das enzimas envolvidas, o que é feito cada vez mais eficientemente pelo glucagon à medida que a concentração de insulina diminui, e da disponibilidade de substratos (glicerol, aminoácidos, lactato). A disponibilização dos substratos da gliconeogênese, assim como de substratos energéticos que possam ser utilizados pelos tecidos que não mais dispõem de glicose para seu metabolismo quando a insulina volta a níveis basais, depende principalmente do GH e do cortisol. Estes dois hormônios respondem mais tardiamente ao efeito da hipoglicemia do que as catecolaminas e o glucagon, e atingem seus valores máximos em torno de 50-60 minutos (c). O efeito lipolítico do GH vai disponibilizar ácidos graxos, para suprir o metabolismo de músculos e fígado, e glicerol, que será aproveitado na gliconeogênese. O cortisol aumenta a mobilização de aminoácidos, provindos do catabolismo de proteínas em tecidos linfóide, subcutâneo e muscular, permitindo sua utilização na gliconeogênese. Outro efeito importante do cortisol é a ativação da glicogênio-sintase, o que leva ao aproveitamento, na síntese de glicogênio, de parte da glicose-6-fosfato formada pela gliconeogênese, repondo as reservas gastas durante a fase inicial da resposta à hipoglicemia.

Deste modo, os efeitos de GH e cortisol complementam os efeitos de catecolaminas e glucagon por:

- fornecer substratos energéticos alternativos para os tecidos que, sob efeito da insulina, oxidam glicose;
- manter a neossíntese de glicose a partir de aminoácidos e outros substratos;
- restaurar a reserva de glicogênio hepático.

Resumindo: quando ocorre uma hipoglicemia, a resposta mais imediata é a descarga simpática. Esta descarga simpática inibe a liberação de insulina e, assim como a própria hipoglicemia, estimula a secreção de glucagon, a glicogenólise muscular e a lipólise no tecido adiposo. O glucagon, cuja secreção é estimulada tanto pela descarga simpática quanto pela própria hipoglicemia, mobiliza os estoques hepáticos de glicogênio, aumentando a produção hepática de glicose. Tanto a

glicogenólise muscular quanto a lipólise no tecido adiposo liberam substâncias que podem ser utilizadas na gliconeogênese hepática, mas a quantidade de glicose assim liberada pelo fígado é limitada. O cortisol aumenta, e mantém, o fornecimento de substratos para a gliconeogênese hepática, mobilizando aminoácidos de diversos tecidos, e estimula a reposição dos estoques de glicogênio. O GH, estimulando a lipólise, mobiliza ácidos graxos – substratos energéticos alternativos para músculos e fígado – e glicerol, outro substrato para gliconeogênese. Note que, enquanto os efeitos de catecolaminas e glucagon são rápidos, mas limitados, os efeitos de cortisol e GH podem ser mantidos por bastante tempo, embora tenham início mais tardio.



ATIVIDADE

4. Para terminar, voltemos ao que aconteceu com Paulinho. Ele teve uma hipoglicemia provocada por dose ou aplicação inadequada de insulina. Tudo o que você acabou de ver, e que está esquematizado na **Figura 26.5**, deve ter acontecido. Além disso o menino tomou uma boa quantidade de glicose. Porque isto não bastou? Por que a sua glicemia ainda estava relativamente baixa quando foi medida no decorrer do dia?

RESPOSTA COMENTADA

No esquema A da **Figura 26.5**, você pode verificar que a concentração da insulina (que havia sido injetada ao tempo 0) diminui muito rapidamente; é uma insulina (regular) semelhante à que é produzida pela nossas células β pancreáticas e tem a meia-vida bem curta. Paulinho, como a maioria dos diabéticos dependentes de insulina, estava sendo tratado com insulina semilenta, que tem a meia-vida bem mais longa que a insulina endógena ou a insulina regular. Logo, a sua concentração sanguínea de insulina diminui bem mais lentamente que o mostrado no esquema. Se a insulina estivesse sendo secretada pelo próprio pâncreas, o estímulo adrenérgico bloquearia sua liberação e a diminuição da sua concentração seria rápida, como mostrado no esquema A (**Figura 26.5**). Se a insulina injetada tivesse a mesma meia-vida

que a insulina endógena, a sua concentração diminuiria com praticamente a mesma velocidade. Nos dois casos, os efeitos contrarreguladores poderiam expressar-se plenamente.

Mas com Paulinho a coisa é diferente. Ele teve uma descarga simpática e deve ter liberado glucagon, cortisol e GH, além de adrenalina, mas os efeitos contrarreguladores não podem se manifestar tão eficientemente porque estão sendo parcialmente bloqueados pelo efeito da insulina ainda circulante. Por isso, foi feito um acompanhamento cuidadoso da sua glicemia e permitida a ingestão de mais carboidratos do que normalmente, já que parte da glicose ingerida ainda podia estar sendo depurada pelos tecidos alvo da insulina, músculo e adipócito, e a produção de glicose pelo fígado não devia ser tão eficiente quanto seria sem insulina.

RESUMO

Durante o jejum noturno, não havendo absorção de substratos energéticos, diminui a secreção de insulina e prevalecem a glicogenólise hepática e muscular, a gliconeogênese hepática e a lipólise nos adipócitos. Estes efeitos são devidos à diminuição dos efeitos da insulina, o que permite a expressão dos efeitos de seus hormônios contrarreguladores: catecolaminas, glucagon, hormônio do crescimento e cortisol, mesmo sem aumentos expressivos da sua concentração sanguínea.

Durante exercícios, o aumento de liberação de catecolaminas inibe a secreção de insulina e estimula a secreção de glucagon, além de estimular a lipólise no tecido adiposo e a glicogenólise muscular. Os efeitos do glucagon e das catecolaminas estimulam a glicogenólise hepática e ativam as vias gliconeogênicas, favorecendo a exportação hepática de glicose. A lipólise também é estimulada pelo hormônio de crescimento, cuja liberação pode estar aumentada devido ao exercício, somando-se ao efeito das catecolaminas. Os ácidos graxos (e corpos cetônicos) disponíveis na circulação suprem grande parte das necessidades metabólicas dos músculos em movimento, possibilitando que haja glicose suficiente para o manter o gasto energético do sistema nervoso e de outros tecidos, para os quais a glicose é substrato energético essencial. Os glicocorticóides podem manter a produção hepática de glicose, mesmo após diminuição das reservas de glicogênio, por mobilizar substratos (principalmente aminoácidos) de vários tecidos atividade gliconeogênica hepática.

Após uma refeição, o aumento sangüíneo de glicose – principalmente – de aminoácidos e de ácidos graxos, assim como outros estímulos neuro-endócrinos (acetil-colina e hormônios gastrintestinais), estimulam a secreção de insulina. O aumento da concentração de insulina no sangue do sistema porta hepático aumenta a atividade hepática de fosforilação da glicose a glicose-6-fosfato, seguida de oxidação ou armazenamento como glicogênio e, eventualmente, síntese de ácidos graxos e triglicerídeos. O aumento da insulina circulante estimula a inserção de transportadores de glicose, tipo GLUT 4, nas membranas plasmáticas de músculos e adipócitos, possibilitando a captação de glicose, sua oxidação e/ou armazenamento sob forma de glicogênio (em músculos principalmente). Há também aumento da hidrólise de triglicerídeos circulantes, possibilitando maior captação de ácidos graxos pelos adipócitos e seu armazenamento (após reesterificação) sob a forma de triglicerídeos.

Deste modo a insulina, a partir dos nutrientes ingeridos em cada refeição, induz a formação de reservas energéticas de utilização imediata (ATP) e de reservas de substratos, que poderão ser mobilizados quando for necessário suprir necessidades energéticas que excedam a pequena reserva de utilização imediata.

Vale lembrar que, no caso de uma baixa repentina da glicemia, a resposta imediata é de aumento da produção hepática de glicose, via glicogenólise, primariamente mediada pelo glucagon, e de inibição da captação de glicose por bloqueio da liberação de insulina, induzida pelas catecolaminas, que também estimulam a liberação de glucagon e estimulam a glicogenólise muscular e a hepática. O cortisol e o hormônio de crescimento não têm importância imediata nesta situação, mas funcionam como mobilizadores de substratos alternativos, e têm importância (direta e indireta, respectivamente) para que sejam restauradas as reservas de glicogênio hepático.

Como crescemos?

Meta da aula

Apresentar as influências hormonais no crescimento do organismo humano.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- caracterizar os efeitos diretos e indiretos do hormônio do crescimento no crescimento somático pós-natal e esquematizar a regulação de sua secreção;
- indicar que condições e/ou hormônios são importantes para a produção do fator de crescimento insulina-símile I (IGF-I) e quais são seus principais efeitos;
- definir a relevância de insulina, T3, hormônios sexuais e calcitriol para o crescimento somático pós-natal.

Pré-requisitos

Para acompanhar adequadamente esta aula, você deve rever os principais mecanismos de regulação e efeitos dos hormônios adeno-hipofisários (Aula 20), tireóideos (Aula 21), glicocorticóides (Aula 23), calcitriol (Aula 24) e insulina (Aulas 25 e 26).

INTRODUÇÃO

Todos nós temos um conceito geral do que é crescimento. É só ver o que acontece com um bebê ao longo do tempo ou com uma criança no início da puberdade. No entanto, você sabe que tanto a população de uma cidade quanto uma colônia de bactérias também crescem, apesar de não serem um indivíduo único. Portanto, é necessário tornar mais preciso o conceito de crescimento.



Um órgão, um tecido ou um organismo cresce quando suas dimensões, seu volume e/ou sua massa aumentam, seja por multiplicação do número de suas células constituintes (hipertrofia), seja pelo aumento de volume/massa das mesmas (hiperplasia).

O crescimento do óvulo fecundado e implantado se dá basicamente por hiperplasia. Posteriormente, já na fase de diferenciação dos tecidos e órgãos, o crescimento fetal se dá tanto por hiperplasia quanto por hipertrofia.

FATORES ESSENCIAIS AO CRESCIMENTO NORMAL

Nutrição

Se nos lembrarmos dos constituintes das células, torna-se bastante óbvio que, para haver crescimento, são necessários:

- aminoácidos, a partir dos quais serão sintetizadas proteínas celulares: estruturais, enzimáticas e outras;
- lipídios, constituintes essenciais das membranas celulares;
- carboidratos, cuja metabolização irá dar origem aos substratos energéticos, e outros tipos de substratos, necessários para que se processem as reações de síntese dos novos componentes celulares.

Resumindo: sem alimentação adequada não há crescimento, por faltarem ao organismo os componentes básicos para a formação de componentes celulares.

Saúde

A saúde é outro fator importante para que cresçamos adequadamente. Uma doença grave tem como conseqüência a diminuição perceptível do ritmo de crescimento. Geralmente, quando a doença é bem tratada e a saúde recuperada, o ritmo de crescimento aumenta novamente até atingir o padrão anterior, e a estatura final não chega a ser alterada.

Genética

A estatura final, atingida após o término da puberdade, será determinada por fatores genéticos, tal como o são a cor da pele, dos cabelos, dos olhos e várias outras de nossas características, mas são, também, dependentes de processos regulados por hormônios.

Hormônios

Vários hormônios são necessários para que o crescimento (e a maturação) do organismo humano ocorra adequadamente, como você verá na seqüência desta aula.

REGULAÇÃO ENDÓCRINA DO CRESCIMENTO

Hormônio do Crescimento (GH) e Fatores de Crescimento Insulina-Símiles (IGFs)

Vários hormônios influenciam o crescimento somático, mas o principal regulador do crescimento pós-natal é o hormônio do crescimento (GH). O GH é uma proteína de cadeia única, formada por 191 aminoácidos, secretado pelas células acidófilas (somatotróficas) da adeno-hipófise. Durante a maior parte do dia, os níveis plasmáticos de GH são baixos ou indetectáveis; entretanto, várias vezes por dia – e, principalmente, à noite –, ocorrem pulsos de secreção de GH.

GH, do inglês *Growth Hormone*, é a sigla universalmente aceita para designar o hormônio do crescimento, também chamado de somatotrofina ou hormônio somatotrófico (do grego *soma*: corpo).

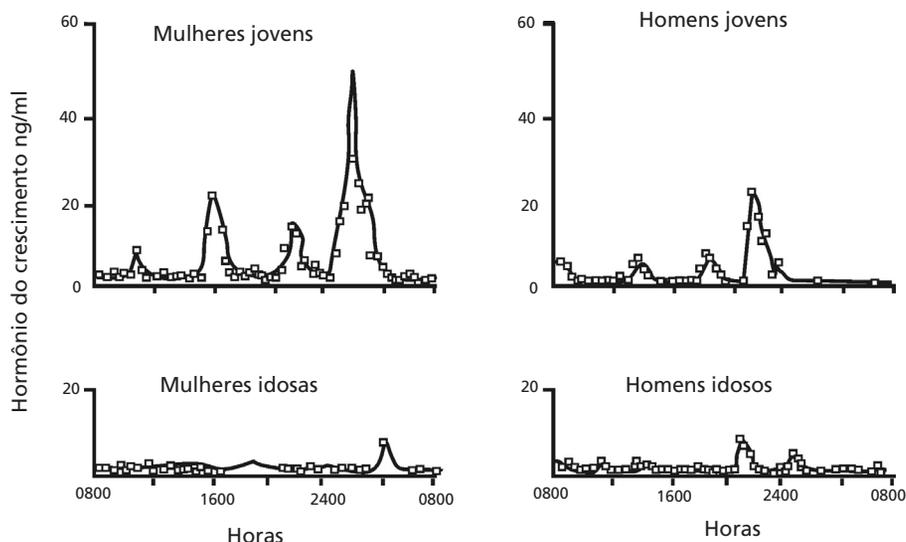


Figura 27.1: Secreção pulsátil do hormônio do crescimento (GH) em homens e mulheres, jovens e idosos (<http://www.myhealthspan.com/art-sre1704.01.cumm.fig2.jpg>).

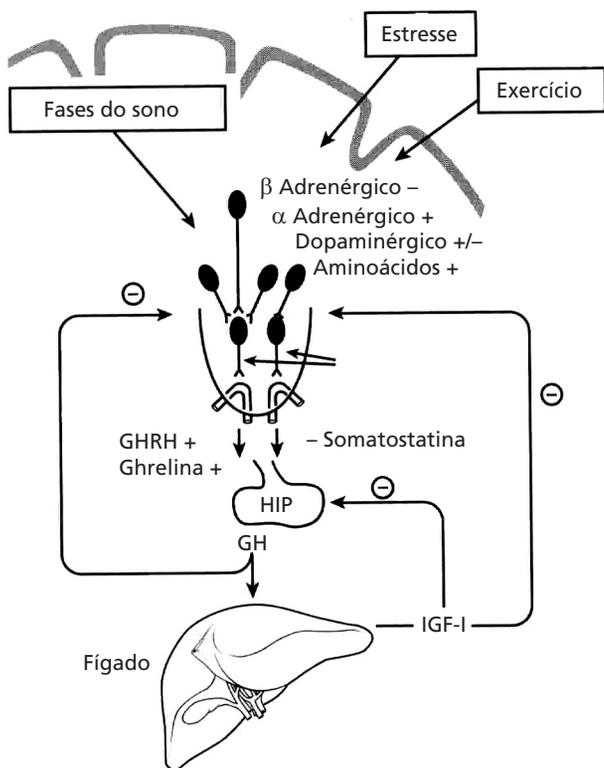


Figura 27.2: Regulação da secreção do hormônio de crescimento (GH). HIP: hipófise; GHRH: hormônio liberador de GH; IGF-I: fator insulina-símile-1.

Como você pode observar na **Figura 27.1**, vários pulsos de secreção do GH podem ser identificados ao longo de 24 horas. Aproximadamente metade da secreção diária de GH ocorre durante a fase profunda (não REM) do sono, cerca de 2 horas após o início do sono. Como você também pode verificar nessa figura, a secreção de GH diminui nas pessoas mais idosas. Em realidade, a partir dos 45-50 anos, os picos de GH diminuem gradativamente, e o pico noturno pode se tornar imperceptível.

A representação esquemática na **Figura 27.2** mostra como a secreção do GH é regulada pelos hormônios hipofisiotróficos hipotalâmicos, GHRH (*growth hormone releasing hormone* = hormônio liberador de GH) e somatostatina (SS ou GHRH), que a estimulam e inibem respectivamente. O GHRH e a SS são regulados por neurotransmissores catecolaminérgicos de centros corticais superiores. Esses centros, por sua vez, são modulados por glicose, alguns aminoácidos,

diversos tipos de estresse, exercício intenso e, como visto anteriormente, pelas fases do sono. Recentemente, identificou-se mais um hormônio estimulador da secreção do GH, secretado principalmente pelo estômago – a grelina, que também tem efeito orexígeno (estimulador do apetite).

Uma das alças negativas do sistema de retroalimentação que rege a secreção de GH é o IGF-I (IGF: *insulin-like growth factor* = fator de crescimento insulina-símile) produzido e liberado pelo fígado para a circulação, sob efeito do GH. A outra alça de regulação é de responsabilidade do próprio GH, que age no hipotálamo, inibindo sua própria secreção.



O fígado não é o único tecido a produzir IGF. Em realidade, esse hormônio, ou fator de crescimento, é produzido em muitos tecidos: cartilagem, ossos, músculos, rins, ovários, testículos, tireóide, dentre outros. Nesses tecidos também existem receptores para IGF-I (IGFR), o que explica seu efeito principalmente parácrino/autócrino, enquanto o IGF-I circulante (hormonal) de origem hepática é responsável pela retroalimentação negativa em hipófise e hipotálamo.

Os efeitos do GH em fígado, cartilagem, osso, tecido adiposo, músculo esquelético e outros tecidos ocorrem após a ligação do hormônio com dois receptores de membrana (GHR1 e GHR2), como esquematizado na **Figura 27.3**. Embora os receptores sejam idênticos, a molécula de GH se liga a sítios diferentes dos mesmos. Este trímero (2 GHR + 1 GH) é responsável pela transdução do sinal para o ambiente intracelular, por um sistema de fosforilação/desfosforilação de proteínas, iniciado pela ativação de uma **TIROSINA-CINASE** Janus (JAK2). O processo de fosforilação/desfosforilação desencadeado pelo GH terá como consequência a ativação rápida de vias metabólicas e, mais lentamente, a transcrição de genes, entre os quais aqueles que codificam IGF-I, algumas das proteínas ligadoras de IGF, inclusive a proteína ligadora de IGF tipo 3 (IGFBP-3) mais encontrada na circulação, e proteínas relacionadas. O IGF-I, por sua vez, exerce um efeito inibidor sobre a secreção de GH, tanto na adeno-hipófise quanto no hipotálamo, onde estimula a secreção de SS.

A presença de GH na circulação de adultos já sugeria que o mesmo teria outros efeitos além de estimular o crescimento. Efetivamente, foi verificado que há vias metabólicas ativadas diretamente pelo GH; várias delas você já viu quando estudou Metabolismo Energético, nas Aulas 25 e 26, mas vale a pena lembrar:

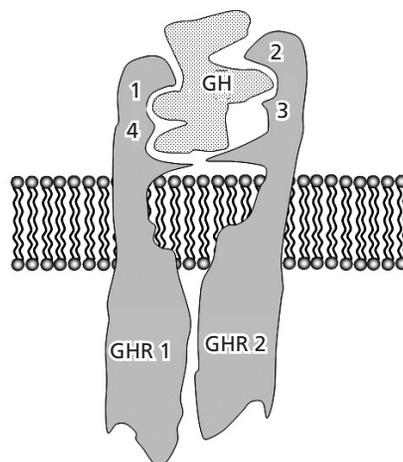


Figura 27.3: O hormônio de crescimento (GH) se liga a dois receptores de membrana em sítios diferentes (1 e 4 no GHR 1 e 2 e 3 no GHR 2), fazendo uma ponte entre os dois receptores. A formação do trímero é necessária para que o GH produza efeito em suas células-alvo.

CINASES

São enzimas que fosforilam proteínas. As tirosina-cinases fosforilam especificamente radicais tirosina das proteínas, enquanto outras cinases têm radicais serina ou treonina como substratos.

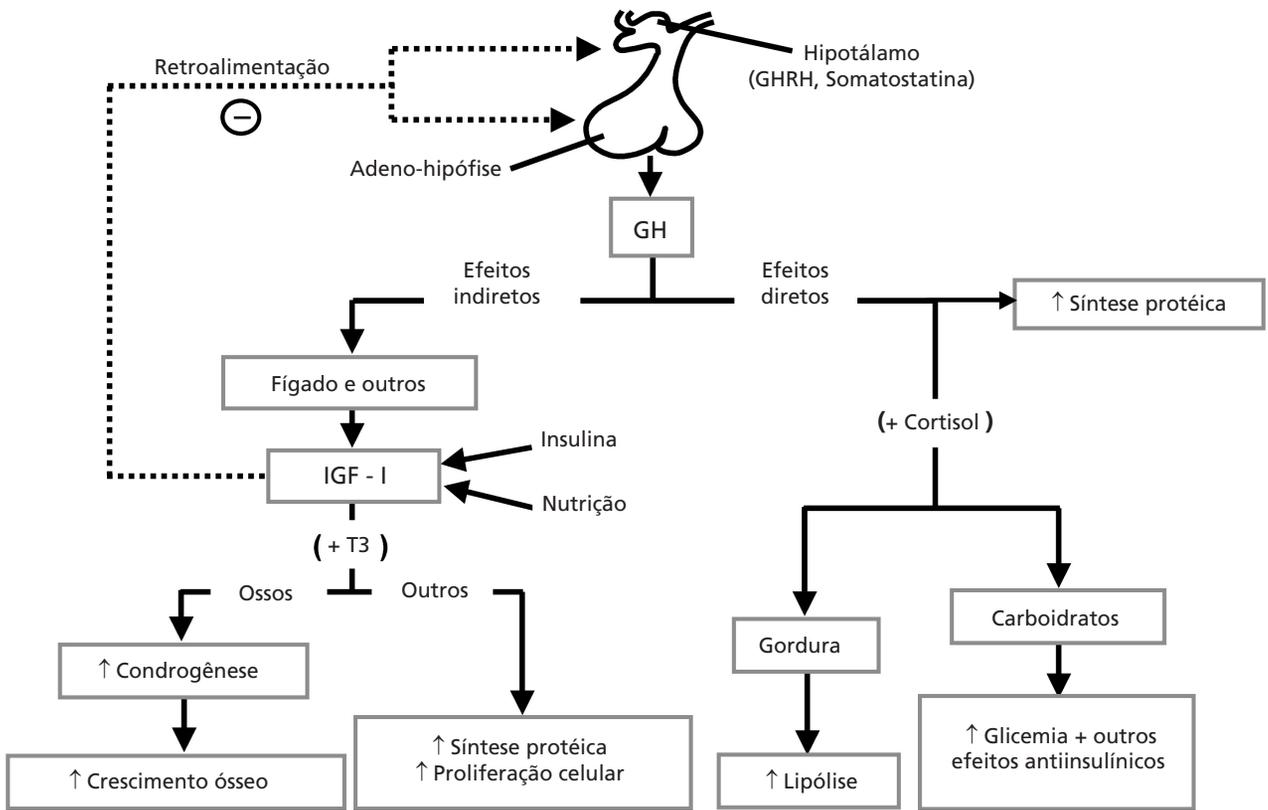


Figura 27.4: Efeitos diretos e indiretos do hormônio de crescimento (GH).

Na Figura 27.4 estão esquematizados os principais efeitos diretos e indiretos do GH. Dentre os efeitos diretos, merecem ser citados os que levam à diminuição da sensibilidade de vários tecidos (fígado, músculos e outros) à insulina, o que resulta em diminuição da depuração e da oxidação de glicose pelo organismo. Há, também, aumento do transporte de aminoácidos pela membrana celular (diafragma, coração, outros) e conseqüente aumento da síntese proteica (fígado, músculos, outros), o que pode ser comprovado pela diminuição dos níveis de uréia plasmática e aumento de massa muscular. Entretanto, parte desse último efeito também é mediado pelo IGF-I. O GH estimula, ainda, a lipólise, por ativação da lipase hormônio-sensível e conseqüente aumento da liberação de ácidos graxos e glicerol pelos adipócitos, e diminui a lipogênese, inibindo a lipoproteína-lipase extracelular e o transporte e oxidação da glicose nos adipócitos. Deste modo, os efeitos metabólicos do GH tendem a diminuir o aproveitamento de glicose e aminoácidos como substratos energéticos e a favorecer o aproveitamento da energia armazenada na gordura.

O efeito estimulador do crescimento do GH é, em grande parte, indireto e mediado pelas somatomedinas, atualmente chamadas de fatores de crescimento insulina-símiles (IGF: *insulin-like growth factor*) I e II. O IGF-II é menos responsivo ao GH que o IGF-I e parece ser mais relevante para o crescimento intra-uterino que para o extra-uterino. Já a deficiência de IGF-I ou a de seu receptor, assim como a deficiência de GH, tem como conseqüência o nanismo por retardo acentuado do ritmo de crescimento pós-natal, como você poderá ver na **Figura 27.8.a**.

Os IGFs são produzidos no fígado, em células do osso, da cartilagem e de outros tecidos, sob controle – pelo menos parcial – do GH. Como você pode ver na **Figura 27.4**, a produção de IGF-I depende tanto de GH quanto de insulina e de boas condições de nutrição e saúde. A deficiência/alteração de um destes quatro fatores tem como resultado a diminuição/parada da secreção de IGF-I e diminuição/parada do crescimento somático. Entretanto, outros hormônios (T3, estradiol, calcitriol) também modulam positivamente a produção de IGF-I em diversos tecidos (fígado, cartilagem, osso, ovário, dentre outros).

Os IGFs circulantes têm ações metabólicas e mitogênicas importantes, relacionadas ao crescimento e metabolismo celular. Além do efeito endócrino, os IGFs também agem como fatores parácrinos/ autócrinos ligados à proliferação celular em muitos tecidos. Como se pode deduzir do seu nome, o IGF-I tem efeitos metabólicos bastante similares aos da insulina, e seu receptor principal (IGFR) pertence à mesma família do receptor de insulina (IR). Tanto IGFR quanto IR possuem sítios com atividade tirosina-cinase, que é ativada em função da ligação com seus agonistas.

A maior parte do IGF-I encontrado na circulação é secretada pelo fígado e está ligada à IGFBP-3, uma de uma família de pelo menos 6 proteínas específicas, as proteínas ligadoras de IGF (IGFBP *insulin-like growth factor binding protein*), cuja síntese também está sob controle do GH. As IGFBPs não são apenas encontradas na circulação, mas também em outros fluidos/tecidos do organismo e podem modular os efeitos celulares dos IGFs, aumentando ou diminuindo seu acesso ao receptor.



Você pode encontrar mais informações a respeito de GH e IGFs em <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo5a/neuroendoframe5a.htm>. Infelizmente, pouco se encontra a respeito, em português, na internet.



ATIVIDADE

1. Que efeitos do GH são importantes para a promoção do crescimento durante a época pré-puberal? Por quê?

RESPOSTA COMENTADA

Claro que a primeira coisa que você pensou foi a produção de IGF-I (e outros fatores de crescimento) no fígado e em outros tecidos. O IGF-I, seja o secretado para a circulação pelo fígado, seja o produzido localmente em cartilagens, ossos e outros tecidos, estimula a multiplicação celular em seus tecidos-alvo. Este efeito é mais aparente durante o crescimento dos ossos longos, mas também afeta músculos e outros órgãos; inclusive, é importante para repor o volume funcional do fígado ou rim após a retirada de uma parte de um desses órgãos. Mas há outros efeitos – diretos – do GH que também favorecem o crescimento: o aumento do transporte de aminoácidos pela membrana plasmática e da síntese protéica em vários tipos celulares, assim como a disponibilização de ácidos graxos que podem ser usados como substratos energéticos, evitando a oxidação, direta ou indireta, de aminoácidos pelo coração e outros músculos. Um outro efeito direto do GH, que não foi citado nesta aula, mas anteriormente (Aula 20), é a transformação dos precondroblastos (que não têm receptores para IGF-I) em condroblastos, que têm IGFR e, portanto, poderão proliferar sob efeito do IGF-I, aumentando a cartilagem de conjugação e o crescimento longitudinal dos ossos longos.

OUTROS HORMÔNIOS IMPORTANTES PARA O CRESCIMENTO

Outros hormônios, além do GH e dos fatores de crescimento, são necessários para um crescimento normal. Dentre eles, estão a insulina, os hormônios tireóideos, os esteróides sexuais e o calcitriol (1,25 (OH)₂-colecalciferol), o derivado hormonal ativo da vitamina D.

A insulina é essencial para o metabolismo adequado dos nutrientes. Seus alvos clássicos são fígado, músculo e tecidos adiposos; entretanto, receptores para insulina são encontrados em numerosos outros tecidos

nos quais a insulina, presumivelmente, também produz efeitos. No fígado e em outros tecidos, a insulina tem efeito permissivo na síntese de IGF-I estimulada pelo GH. Isso significa que, na falta/deficiência de insulina, o crescimento é prejudicado, mesmo em presença de GH.

Só para lembrar: efeitos permissivos de um hormônio são aqueles que possibilitam que outro(s) hormônio(s) produza(m) determinado efeito em um tecido/célula, embora ele próprio, isoladamente, não produza esse efeito. No caso do GH, a T3 (assim como o cortisol) é necessária para que haja a síntese adequada de GH pelos somatotrofos estimulados pelo GHRH.

Os hormônios tireóideos, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) são importantes para o crescimento pós-natal, embora tenham pouca influência no crescimento somático intra-uterino. A T3 tem efeito permissivo para a liberação de GH e um efeito direto nas cartilagens epifisárias, estimulando sua maturação e subsequente substituição por tecido ósseo. É capaz, também, de aumentar a produção de IGF-I, estimulada por GH, no fígado e cartilagens/ossos. A falta dos hormônios tireóideos na época pré-puberal resulta em retardo acentuado do crescimento linear dos ossos e da maturação do esqueleto. O tratamento substitutivo com hormônio tireóideo produz um rápido aumento do ritmo de crescimento linear, como você poderá ver na **Figura 27.8.b**, acompanhado da maturação do esqueleto. Se a quantidade de hormônio administrada for excessiva, a maturação do esqueleto se processa mais rapidamente que o crescimento, podendo comprometer a estatura final.

Os hormônios sexuais, androgênios e estrogênios não influenciam o crescimento normal antes da puberdade, mas o aumento dos níveis desses hormônios contribui de forma importante para o estirão da puberdade, aumento acentuado do ritmo de crescimento que é seguido da soldadura das cartilagens de conjugação e parada definitiva do crescimento longitudinal. Este aumento do crescimento por efeito dos hormônios gonadais só ocorre em presença de GH e, em parte, é produzido pelo aumento da liberação de GH e aumento do IGF-I que ocorre durante a época da puberdade. Há também, nesta época, e por influência dos hormônios gonadais, aumento da massa muscular e redistribuição da gordura. Na falta dos hormônios sexuais, o ritmo de crescimento se mantém, embora lento como na segunda infância, como você poderá ver na **Figura 27.8.c**, e não ocorre o fechamento das cartilagens de

conjugação. Os ossos longos dos membros superiores e inferiores continuam crescendo sem serem acompanhados pelo crescimento dos ossos da cintura escapular e da bacia, dando ao indivíduo uma aparência peculiar. Se, ao contrário, houver um aumento precoce dos hormônios gonadais, o ritmo de crescimento dos ossos longos será acelerado, assim como a sua maturação, comprometendo a estatura final.

O calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{-Vit.D}$) é essencial para a mineralização do esqueleto, por estimular a absorção de cálcio e fosfato no intestino. Além disso, sua presença é necessária para que a osteogênese endocondral nos ossos longos ocorra corretamente e, assim, haja a gradativa substituição do molde cartilaginoso por tecido ósseo.

A deficiência de qualquer um desses hormônios, ou a resistência a eles, produz um padrão de crescimento anormal, com ossos de densidade diminuída e imaturidade do esqueleto.

A resistência a um hormônio é caracterizada pela ausência de seus efeitos, embora ele esteja na circulação, por vezes mesmo em quantidade maior que a normal. Uma das causas desta resistência é ausência ou anormalidade do receptor específico do hormônio.



ATIVIDADE

2. Como a insulina, os hormônios tireóideos, o calcitriol, a testosterona e o estradiol influenciam o crescimento somático? Indique quais dos efeitos desses hormônios são importantes para um crescimento normal.

RESPOSTA COMENTADA

Insulina:

- *síntese protéica (transporte de aminoácidos pela membrana plasmática, disponibilização de substratos, aumento da tradução etc.) que pode, eventualmente, aumentar mitogênese;*
- *produção de IGF-I (juntamente com GH) no fígado, na cartilagem, no osso, e, possivelmente, em outros tecidos.*

Hormônios tireóideos {T3}:

- *necessário para a síntese de GH;*

- estimula osteogênese;
- aumenta o efeito do GH na produção de IGF-I.

Calcitriol {1,25 (OH)² colecalciferol}:

- essencial para a osteogênese.

Testosterona:

- aumento da secreção de GH;
- estímulo de síntese protéica, principalmente perceptível em músculos;
- estímulo da condrogênese;
- estímulo da osteogênese.

Estradiol:

- aumento da secreção de GH;
- estímulo de síntese protéica, menor que a testosterona;
- estímulo da condrogênese, menor que a testosterona;
- estímulo da osteogênese, maior que a testosterona.

OSTEOGÊNESE

Já que estamos falando de osso, vamos lembrar como se forma o tecido ósseo. Como todo tecido conjuntivo, o tecido ósseo é originado de mesênquima. Em condições de boa oxigenação, as células mesenquimais indiferenciadas são capazes de se diferenciarem em células osteoprogenitoras que darão origem aos osteoblastos, células ósseas responsáveis pela secreção da matriz óssea. Inicialmente, essa matriz óssea orgânica é constituída principalmente de material colágeno e de proteoglicanos. Posteriormente, fosfato de cálcio é depositado sobre essa matriz orgânica e se cristaliza sob a forma de hidroxiapatita, tornando o tecido ósseo bastante rígido. Nestas condições, os osteoblastos aprisionados na matriz diminuem sua atividade secretora, estabelecem contatos entre si, por prolongamentos citoplasmáticos que permitem a difusão de nutrientes pelas células, e passam a ser denominados osteócitos. Como você já viu anteriormente (Aula 24), na superfície óssea também se encontra outro tipo celular, os osteoclastos, células grandes e multinucleadas responsáveis pela reabsorção da matriz óssea.

Na realidade, o processo de osteogênese envolve, ao mesmo tempo, uma atividade de síntese e outra de degradação da matriz óssea. O balanço entre estas duas atividades estabelece a forma do osso e a sua dinâmica funcional.

Embora o processo de osteogênese (formação do tecido ósseo) seja válido em todos os casos, existem diferenças na formação dos vários tipos de ossos que formam nosso esqueleto. Alguns ossos são formados diretamente a partir de uma membrana conjuntiva, exatamente como descrito acima, processo denominado de ossificação intramembranosa. É o caso, por exemplo, dos ossos chatos do crânio. Já os ossos longos, que correspondem à maior parte dos ossos dos membros, são formados em duas etapas: a primeira, em que as células mesenquimais progenitoras, em condições de baixa oxigenação, se diferenciam em células condrogênicas que darão origem a uma peça de cartilagem com formato semelhante ao do osso. Posteriormente, esta cartilagem é mineralizada, levando à morte dos condrócitos, e é invadida por vasos sanguíneos provenientes da medula óssea. Associadas aos vasos sanguíneos, novas células progenitoras chegam a este microambiente e se diferenciam em osteoblastos. Estes, utilizando como molde a cartilagem morta, secretam matriz óssea, que em seguida é calcificada. Paralelamente, os osteoclastos também se diferenciam, de forma que o trabalho conjunto entre a síntese e a degradação da matriz óssea leva à formação e à modelagem do osso. Esse processo de substituição de uma peça de cartilagem por osso é denominado de ossificação endocondral.

Vale ainda ressaltar que esta substituição de cartilagem por osso é lenta, começando na vida intra-uterina e progredindo até o final do crescimento. Isto se deve ao fato de que, na região-limite entre a epífise e a diáfise do osso longo, é mantido um disco de cartilagem hialina, a cartilagem epifisária ou de conjugação, responsável pelo crescimento dos ossos longos. Os condrócitos desta cartilagem de conjugação proliferam e, depois, morrem sendo substituídos por tecido ósseo. Este processo ocorre gradativamente e é mantido durante toda a fase de crescimento do indivíduo, até que toda a cartilagem epifisária é finalmente substituída por osso e o crescimento do osso longo cessa. Reveja mais detalhes na Aula 16, Sistema locomotor – O esqueleto humano, Corpo Humano I.

Recobrando a superfície externa e a cavidade interna do osso, são mantidas membranas de tecido conjuntivo denominadas, respectivamente, periósteo e endósteo, que são importantes locais de formação das células osteoprogenitoras.

Lembrando: o osso só pode crescer por aposição de novas camadas de tecido ósseo, mas a cartilagem pode, também, ter um crescimento intersticial, de dentro para fora. Isso, porque sua matriz cartilaginosa normalmente não é calcificada. No osso, isso não é possível devido à rigidez de sua matriz. Veja, então, como a persistência da cartilagem epifisária é fundamental para o crescimento em comprimento dos ossos longos!

CURVAS DE CRESCIMENTO

A vida intra-uterina é a fase na qual ocorre o crescimento mais rápido.

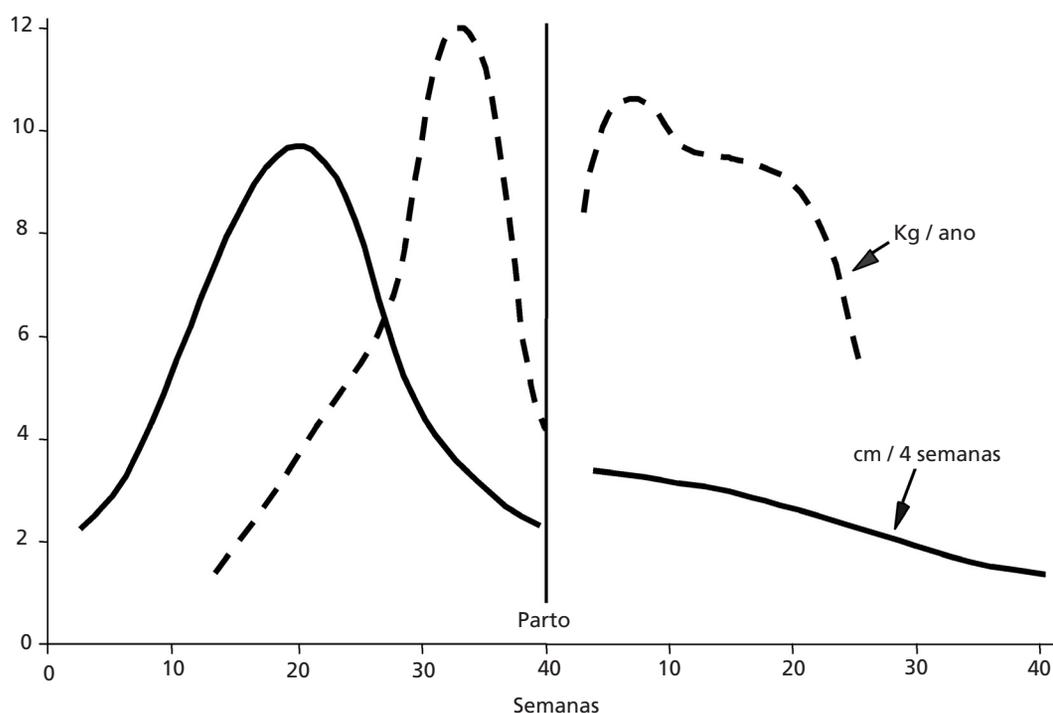


Figura 27.5: Velocidade de crescimento (linha contínua) e de ganho de peso (linha interrompida) durante a vida intra-uterina e após o parto.

A maior velocidade de crescimento (em cm/mês) se dá em torno da vigésima semana de gestação, como você pode ver na **Figura 27.5**. A partir daí, há uma diminuição gradativa do ritmo de crescimento que se acentua ao final da gestação. É também na segunda metade da gestação que começa a formação do tecido adiposo, o que pode ser acompanhada pelo rápido ganho de peso que ocorre em torno da trigésima semana. Note que a diminuição do ritmo de crescimento ou do ganho de peso não quer dizer que o crescimento ou o ganho de peso cessaram, e sim que ambos estão ocorrendo mais devagar. É como se a restrição imposta ao feto pelo tamanho do útero e/ou tamanho da placenta limitasse seu aumento de tamanho. Essa hipótese parece ser confirmada pela recuperação da velocidade de crescimento e de ganho de peso que ocorrem nos primeiros meses após o parto (**Figura 27.5**). A tendência de ambas é diminuir gradativamente ao longo da primeira e da segunda infância, como esquematizado na **Figura 27.6**.

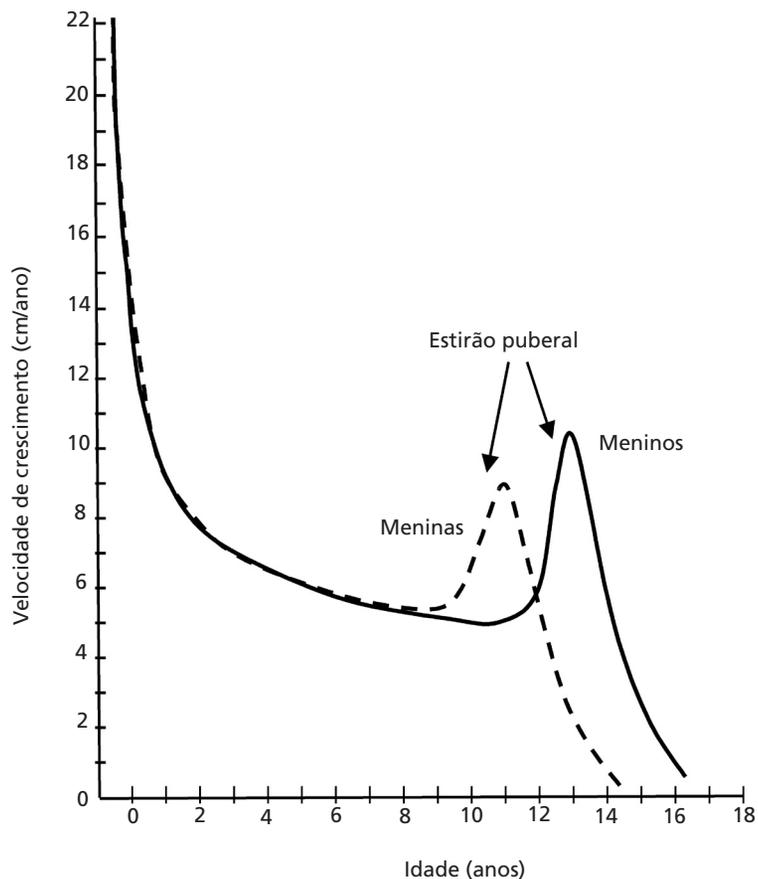


Figura 27.6: Velocidade de crescimento (cm/ano) desde os primeiros meses de vida até ser atingida a estatura final.

Observe na **Figura 27.6** que, ao atingirem a puberdade, tanto meninas quanto meninos aumentam bastante a velocidade de crescimento. Este aumento, chamado de estirão puberal, é desencadeado pelo aumento da secreção de GH (e, em consequência, de IGF-I). O aumento de GH ocorre ao mesmo tempo em que aumentam a secreção de GnRH, LH, FSH e dos hormônios gonadais. Esse aumento parece refletir o efeito estimulante dos hormônios gonadais (estradiol e testosterona) sobre a secreção de GHRH e GH.

Lembre-se da época em que você tinha entre 9 e 15 anos. Até essa época, meninos e meninas não diferem muito de altura; há os mais altos e os mais baixos, tanto entre elas quanto entre eles. Por volta dos 9-10 anos, as meninas começam a crescer mais rapidamente que os meninos e, em geral, ficam mais altas que os colegas, ao mesmo tempo que começam a aparecer as características sexuais secundárias: pêlos axilares e pubianos, mamas, alargamento dos quadris, distribuição de gordura etc. Os meninos, por sua vez, continuam crescendo devagar por mais dois anos, aproximadamente, quando também entram na puberdade. São eles que, nesse momento, têm um aumento acentuado da velocidade de crescimento e começam a apresentar as características sexuais masculinas: pêlos axilares e pubianos, aumento de testículos e pênis, alargamento dos ombros, aumento da massa muscular, pêlos faciais e corporais (o que depende de fatores genéticos), modificação do timbre de voz etc. O estirão puberal dos meninos é maior que o das meninas, como você pode ver na **Figura 27.6**. Essa diferença entre os dois sexos é devida ao efeito proliferador da testosterona sobre a cartilagem epifisária, que é maior do que o produzido pelo estradiol. Tanto a testosterona quanto o estradiol estimulam a osteogênese da cartilagem epifisária, o que leva, finalmente, à soldadura da epífise dos ossos longos com sua diáfise. Assim, acaba o crescimento longitudinal: a estatura definitiva foi atingida!

Normalmente, o crescimento de um indivíduo tem um padrão que é definido por fatores genéticos, hormonais e ambientais (alimentação, saúde etc.) e pode ser acompanhado, graficamente, plotando a estatura da criança em função da idade. É a curva de crescimento (**Figura 27.7**).

A partir dos estudos desenvolvidos por J.M. Tanner, nas décadas de 1950-1960, passaram a ser usados gráficos de crescimento pâncreo-estatural, nos quais estão representados valores médios e percentis da estatura de indivíduos normais, desde o nascimento até os 19-20 anos, quando já foi atingida a estatura definitiva. Esses dados definem valores entre os quais se espera encontrar determinada proporção de crianças normais para cada idade. Você encontrará mais em <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2600.html> (acessado em julho de 2006).

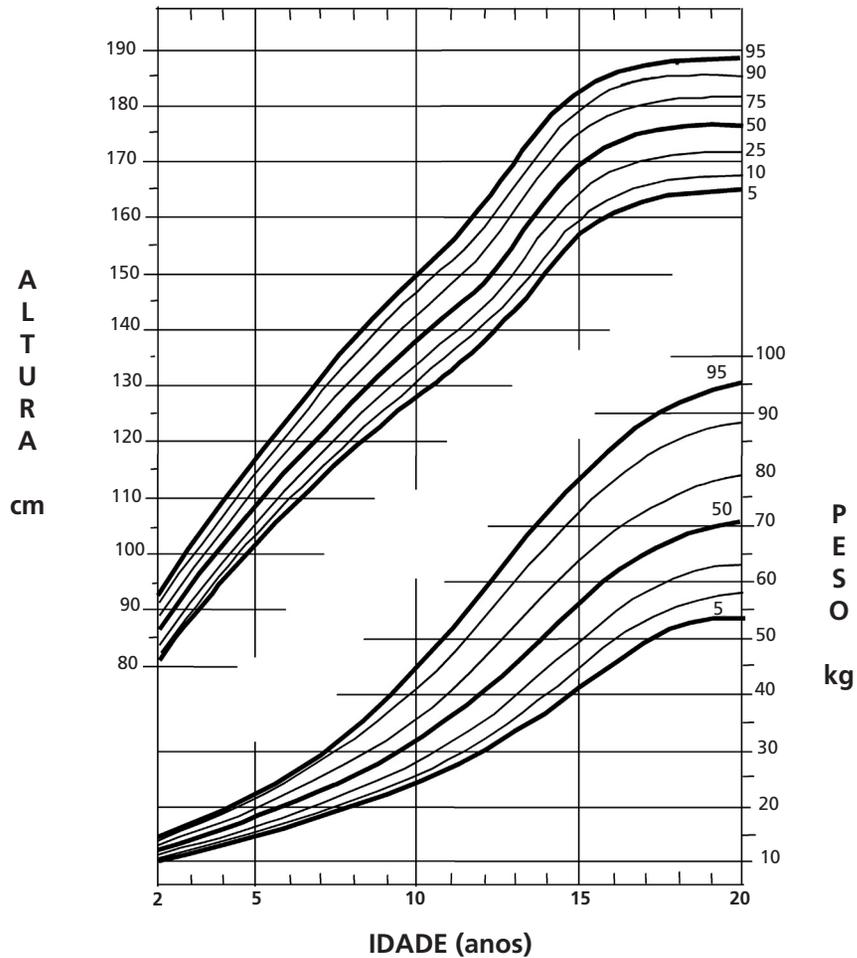


Figura 27.7: Gráficos de desenvolvimento pômbero-estatural (2 a 20 anos). As curvas indicam os percentis de uma população normal, cuja estatura (ou peso), para cada idade, é menor do que o valor indicado.

As curvas de crescimento (e de acréscimo de peso), mostradas, na **Figura 27.7**, delimitam a área na qual devemos encontrar as curvas de crescimento (e de acréscimo de peso) de uma população de crianças normais. Se anotarmos nesse gráfico as alturas de uma criança desde os 2 anos até os 20, teremos a curva de crescimento dessa criança, especificamente. A maior parte das curvas de crescimento de crianças normais se concentra em torno da curva média (percentil 50), e poucas vão ser encontradas nos extremos: 5% acima da curva que indica o percentil 95 e 5% abaixo do percentil 5. Como você pode verificar na **Figura 27.7**, as curvas de crescimento que acompanham a curva do percentil 95, ou estão acima dela, resultarão em estatura final alta, enquanto as que acompanham o percentil 5, ou estão abaixo dela, resultarão em estatura final baixa.

Doenças graves, deficiências hormonais ou alimentares e algumas outras situações adversas podem repercutir negativamente sobre o crescimento estatural, como você pode ver nas curvas da Figura 27.8.

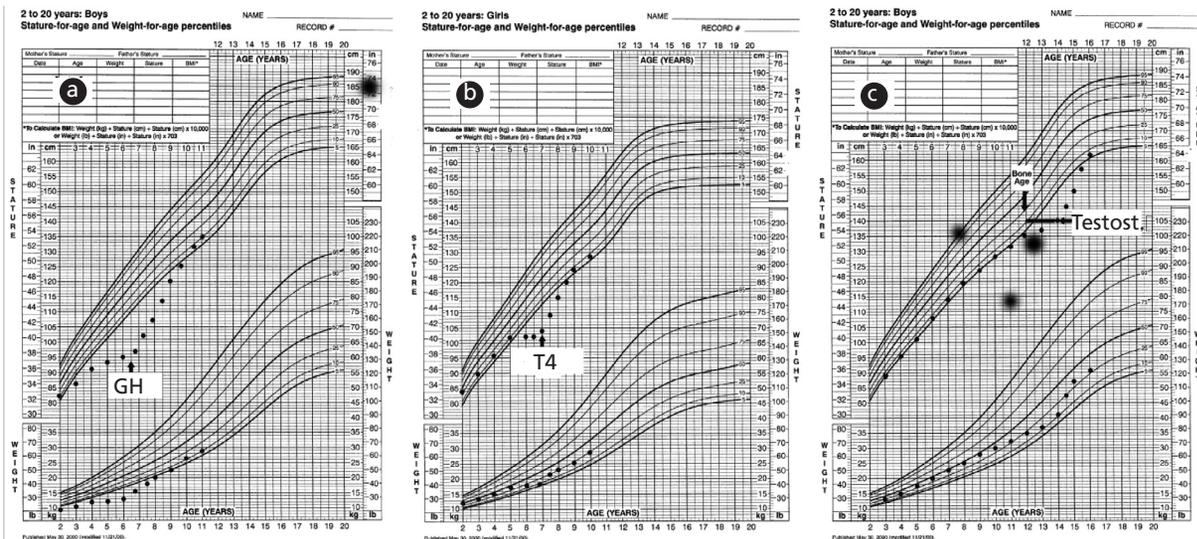


Figura 27.8: Curvas de crescimento de menino com deficiência de GH (a), menina com deficiência de hormônio tireóideo (b) e menino com atraso de puberdade (c). (Kessler, Baker, Silverman <http://www.meadjohnson.com/professional/newsletters/v4n2pp/v4N2b2.htm>)

Você pode ver alguns exemplos de deficiências hormonais nas curvas da Figura 27.8. Note que, após o início do tratamento (indicado pelas setas), o crescimento torna-se mais rápido e tende a voltar ao mesmo canal de crescimento de antes de a deficiência se instalar. Aproveite e compare, nessa mesma figura, a estatura final de meninos e meninas. Como você já viu anteriormente, o estirão puberal mais intenso nos meninos é um dos motivos da maior estatura final dos meninos (veja a Figura 27.6). Além disto, o fato de a puberdade ocorrer cerca de 2 anos mais tarde nos meninos que nas meninas permite que os meninos ainda cresçam por mais algum tempo, antes que a soldadura da cartilagem epifisária condicione a parada do crescimento.

Espero que você ainda se lembre do que estudou na Aula 20: o calcitriol é importante para que haja absorção eficiente de cálcio pelo intestino, e sua síntese é estimulada pelo hormônio das paratireóides, o PTH.

E o componente genético do crescimento?

Será que Juca, que sempre foi sadio e bem-alimentado, não está crescendo tanto quanto Joaquim, igualmente sadio e bem-alimentado, porque os pais (tios, avós) de Juca têm estatura bem menor que os pais e parentes de Joaquim? Com certeza, se não houver outros fatores em jogo.

O que se deve esperar é que os filhos sejam um pouco mais altos que os pais e as filhas tenham uma estatura próxima da média da estatura dos pais. Obviamente, isto de modo bastante aproximado!



ATIVIDADE

3. Você se lembra de Paulinho, aquele menino diabético que lhe foi apresentado na Aula 26? A primeira coisa que sua mãe notou foi que Paulinho não estava mais crescendo como os colegas da mesma idade, apesar de estar comendo “muito bem”. Por que isso aconteceu? E como você acha que devem estar seus níveis sanguíneos de GH?

RESPOSTA COMENTADA

Você se lembrou de que a insulina (ou melhor dito, seu efeito nos tecidos) é necessária para que haja produção de IGF-I, mesmo em presença de GH? Muito bem! Espero que também tenha se lembrado de que grande parte do crescimento estatural depende do crescimento dos ossos longos, a partir da proliferação dos condrócitos da placa epifisária que é estimulada pelo IGF-I. Incidentalmente, lembre-se de que, com a falta de insulina, a síntese protéica e o aproveitamento dos nutrientes também estão prejudicados.

Quanto aos níveis sanguíneos de GH, deve-se esperar que estejam mais altos que em uma criança normal, pois o IGF-I circulante – produzido principalmente no fígado – faz uma retroalimentação negativa sobre a secreção de GH pelas células somatotróficas da adeno-hipófise. Como Paulinho está com a produção de IGF-I prejudicada, o efeito inibidor da secreção de GH estará diminuído e os pulsos de GH atingirão valores maiores do que em uma criança normal.

ATIVIDADE FINAL

Mariazinha nasceu com tamanho e peso normais, mas, segundo a mãe, nunca cresceu como as outras crianças, embora tenha um comportamento perfeitamente normal para uma criança da sua idade, inclusive na escola. Atualmente, com 8 anos de idade, tem a altura aproximada e o aspecto geral de uma criança normal de 3 anos. Ela já foi tratada com hormônio do crescimento durante 6 meses, mas pouco adiantou. Ela continuou a crescer pouco e muito devagar.

Mariazinha não tem, nem teve, doença grave; tem boa alimentação, bem balanceada; seus pais têm altura normal, assim como seu irmão; os níveis de hormônios tireóideos, gonadotrofinas, insulina e GH são compatíveis com os de crianças normais da sua idade. Levando todas essas informações em consideração, como você explicaria o nanismo de Mariazinha?

RESPOSTA COMENTADA

Vejamos: No início desta aula, você viu que o crescimento adequado depende de:

- *nutrição adequada, que Mariazinha tem;*
- *saúde; Mariazinha não teve nenhuma doença grave que pudesse afetar o crescimento;*
- *fatores genéticos; é pouco provável, já que os pais e irmão de Mariazinha têm estatura normal, e ela não parece ter qualquer anomalia na formação dos ossos;*

Dos fatores listados no início da aula, restaram apenas os hormônios. Se o nanismo de Mariazinha tem, efetivamente, causa hormonal, não deve ser por deficiência de GH, hormônios tireóideos ou insulina, cuja concentração plasmática foi considerada normal. Como o quadro vem desde a infância – antes da puberdade – também não se pode atribuí-lo à falta de hormônios gonadais. Mas, lembre-se de que o fato de um hormônio estar presente no sangue, mesmo que em concentração considerada normal, não significa que ele produzirá efeitos no organismo.

Foi bastante enfatizado, nas Aulas 19 e seguintes, que um hormônio (como outros sinalizadores intercelulares) precisa ser reconhecido pelas células: é o papel dos receptores hormonais específicos. A ligação entre o hormônio e seu receptor inicia uma seqüência de reações intracelulares, das quais resultará

Existem nanismos que são causados por defeitos genéticos que impedem o crescimento normal dos ossos longos. Um deles é o nanismo acondroplásico; pessoas com cabeça e tronco de tamanho normal, mas com membros superiores e inferiores curtos. Você pode ter visto um anão acondroplásico atuando como palhaço em um circo.

um efeito que, por sua vez, pode desencadear outros processos intra e/ou extracelulares. São os efeitos hormonais que percebemos.

É pouco provável que Mariazinha tenha algum problema com a sinalização da insulina, já que não tem qualquer evidência de distúrbios do metabolismo de glicose e outros nutrientes. A falta de efeito dos hormônios tireóideos tem conseqüências bastante marcantes sobre o desenvolvimento intelectual, maturação do esqueleto e termogênese, que não estão presentes em Mariazinha.

E o hormônio de crescimento? Se faltasse o receptor deste hormônio, ou se ele fosse defeituoso? Uma das conseqüências seria a falta ou diminuição da produção do IGF-I, que funciona como o efetor do GH sobre o crescimento ósseo, ou seja, sobre o crescimento estatural. Os efeitos da falta do IGF-I no metabolismo protéico, lipídico e glicídico não seriam especialmente notados, pois são similares aos da insulina, cujos efeitos estão se expressando normalmente. Mas a falta da maturação de pré-condrócitos para condrócitos (efeito do GH) e da proliferação destes sob efeito do IGF-I (cuja síntese é estimulada pelo GH), assim como a falta de estímulo aos osteoblastos, seriam bastante perceptíveis, levando ao nanismo por falta de desenvolvimento do esqueleto. Veja que efeitos bastante similares seriam produzidos se o defeito fosse na síntese de IGF-1 ou do seu receptor.

Agora você está se dizendo “mas, estes são defeitos genéticos!”. Tem toda razão. São defeitos genéticos com repercussões hormonais.

Nem sempre, aliás, quase nunca, podemos isolar as causas de um problema em caixinhas estanques. Isto vale para o sistema endócrino, assim como para outros.

RESUMO

Vamos utilizar o esquema da **Figura 27.9** para rever, de forma bastante resumida, como os hormônios influenciam o crescimento do organismo. Entretanto, não esqueça que os hormônios citados também têm outros efeitos, não diretamente relacionados ao crescimento e, ainda, que a secreção desses hormônios é dependente de outros hormônios, os quais – indiretamente – também o influenciarão. Como exemplos, lembre-se do GHRH, hormônio liberador do hormônio do crescimento, sem o qual não haverá secreção adequada de GH; do TSH (cuja secreção, por sua vez, depende do TRH), indispensável para a produção eficiente dos hormônios tireóideos; e do GnRH que estimula a secreção das gonadotrofinas, sem as quais não há secreção dos esteróides sexuais.

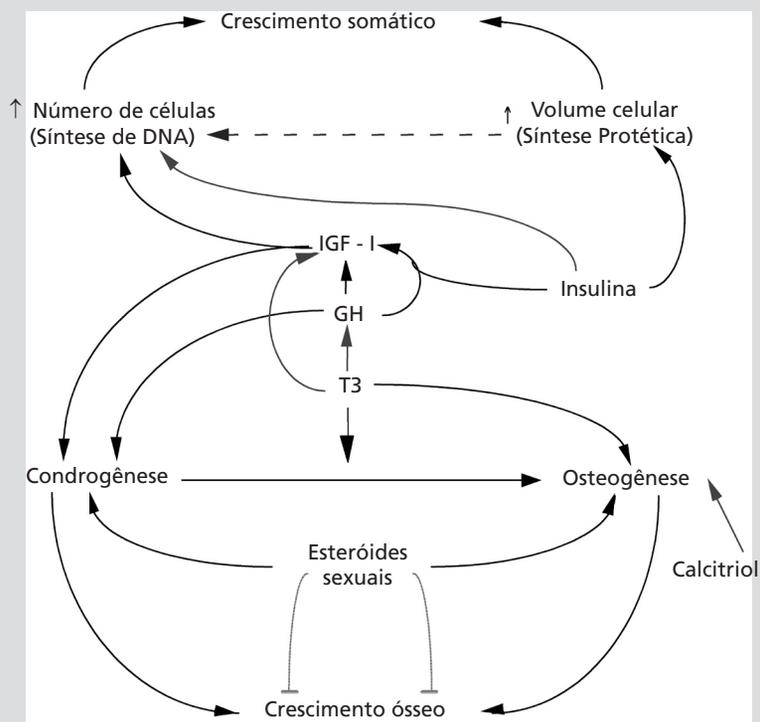


Figura 27.9: Influência de vários hormônios sobre o crescimento somático e ósseo.

O crescimento somático se dá tanto por hiperplasia (aumento do número de células, que depende de síntese de DNA), quanto por hipertrofia (aumento do volume celular, basicamente dependente de aumento de síntese protéica). No esquema da **Figura 27.9**, você pode ver que a insulina e o IGF-I influenciam o crescimento como um todo (incluindo vísceras e músculos). O efeito do IGF-I é primariamente (mas não somente) mitogênico, estimulando a multiplicação celular, enquanto o da insulina é necessário para a síntese protéica em muitas células. Vale a pena lembrar que o aumento da síntese de determinadas proteínas é necessário para que haja a síntese de DNA e a conseqüente divisão celular, o que é indicado pela linha interrompida, ligando volume celular e número de células, no esquema da **Figura 27.9**.

A produção de IGF-I, por sua vez, é dependente de GH e de insulina, sem esquecer que alimentação adequada e saúde também são essenciais, e que a triiodotironina (T3) aumenta a produção de IGF-I sob estímulo de GH no fígado e em cartilagem/osso, pelo menos.

O crescimento ósseo é um dos efeitos mais evidentes do IGF-I, em especial nos ossos longos. O crescimento desta parte do esqueleto é o principal responsável pelo aumento da estatura e da envergadura. Sob efeito do GH, os precondrócitos, que produzem IGF-I, mas não têm receptores para o mesmo, se transformam em condrócitos que expressam o receptor e são, portanto, capazes de responder ao efeito proliferativo

do IGF-I que eles mesmos produzem, ou seja, há aumento da condrogênese e espessamento da cartilagem epifisária. É um efeito autócrino/parácrino.

Como já dito anteriormente, a produção de IGF-I pelos condrócitos estimulados pelo GH é mais eficiente em presença de T3 e, também, estimulada pelos hormônios sexuais, principalmente pela testosterona. A osteogênese, isto é, a substituição dos moldes cartilagosos por tecido ósseo – que pode ser muito bem acompanhado na cartilagem epifisária – é dependente de T3 e dos esteróides sexuais, principalmente do estradiol. Ao mesmo tempo que os esteróides sexuais estimulam o aumento das cartilagens epifisárias, também estimulam a transformação desse tecido cartilaginoso em tecido ósseo (osteogênese). Lembre-se, também, de que – embora não mostrado no esquema – os esteróides sexuais estimulam a produção de GH (um dos elementos que condicionam o estirão puberal) e estimulam a síntese protéica em músculos (mais efeito de testosterona que de estradiol).

A transformação do tecido cartilaginoso em tecido ósseo, assim como a mineralização correta do osso, dependem da disponibilidade de cálcio e fosfato. O fosfato não é um fator limitante, já que qualquer alimento que você ingere contém fosfato sob alguma forma; aliás, restringir a quantidade de fósforo que é ingerida diariamente é muito difícil, exige uma dieta especial bastante restritiva. Ao contrário do fosfato, a disponibilidade de cálcio iônico pode ser limitante, e sua concentração no meio extracelular vai depender, em grande parte, da forma hormonal da vitamina D, do calcitriol. Tanto isso é válido, que a falta de efeito do calcitriol (por deficiência do mesmo ou por falta do seu receptor) diminui muito o crescimento estatural, principalmente por defeito da osteogênese.

Em conclusão, praticamente todos os hormônios contribuem, de um ou outro modo, para que haja o crescimento somático normal e o potencial genético do indivíduo seja atingido. Mas não se esqueça da importância de outros fatores, como saúde e nutrição cuja importância para um crescimento normal é, pelo menos, tão importante quanto a dos hormônios.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Nesta aula, você estudou os hormônios envolvidos no crescimento somático de um indivíduo. Nas três aulas subseqüentes serão abordados temas relativos ao sistema reprodutor, a gravidez e a lactação. Na próxima aula, especificamente, você terá oportunidade de conhecer a anatomia, a histologia e a fisiologia do sistema reprodutor masculino, conhecendo o mecanismo da ereção peniana, a organização testicular, a formação dos espermatozoides e a produção do sêmen.

Como o organismo masculino se organiza para perpetuar a espécie

AULA

28

Meta da aula

Definir a organização do sistema reprodutor masculino, com ênfase na função reprodutora.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- caracterizar a composição e as principais características do sêmen;
- descrever a organização macroscópica e microscópica dos testículos;
- caracterizar macro e microscopicamente as vias espermáticas e as glândulas responsáveis pela produção do sêmen;
- definir como se dá o mecanismo de ereção peniana.

Pré-requisitos

Para você entender melhor esta aula, é bom lembrar a Aula 1 da disciplina Corpo Humano I sobre desenvolvimento embrionário, na qual você aprendeu o processo da espermatogênese, e a Aula 7 de Corpo Humano II, na qual poderá rever algumas estruturas geniturinárias.

INTRODUÇÃO

O locutor irradia: “Foi dada a partida, os espermatozóides deixam a gride de largada! Espermatozóide X, que largou na dianteira, continua liderando a corrida. Espermatozóide Y está em segundo lugar, mas não desiste e persegue seu contendor. Espermatozóide Cauda-Curta cai para quarto... agora cai para quinto... aproximam-se do término... cruzam a faixa final... Espermatozóide Cabeça-Chata em último lugar.” É realmente uma corrida de espermatozóides o que acontece na via genital masculina... Após um estímulo da inervação simpática, os espermatozóides que estavam estocados no epidídimo saem em direção ao óvulo feminino para que ocorra a fecundação. “- Ou não?!”, como já dizia Caetano Veloso. Mas onde nascem os espermatozóides? Como são as paredes da via genital por onde ele passa? É sobre isso que você aprenderá agora.

Esta corrida do espermatozóide por dentro de verdadeiros labirintos é a essência básica da função deste sistema que, como o próprio título sugere, está intimamente relacionado com a reprodução. Essa cena de corrida foi representada, por uma alegoria, no filme tudo que você sempre quis saber a respeito de sexo e teve medo de perguntar, de Woody Allen (1935-), ator e produtor americano, em 1972. Na cena, Allen e outros atores, vestidos de espermatozóides, saltam de um avião, representando uma ejaculação.

Entretanto, os órgãos genitais possuem várias outras funções no organismo, além de ser a base biológica do estudo da sexualidade humana.

A testosterona, o principal hormônio sexual masculino, além de estar envolvida com a reprodução, age no desenvolvimento físico do corpo (ossos, crescimento, massa muscular, tecido adiposo, pêlos, voz), na produção de hemácias e no comportamento psíquico (libido ou desejo).

Assim, é importante entender as funções deste importante sistema ao organismo como um todo. Contudo, grande parte da nossa abordagem será concentrada na reprodução, e, como já ficou claro, a partir dos estudos evolutivos de Darwin, a perpetuação de qualquer característica biológica (fenótipo) de seres vivos, incluindo o homem, dependerá do seu poder de procriar.

Nesta aula, estudaremos o sistema reprodutor masculino, a partir de dois componentes básicos, apenas para efeito de facilitar o estudo: as gônadas (**TESTÍCULOS**) e as vias espermáticas (conduzem o **SÊMEN**).

TESTÍCULO

O termo deriva do latim e significa *testis* = testemunha. Na Antiguidade, era costume os homens colocarem suas mãos sobre a genitália quando prestavam juramento no tribunal.

SÊMEN

A palavra deriva do latim *semen* e significa semente, algo que é plantado para germinar. O termo *seminário* (do latim = *seminarium*) está associado à idéia de semente, ou seja, de semear a palavra e as idéias entre as pessoas para que sejam germinadas. Em grego, o termo *sperma* tem o mesmo significado (semente).

Mas, afinal de contas, o que é o sêmen de que tanto falam?

O sêmen (vulgarmente chamado de “esperma”) é um líquido viscoso, eliminado pela uretra, durante a ejaculação. Cada vez que um homem ejacula, elimina cerca de 2,0 a 6,0 mL de sêmen, contendo cerca de 20 a 50 milhões de espermatozóides por mililitro. Contudo, os espermatozóides, dispersos no sêmen, correspondem a apenas 2 a 5% do seu volume. Assim, esse líquido é composto principalmente por secreções de variadas glândulas, que apresentaremos a você no decorrer da aula.

Cerca de 60% do volume do sêmen é produzido pelas glândulas seminais e pela próstata. Uma pequena quantidade de secreções origina-se das glândulas bulbouretrais e de outras glândulas microscópicas. Em sua composição, o sêmen contém uma série de substâncias orgânicas (carboidratos, lipídios, hormônios esteróides, enzimas, prostaglandinas e aminoácidos, aminas) e inorgânicas (água e íons), e suas funções básicas são: propiciar nutrição, energia, alcalinidade e um meio líquido para o deslocamento dos espermatozóides, durante a sua longa jornada em vida livre.

As aminas básicas, como a putrescina, a espermina, a espermidina e a cadaverina, são responsáveis pelo odor do sêmen, além de neutralizar o pH vaginal e proteger o DNA do espermatozóide contra a desnaturação.

Como se sabe, a vagina é um ambiente que possui pH ácido, graças à produção de ácido lático pela flora bacteriana local. Esta acidez vaginal é um dos meios de proteção para a mulher. Entretanto, esta acidez é mortal para os espermatozóides que precisam permanecer vivos, por algumas horas, no fundo da vagina. Assim, é necessário que o pH alcalino do sêmen possa neutralizar a acidez vaginal, durante a sua curta temporada neste local.



A manutenção de um pH ácido na vagina pode ser um meio de evitar a gravidez, uma vez que os espermatozóides ali depositados morrem em pouco tempo. Este processo é usado na composição de cremes e geléias espermicidas que as mulheres usam, associado a outros métodos anticoncepcionais.

Mas quais as principais características do sêmen humano normal? Esta resposta poderá ser dada a partir de um exame laboratorial. A análise do sêmen (espermograma) serve para avaliar a fertilidade do homem. Os homens que apresentam menos de 20 milhões de espermatozóides por mL de sêmen, por exemplo, são considerados estéreis (oligospermia: oligo = pouco). Além da quantidade, a motilidade e a morfologia dos espermatozóides também são analisadas.

No **Quadro 28.1**, você poderá observar as principais características do sêmen analisadas a partir de um espermograma.

Quadro 28.1: Principais características do sêmen humano normal

Características	Valores normais
Volume do ejaculado	2,0 a 6,0 mL
pH	7,2 a 7,8 (alcalino)
Concentração de espermatozóides	≥ 20 milhões/mL
Quantidade de espermatozóides	≥ 40 milhões
Motilidade	≥ 50% dos espermatozóides com mobilidade, ou ≥ 25% com mobilidade em um período de 60min após a coleta.
Morfologia	≥ 30% dos espermatozóides apresentando morfologia normal.
Vitalidade	≥ 75% de espermatozóides vivos.



ATIVIDADE

1. Como você estudou neste tópico, ao ser liberado o sêmen apresenta uma concentração de espermatozóides acima de 20 milhões por mL em um volume de 2,0 a 6,0 mL, cada vez que um homem adulto ejacula. Se fizermos as contas, estamos falando de um valor em torno de 20 a 120 milhões de espermatozóides. Além disso, os gametas devem mostrar um grau mínimo de mobilidade, e o sêmen deve ter pH na faixa alcalina. Por que é necessária uma quantidade tão grande de espermatozóides, uma vez que bastaria que um deles chegasse ao óvulo para a fecundação? Por que a mobilidade do espermatozóide é uma característica tão importante na avaliação do sêmen? E qual a importância do pH alcalino?

RESPOSTA COMENTADA

Como você já deve ter percebido, os espermatozoides são células de vida livre que enfrentam um longo percurso até ser depositado no sistema reprodutor feminino. Além do mais, enfrentam o pH ácido da vagina, o qual que é mortal. Assim, grande parte desses gametas morre ao final de poucas horas. Se os homens não liberassem esta quantidade extraordinária, seria pouco provável que a fecundação ocorresse. Veja, a partir do **Quadro 28.1**, que abaixo de 20 milhões/mL e de 40 milhões no total, já teríamos uma proporção abaixo dos valores normais. O pH alcalino é importante, como você já viu, para manter os espermatozoides vivos durante algum tempo no meio vaginal, que é ácido.

A fantástica fábrica de espermatozoides

Os espermatozoides são produzidos nos testículos. Além da produção destes gametas (espermatogênese), os testículos são, ainda, responsáveis pela secreção de hormônios masculinos: os androgênios. Estes são hormônios de natureza esteróide e, assim, produzidos a partir do colesterol, como você já conhece da Aula 19.

Observe as **Figuras 28.1 e 28.2**, nas quais apresentamos uma visão geral do sistema reprodutor masculino.

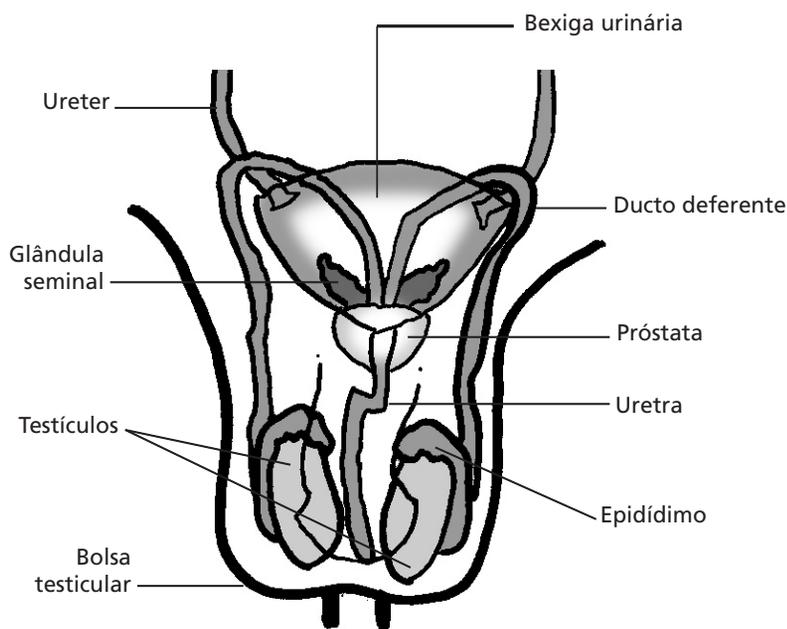


Figura 28.1: Vista anterior dos testículos e das vias espermáticas.

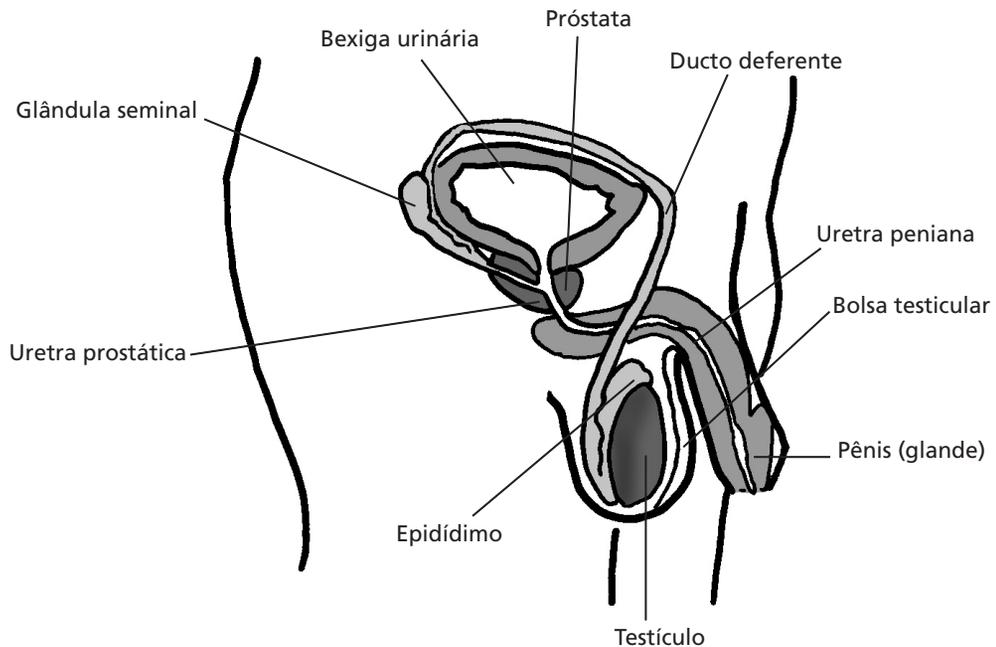


Figura 28.2: Visão lateral direita do testículo e das vias espermáticas.

Os testículos são duas estruturas situadas no interior de duas bolsas chamadas bolsas testiculares ou **ESCROTO**. Embora possa haver uma pequena diferença de dimensões entre os dois testículos, eles medem, nos indivíduos adultos, de 3 a 5cm de comprimento e pesam, em média, de 10 a 15g.

ESCROTO

Do latim *scrotum*, que, significa “bolsa” e era relacionada a uma bolsa que os guerreiros usavam para carregar as flechas, durante as guerras ou as caçadas.

A inflamação do testículo (provocada, mais comumente, pela ação do vírus da cachumba ou por traumatismos diretos) é denominada “orquite” (do grego *orchis* = testículo). Na mitologia grega, Orchis era filho de uma ninfa e de um sátiro e, durante um banquete em homenagem a Dioniso (Baco, na mitologia romana), deus do vinho, do teatro e das festas, teria cometido o sacrilégio de tentar violentar uma sacerdotisa. Como castigo, Orchis foi morto brutalmente e transformado em uma bela planta ornamental (orquídea).

Examinando as bolsas testiculares, vemos que as suas paredes são formadas por várias camadas, sendo a pele a mais externa. Como você verá mais adiante, os testículos se originam na cavidade abdominal, e durante o desenvolvimento do feto, migram para a bolsa testicular atravessando a parede do abdome. Assim, cada camada da parede do abdome prolonga-se para baixo, constituindo uma camada correspondente na bolsa testicular.

Uma das camadas que merecem uma especial atenção é o músculo cremaster, que se origina da musculatura da parede abdominal. Mas qual a sua importância? Este músculo é especialmente importante na manutenção da temperatura da bolsa testicular. Quando o ambiente está muito frio, o músculo cremaster contrai e puxa o testículo para cima, aproximando-o da parede abdominal, e quando a temperatura do ambiente aumenta, ocorre um relaxamento deste músculo, fazendo com que o testículo volte a ocupar a bolsa.

Trata-se de um ato reflexo e é conhecido como reflexo cremastérico. Sua função é manter a temperatura da bolsa testicular cerca de 1°C abaixo da temperatura da cavidade abdominal. Essa temperatura ligeiramente mais baixa é essencial para a produção de espermatozoides, como veremos mais adiante.

Como é o testículo por dentro?

Acompanhe as Figuras 28.3 e 28.4, nas quais se pode ver a morfologia externa e interna do testículo.

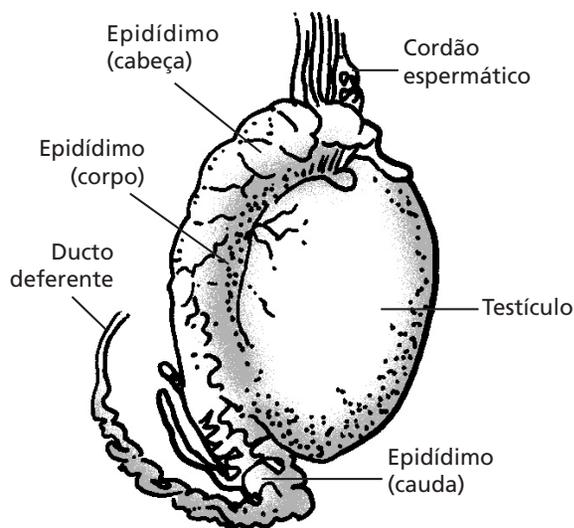


Figura 28.3: Visão lateral do testículo com o epidídimo e o ducto deferente. Observe, ainda, a presença do cordão espermático, na porção superior do testículo.

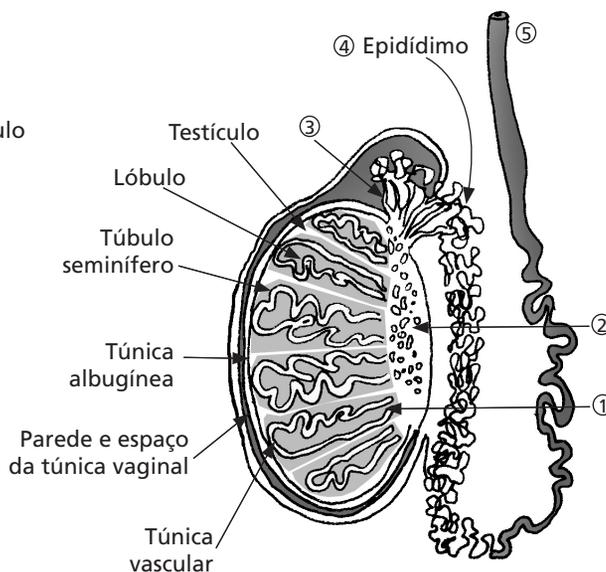


Figura 28.4: Desenho esquemático de um testículo em corte longitudinal (KIERSZENBAUM, 2004).

Observe que ele tem forma oval e é revestido externamente por uma cápsula de tecido conjuntivo denso, a túnica albugínea, o que dá uma aparência esbranquiçada e brilhosa a esse órgão. Durante o desenvolvimento, os testículos surgem na cavidade abdominal e migram para a bolsa testicular, onde ficam suspensos pelo cordão espermático.

Observe, na **Figura 28.4**, que no interior do aparelho reprodutor localiza-se uma rede de túbulos enovelados chamados túbulos seminíferos. E é justamente na parede dos túbulos seminíferos que você acompanhará o processo de formação dos espermatozoides; esse processo, que você já viu na Aula 1 da disciplina Corpo Humano I, é chamado espermatogênese.

Observe que a fotomicrografia da **Figura 28.5** mostra um corte transversal do túbulo seminífero.

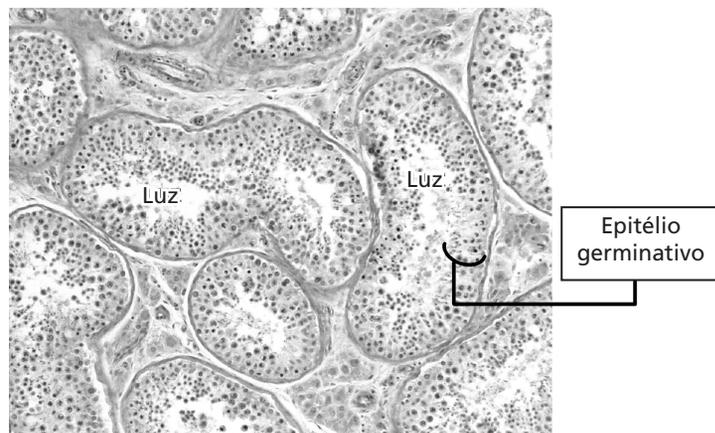


Figura 28.5: Fotomicrografia de um corte transversal do túbulo seminífero em médio aumento (<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>).

No seu interior existe uma luz, certo? Voltado para essa luz, você observa um epitélio que não é de revestimento comum, ele é um epitélio especializado. Esse revestimento epitelial é chamado epitélio germinativo. Veja, no esquema da **Figura 28.6**, que ele é composto por duas populações de células, descritas a seguir:

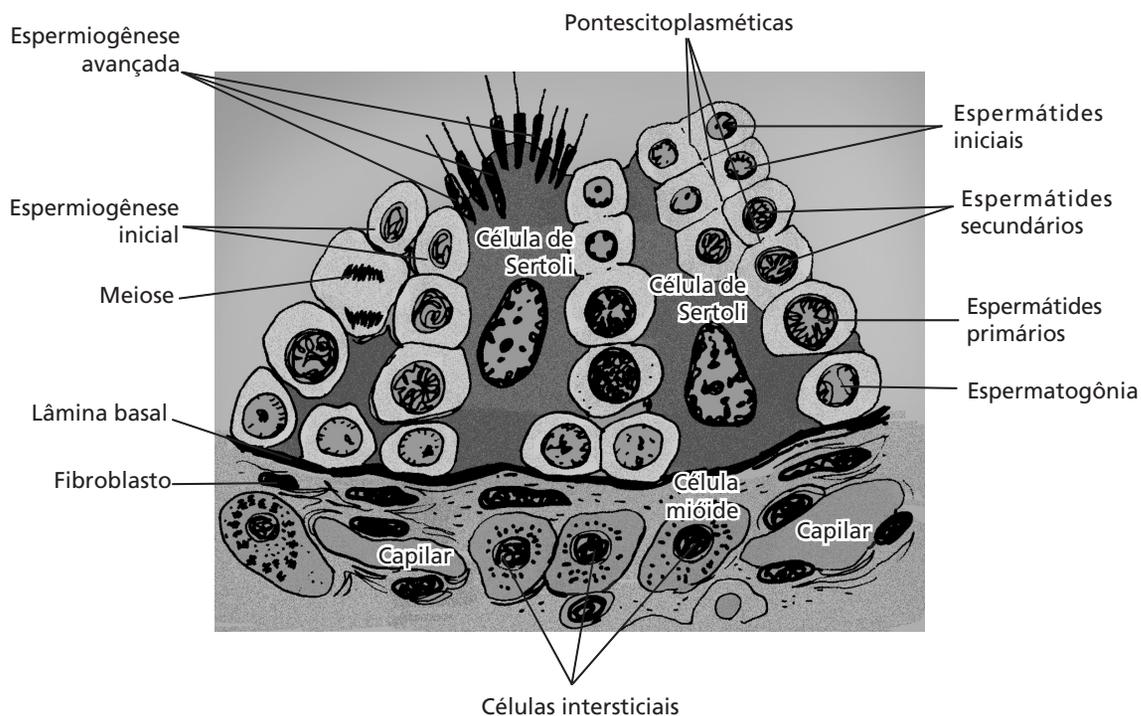


Figura 28.6: Esquema da parede do túbulo seminífero com epitélio germinativo e tecido conjuntivo peritubular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

– as células da linhagem espermatogênica, ou seja, todas as células que se diferenciarão em espermatozóides (espermatogônias, espermatócitos I, espermatócitos II e espermátides);

– as **CÉLULAS DE SERTOLI** – células cilíndricas, que se estendem da lâmina basal até a luz do túbulo seminífero. Com isso, elas conseguem dar suporte, proteção e nutrição às células espermatogênicas, além de, realizarem a fagocitose dos restos de citoplasma dos espermatozóides durante a espermiogênese.

Ainda na **Figura 28.6**, observe que abaixo do epitélio germinativo existe um tecido conjuntivo onde se encontram fibras colágenas, fibroblastos, macrófagos, vasos sanguíneos e também um tipo celular que produz os andrógenos –, as células intersticiais (**CÉLULAS DE LEYDIG**).

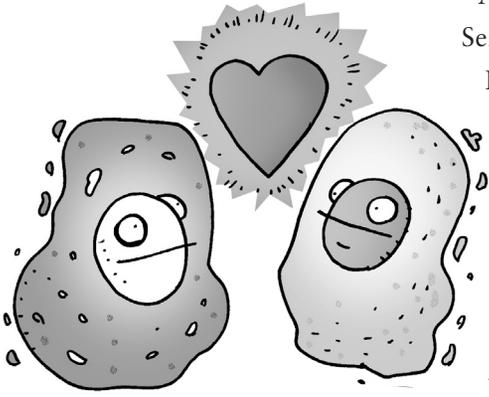
CÉLULAS DE SERTOLI

As células de suporte, localizadas no epitélio seminífero, são conhecidas por esse nome em homenagem a Enrico Sertoli (1842-1910), histologista e fisiologista italiano que as identificou e descreveu.

CÉLULAS DE LEYDIG

As células intersticiais receberam o nome do seu descobridor, o zoólogo alemão Franz Von Leydig (1821-1908).

QUAL A RELAÇÃO ENTRE AS CÉLULAS DE SERTOLI E AS CÉLULAS INTERSTICIAIS?



Além das diversas funções, já citadas para as células de Sertoli, ela também é capaz de sintetizar e secretar uma Proteína de Ligação a Andrógenos (em inglês, ABP) quando estimulada pelo Hormônio Folículo Estimulante (FSH). Essa proteína, como o próprio nome já diz, tem grande afinidade pela testosterona, um hormônio masculinizante. A testosterona é produzida e secretada pelas células intersticiais na puberdade quando estimulada pelo Hormônio Luteinizante (LH). Sendo assim, quando liberada pelas células intersticiais, a testosterona se liga à ABP mantendo uma concentração adequada desse andrógeno no ambiente das células espermatogênicas para que elas possam então se diferenciar em espermatozóides. As células de Sertoli também secretam um peptídeo chamado inibina, a qual inibe a liberação de FSH pela hipófise. Veja, na **Figura 28.7**, o esquema de *feedback* entre os hormônios liberados pela hipófise e as proteínas secretadas pelas células do testículo envolvidos na espermatogênese.

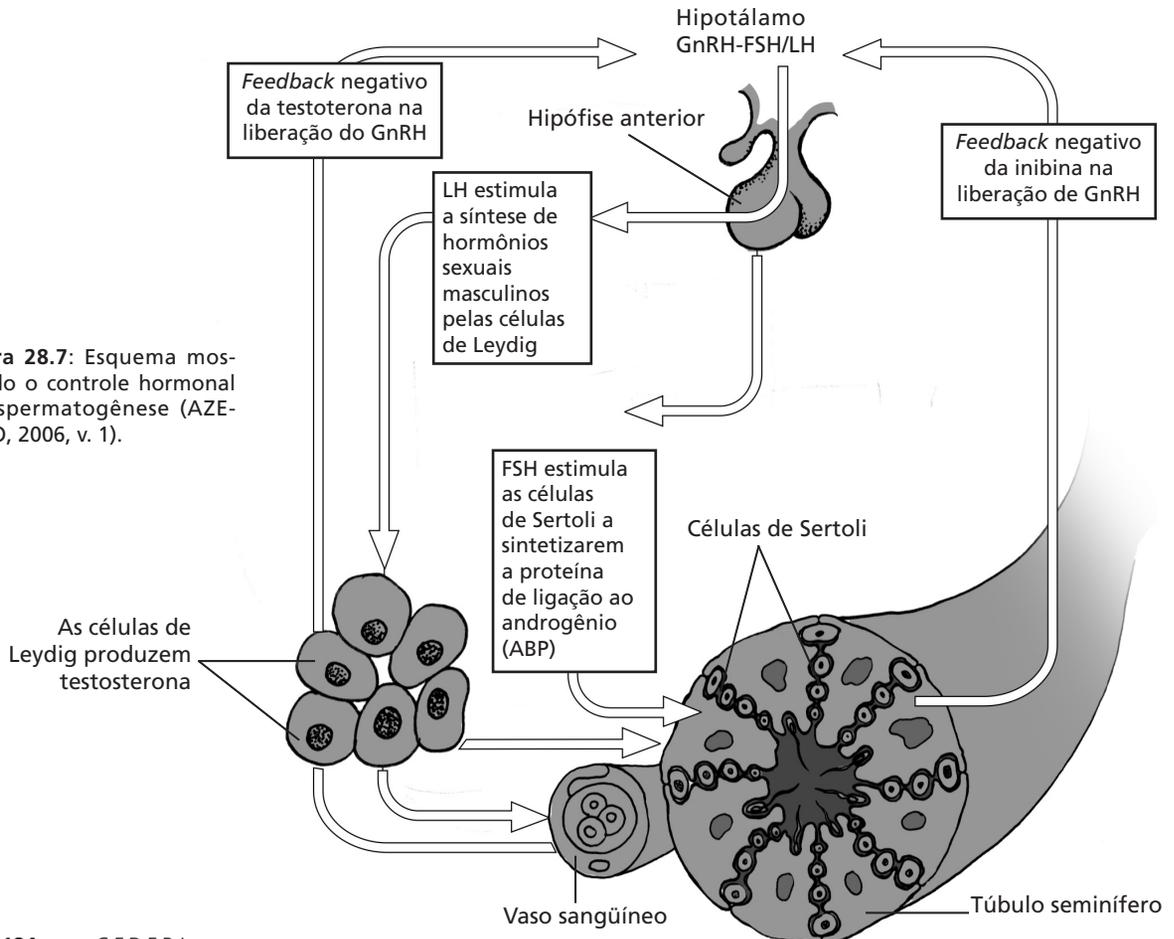
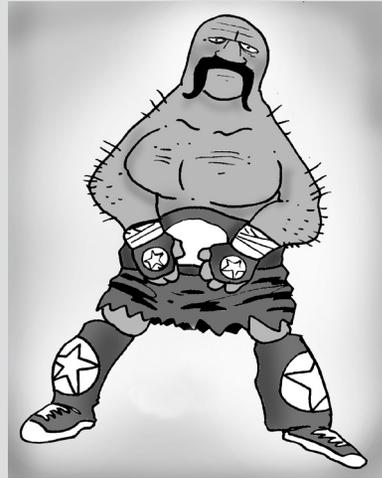


Figura 28.7: Esquema mostrando o controle hormonal da espermatogênese (AZEVEDO, 2006, v. 1).

A testosterona é responsável também pelas características masculinas secundárias, como: estimular os folículos pilosos para que façam crescer a barba masculina, desenvolver as glândulas sebáceas, produzir o aumento de massa muscular nas crianças durante a puberdade, ampliar a laringe (tornando a voz mais grave) e desenvolver a massa óssea (prevenindo a osteoporose).



Relembrando a espermatogênese...

Na puberdade, com o ambiente adequado no interior dos túbulos seminíferos, as células espermatogênicas primitivas (espermatogônias) começam a se dividir gerando células-filhas. Algumas dessas células-mãe permanecem com características de células-mãe, com a função de gerar novas espermatogônias. O outro grupo de células-mãe se diferenciará em espermatócitos I (primários) ainda com um número diplóide de cromossomas (46, XY). Note, na **Figura 28.6**, a disposição dos espermatócitos I próximos à lâmina basal. O espermatócito I sofre a primeira divisão meiótica, gerando duas células menores, os espermatócitos II (secundários), que possuem um número haplóide de cromossomas (23,X ou 23,Y). Esses espermatócitos II, ao sofrer a segunda divisão meiótica, geram as espermatídes, que continuam com o número haplóide de cromossomas. As espermatídes são as células mais próximas à luz dos túbulos seminíferos, as quais se diferenciarão nos espermatozóides em um processo chamado espermiogênese. Observe, nas **Figuras 28.8 e 28.9**, o processo de diferenciação das espermatídes em espermatozóides.

Figura 28.8: Fotomicrografia do epitélio germinativo em grande aumento com a localização das células da linhagem espermatogênica (<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>).

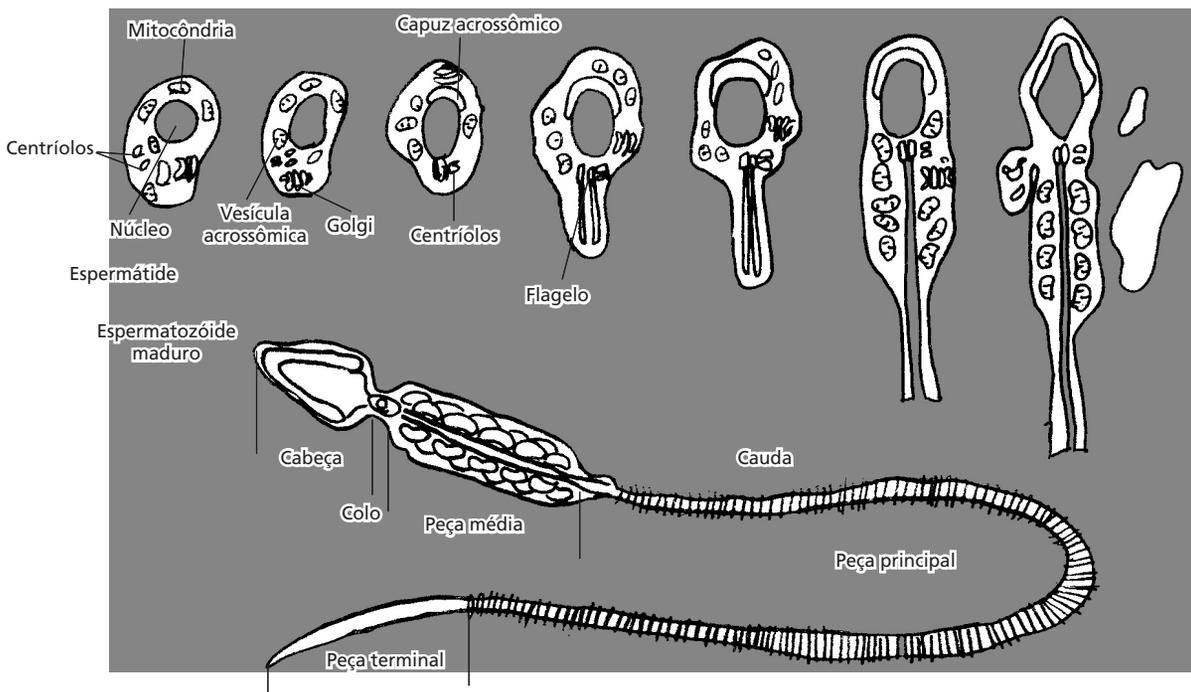
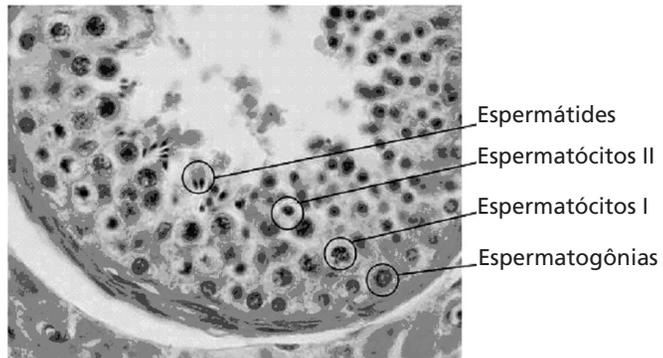


Figura 28.9: Ilustração do processo de espermiogênese iniciado pelas espermatídes (a) que formam espermatozoides (b) (AZEVEDO, 2006, v. 1).



O criptorquidismo (do grego *kripto* oculto) é uma malformação na qual os testículos não alcançam a bolsa testicular durante o seu desenvolvimento, permanecendo na cavidade abdominal a uma temperatura de 37°C, podendo levar à infertilidade. Você já viu que a temperatura e os hormônios são superimportantes para o controle da espermatogênese. A temperatura na bolsa escrotal é cerca de 1°C abaixo da temperatura corporal. Essa temperatura é alcançada por um sistema de troca térmica entre a artéria (fluxo descendente) e o plexo pampiniforme (fluxo ascendente), um conjunto de veias do cordão espermático.

Além da temperatura, a espermatogênese pode ser comprometida pela ação de radiações (raios X e gama) ou drogas (quimioterapia antineoplásica, exposição ao chumbo, cádmio, mercúrio, álcool, fumo e drogas ilícitas). Logo, estes riscos podem estar relacionados às atividades ocupacionais das pessoas.



ATIVIDADE

2. Você acabou de ver que a parede dos túbulos seminíferos é formada por duas populações celulares, as células de Sertoli e as células da linhagem espermatogênica. A célula de Sertoli fica apoiada na lâmina basal, e seu ápice chega até a luz do túbulo seminífero. Dessa forma, se a célula de Sertoli fosse um elevador panorâmico onde você entrou para observar de perto o processo da espermatogênese, quem você viu do térreo (próximo à lâmina basal) até a cobertura?

RESPOSTA COMENTADA

Sobe! Bem próximo à lâmina basal você deve ter visto as espermatogônias e suas células-mãe que estão subindo para o primeiro andar se diferenciando em espermatócitos tipo I, que possuem um número diplóide de cromossomas. No segundo andar, estão os espermatócitos II que sofreram a primeira divisão meiótica e agora possuem um número haplóide de cromossomas. No terceiro andar, os espermatócitos II sofrem a segunda divisão meiótica e se diferenciam em espermátides. E finalmente, na cobertura, as espermátides passam pelo processo de espermiogênese, formando os espermatozóides.

Um momento para colocarmos uma barreira

As membranas das células de Sertoli adjacentes são unidas por junções oclusivas (*tight junctions*), que você já conhece. Acompanhe a **Figura 28.10** para entender como se dispõe a barreira hematotesticular.

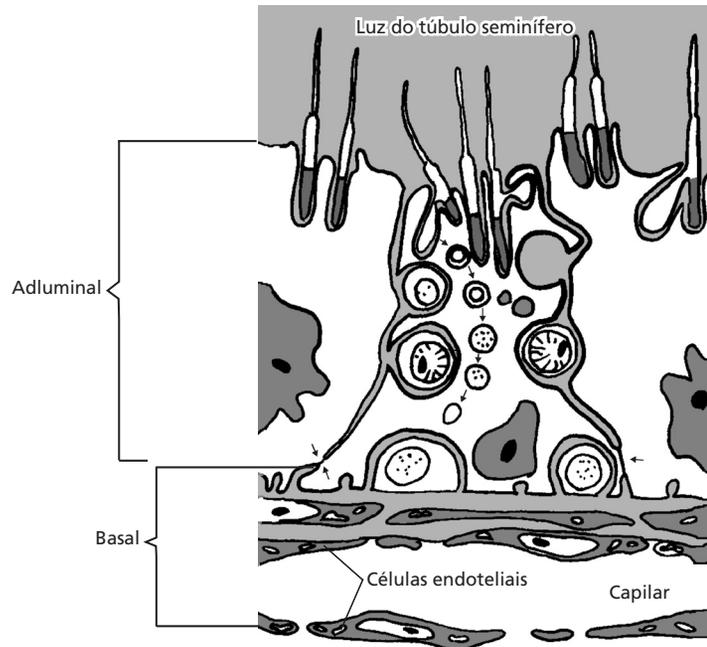


Figura 28.10: Vemos três células de Sertoli, com a linhagem espermatogênica associada. Na base dessas células encontramos a presença de junções oclusivas (JO) ou *tight junctions*, que isolam dois compartimentos: basal e adluminal. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Assim, estas junções dividem a parede do tubo seminífero em dois compartimentos: um mais próximo à luz do túbulo (compartimento adluminal) e outro mais próximo à membrana basal (compartimento basal). Mas por que motivo há esta necessidade de isolar a parede do túbulo em compartimentos não-comunicáveis?

Você deve se lembrar da função do timo na vigilância imune, durante a infância. Todas as proteínas presentes no organismo foram “cadastradas” pelo sistema imunológico (timo). Assim, na fase adulta, os nossos linfócitos não irão “estranhar” o que é nosso (*self*) e somente proteínas estranhas (virais, bacterianas e de órgãos doados) é que terão problemas com a nossa defesa (*not self*).

Contudo, devemos lembrar que, na infância, não existem espermatozoides, que só surgirão na puberdade. Logo, o sistema de vigilância imune não os “conheceu”. Assim, as junções oclusivas das células de Sertoli terão que manter os espermatozoides isolados dos capilares sanguíneos (anticorpos). Este sistema oclusivo, com divisão em compartimentos, é conhecido com o nome de barreira hematotesticular.



ATIVIDADE

3. Gadalva, em 2002, publicou, na revista *Annals of Biomedialel. Research and Education*, os resultados de um experimento no qual observou que indivíduos com inflamação crônica na próstata apresentavam um comprometimento nas junções oclusivas entre as células de Sertoli, prejudicando a função da barreira hematotesticular. Assim, o autor detectou o aparecimento de anticorpos antiespermatozóides no sangue. Como consequência, esses indivíduos passaram a apresentar um quadro de infertilidade. O que se entende por barreira hematotesticular? Por que razão a perda desta barreira leva à produção de anticorpos contra os próprios espermatozóides? Como explicaria, então, a infertilidade?

RESPOSTA COMENTADA

A barreira hematotesticular é um mecanismo por meio do qual as células de Sertoli mantêm suas membranas “seladas” por junções oclusivas, impedindo a passagem de macromoléculas (anticorpos, por exemplo). Assim, os espermatozóides (proteínas estranhas) ficam isolados dos capilares, impedindo a sensibilização de células de defesa contra eles. O processo inflamatório na próstata pode destruir este mecanismo de proteção e permitir o contato do sangue testicular com as proteínas dos espermatozóides, levando à rejeição dos gametas, à sua destruição e à infertilidade.

Foi dada a partida, vamos lá rapazes! As vias espermáticas

Os espermatozóides, liberados do epitélio seminífero, nos testículos, vão se juntando às inúmeras secreções, à medida que são conduzidos por longos tubos: as vias espermáticas. Veja-as na **Figura 28.11**.

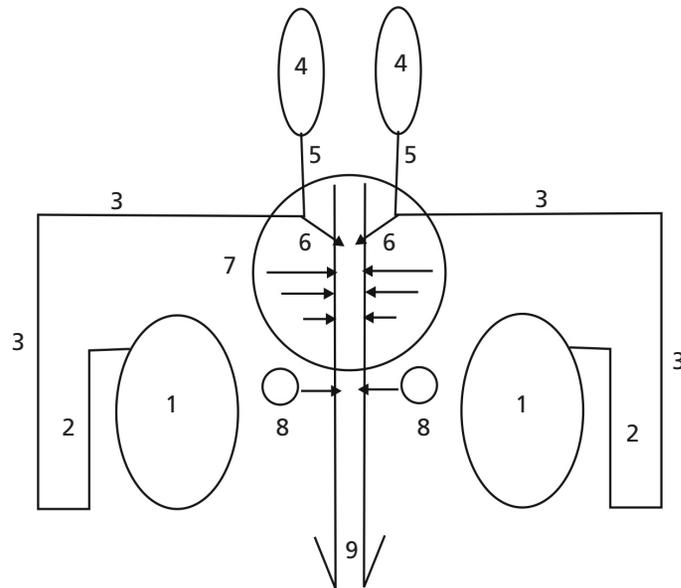


Figura 28.11: Esquema mostrando o trajeto dos espermatozoides e dos líquidos seminais desde os testículos (1) até a uretra peniana (9). Legenda: (2) epidídimo; (3) ducto deferente; (4) glândula seminal (com o seu ducto 5); (6) ducto ejaculatório; (7) próstata (com seus ductos representados pelas setas); (8) glândulas bulbouretrais (Cowper).

Vamos acompanhar essa longa viagem dos espermatozoides, tendo como ponto de partida os túbulos seminíferos. Os espermatozoides são transportados por uma rede contínua de ductos até alcançarem o exterior do aparelho reprodutor masculino. Esses ductos correspondem à via espermática. Ainda dentro dos testículos, os espermatozoides ao saírem dos túbulos seminíferos caem nos túbulos retos, formados por um epitélio de revestimento cúbico simples, onde algumas células de Sertoli podem ser observadas, na sua porção inicial.

Continuando sua trajetória, os espermatozoides seguem pela rede testicular, um labirinto de canais também revestidos por epitélio cúbico simples. Ao saírem na luz dos túbulos seminíferos, os espermatozoides ainda não apresentam muita motilidade e também não estão aptos para realizarem a fecundação. Os espermatozoides devem chegar ao epidídimo, onde sofrem a capacitação, tornando-se então maduros para realizar a fecundação.

Os espermatozoides que saem da rede testicular são transportados para fora dos testículos por meio de dez a vinte ductos eferentes revestidos por células cúbicas não-ciliadas e ciliadas, as quais movem os espermatozoides em direção ao epidídimo.

Mas do que se trata o epidídimo? É um tubo único, muito contorcido, com quatro a seis centímetros de comprimento que pode ser dividido em três segmentos: a cabeça, o corpo e a cauda. É na cauda do epidídimo que os espermatozóides passam pelo processo de capacitação, onde eles adquirem motilidade e a capacidade de fertilizar o ovócito através da alteração nas cargas de superfície da membrana plasmática e também surgem novas proteínas em sua superfície. A cauda do epidídimo é também o local onde os espermatozóides ficam armazenados por um curto período até a ejaculação. Observe na **Figura 28.12** uma fotomicrografia de um corte transversal do ducto do epidídimo, veja que o epitélio de revestimento é do tipo pseudo-estratificado estereociliado. Nesse epitélio, existem dois tipos celulares:

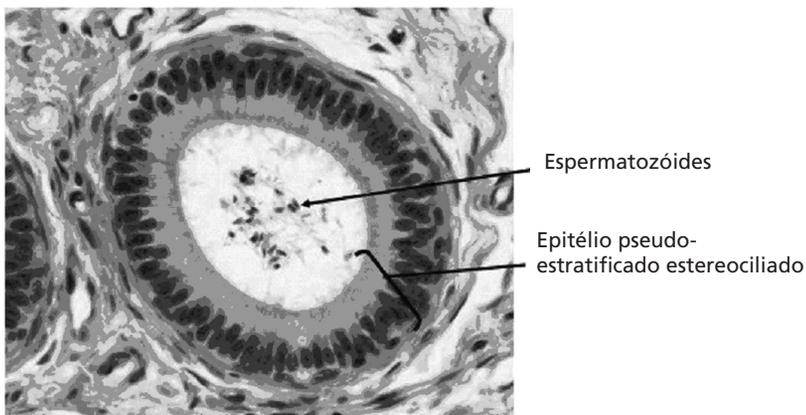


Figura 28.12: Corte transversal do epidídimo em grande aumento (<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>).

- células principais, cilíndricas altas, que possuem os estereocílios. Essas células se projetam para a luz do epidídimo e têm a função de absorver os corpos residuais das espermátides, eliminados durante a espermiogênese;

- células basais, baixas, que provavelmente funcionam como células-mãe para as células principais.

Abaixo do epitélio, encontram-se a lâmina basal e tecido conjuntivo subjacente. Junto ao tecido conjuntivo também está presente uma camada de células musculares lisas que sofrem contrações peristálticas auxiliando o transporte dos espermatozóides para o próximo segmento, o ducto deferente.



O epidídimo possui cerca de 6cm de comprimento, caso a medida seja feita com a estrutura tubular enrolada. Contudo, ao ser esticado em uma superfície, seu comprimento pode chegar a cerca de 6m.

Subindo pelas paredes

Tanto o testículo quanto o epidídimo estão suspensos na bolsa escrotal pelo cordão espermático, o qual contém o ducto deferente, duas artérias (testicular e deferencial), o plexo venoso pampiniforme, o plexo linfático e nervos. Reveja as Figuras 28.1, 28.2, 28.3 e 28.4 e observe o ducto deferente que leva os espermatozóides da cauda do epidídimo até o ducto ejaculatório.

O ducto deferente é um longo tubo, com aproximadamente 45cm de comprimento, possuindo uma parede espessa, com uma túnica muscular bem desenvolvida e uma luz estreita e pregueada. Observe na Figura 28.13 um corte transversal da parede do ducto deferente que é formada por um epitélio pseudo-estratificado com estereocílio apoiado em tecido conjuntivo rico em fibras elásticas.

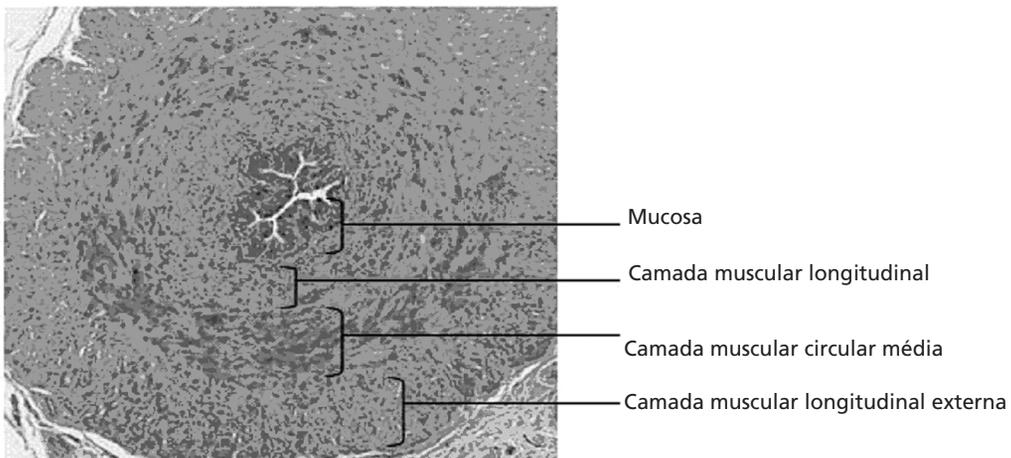


Figura 28.13: Corte transversal do ducto deferente ([http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/.](http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/))

A túnica muscular se organiza em três camadas de músculo liso, que corre no sentido longitudinal nas camadas interna e externa e no sentido circular ao longo da camada média. A túnica muscular sofre contrações peristálticas que auxiliam no transporte dos espermatozóides durante a ejaculação. O ducto deferente recebe as secreções das vesículas seminais e da próstata. Antes de passar pela glândula seminal, o ducto deferente se dilata e forma uma região chamada ampola, que possui um epitélio alto e muito pregueado. Em seguida, o ducto deferente se une ao ducto da glândula seminal, formando, de cada lado, os ductos ejaculatórios, revestidos por um epitélio cilíndrico simples e sem a camada muscular, o qual penetra na próstata e desemboca o sêmen na uretra prostática.

ATIVIDADE



4. A infertilidade masculina pode ser causada por distúrbios endócrinos, espermatogênese anormal ou obstrução de um ducto genital. Um método eficaz de contracepção masculina é a vasectomia, procedimento cirúrgico no qual são bloqueados os ductos que levam os espermatozóides desde o epidídimo até a uretra prostática, impedindo que eles cheguem à uretra. Assim, o líquido ejaculado no ato sexual é desprovido de gametas. Você é capaz de identificar e caracterizar histologicamente o ducto que é obstruído na vasectomia? Se você tiver dificuldade, reveja a **Figura 28.13**.

RESPOSTA COMENTADA

Muito bem! Você deve ter pensado no ducto deferente, o qual leva os espermatozóides do epidídimo ao ducto ejaculatório. A partir do ducto ejaculatório, são liberados milhões de espermatozóides que recebem as secreções das glândulas acessórias. O ducto deferente possui um epitélio pseudo-estratificado estereociliado apoiado em tecido conjuntivo fibroelástico. Abaixo do tecido conjuntivo encontra-se uma espessa camada de músculo liso que sofre contrações peristálticas, auxiliando no transporte dos espermatozóides. Portanto, se esse ducto for cortado, os espermatozóides não conseguem chegar até o ducto ejaculatório e morrem, e as suas substâncias componentes serão absorvidas pelos próprios túbulos onde ficam aprisionados.

Os líquidos do sêmen: as glândulas secretoras

As glândulas produtoras do sêmen são essenciais na manutenção e no transporte dos espermatozóides pelas vias espermáticas. Vamos examinar as principais glândulas secretoras.

Glândulas seminais

As duas glândulas seminais (direita e esquerda) estão localizadas na face posterior da bexiga urinária, e esta relação pode ser vista na **Figura 28.14**.

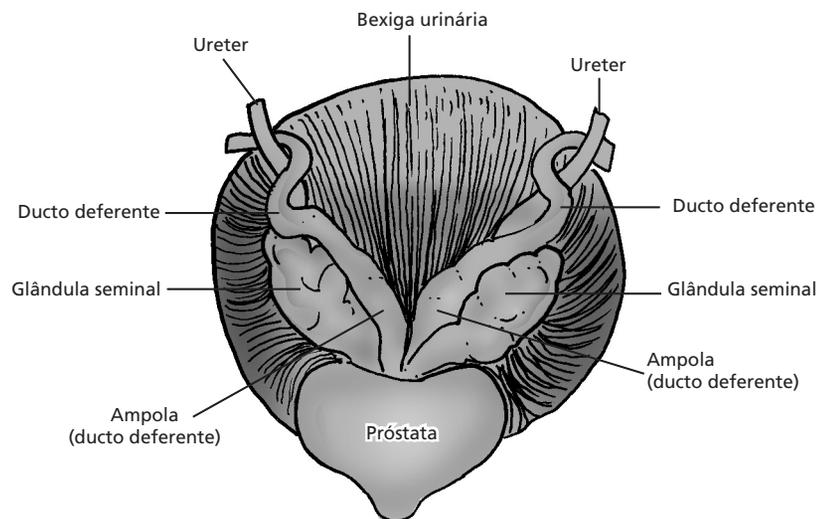


Figura 28.14: Visão posterior da bexiga urinária, mostrando a terminação dos ductos deferentes, por intermédio de uma porção mais dilatada, conhecida como ampola, e as glândulas seminais e a próstata.

Estas glândulas têm o formato de um tubo enovelado com cerca de 3cm de comprimento, mas este comprimento triplica se o esticarmos (9cm). É responsável por cerca de 60% do volume do sêmen. O líquido produzido pela glândula seminal contém proteínas, enzimas, frutose, fosforilcolina e prostaglandinas. Sua secreção é lançada, juntamente, com o ducto deferente, no ducto ejaculatório que desemboca na porção prostática da uretra. Mas como é a estrutura histológica da glândula seminal?

A mucosa, bastante pregueada, como você pode ver na **Figura 28.15**, é formada por um epitélio pseudo-estratificado com células responsáveis pela síntese de proteínas e uma lâmina própria de tecido conjuntivo fibroelástico. Abaixo da mucosa encontra-se uma fina camada de músculo liso.



Figura 28.15: Detalhe da parede da vesícula seminal mostrando sua parede com uma mucosa bastante pregueada (<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>).

Das substâncias produzidas pelas glândulas seminais, duas merecem um certo destaque: a frutose e as prostaglandinas. A frutose, produzida pelas glândulas seminais, é uma fonte primordial de produção de energia. Esta energia é consumida na movimentação do flagelo do espermatozóide. Lembre-se de que os espermatozoides possuem uma grande quantidade de mitocôndrias em sua estrutura. Já as prostaglandinas, produzidas também pela próstata, são importantes em vários processos, como o aumento da mobilidade e da capacidade de penetração dos espermatozoides e a supressão da resposta imune do sistema reprodutor feminino contra as proteínas do próprio sêmen.

A próstata

A próstata é uma glândula exócrina de grande importância na reprodução. Sua forma e localização podem ser vistas nas **Figuras 28.1, 28.2 e 28.14**. Possui, no homem adulto, o tamanho aproximado de uma noz e está situada logo abaixo da bexiga urinária e em contato com a parede anterior do reto. Por este motivo é que ela pode ser palpada pelo médico por meio de um toque retal. Em seu interior, como você já estudou na Aula 7 (Corpo Humano II), passa a uretra.

Produz uma secreção esbranquiçada e alcalina que auxilia na formação do sêmen. A secreção prostática é essencial na motilidade do espermatozóide e representa a cerca de 30% do volume do sêmen.

Como se organiza a microestrutura da próstata? Ela é formada por um conjunto de trinta a cinquenta glândulas túbulo-alveolares que desembocam na uretra prostática. Essas glândulas se organizam em três camadas. As glândulas mucosas são pequenas e ficam mais próximas à uretra. As glândulas submucosas, que ficam na periferia das glândulas mucosas, e as glândulas principais as quais são maiores e mais numerosas e localizam-se na periferia da próstata. As glândulas da próstata são revestidas por um epitélio que pode variar do cilíndrico simples ao pseudo-estratificado. A secreção da próstata tem uma coloração esbranquiçada e é rica em lipídios, enzimas proteolíticas, fosfatase ácida, fibrinolizina e ácido cítrico. Esses componentes podem auxiliar na aquisição de motilidade dos espermatozoides. Como você pode ver na **Figura 28.16**, na luz das glândulas túbulo-alveolares da próstata, podem ser observadas algumas estruturas glicoprotéicas calcificadas (os corpos amiláceos) que não apresentam uma função definida, mas que aumentam de quantidade de acordo com a idade do indivíduo. Externamente, a próstata é recoberta por uma cápsula de tecido conjuntivo fibroelástico com músculo liso. Essa cápsula envia septos para o interior da glândula dividindo-a em lóbulos.

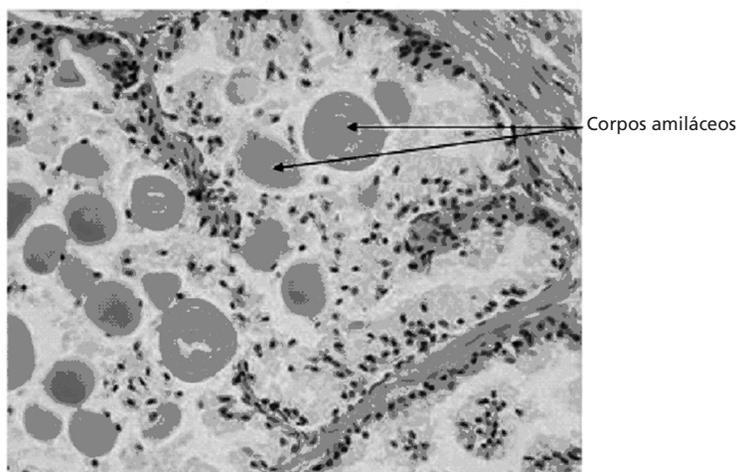


Figura 28.16: Fotomicrografia da próstata em maior aumento, com presença dos corpos amiláceos no interior da luz da glândula (<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>).

**ATIVIDADE**

5. A próstata é sem dúvida a glândula acessória genital que mais preocupa os homens... Nos mais velhos geralmente ocorre a hipertrofia prostática benigna, ou seja, o aumento das glândulas mucosas e submucosas, o que leva a um estrangulamento da luz da uretra, resultando na dificuldade de urinar. Outra patologia que surge nessa glândula é o câncer de próstata, que é o segundo tipo mais comum de câncer nos homens. Tendo essa glândula grande importância para a saúde masculina, caracterize-a histologicamente.

RESPOSTA COMENTADA

A próstata é formada por um conjunto de glândulas túbulo-alveolares revestidas por um epitélio que pode variar do cilíndrico simples ao pseudo-estratificado. As glândulas prostáticas se organizam em três zonas distintas: a zona mucosa e a zona submucosa, envolvidas na hipertrofia prostática, e a zona periférica, o local principal do câncer prostático. Pequenas estruturas esféricas são encontradas na luz das glândulas prostáticas que se calcificam e são chamados corpos amiláceos.

PSA (Prostate Specific Antigen) – Antígeno Prostático Específico

Os homens, acima da quarta década de vida, começam a se preocupar com as suas próstatas, uma vez que as doenças (incluindo o câncer) prostáticas incidem com mais frequência à medida que a idade avança. Um dos exames mais comumente empregados para avaliar a doença prostática é a dosagem sanguínea do PSA.

Mas o que é o PSA? Trata-se de uma proteína produzida pela próstata. Embora, a maior parte do PSA seja eliminada do corpo pelo sêmen, uma pequena quantidade é lançada na corrente sanguínea. O teste para a dosagem do PCA é realizado no sangue e, devido às pequenas quantidades, são testes com elevado grau de sensibilidade. O PSA é conduzido no sangue em uma forma livre ou ligado a outras substâncias. Os níveis totais normais não devem exceder 4 ng/mL.

Contudo, à medida que os homens vão ficando mais velhos, a próstata vai aumentando de tamanho e uma maior quantidade de PSA vai sendo produzida. A despeito da idade, consideramos como normais, os valores inferiores a 4 ng/mL. Os critérios do teste do PSA para o diagnóstico de tumor maligno da próstata é referido aos seguintes valores: normal = ≤ 4 ng/mL; valores suspeitos de enfermidade = de 4 a 10 ng/mL; forte evidência da existência de tumor = ≥ 10 ng/mL.

Entretanto o PSA não é específico de tumor da próstata. Outras doenças podem elevar a concentração do PSA e os mais comuns são: o aumento benigno da próstata (adenoma), as infecções prostáticas, o infarto do tecido prostático, a manipulação de próstata por instrumentos (biópsia) e a retenção urinária.

As glândulas bulbouretrais

Além das glândulas seminais e da próstata, duas pequenas glândulas, chamadas bulbouretrais, lançam sua secreção na uretra membranosa. Essas glândulas túbulo-alveolares (possuem um revestimento epitelial cúbico simples) secretam um muco claro e viscoso que é liberado antes do sêmen, servindo para lubrificar a uretra. Possuem uma cápsula de tecido conjuntivo fibroelástico com células musculares lisas e esqueléticas. A posição das glândulas bulbouretrais pode ser vista na **Figura 28.17**.

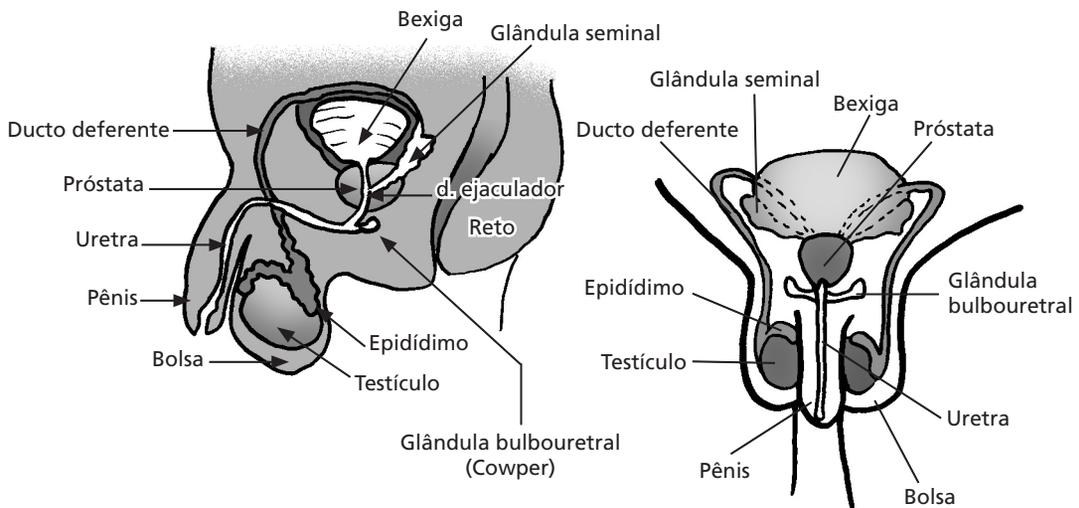


Figura 28.17: Visões lateral esquerda (à esquerda) e anterior (direita) do sistema reprodutor masculino com a localização da glândula bulbouretral.

De onde vem o sêmen que os homens ejaculam? À medida que o sêmen vai sendo produzido e as secreções vão se incorporando, ele vai se acumulando em alguns trechos das vias espermáticas, particularmente, no epidídimo, na ampola do ducto deferente, nas glândulas seminais e nos ductos ejaculatórios. Assim, vamos deixar bem claro que os espermatozóides eliminados pelo pênis na ejaculação não vem direto dos testículos e sim destes depósitos referidos. Os ductos seminíferos liberam os espermatozóides que vão repondo estas reservas para futuras ejaculações.



ATIVIDADE

6. Você já entendeu o que é a vasectomia e para que serve. Ao ser ligado o ducto deferente, de ambos os lados, os médicos recomendam que os pacientes tomem, ainda alguns cuidados, por alguns dias, porque a esterilidade não é imediata após a cirurgia e, caso tenham relações sexuais, ainda podem eliminar uma quantidade apreciável de espermatozóides. Se eles tiveram os ductos deferentes interrompidos, por que ainda devem ter estes cuidados? Haveria algum tipo de sêmen eliminado na ejaculação, nos homens que se submeteram à vasectomia? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

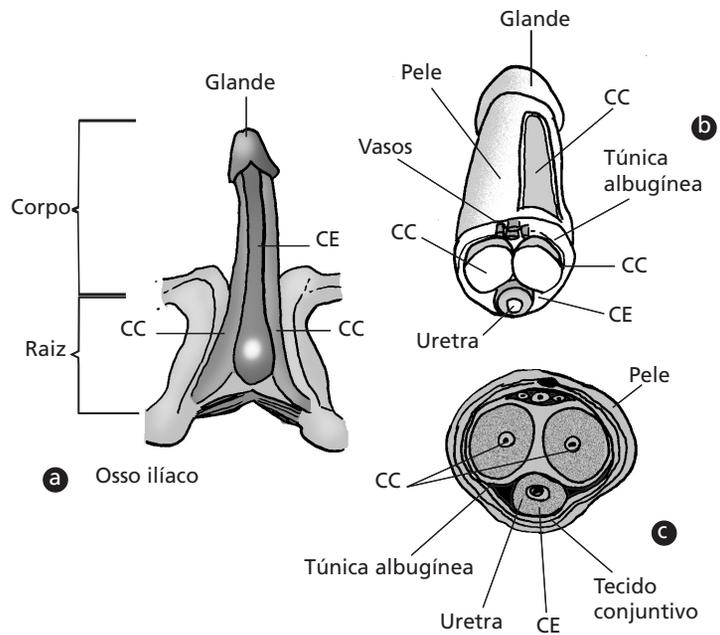
Porque o bloqueio cirúrgico do ducto deferente impede, imediatamente, a passagem de espermatozóides do testículo e do epidídimo para a uretra, mas lembre-se de que existem espermatozóides além da zona obstruída (ampola do ducto deferente, glândulas seminais e ductos ejaculatórios) e nas próximas ejaculações, após a cirurgia, ainda existem espermatozóides viáveis. É necessário, portanto, que estas reservas se esgotem, uma vez que não podem ser repostas. Após a vasectomia, os homens ainda podem eliminar as secreções das glândulas seminais, da próstata e das glândulas bulbouretrais. Apenas o sêmen será desprovido de espermatozóides (azoospermia).

O pênis

Chegamos à reta final! Como você já sabe da Aula 7 (Corpo Humano II), a uretra masculina é um longo tubo que penetra no interior da estrutura do pênis. Na aula sobre sistema urinário, você viu como a uretra conduz a urina ao exterior (micção). Contudo, a uretra também recebe o sêmen e é responsável pela sua condução até ser ejaculado. Assim, ela faz parte dos sistemas urinário e reprodutor.

Para entender a disposição da uretra e como o pênis participa da reprodução, vamos analisar a **Figura 28.18**.

Figura 28.18: Visão inferior da genitália externa masculina, com a formação do pênis, a partir da junção de dois corpos cavernosos (CC) e um corpo esponjoso. A glândula do pênis é uma expansão da porção distal do corpo esponjoso (em A). Em B, vemos a representação de uma seção transversal do pênis, com os corpos eréteis (CC e CE) e a uretra (peniana) no interior do corpo esponjoso. Em C, um esquema de uma seção transversal do corpo do pênis, na qual se podem ver a estrutura erétil dos corpos cavernosos e esponjoso, a uretra no interior do corpo esponjoso e os vasos que suprem de sangue essas estruturas. Veja como a túnica albugínea envolve os corpos eréteis.



Como se pode ver, o pênis é formado por três estruturas cilíndricas de tecido erétil, correspondendo aos dois corpos cavernosos, localizados dorsalmente e um corpo esponjoso, localizado ventralmente. A uretra peniana segue no interior do corpo esponjoso. Como se pode ver a extremidade distal do corpo esponjoso sofre uma dilatação, denominada glândula do pênis, que recobre as duas extremidades distais dos corpos cavernosos.

A uretra peniana é revestida por epitélio pseudo-estratificado e quando se aproxima da abertura externa (extremidade distal do pênis) esse epitélio se torna estratificado pavimentoso.

Os corpos cavernosos e esponjoso são constituídos internamente por grandes espaços preenchidos com sangue e divididos pela presença de septos de tecido conjuntivo contendo células musculares lisas.

Essa estrutura dos corpos cavernosos e esponjoso é chamada tecido erétil, porque permite a ereção do pênis através de um processo hemodinâmico. Os três corpos são envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo denso fibroso chamado túnica albugínea. Externamente, o pênis é coberto por pele delgada que desliza com extrema facilidade sobre os planos profundos. Na extremidade distal, a pele do pênis se prolonga em uma distância variável, recobrando parte da glândula do pênis. Esta cobertura de pele é conhecida como prepúcio. Uma pequena e delgada membrana prende a face profunda do prepúcio à base da glândula e é denominada frênulo (freio) do prepúcio.



Algumas crianças apresentam um prepúcio muito estreito, dificultando a exposição da glândula do pênis e isto provoca uma dor intensa quando ocorre a ereção. Esta situação é conhecida como fimose. Este quadro, muitas vezes, regride com a idade, mas em alguns casos é necessário que se proceda a uma cirurgia para a remoção de parte do prepúcio. Na tradição judaica, as crianças são submetidas, no oitavo dia após o nascimento, à retirada de parte do prepúcio e, neste caso, o procedimento, de natureza religiosa, é conhecido como circuncisão.

ATIVIDADE



7. Ao examinarmos a túnica albugínea que envolve os corpos eréteis, percebemos que este tecido conjuntivo é muito mais espesso ao redor dos corpos cavernosos do que do corpo esponjoso. Assim, com a entrada de sangue, os corpos cavernosos terão maior dificuldade de expandir do que o corpo esponjoso. Como consequência, pressões mais elevadas serão registradas nos corpos cavernosos. Qual a importância desta diferença entre a espessura da túnica albugínea ao redor dos corpos eréteis para a função peniana?

RESPOSTA COMENTADA

Como a túnica albugínea é mais delgada e, daí, mais distensível, ao redor dos corpos esponjosos, é claro que estas estruturas não terão a mesma rigidez (na ereção) que os corpos cavernosos. Isto é importante, pois você deve se lembrar de que no interior dos corpos esponjosos passa a uretra que deve conduzir o sêmen ao exterior com o pênis ereto. A uretra, portanto, não poderá ser comprimida.

IMPOTÊNCIA SEXUAL

Também conhecida como disfunção erétil, sendo definida como a incapacidade de o indivíduo de manter a ereção do pênis, durante a estimulação sexual.

PRIAPISMO

É a incapacidade de o pênis voltar ao estado de repouso após uma ereção. Nesta condição, a ereção, anormalmente prolongada, torna-se extremamente dolorosa e, caso não haja atendimento médico, poderá haver necrose peniana, pela retenção (estase) de sangue no local (por exemplo, pela obstrução venosa por um coágulo). O termo priapismo deriva de Priapo (deus da fertilidade e da fecundidade), filho de Afrodite. A fecundidade aqui é estendida à terra e não apenas ao sexo. Priapo é representado segurando uma longa haste de madeira em sua mão e com um grande pênis.

A ereção

O ato sexual (coito) envolve uma série de fatores, incluindo a ereção peniana. Mas como a ereção é comandada e controlada? Como o pênis volta ao repouso? Quais os estímulos que levam o pênis à ereção? O que se entende por **IMPOTÊNCIA SEXUAL** e por **PRIAPISMO**? Vamos mostrar a você este processo.

Na mitologia grega, existe a figura de determinadas entidades dos bosques, conhecidas como sátiros, que são representados por um híbrido de cabra e de homem, com um pênis de grandes proporções, e que perseguem as ninfas e as jovens belas. A representação peniana dos sátiros está ligada à luxúria, enquanto que, no caso de Priapo, o pênis está associado à fecundidade. Sátiros e ninfas são personagens da peça *Sonho de uma noite de verão*, do escritor inglês William Shakespeare (1564-1616).

Acompanhe o diagrama da **Figura 28.19**, no qual se pode ver as vias neuronais que participam da ereção peniana.

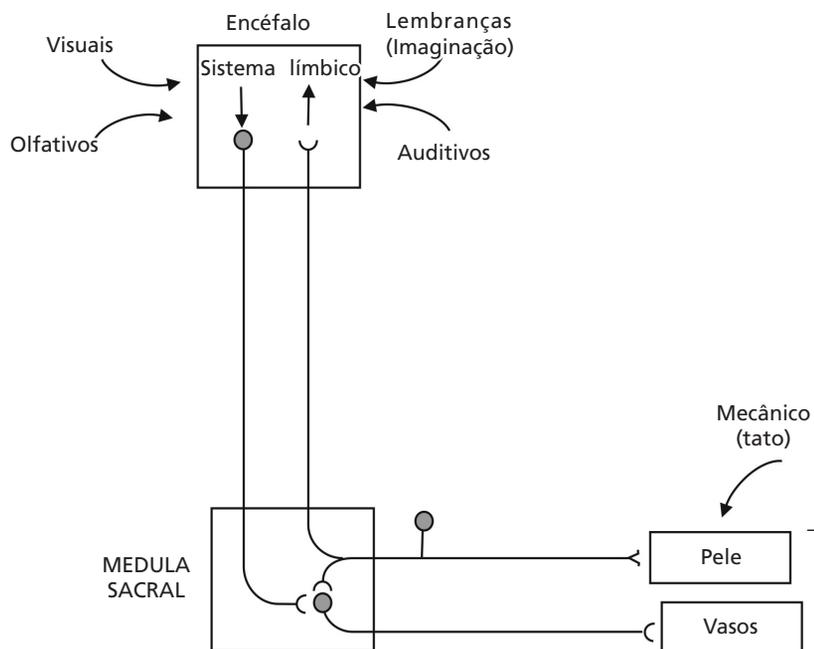


Figura 28.19: Esquema mostrando as vias neuronais, por meio das quais, é possível estimular o pênis na fisiologia da ereção. Veja como, além da via reflexa (medular), a ereção pode ser provocada por estímulos provenientes do encéfalo. Legenda: 1=neurônios aferentes (sensitivos) da via reflexa (1b) e que ascendem ao cérebro (1a); 2=neurônios eferentes parassimpáticos (via nervos erigentes); 3=via descendente que estimula os neurônios eferentes parassimpáticos (via nervos erigentes).

A ereção peniana é estimulada por dois fatores. O primeiro está ligado a um circuito reflexo integrado na medula sacral e é produzido a partir de um estímulo mecânico (toque) no pênis ou nas áreas vizinhas (zonas **ERÓGENAS**).

Os estímulos são convertidos em potenciais de ação e conduzidos até a medula sacral, por meio de neurônios aferentes. Na medula, estes sinais levam à estimulação dos neurônios eferentes parassimpáticos (parassimpático sacral), por meio dos nervos erigentes, que retornam ao pênis produzindo uma dilatação das arteríolas penianas.

Assim, ocorre um aumento da chegada de sangue aos corpos eréteis (cavernosos e esponjoso) que começam a aumentar de volume com a entrada do sangue. Como o pênis é envolvido por uma camada de tecido conjuntivo denso (túnica albugínea), ela provoca uma compressão das veias (cujas paredes são flácidas). E o que ocorre com tudo isso? Claro, a entrada de sangue supera a saída e, assim, enquanto durar este estímulo, o sangue ficará represado nos corpos eréteis. Ocorre, é claro, um aumento de pressão sangüínea no interior dos corpos eréteis.

Mas qual o mecanismo envolvido na volta do pênis ao repouso? Ocorre uma redução dos sinais provenientes dos neurônios parassimpáticos, fazendo com que o calibre das arteríolas volte ao normal, reduzindo, assim, a chegada de sangue. Logo, ocorre uma redução da pressão do sangue no interior dos corpos eréteis, reduzindo a compressão das veias e, assim, elas vão se tornando capazes de retirar o sangue daí. Assim, recupera-se o estado de repouso. É claro que você entendeu que a ereção é um processo que envolve diretamente os sistemas nervoso e circulatório. E o que isto significa? As disfunções ou as lesões neurológicas e/ou circulatórias podem comprometer este processo.

Mas falamos que existe uma segunda forma de provocar a ereção. Esta forma não está ligada à estimulação das zonas erógenas, mas sim ao cérebro. Em outras palavras, a ereção peniana é conseguida a partir de estímulos visuais, auditivos, olfativos ou, mesmo, por meio da simples lembrança de alguma pessoa ou algum acontecimento. Os sinais são levados ao cérebro, pelos órgãos dos sentidos, e descem até à medula espinal, na qual estas vias descendentes fazem contatos com os neurônios parassimpáticos sacrais.... e...bem, daí em diante você já sabe.

Dados atuais assinalam a importância da liberação do óxido nítrico (NO) nas terminações nervosas penianas, além da ação da

Os termos **ERÓGENO** e erótico provêm de Eros (Cupido, entre os romanos), o deus grego do amor, filho de Afrodite (Vênus entre os romanos) e Ares (Marte na mitologia romana). Há uma outra versão a partir da qual Eros teria surgido do Caos (escuridão), no início de tudo, e que deu vida a todos os seres.

acetilcolina, produzindo o relaxamento da musculatura lisa arteriolar e a ereção. Contudo, o mecanismo de ereção é extremamente complexo, uma vez que entram em ação transmissores centrais (cérebro) e periféricos (tecido peniano).

Os neurônios penianos, responsáveis pela ereção, liberam o óxido nítrico (NO). Este transmissor é convertido em L-Arginina pela enzima óxido nítrico sintase. Este processo leva à formação de um segundo mensageiro conhecido como GMP (guanidina monofosfato) que pela ação da enzima guanilato ciclase é transformado em GMPc (forma cíclica). A GMPc provoca o relaxamento da musculatura lisa das arteríolas penianas e, conseqüentemente, ocorrerá a ereção. A enzima fosfodiesterase (EFD) catalisa a hidrólise da EFD, revertendo a ereção e, assim, o pênis voltará ao repouso.

ATIVIDADE



8. Acompanhe a **Figura 28.19**, e defina qual o trajeto (use a numeração dos neurônios) que seria percorrido por um estímulo produzido pelo toque na glândula do pênis, provocando a ereção. Qual a via envolvida na ereção provocada pela visão de um filme erótico. Caso a medula espinal tenha sido seccionada em um nível lombar (traumatismo ou doença), deixando íntegra a região sacral, seria possível obter algum tipo de ereção? Qual a via envolvida neste caso? Ainda neste caso, a visão de um filme erótico ou a lembrança de uma cena desse tipo seria capaz de provocar ereção? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

A ereção produzida por contato com o pênis (ou áreas vizinhas) faz-se por meio do circuito reflexo: 1 → 1b → 2. No caso da ereção estimulada por um filme (ou pela voz ou a simples lembrança), a via envolvida será: 3 → 2. Caso exista alguma lesão ou doença destruindo a medula acima do segmento sacral, haverá a perda das funções dos neurônios 1a e 3. Neste caso, a ereção será possível apenas pelo contato com o pênis (1 → 1b → 2), mas não por estímulos visuais nem pela lembrança de algo ou de alguém.

CONCLUSÃO

Como vimos, o sistema reprodutor masculino, composto pelos testículos e pelas vias espermáticas, produz o sêmen e os hormônios masculinos que são responsáveis pelo desenvolvimento físico e psíquico do corpo e que agem na reprodução. Todo o sistema é controlado não apenas pela ação hormonal, mas também pela atuação do sistema nervoso.

ATIVIDADES FINAIS

1. Estabeleça a relação hormonal entre as células de Sertoli e as células de Leydig, encontradas na parede dos túbulos seminíferos.

2. Descreva o trajeto completo do espermatozóide, desde os testículos até ser eliminado ao exterior.

3. Como você estudou nesta aula, é essencial a manutenção da temperatura testicular, cerca de 1°C abaixo da temperatura do corpo. Explique os mecanismos empregados para evitar que ocorra um aumento de temperatura que, em última análise, comprometeria a espermatogênese.

4. Caracterize histologicamente o local da via genital onde ocorre a maturação dos espermatozóides.

5. Dentre as preocupações dos indivíduos que desejam se submeter à vasectomia estão: a possibilidade de ficarem com disfunção erétil (impotência sexual) e o comprometimento da função endócrina dos testículos (produção de androgênios). Considerando que a vasectomia interrompe o fluxo de substâncias no ducto deferente, você acha que estas preocupações procedem?

6. Qual a glândula acessória do aparelho reprodutor masculino que mais contribui para a formação do sêmen. Diga também a função dela.

7. Por que razão os indivíduos acima de 40 anos devem procurar o médico, mesmo que tenham queixas clínicas, para um exame do tamanho de suas próstatas e para a dosagem do PSA?

8. Doenças sistêmicas (como o diabete melito) ou lesões neurológicas podem comprometer a inervação peniana, envolvendo, por exemplo, os neurônios 1 e 2 (veja o esquema da **Figura 24.19**). Nestes casos, algum tipo de ereção é possível (reflexa ou mediada por estímulos visuais, auditivos, olfativos, lembranças?) Explique.

9. Existe uma substância chamada sildenafil (Viagra) que age inibindo a enzima fosfodiesterase (EFD). Assim, gostaríamos que você nos explicasse, de uma forma resumida e decisiva, de que maneira o sildenafil age nos casos de disfunção erétil.

1. As células de Sertoli, localizadas no epitélio germinativo, secretam uma Proteína de Ligação a Andrógenos que se une a testosterona. A testosterona por sua vez é secretada pelas células intersticiais, localizadas no tecido conjuntivo próximo ao epitélio germinativo. Dessa forma, uma concentração adequada de testosterona é mantida entre as células espermatogênicas, garantindo uma produção constante de espermatozóides.
2. Após ser liberado do epitélio seminífero, os espermatozóides entram nos túbulos retos, na rede testis, no ducto do epidídimo, em seguida, no ducto deferente, ducto ejaculatório, uretra prostática, uretra peniana e exterior.
3. Existem dois principais mecanismos para manter a temperatura da bolsa testicular: a contração reflexa do músculo cremaster, mantendo ou afastando o testículo da parede abdominal e a troca térmica entre a artéria testicular e o plexo pampiniforme, no trajeto pelo cordão espermático.
4. Os espermatozóides são produzidos nos testículos e ficam estocados no epidídimo onde passam por um processo de maturação. É nesse momento que eles se tornam capazes de fecundar. O epidídimo possui um epitélio de revestimento que é do tipo pseudo-estratificado estereociliado. Abaixo do epitélio encontra-se a lâmina basal, tecido conjuntivo e uma camada de células musculares lisas que se contraem fazendo o transporte dos espermatozóides.
5. A ereção envolve a atividade dos neurônios centrais e periféricos (nervos erigentes) e os vasos penianos. Assim, na secção e na obstrução dos ductos deferentes não haverá qualquer comprometimento destas estruturas. Desta forma, a ereção não é comprometida. A secreção dos androgênios é feita pelas células intersticiais de Leydig que lançam os hormônios no sangue e nenhuma destas estruturas será comprometida. Logo, não há este risco.
6. As vesículas seminais são responsáveis pela secreção de cerca de 70% do volume do sêmen, os outros 30% são formados pela secreção da próstata e pelos espermatozóides. Essa secreção é rica em frutose que serve como fonte energética para a motilidade dos espermatozóides. Ela possui uma mucosa pregueada, com um epitélio pseudo-estratificado e uma lâmina própria de tecido conjuntivo fibroelástico.
7. Porque, a partir desta faixa etária, é comum a ocorrência de tumores benignos e malignos. Assim, a dosagem de PSA pode permitir um acompanhamento destes quadros e o mesmo se aplica para o exame do tamanho da próstata que pode ser feito pelo toque retal ou pelo uso de ultra-som.
8. Caso os neurônios 1 e 2 estejam destruídos, é impossível obter ereção por qualquer uma das vias neuronais. Se a lesão fosse exclusiva do neurônio 1, ainda poderia haver a ereção pela via descendente. Mas a destruição do neurônio 2 impede que qualquer sinal chegue aos vasos penianos. Nestes casos, a única possibilidade para os pacientes é o uso de próteses penianas.

9. Com a inibição provocada pelo medicamento, a enzima fosfodiesterase (EPD) ficará impedida da hidrólise do GMPc que terá sua ação prolongada, mantendo a vasodilatação peniana por mais tempo e, com isso, a ereção será estimulada. Lembre-se de que o GMPc age em outras funções orgânicas e o uso do sildenafil sem o acompanhamento médico poderá trazer graves prejuízos à saúde. Além do mais, este medicamento não é indicado para qualquer pessoa, uma vez que se deve levar em conta a idade, a possibilidade da existência de doenças prévias e o tipo de disfunção erétil de cada indivíduo.

RESUMO

Como você viu, o sistema reprodutor masculino é constituído pelas gônadas (testículos), que produzem os espermatozóides e os hormônios sexuais masculinos, e pelas vias espermáticas, que armazenam e conduzem o sêmen ao exterior. Você viu durante esta aula que os espermatozóides são células especializadas com um número haplóide de cromossomas, o que os torna capaz de gerar um novo ser quando fertilizam o ovócito. O sêmen é um líquido composto (além dos gametas) por secreções das glândulas seminais, próstata e bulbouretrais que mantêm a vitalidade e os movimentos dos espermatozóides, durante a sua viagem pelo interior das vias espermáticas. Além do mais, o espermatozóide produzido no testículo não estará apto para a fecundação se ele não passar pelas vias genitais e receber as secreções das glândulas acessórias. É no epidídimo que o espermatozóide inicia o processo de capacitação para fecundar o ovócito. É através do fluido rico em frutose, liberado pela vesícula seminal, que o espermatozóide adquire motilidade para nadar até o ovócito. Ou seja, os espermatozóides retirados dos testículos para fertilização *in vitro*, ainda não estão prontos para a fertilização. Portanto, esses espermatozóides devem antes passar por uma capacitação induzida, sendo incubados em meio definido por várias horas no laboratório.

Finalmente, o sêmen é ejetado no exterior em um processo conhecido como ejaculação que envolve a contração do ducto deferente, da próstata e das glândulas seminais. Para que o sêmen seja introduzido na vagina é necessária a ereção peniana que consiste na entrada de sangue por um dilatação arteriolar promovida por redes de neurônios, envolvendo uma série de transmissores. Esta é a contribuição biológica que os homens podem dar à manutenção de sua espécie.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, estudaremos com você a organização morfológica e funcional do sistema reprodutor feminino que permite a estruturação do corpo da mulher, o seu preparo para a fecundação, as bases da gestação e do trabalho de parto.

SITES RECOMENDADOS

<http://www2.uerj.br/~micron/atlas/>

<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>

<http://www.afh.bio.br/reprod/reprod1.asp>

http://www.saudeemmovimento.com.br/conteudos/conteudo_exibe1.asp?cod_noticia=1044

http://www.drgate.com.br/almanaque/atlas/reprodutor/aparelho_mascu.php

http://www.webciencia.com/11_31reprodu.htm

<http://www.brasilecola.com/biologia/sistema-reprodutor-masculino.php>

<http://164.41.57.42/node62.html>

Como o organismo feminino se estrutura para perpetuar a espécie

AULA

29

Meta da aula

Apresentar, macro e microscopicamente, os componentes do sistema reprodutor feminino com ênfase na sua organização para perpetuar a espécie.

objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- definir a organização morfológica dos ovários e dos ovidutos, relacionando-a com a função reprodutiva;
- descrever a organização microscópica dos ovários;
- relacionar os ciclos ovariano e menstrual;
- caracterizar histologicamente o útero e a vagina.

Pré-requisitos

Para entender melhor essa aula, é importante que você releia a Aula 1 da disciplina Corpo Humano I, sobre desenvolvimento embrionário, onde você aprendeu noções do aparelho reprodutor feminino; e a Aula 28 (Corpo Humano II), a respeito do sistema reprodutor masculino.

INTRODUÇÃO

*...Complicada e perfeitinha
você me apareceu
era tudo que eu queria
estrela da sorte
Quando à noite ela surgia
meu bem você cresceu
meu namoro é na folhinha
mulher de fases...*



Mulher de Fases

Raimundos

Você entenderá melhor a letra dessa música após a leitura desta aula... Até a puberdade, os órgãos reprodutores femininos estão praticamente em repouso, até que a hipófise começa a secretar os hormônios gonadotróficos (LH e FSH), sinalizando o início das “fases” pelas quais a mulher passa todos os meses. Na puberdade, é observada a menarca, o primeiro fluxo menstrual, que marca o início das alterações hormonais, histológicas e fisiológicas que a mulher sofre a cada ciclo menstrual, o qual dura cerca de um mês.

Assim como a menarca marca o início do ciclo menstrual, a menopausa marca o fim da fase reprodutiva da mulher. Durante a menopausa, os ciclos menstruais se tornam irregulares até desaparecerem, e os órgãos começam a involuir, lentamente. Nesta aula, você estudará a histologia dos órgãos que fazem parte do aparelho reprodutor feminino, desde os ovários, que produzem os gametas femininos, até o útero, que recebe o conceito para a implantação.

Mas da mesma forma que abordamos na aula sobre o sistema reprodutor masculino, os órgãos sexuais femininos estão também envolvidos em muitas outras funções no organismo, além da questão reprodutiva. Você viu, por exemplo, na Aula 17 (Corpo Humano I), que os hormônios sexuais femininos agem na qualidade dos ossos. Assim, devemos entender que o sistema reprodutor feminino faz parte de um complexo funcional que atua no organismo como um todo e não exclusivamente voltado para reproduzir. Os estrogênios, por exemplo, atuam no crescimento, na massa óssea, na deposição de gordura, na tensão do tecido conjuntivo, na massa muscular, na libido, dentre outras funções.

Da mesma maneira, é conveniente e oportuno entender que o termo “involuir”, aqui exposto e que nós usamos, com frequência, não deve ser relacionado à idéia de “degenerar” ou de “ficar pior”, mas, considerá-lo como “evoluir de uma outra forma”.

OS ATORES QUE ENTRAM NO QUADRO REPRODUTIVO: O SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

De uma forma análoga ao que você estudou na Aula 28 (Sistema reprodutor masculino), também, no caso do sexo feminino, existem gônadas e vias genitais. Observe as Figuras 29.1 e 29.2, nas quais podemos identificar a maior parte dos componentes do sistema reprodutor feminino (genitália interna), situada no interior da cavidade pélvica (genitália interna).

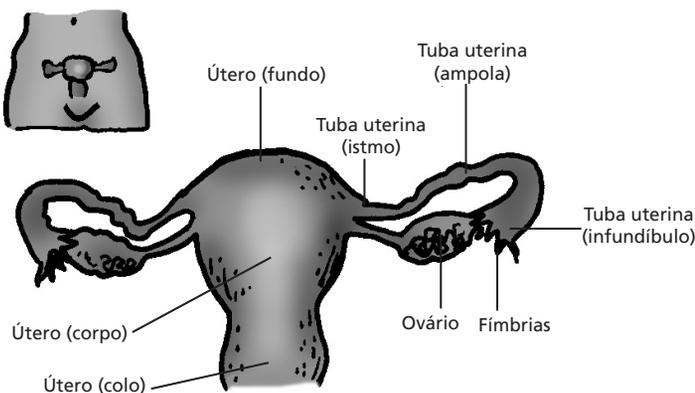


Figura 29.1: Esquema de uma vista anterior da genitália interna. Observe o formato do útero, bem como suas relações de proximidade com as tubas uterinas e com os ovários. A figura no alto é uma projeção dos órgãos reprodutores na parede abdominal.

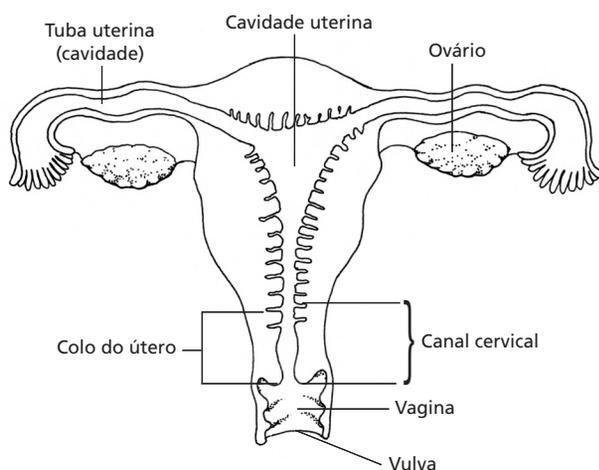


Figura 29.2: Esquema de um corte frontal, passando pelo sistema reprodutor feminino. Veja as cavidades tubária, uterina e vaginal, assim como as partes que compõem o útero.

O sistema é representado pelos ovários e pelas vias genitais, correspondendo aos ovidutos, que conduzem os ovócitos ou, no caso de fecundação, o ovo. Seguindo a comparação com o que ocorre no sexo masculino, os ovários (como os testículos), além de produzir os gametas (ovócitos), secretam, ainda, hormônios sexuais (estrogênio e progesterona). Vamos resumir, para você, os principais componentes do sistema reprodutor feminino.



O sistema reprodutor é também conhecido como sistema genital. A palavra genital deriva de "gênesis" (grego) e está relacionada com o início, com a criação. O Gênesis é o primeiro dos cinco livros do Pentateuco, do Velho Testamento, que relata a criação do mundo.

Os componentes do aparelho reprodutor feminino são:

– Ovários – dois ovários são responsáveis pela produção dos gametas femininos, secreção de hormônios (estrogênio e progesterona) e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. No interior do ovário, ocorre o amadurecimento dos folículos ovarianos. Esse desenvolvimento folicular depende do estímulo hormonal liberado pela hipófise. Nesta aula, você vai rever o ciclo ovariano já estudado na Aula 1 sobre desenvolvimento embrionário.

– Tubas uterinas – dois tubos musculares próximos aos ovários que têm a função de capturar os ovócitos expelidos durante a ovulação e transportá-los até o útero.

– Útero – órgão em forma de pêra que abriga o feto durante a gestação. Possui uma parede muscular bem desenvolvida, pronta para se alongar bastante à medida que o feto cresce. Se não ocorrer a fecundação, uma camada da parede do útero é perdida durante a menstruação.

– Vagina – órgão tubular fibromuscular, cujo epitélio sofre mudanças cíclicas durante o ciclo menstrual, com isso, o exame citológico das células da vagina fornece informações sobre os níveis hormonais da mulher além de poder ser observadas células cancerosas permitindo um diagnóstico precoce do câncer, como você verá adiante.

– Genitália externa – consiste em clitóris, pequenos lábios e grandes lábios. A genitália externa é rica em terminações nervosas sensoriais que contribuem para o estímulo sexual, que estudaremos mais adiante.

UMA PRODUÇÃO INCESSANTE DE ÓVULOS: OS OVÁRIOS

Os ovários são duas estruturas situadas nas paredes laterais da cavidade pélvica, fixados pelo peritônio e pelos vasos sanguíneos (artéria e veia ováricas). Podem ser identificados pelo toque vaginal e, com mais detalhes, pelo uso das imagens de ultra-som. Em valores médios, os ovários de uma mulher adulta têm 4cm na sua maior dimensão. Rigorosamente, os ovários são as únicas estruturas situadas no interior da cavidade peritoneal, sendo, portanto, banhados pelo líquido peritoneal, onde os ovócitos são lançados na ovulação.

Com a forma amendoada, como você pode observar na **Figura 29.2**, o ovário é recoberto por epitélio cúbico simples, chamado epitélio germinativo. Abaixo desse epitélio, existe uma camada de tecido conjuntivo denso – a túnica albugínea, que dá ao ovário uma cor esbranquiçada. O ovário pode ser organizado em uma região cortical e uma região medular, porém, essa divisão não possui limites nítidos. Na região cortical, observamos uma grande quantidade de células que formam os folículos ovarianos em vários estágios de desenvolvimento. É no córtex ovariano que ocorre o ciclo ovariano. A região medular é composta por tecido conjuntivo bastante vascularizado, com vasos linfáticos e fibras nervosas. Devido às terminações nervosas, os ovários são sensíveis à dor, quando estão acometidos por algum processo inflamatório.

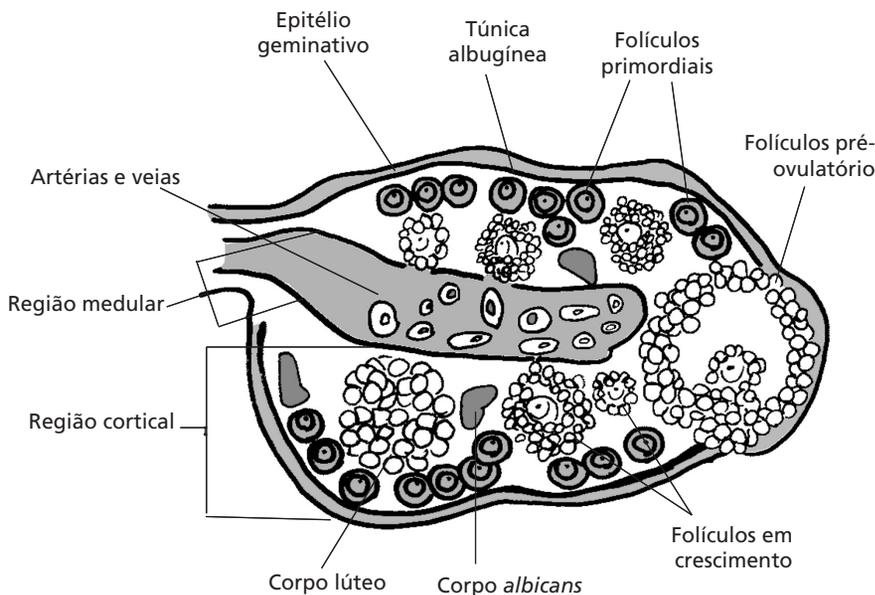


Figura 29.3: Desenho esquemático do ovário mostrando a região cortical com folículos ovarianos em várias etapas de amadurecimento e a região medular com vasos sanguíneos (Junqueira e Carneiro, 2004 – Ed Guanabara Koogan).

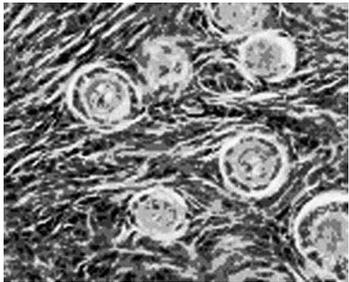
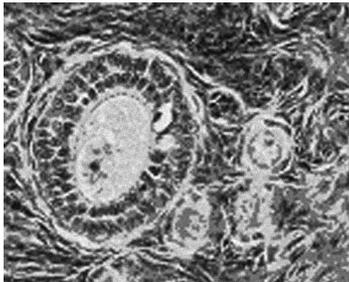


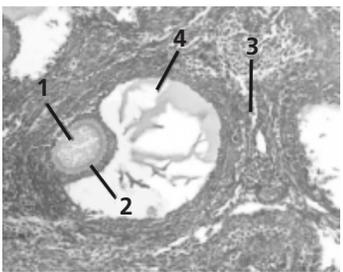
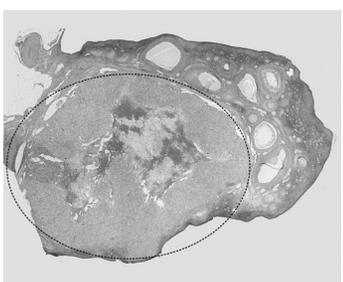
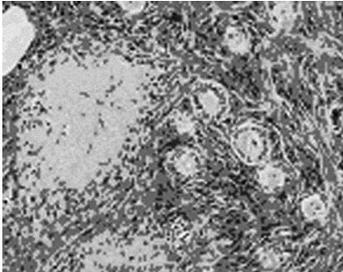
A inflamação dos ovários é conhecida como ooforite (do latim *oophoron* = “ovário” e do grego, *iophoros* = “reservatório do ovo”). A remoção cirúrgica dos ovários (castração) é conhecida como ooforectomia (*ctomo* = retirada).

Você deve se lembrar da aula sobre ovogênese, onde as células germinativas primordiais – as ovogônias, sofrem diversas divisões mitóticas, gerando ovócitos primários. Os ovócitos primários são envolvidos por células provenientes do tecido conjuntivo chamadas células foliculares, formando então o folículo ovariano (ovócito + células foliculares). Conforme a atuação de fatores de crescimento e do hormônio folículo estimulante (FSH) liberado pela hipófise, os folículos vão amadurecendo até o momento da ovulação. Os folículos primordiais podem crescer até folículo secundário por ação de fatores de crescimento ovarianos. Esse processo ocorre desde o período embrionário até a menopausa da mulher. Os folículos secundários apresentam receptores para o FSA e, portanto, são os candidatos a entrarem no processo de maturação acelerado preparando-se para a ovulação a cada ciclo ovariano.

Com a ajuda da Tabela 29.1 a seguir, note o ciclo, ovariano que tem início na puberdade. Observe que o amadurecimento dos folículos é dependente de hormônios liberados pela hipófise.

Tabela 29.1: Tabela ilustrativa mostrando a relação entre a hipófise e os ovários durante o ciclo ovariano <http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/> e www2.uerj.br/~micron/Atlas

O hipotálamo produz o hormônio de liberação de gonadotrofinas que atua na hipófise. Esta por sua vez libera:		Enquanto isso no ovário...	
FSH	FOLÍCULO PRIMÁRIO		O folículo primordial cresce sob estímulo de fatores de crescimento ovarianos, e suas células foliculares ao redor do ovócito primário se dividem e formam uma camada estratificada de células gerando um folículo primário. Os folículos passam a responder ao estímulo pelo FSH iniciando um desenvolvimento mais acelerado.
	FOLÍCULO SECUNDÁRIO		Surge uma camada glicoprotéica ao redor do ovócito, a zona pelúcida. Começam a aparecer também lacunas entre as células foliculares cheias de líquido, quando chamamos então de folículo secundário.

FSH	FOLÍCULO TERCIÁRIO		Próximo à ovulação, o folículo secundário evolui para um folículo terciário, ou maduro, onde é observada a fusão das várias lacunas formando o antro folicular. Como você pode observar na figura ao lado em 1 – o ovócito, 2 – zona pelúcida, 3 – células foliculares e 4 – antro folicular.
	CORPO LÚTEO		Os folículos em crescimento produzem estrogênio, o qual induz a secreção de um pico de LH, que por sua vez desencadeia o processo da ovulação. Após a ovulação, as células foliculares que permaneceram dentro do ovário (apontadas pelo número 3 na figura anterior) formam o corpo lúteo.
LH	CORPO ALBICANS		Se o ovócito é fertilizado, o corpo lúteo cresce e mantém a produção elevada de progesterona. Mas se não ocorrer a fecundação, o corpo lúteo regride formando o corpo <i>albicans</i> .

O CICLO OVARIANO

O ciclo ovariano pode ser dividido em três fases:

1. Fase folicular – que vai desde o folículo secundário até o seu amadurecimento em um folículo maduro, como você pôde ver na **Tabela 29.1**. Note que vários folículos iniciam o processo de maturação, porém apenas um folículo completa o seu desenvolvimento. O restante sofre degeneração. As células foliculares e os ovócitos morrem e são fagocitados por macrófagos. Levando em conta que uma mulher jovem possui cerca de quatrocentos mil folículos, e que durante a sua vida reprodutiva, que dura de trinta a quarenta anos, ela libera um ovócito a cada ciclo menstrual, você imagina quantos folículos degeneram por **ATRESIA**.

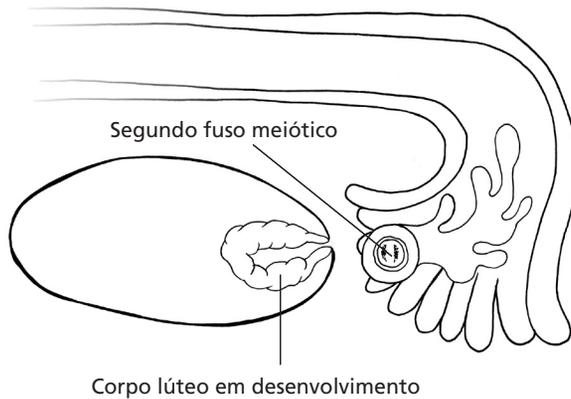
2. Fase ovulatória – induzido pelo hormônio luteinizante (LH), chega o momento da ovulação, quando o folículo maduro forma uma protuberância na parede do ovário e ocorre sua ruptura liberando o gameta

ATRESIA

O termo deriva do grego e significa ausência de buraco ou de orifício (*a* = negativo, ausente; *trésis* = buraco). Ausência de luz de um órgão tubular, em que ocorre falta de desenvolvimento completo da luz, uma estrutura tubular, de um canal ou de um orifício do corpo. No contexto empregado aqui na aula, chama-se de atresia à involução programada (normal) de um folículo ovariano, uma vez que a cavidade folicular é obliterada.

feminino, o qual é capturado pela tuba uterina. Observe na **Figura 29.4** que o ovócito é liberado junto com algumas células foliculares que formam a corona radiata. O restante das células foliculares que permanecem no interior do ovário vão formar o corpo lúteo.

Figura 29.4: Esquema da captura do ovócito secundário em meiose suspensa, junto com a zona pelúcida e corona radiata no momento da ovulação (CEDERJ, Aula 1 da disciplina Corpo Humano I).



3) Fase luteínica – As células foliculares que permaneceram dentro do ovário, por influência do LH, se diferenciam nas células granulosas luteínicas, formando agora o corpo lúteo. O corpo lúteo é responsável pela secreção de progesterona em grande quantidade e de estrogênios. A secreção de estrogênios e progesterona inibe a secreção de FSH e LH pela hipófise. Sendo assim, ocorre o impedimento do desenvolvimento de novos folículos ovarianos, pela suspensão do FSH. A falta de LH leva a uma degeneração do corpo lúteo, transformando-o em um corpo lúteo menstrual, o qual vai regredindo até formar o corpo albicans, que persiste como uma cicatriz no ovário (corpo cicatricial). Se ocorrer a gravidez, a placenta secreta a gonadotrofina coriônica humana (hCG), que mantém o corpo lúteo, agora chamado corpo lúteo gravídico.

ATIVIDADES



1. Os ovários podem ser removidos, para o tratamento de doenças ou como um meio de reduzir o crescimento de tumores dependente de estrogênios. Baseado no que você sabe sobre esta gônada, a mulher sem os ovários é capaz de engravidar, mesmo tendo o útero normal? E ainda poderá menstruar? A falta de estrogênio poderá alterar, de algum forma, a massa óssea? Explique.

RESPOSTA COMENTADA

Quando os ovários são removidos, cessa a produção de ovócitos e de hormônios sexuais. Assim, sem o ciclo ovariano funcionando, não haverá ovulação e a capacidade de engravidar fica impossibilitada. Da mesma forma, não haverá menstruação, porque, mesmo com a presença do útero, faltará o estímulo hormonal para que ocorram as modificações no endométrio. A massa óssea ficará comprometida e, caso não seja feito qualquer tratamento a respeito, a mulher começará a sofrer o problema da osteoporose.

2. Você acabou de ler como acontece normalmente o ciclo de desenvolvimento dos folículos ovarianos. Mas, muitas vezes, esse ciclo pode não acontecer gerando então os ciclos anovulatórios (como você já viu em Corpo Humano I) que podem ser resultado de uma hipofunção ovariana ou pela administração de anticoncepcionais que podem combinar os hormônios (estrogênio e progesterona) que agem no hipotálamo inibindo o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Durante um ciclo ovariano normal, você conseguiria citar quais são os componentes observados no ovário após a ovulação?

RESPOSTA COMENTADA

É isso aí! Após a ovulação, você pode observar vários folículos ovarianos atresícos, pois dos vários folículos que iniciam seu amadurecimento, apenas um amadurece e é expelido do ovário na ovulação. É possível também observar o corpo lúteo e provavelmente corpos cicatriciais de outros ciclos menstruais.

OS ARAUTOS ANUNCIAM EM SEUS TROMPETES: AÍ VEM O OVO!

As tubas uterinas são dois condutos com, aproximadamente, 10cm de comprimento (de 7cm a 14cm), com o formato de um funil e que se dispõem da porção superior do útero (corno uterino) até a proximidade dos ovários. Em seu trajeto elas descrevem uma curva para

trás à medida que se aproximam da borda ovariana. Apresentam dois orifícios: o primeiro abrindo-se na cavidade uterina; e o segundo, na cavidade peritoneal, onde recebem os ovócitos liberados.

É na tuba uterina que ocorre a fecundação e o transporte do zigoto para a cavidade uterina. Ao longo do seu trajeto pela tuba uterina, o zigoto vai sofrendo diversas divisões mitóticas até chegar ao útero onde ocorre a implantação. Volte na **Figura 29.1** e veja que a tuba uterina é dividida em quatro regiões: a. o infundíbulo, que é a região mais próxima ao ovário, apresenta projeções na sua porção terminal chamadas fímbrias que auxiliam na captura do ovócito para dentro da tuba uterina; b. a ampola é o segmento bem dilatado, onde geralmente ocorre a fecundação; c. o istmo que é curto e com parede espessa e d. a porção intramural que atravessa a parede do útero e se abre na cavidade uterina.

As tubas uterinas eram conhecidas, no passado, como trompas de Falópio em homenagem a Gabrielle Fallopio (1523?-1562), anatomista e cirurgião italiano, que descobriu esta estrutura em suas dissecções. A palavra tuba deriva do grego, salpinx, que significa "trompete", um instrumento que emite sons. O radical "salpingo" refere-se à tuba (salpingite = inflamação das tubas uterinas).

Em um corte transversal da parede da tuba uterina, como você pode ver na **Figura 29.5**, note que a mucosa das regiões da ampola e do infundíbulo é bastante pregueada.

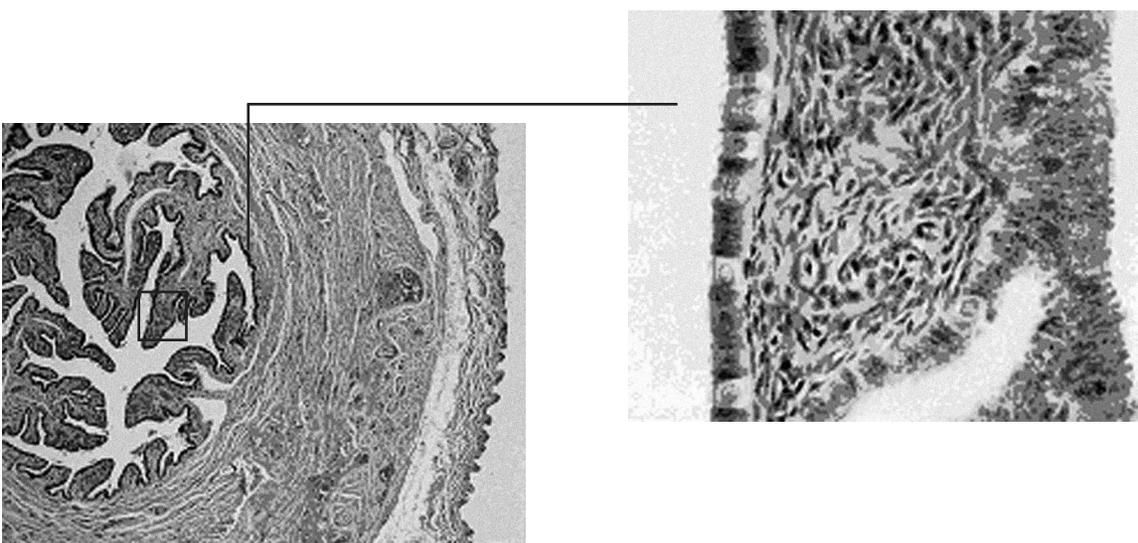


Figura 29.5: Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina na região de ampola. No detalhe em maior aumento o epitélio cilíndrico simples e a lâmina própria de tecido conjuntivo. (<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>).

À medida que a tuba uterina segue para o útero, sua luz vai se tornando mais estreita e sua mucosa menos pregueada. A camada mucosa da tuba uterina possui um epitélio cilíndrico simples com células ciliadas, que faz movimentos em direção ao útero, facilitando o transporte do zigoto. Além das células ciliadas, o epitélio também possui células secretoras não ciliadas, que secretam substâncias para nutrir e proteger o zigoto além de facilitarem a capacitação dos espermatozóides, tornando-os capazes de fertilizar o ovócito. Abaixo do epitélio, é observada a lâmina própria com tecido conjuntivo frouxo fibroelástico. A camada muscular, que segue a camada mucosa, é composta por músculo liso disposto em uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa que sofre contrações peristálticas impulsionando o zigoto em direção ao útero. Na camada mais externa da parede da tuba uterina, existe uma cobertura serosa de tecido conjuntivo frouxo contendo muitos vasos sanguíneos e um epitélio pavimentoso simples.

EMPURRANDO O OVO PARA O ÚTERO: A MOTRICIDADE TUBÁRIA

Graças à musculatura lisa em sua parede, as tubas são dotadas de uma atividade motora que auxilia a migração do ovócito ou do ovo em direção à cavidade uterina. O segmento onde estão localizadas as fímbrias é pobre em fibras musculares. Contudo, sua pequena contração desempenha um importante papel no momento da ovulação. A musculatura da região ampular (ampola tubária) é organizada, como já foi descrito, em três camadas: longitudinal (espiral) interna e uma camada longitudinal externa.

Este movimento tubário é influenciado pela ação de hormônios sexuais (estrogênio e progesterona) e do sistema nervoso. O estrogênio estimula a motilidade tubária, enquanto a progesterona inibe. Antes da ovulação, as contrações da tuba são fracas, com alguma variação individual no ritmo e no padrão. Na ovulação, as contrações tornam-se mais vigorosas e as fímbrias movem-se com maior frequência, “lambendo” ritmicamente a superfície dos ovários. À medida que o ciclo avança, na fase luteínica, o aumento da secreção da progesterona inibe progressivamente a atividade motora. Esta redução na motricidade auxilia a passagem do ovo em direção ao útero (no caso de fecundação), movido pela atividade ciliar.

A inervação adrenérgica (simpático) parece estar envolvida na regulação da atividade motora da tuba uterina, particularmente em relação às modificações nos padrões de contratilidade da porção ístmica. Durante a menstruação, e por toda a fase proliferativa (pré-ovulação), a tuba uterina humana é muito sensível a transmissores adrenérgicos como a noradrenalina. Após a ovulação e durante a fase luteínica, a resposta da tuba à noradrenalina é reduzida e os efeitos inibitórios da adrenalina ficam mais evidentes. O estrogênio potencializa a resposta da musculatura tubária à noradrenalina (contração) e a progesterona potencializa o efeito inibidor da adrenalina (relaxamento).

Embora existam algumas controvérsias a respeito do papel das prostaglandinas na regulação da motilidade tubária, tem sido referido que alguns tipos de prostaglandina estimulam a musculatura, enquanto outros tipos inibem. Contudo, existe um consenso de que as prostaglandinas estimulem a atividade ciliar da mucosa da tuba uterina, em estudos *in vitro*.

Pesquisas recentes mostraram que a tuba uterina possui uma atividade elétrica na forma de uma onda lenta e de potenciais de ação que você já conhece da Aula 16 (Corpo Humano II) a respeito do estômago. As ondas lentas exibem uma certa regularidade, mas os potenciais de ação correspondem a salvas irregulares de atividade, que se manifestam quando o potencial das ondas lentas atinge um valor limiar.

Os potenciais de ação estão associados ao aumento da pressão no interior da tuba uterina. Embora ainda existam dúvidas a respeito da origem das ondas lentas, é possível que elas sejam produzidas por neurônios intrínsecos (células intersticiais), agindo como células marca-passo, como ocorre no estômago. É possível que os neurotransmissores atuem de duas formas: ou diretamente na musculatura lisa tubária ou modificando o padrão das ondas lentas.

Bem, mas como é que podemos resumir tudo isso? Durante o repouso, existe uma atividade de ondas lentas produzida pelas células marca-passo tubárias que é capaz de mover o ovo em direção ao útero. Contudo, a motilidade tubária depende da fase do ciclo ovariano: na fase proliferativa (folicular) existe um aumento de motilidade. Nesta fase, o estrogênio ativa a contração muscular e deixa a musculatura mais responsiva à noradrenalina (inervação simpática).

A fase folicular chega ao seu auge na ovulação e, neste momento, ocorre um aumento na contração muscular e as fímbrias estão, digamos, “alvoroadas” em seu movimento de “varredura” sobre a superfície ovariana. Na fase lútea, ocorre uma redução da contratilidade, pela ação inibitória da progesterona e pelo fato de este hormônio sensibilizar a musculatura ao efeito inibidor da adrenalina. Estímulos criados no interior da tuba podem promover aumentos de pressão e gerar salvas de potenciais de ação aumentando o poder contrátil tubário.

Os estímulos da acetilcolina e da oxitocina estimulam a contração da musculatura tubária, enquanto o ácido gama aminobutírico (GABA), o VIP e a substância P inibem.

A tuba uterina, sendo uma estrutura tubular, é sensível à dor, sob três condições gerais: primeiro, quando ocorre uma distensão da sua parede; segundo, em casos de espasmo da musculatura lisa (contratura) e, finalmente, quando ocorre um bloqueio do fluxo de sangue (isquemia).



ATIVIDADE

3. Em alguns casos de gravidez, a implantação do ovo fertilizado ocorre na mucosa da tuba uterina e esta condição é um tipo de gravidez ectópica (fora de lugar) conhecida como gravidez tubária. Assim, a mórula implanta-se na mucosa tubária e começa a crescer. A mulher apresenta sinais de estar grávida (início da produção de hCG) e ausência de menstruação (amenorréia), mas surge uma dor abdominal ou pélvica. Por que o aumento do tamanho do embrião torna a gravidez tubária tão dolorosa?

RESPOSTA COMENTADA

Ao ser implantado ectopicamente na mucosa tubária, o embrião é tolerado até que atinja um determinado tamanho. Até aí, a gravidez estará presente e o trofoblasto produzirá hormônios que podem acusar nos exames a existência de gestação. A menstruação será suspensa. Até aí, tudo bem! Mas, o embrião continua crescendo e a tuba não é capaz de ceder a este aumento de tamanho e, como você viu, a distensão de um órgão oco (tubular) provoca dores fortes, obrigando a mulher a procurar atendimento médico e aí se descobre o problema. Além do mais, o aumento de pressão no interior da tuba provoca uma série de contrações que pioram o quadro doloroso.

UM ÓRGÃO INVERTIDO COM O FUNDO EM CIMA. COM VOCÊS: O ÚTERO

O útero é um órgão ímpar, com uma forma de pêra invertida, situado logo atrás e acima da bexiga urinária e à frente do reto. É dividido em três porções: superior (fundo), média e maior (corpo) e uma porção afunilada (colo). As tubas uterinas entram nas porções laterais do fundo e o colo penetra na porção mais profunda da vagina. Veja a posição do útero e suas relações de proximidade na **Figura 29.6**.

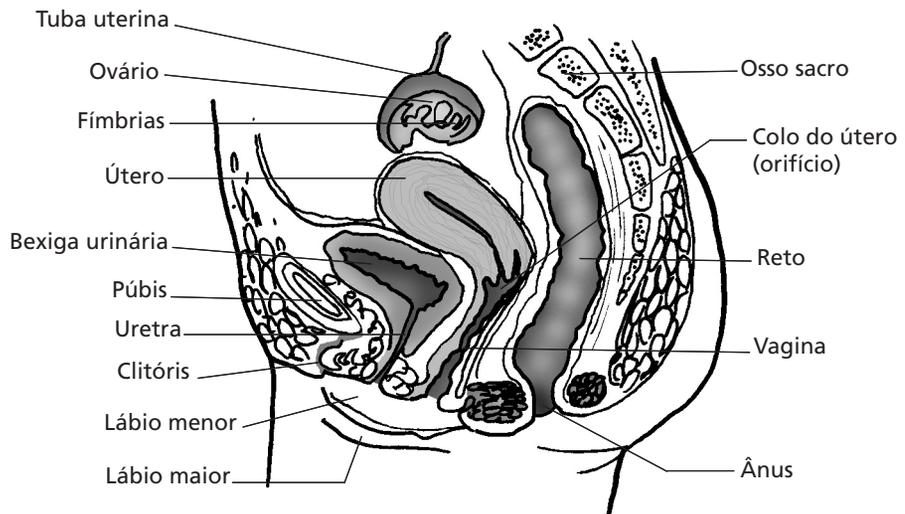


Figura 29.6: Imagem de um corte sagital, na qual se pode observar a posição do útero dobrado sobre si mesmo e fazendo uma outra angulação em relação à vagina. Veja, ainda, a proximidade do útero com o reto.

Em sua posição mais comumente encontrada, o corpo do útero dobra sobre si mesmo, na direção anterior, encostando no teto da bexiga urinária. Além desta curvatura, o eixo do útero faz com o eixo da vagina, um ângulo de 90°. Contudo, é comum algumas mulheres apresentarem desvios do eixo do útero de várias formas. Em alguns casos, estas posições anômalas podem trazer problemas para a gravidez.

Cortando a parede do útero, em um plano frontal, vemos que a cavidade uterina tem um formato triangular. A porção da cavidade no interior do colo uterino é conhecida como canal cervical (*cervix* = colo). É nesta região cervical que incide o câncer do útero (câncer do colo) e esta área é examinada com o máximo cuidado pelos médicos no exame preventivo. Se um corte sagital for realizado, vemos que a cavidade uterina é apenas uma delgada fenda.

Examinando a constituição da parede uterina, vemos que ela é composta por três camadas: o endométrio, o miométrio e a serosa ou adventícia.

O endométrio é a denominação da camada mucosa de revestimento do útero (Figura 29.7) e é composto por um epitélio cilíndrico simples, com células secretoras e células ciliadas, e uma lâmina própria com tecido conjuntivo bastante vascularizado onde se observam glândulas tubulares simples e ramificadas.

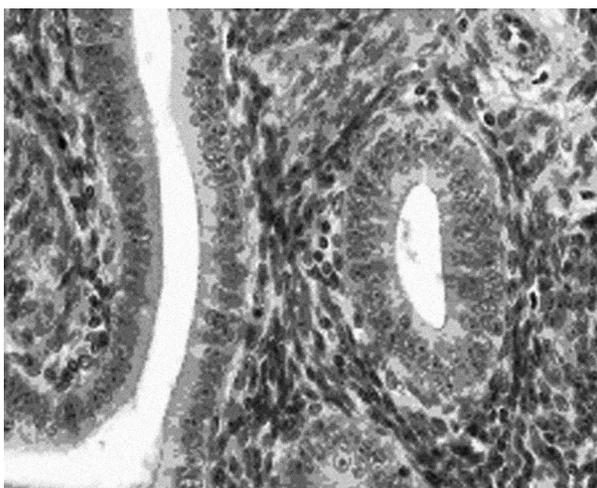
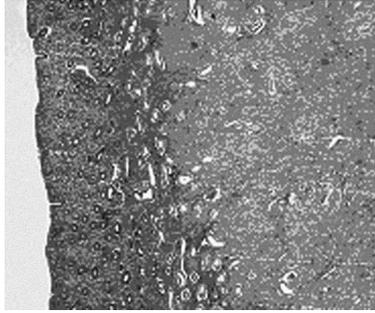
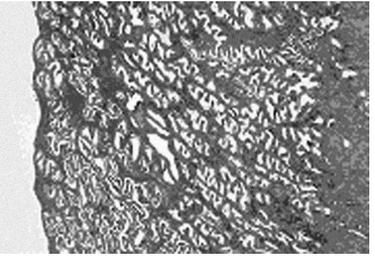
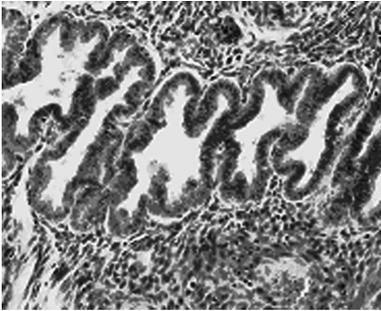


Figura 29.7: Fotomicrografia em grande aumento da mucosa uterina, mostrando seu epitélio cilíndrico simples e a presença de uma glândula endometrial em corte transversal na lâmina própria (<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>).

O endométrio passa por alterações cíclicas que são controladas por hormônios, como você verá adiante quando falarmos sobre o ciclo menstrual na Tabela 29.2.

Tabela 29.2: Tabela ilustrativa mostrando a relação entre os ovários e o endométrio durante o ciclo menstrual (<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>)

O ovário libera os hormônios:	Enquanto isso no endométrio...	
Estrogênio Progesterona		<p>O início do ciclo menstrual é marcado pelo primeiro dia de menstruação, quando ocorre a desintegração da camada funcional do endométrio. A mucosa se fragmenta e é liberada junto com o sangue dos vasos erodidos no endométrio. Essa fase menstrual pode durar cerca de 4 a 5 dias.</p>

<p>Estrogênio</p> <p>Progesterona</p>		<p>Após a menstruação, o endométrio deve se recompor para permitir uma futura implantação do conceito caso ocorra a fecundação. O hormônio responsável pela proliferação da camada funcional do endométrio é o estrogênio. Assim o endométrio passa pela fase proliferativa, que dura em média 9 dias. Nessa fase, observa-se a formação de glândulas tubulosas ainda bem estreitas.</p>
		<p>Quando ocorre a ovulação, um outro hormônio começa a ser liberado pelas células foliculares, a progesterona. Esse hormônio estimula a secreção de glicogênio pelas glândulas endometriais que se tornam amplas e tortuosas, como você pode observar na figura a seguir.</p>
		<p>Essa fase é chamada fase secretora ou fase lútea, e dura aproximadamente 13 dias. Se ocorrer a fecundação, se forma o sincício trofoblasto que produz hCG, o qual mantém o corpo lúteo e a secreção de progesterona e estrogênios. Mas, se não ocorrer a fecundação, o corpo lúteo degenera, o endométrio entra em isquemia (fase isquêmica) e ocorre a menstruação.</p>

O miométrio (que é a camada muscular) é a mais desenvolvida da parede uterina. Ela é composta por três estratos de músculo liso organizados em camadas longitudinal externa e interna e camada central, que é bastante vascularizada e disposta circularmente, também chamada camada vascular.

Externamente, o útero é recoberto por uma terceira camada, chamada serosa (peritônio) encontrada na região do fundo e na porção posterior do corpo do útero. Já a porção anterior do corpo do útero é recoberta somente por tecido conjuntivo sem epitélio, o que chamamos de adventícia ou serosa.

Vamos examinar alguns detalhes do endométrio, pela sua importância no ciclo ovariano.



Existem tumores benignos, originados da musculatura lisa do útero, conhecidos como miomas. Estes tumores podem permanecer toda a vida de uma mulher sem causar problemas, mas comumente, provocam dores e/ou sangramentos e, nestes casos, devem ser removidos.

O prefixo *histero* vem do grego (*histerus*) e significa útero (*histerectomia* = retirada do útero). A palavra *histeria*, que se caracteriza como um quadro de neurose complexa, manifestada por distúrbios emocionais, provém deste mesmo radical. O termo foi criado por Hipócrates (460?-377a.C.) que imaginava que a histeria fosse um movimento irregular de sangue do útero para o cérebro, uma vez que o quadro era associado às mulheres.

Durante a gravidez, o miométrio aumenta por hipertrofia (aumento do tamanho das células) e por hiperplasia (aumento na quantidade de células). Esse aumento está relacionado com os níveis de estrogênio. Durante o trabalho de parto, a oxitocina, um hormônio liberado pela neuro-hipófise, induz a contração do miométrio para expulsar o feto e a placenta.

O ENDOMÉTRIO

Além das características histológicas já vistas, observe na **Figura 29.8** que o endométrio pode ser dividido funcionalmente em duas camadas: a *camada basal*, que fica próxima ao miométrio, contém o fundo das glândulas tubulares e serve como fonte para a recomposição do endométrio após a menstruação, e a *camada funcional*, mais superficial e mais espessa, essa camada sofre mudanças durante o ciclo menstrual sendo perdida na menstruação.

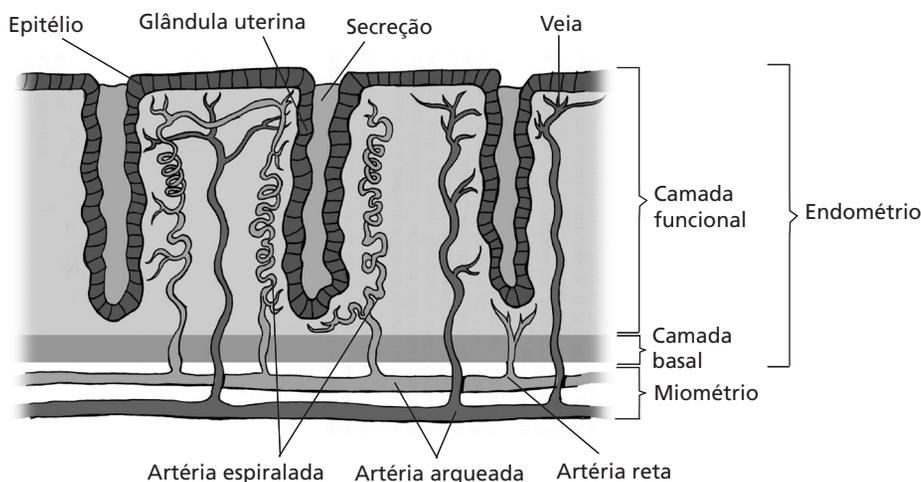


Figura 29.8: Desenho esquemático do endométrio com as camadas – funcional com o corpo das glândulas endometriais, e – basal próxima ao miométrio (CEDERJ, Aula 1 da disciplina Corpo Humano I).

Volte à Tabela 29.2, você pode recordar as fases do ciclo menstrual e sua relação com os hormônios ovarianos.



ATIVIDADE

4. “Brigou com o namorado, xingou a vizinha, jurou ódio mortal à melhor amiga, deu um fora no policial de trânsito e correu até a janela para se jogar... de repente sentiu algo estranho, foi ao banheiro e não deu outra: menstruada! Que alívio! Era só TPM...” É verdade, com tantas variações hormonais, haja nervos para orquestrar corretamente os ciclos reprodutivos da mulher. Você saberia fazer uma “tabelinha” organizando os hormônios liberados pela hipófise e pelo ovário além da sua atuação no ovário e útero respectivamente?

RESPOSTA COMENTADA

Você deve ter dado uma olhadinha nas duas tabelas para fazer essa atividade... é só unir as duas e você viu que: enquanto a hipófise libera FSH, os folículos ovarianos vão se amadurecendo e liberam estrógenos, os quais atuam no endométrio para a recomposição desse, durante a fase proliferativa, que acabou de se soltar durante a fase menstrual. Com os níveis de estrógenos elevados no sangue, a hipófise libera LH que vai induzir a ovulação. Nesse momento, é liberado o ovócito que é capturado pela tuba uterina e transportado em direção ao útero para que ocorra a fecundação. No interior do ovário, o corpo lúteo produz a progesterona que prepara o endométrio para receber o conceito, na fase secretora.

A MUCOSA DO COLO DO ÚTERO

É a região do útero que comunica a vagina com a cavidade uterina. Sua mucosa possui um epitélio cilíndrico simples secretor de muco com glândulas mucosas cervicais. A secreção dessas glândulas lubrifica a vagina durante o ato sexual e também facilita a entrada dos espermatozóides na época da ovulação, quando essas glândulas são estimuladas pelo estrogênio.

Na fase secretora do ciclo menstrual e na gravidez, a progesterona estimula a produção de uma secreção mais viscosa que serve como barreira para a entrada de microorganismos e esperma.

A parte do colo uterino voltada para a vagina sofre uma transição brusca de um epitélio cilíndrico simples, encontrado ao longo do útero, para um epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado, observado na vagina.



ATIVIDADE

5. Um número relativamente grande de mulheres jovens (idade fértil) são submetidas à histerectomia (remoção completa do útero), por uma série de razões. Dentre as preocupações que elas manifestam podemos listar, por exemplo, questões como: a ovulação, a menstruação, o prazer sexual, a gravidez, a menopausa e a osteoporose por uma suposta falta de estrogênio. E você... sim... você... não se faça de desentendido... você foi selecionado, dentre vários alunos, para responder a estas perguntas para as mulheres em questão. Vamos lá, elas estão na sala de espera aguardando, com ansiedade, para ouvir o que você acha de tudo isso. Diga a elas.

RESPOSTA COMENTADA

Perfeito! Com a retirada apenas do útero, os ovários seguirão os seus destinos de produzir ovócitos e hormônios, mantendo o ciclo ovariano. Em cada mês, um ovócito será liberado e captado pelas tubas, mas jamais encontrarão os espermatozóides. O destino destes ovócitos é a morte e a reabsorção dos seus produtos. Sem o útero, a fecundação ficará impossibilitada de ocorrer. A não ser que as mulheres lancem mão das chamadas "barrigas de aluguel". Cedem seus ovócitos que serão fertilizados em laboratório e implantados no útero de outra mulher. Como não existe mais o útero (endométrio), não haverá mais a menstruação. A menopausa e a osteoporose associada não ocorrerão (devido à cirurgia), uma vez que os hormônios sexuais continuarão a ser secretados. O prazer sexual não será alterado, pois independe do útero. Contudo, devido a problemas psíquicos, por não terem mais o útero, poderá haver algum distúrbio na libido, mas não há disfunção que impeça o prazer sexual.

APROVEITANDO A PORTA ABERTA: É AGORA OU SÓ NO MÊS QUE VEM

Como você viu no tópico anterior, as glândulas mucosas cervicais (do colo) produzem uma determinada quantidade de muco, cujas características variam com o ciclo ovariano. O muco cervical forma um verdadeiro tampão no canal cervical. Sua função básica (juntamente com o pH ácido da vagina) é dificultar a entrada de microorganismos no sistema reprodutor feminino. Trata-se de uma secreção viscosa produzida por minúsculas glândulas do canal cervical (endocérvice ou endocérvix). Sua composição e consistência variam com a fase do ciclo ovariano.

Mas de que é composto o muco cervical? Ele se compõe de um núcleo de filamentos de glicoproteínas (mucina) que forma uma matriz, em volta da qual, a fase aquosa fica dispersada. A parte líquida é constituída por 92% a 98% de água e 1% de sais inorgânicos, especialmente cloreto de sódio. O pH do muco cervical situa-se em torno de 6.5 a 9.0 (alcalino).

Plasmócitos se infiltram no muco produzindo imunoglobulinas (anticorpos). Além do mais, a presença de leucócitos (neutrófilos) garante a produção de lisozimas e de lactoferrinas, importantes agentes antimicrobianos que completam a defesa da região.

Antes da ovulação, sob o efeito do estrogênio, o muco torna-se mais fluido e abundante e é facilmente atravessado pelos espermatozóides, especialmente nos três dias em torno da data da ovulação. Após a ovulação, e ao longo da fase luteínica, torna-se mais espesso e viscoso, sob a ação da progesterona. Nestas condições, torna-se praticamente impermeável aos espermatozóides. Uma vez que os espermatozóides penetrem no muco, eles podem permanecer aí por cerca de poucos dias. Assim, o muco (sendo alcalino) age como um importante reservatório de espermatozóides. Chama-se de hostilidade do muco cervical à incapacidade dos espermatozóides de penetrarem em seu interior e esta condição é considerada como uma das causas possíveis de infertilidade.

A hipótese mais aceita a respeito da alteração do muco com as fases hormonais está fundamentada nas alterações das proporções entre os carboidratos e as proteínas solúveis da matriz. Assim, um exame do muco cervical pode informar a respeito da fase do ciclo ovariano.

Existem momentos na vida das mulheres que, por algum tempo, este tampão de muco cervical desaparece. Quando? Ora... na menstruação e após o parto, pois, nestes casos, tudo que está no meio do caminho vai embora. E aí? Claro, as glândulas mucosas cervicais formam uma nova camada.

O ÚTERO EM MOVIMENTO

O estudo da contração uterina é de grande importância para entendermos a gravidez e o trabalho de parto. Como você já deve ter percebido, durante a gravidez, o útero deve permanecer em repouso, uma vez que a sua contração poderia expulsar o feto antes da hora e provocar a sua morte. Em contrapartida, no trabalho de parto, a contração uterina deve ser vigorosa, permitindo a saída do feto e da placenta, o mais rapidamente possível. Por estes motivos, os médicos empregam medicamentos que estimulem a contração uterina, no trabalho de parto. A contração uterina também é essencial na parada do sangramento (hemostasia; *hemo* = sangue; *stasis* = parada) pós-parto. Durante a gravidez, algumas drogas podem ser empregadas para manter o útero em repouso. Quando isso acontece? Em qualquer situação que force o útero a contrair antes da data estabelecida para o parto. Essas drogas podem, então, ajudar a impedir um abortamento espontâneo.

Além destes processos, a contração da musculatura uterina está presente na menstruação e no orgasmo. Mas como o útero se comporta em relação às suas contrações? Em primeiro lugar, a musculatura uterina pertence ao grupo de músculos (que você já conhece) que exhibe, espontaneamente, uma atividade elétrica e motora. Em outras palavras, mesmo que nenhum hormônio ou neurônio esteja em ação, a musculatura uterina apresentará contrações regulares. Mas, como isso é possível? Claro, você estava só esperando que eu respondesse: a presença de células marca-passo!

Durante o repouso, o útero é percorrido por uma onda elétrica – ondas lentas – geradas pelas células marca-passo, cuja localização ainda é questionada. Assim, à medida que essas ondas atinjam um determinado valor limiar, os potenciais de ação são produzidos.

Estímulos neuronais ou hormonais apenas alteram a amplitude e a frequência destes potenciais, levando o útero a contrações mais fortes ou ao relaxamento total.

Isso tudo nos faz lembrar o coração e o estômago. Mas ainda existe uma outra semelhança com o coração: a existência das junções comunicantes (“gap”). As células musculares uterinas se comunicam por junções *gap*, permitindo, como você sabe, que o miométrio se comporte como um sincício fisiológico.

A contratilidade uterina depende, em última análise, da entrada de cálcio (Ca^{++}) no citoplasma das células musculares. E vários estímulos agem neste sentido, facilitando (contração) ou bloqueando (relaxamento) o fluxo de Ca^{++} .

Dentre os efeitos neurais destacamos a ação da acetilcolina (Ach), liberada pelos neurônios parassimpáticos, e que estimula a contração uterina. Entretanto, o trabalho de parto pode seguir normalmente, mesmo nos úteros desprovidos de inervação colinérgica, indicando que a ação da Ach não é essencial. Substâncias transmissoras que agem em receptores adrenérgicos alfa (noradrenalina) produzem contração do útero e transmissores que atuam em receptores beta-adrenérgicos (adrenalina) levam ao relaxamento uterino. Da mesma forma, a liberação de óxido nítrico (NO), nas terminações nervosas, produzem o mesmo efeito inibidor. Assim, drogas que agem nos receptores beta adrenérgicos podem ser usadas em situações nas quais o relaxamento uterino é desejado (contrações uterinas prematuras). O VIP, por exemplo, tem um efeito inibitório do miométrio.

Contudo, a presença destes receptores adrenérgicos parece ser dependente da ação hormonal. De maneira geral, níveis elevados de progesterona aumentam o número de receptores beta adrenérgicos e provocam um relaxamento da musculatura do útero.

Dentre os fatores hormonais, destacam-se a ação excitadora do estrogênio e da oxitocina na musculatura uterina e a ação inibidora da progesterona. Na gravidez, durante os primeiros dias, o corpo amarelo ovariano é mantido mais tempo (por ação do LH), permitindo uma secreção mais prolongada de progesterona e isto impede as contrações uterinas. Quando o trofoblasto começa a ser constituído, a secreção local de gonadotrofina coriônica (hCG) substitui o LH na manutenção da produção de progesterona e na inibição uterina. Em seguida, a placenta começa a secretar progesterona e, assim, durante toda a gravidez, o útero será impedido de contrair, mantendo o feto em seu aconchego.



A oxitocina, um hormônio produzido pelo hipotálamo e secretado pela neuro-hipófise, e que você já conhece das aulas do sistema neurolocomotor, é liberado durante (e após) o parto, estimulando a contração uterina. Este hormônio é essencial na expulsão do feto, da placenta, na parada do sangramento pós-parto e, em seguida, na ejeção do leite materno.

O início do trabalho de parto ocorre com a redução progressiva da atividade placentária que começa a retirar a inibição sobre o músculo uterino e... bem, o resto você já deve adivinhar.

Mas devemos lembrar que a contração do útero produz pressões internas da ordem de 100mmHg e é claro que tais contrações comprimem os vasos no interior da parede uterina. E qual a consequência disso? Isto leva à redução da oferta de sangue (leia-se oxigênio) para o feto que, assim, começa a mostrar sinais de estresse metabólico. Este estresse manifesta-se por um aumento da frequência cardíaca fetal. Por este motivo é que nos casos de trabalhos de parto de risco, os médicos monitorizam, todo o tempo, a frequência cardíaca fetal. Assim, trabalhos de parto muito demorados, prolongam as contrações uterinas e levam o feto a um quadro de hipóxia (redução da oferta de oxigênio).



ATIVIDADE

6. Durante a gravidez, a musculatura uterina (miométrio) é inibida e, assim, não consegue contrair. Mas quando a mulher se aproxima da data do parto, as contrações começam a ocorrer, inicialmente, de forma esporádica e, com o tempo, vão aumentando em frequência e força. Durante o trabalho de parto, as contrações são extremamente fortes. Após a saída do feto e da placenta, o médico injeta uma determinada dose de oxitocina. Na enfermaria, a paciente ainda recebe mais algumas doses de oxitocina (em comprimidos). Considerando os fatores hormonais, como você explica a inibição uterina na gravidez, a contração uterina nas proximidades (e no momento) do parto e por que motivo o médico administra oxitocina quando feto e placenta já saíram?

RESPOSTA COMENTADA

A inibição da contratilidade uterina na gravidez é mantida pela ação da progesterona, liberada pelo corpo lúteo e, em seguida, pela própria placenta. Caso a placenta tenha alguma disfunção, haverá uma redução na produção da progesterona e o útero começará a contrair antes da hora (contrações prematuras), podendo levar ao abortamento. No parto, a redução da atividade placentária libera o útero da sua inibição, seguido pela liberação da oxitocina pela hipófise. O uso de drogas ocitócicas (análogas da oxitocina) estimula a contração uterina, especialmente, na indução do trabalho de parto e na parada do sangramento.

A ENTRADA DA VIDA. A SAÍDA PARA A VIDA: A VAGINA

A vagina (*vagina*, do latim: bainha) é um tubo que conecta o útero ao exterior. Trata-se, portanto, de um tubo elástico, com aproximadamente 10cm de comprimento e 2,5cm de diâmetro. Contudo, esta medida de diâmetro refere-se à largura, pois, as paredes anterior e posterior da vagina estão em contato, com uma delgada película de muco entre elas. Mas o comprimento, a largura, e a forma da vagina aumentam cerca de duas a três vezes, tanto no coito quanto na passagem do feto na ocasião do parto.

Observando, mais no fundo, vê-se que a mucosa vaginal é pregueada em suas paredes anterior e posterior. Este pregueamento auxilia a prensão do pênis no coito. Mais profundamente, identifica-se o fórnice vaginal (onde o sêmen é lançado no coito) e a superfície externa do colo uterino, com o óstio (orifício) externo do útero. É neste local que se retiram amostras para o exame preventivo do câncer do colo. A mucosa da vagina é lubrificada por secreções provenientes do útero, uma vez que a vagina é desprovida de glândulas.

O radical "colpo" é relacionado à vagina (colpite = inflamação da vagina) e sua origem é grega: *kolpos*, significando prega, rachadura, buraco.

A vagina, sendo um tubo que se situa no interior do corpo, não pode ser vista externamente em uma mulher desnudada. Esta observação se deve ao fato de que as pessoas confundem a vulva (o que se vê externamente) com a vagina.

Histologicamente, a vagina apresenta três camadas. A camada mucosa, como você pode ver na **Figura 29.9**, possui um epitélio estratificado pavimentoso que pode apresentar células com uma pequena quantidade de queratina, mas o epitélio não chega a ser queratinizado.

Esse epitélio é estimulado por estrógenos que faz com que as células epiteliais acumulem uma grande quantidade de glicogênio, que fica depositado na luz da vagina quando o epitélio descama. Esse glicogênio é metabolizado por bactérias presentes na vagina produzindo ácido lático, responsável pelo baixo pH da vagina. O ambiente ácido restringe a invasão de alguns microorganismos patogênicos. Abaixo do epitélio encontra-se a lâmina própria com tecido conjuntivo rico em fibras elásticas com grande quantidade de linfócitos e neutrófilos que transitam pelo epitélio em certos períodos do ciclo menstrual, aumentando a imunidade. A segunda camada da parede da vagina é a camada muscular com feixes de músculo liso dispostos longitudinalmente e circularmente. A camada mais externa é formada por uma adventícia, com tecido conjuntivo denso e rico em fibras elásticas.

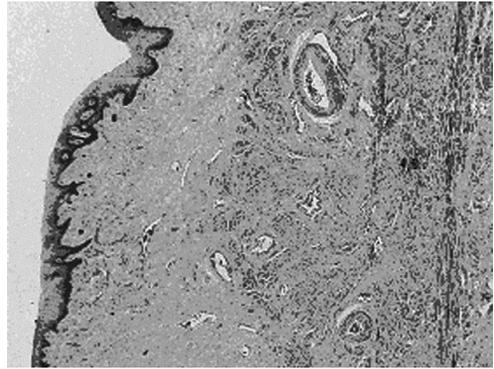


Figura 29.9: Fotomicrografia da mucosa da vagina, com epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado e lâmina própria com tecido conjuntivo fibroelástico (<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>).



A partir da menopausa, quando os níveis hormonais (estrogênio, por exemplo) começam a diminuir, ocorrem alterações no sistema reprodutor feminino, como uma atrofia do epitélio vaginal e uma redução das secreções (uterinas). Assim, a vagina se torna ressecada e o ato sexual pode ser muito doloroso e, inclusive, ocorrer pequenas lacerações e sangramentos. Por este motivo, é que muitas mulheres, nesta fase, usam geléias e pomadas lubrificantes para reduzir o atrito peniano durante o coito.

Câncer do colo do útero – Você já deve ter visto várias campanhas para a prevenção desse tipo de câncer. O exame é simples, realizado periodicamente através do esfregaço do epitélio do colo uterino voltado para a vagina para análise citológica. As células recolhidas são colocadas sobre uma lâmina histológica, coradas e observadas para a detecção de variações celulares como displasia. Na displasia, as células epiteliais se encontram desorganizadas e descamam antes de se tornarem pavimentosas. A displasia pode progredir para um carcinoma quando há proliferação intensa das células epiteliais que invadem o tecido conjuntivo adjacente.

Além da musculatura lisa em suas paredes, a vagina (como já vimos com a uretra e com o reto) possui um esfíncter estriado, em sua porção mais externa. Este músculo, conhecido como esfíncter da vagina, é controlado, voluntariamente, pela mulher e sua função é de grande importância no coito.

CUIDANDO DA PRÓPRIA VIDA: O EXAME DE PAPANICOLAU

O exame de coleta e de análise das células da mucosa do colo uterino, através da vagina, é conhecido como citopatologia (*cito* = célula; *patologia* = doença). Examinando as células coletadas, podemos identificar reações inflamatórias ou o câncer do colo do útero. Faz parte, portanto, do exame preventivo do câncer. Deve ser realizado em todas as mulheres com vida sexualmente ativa, pelo menos uma vez por ano.

O método é também conhecido como “exame de Papanicolau”, mas nada tem a ver com o Sumo Pontífice, no Vaticano, e muito menos com o Papai Noel. Este nome foi dado em homenagem ao Dr. George Nicholas Papanicolaou (1883-1962), médico grego que desenvolveu o exame e a sua interpretação.

ATIVIDADE



7. Algumas alterações histológicas podem ser observadas na região do colo uterino, em função disto, essa região é vulnerável a certas patologias, como você leu anteriormente. Sendo assim, caracterize histologicamente o colo uterino e a região de transição para a vagina.

RESPOSTA COMENTADA

O colo uterino possui uma mucosa com epitélio cilíndrico simples com células secretoras de muco e também apresenta glândulas mucosas cervicais. O muco secretado por essa região facilita a entrada dos espermatozóides na época da ovulação, e impede a entrada de organismos na fase secretora durante a implantação. A região do colo uterino voltada para a vagina altera seu epitélio cilíndrico para um epitélio estratificado, essa alteração brusca torna essa região vulnerável a alterações celulares que podem até evoluir para um carcinoma, caso não sejam realizados exames preventivos.

O GUARDIÃO DO PORTÃO E A DEUSA AFRODITE

A vagina é conectada ao exterior pelo que chamamos genitália externa. Nas Figuras 29.10, 29.11 e 29.12, podemos examinar a anatomia da genitália externa.

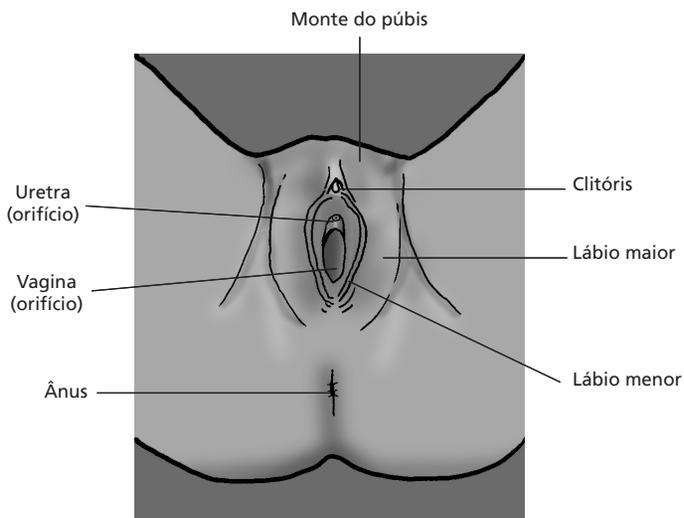


Figura 29.10: Visão externa da região do períneo na mulher, com a delimitação da área que inclui a vulva (genitália externa) e o ânus.

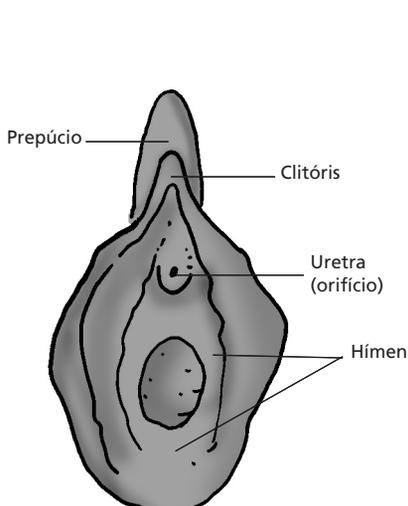


Figura 29.11: Visão externa da vulva (na entrada da vagina), na qual podemos observar as principais estruturas. Note a presença do hímen reduzindo o orifício vaginal. Apenas uma pequena parte do clitóris pode ser vista externamente.

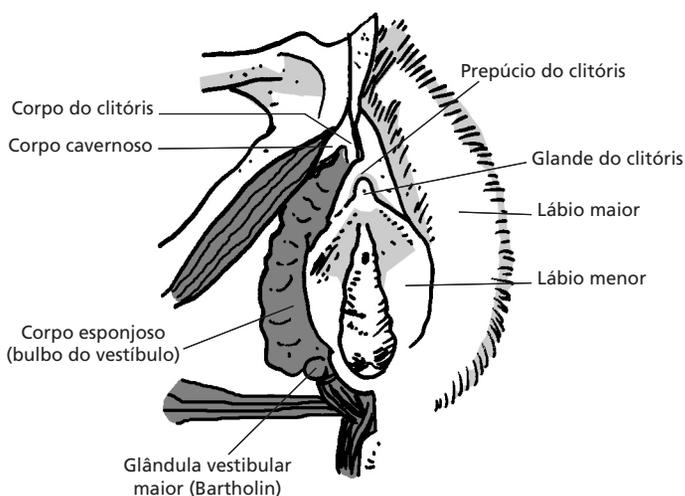


Figura 29.12: Imagem de uma dissecação da genitália externa feminina, na qual se pode observar as estruturas eréteis que formam o clitóris. Note ainda a presença da glândula vestibular maior (Bartholin). Para fins didáticos, só representamos as estruturas profundas do lado direito, embora sejam pares.

MONTE DO PÚBIS

Também conhecido como monte de Vênus, em referência à deusa Afrodite (Vênus na mitologia romana).

HÍMEN

A palavra vem de *hymen* (grego) e significa “membrana”. Na mitologia grega, há referências a Hymenaeus, um deus que personifica o noivado e o casamento, e que é representado como um jovem, de rara beleza, com um véu, e que conduz a tocha nupcial. Embora não tenha grande importância funcional (desde que exista o orifício), o hímen está ligado a um simbolismo de pureza (castidade) e de virtude, mesmo nas sociedades contemporâneas.

Vemos que ela se situa em uma região conhecida como períneo, delimitada por pontos de referências no esqueleto. Além do ânus, o períneo apresenta algumas estruturas associadas ao sistema reprodutor feminino. Anteriormente, vemos uma região com uma espessa camada de gordura e coberta com pêlos, conhecida como **MONTE DO PÚBIS**. Mas posteriormente encontramos a vulva, composta pelos lábios maiores e menores, que ocultam parcialmente uma fossa conhecida como vestíbulo (entrada) da vagina e, mais anteriormente, o clitóris.

Ao examinar a superfície interna da vagina em um exame ginecológico (após a introdução de um espécule) pode-se observar, em primeiro lugar, a presença do **HÍMEN**, uma membrana delgada, vascularizada e sensível à dor. Essa membrana, com um pequeno orifício central, é um vestígio de uma outra membrana que, na vida intra-uterina, fechava completamente a entrada da vagina. Com a evolução do feto, a parte central desta membrana é absorvida. Este orifício é importante pois deixa passar livremente o sangue na menstruação.

Os grandes lábios correspondem a duas pregas de pele com grande quantidade de tecido adiposo e uma fina camada de músculo liso. Várias glândulas sudoríparas e sebáceas se abrem na superfície dos grandes lábios, assim como também são observados pêlos espessos na superfície externa. Os pequenos lábios correspondem a dobras da mucosa da vagina com tecido conjuntivo frouxo rico em fibras elásticas. Essa região é rica em glândulas sebáceas, vasos sanguíneos e terminações nervosas.

O clitóris, assim como o pênis, é formado por quatro corpos eréteis: dois corpos cavernosos e dois esponjosos (conhecidos como bulbos do vestíbulo), com numerosos vasos sanguíneos e nervos. Na espessura dos lábios maiores, situam-se os corpos cavernosos e, na profundidade dos lábios menores, encontramos os corpos esponjosos, além de um par de glândulas chamadas vestibulares, que secretam um muco lubrificante.

Superficialmente, o clitóris é recoberto por um epitélio estratificado pavimentoso e recoberto com uma prega da pele conhecida como prepúcio (capuz) do clitóris. O mesmo processo que você estudou na Aula 24, em relação à ereção peniana, pode ser estendida ao clitóris.

O termo clitóris origina-se de *Kleitoris* (grego) e possui dois significados. Em primeiro lugar, é traduzido como “um homem com a chave” ou “o guardião do portão”. Mas há referências a uma outra tradução relativa a “pequeno monte”, pois apenas uma pequena elevação pode ser vista, externamente, nas mulheres.

Em seu livro *O anatomista*, Federico Andahazi (1963-), escritor argentino, nos conta a história de Mateo Colombo, um dos grandes nomes da Medicina e da Anatomia renascentista (século XVI). Colombo descobriu o clitóris em suas dissecções, que ele intitulou de *Amor Veneris*. E foi além, relacionou o clitóris ao prazer e publicou a sua descoberta, o que lhe valeu um processo movido pelo Santo Ofício (Inquisição), uma vez que, na cultura da época, o prazer era exclusivo do homem. Como ocorreu com Galileu, Colombo teve que negar a interpretação da sua descoberta para escapar da prisão e da morte.



As glândulas vestibulares são tradicionalmente conhecidas como glândulas de Bartholin, em homenagem ao seu descobridor, o médico dinamarquês Caspar Bartholin (1585-1629). Por este motivo, a inflamação da referida glândula é conhecida como bartolinite.

ATIVIDADE



8. Considerando que você estudou com afinco a Aula 24, sobre o sistema reprodutor masculino, como você explicaria a ereção do clitóris, nas seguintes situações: 1. após uma lesão nas vias descendentes que ligam o cérebro à medula sacral? 2. Após uma lesão nos nervos pélvicos?

RESPOSTA COMENTADA

Bem, caso as vias descendentes do cérebro não tragam os sinais visuais, auditivos, olfativos ou, nem mesmo, a lembrança de fatos ou pessoas, a ereção do clitóris não poderá ser afetada por tais estímulos. Contudo, a estimulação local poderá provocar reações eréteis reflexas. Já com a lesão dos nervos pélvicos, os corpos eréteis, formadores do clitóris, não serão capazes de receber sangue, não importando se os estímulos venham do cérebro ou de alguma manipulação da genitália.

CONCLUSÃO

Você pôde notar, nesta aula, como existe uma integração perfeita entre os vários órgãos do sistema reprodutor feminino para que a mulher possa gerar um filho. Hormônios liberados pela hipófise atuam nos ovários que, por sua vez, secretam hormônios que atuam no útero e na vagina. O útero se prepara para implantação e a vagina e o colo uterino impedem a entrada de organismos que possam vir a prejudicar o bom desenvolvimento do embrião. Detalhe... quem controla a hipófise é o hipotálamo (sistema nervoso), portanto, “fortes emoções” podem alterar as datas dos ciclos reprodutivos... Você viu também as fases do desenvolvimento dos gametas femininos, as fases de preparação do útero para receber o conceito, “as fases de bom humor e mau humor (TPM) de acordo com a influência hormonal”, por isso a música "Mulher de Fases" faz sentido...

RESUMO

Composto por ovários, tubas uterinas, útero, vagina e genitália externa, o aparelho reprodutor feminino funciona em ciclos que se repetem mais ou menos a cada trinta dias, desde a menarca até a menopausa. A cada ciclo, o organismo feminino se prepara para a concepção. Ele amadurece o gameta nos ovários durante os ciclos ovarianos sob a influência dos hormônios FSH e LH. Ele também prepara o útero para a implantação durante os ciclos menstruais através dos hormônios estrógenos e progesterona que também atuam no colo uterino e na vagina para a proteção do embrião. Os ovócitos liberados pelos ovários são captados pelas tubas uterinas e levados ao útero. Caso haja fecundação, o ovo (zigoto) é conduzido pelo mesmo caminho, mas sofrendo um processo de múltiplas divisões celulares. A implantação normal faz-se no endométrio que foi preparado pelos hormônios para esta nidação. A contração uterina, comandada pela ação de hormônios e neurônios ocorre durante o estado de repouso e se intensifica no orgasmo, na menstruação e no trabalho de parto. Durante a gestação, a contração do útero é inibida pela ação da progesterona. A vagina é a comunicação natural do útero com o exterior e é, por isso, protegida, de infecções, por variados mecanismos. Finalmente, o processo de ingurgitamento do tecido erétil é análogo ao do homem, envolvendo o clitóris, dentre outras estruturas esponjosas. O exame das células liberadas pelo endométrio, no interior da vagina, é de grande importância na detecção precoce do câncer uterino.

ATIVIDADES FINAIS

1. No momento da ovulação quais as estruturas liberadas pelo ovário?

RESPOSTA COMENTADA

Após o amadurecimento de um folículo ovariano, este, sob a influência do LH, se rompe junto à parede do ovário e parte do folículo é liberado no momento da ovulação. As estruturas liberadas nesse momento são: – o gameta feminino, o ovócito secundário em meiose suspensa, aguardando a fecundação para se tornar um óvulo maduro, – a zona pelúcida, uma camada glicoproteica amorfa ao redor do ovócito, e – uma camada estratificada de células foliculares, a chamada corona radiata.

2. Caracterize histologicamente o útero na fase secretora.

RESPOSTA COMENTADA

O endométrio, sob a influência da progesterona, passa pela fase secretora também chamada fase progestacional a qual apresenta glândulas endometriais bastante desenvolvidas, com uma luz ampla e com trajeto tortuoso, típico de glândulas em grande atividade secretora.

3. Durante a ovulação ocorre um aumento da contratilidade tubária com uma aceleração dos movimentos das fímbrias, na região da ampola e por toda a fase luteínica a musculatura fica em repouso. Que hormônios ovarianos respondem por cada um dos comportamentos motores da tuba e qual a importância deste comportamento motor na função reprodutiva?

RESPOSTA COMENTADA

O estrogênio é o principal agente estimulante da contração tubária. Na fase folicular, ocorre um aumento na produção de estrogênio que vai até a ovulação. Este movimento se estende às fímbrias que se movem captando o ovócito liberado pelo ovário. Caso haja a fecundação, na fase luteínica, a progesterona reduz a motricidade tubária, mas o ovo é conduzido ao útero pela atividade ciliar do epitélio da tuba.

4. Explique o comportamento do tampão mucoso cervical nas duas fases do ciclo ovariano e de que forma ele pode permitir a entrada dos espermatozoides no interior do útero.

RESPOSTA COMENTADA

O muco torna-se mais liquefeito e facilmente permeável pelos espermatozoides na fase folicular e, em especial, nas proximidades da ovulação. Na fase luteínica ocorre uma maior viscosidade e a penetração dos espermatozoides fica impedida.

INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Agora que você aprendeu bastante sobre o funcionamento do aparelho reprodutor em ambos os sexos, está na hora de abordarmos os eventos envolvidos com a gravidez e a lactação. Não espere muito, pois a próxima aula trará informações importantes sobre essas situações sublimes da vida da mulher.

SITES RECOMENDADOS

ATLAS Digital de Histologia. Disponível em: <<http://www2.uerj.br/~micron/atlas>>. Acesso em: 16 de março de 2006.

BLUE Histology. Disponível em: <<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/>>. Acesso em: 16 de março de 2006.

Corpo Humano II

Referências

Aula 21

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. Tradução da 2ª edição americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 382-390.

BERNE, Robert M. et al. *Fisiologia*. Tradução da 5ª edição americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 915-939.

GRIFFIN, James E. The thyroid. In: OJEDA, Sérgio R.; GRIFFIN James E. (Eds.). *Textbook of endocrine physiology*. 5. ed. New York: Oxford University Press, 2004. p. 294–318.

Aula 22

BERNE, Robert M. et al. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

PARKER, Keith L.; RAINEY, William E. The adrenal gland. In: OJEDA, Sérgio R.; GRIFFIN James E. (Ed.). *Textbook of endocrine physiology*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2004. p. 341-347.

Aula 23

BERNE, Robert M. et al. *Fisiologia*. Tradução da 5ª edição americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 941-968.

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. Tradução da 2ª edição americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 390 - 398.

PARKER, Keith L.; RAINEY, William E. The adrenal gland. In: OJEDA, Sérgio R.; GRIFFIN James E. (Eds.). *Textbook of Endocrine Physiology*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2004. p. 319 - 339.

BERNE, Robert M. et al. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 847-870.

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 418-421.

HELLER, Howard J. Calcium homeostasis. In: OJEDA, Sérgio R.; GRIFFIN, James E. (Eds). *Textbook of endocrine physiology*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2004. p. 349 - 376.

BERNE, Robert M. et al. *Fisiologia*. Tradução da 5ª ed. americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 941-968.

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. Tradução da 2ª ed. americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 343-350, 403 - 410.

DOBBINS, Robert L.; COWLEY, Michael A.; FOSTER, Daniel W. Glucose, lipid and protein metabolism. In: OJEDA, Sérgio R.; GRIFFIN, James E. (Eds). *Textbook of Endocrine Physiology*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2004. p. 377-406.

BERNE, Robert M. et al. *Fisiologia*. Tradução da 5. ed. americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 941-968.

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. Tradução da 2. ed. americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 343-350, 403-410.

DOBBINS, Robert L.; COWLEY, Michael A.; FOSTER, Daniel W. Glucose, lipid and protein metabolism. In: OJEDA, Sérgio R.; GRIFFIN, James E. (Eds.). *Textbook of Endocrine Physiology*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2004. p. 377 – 406.

STURM, Noel. *Glucose homeostasis and starvation*. Disponível em: <http://www.gravitywaves.com/chemistry/CHE452/24_Glucose%20Homeostas.htm>. Acesso em: 6 jun. 2006.

Aula 27

CAMACHO-HÜBNER, Cecília. *Normal physiology of growth hormone and insulin-like growth factors in childhood*. Disponível em: <<http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo5a/>>. Acesso em: 19 mar. 2007.

COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. Tradução da 2ª edição americana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 374-377.

COHEN, Pinchas; ROSENFELD, Ron G. Growth regulation. In: OJEDA, Sérgio R.; GRIFFIN, James E. (Eds). *Textbook of Endocrine Physiology*. 5th edition. New York: Oxford University Press, 2004. p. 274 - 293.

HORMÔNIO do crescimento. In: WIKIPÉDIA: a enciclopédia livre. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Horm%C3%B4nio_do_crescimento>. Acesso em: 19 mar. 2007.

KESSLER, Daniel B.; BAKER, Susan S.; SILVERMAN, Lawrence A. *Growth Assessment and Growth Failure: etiologies of abnormal growth*. Disponível em: <<http://www.meadjohnson.com/professional/newsletters/v4n2pp/V4N2b2.htm>>. Acesso em: 19 mar. 2007.

Aula 28

AIRES, Margarida de Mello (Org.). *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 934 p.

AZEVEDO, Neide lemos de. Desenvolvimento embrionário humano I: noções de aparelho reprodutor. In : SHOLL-FRANCO, Alfred; UZIEL, Daniela; AZEVEDO, Neide lemos de. *Corpo humano I*. Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, 2006. v. 1. Aula 1.

BERNE, Robert; MATTHEU, Levy; KOEPPEN, Bruce, STANTON, Bruce. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 1082 p.

CHEVREL, J. P. *Anatomia geral: introdução ao estudo da anatomia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 208 p.

GADALVA, George. Autoimmune disturbances during chronic prostatitis in Infertile Men. *Annals of Biomedical Research and Education*, v. 2, n. 4, p. 300-303, 2002.

JACOB, Stanley; FRANCONI, Clarice; LOSSOW, Walter. *Anatomia e fisiologia humana*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. 569p.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. *Histologia básica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2004. 488 p.

KIERSZENBAUM, Abraham L. *Histologia e biologia celular : uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 653p.

SPENCE, Alexander P. *Anatomia humana básica*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991. 713 p.

Aula 29

AIRES, Margarida de Mello (Org.). *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 934p.

ANDALAZI, Frederico. *O anatomista*. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1997. 190 p.

BERNE, Robert et al. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 1082 p.

CHEVREL, J. P. *Anatomia geral*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 208 p.

JACOB, Stanley, FRANCONI, Clarice, LOSSOW, Walter. *Anatomia e fisiologia humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. 569 p.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. *Histologia básica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 488 p.

KIERSZENBAUM, Abraham L. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 653p.

SPENCE, Alexander P. *Anatomia humana básica*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991. 713 p.

ISBN 978-85-7648-380-9



9 788576 483809



UENF
Universidade Estadual
do Norte Fluminense



Universidade Federal Fluminense
UFF



SECRETARIA DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Ministério
da Educação

