

Endocrinologia e Reprodução

- 74. Introdução à Endocrinologia
- 75. Hormônios Hipofisários e Seu Controle pelo Hipotálamo
- 76. Hormônios Metabólicos da Tireóide
- 77. Hormônios Adrenocorticais
- 78. Insulina, Glucagon e Diabetes Melito
- 79. Paratormônio, Calcitonina, Metabolismo de Cálcio e Fosfato, Vitamina D, Ossos e Dentes
- 80. Funções Reprodutivas e Hormonais Masculinas (e Função da Glândula Pineal)
- 81. Fisiologia Feminina antes da Gravidez e Hormônios Femininos
- 82. Gravidez e Lactação
- 83. Fisiologia Fetal e Neonatal

Introdução à Endocrinologia



Coordenação das Funções Corporais por Mensageiros Químicos

As múltiplas atividades das células, tecidos e órgãos do corpo são coordenadas pelo inter-relacionamento de vários tipos de sistemas de mensageiros químicos:

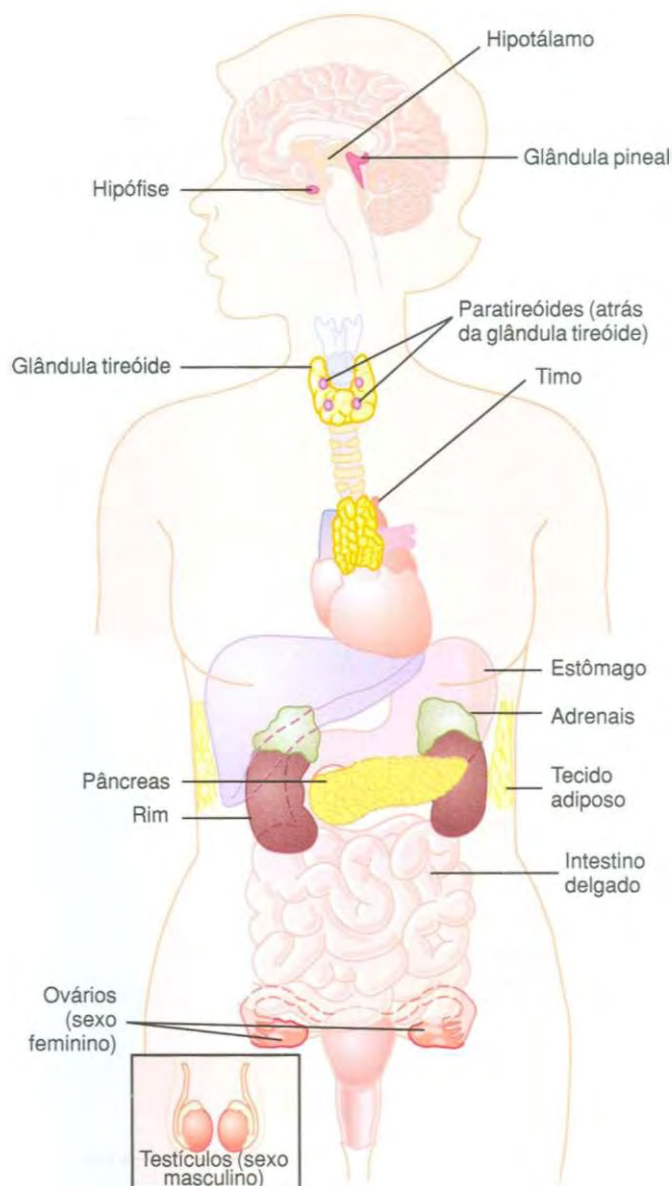
1. *Neurotransmissores* são liberados por terminais de axônios de neurônios nas junções sinápticas e atuam localmente para controlar funções de células nervosas.
2. *Hormônios endócrinos* são liberados por glândulas ou células especializadas no sangue circulante e influenciam a função das células em outra localização no corpo.
3. *Hormônios neuroendócrinos* são secretados por neurônios no sangue circulante e influenciam a função de células em outra localização no corpo.
4. *Parácrinos* são secretados por células no líquido extracelular e afetam células vizinhas de um tipo diferente.
5. *Autócrinos* são secretados por células no líquido extracelular e afetam a função das mesmas células que os produziram, ligando-se aos receptores da superfície celular.
6. *Citocinas* são peptídeos secretados por células no líquido extracelular e podem funcionar como hormônios autócrinos, parácrinos ou endócrinos. Exemplos de citocinas incluem as *interleucinas* e outras *linfocinas* secretadas por células auxiliaadoras e atuam sobre outras células no sistema imune (Cap. 34). Hormônios citocinas (p. ex., *leptina*) produzidos por adipócitos são, algumas vezes, chamados de *adipocinas*.

Nos próximos capítulos, discutiremos principalmente os sistemas hormonais endócrino e neuroendócrino, tendo em mente que muitos dos sistemas de mensageiros químicos do corpo interagem entre si para manter a homeostase. Por exemplo, a medula adrenal e a hipófise secretam seus *hormônios* primariamente em resposta a estímulos neurais. As células neuroendócrinas, localizadas no hipotálamo, têm axônios que terminam na hipófise posterior e eminência mediana e secretam vários neuro-hormônios, incluindo o *hormônio antidiurético (HAD)*, *ocitocina* e *hormônios hipofisiotrópicos*, que controlam a secreção dos hormônios da hipófise anterior.

Os *hormônios endócrinos* são transportados pelo sistema circulatório para células em todo o corpo, incluindo o sistema nervoso em alguns casos, onde se ligam a receptores e iniciam muitas reações. Alguns hormônios endócrinos afetam muitos tipos diferentes de células do corpo; por exemplo, o *hormônio do crescimento* (da hipófise anterior) causa crescimento da maioria das partes do corpo, e a *tiroxina* (da tireóide) aumenta a velocidade de muitas reações químicas em quase todas as células do corpo.

Outros hormônios afetam apenas os *tecidos-alvo* específicos, porque somente estes tecidos têm receptores para o hormônio. Por exemplo, o *hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)* da hipófise anterior estimula especificamente o córtex adrenal, fazendo com que ele secrete hormônios adrenocorticais, e os *hormônios ovarianos* têm efeitos específicos sobre os órgãos sexuais femininos, bem como sobre características sexuais secundárias do corpo feminino.

A Figura 74-1 mostra os locais anatômicos das principais glândulas endócrinas e os tecidos endócrinos do corpo, exceto pela placenta, que é uma fonte adicional de hormônios sexuais. A Tabela 74-1 fornece um panorama dos diferentes sistemas hormonais e de suas ações mais importantes.

**Figura 74-1**

Locais anômicos das principais glândulas endócrinas e tecidos do corpo.

Os múltiplos sistemas hormonais desempenham um papel-chave na regulação de quase todas as funções corporais, incluindo o metabolismo, crescimento e desenvolvimento, equilíbrio hídrico-eletrólítico, reprodução e comportamento. Por exemplo, sem hormônio do crescimento, uma pessoa seria anã. Sem tiroxina e triiodotironina da tireóide, quase todas as reações químicas do corpo ficariam lentas, e a pessoa também se tornaria lenta. Sem insulina do pâncreas, as células do corpo poderiam usar pouco dos carboidratos dos alimentos para produzir energia. E sem os hormônios sexuais, o desenvolvimento sexual e as funções sexuais estariam ausentes.

Estrutura Química e Síntese de Hormônios

Há três classes gerais de hormônios:

1. **Proteínas e polipeptídeos**, incluindo hormônios secretados pela hipófise anterior e posterior, pelo pâncreas (insulina e glucagon), pela paratireóide (paratormônio) e por muitos outros (Tabela 74-1).
2. **Esteróides** secretados pelo córtex adrenal (cortisol e aldosterona), pelos ovários (estrogênio e progesterona), testículos (testosterona) e pela placenta (estrogênio e progesterona).
3. **Derivados do aminoácido tirosina**, secretado pela tireóide (tiroxina e triiodotironina) e a medula adrenal (epinefrina e norepinefrina). Não há hormônio conhecido com polissacarídeos ou ácidos nucleicos.

Hormônios Polipeptídicos e Protéicos São Armazenados em Vesículas Secretoras Até que Sejam Necessários.

A maioria dos hormônios no corpo é polipeptídeos e proteínas. Estes hormônios variam em tamanho — de pequenos peptídeos, com não mais que três aminoácidos (hormônio liberador de tireotropina) a proteínas com quase 200 aminoácidos (hormônio do crescimento e prolactina). Em geral, os polipeptídeos com 100 ou mais aminoácidos são chamados de proteínas, e aqueles com menos de 100 aminoácidos são denominados peptídeos.

Os hormônios protéicos e peptídicos são sintetizados na extremidade rugosa do retículo endoplasmático das diferentes células endócrinas, da mesma maneira que a maioria das outras proteínas (Fig. 74-2). Geralmente são sintetizados primeiro como proteínas maiores que não são biologicamente ativas (*pré-pró-hormônios*) e clivados para formar *pró-hormônios* menores no retículo endoplasmático. Estes são, então, transferidos para o aparelho de Golgi para acondicionamento em vesículas secretoras. Neste processo, as enzimas nas vesículas clivam os *pró-hormônios* para produzir hormônios menores biologicamente ativos e fragmentos inativos. As vesículas são armazenadas dentro do citoplasma, e muitas ficam ligadas à membrana celular até que o produto da sua secreção seja necessário. A secreção dos hormônios (bem como os fragmentos inativos) ocorre quando as vesículas secretoras se fundem com a membrana celular e o conteúdo granular é expelido para o líquido intersticial ou diretamente na corrente sanguínea por *exocitose*.

Em muitos casos, o estímulo para exocitose é um aumento da concentração citosólica de cálcio causado por despolarização da membrana plasmática. Em outros casos, a estimulação de um receptor endócrino na superfície celular causa aumento do monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) e, subsequentemente, ativação de proteínas quinases que iniciam a secreção do hormônio. Os hormônios peptídicos são hidrossolúveis, o que permite que eles entrem no sistema circulatório facilmente, onde são transportados para seus tecidos-alvo.

Hormônios Esteróides Geralmente São Sintetizados a Partir do Colesterol e Não São Armazenados.

A estrutura química dos hormônios esteróides é semelhante à do colesterol e, na maioria dos casos, eles são sintetizados a partir do próprio colesterol. São lipossolúveis e consistem em três anéis

Tabela 74-1

Glândulas Endócrinas, Hormônios e Suas Funções e Estrutura

Glândula/Tecido	Hormônios	Principais Funções	Estrutura Química
Hipotálamo (Cap. 75)	Hormônio liberador de tireotropina (TRH)	Estimula a secreção de TSH e prolactina	Peptídeo
	Hormônio liberador de corticotropina (CRH)	Causa liberação de ACTH	Peptídeo
	Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Causa liberação do hormônio do crescimento	Peptídeo
Hipófise anterior (Cap. 75)	Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIH) (somatostatina)	Inibe a liberação do hormônio do crescimento	Peptídeo
	Hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH)	Causa liberação de LH e FSH	Amina
	Dopamina ou fator inibidor da prolactina (PIF)	Inibe a liberação de prolactina	Peptídeo
	Hormônio do crescimento	Estimula a síntese protéica e o crescimento global da maioria das células e tecidos	Peptídeo
	Hormônio tireostimulante (TSH)	Estimula a síntese e a secreção dos hormônios da tireóide (tiroxina e triiodotironina)	Peptídeo
	Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)	Estimula a síntese e a secreção de hormônios adrenocorticais (cortisol, androgênios e aldosterona)	Peptídeo
	Prolactina	Promove o desenvolvimento das mamas femininas e a secreção de leite	Peptídeo
Hipófise posterior (Cap. 75)	Hormônio folículo-estimulante (FSH)	Causa crescimento de folículos nos ovários e maturação de espermatozoides nas células de Sertoli dos testículos	Peptídeo
	Hormônio luteinizante (LH)	Estimula a síntese de testosterona nas células de Leydig dos testículos; estimula a ovulação, a formação de corpo lúteo e a síntese de estrogênio e progesterona nos ovários	Peptídeo
	Hormônio antidiurético (HAD) (também chamado de vasopressina)	Aumenta a reabsorção de água pelos rins e causa vasoconstrição e aumento da pressão arterial	Peptídeo
Tireóide (Cap. 76)	Ocitocina	Estimula a ejeção de leite das mamas e contrações uterinas	Peptídeo
	Tiroxina (T ₄) e triiodotironina (T ₃)	Aumentam as taxas de reações químicas na maioria das células, aumentando assim a taxa metabólica corporal	Amina
Córtex adrenal (Cap. 77)	Calcitonina	Promove a deposição de cálcio nos ossos e diminui a concentração do íon cálcio do líquido extracelular	Peptídeo
	Cortisol	Tem múltiplas funções metabólicas para o controle do metabolismo de proteínas, carboidratos e gorduras; também tem efeitos antiinflamatórios	Esteróide
Medula adrenal (Cap. 60)	Aldosterona	Aumenta a reabsorção de sódio renal, a secreção de potássio e a secreção do íon hidrogênio	Esteróide
Pâncreas (Cap. 78)	Norepinefrina, epinefrina	Mesmos efeitos que a estimulação simpática	Amina
Paratireóide (Cap. 79)	Insulina (células β)	Promove a entrada de glicose em muitas células, e, deste modo, controla o metabolismo dos carboidratos	Peptídeo
	Glucagon (células α)	Aumenta a síntese e a liberação de glicose do fígado para os líquidos corporais	Peptídeo
Testículos (Cap. 80)	Paratormônio (PTH)	Controla a concentração do íon cálcio no soro por aumento da absorção de cálcio pelo intestino e rins e liberação de cálcio dos ossos	Peptídeo
Ovários (Cap. 81)	Testosterona	Promovem o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino e as características sexuais secundárias masculinas	Esteróide
	Estrogênios	Promovem o crescimento e o desenvolvimento do sistema reprodutor feminino, das mamas femininas e das características sexuais secundárias femininas	Esteróide
Placenta (Cap. 82)	Progesterona	Estimula secreção de "leite uterino" pelas glândulas endometriais uterinas e promove desenvolvimento do aparelho secretor das mamas	Esteróide
	Gonadotropina coriônica humana (HCG)	Promove o crescimento do corpo lúteo e a secreção de estrogênios e progesterona pelo corpo lúteo	Peptídeo
	Somatomamotropina humana	Provavelmente ajuda a promover o desenvolvimento de alguns tecidos fetais, bem como as mamas da mãe	Peptídeo
Rim (Cap. 26)	Estrogênios	Ver ações dos estrogênios dos ovários	Esteróide
	Progesterona	Ver ações da progesterona dos ovários	Esteróide
	Renina	Catalisa a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I (atua como enzima)	Peptídeo
Coração (Cap. 22)	1,25-Diidroxicolecalciferol	Aumenta a absorção intestinal de cálcio e mineralização óssea	Esteróide
	Eritropoetina	Aumenta a produção de hemácias	Peptídeo
Estômago (Cap. 64)	Peptídeo natriurético atrial (ANP)	Aumenta excreção de sódio pelos rins, reduz a pressão arterial	Peptídeo
	Gastrina	Estimula secreção de HCl pelas células parietais	Peptídeo
	Secretina	Estimula as células acinares pancreáticas a liberar bicarbonato e água	Peptídeo
Intestino delgado (Cap. 64)	Colecistoquinina (CCK)	Estimula a contração da vesícula biliar e liberação de enzimas pancreáticas	Peptídeo
Adipócitos (Cap. 71)	Leptina	Inibe o apetite, estimula a termogênese	Peptídeo

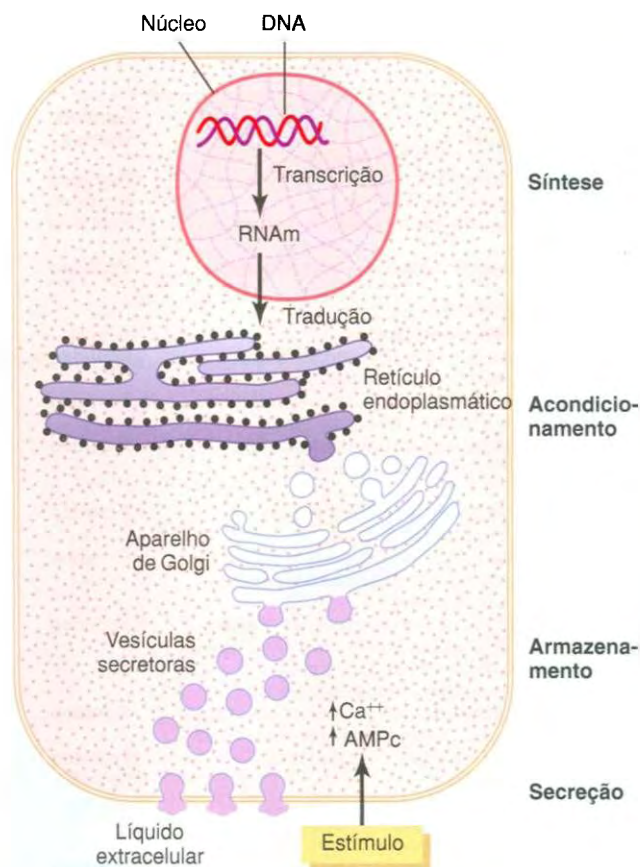


Figura 74-2

Síntese e secreção de hormônios peptídicos. O estímulo para secreção hormonal costuma envolver alterações do cálcio intracelular ou alterações do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) na célula.

ciclo-hexila e um anel ciclopentila, combinados numa única estrutura (Fig. 74-3).

Embora geralmente haja muito pouco armazenamento de hormônio em células endócrinas produtoras de esteróides, grandes depósitos de ésteres de colesterol em vacúolos do citoplasma podem ser rapidamente mobilizados para a síntese de esteróides após um estímulo. Grande parte do colesterol nas células produtoras de esteróides vem do plasma, mas há também síntese *de novo* colesterol nas células produtoras de esteróides. Como os esteróides são altamente lipossolúveis, uma vez sintetizados eles simplesmente se difundem através da membrana celular e entram no líquido intersticial e depois no sangue.

Hormônios Amino São Derivados da Tirosina. Os dois grupos de hormônios derivados da tirosina, os hormônios da tireóide e da medula adrenal, são formados pela ação de enzimas nos compartimentos citoplasmáticos das células glandulares. Os hormônios da tireóide são sintetizados e armazenados na glândula tireóide e incorporados a macromoléculas da proteína *tireoglobulina*, que é armazenada em grandes folículos dentro da tireóide. A secreção hormonal ocorre quando as aminas são separadas da tireoglobulina e os hormônios livres são, então, liberados na corrente sanguínea. Depois de entrar no sangue, a

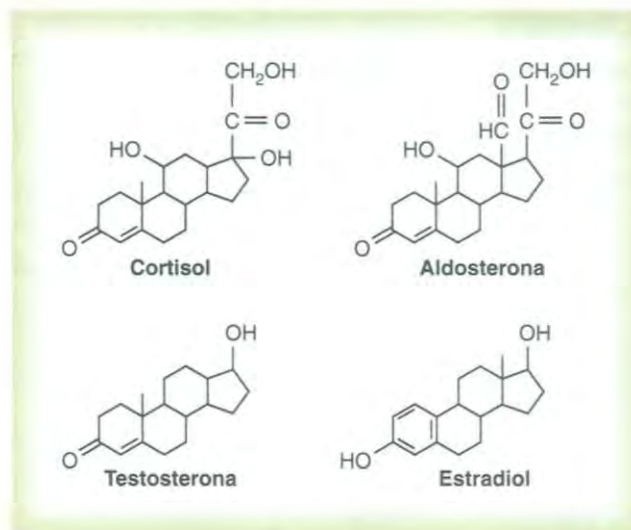


Figura 74-3

Estruturas químicas de vários hormônios esteróides.

maior parte dos hormônios da tireóide se combina com proteínas plasmáticas, especialmente a *globulina de ligação à tiroxina*, que lentamente libera os hormônios para tecidos-alvo.

A epinefrina e a norepinefrina são formadas na medula adrenal, que normalmente secreta cerca de quatro vezes mais epinefrina do que norepinefrina. As catecolaminas ocupam as vesículas pré-formadas e são armazenadas até serem secretadas. Semelhantemente aos hormônios proteicos armazenados em grânulos secretores, as catecolaminas também são liberadas das células da medula adrenal por exocitose. Uma vez que as catecolaminas entrem na circulação, elas podem existir no plasma na forma livre ou em conjugação com outras substâncias.

Secreção Hormonal, Transporte e Depuração de Hormônios do Sangue

Início da Secreção de Hormônios Após um Estímulo e Duração de Ação de Diferentes Hormônios. Alguns hormônios, como a norepinefrina e a epinefrina, são secretados em segundos depois que a glândula é estimulada e podem desenvolver ação completa dentro de alguns segundos a minutos; as ações de outros hormônios, como a tiroxina ou o hormônio do crescimento, podem exigir meses para um efeito completo. Deste modo, cada um dos diferentes hormônios tem suas próprias características para início e duração da ação — cada um é moldado para realizar sua função de controle específica.

Concentrações de Hormônios no Sangue Circulante e Taxas de Secreção Hormonal. As concentrações de hormônios necessárias para controlar a maioria das funções metabólicas e endócrinas são incrivelmente pequenas. Suas concentrações no sangue variam de não mais que um *pícograma* (que é um milionésimo de um milionésimo de um grama) em

cada mililitro de sangue até, no máximo, alguns microgramas (alguns milionésimos de um grama) por mililitro de sangue. Semelhantemente, as taxas de secreção dos vários hormônios são extremamente pequenas, geralmente medidas em microgramas ou miligramas por dia. Veremos, ainda neste capítulo, que existem mecanismos altamente especializados nos tecidos-alvo que permitem que até quantidades diminutas de hormônios exerçam um controle poderoso sobre os sistemas fisiológicos.

Controle por *Feedback* da Secreção Hormonal

O *Feedback* Negativo Impede a Hiperatividade dos Sistemas Hormonais. Embora as concentrações plasmáticas de muitos hormônios flutuem em resposta a vários estímulos que ocorrem durante o dia todo, todos os hormônios estudados até aqui parecem ser estreitamente controlados. Na maioria dos casos, este controle é exercido através de *mecanismos de feedback negativo* que asseguram um nível apropriado de atividade hormonal no tecido-alvo. Depois que um estímulo causa liberação do hormônio, condições ou produtos decorrentes da ação do hormônio tendem a suprimir uma liberação adicional. Em outras palavras, o hormônio (ou um de seus produtos) tem um efeito de *feedback* negativo para impedir a hipersecreção do hormônio ou a hiperatividade no tecido-alvo.

A variável controlada não costuma ser a taxa de secreção do próprio hormônio, mas o grau de atividade no tecido-alvo. Portanto, somente quando a atividade no tecido-alvo se eleva até um nível apropriado, os sinais de *feedback* para a glândula endócrina se tornarão poderosos o suficiente para tornar mais lenta a secreção do hormônio. A regulação dos hormônios por *feedback* pode ocorrer em todos os níveis, incluindo a transcrição gênica e as etapas de tradução envolvidas na síntese de hormônios e etapas envolvidas no processamento de hormônios ou na liberação de hormônios armazenados.

Surtos de Secreção Hormonal Podem Ocorrer com *Feedback* Positivo. Em alguns casos, ocorre *feedback positivo* quando a ação biológica do hormônio causa secreção adicional deste. Um exemplo é o surto de secreção de *hormônio luteinizante (LH)* que ocorre em decorrência do efeito estimulatório do estrogênio sobre a hipófise anterior antes da ovulação. O LH secretado então atua sobre os ovários, estimulando a secreção adicional de estrogênio, o que, por sua vez, causa mais secreção de LH. Finalmente, o LH alcança uma concentração apropriada e é então exercido um controle típico por *feedback* negativo da secreção do hormônio.

Ocorrem Variações Cíclicas na Liberação do Hormônio. Há variações periódicas da liberação do hormônio sobrepostas ao controle por *feedback* negativo e positivo da secreção hormonal, e elas são influenciadas por alterações sazonais, várias etapas do desenvolvimento e do envelhecimento, ciclo circadiano (diário) e sono. Por exemplo, a secreção do hormônio do crescimento aumenta acentuadamente durante o período inicial do sono, mas se reduz durante os estágios posteriores do sono. Em muitos casos, estas variações cíclicas da secreção hormonal se devem a

alterações na atividade das vias neurais envolvidas no controle da liberação de hormônios.

Transporte de Hormônios no Sangue

Os *hormônios hidrossolúveis* (peptídeos e catecolaminas) são dissolvidos no plasma e transportados de seus locais de síntese para tecidos-alvo, onde se difundem dos capilares, entram no líquido intersticial e, finalmente, vão às células-alvo.

Hormônios esteróides e da tireóide, diferentemente, circulam no sangue principalmente ligados às proteínas plasmáticas. Geralmente menos de 10% dos hormônios esteróides ou tireoideanos existem livres em solução no plasma. Por exemplo, mais de 99% da tiroxina no sangue está ligada a proteínas plasmáticas. No entanto, os hormônios ligados a proteínas não conseguem se difundir facilmente pelos capilares e ganham acesso às suas células-alvo, sendo, portanto, biologicamente inativos até que se dissociem das proteínas plasmáticas.

As quantidades relativamente grandes de hormônios ligados a proteínas servem como reservatórios, reabastecendo a concentração de hormônios livres quando estes estão ligados a receptores-alvo ou eliminados da circulação. A ligação de hormônios a proteínas plasmáticas torna sua remoção do plasma muito mais lenta.

“Depuração” de Hormônios do Sangue

Dois fatores podem aumentar ou diminuir a concentração de um hormônio no sangue. Um destes é a taxa de secreção de hormônio no sangue. O segundo é a taxa de remoção do hormônio do sangue, chamada de *taxa de depuração metabólica*. Esta geralmente é expressa em termos do número de mililitros de plasma depurado do hormônio por minuto. Para calcular esta taxa de depuração, medem-se: (1) a taxa de desaparecimento do hormônio do plasma por minuto e (2) a concentração do hormônio em cada mililitro de plasma. Depois, calcula-se a taxa de depuração metabólica pela seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de depuração metabólica} = \frac{\text{Taxa de desaparecimento do hormônio do plasma}}{\text{Concentração de hormônio em cada mililitro de plasma}}$$

O procedimento habitual para fazer esta medida é o seguinte: uma solução purificada do hormônio a ser medido é marcada com substância radioativa. Depois, o hormônio radioativo é infundido a uma taxa constante na corrente sanguínea até que a concentração radioativa no plasma torne-se fixa. Neste momento, a taxa de desaparecimento do hormônio radioativo do plasma é igual à taxa em que é infundido, o que fornece a taxa de desaparecimento. Ao mesmo tempo, a concentração plasmática do hormônio radioativo é medida usando-se um procedimento padrão de contagem de radioatividade. Depois, usando a fórmula citada, calcula-se a taxa de depuração metabólica.

Os hormônios são “depurados” do plasma por meio de vários modos, incluindo: (1) destruição metabólica pelos tecidos, (2) ligação com os tecidos, (3) excreção na bile pelo fígado e (4) excreção na urina pelos rins. Para certos hormônios, uma diminuição da taxa de depuração metabólica pode causar uma concentração excessivamente alta do hormônio nos líquidos corporais circulantes. Por exemplo, isso ocorre em vários dos hormônios esteróides quando o fígado fica doente, porque estes hormônios são conjugados principalmente no fígado e depois “depurados” na bile.

Os hormônios são algumas vezes degradados em suas células-alvo por processos enzimáticos que causam endocitose do complexo hormônio-receptor da membrana; o hormônio é então metabolizado na célula, e os receptores geralmente são reciclados de volta à membrana celular.

A maioria dos hormônios peptídicos e catecolaminas é hidrossolúvel e circula livremente no sangue. Geralmente são degradados por enzimas no sangue e tecidos e rapidamente excretados pelos rins e fígado, assim permanecendo no sangue por apenas um curto período. Por exemplo, a meia-vida da angiotensina II circulante no sangue é inferior a 1 minuto.

Hormônios que se ligam a proteínas plasmáticas são removidos do sangue em taxas muito mais lentas e podem continuar na circulação por várias horas ou mesmo dias. A meia-vida dos esteróides adrenais na circulação, por exemplo, varia entre 20 e 100 minutos, enquanto a meia-vida dos hormônios da tireóide ligados a proteínas pode ser de 1 a 6 dias.

Mecanismos de Ação dos Hormônios

Receptores Hormonais e Sua Ativação

O primeiro passo da ação de um hormônio é ligar-se a *receptores* específicos na célula-alvo. As células que não possuem receptores para hormônios não respondem. Os receptores para alguns hormônios estão localizados na membrana da célula-alvo, enquanto outros receptores hormonais estão localizados no citoplasma ou no núcleo. Quando o hormônio se combina com seu receptor, isto geralmente inicia uma cascata de reações na célula, com cada etapa tornando-se mais poderosamente ativada, de modo que até pequenas concentrações do hormônio podem ter um grande efeito.

Os receptores hormonais são proteínas grandes, e cada célula estimulada geralmente tem uns 2.000 a 100.000 receptores. Igualmente, cada receptor em geral é altamente específico para um único hormônio; isto determina o tipo de hormônio que atuará sobre um tecido em particular. Os tecidos-alvo que são afetados por um hormônio são aqueles que contêm seus receptores específicos.

As localizações para os diferentes tipos de receptores de hormônios, em geral, são as seguintes:

1. *Dentro da membrana celular ou em sua superfície.* Os receptores da membrana são específicos principalmente para os hormônios protéicos, peptídicos e catecolamínicos.

2. *No citoplasma celular.* Os receptores primários para os diferentes hormônios esteróides são encontrados principalmente no citoplasma.
3. *No núcleo da célula.* Os receptores para os hormônios da tireóide são encontrados no núcleo e acredita-se que estejam localizados em associação direta com um ou mais dos cromossomos.

O Número e a Sensibilidade dos Receptores Hormonais São Regulados.

O número de receptores numa célula-alvo geralmente não permanece constante dia após dia ou até mesmo de minuto em minuto. As próprias proteínas do receptor costumam ser inativadas ou destruídas durante o curso de sua função e, em outras vezes, são reativadas ou são fabricadas novas proteínas pelo mecanismo de fabricação de proteínas da célula. Por exemplo, o aumento da concentração de hormônio e o aumento da ligação aos receptores de sua célula-alvo algumas vezes fazem com que o número de receptores ativos diminua. Esta *regulação para baixo* (*down-regulation*) dos receptores pode ocorrer em decorrência de: (1) inativação de algumas das moléculas de receptores, (2) inativação de uma parte das moléculas de sinalização de proteínas intracelulares, (3) seqüestro temporário do receptor para o interior da célula, longe do local de ação dos hormônios que interagem com os receptores de membrana, (4) destruição dos receptores por lisossomos depois que eles são interiorizados ou (5) diminuição da produção dos receptores. Em cada caso, a regulação para baixo diminui a responsividade do tecido-alvo ao hormônio.

Alguns hormônios causam *regulação para cima* (*up-regulation*) dos receptores e das proteínas de sinalização intracelular; isto significa que estimular o hormônio induz a formação de receptores ou moléculas de sinalização intracelular maior que o normal pela maquinaria de fabricação de proteínas da célula-alvo, ou maior disponibilidade do receptor para interação com o hormônio. Quando isto ocorre, o tecido-alvo se torna cada vez mais sensível aos efeitos de estimulação do hormônio.

Sinalização Intracelular Após a Ativação do Receptor Hormonal

Quase sem exceção, um hormônio afeta seus tecidos-alvo formando primeiro um complexo hormônio-receptor. Isto altera a função do próprio receptor, e o receptor ativado inicia os efeitos hormonais. Para explicar isto, vamos citar alguns exemplos dos diferentes tipos de interações.

Receptores Ligados a Canais Iônicos. Virtualmente todas as substâncias neurotransmissoras, como a acetilcolina e a norepinefrina, combinam-se com receptores na membrana pós-sináptica. Isto quase sempre causa uma mudança na estrutura do receptor, geralmente abrindo ou fechando um canal para um ou mais íons. Alguns destes *receptores ligados a canais iônicos* abrem (ou fecham) canais para íons sódio, outros para íons potássio, outros para íons cálcio e assim por diante. A alteração do movimento desses íons através dos canais causa os efeitos subseqüentes nas células pós-sinápticas. Embora alguns hormônios possam exercer algumas de suas ações através de ativação de receptores

de canais iônicos, a maioria dos hormônios que abre ou fecha canais iônicos o faz indiretamente por acoplamento com receptores ligados à proteína G ou ligados a enzimas, conforme discutido a seguir.

Receptores Hormonais Ligados à Proteína G. Muitos hormônios ativam receptores que regulam indiretamente a atividade de proteínas-alvo (p. ex., enzimas ou canais iônicos) por acoplamento com grupos de proteínas da membrana celular chamadas de *proteínas heterotriméricas de ligação a GTP (proteínas G)* (Fig. 74-4). Há mais de 1.000 receptores conhecidos acoplados à proteína G, todos os quais têm sete segmentos transmembrana que fazem alça para dentro e para fora da membrana celular. Algumas partes do receptor que fazem protrusão para o citoplasma celular (especialmente a cauda citoplasmática do receptor) são acopladas às proteínas G que incluem três partes (*i. e.*, triméricas) — as subunidades α , β e γ . Quando o ligante (hormônio) se une à parte extracelular do receptor, ocorre uma mudança de conformação no receptor, ativando as proteínas G e induzindo sinais intracelulares que (1) abrem ou fecham os canais iônicos da membrana celular ou (2) mudam a atividade de uma enzima no citoplasma da célula.

As proteínas G triméricas são assim denominadas por sua capacidade de ligar-se a *nucleotídeos guanosina*. Em seu estado inativo, as subunidades α , β e γ das proteínas G formam um complexo que se liga ao *difosfato de guanosina (GDP)* na subunidade α . Quando o receptor é ativado, ele sofre uma mudança de conformação que faz com que a proteína G trimérica ligada ao GDP se associe à parte citoplasmática do receptor e troque GDP por *trifosfato de guanosina (GTP)*. O deslocamento do GDP por GTP faz com que a subunidade α se dissocie do complexo trimérico e se associe a outras proteínas de sinalização intracelular; estas proteínas, por sua vez, alteram a atividade dos canais iônicos ou enzimas intracelulares, como

adenilil ciclase ou *fosfolipase C*, o que altera a função da célula.

O evento de sinalização é rapidamente encerrado quando o hormônio é removido, e a subunidade α se inativa por conversão de seu GTP ligado em GDP; depois, a subunidade α mais uma vez se combina com as subunidades β e γ para formar uma proteína G trimérica ligada à membrana e inativa.

Alguns hormônios se acoplam a *proteínas G inibitórias* (denotadas proteínas G_i), enquanto outros se unem a *proteínas G estimuladoras* (denotadas proteínas G_s). Desta forma, dependendo do acoplamento de um receptor hormonal com uma proteína G inibitória ou estimuladora, um hormônio pode aumentar ou diminuir a atividade das enzimas intracelulares. Este sistema complexo de proteínas G da membrana celular fornece um vasto conjunto de respostas celulares em potencial a diferentes hormônios nos vários tecidos-alvo do corpo.

Receptores Hormonais Ligados a Enzimas. Alguns receptores, quando ativados, funcionam diretamente como enzimas ou se associam estreitamente às enzimas que eles ativam. Estes *receptores ligados a enzimas* são proteínas que atravessam a membrana apenas uma vez, diferentemente das sete alças transmembrana dos receptores acoplados a proteínas G. Os receptores ligados a enzimas têm seu local de ligação a hormônio no exterior da membrana celular e seu local catalítico ou de ligação a enzima no interior. Quando o hormônio se liga à parte extracelular do receptor, é ativada (ou ocasionalmente inativada) uma enzima imediatamente dentro da membrana celular. Embora muitos receptores ligados a enzimas tenham atividade enzimática intrínseca, outros dependem de enzimas que se associam estreitamente ao receptor para produzir alterações na função celular.

Um exemplo de receptor ligado a enzima é o *receptor da leptina* (Fig. 74-5). A leptina é um hormônio secretado

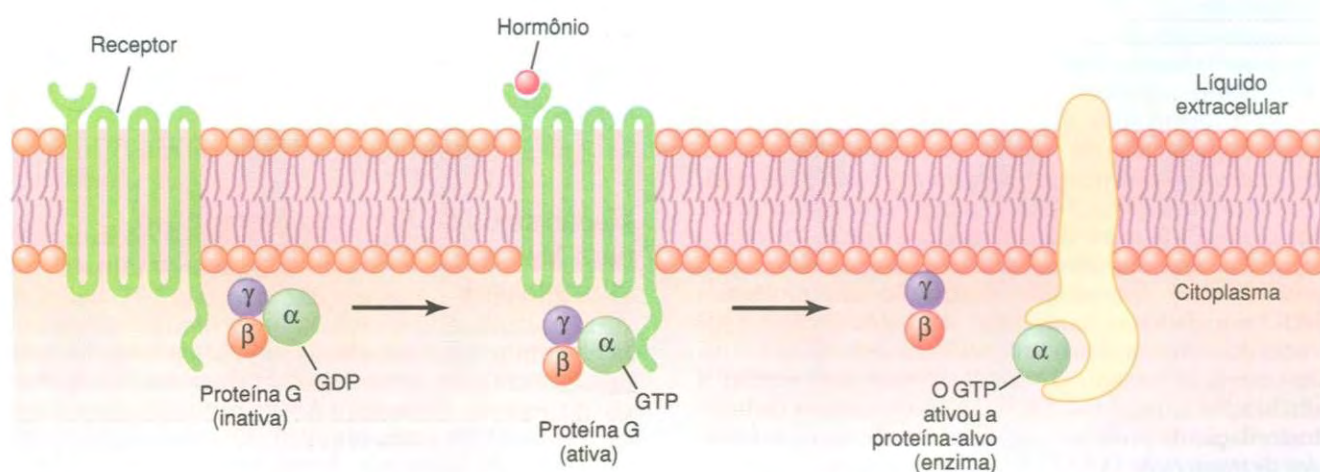


Figura 74-4

Mecanismo de ativação de um receptor acoplado a proteína G. Quando o hormônio ativa o receptor, o complexo de proteínas G α , β e γ inativas se associa ao receptor e é ativado, com uma troca de trifosfato de guanosina (GTP) por difosfato de guanosina (GDP). Isto faz com que a subunidade α (à qual está ligado o GTP) se dissocie das subunidades β e γ da proteína G e interaja com as proteínas-alvo ligadas à membrana (enzimas) que iniciam sinais intracelulares.

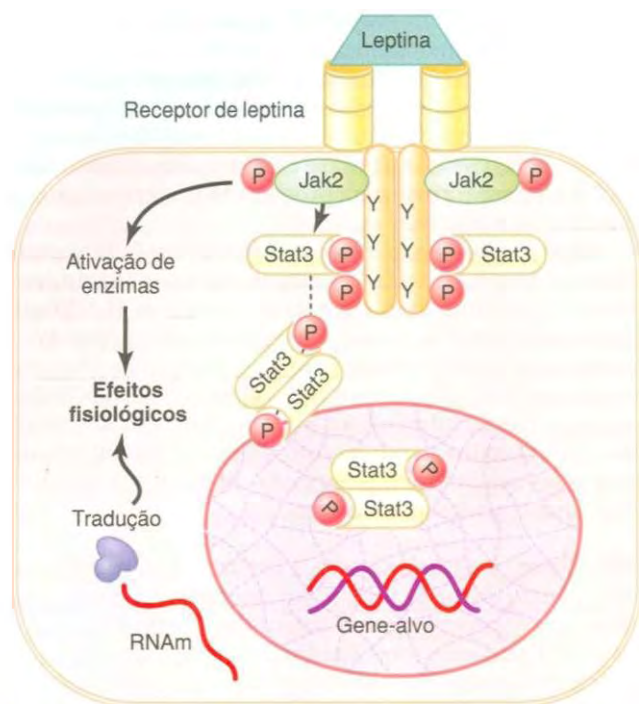


Figura 74-5

Um receptor ligado a enzimas — o receptor de leptina. O receptor existe como homodímero (duas partes idênticas), e a leptina se liga à parte extracelular do receptor, causando fosforilação e ativação da janus quinase 2 (JAK2) intracelular associada. Isto causa fosforilação das proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT), que então ativam a transcrição de genes-alvo e a síntese de proteínas. A fosforilação de JAK2 também ativa vários outros sistemas de enzimas que medeiam alguns dos efeitos mais rápidos da leptina.

por células adiposas e tem muitos efeitos fisiológicos, mas é especialmente importante na regulação do apetite e do balanço energético, conforme discutido no Capítulo 71. O receptor da leptina é um membro de uma grande família de *receptores de citocinas* que não contêm, eles mesmos, atividade enzimática, mas sinalizam através de enzimas associadas. No caso do receptor de leptina, uma das vias de sinalização ocorre através de uma *tirosina quinase* da família *janus quinase*, JAK2. O receptor de leptina existe como dímero (*i. e.*, em duas partes), e a ligação da leptina à parte extracelular do receptor altera sua conformação, possibilitando fosforilação e ativação das moléculas JAK2 associadas ao intracelular. As moléculas JAK2 ativadas então fosforilam outros resíduos de tirosina dentro do complexo receptor-JAK2 da leptina para mediar a sinalização intracelular. Os sinais intracelulares incluem fosforilação de proteínas de *transdutor de sinal e de ativador de transcrição* (STAT), o que ativa a transcrição, pelos genes-alvo da leptina, a iniciar a síntese protéica. A fosforilação de JAK2 também leva à ativação de outras vias enzimáticas intracelulares, como as *quinases de proteínas ativadas por mitógenos* (MAPK) e *fosfatidilinositol 3-quinase* (PI3K). Alguns dos efeitos da leptina ocorrem rapidamente, em decorrência de ativação destas enzimas

intracelulares, enquanto outras ações ocorrem mais lentamente e exigem síntese de novas proteínas.

Outro exemplo, um amplamente usado no controle hormonal da função celular, é o do hormônio que se liga a um receptor transmembrana especial, que então se torna a enzima ativada *adenilil ciclase* ao final, a qual faz protrusão no interior da célula. Esta ciclase catalisa a formação de AMPc, que tem múltiplos efeitos dentro da célula para controlar a atividade celular, conforme ainda será descrito com mais detalhes. O AMPc é chamado de *segundo mensageiro* porque não é o próprio hormônio que institui diretamente as alterações intracelulares; em lugar disso, o AMPc serve como segundo mensageiro para causar estes efeitos.

Para alguns hormônios peptídicos, como o peptídeo natriurético atrial (ANP), o *monofosfato cíclico de guanosina* (GMPc), que é apenas um pouco diferente do AMPc, serve de maneira semelhante como segundo mensageiro.

Receptores Hormonais Intracelulares e Ativação de Genes.

Vários hormônios, incluindo os hormônios esteróides adrenais e gonadais, os hormônios da tireóide, os hormônios retinóides, e a vitamina D, ligam-se a receptores protéicos dentro da célula, e não na membrana celular. Como estes hormônios são lipossolúveis, eles prontamente atravessam a membrana celular e interagem com receptores no citoplasma ou no núcleo. O complexo hormônio-receptor ativado então se liga a uma sequência do DNA reguladora (promotora) específica chamada de *elemento de resposta hormonal* e, desta maneira, ativa ou reprime a transcrição de genes específicos e a formação do RNA mensageiro (RNAm) (Fig. 74-6). Portanto, minutos, horas ou até dias depois de o hormônio entrar na célula, aparecem proteínas recém-formadas na célula e se tornam as controladoras das funções celulares novas ou alteradas.

Muitos tecidos diferentes têm receptores hormonais intracelulares idênticos, mas os genes que os receptores regulam são diferentes nos vários tecidos. Um receptor intracelular pode ativar uma resposta de gene somente se estiver presente a combinação apropriada das proteínas reguladoras dos genes, e muitas dessas proteínas reguladoras são tecido-específicas. Deste modo, as respostas de diferentes tecidos a um hormônio são determinadas não apenas pela especificidade dos receptores, mas também pelos genes que o receptor regula.

Mecanismos de Segundo Mensageiro para Mediar Funções Hormonais Intracelulares

Já observamos que um dos meios pelos quais os hormônios exercem ações intracelulares é pelo estímulo da formação do segundo mensageiro AMPc dentro da membrana celular. O AMPc então causa efeitos intracelulares subsequentes do hormônio. Deste modo, o único efeito direto que o hormônio tem sobre a célula é ativar um único tipo de receptor de membrana. O segundo mensageiro faz o restante.

O AMPc não é apenas o segundo mensageiro usado pelos diferentes hormônios. Dois outros especialmente importantes são: (1) os íons cálcio e a *calmodulina* asso-

Figura 74-6

Mecanismos de interação de hormônios lipofílicos, como os esteróides, com receptores intracelulares nas células-alvo. Depois que o hormônio se liga ao receptor no citoplasma ou no núcleo, o complexo hormônio-receptor se liga ao elemento de resposta hormonal (promotor) no DNA. Isto ativa ou inibe a transcrição genética, a formação do RNA mensageiro (RNAm) e a síntese protéica.

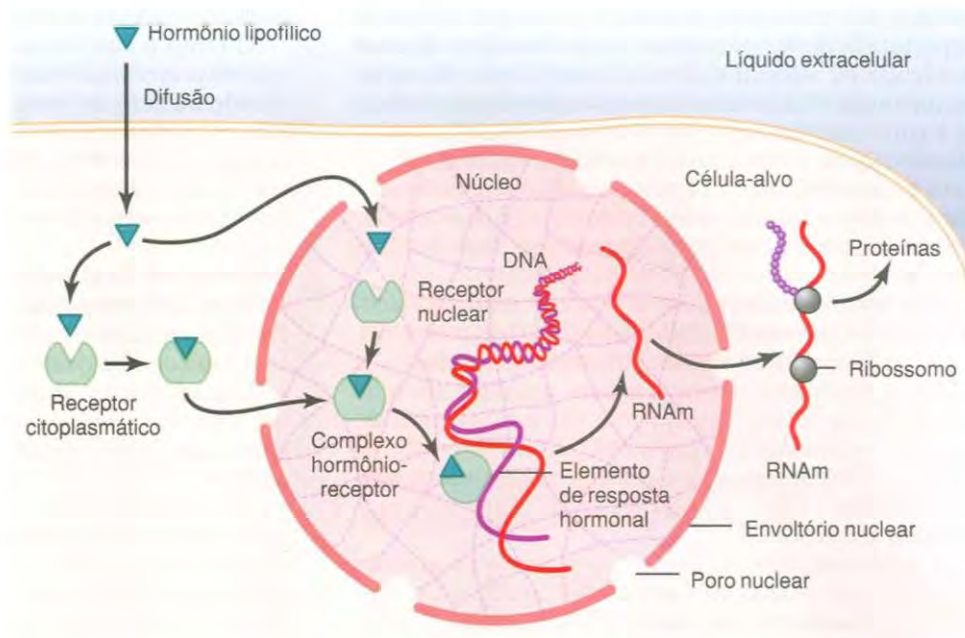


Tabela 74-2

Alguns Hormônios que Usam o Sistema de Segundo Mensageiro de Adenilil Ciclase-AMPC

Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)
 Angiotensina II (células epiteliais)
 Calcitonina
 Catecolaminas (receptores β)
 Hormônio liberador de corticotropina (CRH)
 Hormônio folículo-estimulante (FSH)
 Glucagon
 Gonadotropina coriônica humana (HCG)
 Hormônio luteinizante (LH)
 Paratormônio (PTH)
 Secretina
 Somatostatina
 Hormônio tireostimulante (TSH)
 Vasopressina (receptor V_2 , células epiteliais)

ciada e (2) produtos da degradação de fosfolípidos da membrana.

Sistema de Segundo Mensageiro da Adenilil Ciclase-AMPC

A Tabela 74-2 mostra alguns dos muitos hormônios que usam o mecanismo adenilil ciclase-AMPC para estimular seus tecidos-alvo, e a Figura 74-7 mostra o próprio sistema do segundo mensageiro adenilil ciclase-AMPC. A ligação dos hormônios com o receptor permite o acoplamento do receptor a uma proteína G. Se a proteína G estimular o sistema adenilil ciclase-AMPC, ela será chamada de proteína G_s , denotando uma proteína G estimuladora. A estimulação da adenilil ciclase, uma enzima ligada à membrana, pela proteína G_s , então catalisa a conversão de uma pequena quantidade de trifosfato de adenosina (ATP) citoplasmático em AMPC dentro da célula. Isto então ativa a proteína quinase dependente de AMPC, que fosforila pro-

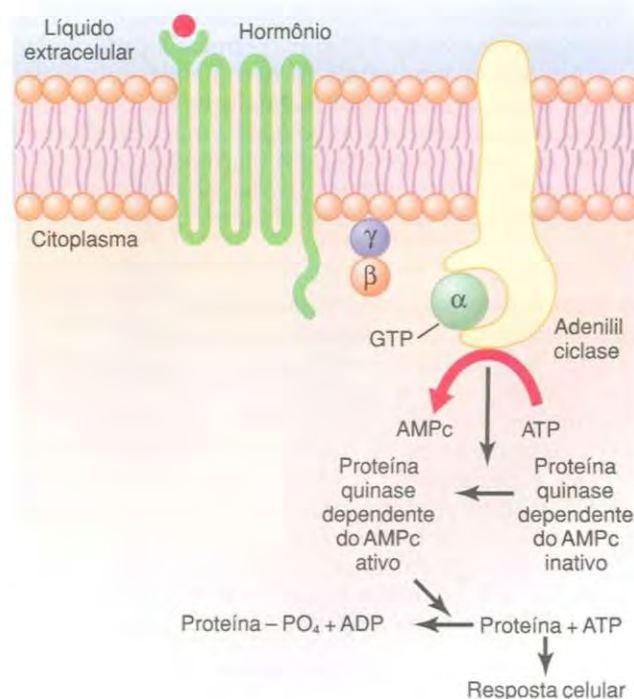


Figura 74-7

Mecanismo do monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), pelo qual muitos hormônios exercem seu controle da função celular. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

teínas específicas na célula, desencadeando reações bioquímicas que finalmente levam à resposta da célula ao hormônio.

Uma vez que o AMPC é formado dentro da célula, ele geralmente ativa uma cascata de enzimas. Isto significa que a primeira enzima é ativada, o que ativa uma segunda

enzima, que ativa uma terceira e assim por diante. A importância deste mecanismo é que somente algumas moléculas de adenilil ciclase ativadas dentro da membrana celular podem fazer com que muito mais moléculas da enzima seguinte sejam ativadas, o que pode fazer com que ainda mais moléculas da terceira enzima sejam ativadas e assim por diante. Deste modo, até a quantidade mais discreta de hormônio atuando sobre a superfície celular pode iniciar uma cascata poderosa que ativa a célula inteira.

Se a ligação do hormônio a seus receptores for acoplada a uma proteína G inibitória (denotada proteína G_i), a adenilil ciclase será inibida, reduzindo a formação de AMPc e finalmente levando a uma ação inibitória da célula. Deste modo, dependendo do acoplamento do receptor hormonal a uma proteína G inibitória ou estimuladora, um hormônio pode aumentar ou diminuir a concentração de AMPc e a fosforilação das proteínas-chave no interior da célula.

A ação específica que ocorre em resposta a aumentos ou diminuições de AMPc em cada tipo de célula-alvo depende da natureza da maquinaria intracelular — algumas células têm um conjunto de enzimas, e outras células têm outras enzimas. Portanto, diferentes funções são desencadeadas em diferentes células-alvo, tais como iniciar a síntese de substâncias químicas intracelulares específicas, causar contração ou relaxamento muscular, iniciar a secreção pelas células e alterar a permeabilidade celular.

Deste modo, uma célula da tireóide estimulada por AMPc forma os hormônios metabólicos tiroxina e triiodotironina, enquanto o mesmo AMPc, numa célula adrenocortical, causa secreção dos hormônios esteróides adrenocorticais. Nas células epiteliais dos túbulos renais, o AMPc aumenta sua permeabilidade à água.

O Sistema de Segundo Mensageiro dos Fosfolipídios da Membrana Celular

Alguns hormônios ativam receptores transmembrana que ativam a enzima *fosfolipase C* fixada às projeções internas dos receptores (Tabela 74-3). Esta enzima catalisa a degradação de alguns fosfolipídios na membrana celular, especialmente o *bifosfato de fosfatidilinositol* (PIP_2), em dois produtos diferentes de segundos mensageiros: *trifosfato de inositol* (IP_3) e *diacilglicerol* (DAG). O IP_3 mobiliza íons cálcio de mitocôndrias e do retículo endoplasmático, e os íons cálcio então têm seus próprios efeitos de segundo mensageiro, tais como a contração da

musculatura lisa e as alterações da secreção celular.

O DAG, o outro segundo mensageiro lipídico, ativa a enzima *proteína quinase C* (PKC), que então fosforila um grande número de proteínas, levando à resposta celular (Fig. 74-8). Além desses efeitos, a parte lipídica do DAG é o *ácido araquidônico*, que é o precursor para as *prostaglandinas* e outros hormônios locais que causam efeitos múltiplos nos tecidos de todo o corpo.

Sistema de Segundo Mensageiro do Cálcio-Calmodulina

Outro sistema de segundo mensageiro opera em resposta à entrada de cálcio nas células. A entrada de cálcio pode ser iniciada por: (1) alterações do potencial de membrana que abrem os canais de cálcio ou (2) um hormônio interagindo com receptores de membrana que abrem os canais de cálcio.

Ao entrar na célula, os íons cálcio se ligam à proteína *calmodulina*. Esta proteína tem quatro locais de cálcio, e quando três ou quatro destes locais se ligaram ao cálcio, a calmodulina muda sua forma e inicia múltiplos efeitos dentro da célula, incluindo ativação ou inibição de proteínas quinases. A ativação das proteínas quinases dependentes da calmodulina causa, através de fosforilação, ativação ou inibição de proteínas envolvidas na resposta da célula ao hormônio. Por exemplo, uma função específica da calmodulina é ativar a *miosina quinase*, que atua

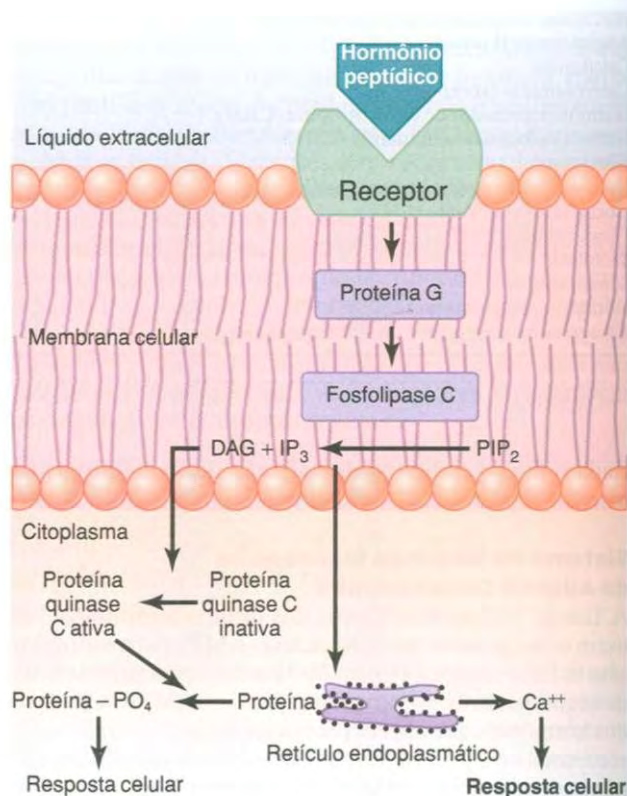


Figura 74-8

O sistema de segundo mensageiro de fosfolipídios da membrana celular, pelo qual alguns hormônios exercem seu controle da função celular. DAG, diacilglicerol; IP_3 , trifosfato de inositol; PIP_2 , bifosfato de fosfatidilinositol.

Tabela 74-3

Alguns Hormônios que Usam o Sistema de Segundo Mensageiro de Fosfolipase C

Angiotensina II (músculo liso vascular)
Catecolaminas (receptores α)
Hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH)
Hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH)
Ocitocina
Hormônio de liberação do hormônio tireóideo (TRH)
Vasopressina (receptor V_1 , músculo liso vascular)

diretamente sobre a miosina do músculo liso, causando contração do músculo liso.

A concentração normal de íons cálcio na maioria das células do corpo é de 10^{-8} a 10^{-7} mol/L, o que não é suficiente para ativar o sistema da calmodulina. Mas quando a concentração do íon cálcio se eleva para 10^{-6} a 10^{-5} mol/L, ocorre ligação suficiente para causar todas as ações intracelulares da calmodulina. Esta é quase exatamente a mesma quantidade de alteração do íon cálcio exigida no músculo esquelético para ativar a troponina C, o que causa contração do músculo esquelético, conforme explicado no Capítulo 7. É interessante que a troponina C é semelhante à calmodulina em função e estrutura protéica.

Hormônios que Atuam Principalmente sobre a Maquinaria Genética da Célula

Hormônios Esteróides Aumentam a Síntese Protéica

Outro meio pelo qual os hormônios atuam — especificamente os hormônios esteróides secretados pelo córtex adrenal, ovários e testículos — é causando a síntese de proteínas nas células-alvo. Estas proteínas então funcionam como enzimas, proteínas de transporte ou proteínas estruturais, que, por sua vez, proporcionam outras funções das células.

A sequência de eventos na função dos esteróides é essencialmente a seguinte:

1. O hormônio esteróide difunde-se pela membrana celular e entra no citoplasma da célula, onde se liga a uma *proteína de receptor* específica.
2. A proteína de receptor-hormônio combinados então se difunde para o núcleo ou é transportada para ele.
3. A combinação é ligada em pontos específicos nos filamentos de DNA nos cromossomos, o que ativa o processo de transcrição de genes específicos para formar RNAm.
4. O RNAm difunde-se para o citoplasma, onde promove o processo de tradução nos ribossomos para formar novas proteínas.

Para dar um exemplo, a *aldosterona*, um dos hormônios secretados pelo córtex adrenal, entra no citoplasma das células tubulares renais, que contêm uma proteína específica do receptor de aldosterona. Portanto, nestas células, segue-se a sequência dos eventos citados anteriormente. Depois de cerca de 45 minutos, a proteína começa a aparecer nas células tubulares renais e a promover reabsorção de sódio dos túbulos e secreção de potássio para os túbulos. Deste modo, a ação completa do hormônio esteróide demora caracteristicamente pelo menos 45 minutos — até várias horas ou mesmo dias. Isto contrasta acentuadamente com a ação quase instantânea de alguns dos peptídeos e hormônios derivados de aminoácidos, como a vasopressina e a norepinefrina.

Hormônios da Tireóide Aumentam a Transcrição Genética no Núcleo das Células

Os hormônios da tireóide *tiroxina* e *triiodotironina* causam aumento da transcrição por genes específicos no núcleo. Para efetuar isto, estes hormônios primeiro se ligam diretamente às proteínas do receptor no próprio núcleo; estes receptores provavelmente são moléculas de pro-

teína localizadas no complexo cromossômico e talvez controlem a função dos promotores ou operadores genéticos, conforme explicado no Capítulo 3.

Duas características importantes da função dos hormônios da tireóide no núcleo são as seguintes:

1. Eles ativam os mecanismos genéticos para a formação de muitos tipos de proteínas intracelulares — provavelmente 100 ou mais. Muitas destas são enzimas que promovem aumento da atividade metabólica intracelular virtualmente em todas as células do corpo.
2. Uma vez ligados aos receptores intranucleares, os hormônios da tireóide podem continuar a expressar suas funções de controle por dias ou até semanas.

Medida das Concentrações de Hormônios no Sangue

A maioria dos hormônios está presente no sangue em quantidades extremamente pequenas; algumas concentrações não passam de um bilionésimo de miligrama (um picograma) por mililitro. Portanto, foi muito difícil mensurar estas concentrações pelos meios químicos habituais. Um método extremamente sensível, contudo, foi desenvolvido há cerca de 40 anos e revolucionou a mensuração dos hormônios, de seus precursores e de seus produtos finais metabólicos. Este método é chamado *radioimunoensaio*.

Radioimunoensaio

O método de realizar radioimunoensaio é o que vem a seguir. Em primeiro lugar, produz-se um anticorpo altamente específico para o hormônio a ser medido.

Em segundo lugar, uma pequena quantidade deste anticorpo é (1) misturada a uma quantidade de líquido do animal contendo o hormônio a ser medido e (2) misturada simultaneamente com uma quantidade apropriada de hormônio padrão purificado marcado com um isótopo radioativo. No entanto, uma condição específica precisa ser cumprida: é necessário haver pouquíssimo anticorpo para se ligar completamente tanto ao hormônio radio-marcado quanto ao hormônio no líquido a ser testado. Portanto, o hormônio natural no líquido de ensaio e o hormônio padrão radioativo *competem pelos locais de ligação* do anticorpo. No processo de competição, a quantidade de cada um dos dois hormônios, o natural e o radioativo, que se liga é proporcional à sua concentração no líquido de teste.

Em terceiro lugar, depois de a ligação ter alcançado equilíbrio, o complexo anticorpo-hormônio é separado do restante da solução, e a quantidade de hormônio radioativo ligada a este complexo é medida por técnicas de contagem radioativa. Se uma grande quantidade de hormônio radioativo estiver ligada ao anticorpo, ficará claro que houve somente uma pequena quantidade de hormônio natural para competir com o hormônio radioativo e, portanto, a concentração do hormônio natural no líquido testado foi pequena. Inversamente, se apenas uma pequena quantidade de hormônio radioativo se ligou, ficará



Figura 74-9

"Curva padrão" para radioimunoensaio de aldosterona. (Cortesia do Dr. Manis Smith.)

claro que houve uma grande quantidade de hormônio natural para competir pelos locais de ligação.

Em quarto lugar, para tornar a prova altamente quantitativa, o procedimento de radioimunoensaio também é realizado para soluções "padrão" de hormônio não marcado em vários níveis de concentração. Depois, faz-se uma "curva padrão", como mostrado na Figura 74-9. Comparando as contagens radioativas registradas dos procedimentos de prova "desconhecidos" com a curva padrão, pode-se determinar, dentro de uma margem de erro de 10 a 15%, a concentração do hormônio no líquido testado "desconhecido". Não mais que bilionésimos ou trilhonésimos de um grama de hormônio podem ser testados deste modo.

Ensaio Imunossorvente Ligado à Enzima (ELISA)

Os ensaios imunossorventes ligados à enzima (ELISAs) podem ser usados para dosar quase qualquer proteína, inclusive hormônios. Este teste combina a especificidade dos anticorpos com a sensibilidade de provas enzimáticas simples. A Figura 74-10 mostra os elementos básicos deste método, que costuma ser realizado em placas de plástico que têm 96 pequenos reservatórios. Cada reservatório é revestido com um anticorpo (AB_1) específico para o hormônio ensaiado. São acrescentados amostras ou padrões a cada um dos reservatórios, seguindo-se pela colocação de um segundo anticorpo (AB_2), também específico para o hormônio, mas que se liga a um local diferente da molécula de hormônio. Um terceiro anticorpo (AB_3) é acrescentado, e ele reconhece AB_2 e é acoplado a uma enzima que converte um substrato adequado em um produto que

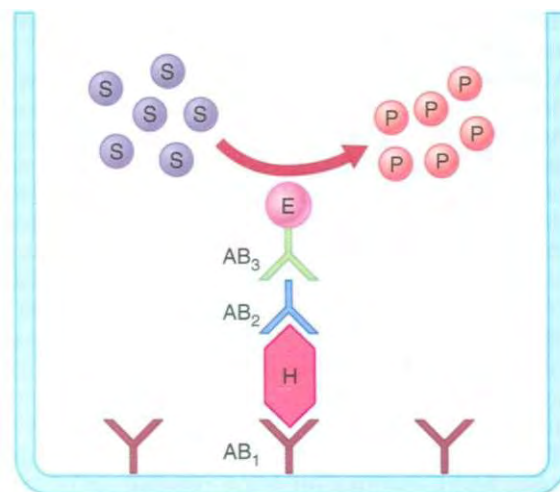


Figura 74-10

Princípios básicos do ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) para dosar a concentração de um hormônio (H). AB_1 e AB_2 são anticorpos que reconhecem o hormônio em diferentes locais de ligação, e AB_3 é um anticorpo que reconhece AB_2 . E é uma enzima ligada a AB_3 que catalisa a formação de um produto fluorescente colorido (P) a partir de um substrato (S). A quantidade de produto é medida usando-se métodos ópticos e é proporcional à quantidade de hormônio no reservatório se houver excesso de anticorpos neste.

pode ser facilmente detectado por métodos ópticos colorimétricos ou fluorescentes.

Como cada molécula de enzima catalisa a formação de muitos milhares de moléculas de produtos, mesmo quantidades muito pequenas de moléculas de hormônio podem ser detectadas. Diferentemente dos métodos competitivos de radioimunoensaio, os métodos ELISA usam excesso de anticorpos, de modo que todas as moléculas de hormônio são capturadas nos complexos anticorpo-hormônio. Portanto, a quantidade de hormônio presente na amostra ou no padrão é proporcional à quantidade de produto formado.

O método ELISA tornou-se amplamente usado em laboratórios clínicos porque (1) não emprega isótopos radioativos, (2) grande parte da prova pode ser automatizada usando-se placas com 96 reservatórios e (3) ele comprovou ser um método com bom custo-eficácia e preciso para avaliar níveis hormonais.

Referências

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002.
- Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev* 81:1269, 2001.
- Clark AJ, Baig AH, Noon L, et al: Expression, desensitization, and internalization of the ACTH receptor (MC2R). *Ann N Y Acad Sci* 994:111, 2003.
- Katzmann DJ, Odorizzi G, Emr SD: Receptor downregulation and multivesicular-body sorting. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:893, 2002.
- Kelly MJ, Qiu J, Ronnekleiv OK: Estrogen modulation of G-protein-coupled receptor activation of potassium channels in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 1007:6, 2003.

- Kuhn M: Structure, regulation, and function of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors, with a focus on guanylyl cyclase-A. *Circ Res* 93:700, 2003.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.
- Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M, et al: Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev* 83:965, 2003.
- Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling. *Physiol Rev* 79:1373, 1999.
- Nadal A, Diaz M, Valverde MA: The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. *News Physiol Sci* 16:251, 2001.
- Nagaich AK, Rayasam GV, Martinez ED, et al: Subnuclear trafficking and gene targeting by steroid receptors. *Ann NY Acad Sci* 1024:213, 2004.
- Olson TS, Ley K: Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R7, 2002.
- O'Shea JJ, Pesu M, Borie DC, Changelian PS: A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway. *Nat Rev Drug Discov* 3:555, 2004.
- Pires-daSilva A, Sommer RJ: The evolution of signaling pathways in animal development. *Nat Rev Genet* 4:39, 2003.
- Privalsky ML: The role of corepressors in transcriptional regulation by nuclear hormone receptors. *Annu Rev Physiol* 66:315, 2004.
- Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev* 84:489, 2004.
- Spiegel AM, Weinstein LS: Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu Rev Med* 55:27, 2004.
- Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. *Physiol Rev* 84:137, 2004.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 82:923, 2002.
- Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81:1097, 2001.

Hormônios Hipofisários e Seu Controle pelo Hipotálamo



A Hipófise e Sua Relação com o Hipotálamo

Hipófise: Duas Porções Distintas — Os Lobos Anterior e Posterior. A *hipófise* (Fig. 75-1), também chamada de *pituitária*, é uma glândula pequena — em torno de 1 centímetro de diâmetro e pesando de 0,5 até 1 grama — situada na *sela túrcica*, uma cavidade óssea localizada

na base do cérebro e que se liga ao hipotálamo através do pedúnculo *hipofisário*. Fisiologicamente, a hipófise é divisível em duas porções distintas: a *hipófise anterior*, também conhecida como *adeno-hipófise*, e a *hipófise posterior*, também conhecida como a *neuro-hipófise*. Entre estas duas porções existe uma zona pequena, relativamente avascular, chamada de *pars intermedia*, que está quase sempre ausente nos humanos, mas é muito maior e mais funcional em alguns animais inferiores.

Embriologicamente, as duas porções da hipófise têm origem a partir de fontes diferentes — a hipófise anterior origina-se da *bolsa de Rathke*, que é uma invaginação embrionária do epitélio faríngeo, e a hipófise posterior deriva do crescimento de um tecido neural a partir do hipotálamo. A origem da hipófise anterior do epitélio faríngeo explica a natureza epitelioide de suas células, e a origem da porção posterior da hipófise do tecido neural explica a presença de grandes números de células do tipo glial nesta glândula.

Seis hormônios peptídeos importantes e diversos outros de menor importância são secretados pela hipófise *anterior*, e dois hormônios peptídeos importantes são secretados pela hipófise *posterior*. Os hormônios da região anterior da hipófise desempenham papéis importantes no controle das funções metabólicas do organismo, como vemos na Figura 75-2.

- O *hormônio do crescimento* promove o crescimento de todo o organismo, afetando a formação de proteínas, a multiplicação celular e a diferenciação celular.
 - A *adrenocorticotropina* (*corticotropina*) controla a secreção de alguns dos hormônios adrenocorticais que afetam o metabolismo da glicose, das proteínas e das gorduras.
 - O *hormônio estimulante da tireóide* (*tireotropina*) controla a taxa de secreção da tiroxina e da triiodotironina pela glândula tireóide, e estes hormônios controlam as velocidades da maioria das reações químicas intracelulares no organismo.
 - A *prolactina* promove o desenvolvimento da glândula mamária e a produção do leite.
 - Dois hormônios gonadotrópicos separados, o *hormônio folículo-estimulante* e o *hormônio luteinizante*, controlam o crescimento dos ovários e dos testículos, assim como suas atividades hormonais e reprodutivas.
- Os dois hormônios secretados pela hipófise posterior desempenham outros papéis.
- O *hormônio antidiurético* (também chamado de *vasopressina*) controla a taxa de excreção da água na urina, ajudando assim a controlar a quantidade da água nos líquidos do organismo.
 - A *ocitocina* auxilia na ejeção de leite das glândulas mamárias para o mamilo durante a sucção e possivelmente desempenha um papel de auxílio durante o parto e no final da gestação.

A Hipófise Anterior Contém Tipos Celulares Diferentes Que Sintetizam e Secretam Hormônios. Em geral, existe apenas um tipo celular para cada hormônio principal formado na hipófise anterior. Com corantes especiais ligados a anticorpos com alta

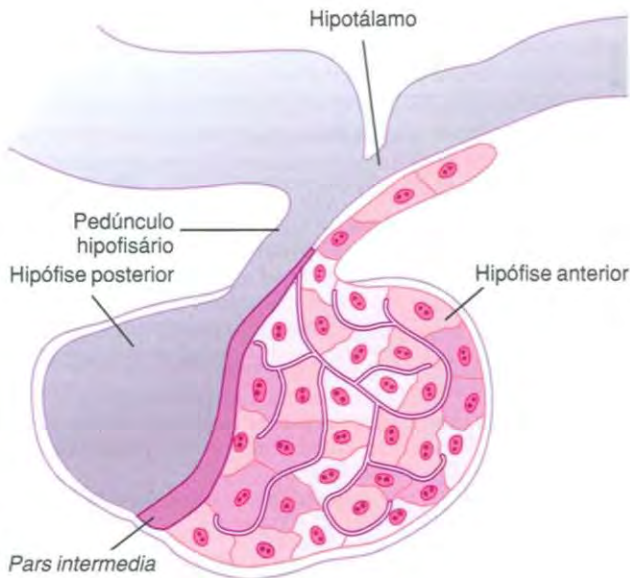


Figura 75-1

Hipófise.

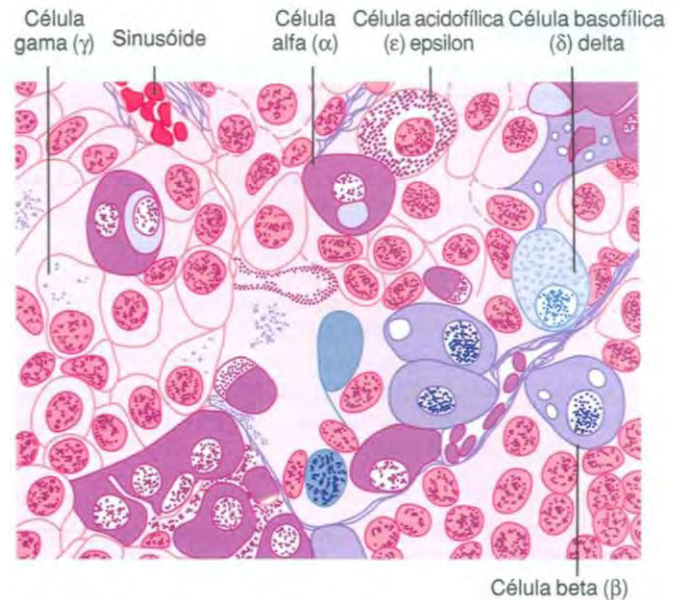


Figura 75-3

Estrutura celular da hipófise anterior. (Redesenhada a partir de Guyton AC: Physiology of the Human Body, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)

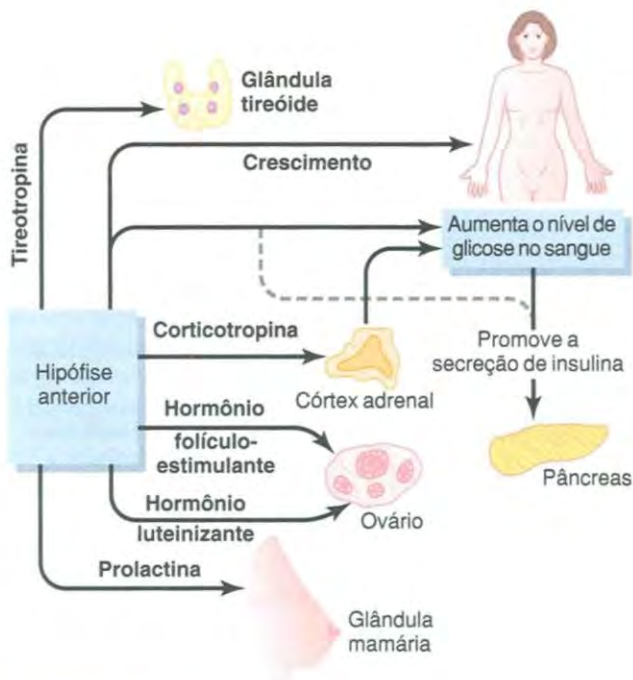


Figura 75-2

Funções metabólicas dos hormônios da hipófise anterior. HCA, hormônios corticosteróides da adrenal.

afinidade, pelo menos cinco tipos celulares podem ser diferenciados (Fig. 75-3). A Tabela 75-1 fornece um resumo destes tipos celulares, dos hormônios que eles produzem e de suas ações fisiológicas. Estes cinco tipos celulares são:

1. *Somatotropos* — hormônio do crescimento humano (hGH)

2. *Corticotropos* — adrenocorticotropina (ACTH)
3. *Tireotropos* — hormônio estimulante da tireóide (TSH)
4. *Gonadotropos* — hormônios gonadotrópicos, que compreendem tanto o hormônio luteinizante (LH) como o hormônio folículo-estimulante (FSH)
5. *Lactotropos* — prolactina (PRL)

Em torno de 30% a 40% das células de hipófise são somatotrópicas que secretam o hormônio do crescimento, e cerca de 20% são corticotrópicas que secretam ACTH. Cada um dos outros tipos celulares só corresponde a cerca de 3% a 5% do total; no entanto, eles secretam hormônios potentes para o controle da função tireoidiana, das funções sexuais e da secreção de leite pelas glândulas mamárias.

As células somatotrópicas coram-se fortemente com corantes ácidos e são, portanto, chamadas de *acidofílicas*. Assim, os tumores hipofisários que secretam grandes quantidades de hormônio do crescimento humano são chamados de tumores *acidofílicos*.

Os Hormônios da Hipófise Posterior São Sintetizados por Corpos Celulares no Hipotálamo. Os corpos das células que secretam os hormônios da hipófise *posterior* não estão localizados na hipófise propriamente dita, mas trata-se de neurônios grandes, chamados de *neurônios magnocelulares*, localizados nos núcleos *supra-ópticos* e *paraventriculares* do hipotálamo. Os hormônios são então transportados no axoplasma das fibras nervosas dos neurônios que seguem do hipotálamo para a hipófise posterior. Isto é discutido mais detalhadamente adiante, neste capítulo.

O Hipotálamo Controla a Secreção Hipofisária

Quase toda a secreção hipofisária é controlada tanto por sinais hormonais como nervosos a partir do hipotálamo. De

Tabela 75-1

Células e Hormônios da Hipófise Anterior e Suas Funções Fisiológicas

Células	Hormônios	Química	Ações Fisiológicas
Somatotropos	Hormônio do crescimento (GH; somatotropina)	Cadeia única com 191 aminoácidos	Estimula o crescimento do corpo; estimula a secreção de IGF-1; estimula a lipólise; inibe as ações da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios
Corticotropos	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; corticotropina)	Cadeia única com 39 aminoácidos	Estimula a produção de glicocorticóides e de androgênios pelo córtex adrenal; mantém o tamanho da zona fasciculada e da zona reticular do córtex
Tireotropos	Hormônio estimulante da tireóide (TSH; tireotropina)	Glicoproteína com duas subunidades, α (89 aminoácidos) e β (112 aminoácidos)	Estimula a produção dos hormônios tireoideanos pelas células foliculares da tireóide; mantém o tamanho das células foliculares
Gonadotropos	Hormônio folículo-estimulante (FSH)	Glicoproteína com duas subunidades, α (89 aminoácidos) e β (112 aminoácidos)	Estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos; regula a espermatogênese nos testículos
	Hormônio luteinizante (LH)	Glicoproteína com duas subunidades, α (89 aminoácidos) e β (115 aminoácidos)	Dá origem à ovulação e à formação do corpo lúteo no ovário; estimula a produção de estrogênio e progesterona pelos ovários; estimula a produção de testosterona pelos testículos
Lactotropos, mamotropos, IGF, fator de crescimento semelhante à insulina	Prolactina (PRL)	Cadeia única com 198 aminoácidos	Estimula a produção e secreção de leite

fato, quando a hipófise é removida de sua posição normal sob o hipotálamo e transplantada para alguma outra região do corpo, suas taxas de secreção dos diferentes hormônios (com exceção da prolactina) caem para níveis muito baixos.

A secreção efetuada pela região posterior da hipófise é controlada por sinais neurais que têm origem no hipotálamo e terminam na região hipofisária posterior. Por outro lado, a secreção da região anterior da hipófise é controlada por hormônios chamados de *hormônios* (ou *fatores*) *hipotalâmicos liberadores* ou *inibidores*, secretados dentro do próprio hipotálamo e que são então levados, como mostrado na Figura 75-4, para a região anterior da hipófise através de vasos sanguíneos minúsculos chamados de *vasos portais hipotalâmico-hipofisários*. Na hipófise anterior, estes hormônios liberadores e inibidores agem sobre as células glandulares de modo a controlar sua secreção. Este sistema de controle é discutido na próxima seção deste capítulo.

O hipotálamo recebe sinais vindos de diversas fontes no sistema nervoso. Assim, quando uma pessoa é exposta à dor, parte da sinalização da dor é transmitida para o hipotálamo. Do mesmo modo, quando uma pessoa experimenta um pensamento depressivo ou excitante poderoso, uma porção do sinal é transmitida para o hipotálamo. Os estímulos olfativos que denotam cheiros agradáveis ou desagradáveis transmitem fortes componentes de sinais diretamente e através do núcleo amigdalóide para o hipotálamo. Até mesmo as concentrações de nutrientes, eletrólitos, água e diversos hormônios no sangue excitam ou inibem diversas porções do hipotálamo. Assim, o hipotálamo é um centro coletor de informações relativas ao bem-estar interno do organismo, e grande parte desta informação é utilizada para controlar secreções dos vários hormônios hipofisários globalmente importantes.

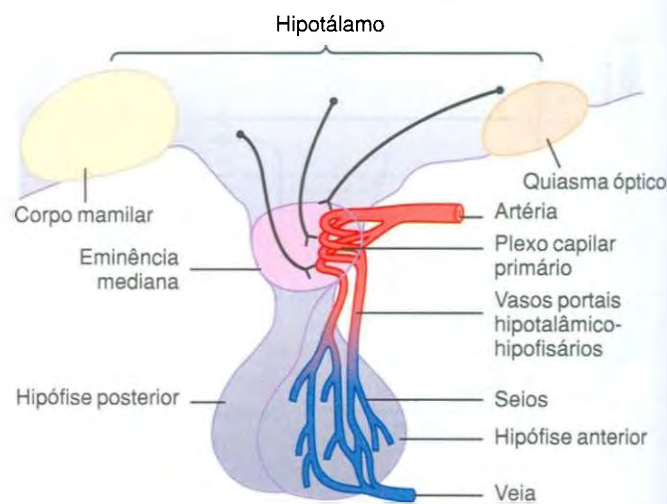


Figura 75-4

Sistema porta hipotalâmico-hipofisário.

Vasos Sangüíneos Portais Hipotalâmico-Hipofisários da Hipófise Anterior

A hipófise anterior é uma glândula altamente vascularizada com capilares sinusóides em grande quantidade entre as células glandulares. Quase todo o sangue que entra nestes sinusóides passa primeiro por um outro leito capilar na porção inferior do hipotálamo. O sangue então flui através de pequenos *vasos sangüíneos porta hipotálâ-*

mico-hipofisários para dentro dos sinusóides da região anterior da hipófise. A Figura 75-4 exibe a porção mais inferior do hipotálamo, chamada de *eminência mediana*, que se liga, inferiormente, ao pedúnculo hipofisário. Pequenas artérias penetram a eminência mediana, e então, pequenos vasos adicionais retornam para sua superfície, unindo-se para formar os vasos sanguíneos portais hipotalâmico-hipofisários. Estes vasos seguem para baixo ao longo do pedúnculo hipofisário para acabar desembocando nos sinusóides da hipófise anterior.

Os Hormônios Hipotalâmicos Liberadores e Inibidores São Secretados na Eminência Mediana. Neurônios especiais no hipotálamo sintetizam e secretam os *hormônios liberadores e inibidores hipotalâmicos* que controlam a secreção dos hormônios da porção anterior da hipófise. Estes neurônios têm origem em diversas áreas do hipotálamo e enviam suas fibras nervosas para a eminência mediana, e para o *tuber cinereum*, uma extensão do tecido hipotalâmico no pedúnculo hipofisário.

As terminações dessas fibras são diferentes da maioria das terminações no sistema nervoso central, porque sua função não consiste apenas na transmissão de sinais de um neurônio para outro, mas principalmente na secreção de hormônios liberadores ou inibidores hipotalâmicos nos líquidos teciduais. Estes hormônios são imediatamente captados pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário e levados diretamente para os sinusóides da hipófise anterior.

Os Hormônios Liberadores e Inibidores do Hipotálamo Controlam a Secreção da Hipófise Anterior. A função dos hormônios de liberação e inibição é controlar a secreção dos hormônios da hipófise anterior. Para a maioria dos hormônios da hipófise anterior, os hormônios liberadores são importantes, exceto no caso da prolactina, onde um hormônio inibidor hipotalâmico exerce um maior controle. Os principais hormônios liberadores e inibidores hipotalâmicos estão resumidos na Tabela 75-2 e são os seguintes:

1. *Hormônio liberador de tireotropina (TRH)*, que provoca a liberação do hormônio estimulante da tireóide.
2. *Hormônio liberador de corticotropina (CRH)*, que provoca a liberação do hormônio adrenocorticotrópico.
3. *Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)*, que provoca a liberação do hormônio do

crescimento e do *hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIH)*, também chamado de *somatostatina*, que inibe a liberação do hormônio do crescimento.

4. *Hormônio liberador da gonadotropina (GnRH)*, que leva à liberação de dois hormônios gonadotrópicos, o hormônio luteinizante e o hormônio folículo-estimulante.
5. *Hormônio inibidor da prolactina (PIH)*, que leva à inibição da secreção da prolactina.

Existem outros hormônios hipotalâmicos adicionais, inclusive um hormônio que estimula a secreção da prolactina e talvez existam outros que inibam a liberação dos hormônios da região hipofisária anterior. Cada um dos hormônios hipotalâmicos mais importantes é discutido detalhadamente à medida que os sistemas hormonais específicos que o controlam são apresentados neste e nos capítulos subsequentes.

Áreas Específicas no Hipotálamo Controlam a Secreção de Hormônios Liberadores e Inibidores Hipotalâmicos Específicos.

Todos ou a maioria dos hormônios hipotalâmicos são secretados nas terminações nervosas da eminência mediana antes de serem transportados para a hipófise anterior. A estimulação elétrica dessa região excita estas terminações nervosas e conseqüentemente causam a liberação, essencialmente, de todos os hormônios hipotalâmicos. No entanto, os corpos celulares neuronais que dão origem a estas terminações nervosas na eminência mediana estão localizados em áreas discretas do hipotálamo ou em áreas intimamente relacionadas da região prosencefálica basal. Os locais específicos dos corpos celulares neuronais que formam os diversos hormônios liberadores ou inibidores hipotalâmicos ainda não são bem conhecidos, de modo que tentar delinear estas áreas neste capítulo poderia dar origem a equívocos.

Funções Fisiológicas do Hormônio do Crescimento

Todos os principais hormônios da hipófise anterior, com exceção do hormônio do crescimento, exercem seus efeitos principais por meio do estímulo de glândulas-alvo, incluindo a glândula tireóide, córtex adrenal, ovários, testículos e glândulas mamárias. As funções de cada um destes hormônios hipofisários estão tão intimamente relaciona-

Tabela 75-2

Hormônios Liberadores e Inibidores Hipotalâmicos Que Controlam a Secreção da Hipófise

Hormônio	Estrutura	Ação Primária sobre a Hipófise Anterior
Hormônio liberador da tireotropina (TRH)	Peptídeo com 3 aminoácidos	Estimula a secreção de TSH pelos tireotrofos
Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)	Cadeia única com 10 aminoácidos	Estimula a secreção de FSH e LH pelos gonadotrofos
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)	Cadeia única com 41 aminoácidos	Estimula a secreção de ACTH pelos corticotrofos
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Cadeia única com 44 aminoácidos	Estimula a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotrofos
Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (somatostatina)	Cadeia única com 14 aminoácidos	Inibe a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotrofos
Hormônio inibidor da prolactina (PIH)	Dopamina (uma catecolamina)	Inibe a secreção de prolactina pelos lactotrofos

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio estimulante da tireóide.

das com as funções das respectivas glândulas-alvo que, com exceção do hormônio do crescimento, suas funções são discutidas nos capítulos subseqüentes, juntamente com as glândulas-alvo. O hormônio do crescimento, ao contrário dos outros hormônios, não age através de uma glândula-alvo, mas exerce seus efeitos diretamente sobre todos ou quase todos os tecidos do organismo.

O Hormônio do Crescimento Promove o Crescimento de Diversos Tecidos do Organismo

O hormônio do crescimento, também chamado de *hormônio somatotrópico* ou *somatotropina*, é uma pequena molécula de proteína que contém 191 aminoácidos numa única cadeia e apresenta um peso molecular de 22.005. Ele provoca o crescimento de quase todos os tecidos do corpo que são capazes de crescer. Promove não só o aumento de tamanho das células, quanto do número de mitoses, promovendo a sua multiplicação e uma diferenciação específica de alguns tipos celulares, tais como as células de crescimento ósseo e células musculares iniciais.

A Figura 75-5 exibe gráficos típicos de peso de dois ratos de uma mesma ninhada em fase de crescimento, dos quais um recebeu injeções diárias de hormônio do crescimento e o outro não. Esta figura mostra um aumento acentuado do crescimento no rato que recebeu hormônio do crescimento – nos primeiros dias de vida como também quando os dois ratos atingiram a idade adulta. Nos estágios iniciais do desenvolvimento, todos os órgãos do rato tratado aumentaram proporcionalmente em tamanho; depois de atingir a idade adulta, a maioria dos ossos interrompeu seu crescimento, enquanto muitos dos tecidos de partes moles continuaram a crescer. Isto resulta do fato de que depois que as epífises dos ossos longos se unem, não é possível ocorrer um crescimento adicional dos ossos, mesmo que a maioria dos outros tecidos do corpo seja capaz de continuar a crescer durante a vida.

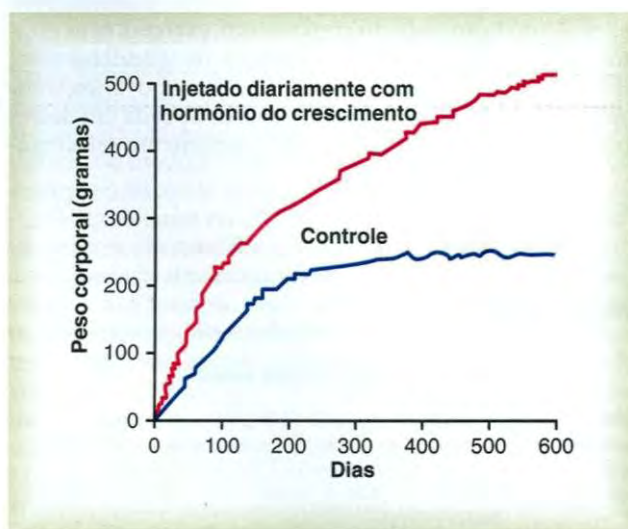


Figura 75-5

Comparação entre o ganho de peso de um rato injetado diariamente com hormônio do crescimento com um outro de mesma ninhada.

O Hormônio do Crescimento Apresenta Diversos Efeitos Metabólicos

Além de seu efeito geral de provocar o crescimento propriamente dito, o hormônio do crescimento apresenta diversos efeitos metabólicos específicos, incluindo (1) aumento da taxa de síntese de proteínas na maioria das células do corpo; (2) aumento da mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo, aumento do nível de ácidos graxos no sangue, e aumento da utilização dos ácidos graxos como fonte de energia; e (3) redução da taxa de utilização da glicose pelo organismo. Assim, de fato, o hormônio do crescimento aumenta a quantidade de proteína do corpo, utiliza as reservas de gorduras e conserva os carboidratos.

O Hormônio do Crescimento Promove a Deposição de Proteínas nos Tecidos

Apesar de ignorarmos os mecanismos exatos através dos quais o hormônio do crescimento aumenta a deposição de proteínas, uma série de efeitos diferentes é conhecida, e todos eles poderiam levar a um aumento da deposição de proteínas.

Aumento do Transporte de Aminoácidos através das Membranas Celulares. O hormônio do crescimento aumenta diretamente o transporte de pelo menos alguns, e possivelmente da maioria dos aminoácidos através das membranas celulares para o interior das células. Isto aumenta as concentrações de aminoácidos nas células e presume-se ser responsável no mínimo parcialmente pelo aumento da síntese das proteínas. Este controle do transporte dos aminoácidos é similar ao efeito da insulina sobre o controle do transporte da glicose através das membranas, como discutido nos Capítulos 67 e 78.

Aumento da Tradução do RNA para Provocar a Síntese de Proteínas pelos Ribossomos. Mesmo quando as concentrações de aminoácidos não estão elevadas nas células, o hormônio do crescimento continua a aumentar a tradução do RNA, fazendo com que a síntese proteica pelos ribossomos no citoplasma ocorra em quantidades mais elevadas.

Aumento da Transcrição Nuclear do DNA para Formar RNA. Em intervalos de tempo mais prolongados (24 a 48 horas), o hormônio do crescimento também estimula a transcrição do DNA no núcleo, levando à formação de quantidades aumentadas de RNA. Isto promove uma maior síntese proteica e o crescimento, se houver energia, aminoácidos, vitaminas e outros requisitos disponíveis, em quantidades suficientes, para promover o crescimento. No final das contas, esta pode ser a função mais importante do hormônio do crescimento.

Redução do Catabolismo das Proteínas e dos Aminoácidos.

Além do aumento da síntese de proteínas, existe uma redução na quebra das proteínas celulares. Um motivo provável para isto é que o hormônio do crescimento também mobiliza grandes quantidades de ácidos graxos livres do tecido adiposo, e estes são utilizados para fornecer a maior parte da energia para as células do organismo, agindo assim como um potente “poupador de proteínas”.

Resumo. O hormônio do crescimento aumenta quase todos os aspectos da captação de aminoácidos e da síntese proteica pelas células, e, ao mesmo tempo, reduz a destruição das proteínas.

O Hormônio do Crescimento Aumenta a Utilização das Gorduras como Fonte de Energia

O hormônio do crescimento apresenta um efeito específico ao liberar os ácidos graxos do tecido adiposo, aumentando assim a sua concentração nos líquidos orgânicos. Além disso, nos tecidos do organismo, o hormônio do crescimento aumenta a conversão de ácidos graxos em acetilcoenzima A (acetil-CoA) e sua utilização como fonte de energia. Consequentemente, sob a influência do hormônio do crescimento, a gordura é utilizada como fonte de energia preferencialmente ao uso de carboidratos e de proteínas.

A capacidade de o hormônio do crescimento promover a utilização das gorduras, juntamente com seu efeito anabólico protéico, leva a um aumento da massa corporal magra. No entanto, para a mobilização das gorduras pelo hormônio do crescimento, há necessidade do decurso de diversas horas, enquanto o aumento da síntese das proteínas pode iniciar num intervalo de minutos sob a influência do hormônio do crescimento.

Efeito “Cetogênico” do Hormônio do Crescimento. Sob a influência de quantidades excessivas de hormônio do crescimento, a mobilização das gorduras do tecido adiposo torna-se eventualmente tão acentuada que grandes quantidades de ácido acetoacético são formadas pelo fígado e liberadas nos líquidos orgânicos, dando origem assim a um quadro de *cetose*. Esta mobilização excessiva de gorduras do tecido adiposo também provoca muitas vezes a deposição de gordura no fígado.

O Hormônio do Crescimento Reduz a Utilização dos Carboidratos

O hormônio do crescimento provoca diversos efeitos que influenciam o metabolismo dos carboidratos, incluindo (1) diminuição da captação da glicose nos tecidos como os músculos esqueléticos e gordura, (2) aumento da produção de glicose pelo fígado, e (3) aumento da secreção de insulina.

Cada uma dessas alterações resulta da “resistência insulínica” induzida pelo hormônio do crescimento, o qual atenua as ações da insulina para estimular a captação e a utilização da glicose pelos músculos esqueléticos e pelo tecido adiposo, e para inibir a gliconeogênese (produção de glicose) pelo fígado; isto leva a um aumento da concentração da glicose no sangue e a um aumento compensatório na secreção da insulina. Por estes motivos, os efeitos do hormônio do crescimento são chamados de *diabetogênicos*, e o excesso do hormônio do crescimento pode produzir alterações metabólicas muito semelhantes às encontradas nos pacientes portadores de diabetes tipo II (não-dependente de insulina), os quais são também muito resistentes aos efeitos metabólicos da insulina.

Os mecanismos exatos pelos quais o hormônio do crescimento provoca resistência à insulina e diminuição da utilização da glicose pelas células não são conhecidos. Contudo, os aumentos induzidos pelo hormônio do crescimento nas concentrações séricas dos ácidos graxos podem prejudicar a ação da insulina sobre a utilização da glicose pelos tecidos. Estudos experimentais indicam que níveis crescentes de ácidos graxos acima dos valores normais reduzem rapidamente a sensibilidade do fígado e do músculo esquelético aos efeitos da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos.

Necessidade de Insulina e de Carboidratos para a Ação Promotora do Crescimento do Hormônio do Crescimento. O hormônio do crescimento não é capaz de induzir crescimento

num animal desprovido de pâncreas; também não induz o crescimento se os carboidratos forem excluídos da dieta. Isto demonstra que uma atividade apropriada da insulina e uma disponibilidade adequada de carboidratos são necessárias para a eficácia do hormônio do crescimento. A necessidade parcial de carboidratos e de insulina é para fornecer a energia necessária ao metabolismo do crescimento, mas parece que existem também outros efeitos. A capacidade da insulina de aumentar o transporte de alguns aminoácidos para dentro das células é especialmente importante, do mesmo modo que ela estimula o transporte da glicose.

O Hormônio do Crescimento Estimula o Crescimento das Cartilagens e dos Ossos

Apesar de o hormônio do crescimento estimular o aumento da deposição de proteína e o aumento do crescimento em quase todos os tecidos do organismo, seu efeito mais óbvio é aumentar o crescimento esquelético. Isto resulta de efeitos múltiplos do hormônio do crescimento sobre os ossos, incluindo (1) aumento da deposição de proteínas pelas células osteogênicas e condrocíticas que causam o crescimento ósseo, (2) aumento da taxa de reprodução destas células, e (3) um efeito específico de conversão de condrócitos em células osteogênicas, causando assim a deposição de osso novo.

Existem dois mecanismos principais de crescimento ósseo. Primeiro, em resposta ao estímulo do hormônio do crescimento, os ossos longos crescem em comprimento nas cartilagens epifisárias, onde as epífises, nas extremidades dos ossos, estão separadas das partes longas. Este crescimento provoca primeiramente a deposição de cartilagem nova, seguida por sua conversão em osso novo, aumentando assim a parte longa e empurrando as epífises cada vez mais para longe. Ao mesmo tempo, a cartilagem epifisária sofre um consumo progressivo, de modo que, no final da adolescência, quase não resta cartilagem epifisária alguma para permitir crescimento adicional do osso. Neste momento, ocorre a fusão das epífises em cada extremidade, de modo que não é mais possível aumentar o comprimento do osso.

Em segundo lugar, os *osteoblastos* no periósteo ósseo e em algumas cavidades ósseas depositam osso novo nas superfícies do osso mais antigo. Ao mesmo tempo, os *osteoclastos* presentes no osso (discutido detalhadamente no Cap. 79) removem o osso antigo. Quando a taxa de deposição for maior do que a de reabsorção, a espessura do osso aumenta. O hormônio do crescimento age como um forte estimulador dos osteoblastos. Consequentemente, os ossos podem continuar a aumentar de espessura durante toda a vida sob a influência do hormônio do crescimento; isto é especialmente verdadeiro no caso dos ossos membranosos. Por exemplo, os ossos da mandíbula podem ser estimulados a crescer mesmo após a adolescência, causando uma protrusão anterior do queixo e dos dentes inferiores. Do mesmo modo, os ossos do crânio podem aumentar de espessura e dar origem a protrusões ósseas sobre os olhos.

O Hormônio do Crescimento Exerce Grande Parte de Seus Efeitos através de Substâncias Intermediárias Chamadas de “Somatomedinas” (Também Chamadas de “Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina”)

Quando o hormônio do crescimento é aplicado diretamente nos condrócitos cartilaginosos cultivados fora do

organismo, geralmente não ocorre proliferação ou aumento dos condrócitos. Contudo, o hormônio do crescimento injetado no animal intacto provoca a proliferação e crescimento destas mesmas células.

Em resumo, descobriu-se que o hormônio do crescimento leva o fígado (e, numa extensão muito menor, outros tecidos) a formar diversas pequenas proteínas chamadas de *somatomedinas*, que apresentam o efeito potente de aumentar todos os aspectos do crescimento ósseo. Muitos dos efeitos da somatomedina sobre o crescimento são similares aos efeitos da insulina sobre o crescimento. Conseqüentemente, as somatomedinas também são chamadas de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs).

Pelo menos quatro somatomedinas foram isoladas, porém a mais importante dentre elas é de longe a *somatomedina C* (também chamada de IGF-I). O peso molecular da somatomedina C situa-se em torno de 7.500, e sua concentração no plasma acompanha de perto taxa de secreção do hormônio do crescimento.

Os pigmeus da África apresentam uma incapacidade congênita de sintetizar quantidades significativas de somatomedina C. Portanto, embora sua concentração plasmática de hormônio do crescimento possa estar normal ou elevada, eles apresentam quantidades diminuídas de somatomedina C no plasma; aparentemente isto explicaria a baixa estatura desta população. Alguns outros tipos de nanismo (p. ex., nanismo de Lévi-Lorain) também apresentam este problema.

Foi postulado que a maioria, se não todos os efeitos do hormônio do crescimento resultam da somatomedina C e das outras somatomedinas, em vez dos efeitos diretos do hormônio do crescimento sobre os ossos e os outros tecidos periféricos. Ainda assim, as experiências demonstraram que a injeção de hormônio do crescimento diretamente nas cartilagens epifisárias dos ossos de animais vivos leva a um crescimento específico destas áreas de cartilagem, e que a quantidade de hormônio necessária para tanto é minúscula. Alguns aspectos da hipótese da somatomedina ainda são questionáveis. Uma possibilidade é que o hormônio do crescimento pode provocar a formação de uma quantidade suficiente de somatomedina C no tecido local de modo a induzir um crescimento localizado. É também possível que o hormônio do crescimento propriamente dito seja diretamente responsável pelo aumento do crescimento em alguns tecidos e que o mecanismo da somatomedina seja um meio alternativo para aumentar o crescimento, mas nem sempre como um fator necessário.

Duração Curta da Ação do Hormônio do Crescimento, mas Ação Prolongada da Somatomedina C. O hormônio do crescimento só apresenta uma ligação fraca com as proteínas plasmáticas no sangue. Conseqüentemente, ele é rapidamente liberado do sangue para os tecidos, apresentando uma meia-vida no sangue inferior a 20 minutos. Em contraste, a somatomedina C apresenta uma ligação forte com uma proteína transportadora no sangue que, à semelhança da somatomedina C, é produzida em resposta ao hormônio do crescimento. Como resultado, a somatomedina C só é liberada lentamente do sangue para os tecidos, com uma meia-vida em torno de 20 horas. Isto prolonga enormemente os efeitos promotores do crescimento dos picos de secreção do hormônio do crescimento demonstrados na Figura 75-6.

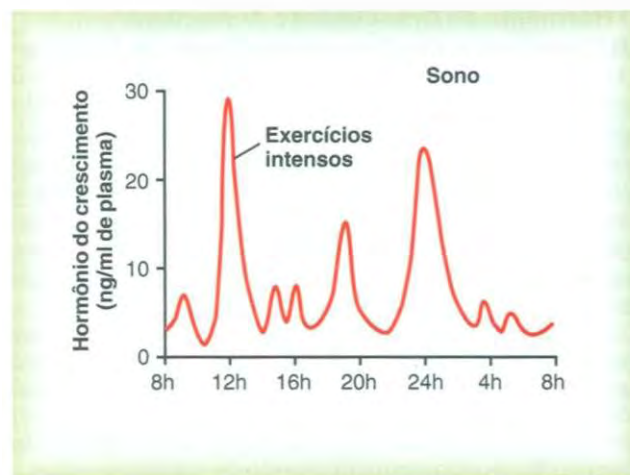


Figura 75-6

Variações típicas na secreção do hormônio do crescimento durante o dia, demonstrando o efeito especialmente potente de exercícios intensos e também da elevada taxa de secreção do hormônio do crescimento que ocorre durante as primeiras poucas horas de sono profundo.

Regulação da Secreção do Hormônio do Crescimento

Durante muitos anos, acreditava-se que o hormônio do crescimento era secretado primariamente durante o período de crescimento, e então desaparecia do sangue na adolescência. Esta teoria provou não ser verdadeira. Após a adolescência, a secreção do hormônio diminui lentamente com o passar dos anos, atingindo finalmente cerca de 25% do nível encontrado na adolescência, nas pessoas muito idosas.

O padrão da secreção do hormônio do crescimento é pulsátil, aumentando e diminuindo. Os mecanismos exatos que controlam a secreção do hormônio do crescimento não são completamente compreendidos, mas sabe-se que diversos fatores relacionados ao estado nutricional de uma pessoa ou ao estresse estimulam a sua secreção: (1) *jejum*, especialmente com uma *deficiência de proteínas grave*; (2) *hipoglicemia* ou uma *baixa concentração de ácidos graxos no sangue*; (3) *exercício*; (4) *excitação*; e (5) *trauma*. O hormônio do crescimento também aumenta caracteristicamente durante as 2 primeiras horas de *sono profundo*, como vemos na Figura 75-6. A Tabela 75-3 apresenta um resumo de alguns dos fatores conhecidos que influenciam a secreção do hormônio do crescimento.

A concentração normal do hormônio do crescimento no plasma de um adulto encontra-se entre 1,6 e 3 ng/mL; numa criança ou num adolescente, é cerca de 6 ng/mL. Estes valores aumentam no jejum prolongado, atingindo até 50 ng/mL após as reservas orgânicas de proteínas e de carboidratos terem sido depletadas.

Sob condições agudas, a hipoglicemia é um estimulante bem mais potente da secreção do hormônio do crescimento do que uma redução aguda na ingestão de proteínas. Por outro lado, em condições crônicas, a secreção do hormônio do crescimento parece apresentar uma maior correlação com o grau de depleção de proteínas celulares do que com o grau de insuficiência de glicose. Por exemplo, os níveis extremamente elevados de hor-

Tabela 75-3

Fatores Que Estimulam ou Inibem a Secreção do Hormônio do Crescimento

Estimulam a Secreção do Hormônio do Crescimento	Inibem a Secreção do Hormônio do Crescimento
Diminuição da glicose no sangue	Glicose sérica aumentada
Diminuição dos ácidos graxos livres no sangue	Aumento dos ácidos graxos livres no sangue
Privação ou jejum, deficiência de proteínas	Envelhecimento
Traumatismo, estresse, excitação	Obesidade
Exercícios	Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (somatostatina)
Testosterona, estrogênio	Hormônio do crescimento (exógeno)
Sono profundo (estágios II e IV)	Somatomedinas (fatores de crescimento semelhantes à insulina)
Hormônio liberador do hormônio do crescimento	

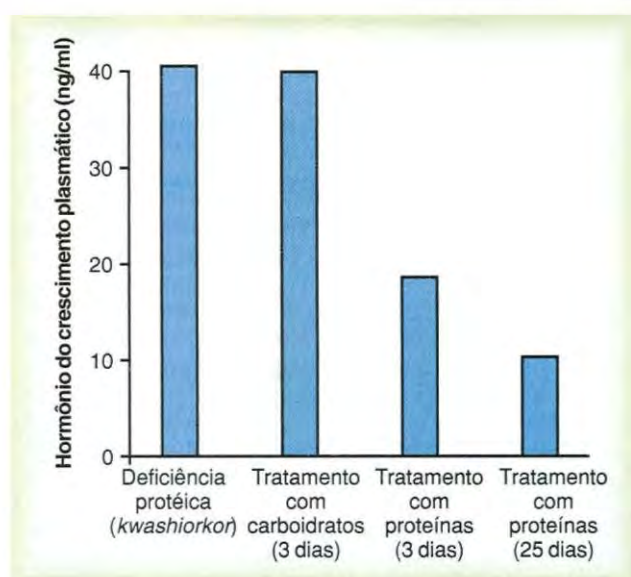


Figura 75-7

Efeito da deficiência protéica extrema sobre a concentração plasmática do hormônio do crescimento no *kwashiorkor*. Também foi demonstrado o fracasso do tratamento com carboidratos, mas a eficácia do tratamento com proteínas na redução da concentração do hormônio do crescimento. (Desenhada a partir de dados de Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, Murray P: Studies on growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 21:482, 1968.)

mônio do crescimento que ocorrem durante o jejum estão proximamente relacionados com a quantidade de depleção de proteínas.

A Figura 75-7 demonstra o efeito da deficiência de proteínas sobre a concentração plasmática do hormônio do crescimento e também o efeito do acréscimo de proteínas na dieta. A primeira coluna mostra níveis muito elevados de hormônio do crescimento em crianças portadoras de deficiência extrema de proteínas durante a situação de desnutrição protéica chamada de *kwashiorkor*; na segunda coluna, vemos os níveis nas mesmas crianças após três dias de tratamento com quantidades mais do que ade-

quadas de carboidratos nas suas dietas, demonstrando que os carboidratos não reduziram a concentração plasmática do hormônio do crescimento. A terceira e a quarta coluna mostram os níveis após o tratamento com suplementos protéicos durante 3 e 25 dias, respectivamente, com uma redução concomitante no hormônio.

Estes resultados demonstram que sob condições graves de desnutrição protéica, a ingestão de quantidades adequadas de calorias isoladamente não é capaz de corrigir o excesso de produção do hormônio do crescimento. A deficiência protéica também deve ser corrigida para que a concentração do hormônio do crescimento retorne ao normal.

O Papel do Hipotálamo, Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento e da Somatostatina no Controle da Secreção do Hormônio do Crescimento

Partindo da descrição anterior dos diversos fatores capazes de afetar a secreção do hormônio do crescimento, é possível compreender prontamente a perplexidade dos fisiologistas ao tentar desvendar os mistérios da regulação da secreção do hormônio do crescimento. Sabe-se que a secreção do hormônio do crescimento é controlada por dois fatores secretados no hipotálamo e então transportados para a hipófise anterior através dos vasos portais hipotalâmico-hipofisários. Trata-se do *hormônio liberador do hormônio do crescimento* e do *hormônio inibidor do hormônio do crescimento* (também chamado de *somatostatina*). Ambos são polipeptídeos; o GHRH é composto de 44 aminoácidos, e a somatostatina é composta de 14 aminoácidos.

A região do hipotálamo onde tem a origem a secreção do GHRH é o núcleo ventromedial; esta é a mesma área do hipotálamo sensível à concentração da glicose no sangue, levando à saciedade nos estados hiperglicêmicos e à sensação de fome nos estados hipoglicêmicos. A secreção da somatostatina é controlada por outras áreas próximas no hipotálamo. Conseqüentemente, é razoável acreditar que alguns dos mesmos sinais que modificam o comportamento dos impulsos alimentares de um indivíduo também alteram a taxa de secreção do hormônio do crescimento.

De modo semelhante, os sinais hipotalâmicos que descrevem as emoções, estresses e traumas são capazes de afetar o controle hipotalâmico da secreção do hormônio do crescimento. De fato, as experiências demonstraram que as catecolaminas, dopamina e serotonina, cada qual liberada através de um sistema neuronal diferente no hipotálamo, são capazes de aumentar a taxa de secreção do hormônio do crescimento.

A maior parte do controle da secreção do hormônio do crescimento é provavelmente mediada pelo GHRH, em vez do hormônio inibidor somatostatina. O GHRH estimula a secreção do hormônio do crescimento ao se ligar a receptores de membrana celular específicos nas superfícies externas das células do hormônio de crescimento na hipófise. Os receptores ativam o sistema da adenilil ciclase na membrana celular, aumentando o nível intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Este mecanismo apresenta tanto um efeito a curto como a longo prazo. O efeito a curto prazo é o aumento do transporte do íon cálcio para dentro da célula; num intervalo de minutos, isto leva à fusão das vesículas secretoras do hormônio do crescimento com a membrana celular e à liberação do hormônio para o sangue. O efeito a longo prazo é o aumento

da transcrição no núcleo dos genes responsáveis pela estimulação da síntese do hormônio do crescimento.

Quando o hormônio do crescimento é administrado diretamente no sangue de um animal durante um período de horas, a taxa de secreção endógena do hormônio do crescimento diminui. Isto demonstra que a secreção do hormônio do crescimento está sujeita a um controle de *feedback* negativo típico, como ocorre essencialmente com todos os hormônios. Ainda não se sabe ao certo a natureza deste mecanismo de *feedback* e nem se é mediado pela inibição do GHRH ou pelo aumento da somatostatina, que inibe a secreção do hormônio do crescimento.

Resumindo, nosso conhecimento sobre a regulação da secreção do hormônio do crescimento não é suficiente para descrever um quadro completo. Ainda assim, devido à secreção extrema do hormônio do crescimento durante o jejum e ao seu efeito importante a longo prazo para promover a síntese de proteínas e crescimento tecidual, é possível propor o que se segue: o maior controlador da secreção do hormônio do crescimento é o próprio estado de nutrição tecidual a longo prazo, especialmente o seu nível de nutrição protéica. Ou seja, uma deficiência nutricional ou em excesso da necessidade de proteínas nos tecidos – por exemplo, depois de um período de exercícios intensos, quando o estado nutricional dos músculos tiver sido exigido de forma excessiva – de alguma maneira aumenta a taxa de secreção do hormônio do crescimento. O hormônio do crescimento, por sua vez, promove a síntese de novas proteínas ao mesmo tempo em que conserva as proteínas já existentes nas células.

Anormalidades da Secreção do Hormônio do Crescimento

Pan-hipopituitarismo. Este termo significa uma secreção reduzida de todos os hormônios da hipófise anterior. Esta baixa secreção pode ser congênita (presente ao nascimento), ou ocorrer súbita ou lentamente em qualquer momento da vida, resultando na maioria das vezes de um tumor hipofisário que destrói a hipófise.

Nanismo. A maioria das circunstâncias de nanismo resulta de uma deficiência generalizada da secreção da hipófise anterior (pan-hipopituitarismo) durante a infância. Em geral, todas as partes físicas do corpo se desenvolvem numa proporção adequada entre si, mas a taxa de desenvolvimento está muito reduzida. Uma criança com 10 anos de idade pode apresentar o desenvolvimento corporal de uma criança com 4 a 5 anos, e esta mesma pessoa aos 20 anos de idade pode apresentar o desenvolvimento corporal de uma criança entre 7 e 10 anos.

Um indivíduo portador de nanismo por pan-hipopituitarismo não entra na puberdade e nunca secreta quantidades suficientes de hormônios gonadotrópicos para desenvolver as funções sexuais adultas. Num terço destes casos, no entanto, apenas o hormônio do crescimento está deficiente; estas pessoas apresentam maturidade sexual e ocasionalmente se reproduzem. Num tipo de nanismo (o pigmeu africano e o anão de Lévi-Lorain), a taxa de secreção do hormônio do crescimento está normal ou elevada, mas existe uma incapacidade hereditária de produzir somatomedina C, que é uma etapa-chave para a promoção do crescimento pelo hormônio do crescimento.

Tratamento com Hormônio do Crescimento Humano. Os hormônios do crescimento de diferentes espécies

de animais são diferentes o bastante entre si, de modo que só vão dar origem ao crescimento apenas numa espécie, ou, na maioria das vezes, em espécies muito próximas. Por este motivo, o hormônio do crescimento preparado a partir de animais inferiores (exceto, até certo ponto, dos primatas) não é eficaz nos seres humanos. Consequentemente, o hormônio do crescimento do ser humano é chamado de *hormônio do crescimento humano* para distingui-lo dos outros.

No passado, como o hormônio do crescimento precisava ser preparado a partir de hipófises humanas, era difícil obter quantidades suficientes deste hormônio para o tratamento de pacientes portadores de deficiência de hormônio do crescimento, exceto com base experimental. No entanto, o hormônio do crescimento humano pode agora ser sintetizado pela bactéria *Escherichia coli* como resultado da aplicação bem-sucedida da tecnologia do DNA recombinante. Logo, este hormônio agora está disponível em quantidades suficientes para a finalidade terapêutica. Os anões portadores apenas de deficiência de hormônio do crescimento podem ser completamente curados se forem tratados precocemente na vida. O hormônio do crescimento humano pode provar ser benéfico em outros distúrbios metabólicos devido às suas amplas funções metabólicas.

Pan-hipopituitarismo no Adulto. O pan-hipopituitarismo que ocorre no início da vida adulta resulta frequentemente de uma dentre três anormalidades. Duas condições tumorais, os craniofaringiomas ou tumores cromóforos, podem comprimir a hipófise até que as células funcionantes na região anterior da hipófise sejam completa ou quase totalmente destruídas. A terceira condição é a trombose dos vasos sanguíneos hipofisários. Esta anormalidade ocasionalmente ocorre no pós-parto quando a mãe desenvolve um choque circulatório depois do nascimento de seu bebê.

Os efeitos gerais do pan-hipopituitarismo no adulto são (1) hipotireoidismo, (2) diminuição da produção de glicocorticóides pelas glândulas adrenais, e (3) secreção suprimida dos hormônios gonadotrópicos, de modo que as funções sexuais se perdem. Assim, o quadro clínico é o de uma pessoa letárgica (a partir da ausência de hormônios tireoidianos) que está ganhando peso (devido à ausência de mobilização das gorduras pelos hormônios do crescimento, adrenocorticotrópico, adrenocorticais e tireoidianos) e que perdeu todas as funções sexuais. Com exceção da anormalidade das funções sexuais, o paciente pode ser tratado satisfatoriamente com a administração de hormônios adrenocorticais e tireoidianos.

Gigantismo. Ocasionalmente, as células acidofílicas produtoras do hormônio do crescimento da hipófise se tornam excessivamente ativas, e às vezes até mesmo tumores acidofílicos ocorrem na glândula. Como consequência, são produzidas grandes quantidades de hormônio do crescimento. Todos os tecidos do corpo crescem rapidamente, inclusive os ossos. Se a condição ocorrer antes da adolescência, antes que a fusão das epífises dos ossos longos ocorra, o tamanho aumenta, de modo que a pessoa se torna um gigante – com até 2,43 metros de altura.

O gigante em geral apresenta *hiperglicemia*, e as células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas costumam degenerar-se porque se tornam hiperativas devido à hiperglicemia. Consequentemente, em cerca de 10% dos gigantes eventualmente se desenvolve um *diabetes melito* franco.

Na maioria dos gigantes, é possível, na ausência de tratamento, que se desenvolva um pan-hipopituitarismo, porque o gigantismo é geralmente causado por um tumor da hipófise que cresce até que a glândula propriamente dita seja destruída. Esta eventual deficiência global de hormô-



Figura 75-8

Paciente acromegálica.

nios hipofisários geralmente leva à morte no começo da idade adulta. No entanto, depois que o gigantismo é diagnosticado, outros efeitos podem frequentemente ser bloqueados pela remoção do tumor através de uma microcirurgia ou pela radioterapia da hipófise.

Acromegalia. Se um tumor acidofílico ocorrer depois da adolescência – ou seja, depois da fusão das epífises dos ossos longos –, o paciente não pode crescer mais, mas os ossos tornam-se mais espessos e as partes moles continuam a crescer. Esta condição, exibida na Figura 75-8, é conhecida como *acromegalia*. O aumento é especialmente acentuado nos ossos das mãos e dos pés e nos *ossos membranosos*, incluindo o crânio, o nariz, as bossas na testa, os sulcos supra-orbitários, a maxila inferior e as porções das vértebras, porque seu crescimento não cessa na adolescência. Conseqüentemente, encontramos uma protrusão da mandíbula inferior, às vezes chegando até a 10 cm, a testa inclina-se para a frente devido ao desenvolvimento excessivo dos sulcos supra-orbitários, o nariz chega a dobrar de tamanho, os pés aumentam e os sapatos chegam ao tamanho 45 ou mais, os dedos apresentam um espessamento extremo, de modo que as mãos atingem quase duas vezes o tamanho normal. Além destes efeitos, as mudanças nas vértebras em geral levam à curvatura das costas, que é conhecida clinicamente como *cifose*. Finalmente, muitos órgãos de partes moles, como a língua, o fígado, e especialmente os rins, apresentam-se muito aumentados.

Possível Papel da Diminuição da Secreção do Hormônio do Crescimento como Causa de Mudanças Associadas ao Envelhecimento

Nas pessoas que perderam a capacidade de secretar o hormônio do crescimento, algumas características do processo do envelhecimento são aceleradas. Por exemplo, uma pessoa de 50 anos de idade que está há muitos anos sem hormônio de crescimento pode ter o aspecto de uma pessoa com 65 anos de idade. O aspecto envelhecido parece resultar principalmente da diminuição da deposição de proteínas na maioria dos tecidos do corpo e do aumento da deposição de gordura em seu lugar. Os efeitos físicos e fisiológicos consistem no aumento do enrugamento da pele, diminuição das taxas de funcionamento de alguns dos órgãos e redução da massa e da força muscular.

mento da pele, diminuição das taxas de funcionamento de alguns dos órgãos e redução da massa e da força muscular.

Com o envelhecer, a concentração plasmática média de hormônio do crescimento numa pessoa de outra forma normal muda aproximadamente da seguinte maneira:

	ng/ml
5 a 20 anos	6
20 a 40 anos	3
40 a 70 anos	1,6

Desta maneira, é altamente possível que alguns dos efeitos normais do envelhecimento resultem da diminuição da secreção do hormônio do crescimento. De fato, testes múltiplos do tratamento com hormônio do crescimento em pessoas mais idosas demonstraram três efeitos importantes sugestivos de ações antienvelhecimento: (1) aumento da deposição de proteínas no corpo, especialmente nos músculos; (2) redução dos depósitos de gordura; e (3) uma sensação de aumento de energia.

Hipófise Posterior e Sua Relação com o Hipotálamo

A *hipófise posterior*, também chamada de *neuro-hipófise*, é composta principalmente de células semelhantes às células gliais, chamadas de *pituïcitos*. Os pituïcitos não secretam hormônios; eles agem simplesmente como uma estrutura de suporte para grandes números de *fibras nervosas terminais* e *terminações nervosas* de tratos nervosos que se originam nos *núcleos supra-óptico* e *paraventricular* do hipotálamo, como mostrado na Figura 75-9. Estes tratos passam para a neuro-hipófise através do *pedúnculo hipofisário*. As terminações nervosas são botões bulbosos contendo diversos grânulos secretores. Estas terminações se localizam nas superfícies dos capilares, onde secretam

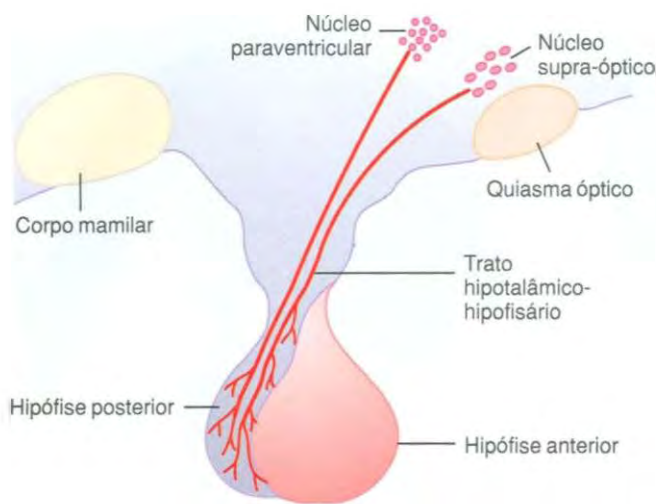


Figura 75-9

Controle hipotalâmico da hipófise posterior.

dois hormônios hipofisários posteriores: (1) *hormônio antidiurético* (ADH), também chamado de *vasopressina*, e (2) *ocitocina*.

Se o pedúnculo hipofisário for cortado acima da hipófise mas o hipotálamo permanecer intacto, os hormônios da hipófise posterior vão continuar a ser secretados normalmente depois de uma diminuição transitória por alguns poucos dias; eles então vão ser secretados pelas extremidades seccionadas das fibras dentro do hipotálamo e não pelas terminações nervosas na hipófise posterior. A justificativa para isto é que os hormônios são inicialmente sintetizados nos corpos celulares dos núcleos supra-óptico e paraventricular, e então são transportados em associação às proteínas “transportadoras”, chamadas de *neurofisinas*, para as terminações nervosas na hipófise posterior, sendo necessários diversos dias para atingir a glândula.

O ADH é formado primariamente nos núcleos supra-ópticos, enquanto a ocitocina é formada primariamente nos núcleos paraventriculares. Cada um destes núcleos é capaz de sintetizar cerca de um sexto tanto do segundo hormônio como do hormônio primário.

Quando os impulsos nervosos são transmitidos para baixo, ao longo das fibras dos núcleos supra-óptico ou paraventricular, o hormônio é imediatamente liberado dos grânulos secretores nas terminações nervosas por meio do mecanismo secretor usual da *exocitose* e captado pelos capilares adjacentes. Tanto a neurofisina como o hormônio são secretados juntos, mas como eles apresentam apenas uma ligação frouxa entre si, o hormônio se separa quase imediatamente. A neurofisina não apresenta nenhuma função conhecida depois de deixar os terminais nervosos.

Estruturas Químicas do ADH e da Ocitocina

Tanto a ocitocina como o ADH (vasopressina) são polipeptídeos, contendo cada um nove aminoácidos. Suas seqüências de aminoácidos são as seguintes:

Vasopressina: Cis-Tir-Fe-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-GliNH₂

Ocitocina: Cis-Tir-Ile-Gln-Asn-Cis-Pro-Leu-GliNH₂.

Observe que estes dois hormônios são quase idênticos, exceto pelo fato de que na vasopressina, a fenilalanina e a arginina substituem a isoleucina e a leucina da molécula de ocitocina. A similaridade entre as moléculas explica suas similaridades funcionais parciais.

Funções Fisiológicas do ADH

A injeção de quantidades muito pequenas de ADH – de apenas até 2 nanogramas – pode causar a diminuição da excreção de água pelos rins (antidiurese). Este efeito antidiurético é discutido com detalhes no Capítulo 28. Em resumo, na ausência de ADH, os túbulos e ductos coletores tornam-se quase impermeáveis à água, o que impede uma reabsorção significativa de água e, conseqüentemente, permite uma extrema perda de água na urina, causando também uma extrema diluição da urina. Ao contrário, na presença de ADH, a permeabilidade dos ductos e túbulos coletores aumenta enormemente e permite que a maior parte da água seja reabsorvida à medida que o líquido tubular atravessa estes ductos, conseqüentemente conservando água no corpo e produzindo uma urina muito concentrada.

O mecanismo exato pelo qual o ADH age sobre os ductos coletores aumentando sua permeabilidade só é parcialmente conhecido. Sem ADH, as membranas luminiais das células epiteliais tubulares dos ductos coletores são quase impermeáveis à água. No entanto, imediatamente no lado interno da membrana celular existe um grande número de vesículas especiais que apresentam poros altamente permeáveis à água, chamados de *aquaporinas*. Quando o ADH age sobre a célula, em primeiro lugar ele se associa aos receptores de membrana que ativam a adenililciclase, levando à formação de AMPc dentro do citoplasma das células tubulares. Isto leva à fosforilação dos elementos nas vesículas especiais, o que então faz com que as vesículas se insiram nas membranas celulares apicais, fornecendo assim muitas áreas de alta permeabilidade à água. Tudo isto ocorre dentro de 5 a 10 minutos. Então, na ausência de ADH, o processo inteiro é revertido em outros 5 a 10 minutos. Assim, este processo fornece diversos novos poros que possibilitam a difusão livre da água do líquido tubular através das células epiteliais tubulares e no interstício renal. A água então é absorvida dos túbulos e ductos coletores por osmose, como explicado no Capítulo 28 em relação ao mecanismo de concentração da urina nos rins.

Regulação da Produção do ADH

Regulação Osmótica. Quando uma solução de eletrólitos concentrada é injetada numa artéria que irriga o hipotálamo, os neurônios ADH nos núcleos supra-óptico e paraventricular imediatamente transmitem impulsos para a hipófise posterior, de modo a liberar grandes quantidades de ADH no sangue circulante, aumentando eventualmente a secreção de ADH em até 20 vezes o seu nível normal. Já pelo contrário, a injeção de uma solução diluída nesta artéria leva à interrupção dos impulsos e conseqüentemente à suspensão quase completa da secreção do ADH. Assim, a concentração de ADH nos líquidos orgânicos pode mudar de pequenas para grandes quantidades ou vice-versa em apenas poucos minutos.

Não está claro o modo exato pelo qual a concentração osmótica dos líquidos extracelulares controla a secreção do ADH. Mesmo assim, em algum ponto do ou próximo ao hipotálamo existem receptores neuronais modificados chamados de *osmorreceptores*. Quando o líquido extracelular se torna muito concentrado, ele é retirado por osmose das células osmorreceptoras, reduzindo seu tamanho e iniciando uma sinalização nervosa apropriada no hipotálamo para levar a uma secreção adicional de ADH. Inversamente quando o líquido extracelular se torna muito diluído, a água é movida por osmose na direção oposta, para dentro da célula, e isto reduz o sinal para a secreção de ADH. Apesar de alguns pesquisadores situarem estes osmorreceptores no próprio hipotálamo (possivelmente nos núcleos supra-ópticos), outros autores acreditam que eles estão localizados no *organum vasculosum*, uma estrutura altamente vascular na parede ântero-ventral do terceiro ventrículo.

Independente do mecanismo, os líquidos corporais concentrados estimulam os núcleos supra-ópticos, e os líquidos diluídos os inibem. Existe um sistema de controle por *feedback* para controlar a pressão osmótica total dos líquidos do organismo.

No Capítulo 28, encontramos maiores detalhes relativos ao papel do ADH no controle da função renal e da osmolalidade do organismo.

Efeitos Vasoconstritores e Pressóricos do ADH e Aumento da Secreção do ADH Causada por Baixo Volume de Sangue

Ao mesmo tempo em que concentrações minúsculas de ADH levam a um aumento da conservação de água pelos rins, concentrações mais elevadas de ADH apresentam um potente efeito de vasoconstrição sobre as arteríolas do corpo e, portanto, de aumentar a pressão arterial. Por esta razão, o ADH tem outro nome, que é *vasopressina*.

Um dos estímulos para uma secreção intensa de ADH é uma baixa volemia. Isto ocorre com uma intensidade especialmente forte quando há uma queda do volume de sangue de 15% a 25% ou mais; a taxa de secreção pode eventualmente aumentar muito, podendo chegar até 50 vezes o valor normal. O motivo para isto é o seguinte.

As aurículas apresentam receptores de distensão que são excitados com um enchimento excessivo. Quando estes receptores são excitados, eles enviam sinais para o cérebro para inibir a secreção de ADH. Inversamente, quando os receptores não são excitados como resultado de um enchimento insuficiente, ocorre o oposto, com um aumento acentuado da secreção do ADH. A diminuição da distensibilidade dos barorreceptores das regiões das carótidas, aórtica e pulmonar também estimula a secreção do ADH. Mais detalhes relativos a este mecanismo de *feedback* pelo volume e pressão sanguíneos encontram-se no Capítulo 28.

Hormônio Ocitócico

A Ocitocina Provoca Contração do Útero Grávido. O hormônio *ocitocina*, de acordo com seu nome, estimula poderosamente a contração do útero grávido, especialmente no final da gestação. Portanto, muitos obstetras acreditam que este hormônio é ao menos parcialmente responsável pelo nascimento dos bebês. Os seguintes fatos reforçam

esta noção: (1) num animal hipofisectomizado, a duração do trabalho de parto é prolongada, indicando um possível efeito da ocitocina durante o parto. (2) A quantidade de ocitocina no plasma aumenta durante o trabalho de parto, especialmente no último estágio. (3) O estímulo do colo uterino num animal gestante desencadeia a liberação de sinais neurais que se dirigem para o hipotálamo e causam aumento da secreção da ocitocina. Estes efeitos e este possível mecanismo de auxílio no processo do parto são discutidos com mais detalhes no Capítulo 82.

A Ocitocina Auxilia na Ejeção do Leite pelas Glândulas Mamárias. A ocitocina também desempenha um papel especialmente importante na lactação – um papel que é mais bem compreendido do que seu papel no parto. Na lactação, a ocitocina faz com que o leite possa ser expulso a partir dos alvéolos para os ductos da mama de modo que o bebê pode obtê-lo por meio da sucção.

Este mecanismo funciona da seguinte maneira: o estímulo da sucção sobre o mamilo da mama provoca a transmissão de sinais através de nervos sensoriais para os neurônios ocitocinérgicos nos núcleos paraventricular e supra-ópticos no hipotálamo, o que leva à liberação da ocitocina pela hipófise posterior. A ocitocina é então transportada pelo sangue para as mamas, onde provoca a contração das *células mioepiteliais* que se localizam externamente e formam uma rede em volta dos alvéolos das glândulas mamárias. Em menos de 1 minuto depois do começo da sucção, o leite começa a fluir. Este mecanismo é chamado de *ejeção do leite* ou *descida do leite*. Ele é discutido mais detalhadamente no Capítulo 82, com relação à fisiologia da lactação.

Referências

- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Besser GM, Thorner MO: *Comprehensive Clinical Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Science Limited, 2002.
- Burbach JP, Luckman SM, Murphy D, Gainer H: Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophyseal system. *Physiol Rev* 81:1197, 2001.
- Butler AA, Le Roith D: Control of growth by the somatotropic axis: growth hormone and the insulin-like growth factors have related and independent roles. *Annu Rev Physiol* 63:141, 2001.
- Cummings DE, Merriam GR: Growth hormone therapy in adults. *Annu Rev Med* 54:513, 2003.
- Dattani M, Preece M: Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 363:1977, 2004.
- Dunn AJ, Swiergiel AH, Palamarchouk V: Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor–norepinephrine interactions during stress. *Ann N Y Acad Sci* 1018:25, 2004.
- Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ: Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocr Rev* 24:737, 2003.
- Eugster EA, Pescovitz OH: Gigantism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4379, 1999.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523, 2000.

- Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81:629, 2001.
- Goldspink G: Age-related muscle loss and progressive dysfunction in mechanosensitive growth factor signaling. *Ann N Y Acad Sci* 1019:294, 2004.
- Isley WL: Growth hormone therapy for adults: not ready for prime time? *Ann Intern Med* 137:190, 2002.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.
- Lohmeier TE: Neurohypophysial hormones. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R715, 2003.
- Longo VD, Finch CE: Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians? *Science* 299:1342, 2003.
- Moenter SM, Defazio RA, Straume M, Nunemaker CS: Steroid regulation of GnRH neurons. *Ann N Y Acad Sci* 1007:143, 2003.
- Murray RD: Adult growth hormone replacement: current understanding. *Curr Opin Pharmacol* 3:642, 2003.
- Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82:205, 2002.
- Paisley AN, Trainer PJ: Medical treatment in acromegaly. *Curr Opin Pharmacol* 3:672, 2003.
- Stricker EM, Sved AF: Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals. *Physiol Behav* 77:731, 2002.

Hormônios Metabólicos da Tireóide



A tireóide, localizada imediatamente abaixo da laringe e ocupando as regiões laterais e anterior da traquéia, é uma das maiores glândulas endócrinas, normalmente pesando de 15 a 20 gramas em adultos. Esta glândula secreta dois hormônios principais, a *tiroxina* e a *triiodotironina*, habitualmente chamados de T_4 e T_3 , respectivamente. Ambos aumentam intensamente a taxa metabólica do organismo. A ausência com-

pleta de secreção tireoideana geralmente faz com que a taxa metabólica basal caia para 40% a 50% do normal, e um excesso extremo de secreção pode aumentá-la em 60% a 100%. A secreção tireoideana é controlada principalmente pelo *hormônio estimulante da tireóide (TSH)*, secretado pela hipófise anterior.

A tireóide também secreta *calcitonina*, um importante hormônio para o metabolismo do cálcio, que é considerado em detalhes no Capítulo 79.

O objetivo deste capítulo é discutir a formação e a secreção dos hormônios tireoideanos, suas funções metabólicas e a regulação de sua secreção.

Síntese e Secreção dos Hormônios Metabólicos Tireoideanos

Cerca de 93% dos hormônios metabolicamente ativos secretados pela tireóide consistem em *tiroxina*, e 7% em *triiodotironina*. Entretanto, praticamente toda a tiroxina é finalmente convertida em triiodotironina nos tecidos, de modo que ambas são funcionalmente importantes. As funções destes dois hormônios são qualitativamente iguais, mas diferem na velocidade e intensidade de ação. A triiodotironina é cerca de quatro vezes mais potente que a tiroxina, mas está presente no sangue em menor quantidade e persiste por um tempo muito menor.

Anatomia e Fisiologia da Tireóide. A tireóide é composta, conforme ilustrado na Figura 76-1, de um grande número de *folículos* fechados (de 100 a 300 micrômetros de diâmetro), preenchidos por uma substância secretora chamada de *colóide* e revestidos por *células epiteliais cubóides* que secretam seus produtos no interior dos folículos. O colóide é constituído principalmente pela grande glicoproteína *tireoglobulina*, cuja molécula contém os hormônios tireoideanos. Uma vez que a secreção penetra os folículos, deve ser reabsorvida através do epitélio folicular para o sangue para poder realizar sua função corporal. O fluxo sanguíneo tireoideano é cerca de cinco vezes maior que o peso da glândula a cada minuto, um fluxo maior de que qualquer outra área do corpo, com a possível exceção do córtex adrenal.

O Iodo é Necessário para a Formação de Tiroxina

Para formar uma quantidade normal de tiroxina, é necessária a ingestão de cerca de 50 miligramas de iodo, na forma de iodeto, *por ano*, ou cerca de *1 mg/semana*. Para prevenir a deficiência de iodo, o sal de cozinha comum é suplementado com cerca de uma parte de iodeto de sódio a cada 100.000 partes de cloreto de sódio.

Destino do Iodeto Ingerido. O iodeto ingerido por via oral é absorvido pelo trato gastrointestinal para o sangue aproximadamente da mesma maneira que o cloreto. Normalmente, a maior parte do iodeto é rapidamente excretada pelos rins, mas cerca de

um quinto é seletivamente removido do sangue circulante pelas células da tireóide e usado para a síntese de hormônios tireoideanos.

Bomba de Iodeto (Captação de Iodo)

O primeiro estágio na formação dos hormônios tireoideanos, ilustrado na Figura 76-2, é o transporte de iodeto do sangue para as células e folículos glandulares da tireóide. A membrana basal das células tireoideanas possui a capacidade específica de bombear ativamente iodeto para o interior da célula, o que é chamado de *captação de iodeto*. Na glândula normal, a concentração de iodeto gerada pela bomba é cerca de 30 vezes maior que a do sangue. Quando a atividade da tireóide atinge seu máximo, esta taxa de concentração pode se elevar para até 250 vezes. A taxa de captação de iodeto pela tireóide é influenciada por diversos fatores, dos quais o mais importante é o TSH;

este hormônio estimula a atividade da bomba de iodeto nas células tireoideanas, enquanto a hipofisectomia a reduz consideravelmente.

Tireoglobulina e a Bioquímica da Formação de Tiroxina e Triiodotironina

Formação e Secreção de Tireoglobulina pelas Células Tireoideanas. As células da tireóide são típicas células glandulares secretoras de proteínas, como ilustrado na Figura 76-2. O retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi sintetizam e secretam para os folículos uma grande glicoproteína chamada de *tireoglobulina*, com peso molecular de cerca de 335.000.

Cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 70 aminoácidos tirosina, que são os principais substratos que se combinam com o iodo para formar os hormônios tireoideanos. Assim, estes se formam *no interior* da molécula de tireoglobulina. Isto é, os hormônios tiroxina e triiodotironina são formados a partir dos aminoácidos tirosina e formam parte da molécula de tireoglobulina durante a síntese dos hormônios tireoideanos até mesmo enquanto estão armazenados no colóide folicular.

Oxidação do Íon Iodeto. O primeiro estágio essencial na formação dos hormônios tireoideanos é a conversão dos íons iodeto para uma *forma oxidada de iodo*, ou iodo nascente (I^0) ou I_3^- , que é então capaz de se combinar diretamente com o aminoácido tirosina. Essa oxidação da tirosina é promovida pela enzima *peroxidase* acompanhada do *peróxido de hidrogênio*, que constituem um potente sistema capaz de oxidar iodo. A peroxidase localiza-se na membrana apical da célula ou ligada a ela, produzindo assim o iodo oxidado exatamente no ponto da célula em que a molécula de tireoglobulina surge a partir do aparelho de Golgi e através da membrana celular, sendo armazenada no colóide da tireóide. Quando o sistema da peroxidase é bloqueado ou quando está hereditariamente ausente das células, a taxa de formação de hormônios tireoideanos cai a zero.

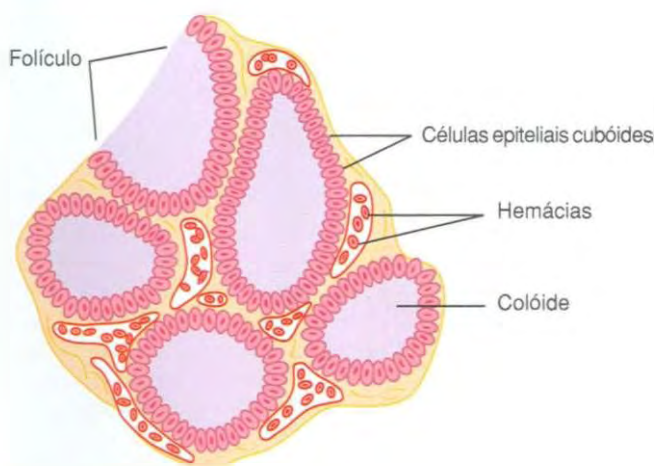


Figura 76-1

Aparência microscópica da tireóide, demonstrando a secreção de tireoglobulina no interior dos folículos.

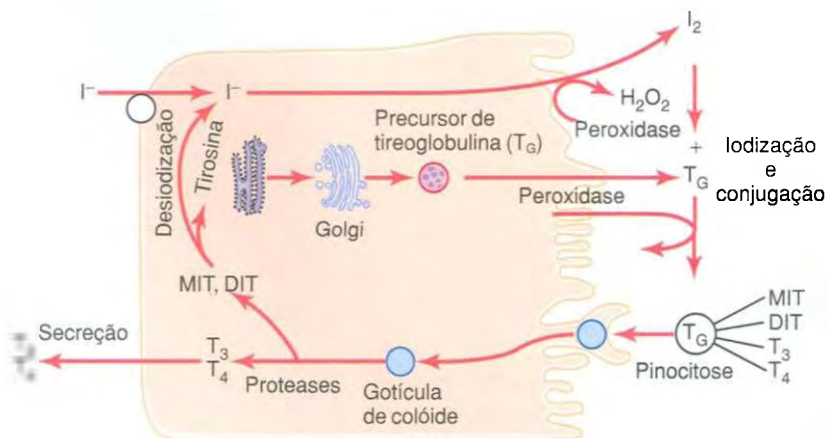


Figura 76-2

Mecanismos celulares da tireóide para o transporte de iodo, formação de tiroxina e triiodotironina, e liberação destes hormônios no sangue. MIT, moniodotirosina; DIT, diiodotirosina; T₃, triiodotironina; T₄, tiroxina; T_G, tireoglobulina.

Iodização da Tirosina e Formação dos Hormônios Tireoideanos — “Organificação” da Tireoglobulina. A ligação do iodo com a molécula de tireoglobulina é chamada de *organificação* da tireoglobulina. O iodo oxidado, até mesmo na forma molecular, liga-se diretamente, embora muito lentamente, ao aminoácido tirosina. Nas células da tireóide, entretanto, o iodo oxidado está associado a uma enzima *iodinase* (Fig. 76-2), que reduz a duração desse processo para segundos ou minutos. Portanto, no intervalo de tempo em que a molécula de tireoglobulina leva para ser liberada pelo aparelho de Golgi ou para ser secretada pela membrana apical da célula para o folículo, o iodo liga-se a cerca de um sexto de seus aminoácidos tirosina.

A Figura 76-3 ilustra os estágios sucessivos de iodização da tirosina e a formação final dos dois hormônios tireoideanos importantes, a tiroxina e a triiodotironina. A tirosina é inicialmente iodada para *moniodotirosina*, e então para *diiodotirosina*. Então, nos minutos, horas ou mesmo dias seguintes, cada vez mais resíduos de iodotirosina se *acoplam* uns aos outros.

O principal produto hormonal da reação de acoplamento é a molécula *tiroxina*, que permanece como parte da molécula de tireoglobulina. Outra possibilidade é o

acoplamento de uma molécula de moniodotirosina com uma de diiodotirosina, formando a *triiodotironina*, que representa cerca de 1/15 do total de hormônios.

Armazenamento da Tireoglobulina. A tireóide possui a incomum capacidade, entre as glândulas endócrinas, de armazenar uma grande quantidade de hormônios. Após o final da síntese dos hormônios tireoideanos, cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 30 moléculas de tiroxina e algumas de triiodotironina. Nesta forma, os hormônios tireoideanos são armazenados nos folículos em uma quantidade suficiente para suprir as necessidades normais do organismo por 2 a 3 meses. Portanto, quando a síntese de hormônios tireoideanos é interrompida, os efeitos fisiológicos de sua deficiência só são observados vários meses depois.

Liberação de Tiroxina e Triiodotironina pela Tireóide

A própria tireoglobulina não é liberada para a circulação em quantidades mensuráveis; ela é primeiro clivada formando tiroxina e triiodotironina, e estes hormônios livres são liberados. Este processo ocorre da seguinte forma: a superfície apical das células da tireóide emite pseudópodos que cercam pequenas porções do colóide, formando *vesículas pinocíticas* que penetram o ápice da célula. Então, *lisossomos* no citoplasma celular imediatamente se fundem com as vesículas, formando vesículas digestivas que contêm as enzimas digestivas dos lisossomos misturadas com o colóide. Múltiplas *proteases* entre as enzimas digerem as moléculas de tireoglobulina e liberam tiroxina e triiodotironina em sua forma livre. Então, estas se difundem através da base da célula tireoideana para os capilares adjacentes. Assim, os hormônios tireoideanos são liberados no sangue.

Cerca de três quartos da tirosina iodada na tireoglobulina jamais se tornam hormônios, permanecendo como moniodotirosina e diiodotirosina. Durante a digestão da molécula de tireoglobulina, causando a liberação de tiroxina e triiodotironina, estas tirosinas iodadas também são liberadas das moléculas de tireoglobulina. Entretanto, não são secretadas no sangue. Ao contrário, seu iodo é clivado pela enzima *deiodinase*, que disponibiliza praticamente todo o iodo para a reciclagem na glândula e a formação de novas moléculas de hormônios tireoideanos. Na ausência congênita da deiodinase, muitas pessoas podem apresentar deficiência de iodo devido à falha deste processo de reciclagem.

Taxa Diária de Secreção de Tiroxina e Triiodotironina. Cerca de 93% dos hormônios secretados pela tireóide são formados por tiroxina e apenas 7% por triiodotironina. Entretanto, durante após poucos dias, cerca da metade da tiroxina é lentamente desiodada, formando mais triiodotironina. Portanto, o hormônio finalmente transportado e utilizado pelos tecidos consiste principalmente em triiodotironina, perfazendo um total de 35 microgramas diários deste hormônio.

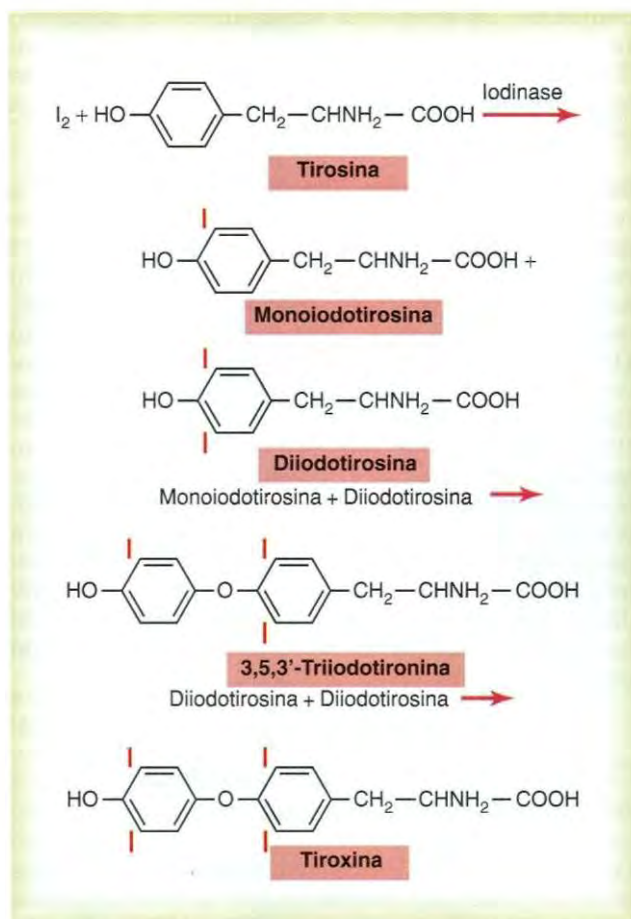


Figura 76-3

Bioquímica da formação de tiroxina e triiodotironina.

Transporte de Tiroxina e Triiodotironina para os Tecidos

A Tiroxina e a Triiodotironina Estão Ligadas a Proteínas Plasmáticas. Ao ser liberadas no sangue, mais de 99% da tiroxina e triiodotironina se combinam imediatamente com diversas proteínas plasmáticas, que são sintetizadas pelo fígado. Elas se combinam principalmente com a *globulina ligadora de tiroxina* e muito menos com *pré-albumina ligadora de tiroxina* e a *albumina*.

A Tiroxina e a Triiodotironina São Liberadas Lentamente para as Células Teciduais. Devido à alta afinidade das proteínas plasmáticas de ligação dos hormônios tireoideanos, estas substâncias — a tiroxina em particular — são liberadas lentamente para as células teciduais. A metade da tiroxina sanguínea é liberada aproximadamente a cada 6 dias, enquanto a metade da triiodotironina — devido à sua menor afinidade pelas proteínas transportadoras — é liberada para as células aproximadamente em cerca de 1 dia.

Ao penetrar as células, ambos os hormônios se ligam novamente a proteínas intracelulares; a ligação da tiroxina é mais forte que a da triiodotironina. Portanto, são novamente armazenados, mas desta vez nas próprias células-alvo, e são usados lentamente ao longo de dias ou semanas.

A Ação dos Hormônios Tireoideanos Tem Início Lento e Longa Duração. Após a injeção de uma grande quantidade de tiroxina no ser humano, praticamente não se detectam efeitos sobre a taxa metabólica durante 2 a 3 dias, o que demonstra um *longo período de latência* antes do início da atividade da tiroxina. Uma vez que a atividade se inicia, aumenta progressivamente até atingir um máximo em 10 a 12 dias, conforme ilustrado na Figura 76-4. Depois disso, declina com uma meia-vida de cerca de 15 dias. Uma parte da atividade persiste por até 6 semanas a 2 meses.

As ações da triiodotironina ocorrem cerca de quatro vezes mais rápido que as da tiroxina, com um período de latência de apenas 6 a 12 horas e uma atividade celular máxima ocorrendo em 2 a 3 dias.

A maior parte da latência e o prolongado período de ação destes hormônios se devem a suas ligações com pro-

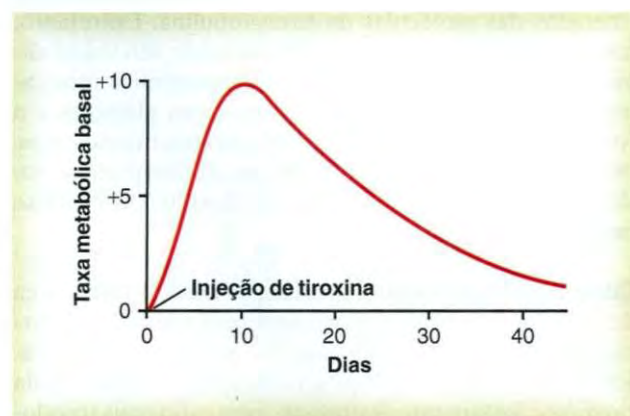


Figura 76-4

Efeito prolongado aproximado sobre a taxa metabólica basal causado pela administração de uma única dose de tiroxina.

teínas tanto no plasma quanto nas células, seguidas por sua lenta liberação. Entretanto, veremos a seguir que parte do período de latência também resulta da maneira pela qual estes hormônios realizam suas funções nas próprias células.

Efeitos Fisiológicos dos Hormônios Tireoideanos

Os Hormônios Tireoideanos Aumentam a Transcrição de um Grande Número de Genes

O efeito geral dos hormônios tireoideanos consiste em ativar a transcrição nuclear de um grande número de genes (Fig. 76-5). Portanto, em praticamente todas as células do organismo é sintetizado um grande número de enzimas, proteínas estruturais e de transporte e outras substâncias. O resultado final é um aumento generalizado na atividade funcional de todo o organismo.

A Maior Parte da Tiroxina Secretada pela Tireóide é Convertida em Triiodotironina. Antes de agir sobre os genes aumentando sua transcrição, um átomo de iodo é removido de quase todas as moléculas de tiroxina, formando triiodotironina. Os receptores intracelulares de hormônio tireoideano possuem uma afinidade muito alta pela triiodotironina. Conseqüentemente, mais de 90% das moléculas de hormônio tireoideano que se ligam aos receptores consistem em triiodotironina.

Os Hormônios Tireoideanos Ativam Receptores Nucleares. Os receptores de hormônio tireoideano estão ligados às fitas genéticas de DNA ou se localizam próximos a elas. O receptor de hormônio tireoideano geralmente forma um heterodímero com o *receptor de retinóide X (RXR)* em elementos específicos de *resposta hormonal tireoideana* no DNA. Ao se ligarem ao hormônio tireoideano, os receptores tornam-se ativados e iniciam o processo de transcrição. Então, é formado um grande número de diferentes tipos de RNA mensageiro que, após alguns minutos ou horas, são traduzidos nos ribossomos citoplasmáticos, formando centenas de novas proteínas intracelulares. Contudo, as concentrações das proteínas produzidas não aumentam em porcentagens semelhantes — algumas aumentam levemente, enquanto outras chegam a ser sextuplicadas. Acredita-se que a maioria, se não a totalidade, das ações do hormônio tireoideano resulte das funções enzimáticas ou outras destas novas proteínas.

Os Hormônios Tireoideanos Aumentam a Atividade Metabólica Celular

Os hormônios tireoideanos aumentam a atividade metabólica de quase todos os tecidos corporais. A taxa metabólica basal pode aumentar para 60% a 100% acima do normal quando é secretada uma grande quantidade de hormônios. A velocidade de utilização de alimentos para a produção de energia é amplamente acelerada. Embora

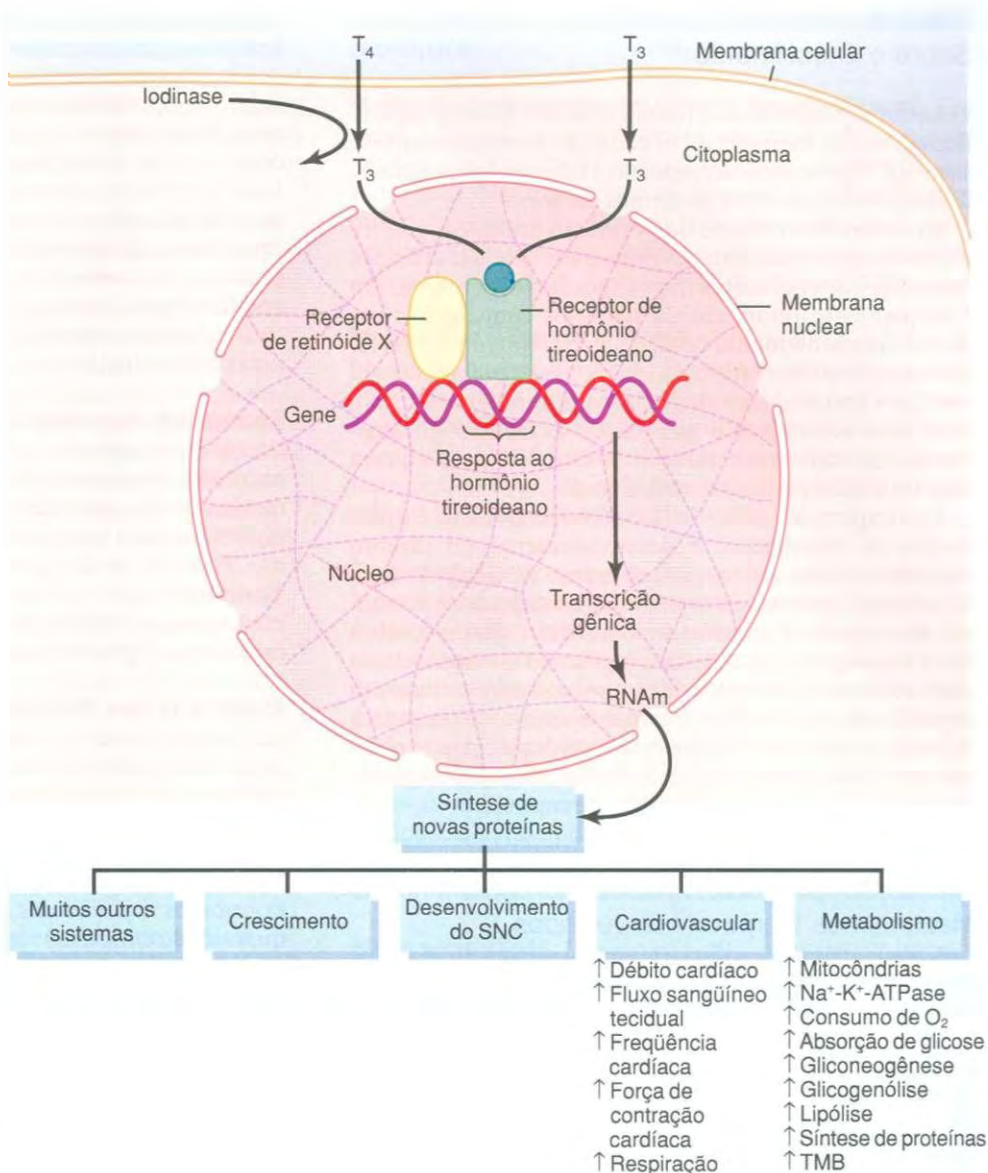


Figura 76-5

Ativação de células-alvo por hormônios tireoideanos. A tiroxina (T_4) e a triiodotironina (T_3) difundem-se rapidamente pela membrana celular. Uma grande parte do T_4 é desiodada para formar T_3 , que interage com o receptor de hormônio tireoideano, ligado como um heterodímero ao receptor de retinóide X, do elemento de resposta genético ao hormônio tireoideano. Isto aumenta ou reduz a transcrição de genes que levam à formação de proteínas, produzindo assim a resposta celular ao hormônio tireoideano. São demonstradas as ações dos hormônios tireoideanos sobre as células de diferentes sistemas. RNAm, ácido ribonucleico mensageiro; TMB, taxa metabólica basal.

a velocidade de síntese protéica seja aumentada, a velocidade de seu catabolismo também se eleva simultaneamente. A velocidade de crescimento de pessoas jovens também sofre um grande aumento. Os processos mentais são estimulados, assim como a atividade da maior parte das demais glândulas endócrinas.

Os Hormônios Tireoideanos Aumentam o Número e a Atividade das Mitocôndrias. Quando um animal recebe tiroxina ou triiodotironina, as mitocôndrias em suas células aumentam em tamanho e em número. Além disso, a superfície total de membrana das mitocôndrias aumenta de maneira quase diretamente proporcional ao aumento da taxa metabólica do animal. Portanto, uma das principais funções da tiroxina pode ser simplesmente aumentar o número e a atividade das mitocôndrias, o que, por sua vez, eleva a taxa de formação de trifosfato de adenosina (ATP) para fornecer ener-

gia para as funções celulares. Entretanto, o aumento no número e na atividade das mitocôndrias poderia ser o *resultado* da maior atividade celular, assim como sua causa.

Os Hormônios Tireoideanos Aumentam o Transporte Ativo de Íons através de Membranas Celulares.

Uma das enzimas cuja atividade aumenta em resposta ao hormônio tireoideano é a $Na^+-K^+-ATPase$, o que eleva a velocidade de transporte de íons sódio e potássio através das membranas celulares de alguns tecidos. Como este processo utiliza energia e aumenta a quantidade de calor produzido pelo organismo, foi sugerido que este seria um dos mecanismos pelos quais o hormônio tireoideano aumenta a taxa metabólica corporal. De fato, o hormônio tireoideano também torna as membranas celulares da maioria das células mais permeáveis aos íons sódio, o que aumenta a ativação da bomba de sódio e a produção de calor.

Efeito do Hormônio Tireoideano Sobre o Crescimento

O hormônio tireoideano provoca efeitos gerais e específicos sobre o crescimento. Por exemplo, há muito tempo se sabe que o hormônio tireoideano é essencial para a transformação metamórfica de girinos em sapos.

Em humanos, o efeito do hormônio tireoideano sobre o crescimento manifesta-se principalmente em crianças. Naquelas que apresentam hipotireoidismo, o crescimento é amplamente retardado. Já naquelas com hipertireoidismo, freqüentemente ocorre um crescimento esquelético excessivo, tornando a criança consideravelmente alta em idade precoce. Entretanto, os ossos também maturam com mais velocidade e as epífises se fecham precocemente, de modo que a duração do crescimento e a altura final do adulto podem ser reduzidos.

Um importante efeito do hormônio tireoideano é a promoção do crescimento e desenvolvimento do cérebro durante a vida fetal e nos primeiros anos de vida pós-natal. Se o feto não secretar uma quantidade suficiente de hormônio tireoideano, o crescimento e a maturação do cérebro antes e após o nascimento são amplamente retardados, e o cérebro permanece menor que o normal. Sem o tratamento específico dentro de dias ou semanas após o nascimento, a criança que não possui a glândula tireóide permanece mentalmente deficiente para o resto da vida. Isto será discutido com mais detalhes mais adiante, neste capítulo.

Efeitos do Hormônio Tireoideano sobre Mecanismos Corporais Específicos

Estímulo do Metabolismo de Carboidratos. O hormônio tireoideano estimula quase todos os aspectos do metabolismo de carboidratos, incluindo a captação rápida de glicose pelas células, o aumento da glicólise, da gliconeogênese, da taxa de absorção pelo trato gastrointestinal, e até mesmo da secreção de insulina, com seus efeitos secundários resultantes sobre o metabolismo de carboidratos. Todos estes efeitos provavelmente resultam do aumento geral nas enzimas metabólicas celulares causado pelo hormônio tireoideano.

Estímulo do Metabolismo de Lipídios. Praticamente todos os aspectos do metabolismo de lipídios são estimulados sob a influência do hormônio tireoideano. Particularmente, os lipídios são rapidamente mobilizados do tecido adiposo, o que reduz os acúmulos de gordura do organismo de maneira mais acentuada que os de qualquer outro elemento tecidual. Isto também aumenta a concentração de ácidos graxos livres no plasma e acelera amplamente sua oxidação pelas células.

Efeito sobre os Lipídios Plasmáticos e Hepáticos. O aumento do hormônio tireoideano *reduz* as concentrações de colesterol, fosfolipídios e triglicerídeos no plasma, embora *aumente* a de ácidos graxos livres. Ao contrário, a *redução* da secreção tireoideana *aumenta* consideravelmente as concentrações plasmáticas de colesterol, fosfolipídios e triglicerídeos, e quase sempre também provoca o depósito excessivo de lipídios no fígado. O grande aumento no colesterol plasmático durante o hipotireoi-

dismo prolongado está freqüentemente associado a aterosclerose grave, conforme discutido no Capítulo 68.

Um dos mecanismos pelos quais o hormônio tireoideano reduz a concentração plasmática de colesterol é através do aumento significativo da taxa de secreção de colesterol na bile e, conseqüentemente, sua perda nas fezes. Um mecanismo possível para esta secreção aumentada de colesterol consiste na indução, pelo hormônio tireoideano, de um maior número de receptores de lipoproteínas de baixa densidade nas células hepáticas, levando à rápida remoção de lipoproteínas do plasma e à subsequente secreção de colesterol nestas lipoproteínas pelas células hepáticas.

Necessidade Aumentada de Vitaminas. Como o hormônio tireoideano aumenta a quantidade de muitas enzimas corporais, e como as vitaminas formam partes essenciais de algumas das enzimas ou coenzimas, o hormônio tireoideano provoca uma necessidade aumentada de vitaminas. Portanto, pode ocorrer uma relativa deficiência de vitaminas quando o hormônio tireoideano é secretado em excesso, a menos que uma maior quantidade de vitaminas seja disponibilizada simultaneamente.

Aumento da Taxa Metabólica Basal. Como o hormônio tireoideano aumenta o metabolismo em quase todas as células corporais, seu excesso pode ocasionalmente aumentar a taxa metabólica basal em 60% a 100%. Ao contrário, quando sua produção cessa, a taxa metabólica basal cai quase até a metade do normal. A Figura 76-6 ilustra a relação aproximada entre o suprimento diário de hormônios tireoideanos e a taxa metabólica basal. Uma quantidade extrema de hormônios é necessária para causar taxas metabólicas basais muito altas.

Redução do Peso Corporal. Uma quantidade muito elevada de hormônio tireoideano quase sempre reduz o peso

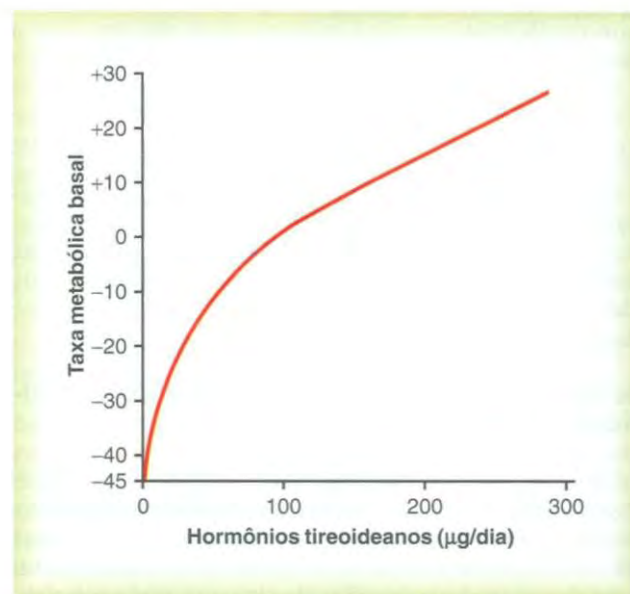


Figura 76-6

Relação aproximada entre a taxa diária de secreção de hormônios tireoideanos (T_4 e T_3) e a taxa metabólica basal.

corporal, e uma quantidade muito reduzida quase sempre o aumenta; estes efeitos não ocorrem sempre, porque o hormônio tireoideano também aumenta o apetite, o que pode compensar a mudança na taxa metabólica.

Efeito dos Hormônios Tireoideanos sobre o Sistema Cardiovascular

Aumento do Fluxo Sangüíneo e Débito Cardíaco. O aumento do metabolismo nos tecidos provoca a utilização mais rápida de oxigênio que o normal e a liberação de uma quantidade aumentada de produtos metabólicos. Estes efeitos provocam vasodilatação na maioria dos tecidos, aumentando o fluxo sangüíneo. A taxa de fluxo sangüíneo na pele aumenta especialmente, devido à maior necessidade de eliminação de calor pelo organismo. Como consequência do maior fluxo sangüíneo, o débito cardíaco também se eleva, às vezes chegando a 60% ou mais acima do normal na presença de um grande excesso de hormônio tireoideano, e caindo para apenas 50% do normal no hipotireoidismo grave.

Aumento da Frequência Cardíaca. A frequência cardíaca aumenta consideravelmente mais, sob a influência do hormônio tireoideano, do que seria esperado pelo aumento no débito cardíaco. Portanto, o hormônio tireoideano parece apresentar um efeito direto sobre a excitabilidade do coração, o que eleva a frequência cardíaca. Este efeito é de particular importância porque a frequência cardíaca é um dos sinais físicos que o médico utiliza para determinar o excesso ou a redução de produção de hormônio tireoideano.

Aumento da Força Cardíaca. Aparentemente, a elevação da atividade enzimática provocada por apenas um ligeiro aumento na secreção de hormônio tireoideano já é capaz de aumentar a força de contração cardíaca. Este processo é análogo ao aumento na contratilidade que ocorre na febre leve e durante o exercício. Contudo, quando a secreção de hormônio tireoideano é acentuadamente elevada, a força do músculo cardíaco se torna deprimida devido ao catabolismo protéico excessivo por longos períodos. De fato, alguns pacientes gravemente tireotóxicos morrem por descompensação cardíaca secundária à insuficiência miocárdica e ao aumento do trabalho cardíaco imposto pelo maior débito cardíaco.

Pressão Arterial Normal. A pressão arterial *média* geralmente permanece aproximadamente normal após a administração de hormônio tireoideano. Devido ao maior fluxo sangüíneo através dos tecidos entre os batimentos cardíacos, a pressão de pulso freqüentemente aumenta; a pressão sistólica eleva-se de 10 a 15 mmHg no hipertireoidismo e a pressão diastólica reduz-se na mesma intensidade.

Aumento da Respiração. A maior taxa metabólica aumenta a utilização de oxigênio e a formação de dióxido de carbono; estes efeitos ativam todos os mecanismos que aumentam a frequência e a profundidade da respiração.

Aumento da Motilidade Gastrointestinal. Além do maior apetite e ingestão alimentar, já discutidos, o hormônio tireoideano aumenta tanto a taxa produção de secreções digestivas quanto a motilidade do trato gastrointestinal. O hipertireoidismo freqüentemente resulta em

diarréia. A falta de hormônio tireoideano pode causar constipação.

Efeitos Excitatórios sobre o Sistema Nervoso Central. Em geral, o hormônio tireoideano aumenta a velocidade do pensamento mas também freqüentemente o dissocia; por outro lado, sua falta reduz tal função. O indivíduo com hipertireoidismo freqüentemente apresenta muito nervosismo e tem tendências psiconeuróticas, tais como complexos de ansiedade, preocupação excessiva e paranóia.

Efeito sobre a Função Muscular. Um ligeiro aumento no hormônio tireoideano faz com que os músculos reajam com vigor, mas quando a quantidade de hormônio se torna excessiva, os músculos são enfraquecidos devido ao excesso de catabolismo protéico. Ao contrário, a falta de hormônio tireoideano torna os músculos vagarosos, e eles relaxam lentamente após uma contração.

Tremor Muscular. Um dos sinais mais característicos do hipertireoidismo é um tremor muscular leve. Este é diferente do tremor brusco da doença de Parkinson ou dos calafrios, porque sua frequência é maior, atingindo 10 a 15 vezes por segundo. O tremor pode ser observado facilmente pela colocação de uma folha de papel sobre os dedos estendidos do paciente e notando-se o grau de vibração do papel. Acredita-se que seja causado pela atividade aumentada das sinapses neuronais nas áreas da medula espinhal que controlam o tônus muscular. O tremor é uma importante forma de se avaliar o grau de efeito do hormônio tireoideano sobre o sistema nervoso central.

Efeito sobre o Sono. Devido ao efeito exaustivo do hormônio tireoideano sobre a musculatura e o sistema nervoso central, o indivíduo com hipertireoidismo freqüentemente se queixa de cansaço constante; entretanto, devido aos efeitos excitatórios dos hormônios tireoideanos sobre as sinapses, o sono é dificultado. Ao contrário, a sonolência extrema é característica do hipotireoidismo, e o sono chega a durar até 12 a 14 horas por dias, em alguns casos.

Efeito sobre Outras Glândulas Endócrinas. A elevação do hormônio tireoideano aumenta as taxas de secreção da maior parte das demais glândulas endócrinas, mas também aumenta as necessidades teciduais de hormônios. Por exemplo, o aumento da secreção de tiroxina eleva a taxa de metabolismo da glicose em todo o organismo e, portanto, provoca uma elevação correspondente na necessidade de secreção de insulina pelo pâncreas. Além disso, o hormônio tireoideano aumenta muitas atividades metabólicas relacionadas com a formação óssea e, como consequência, a necessidade de paratormônio. O hormônio tireoideano também aumenta a taxa de inativação de glicocorticóides adrenais pelo fígado, o que leva à elevação, por *feedback*, da produção de hormônio adrenocorticotrópico pela hipófise anterior e, portanto, ao aumento da secreção de glicocorticóides pelas adrenais.

Efeito do Hormônio Tireoideano sobre a Função Sexual. Para que a função sexual seja normal, é necessária a secreção normal de hormônio tireoideano. Em homens, a falta deste hormônio freqüentemente causa a perda da libido; o grande excesso, entretanto, pode causar impotência.

Em algumas mulheres, a falta de hormônio tireoideano frequentemente causa *menorragia* e *polimenorréia* — i.e., o sangramento menstrual excessivo e freqüente, respectivamente. Entretanto, estranhamente, em outras mulheres a ausência da tireóide pode causar ciclos menstruais irregulares e até mesmo *amenorréia*, ocasionalmente.

Mulheres com hipotireoidismo, assim como ocorre em homens, podem apresentar uma grande redução da libido. Para confundir ainda mais o quadro, a *oligomenorréia*, que é a grande redução no sangramento menstrual, é comum em mulheres com hipotireoidismo, ocasionalmente resultando em amenorréia.

Não é possível definir nenhuma função específica do hormônio tireoideano sobre as gônadas; sua ação resulta provavelmente de uma combinação de efeitos metabólicos diretos sobre as gônadas e de efeitos excitatórios e inibitórios por *feedback* através dos hormônios da hipófise anterior que controlam as funções sexuais.

Regulação da Secreção de Hormônio Tireoideano

Para manter níveis normais de atividade metabólica no organismo, uma quantidade precisa de hormônio tireoideano deve ser secretada a cada momento; para atingir este objetivo, mecanismos específicos de *feedback* operam através do hipotálamo e da hipófise anterior para controlar a taxa de secreção tireoideana. Estes mecanismos serão discutidos a seguir.

O TSH (da Hipófise Anterior) Aumenta a Secreção Tireoideana. O TSH, também chamado de *tireotropina*, é um hormônio da hipófise anterior, uma glicoproteína com peso molecular de aproximadamente 28.000. Este hormônio, também discutido no Capítulo 74, aumenta a secreção de tiroxina e triiodotironina pela tireóide. Seus efeitos específicos sobre a tireóide são:

1. *Aumento da proteólise da tireoglobulina* já armazenada nos folículos, com resultante aumento da liberação de hormônios tireoideanos para o sangue circulante e diminuição da própria substância folicular
2. *Aumento da atividade da bomba de iodeto*, que aumenta a taxa de “captação de iodeto” nas células glandulares, às vezes elevando a razão entre as concentrações intra e extracelular de iodeto na substância glandular para até oito vezes o normal
3. *Aumento da iodização da tirosina*, formando os hormônios tireoideanos
4. *Aumento do tamanho e atividade secretória das células tireoideanas*
5. *Aumento do número de células tireoideanas*, além de uma transformação de células cubóides em colunares e um grande pregueamento do epitélio tireoideano nos folículos.

Em resumo, o TSH aumenta todas as atividade secretórias conhecidas das células glandulares tireoideanas.

O efeito precoce mais importante após a administração de TSH é o início da proteólise da tireoglobulina, que provoca a liberação de tiroxina e triiodotironina no sangue após 30 minutos. Os demais efeitos levam horas ou até mesmo dias e semanas para se desenvolver plenamente.

O Monofosfato Cíclico de Adenosina Medeia o Efeito Estimulador do TSH. No passado, era difícil explicar os múltiplos e variados efeitos do TSH sobre as células tireoideanas. Atualmente está claro que a maioria ou a totalidade destes efeitos resulta da ativação do sistema celular do “segundo mensageiro”, *monofosfato cíclico de adenosina (AMPc)*.

O primeiro evento nesta ativação é a ligação do TSH a seus receptores específicos na superfície da membrana basal das células tireoideanas. Esta ligação ativa a *adenilciclase* na membrana, que aumenta a formação de AMPc no interior da célula. Finalmente, o AMPc atua como um *segundo mensageiro* ativando a proteína quinase, que provoca fosforilações múltiplas em toda a célula. O resultado é um aumento imediato na secreção de hormônios tireoideanos e o crescimento prolongado do próprio tecido glandular.

Este método de controle da atividade das células tireoideanas é semelhante à função do AMPc como um “segundo mensageiro” em muitos outros tecidos-alvo do organismo, conforme discutido no Capítulo 74.

A Secreção de TSH pela Hipófise Anterior é Regulada pelo Hormônio Liberador de Tireotropina do Hipotálamo

A secreção de TSH pela hipófise anterior é controlada por um hormônio hipotalâmico, o *hormônio liberador de tireotropina (TRH)*, que é secretado por terminações nervosas na eminência mediana do hipotálamo. A partir da eminência mediana, o TRH é transportado para a hipófise anterior através do sangue porta hipotalâmico-hipofisário, descrito no Capítulo 74.

O TRH já foi isolado em sua forma pura. É uma substância simples, um tripeptídeo amida — *piroglutamil-histidil-prolinamida*. O TRH afeta diretamente as células da hipófise anterior, aumentando sua secreção de TSH. Quando o sistema porta sangüíneo do hipotálamo para a hipófise anterior torna-se bloqueado, a taxa de secreção de TSH pela hipófise anterior é bastante reduzida, mas não completamente.

O mecanismo molecular através do qual o TRH provoca a produção de TSH pelas células secretoras da hipófise anterior consiste na ligação com receptores de TRH na membrana das células hipofisárias, o que *ativa o sistema de segundo mensageiro da fosfolipase* no seu interior, produzindo uma grande quantidade de fosfolipase C, o que é seguido por uma cascata de outros segundos mensageiros, incluindo íons cálcio e diacilglicerol, que finalmente provocam a liberação de TSH.

Efeitos do Frio e Outros Estímulos Neurogênicos sobre o TRH e Sua Secreção. Um dos estímulos mais bem conhecidos para o aumento da secreção de TRH pelo hipotálamo e, portanto, de TSH pela hipófise anterior, é a exposição de um animal ao frio. Este efeito resulta quase certamente da excitação dos centros hipotalâmicos de controle da temperatura corporal. A exposição de ratos ao frio intenso durante muitas semanas aumenta a liberação de hormônios tireoideanos em até mais de 100%, em alguns casos, e pode aumentar a taxa metabólica basal em até 50%. De fato, sabe-se que pessoas que se mudam para regiões árti-

cas desenvolvem taxas metabólicas basais 15% a 20% acima do normal.

Diversas reações emocionais também podem afetar a liberação de TRH e TSH e, portanto, afetar indiretamente a secreção dos hormônios tireoideanos. Agitação e ansiedade — condições que estimulam amplamente o sistema nervoso simpático — causam uma redução aguda na secreção de TSH, talvez porque estes estados aumentem a taxa metabólica e a temperatura corporal e, portanto, exerçam um efeito inverso sobre o centro de controle da temperatura.

Nenhum desses efeitos emocionais, nem o efeito do frio, é observado após o seccionamento do pedúnculo hipofisário, demonstrando que ambos os efeitos são mediados pelo hipotálamo.

Efeito de *Feedback* do Hormônio Tireoideano para Reduzir a Secreção de TSH pela Hipófise Anterior

A elevação do hormônio tireoideano nos líquidos corporais reduz a secreção de TSH pela hipófise anterior. Quando a taxa de secreção do hormônio tireoideano se eleva para 1,75 vezes o normal, a taxa de secreção de TSH cai praticamente a zero. Quase todo este efeito depressor por *feedback* ocorre até mesmo quando a hipófise anterior é separada do hipotálamo. Portanto, conforme demonstrado na Figura 76-7, é provável que esta inibição ocorra principalmente através de um efeito direto do hormônio tireoideano sobre a própria hipófise anterior. Independentemente de onde se dá o controle por *feedback*, seu efeito consiste em manter uma concentração quase constante de hormônios tireoideanos nos líquidos corporais circulantes.

Substâncias Antitireoideanas

Drogas que suprimem a secreção tireoideana são chamadas de substâncias antitireoideanas. Entre estas, as mais

bem conhecidas são *tiocianato*, *propiltiouracil* e altas concentrações de *iodetos inorgânicos*. Estas substâncias bloqueiam a secreção tireoideana por diferentes mecanismos, que serão explicados a seguir.

Os Íons Tiocianato Reduzem a Captação de Iodeto. A mesma bomba ativa que transporta íons iodeto para dentro da células da tireóide também pode bombear íons tiocianato, perclorato e nitrato. Portanto, a administração de tiocianato (ou um dos outros íons) em uma concentração suficientemente alta pode provocar a inibição competitiva do transporte de iodeto para dentro da célula — isto é, a inibição do mecanismo de captação de iodo.

A menor disponibilidade de iodeto nas células glandulares não impede a formação de tireoglobulina; ela simplesmente impede a tireoglobulina formada de ser iodada e, portanto, de formar os hormônios tireoideanos. Esta deficiência de hormônios tireoideanos, por sua vez, leva à maior secreção de TSH pela hipófise anterior, provocando o supercrescimento da tireóide, que apesar disso continua incapaz de formar uma quantidade adequada de hormônios. Portanto, o uso de tiocianatos e alguns outros íons para bloquear a secreção tireoideana pode levar ao desenvolvimento de uma tireóide muito aumentada, o que é chamado de *bócio*.

O Propiltiouracil Reduz a Formação de Hormônio Tireoideano. O propiltiouracil (e outros compostos semelhantes, tais como metimazol e carbimazol) impede a formação de hormônio tireoideano a partir de iodetos e tirosina. Parte de seu mecanismo de ação consiste em bloquear a enzima peroxidase necessária para a iodização da tirosina, e outra parte consiste em bloquear a conjugação de duas tirosinas iodadas para formar tiroxina ou triiodotironina.

O propiltiouracil, como o tiocianato, não impede a formação de tireoglobulina. A ausência de tiroxina e triiodotironina na tireoglobulina pode levar a um grande aumento, por *feedback*, da secreção de TSH pela hipófise anterior, promovendo assim o crescimento do tecido glandular e a formação de bócio.

Altas Concentrações de Iodetos Reduzem a Atividade Tireoideana e o Tamanho da Tireóide. Quando existe uma *alta concentração* de iodetos no sangue (100 vezes maior que o nível plasmático normal), a maior parte das atividades da tireóide é reduzida, mas esta redução freqüentemente dura apenas algumas semanas. O efeito consiste na diminuição da taxa de captação de iodeto, de modo que a taxa de iodização da tirosina para a formação de hormônios tireoideanos também se reduz. Um efeito ainda mais importante causado pela alta concentração de iodeto é a paralisação da endocitose normal de colóide, a partir dos folículos, pelas células glandulares da tireóide. Como este é o primeiro estágio na liberação dos hormônios tireoideanos a partir do colóide de armazenamento, ocorre uma interrupção quase imediata da secreção de hormônio tireoideano para o sangue.

Como a alta concentração de iodetos reduz todas as fases da atividade tireoideana, ela reduz ligeiramente o tamanho da tireóide e principalmente sua irrigação sanguínea, ao contrário dos efeitos causados pela maior parte dos demais agentes antitireoideanos. Por este motivo, os iodetos são freqüentemente administrados aos pacientes 2 a 3 semanas antes da remoção cirúrgica da tireóide, para reduzir o porte da cirurgia, especialmente do volume de sangramento.

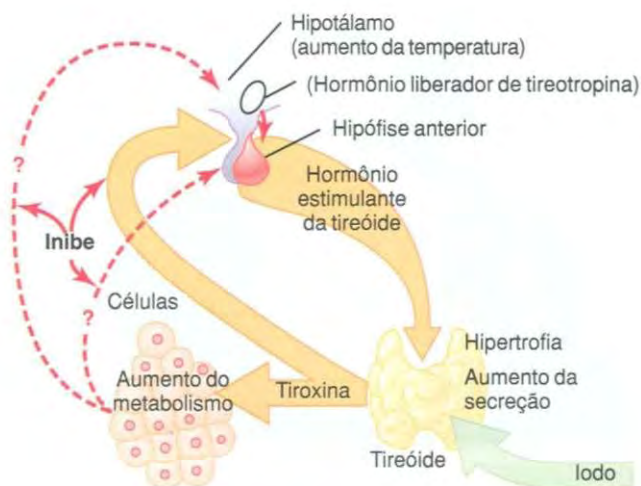


Figura 76-7

Regulação da secreção tireoideana.

Doenças da Tireóide

Hipertireoidismo

A maioria dos efeitos do hipertireoidismo pode ser obviamente deduzida a partir da discussão sobre os diversos efeitos fisiológicos do hormônio tireoideano. Entretanto, alguns efeitos específicos devem ser mencionados, especialmente aqueles relacionados com o desenvolvimento, diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo.

Causas de Hipertireoidismo (Bócio Tóxico, Tireotoxicose, Doença de Graves). Na maioria dos pacientes com hipertireoidismo, o tamanho da tireóide aumenta duas a três vezes acima do normal, com enorme hiperplasia e pregueamento do revestimento celular folicular para o interior dos folículos, de modo que o número de células aumenta amplamente. Além disso, cada célula aumenta sua taxa de secreção em muitas vezes; estudos de captação de iodo radioativo indicam que algumas das glândulas hiperplásicas secretam hormônio tireoideano em taxas cinco a 15 vezes maiores que o normal.

As alterações na tireóide, na maior parte das vezes, são semelhantes às aquelas causadas por excesso de TSH. Entretanto, as concentrações plasmáticas de TSH são menores que o normal, e não aumentadas, na maioria dos pacientes, e freqüentemente são praticamente nulas. Contudo, no sangue de quase todos estes pacientes são encontradas outras substâncias que possuem ações semelhantes às do TSH. Essas substâncias são anticorpos da imunoglobulina que se ligam aos mesmos receptores de membrana que o TSH. Eles induzem a ativação contínua do sistema de AMPc das células, com o resultante desenvolvimento de hipertireoidismo. Estes anticorpos são chamados de *imunoglobulinas estimulantes da tireóide*, ou TSIs. Eles possuem um efeito estimulante prolongado sobre a tireóide, que dura até 12 horas, ao contrário do TSH, cujo efeito dura pouco mais de 1 hora. O alto nível de secreção de hormônio tireoideano causado por TSIs, por sua vez, suprime a formação de TSH pela hipófise anterior.

Os anticorpos que causam o hipertireoidismo surgem quase certamente do desenvolvimento de auto-imunidade contra o tecido tireoideano. Presume-se que, em algum momento da história clínica da pessoa, foi liberado um excesso de antígenos pelas células tireoideanas que resultou na formação de anticorpos contra a própria tireóide.

Adenoma Tireoideano. O hipertireoidismo ocasionalmente resulta de um adenoma (tumor) localizado que se desenvolve no tecido tireoideano e secreta uma grande quantidade de hormônio tireoideano. Esta patologia é diferente da forma mais comum de hipertireoidismo, pois geralmente não está associada a evidências de doença auto-imune. Um efeito interessante do adenoma é que, enquanto ele continuar secretando uma grande quantidade de hormônio tireoideano, a função secretória de quase todo o restante da tireóide é quase totalmente inibida, porque o hormônio tireoideano do adenoma suprime a produção de TSH pela hipófise.

Sintomas do Hipertireoidismo

Os sintomas do hipertireoidismo podem ser facilmente deduzidos a partir da discussão anterior sobre a fisiologia dos hormônios tireoideanos: (1) um estado de alta excitabilidade, (2) intolerância ao calor, (3) redução da sudo-

rese, (4) perda de peso ligeira a extrema (às vezes até 50 kg), (5) graus variáveis de diarreia, (6) fraqueza muscular, (7) nervosismo ou outros transtornos psíquicos, (8) fadiga extrema acompanhada de insônia e (9) tremor nas mãos.

Exoftalmia. A maior parte das pessoas com hipertireoidismo desenvolve algum grau de protrusão dos globos oculares, conforme demonstrado na Figura 76-8. Esta condição é chamada de *exoftalmia*. Um grau importante de exoftalmia ocorre em cerca de um terço dos pacientes com hipertireoidismo, e a condição às vezes se torna tão grave que a protrusão do globo ocular provoca um estiramento do nervo óptico suficiente para causar danos à visão. Com muito mais freqüência, os olhos são lesados porque as pálpebras não se fecham completamente quando a pessoa pisca os olhos ou dorme. Como resultado, as superfícies epiteliais dos olhos tornam-se ressecadas, irritadas e, freqüentemente, infectadas, resultando em ulceração da córnea.

A causa da protrusão ocular é o edema dos tecidos retroorbitais e alterações degenerativas nos músculos extra-oculares. Na maioria dos pacientes, encontram-se imunoglobulinas sanguíneas que reagem com os músculos oculares. Além disso, a concentração dessas imunoglobulinas é geralmente maior em pacientes que possuem altas concentrações de TSIs. Portanto, existem muitas razões para se acreditar que a exoftalmia, assim como o próprio hipertireoidismo, seja um processo auto-imune. A exoftalmia geralmente regride amplamente com o tratamento contra o hipertireoidismo.

Exames Diagnósticos para o Hipertireoidismo. Para o caso habitual de hipertireoidismo, o exame diagnóstico mais preciso é a medição direta da concentração de tiroxina “livre” (e, às vezes, triiodotironina) no plasma, usando procedimentos de radioimunoensaio apropriados.



Figura 76-8

Paciente com exoftalmia por hipertireoidismo. Note a protrusão dos olhos e a retração das pálpebras superiores. A taxa metabólica basal era de +40. (Cortesia do Dr. Leonard Posey.)

Outros exames ocasionalmente usados são:

1. A taxa metabólica basal está geralmente aumentada para +30 a +60 no hipertireoidismo grave.
2. A concentração de TSH no plasma é medida por radioimunoensaio. No tipo habitual de tireotoxicose, a secreção de TSH pela hipófise anterior está tão completamente suprimida pela grande quantidade de tiroxina e triiodotironina circulantes que o TSH plasmático é praticamente nulo.
3. A concentração de TSI é medida por radioimunoensaio. Seu valor é geralmente alto na tireotoxicose, porém baixo no adenoma tireoideano.

Fisiologia do Tratamento do Hipertireoidismo. O tratamento mais direto para o hipertireoidismo é a remoção cirúrgica da maior parte da tireóide. Em geral, é preferível preparar o paciente para a remoção cirúrgica da glândula antes da operação. Isto é feito através da administração de propiltiouracil, geralmente por diversas semanas, até que a taxa metabólica basal do paciente tenha retornado ao normal. Então, é administrada uma alta concentração de iodetos durante 1 a 2 semanas imediatamente antes da operação, o que provoca a redução do tamanho e da irrigação sanguínea da glândula. Com o uso destes procedimentos pré-operatórios, a mortalidade cirúrgica é menor que 1 em 1.000 nos melhores hospitais; antes do desenvolvimento de procedimentos modernos, a mortalidade era de 1 em 25.

Tratamento da Tireóide Hiperplásica com Iodo Radioativo

Oitenta por cento a 90% de uma dose injetada de iodeto é absorvida pela tireóide hiperplásica tóxica 1 dia após a injeção. Se esta dose injetada for radioativa, poderá destruir a maior parte das células secretórias da tireóide. Geralmente cinco milicuries de iodo radioativo são administrados ao paciente, cuja condição é reavaliada várias semanas depois. Se o paciente ainda apresentar hipertireoidismo, doses adicionais são administradas até que o estado normal da tireóide seja atingido.

Hipotireoidismo

Os efeitos do hipotireoidismo, em geral, são opostos aos hipertireoidismo, mas alguns mecanismos fisiológicos são específicos dessa patologia. O hipotireoidismo, assim como o hipertireoidismo, é provavelmente iniciado por auto-imunidade contra a tireóide, mas uma imunidade que destrói a glândula em vez de estimulá-la. A tireóide da maioria destes pacientes apresenta uma "tireoidite" auto-imune, a qual significa inflamação da tireóide. Isto causa deterioração progressiva e por fim fibrose da glândula, resultando em diminuição ou ausência da secreção do hormônio tireoideano. Muitos outros tipos de hipotireoidismo podem ocorrer, frequentemente associados ao aumento da glândula, chamado de *bócio*, descritos a seguir.

Bócio Colóide Endêmico Causado por Deficiência Dietética de Iodeto. O termo "bócio" significa o grande aumento da tireóide. Conforme ressaltado na discussão sobre o metabolismo do iodo, cerca de 50 miligramas de iodo *por ano* são necessários para a formação de uma quantidade adequada de hormônio tireoideano. Em certas regiões do mundo, como nos Alpes Suíços, nos Andes e na região dos Grandes Lagos nos Estados Unidos, existe uma quantidade insuficiente de iodo no solo, de modo que os alimentos não possuem sequer esta minúscula quantidade. Portanto, nos tempos anteriores ao sal de cozinha iodado, muitas pessoas que viviam nessas áreas desenvolviam

tireóides extremamente aumentadas, chamadas de *bócios endêmicos*.

O mecanismo de desenvolvimento de grandes bócios endêmicos é o seguinte: a falta de iodo impede a produção tanto de tiroxina quanto de triiodotironina. Como resultado, não há hormônios disponíveis para inibir a produção de TSH pela hipófise anterior, que passa a secretar uma quantidade excessiva deste hormônio. O TSH, então, estimula as células tireoideanas a secretar uma grande quantidade de colóide de tireoglobulina nos folículos, e a glândula torna-se cada vez maior. Entretanto, devido à falta de iodo, a produção de tiroxina e triiodotironina não ocorre na molécula de tireoglobulina e, portanto, não causa a supressão normal da produção de TSH pela hipófise anterior. Os folículos adquirem um enorme tamanho, e a tireóide pode aumentar até 10 a 20 vezes.

Bócio Colóide Atóxico Idiopático. O aumento da tireóide semelhante ao que ocorre no bócio colóide endêmico pode também ocorrer em pessoas que não apresentam deficiência de iodo. Essas glândulas aumentadas podem secretar uma quantidade normal de hormônios tireoideanos; entretanto, com mais frequência, sua secreção é reduzida, como no bócio colóide endêmico.

A causa exata do aumento da tireóide em pacientes com bócio colóide idiopático não é conhecida, mas a maioria destes pacientes apresenta sinais de tireoidite leve; portanto, foi sugerido que a tireoidite provoca um ligeiro hipotireoidismo, que leva então ao aumento da secreção de TSH e ao crescimento progressivo das porções não inflamadas da glândula. Isto poderia explicar por que estas glândulas são geralmente nodulares, com o crescimento de algumas porções da glândula enquanto outras são destruídas pela tireoidite.

Em algumas pessoas com bócio colóide, a tireóide apresenta uma anormalidade no sistema enzimático necessário para a formação dos hormônios tireoideanos. Entre as anormalidades frequentemente encontradas podemos citar:

1. *Deficiência do mecanismo de captação de iodeto*, na qual o iodeto não é bombeado adequadamente para as células tireoideanas
2. *Deficiência do sistema da peroxidase*, na qual os iodetos não são oxidados para o estado de iodo
3. *Deficiência da conjugação de tirosinas iodadas na molécula de tireoglobulina*, de modo que os hormônios tireoideanos finais não podem ser formados
4. *Deficiência da enzima deiodinase*, que impede a recuperação do iodo a partir das tirosinas iodadas que não são conjugadas para formar os hormônios tireoideanos (que representam cerca de dois terços do iodo), levando à deficiência de iodo

Finalmente, alguns alimentos contêm *substâncias bocigênicas* com atividade antitireoideana semelhante ao propiltiouracil, levando ao aumento da tireóide estimulado pelo TSH. Tais substâncias bocigênicas são encontradas especialmente em algumas variedades de nabo e repolho.

Características Fisiológicas do Hipotireoidismo. O hipotireoidismo causado por tireoidite, bócio colóide endêmico, bócio colóide idiopático, destruição da tireóide por radiação ou remoção cirúrgica da glândula provoca os mesmos efeitos fisiológicos. Estes incluem fadiga e sonolência extrema, provocando de 12 a 14 horas de sono por dia, extrema lentidão muscular, redução da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do volume sanguíneo, ocasionalmente aumento de peso, constipação, lentidão mental,

insuficiência de muitas funções tróficas do organismo, evidenciada por redução do crescimento do cabelo e descamação da pele, desenvolvimento de rouquidão e, em casos graves, de uma aparência edematosa em todo o corpo, chamada de mixedema.

Mixedema. O *mixedema* desenvolve-se no paciente com ausência quase total da função do hormônio tireoideano. A Figura 76-9 ilustra um desses casos, demonstrando a flacidez sob os olhos e o inchaço da face. Nesta condição, por motivos não explicados, uma quantidade muito aumentada de ácido hialurônico e sulfato de condroitina ligados a proteínas forma um excesso de gel tecidual nos espaços intersticiais, aumentando a quantidade total de líquido intersticial. Como o líquido em excesso é um gel, ele é essencialmente imóvel, e o edema não forma o sinal do cacifo.

Aterosclerose no Hipotireoidismo. Conforme ressaltado anteriormente, a falta de hormônio tireoideano aumenta a concentração sanguínea de colesterol devido à alteração do metabolismo de lipídios e de colesterol e à redução de sua excreção hepática na bile. A elevação do colesterol sanguíneo está geralmente associada ao aumento da aterosclerose. Portanto, muitos pacientes com hipotireoidismo, particularmente aqueles com mixedema, desenvolvem

aterosclerose, que, por sua vez, resulta em doença vascular periférica, surdez e doença arterial coronariana com conseqüente redução da expectativa de vida.

Exames Diagnósticos no Hipotireoidismo. Os exames já descritos para o diagnóstico do hipertireoidismo apresentam resultados opostos no hipotireoidismo. A concentração sanguínea de tiroxina livre é baixa. A taxa metabólica basal no mixedema varia entre -30 e -50, e a secreção de TSH pela hipófise anterior, quando se administra uma dose de TRH, é geralmente muito aumentada (exceto nos raros casos de hipotireoidismo causado por redução da resposta da hipófise ao TRH).

Tratamento do Hipotireoidismo. A Figura 76-4 ilustra o efeito da tiroxina sobre a taxa metabólica basal, demonstrando que a duração da ação do hormônio é normalmente maior que 1 mês. Conseqüentemente, é fácil manter um nível estável de atividade do hormônio tireoideano no organismo através da ingestão oral de um ou mais comprimidos contendo tiroxina. Além disso, o tratamento adequado do paciente com hipotireoidismo resulta em uma normalidade tão completa que pacientes previamente mixedematosos chegaram a viver até os 90 anos de idade após serem tratados por mais de 50 anos.

Cretinismo

O cretinismo é causado por hipotireoidismo extremo em fetos, bebês ou crianças. Esta condição se caracteriza especialmente pela deficiência do crescimento corporal e por retardo mental. O cretinismo resulta da ausência congênita da tireóide (*cretinismo congênito*), de sua incapacidade de produzir hormônio tireoideano devido a um defeito genético, ou da ausência de iodo na dieta (*cretinismo endêmico*). A gravidade do cretinismo endêmico varia amplamente, conforme o grau de iodo na dieta; populações inteiras de uma região geográfica endêmica de solo deficiente de iodo apresentaram tendências cretinóides.

Um neonato com ausência da tireóide pode ter aparência e função normais por haver recebido alguma quantidade (embora geralmente insuficiente) de hormônio tireoideano materno durante a vida uterina; entretanto, algumas semanas após o nascimento, os movimentos do neonato tornam-se lentos e seu desenvolvimento físico e mental são bastante retardados. O tratamento, em qualquer momento, do neonato com cretinismo, por meio de quantidades adequadas de iodo ou tiroxina, geralmente provoca a normalização do crescimento físico; entretanto, a menos que o cretinismo seja tratado algumas semanas após o nascimento, o desenvolvimento mental permanece retardado de forma permanente. Isto ocorre devido ao retardo no crescimento, ramificação e mielinização das células neuronais do sistema nervoso central neste momento crítico do desenvolvimento das capacidades mentais.

O crescimento esquelético da criança com cretinismo está caracteristicamente mais inibido que o do tecido mole. Como resultado dessa taxa desproporcional de crescimento, os tecidos moles apresentam probabilidade de crescer excessivamente, dando à criança uma aparência obesa, estrutura brevílnea e baixa estatura. Ocasionalmente, a língua se torna tão grande em relação ao crescimento esquelético que obstrui a deglutição e a respiração, induzindo uma respiração gutural característica que, às vezes, sufoca a criança.



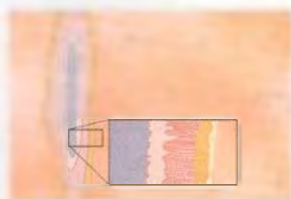
Figura 76-9

Paciente com mixedema. (Cortesia do Dr. Herbert Langford.)

Referências

- Besser GM, Thorner MO: *Comprehensive Clinical Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Science, 2002.
- Burger AG: Environment and thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1526, 2004.
- Cooper DS: Hyperthyroidism. *Lancet* 362:459, 2003.
- De La Vieja A, Dohan O, et al: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 80:1083, 2000.
- Dayan CM: Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 357:619, 2001.
- Dohan O, De La Vieja A, Paroder V, et al: The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 24:48, 2003.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003.
- Marino M, McCluskey RT: Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release. *Am J Physiol Cell Physiol* 279:C1295, 2000.
- O'Reilly DS: Thyroid function tests — time for a reassessment. *BMJ* 320:1332, 2000.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE: Thyroiditis. *N Engl J Med* 348:2646, 2003.
- Roberts CG, Ladenson PW: Hypothyroidism. *Lancet* 363:793, 2004.
- Silva JE: The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* 139:205, 2003.
- Stassi G, De Maria R: Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2:195, 2002.
- Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev* 82:473, 2002.
- Tomer Y, Davies TF: Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 24:694, 2003.
- Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH: The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5385, 2002.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 82:923, 2002.
- Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81:1097, 2001.
- Zhang J, Lazar MA: The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol* 62:439, 2000.

Hormônios Adrenocorticais



As duas *glândulas adrenais*, cada uma pesando aproximadamente 4 gramas, localizam-se nos pólos superiores dos rins. Conforme demonstrado na Figura 77-1, cada glândula é composta de duas partes distintas, a *medula adrenal* e o *córtex adrenal*. A medula, que consiste nos 20% centrais da glândula, está funcionalmente relacionada com o sistema nervoso simpático; ela secreta os hormônios *epinefrina* e *norepinefrina* em

resposta ao estímulo simpático. Por sua vez, estes hormônios causam praticamente os mesmos efeitos que a estimulação direta dos nervos simpáticos em todas as partes do corpo. Estes hormônios e seus efeitos são discutidos em detalhes no Capítulo 60, em relação ao sistema nervoso simpático.

O córtex adrenal secreta um grupo inteiramente diferente de hormônios, chamados de *corticosteróides*. Estes hormônios são sintetizados a partir do colesterol esteróide, e apresentam fórmulas químicas semelhantes. Entretanto, pequenas diferenças em suas estruturas moleculares lhes conferem funções diferentes e muito importantes.

Mineralocorticóides, Glicocorticóides e Andrógenos. Os dois principais tipos de hormônios adrenocorticais, os *mineralocorticóides* e os *glicocorticóides*, são secretados pelo córtex adrenal. Além desses, é secretada uma pequena quantidade de hormônios sexuais, especialmente *hormônios androgênicos*, que apresentam efeitos orgânicos aproximadamente iguais ao hormônio sexual masculino testosterona. Eles normalmente têm pouca importância, embora, em certas anormalidades do córtex adrenal, possam ser secretados em enormes quantidades (o que será discutido mais adiante no capítulo), resultando em efeitos masculinizantes.

Os *mineralocorticóides* receberam este nome por afetarem especificamente os eletrólitos (“minerais”) dos líquidos extracelulares sódio e potássio, particularmente. Os *glicocorticóides* têm este nome porque exercem importantes efeitos que aumentam a concentração sanguínea de glicose. Apresentam efeitos adicionais sobre os metabolismos protéico e lipídico, que são tão importantes para a função corporal quanto seus efeitos sobre o metabolismo de carboidratos.

Mais de 30 esteróides foram isolados a partir do córtex adrenal, mas dois deles apresentam uma importância excepcional para a função endócrina normal do corpo humano: a *aldosterona*, que é o principal mineralocorticóide, e o *cortisol*, o principal glicocorticóide.

Síntese e Secreção dos Hormônios Adrenocorticais

O Córtex Adrenal Possui Três Camadas Distintas. A Figura 77-1 mostra que o córtex adrenal é composto de três camadas relativamente distintas:

1. A *zona glomerulosa*, uma fina camada de células localizadas imediatamente abaixo da cápsula, constitui cerca de 15% do córtex adrenal. Estas células são as únicas na glândula adrenal capazes de secretar uma quantidade significativa de *aldosterona* porque contêm a enzima *aldosterona sintase*, que é necessária para sua síntese. A secreção dessas células é controlada principalmente pelas concentrações, no líquido extracelular, de *angiotensina II* e *potássio*, e ambos estimulam a secreção de aldosterona.
2. A *zona fasciculada*, a camada do meio e a mais larga, constitui cerca de 75% do córtex adrenal e secreta os glicocorticóides *cortisol* e *corticosterona*, assim como uma pequena quantidade de *androgênios* e *estrogênios adrenais*. A secreção des-

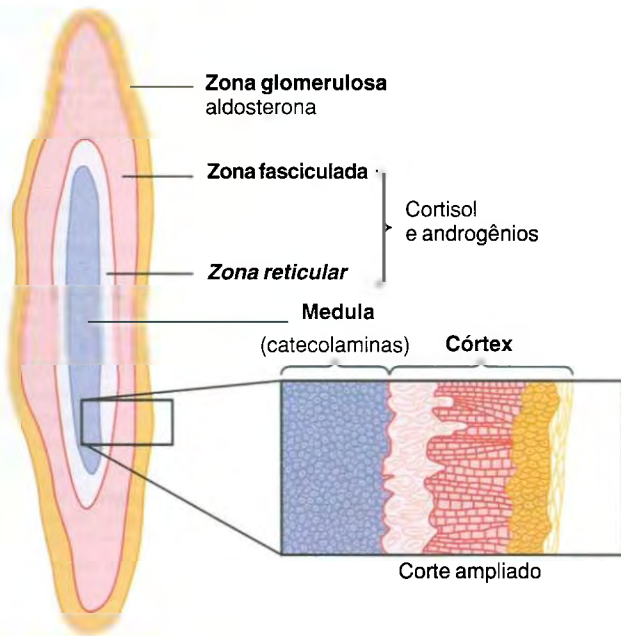


Figura 77-1

Secreção de hormônios adrenocorticais pelas diferentes zonas do córtex adrenal e secreção de catecolaminas pela medula.

As células é controlada, em grande parte, pelo eixo hipotalâmico-hipofisário através do *hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)*.

3. A *zona reticular*, a camada profunda do córtex, secreta os androgênios adrenais *desidroepiandrosterona (DHEA)* e *androstenediona*, assim como uma pequena quantidade de estrogênios e alguns glicocorticóides. O ACTH regula a secreção dessas células, embora outros fatores, tais como o *hormônio estimulante do androgênio cortical*, liberado pela hipófise, também possam estar envolvidos. Os mecanismos de controle da produção adrenal de androgênios, entretanto, não são tão bem compreendidos quanto os dos glicocorticóides e mineralocorticóides.

As secreções de aldosterona e cortisol são reguladas por mecanismos independentes. Fatores como angiotensina II, que elevam especificamente a liberação de aldosterona e causam hipertrofia da zona glomerulosa, não exercem efeitos sobre outras zonas. Da mesma forma, fatores como ACTH, que aumentam a secreção de cortisol e androgênios adrenais e provocam hipertrofia da zona fasciculada e zona reticular, exercem um efeito pequeno, ou nulo, sobre a zona glomerulosa.

Os Hormônios Adrenocorticais São Esteróides Derivados do Colesterol. Todos os hormônios esteróides humanos, incluindo os produzidos pelo córtex adrenal, são sintetizados a partir do colesterol. Embora as células do córtex adrenal possam apresentar síntese *de novo* de uma pequena quantidade de colesterol a partir do acetato, aproximadamente 80% do colesterol usado para a síntese de esteróides é fornecido a partir de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no plasma circulante. As LDLs, que possuem uma alta concentração de colesterol, difundem-se do plasma para o líquido intersticial e ligam-se a recepto-

res específicos contidos em estruturas chamadas de *depressões revestidas* nas membranas das células adrenocorticais. As depressões revestidas são então internalizadas por *endocitose*, formando vesículas que finalmente se fundem com lisossomos celulares e liberam o colesterol, que pode ser usado para sintetizar hormônios esteróides adrenais.

O transporte de colesterol para o interior das células adrenais é regulado por mecanismos de *feedback* que podem alterar acentuadamente a quantidade disponível para a síntese de esteróides. Por exemplo, o ACTH, que estimula a síntese de esteróides adrenais, aumenta o número de receptores de LDL nas células adrenocorticais, assim como a atividade das enzimas que liberam o colesterol a partir de LDL.

Uma vez que o colesterol penetra a célula, ele é transportado para as mitocôndrias, onde é clivado pela enzima *colesterol desmolase*, formando *pregnenolona*; esta é a etapa limitante na taxa de formação de esteróides adrenais (Fig. 77-2). Nas três zonas do córtex adrenal, este estágio inicial da síntese de esteróide é estimulado pelos diferentes fatores que controlam a secreção dos principais produtos hormonais, aldosterona e cortisol. Por exemplo, tanto o ACTH, que estimula a secreção de cortisol, quanto a angiotensina II, que estimula a secreção de aldosterona, aumentam a conversão de colesterol para pregnenolona.

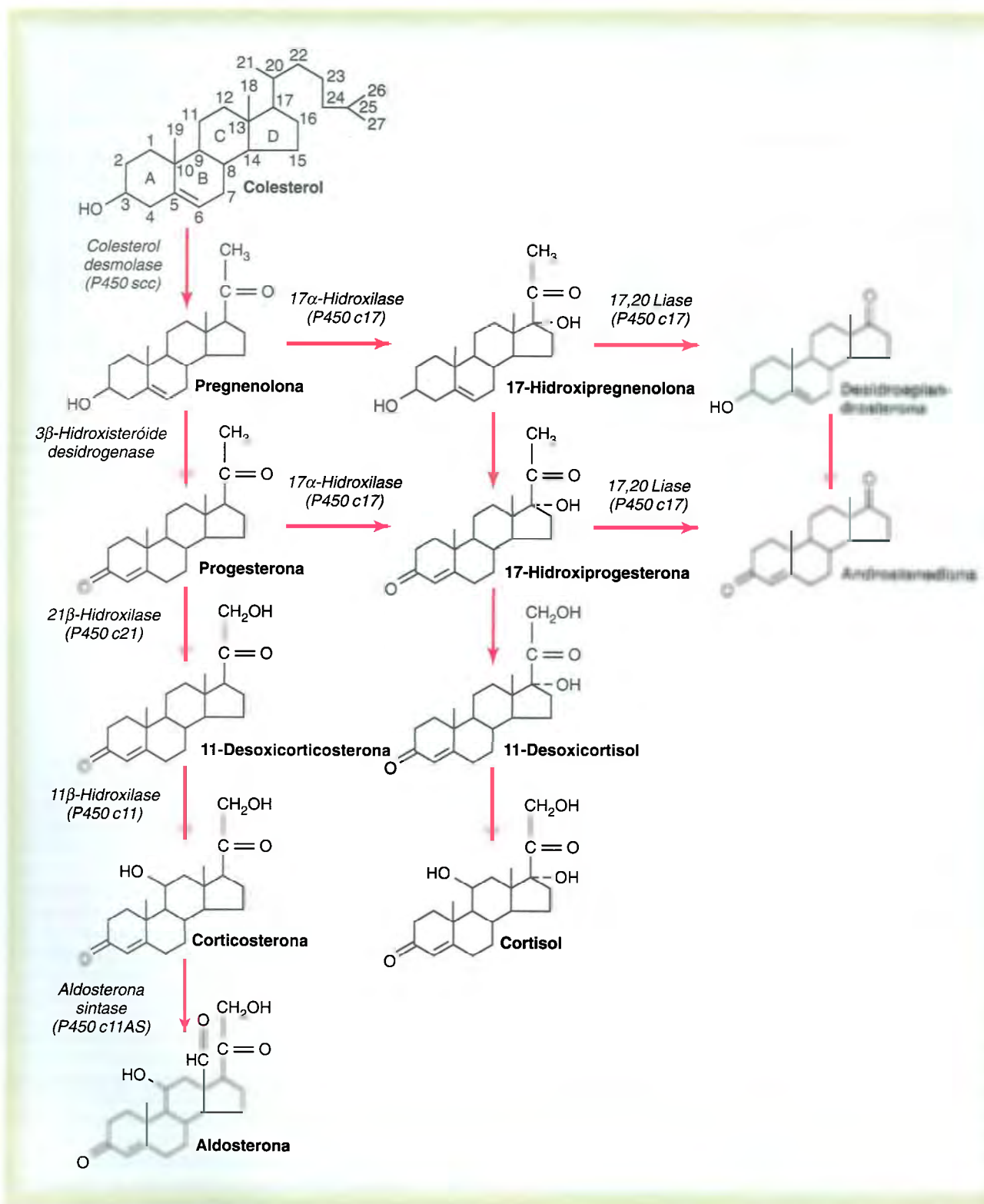
Vias de Síntese de Esteróides Adrenais. A Figura 77-2 ilustra os principais estágios na formação dos importantes produtos esteróides do córtex adrenal: aldosterona, cortisol e os androgênios. Praticamente todos estes estágios ocorrem nas *mitocôndrias* e no *retículo endoplasmático*, duas organelas celulares, e alguns estágios ocorrem em outras organelas. Cada estágio é catalisado por um sistema enzimático específico. Uma alteração em uma única enzima no esquema pode causar a formação de tipos e proporções relativas amplamente diferentes de hormônios. Por exemplo, uma quantidade muito grande de hormônios sexuais masculinizantes ou outros compostos esteróides que normalmente não estão presentes no sangue pode ser produzida após a alteração de apenas uma das enzimas nesta via.

As fórmulas químicas da aldosterona e do cortisol, que são respectivamente o mineralocorticóide e o glicocorticóide mais importantes, são ilustradas na Figura 77-2. O cortisol possui um oxigênio cetônico no carbono de número 3 e é hidrolisado nos carbonos de números 11 e 21. O mineralocorticóide aldosterona possui um átomo de oxigênio ligado no carbono de número 18.

Além de aldosterona e cortisol, outros esteróides com atividade mineralocorticóide ou glicocorticóide, ou ambas, são normalmente secretados em pequena quantidade pelo córtex adrenal. Diversos outros hormônios esteróides potentes habitualmente não formados nas adrenais foram sintetizados e são usados em diferentes formas terapêuticas. Alguns dos mais importantes hormônios corticosteróides, incluindo os sintéticos, são os seguintes, conforme resumidos na Tabela 77-1:

Mineralocorticóides

- Aldosterona (muito potente, responsável por cerca de 90% do total de atividade mineralocorticóide)
- Desoxicorticosterona (1/30 da potência da aldosterona, e secretada em quantidade muito pequena)
- Corticosterona (fraca atividade mineralocorticóide)
- 9 α -fluorocortisol (sintético, ligeiramente mais potente que a aldosterona)

**Figura 77-2**

Vias de síntese de hormônios esteróides pelo córtex adrenal. As enzimas estão em itálico.

Tabela 77-1

Hormônios Esteróides Adrenais em Adultos; Esteróides Sintéticos e Suas Atividades Mineralocorticóide e Glicocorticóide Relativas

Esteróides	Concentração Plasmática Média (livre e ligada, µg/100ml)	Quantidade Média Secretada (mg/24h)	Atividade Glicocorticóide	Atividade Mineralocorticóide
Esteróides Adrenais				
Cortisol	12	15	1	1
Corticosterona	0,4	3	0,3	15,0
Aldosterona	0,006	0,15	0,3	3.000
Desoxicorticosterona	0,006	0,2	0,2	100
Desidroepiandrosterona	175	20	—	—
Esteróides Sintéticos				
Cortisona	—	—	1,0	1,0
Prednisolona	—	—	4	0,8
Metilprednisolona	—	—	5	—
Dexametasona	—	—	30	—
9α-fluorocortisol	—	—	10	125

As atividades glicocorticóide e mineralocorticóide dos esteróides são relativas ao cortisol, cuja atividade é de 1,0.

- Cortisol (atividade mineralocorticóide muito fraca, mas secretado em grande quantidade)
- Cortisona (sintética, fraca atividade mineralocorticóide)

Glicocorticóides

- Cortisol (muito potente, responsável por cerca de 95% do total de atividade glicocorticóide)
- Corticosterona (responsável por cerca de 4% do total de atividade glicocorticóide, mas é muito menos potente que o cortisol)
- Cortisona (sintética, quase tão potente quanto o cortisol)
- Prednisolona (sintética, quatro vezes mais potente que o cortisol)
- Metilprednisolona (sintética, cinco vezes mais potente que o cortisol)
- Dexametasona (sintética, 30 vezes mais potente que o cortisol)

É evidente, a partir desta lista, que alguns destes hormônios apresentam tanto atividade glicocorticóide quanto mineralocorticóide. É especialmente significativo que o cortisol apresente uma pequena atividade mineralocorticóide, porque algumas síndromes de excesso de secreção de cortisol podem provocar efeitos mineralocorticóides significativos, juntamente com efeitos glicocorticóides muito mais potentes.

A intensa atividade glicocorticóide do hormônio sintético dexametasona, que praticamente não possui atividade mineralocorticóide, o torna uma droga especialmente importante para o estímulo específico da atividade glicocorticóide.

Os Hormônios Adrenocorticais Ligam-se a Proteínas Plasmáticas. Aproximadamente 90% a 95% do cortisol plasmático liga-se a proteínas plasmáticas, especialmente a uma globulina chamada de *globulina ligadora de cortisol* ou *transcortina* e, em menor quantidade, a albumina. Este alto grau de ligação a proteínas plasmáticas reduz a velocidade de eliminação de cortisol do plasma; portanto, o cortisol apresenta uma meia-vida relativamente longa, de 60 a 90 minutos. Somente cerca de 60% da aldosterona circulante se combina às proteínas plasmáticas, de modo que apenas cerca de 40% estão em forma livre; por isso, a

aldosterona tem uma meia-vida relativamente curta, de aproximadamente 20 minutos. Tanto na forma combinada quanto na livre, os hormônios são transportados através dos fluidos do compartimento extracelular.

A ligação dos esteróides adrenais às proteínas plasmáticas pode servir como um reservatório para diminuir as rápidas flutuações nas concentrações de hormônios livres, como ocorreria, por exemplo, com o cortisol durante breves períodos de estresse e secreção episódica de ACTH. A função de reservatório também pode ajudar a garantir uma distribuição relativamente uniforme dos hormônios adrenais aos tecidos.

Os Hormônios Adrenocorticais São Metabolizados no Fígado.

Os esteróides adrenais são degradados principalmente pelo fígado e conjugados formando especialmente *ácido glicurônico* e, em menor quantidade, sulfatos. Estas substâncias são inativas, sem apresentar atividades mineralocorticóides ou glicocorticóides. Cerca de 25% desses conjugados são excretados na bile e, então, nas fezes. Os conjugados restantes formados pelo fígado penetram a circulação mas não são ligados a proteínas plasmáticas, sendo altamente solúveis no plasma e, portanto, rapidamente filtrados pelos rins e excretados na urina. Doenças hepáticas reduzem acentuadamente a taxa de inativação de hormônios adrenocorticais, e doenças renais reduzem a excreção dos conjugados inativos.

A concentração normal de aldosterona no sangue é de aproximadamente seis nanogramas (seis bilionésimos de grama) por 100 ml, e a taxa secretória média é de aproximadamente 150 µg/dia (0,15 mg/dia).

A concentração média de cortisol no sangue é de 12 µg/100ml, e a taxa secretória média é de 15 a 20 mg/dia.

Funções dos Mineralocorticóides — Aldosterona

A Deficiência de Mineralocorticóides Provoca Intensa Depleção Renal de Cloreto de Sódio e Hipercalemia. A perda total da secreção adrenocortical provoca a morte em 3 dias a 2 semanas, a menos que o indivíduo receba uma reposição considerável de sal ou injeção de mineralocorticóides.

Sem os mineralocorticóides, a concentração de íons potássio no líquido extracelular eleva-se acentuadamente, sódio e cloreto são rapidamente eliminados do organismo e os volumes totais de líquido extracelular e sangue tornam-se amplamente reduzidos. O indivíduo rapidamente sofre uma redução do débito cardíaco, que progride para um estado semelhante a choque, seguido pelo óbito. Toda esta seqüência pode ser prevenida pela administração de aldosterona ou algum outro mineralocorticóide. Portanto, diz-se que os mineralocorticóides são a parte aguda “salvadora de vida” dos hormônios adrenocorticais. Os glicocorticóides são igualmente necessários, entretanto permitem que a pessoa resista aos efeitos destrutivos de “estresses” físicos e mentais intermitentes durante a vida, conforme discutido mais adiante neste capítulo.

A Aldosterona é o Principal Mineralocorticóide Secretado pelas Adrenais. A aldosterona exerce cerca de 90% da atividade mineralocorticóide das secreções adrenocorticais, mas o cortisol, o principal glicocorticóide secretado pelo córtex adrenal, também contribui significativamente com atividade mineralocorticóide. A atividade mineralocorticóide da aldosterona é cerca de 3.000 vezes maior que a do cortisol, mas a concentração plasmática deste é cerca de 2.000 vezes maior que a de aldosterona.

Efeitos Renais e Circulatórios da Aldosterona

A Aldosterona Aumenta a Reabsorção Tubular Renal de Sódio e a Secreção de Potássio. Conforme descrito no Capítulo 27, a aldosterona aumenta a absorção de sódio e, simultaneamente, a secreção de potássio pelas células epiteliais tubulares renais — especialmente nas *células principais dos túbulos renais* e, em menor quantidade, nos túbulos distais e ductos coletores. Portanto, a aldosterona faz com que o sódio seja conservado no líquido extracelular enquanto o potássio é excretado na urina.

Uma alta concentração de aldosterona no plasma pode reduzir transitoriamente a perda de sódio na urina para níveis muito baixos, como alguns poucos miliequivalentes por dia. Ao mesmo tempo, a perda urinária de potássio aumenta muitas vezes. Portanto, o efeito final do excesso de aldosterona no plasma é o aumento da quantidade total de sódio e a redução da quantidade de potássio no líquido extracelular.

Ao contrário, a ausência total de secreção de aldosterona provoca a perda transitória de 10 a 20 gramas de sódio na urina por dia, uma quantidade semelhante a um décimo a um quinto de todo o sódio no organismo. Ao mesmo tempo, o potássio é rigorosamente conservado no líquido extracelular.

O Excesso de Aldosterona Aumenta o Volume do Líquido Extracelular e a Pressão Arterial, mas Apresenta apenas um Pequeno Efeito sobre a Concentração Plasmática de Sódio. Embora a aldosterona provoque um potente efeito na redução da taxa de excreção renal do íon sódio, a concentração deste elemento no líquido extracelular frequentemente só se eleva alguns miliequivalentes. Isto ocorre porque quando o sódio é reabsorvido pelos túbulos, ocorre a absorção osmótica simultânea de uma quantidade quase equivalente de água. Além disso, pequenos

aumentos na concentração de sódio no líquido extracelular estimulam a sede e o aumento de ingestão hídrica, se houver disponibilidade de água. Portanto, o volume do líquido extracelular aumenta tanto quanto a quantidade de sódio retido, sem uma grande alteração na concentração deste íon.

Embora a aldosterona seja um dos mais potentes hormônios retentores de sódio, a liberação excessiva deste hormônio provoca apenas uma retenção transitória de sódio. Um aumento do volume do líquido extracelular mediado por aldosterona que dure mais que 1 a 2 dias leva também a um aumento na pressão arterial, conforme explicado no Capítulo 19. A elevação da pressão arterial, então, aumenta a excreção renal de sal e água, o que é chamado de *natriurese pressórica* e *diurese pressórica*, respectivamente. Assim, após o aumento do volume de líquido extracelular para 5% a 15% acima do normal, a pressão arterial também aumenta em 15 a 25 mmHg, o que normaliza o débito renal de sal e água apesar do excesso de aldosterona (Fig. 77-3).

Esta normalização da excreção de sal e água pelos rins como resultado da natriurese e diurese pressóricas é cha-

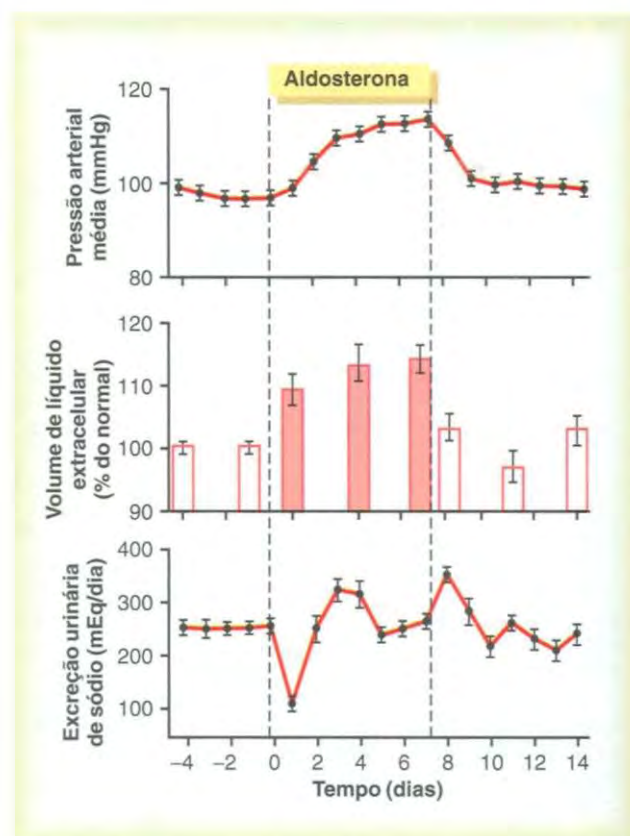


Figura 77-3

Efeito da infusão de aldosterona sobre a pressão arterial, volume de líquido extracelular e excreção de sódio em cães. Embora a aldosterona tenha sido infundida em uma taxa que elevou as concentrações plasmáticas para cerca de 20 vezes o normal, note o “escape” da retenção de sódio no segundo dia de infusão à medida que a pressão arterial aumentou e a excreção urinária de sódio retornou ao normal. (Desenhada a partir de dados extraídos de Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen N: Role of hemodynamics and arterial pressure in aldosterone “escape”. *Hypertension* 6 (suppl 1):1-183-1-192, 1984.)

mada de *escape de aldosterona*. Desse momento em diante, a taxa de incorporação de sal e água pelo organismo é nula, e mantém-se um equilíbrio entre a ingestão e a eliminação de sal e água pelos rins apesar do excesso contínuo de aldosterona. Ao mesmo tempo, entretanto, o indivíduo desenvolve hipertensão, que se mantém enquanto ele se mantiver exposto aos altos níveis de aldosterona.

Ao contrário, quando a secreção de aldosterona é completamente interrompida, perde-se uma grande quantidade de sal na urina, o que não apenas diminui a quantidade de cloreto de sódio no líquido extracelular como também reduz o volume do líquido extracelular. O resultado é a desidratação extracelular grave e o baixo volume sanguíneo, levando a *choque circulatório*. Sem tratamento, a morte geralmente ocorre poucos dias após a interrupção abrupta da secreção de aldosterona pelas adrenais.

O Excesso de Aldosterona Provoca Hipocalemia e Fraqueza Muscular; a Deficiência de Aldosterona Provoca Hipercalemia e Toxicidade Cardíaca. O excesso de aldosterona não causa apenas perda de íons potássio do líquido extracelular pela urina, mas também estimula o transporte de potássio do líquido extracelular para o interior da maioria das células do organismo. Portanto, a secreção excessiva de aldosterona, como ocorre em alguns tipos de tumores adrenais, pode causar uma intensa redução da concentração plasmática de potássio, que às vezes se altera do valor normal de 4,5 mEq/L para apenas 2 mEq/L. Esta condição é chamada de *hipocalemia*. Quando a concentração do íon potássio cai abaixo da metade do normal, freqüentemente ocorre fraqueza muscular grave, que é causada pela alteração da excitabilidade elétrica das membranas das fibras nervosas e musculares (Cap. 5), impedindo a transmissão de potenciais de ação normais.

Ao contrário, quando há uma deficiência de aldosterona, a concentração do íon potássio no líquido extracelular pode se elevar muito acima do normal. Quando esta elevação é de 60% a 100%, evidencia-se uma grave toxicidade cardíaca, incluindo diminuição da força de contração e desenvolvimento de arritmias; concentrações progressivamente maiores de potássio levam inevitavelmente à insuficiência cardíaca.

O Excesso de Aldosterona Aumenta a Secreção Tubular do Íon Hidrogênio e Provoca Alcalose Leve. A aldosterona não apenas provoca a secreção de potássio para os túbulos em troca da reabsorção de sódio pelas células principais dos túbulos renais, como também provoca a secreção de íons hidrogênio em troca de sódio nas *células intercaladas* dos túbulos corticais, o que reduz a concentração de íon hidrogênio no líquido extracelular, causando um grau leve de alcalose.

A Aldosterona Estimula o Transporte de Sódio e Potássio nas Glândulas Sudoríparas e Salivares e nas Células Epiteliais Intestinais

A aldosterona apresenta praticamente os mesmos efeitos sobre as glândulas sudoríparas e salivares que sobre os

túbulos renais. Ambas estas glândulas formam uma secreção primária que contém uma grande quantidade de cloreto de sódio; entretanto, boa parte deste sal, ao passar pelos ductos excretórios, é reabsorvida, enquanto os íons potássio e o bicarbonato são secretados. A aldosterona aumenta amplamente a reabsorção de cloreto de sódio e a secreção de potássio pelos ductos. O efeito sobre as glândulas sudoríparas é importante para conservar o sal corporal em ambientes quentes, e o efeito sobre as glândulas salivares é necessário para conservar o sal quando se perde uma grande quantidade de saliva.

A aldosterona também estimula intensamente a absorção intestinal de sódio, especialmente no cólon, o que previne a perda de sódio nas fezes. Ao contrário, na ausência de aldosterona, a absorção de sódio pode ser insuficiente, levando à incapacidade de absorver cloreto e outros ânions, além de água. O cloreto de sódio e a água não absorvidos geram então diarreia, resultando em uma perda ainda maior de sal pelo organismo.

Mecanismo Celular de Ação da Aldosterona

Embora os efeitos gerais dos mineralocorticóides no organismo sejam conhecidos há muito tempo, a ação básica da aldosterona sobre as células tubulares, aumentando o transporte de sódio, ainda não é completamente compreendida. Contudo, a sequência celular de eventos que levam ao aumento da reabsorção de sódio parece ser a seguinte.

Primeiro, devido à lipossolubilidade nas membranas celulares, a aldosterona difunde-se facilmente para o interior das células epiteliais tubulares.

Segundo, no citoplasma destas células, a aldosterona combina-se a um *receptor protéico* citoplasmático altamente específico, que consiste em uma proteína com uma configuração terciária que só se combina com a aldosterona ou com outros compostos muito semelhantes.

Terceiro, o complexo aldosterona-receptor, ou um produto deste complexo, difunde-se para o núcleo, onde pode sofrer maiores alterações, induzindo, finalmente, uma ou mais porções do DNA a formar um ou mais tipos de RNA mensageiro relacionados com o processo de transporte de sódio e potássio.

Quarto, o RNA mensageiro difunde-se de volta ao citoplasma, onde, agindo em conjunto com os ribossomos, provoca a formação de proteínas. As proteínas formadas são uma mistura de (1) uma ou mais enzimas e (2) proteínas de transporte de membrana que, agindo em conjunto, são necessárias para o transporte de sódio, potássio e hidrogênio através da membrana celular. Uma das enzimas especialmente produzidas é a *adenosina trifosfatase sódio-potássio*, que serve como a parte principal da bomba de troca de sódio e potássio nas *membranas basolaterais* das células tubulares renais. Outras proteínas, talvez igualmente importantes, são as proteínas dos canais epiteliais de sódio inseridos na *membrana luminal* das mesmas células tubulares, que permitem a rápida difusão de íons sódio a partir do lúmen tubular para o interior da célula; então, o íon sódio é bombeado para fora da célula pelas bombas de sódio-potássio localizadas em suas membranas basolaterais.

Assim, a aldosterona não apresenta um efeito imediato sobre o transporte de sódio; ao contrário, este efeito só ocorre após a sequência de eventos que leva à formação das substâncias intracelulares específicas necessárias para o transporte. São necessários cerca de 30 minutos para a produção de novo RNA nas células, e cerca de 45 minutos para que a taxa de transporte de sódio comece a aumentar; o efeito atinge um máximo somente após várias horas.

Possíveis Ações Não-genômicas da Aldosterona e Outros Hormônios Esteróides

Estudos recentes sugerem que muitos esteróides, incluindo a aldosterona, não provocam apenas os efeitos *genômicos* de desenvolvimento lento, que têm uma latência de 60 a 90 minutos e necessitam da transcrição e síntese de novas proteínas, mas também efeitos *não-genômicos* rápidos que ocorrem em alguns segundos ou minutos.

Acredita-se que estas ações não-genômicas sejam mediadas pela ligação de esteróides a receptores de membrana celulares que estão conjugados a sistemas de segundo mensageiro, semelhantes àqueles usados para a transdução de sinal de hormônios peptídicos. Por exemplo, foi demonstrado que a aldosterona aumenta a formação de AMPc em células musculares lisas vasculares e em células epiteliais dos túbulos renais em menos de 2 minutos, um período de tempo evidentemente muito curto para a transcrição gênica e síntese de novas proteínas. Em outros tipos celulares, foi demonstrado que a aldosterona estimula rapidamente o sistema de segundo mensageiro do fosfatidilinositol. Contudo, a estrutura precisa dos receptores responsáveis pelos efeitos rápidos da aldosterona não foi determinada, e o significado fisiológico destas ações não-genômicas ainda não foi bem compreendido.

Regulação de Secreção de Aldosterona

A regulação da secreção de aldosterona está tão profundamente interligada à regulação das concentrações de eletrólitos no líquido extracelular, volume do líquido extracelular, volume sanguíneo, pressão arterial e muitos aspectos especiais da função renal que é difícil discuti-la independentemente de todos estes fatores. Este assunto é apresentado em detalhes nos Capítulos 28 e 29, que indicamos ao leitor. Entretanto, é importante listar alguns dos aspectos mais importantes do controle da secreção de aldosterona.

A regulação da secreção de aldosterona pelas células da zona glomerulosa é quase inteiramente independente da regulação do cortisol e androgênios pelas zonas fasciculada e reticular.

São conhecidos quatro fatores que desempenham papéis essenciais na regulação da aldosterona. Em sua provável ordem de importância, estes fatores são:

1. A elevação da concentração de íons potássio no líquido extracelular *aumenta* amplamente a secreção de aldosterona.

2. A maior atividade do sistema renina-angiotensina (níveis aumentados de angiotensina II) também *aumenta* acentuadamente a secreção de aldosterona.
3. A elevação da concentração de íons sódio no líquido extracelular *reduz muito ligeiramente* a secreção de aldosterona.
4. O ACTH formado pela hipófise anterior é necessário para a secreção de aldosterona, mas tem um pequeno efeito sobre o controle da taxa de secreção.

Destes fatores, a *concentração de íons potássio* e o *sistema renina-angiotensina* são evidentemente os mais importantes na regulação da secreção de aldosterona. Uma pequena elevação porcentual na concentração de íons potássio pode provocar um aumento de muitas vezes nesta secreção. Da mesma forma, a ativação do sistema renina-angiotensina, geralmente em resposta a um menor fluxo sanguíneo renal ou à perda de sódio, pode aumentá-la muitas vezes. Por sua vez, a aldosterona age sobre os rins (1) contribuindo para a excreção do excesso de íons potássio e (2) aumentando o volume sanguíneo e a pressão arterial, normalizando assim o nível de atividade do sistema renina-angiotensina. Esses mecanismos de controle por *feedback* são essenciais para a manutenção da vida; indicamos novamente os Capítulos 27 e 29 para que o leitor compreenda plenamente suas funções.

A Figura 77-4 ilustra os efeitos sobre a concentração plasmática de aldosterona causados pelo bloqueio da formação de angiotensina II com um inibidor da enzima conversora de angiotensina após várias semanas de uma dieta com pouco sódio, que aumenta em muitas vezes a concentração plasmática de aldosterona. Note que o bloqueio da formação de angiotensina II reduz acentuadamente a concentração plasmática de aldosterona sem alterar significativamente a concentração de cortisol; isto indica o importante papel da angiotensina II no estímulo da secreção de aldosterona quando a ingestão de sódio e o volume do líquido extracelular são reduzidos.

Por outro lado, os efeitos da própria concentração de íons sódio e do ACTH no controle da secreção de aldosterona são geralmente secundários. Contudo, uma redução de 10% a 20% na concentração de íons sódio no líquido extracelular, a qual ocorre em raras ocasiões, pode talvez duplicar a secreção de aldosterona. No caso do ACTH, até mesmo uma pequena quantidade deste hormônio secretado pela hipófise anterior é geralmente suficiente para permitir que as adrenais secretem qualquer quantidade necessária de aldosterona, mas a ausência total de ACTH pode reduzir significativamente esta secreção.

Funções dos Glicocorticóides

Embora os mineralocorticóides possam salvar a vida de um animal adrenalectomizado agudamente, a fisiologia do animal ainda estará muito longe do normal. Seus sistemas metabólicos de utilização de proteínas, carboidratos e lipídios permanecem consideravelmente alterados. Além disso, o animal não resiste a diferentes tipos de estresse físico ou até mesmo mental, e doenças leves, como infecções do trato respiratório, poderão levar à morte. Portanto, os glicocorticóides possuem funções tão

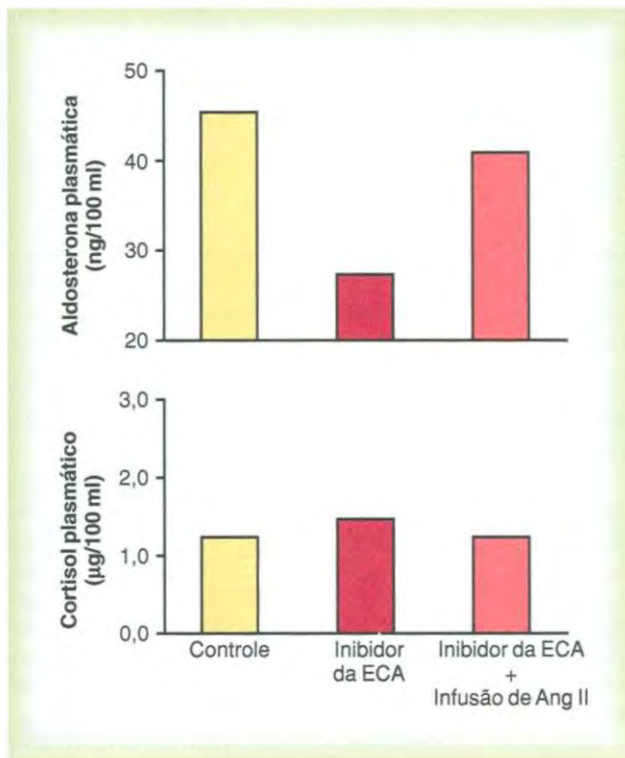


Figura 77-4

Efeitos do tratamento de cães depletados de sódio com um inibidor da enzima conversora de angiotensina II (ECA) durante 7 dias para bloquear a formação de angiotensina II (Ang II) e da infusão de Ang II exógena para restaurar seus níveis plasmáticos após a inibição da ECA. Note que o bloqueio da formação de Ang II reduziu a concentração plasmática de aldosterona mas teve um pequeno efeito sobre o cortisol, demonstrando o importante papel da Ang II no estímulo à secreção de aldosterona durante a depleção de sódio. (Desenhada a partir de dados extraídos de Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, Coleman TG: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. *Am J Physiol* 237:F424, 1979.)

importantes para a manutenção prolongada da vida do animal quanto aquelas dos mineralocorticóides. Estas funções serão explicadas nas seções seguintes.

Pelo menos 95% da atividade glicocorticóide das secreções adrenocorticais resultam da secreção de *cortisol*, também chamado de *hidrocortisona*. Além disso, uma pequena, embora significativa, atividade glicocorticóide é gerada pela *corticosterona*.

Efeitos do Cortisol sobre o Metabolismo de Carboidratos

Estímulo da Gliconeogênese. O efeito metabólico mais amplamente conhecido do cortisol e de outros glicocorticóides é sua capacidade de estimular a gliconeogênese (a formação de carboidratos a partir de proteínas e de algumas outras substâncias) pelo fígado, cuja atividade frequentemente aumenta seis a 10 vezes.

Isto resulta principalmente de dois efeitos do cortisol:

1. O cortisol aumenta as enzimas necessárias para a conversão de aminoácidos em glicose pelas células hepáticas. Isto resulta do efeito dos glicocorticóides sobre a ativação da transcrição de DNA nos núcleos das células hepáticas, uma ação semelhante à da aldosterona sobre as células tubulares renais, com a formação de RNAs mensageiros que, por sua vez, geram o conjunto de enzimas necessárias para a gliconeogênese.
2. O cortisol provoca a mobilização de aminoácidos a partir dos tecidos extra-hepáticos, principalmente dos músculos. Como resultado, mais aminoácidos são disponibilizados no plasma para entrar no processo de gliconeogênese pelo fígado e, portanto, promovem a formação de glicose.

Um dos efeitos da maior gliconeogênese é um acentuado aumento nas reservas de glicogênio pelas células hepáticas. Este efeito do cortisol permite que outros hormônios glicolíticos, tais como epinefrina e glucagon, mobilizem glicose em momentos de necessidade, como entre as refeições.

Redução da Utilização Celular de Glicose. O cortisol também provoca uma redução moderada na taxa de utilização de glicose pela maior parte das células do organismo. Embora a causa desta redução não seja conhecida, a maioria dos fisiologistas acredita que o cortisol retarde diretamente a velocidade de utilização de glicose em algum ponto entre sua entrada nas células e sua degradação final. Um mecanismo sugerido baseia-se na observação de que os glicocorticóides reduzem a oxidação de nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NADH) para a formação de NAD^+ . Como é necessária a oxidação de NADH para permitir a glicólise, este efeito poderia ser responsável pela menor utilização de glicose pelas células.

Elevação da Concentração Sangüínea de Glicose e “Diabetes Adrenal”. Tanto o aumento da taxa de gliconeogênese quanto a redução moderada na velocidade de utilização da glicose pelas células provocam a elevação da concentração sangüínea de glicose. Esta elevação, por sua vez, estimula a secreção de insulina. Os maiores níveis plasmáticos de insulina, entretanto, não são tão efetivos na manutenção da glicose plasmática quanto em condições normais. Por motivos não inteiramente compreendidos, os altos níveis de glicocorticóides reduzem a sensibilidade de muitos tecidos, especialmente do músculo esquelético e tecido adiposo, aos efeitos estimulantes da insulina sobre a captação e utilização da glicose. Uma possível explicação consiste em que altos níveis de ácidos graxos, causados pelo efeito de glicocorticóides sobre a mobilização de lipídios a partir dos depósitos de gordura, poderiam prejudicar as ações da insulina nos tecidos. Desta maneira, um excesso de secreção de glicocorticóides pode produzir distúrbios no metabolismo de carboidratos muito semelhantes àqueles encontrados em pacientes com níveis excessivos de hormônio do crescimento.

O aumento na concentração sangüínea de glicose é, em alguns casos, tão grande (50%, ou mais, acima do normal) que a condição é chamada de *diabetes adrenal*. A administração de insulina reduz apenas moderadamente a concentração sangüínea de glicose no diabetes adrenal — muito menos que no diabetes pancreático — porque os tecidos estão resistentes aos efeitos da insulina.

Efeitos do Cortisol sobre o Metabolismo de Proteínas

Redução das Proteínas Celulares. Um dos principais efeitos do cortisol sobre os sistemas metabólicos do organismo é a redução dos depósitos de proteínas em praticamente todas as células corporais, exceto no fígado. Isto é causado tanto pela redução da síntese de proteínas quanto pelo maior catabolismo das proteínas já presentes nas células. Ambos os efeitos podem resultar da redução do transporte de aminoácidos para os tecidos extra-hepáticos, como discutido anteriormente; esta não é a principal causa, entretanto, porque o cortisol também reduz a formação de RNA e a subsequente síntese proteica em muitos tecidos extra-hepáticos, especialmente nos músculos e tecidos linfóides.

Na presença de um grande excesso de cortisol, os músculos podem tornar-se tão fracos que o indivíduo não consegue se levantar da posição agachada. Além disso, as funções imunológicas dos tecidos linfóides podem ser reduzidas para apenas uma fração do normal.

O Cortisol Aumenta as Concentrações Plasmáticas e Hepáticas de Proteínas. Ao mesmo tempo em que as proteínas são reduzidas em todas as demais partes do corpo, as proteínas hepáticas são aumentadas. Além disso, as proteínas plasmáticas (que são produzidas pelo fígado e então liberadas para a circulação) também se elevam. Estes aumentos são exceções à depleção de proteínas que ocorre em todas as demais partes do corpo. Acredita-se que esta diferença resulte de um possível efeito do cortisol, que estimula o transporte de aminoácidos para o interior das células hepáticas (mas não para a maioria das demais células) e a produção de enzimas hepáticas necessárias para a síntese proteica.

Elevação dos Aminoácidos Sangüíneos, Redução do Transporte de Aminoácidos para as Células Extra-hepáticas e Aumento do Transporte para Células Hepáticas. Estudos em tecidos isolados demonstraram que o cortisol reduz o transporte de aminoácidos para células musculares e talvez para outras células extra-hepáticas.

O menor transporte de aminoácidos para células extra-hepáticas reduz suas concentrações intracelulares e, conseqüentemente, a síntese proteica. Entretanto, o catabolismo proteico continua a liberar aminoácidos a partir das proteínas já existentes, e estas se difundem para fora das células, aumentando a concentração plasmática de aminoácidos. Portanto, o cortisol mobiliza aminoácidos a partir de tecidos não-hepáticos e, desta forma, reduz as reservas teciduais de proteínas.

A maior concentração plasmática de aminoácidos e o seu transporte aumentado para as células hepáticas pelo cortisol também poderiam ser responsáveis pela maior utilização de aminoácidos pelo fígado, causando efeitos como (1) maior taxa de desaminação de aminoácidos pelo fígado, (2) aumento da síntese proteica no fígado, (3) maior formação de proteínas plasmáticas pelo fígado e (4) aumento da conversão de aminoácidos em glicose, isto é, da gliconeogênese. Assim, é possível que muitos dos efeitos do cortisol sobre os sistemas metabólicos do organismo resultem principalmente de sua capacidade de mobilizar aminoácidos a partir dos tecidos periféricos ao

mesmo tempo em que aumenta as enzimas necessárias para os efeitos hepáticos.

Efeitos do Cortisol sobre o Metabolismo de Lipídios

Mobilização de Ácidos Graxos. Aproximadamente da mesma maneira com que promove a mobilização de aminoácidos a partir dos músculos, o cortisol mobiliza ácidos graxos a partir do tecido adiposo. Este efeito eleva a concentração de ácidos graxos livres no plasma, o que também aumenta sua utilização para a geração de energia. O cortisol também parece exercer um efeito direto sobre o aumento da oxidação de ácidos graxos nas células.

O mecanismo pelo qual o cortisol promove a mobilização de ácidos graxos não é completamente compreendido. Entretanto, parte do efeito provavelmente resulta do menor transporte de glicose para o interior das células adiposas. Lembre-se de que o α -glicerofosfato, que é um derivado da glicose, é necessário tanto para a deposição quanto para a manutenção de triglicerídeos nestas células e, em sua ausência, as células adiposas começam a liberar ácidos graxos.

A maior mobilização de gorduras pelo cortisol, combinada à maior oxidação de ácidos graxos nas células, contribui para que os sistemas metabólicos celulares deixem de utilizar glicose para a geração de energia e passem a utilizar ácidos graxos em momentos de jejum ou outros estresses. Este mecanismo do cortisol, entretanto, precisa de muitas horas para se tornar plenamente funcional — seu resultado não é tão rápido nem tão potente quanto um efeito semelhante provocado por uma diminuição na insulina, conforme discutido no Capítulo 78. Contudo, o maior uso de ácidos graxos para a geração metabólica de energia é um importante fator para a conservação de longo prazo de glicose e glicogênio corporais.

Obesidade Causada por Excesso de Cortisol. Apesar de o cortisol poder provocar um grau moderado de mobilização de ácidos graxos a partir do tecido adiposo, muitas pessoas com um excesso de secreção de cortisol desenvolvem um tipo peculiar de obesidade, com excessiva deposição de gordura no tórax e na cabeça, gerando sinais clínicos chamados de “giba de búfalo” e “face em lua cheia”. Embora sua causa seja desconhecida, foi sugerido que esta obesidade resulte de um estímulo excessivo à ingestão alimentar, de modo que a gordura seja gerada em alguns tecidos mais rapidamente do que é mobilizada e oxidada.

O Cortisol é Importante na Resistência ao Estresse e à Inflamação

Praticamente qualquer tipo de estresse, seja físico ou neurológico, provoca um aumento imediato e acentuado na secreção de ACTH pela hipófise anterior, seguido, minutos depois, por um grande aumento na secreção adrenocortical de cortisol. Isto é demonstrado dramaticamente pelo experimento ilustrado na Figura 77-5, no qual a for-

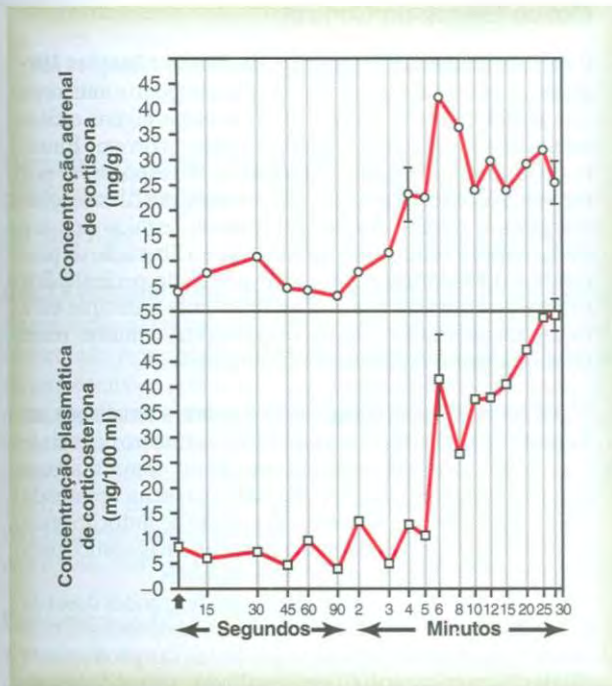


Figura 77-5

Reação rápida do córtex adrenal de um rato ao estresse causado pela fratura da tíbia e da fíbula no tempo zero. (No rato, é secretada corticosterona em vez de cortisol.) (Cortesia dos Drs. Guillemin, Dear e Lipscomb.)

mação e secreção de corticosteróides aumentaram seis vezes em um rato dentro de 4 a 20 minutos após a fratura dos ossos de ambas as pernas.

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

1. Trauma, praticamente de qualquer tipo
2. Infecção
3. Calor ou frio intensos
4. Injeção de norepinefrina e outras drogas simpatomiméticas
5. Cirurgia
6. Injeção de substâncias necrosantes sob a pele
7. Restrição dos movimentos de um animal
8. Praticamente qualquer doença debilitante

Embora saibamos que a secreção de cortisol frequentemente aumenta consideravelmente em situações de estresse, não sabemos por que isto representa um benefício significativo para o animal. Uma possibilidade seria a de que os glicocorticóides causam a rápida mobilização de aminoácidos e gorduras a partir de suas reservas celulares, tornando-os disponíveis tanto para a geração de energia quanto para a síntese de novos compostos, incluindo a glicose, necessários aos diferentes tecidos do organismo. De fato, foi demonstrado, em algumas situações, que tecidos lesados que são momentaneamente depletados de proteínas podem usar os novos aminoácidos disponíveis para formar novas proteínas que são essenciais para a vida celular. Além disso, os aminoácidos são talvez utilizados para sintetizar outras substâncias intracelulares essenciais, tais como purinas, pirimidinas e fosfato de creatina,

que são necessários à manutenção da vida celular e à produção de novas células.

Entretanto, isto é mera suposição. Estas hipóteses são corroboradas apenas pelo fato de que o cortisol geralmente não mobiliza as proteínas funcionais básicas das células, tais como as proteínas musculares contráteis e as proteínas de neurônios, até que praticamente todas as demais proteínas tenham sido liberadas. Este efeito preferencial do cortisol sobre a mobilização de proteínas lábeis poderia disponibilizar aminoácidos para as células que precisam sintetizar substâncias necessárias à vida.

Efeitos Antiinflamatórios dos Altos Níveis de Cortisol

Quando os tecidos são lesados por trauma, infecção bacteriana ou outros fatores, quase sempre se tornam “inflamados”. Em algumas condições, tais como na artrite reumatóide, a inflamação é mais lesiva que o próprio trauma ou a doença. A administração de uma grande quantidade de cortisol geralmente pode bloquear esta inflamação ou até mesmo reverter seus efeitos, uma vez que tenha sido iniciada. Antes de tentar explicar a maneira como o cortisol bloqueia a inflamação, vamos revisar os estágios básicos do processo inflamatório, discutidos em mais detalhes no Capítulo 33.

A inflamação possui cinco estágios principais: (1) a liberação, pelas células de tecidos lesados, de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório — estas consistem em histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas e leucotrienos; (2) um aumento do fluxo sanguíneo na área inflamada causado por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, que é chamado de *eritema*; (3) o extravasamento de uma grande quantidade de plasma quase puro dos capilares para as áreas lesadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar, seguido pela coagulação do líquido tecidual, provocando assim um *edema sem cacifo*; (4) a infiltração da área por leucócitos; e (5) após dias ou semanas, o crescimento de tecido fibroso que freqüentemente contribui para o processo regenerativo.

Quando uma grande quantidade de cortisol é secretada ou injetada em uma pessoa, ocorrem dois *efeitos antiinflamatórios básicos*: (1) o bloqueio dos estágios iniciais do processo inflamatório antes mesmo do início da inflamação ou, (2) se a inflamação já se iniciou, a rápida resolução da inflamação e o aumento da velocidade de regeneração. Estes efeitos serão explicados a seguir.

O Cortisol Impede o Desenvolvimento da Inflamação por Estabilizar os Lisossomos e por Outros Efeitos. O cortisol apresenta os seguintes efeitos na prevenção da inflamação:

1. *O cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos.* Este é um dos mais importantes efeitos antiinflamatórios, porque torna muito mais difícil a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Portanto, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas por células lesadas que provocam inflamação, que são principalmente armazenadas nos lisossomos, é liberada em quantidades muito reduzidas.
2. *O cortisol reduz a permeabilidade dos capilares,* provavelmente como um efeito secundário da redução da

liberação de enzimas proteolíticas. Isto impede a perda de plasma para os tecidos.

3. *O cortisol reduz tanto a migração de leucócitos para a área inflamada quanto a fagocitose das células lesadas.* Estes efeitos resultam provavelmente do fato de o cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos que aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.
4. *O cortisol suprime o sistema imune, reduzindo acentuadamente a reprodução de linfócitos.* Os linfócitos T são especialmente suprimidos. Por sua vez, a menor quantidade de células T e anticorpos na área inflamada reduz as reações teciduais que promoveriam o processo inflamatório.
5. *O cortisol atenua a febre, principalmente por reduzir a liberação de interleucina-1 a partir dos leucócitos,* que é um dos principais estimuladores do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura, por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Assim, o cortisol apresenta um efeito praticamente global na redução de todos os aspectos do processo inflamatório. Não está claro quanto dessa redução resulta do simples efeito do cortisol na estabilização das membranas lisossomais e celulares e quanto resulta da redução da formação de prostaglandinas e leucotrienos a partir de ácido araquidônico nas membranas das células lesadas e de outros efeitos.

O Cortisol Provoca a Resolução da Inflamação. Até mesmo depois do estabelecimento completo da inflamação, a administração de cortisol pode frequentemente reduzi-la dentro de horas ou de alguns dias. O efeito imediato é o bloqueio da maior parte dos fatores que promovem a inflamação. Além disso, ocorre um aumento da taxa de regeneração. Isto provavelmente resulta dos mesmos, essencialmente indefinidos, fatores que permitem que o organismo resista a muitos outros tipos de estresse físico quando uma grande quantidade de cortisol é secretada. Talvez isto resulte da mobilização de aminoácidos e de seu uso para reparar os tecidos lesados; talvez se deva ao estímulo da gliconeogênese, que disponibiliza uma maior quantidade de glicose em sistemas metabólicos essenciais; talvez resulte da maior disponibilidade de ácidos graxos para a produção de energia celular; ou talvez dependa de algum efeito do cortisol sobre a inativação ou remoção de produtos inflamatórios.

Independentemente dos mecanismos precisos pelos quais o efeito antiinflamatório ocorre, o cortisol desempenha um importante papel no combate a certos tipos de doenças, tais como artrite reumatóide, febre reumática e glomerulonefrite aguda. Todas estas doenças se caracterizam por inflamação local intensa, e os efeitos danosos sobre o organismo são causados principalmente pela própria inflamação, e não por outros aspectos da doença.

Quando o cortisol ou outros glicocorticóides são administrados a pacientes com estas doenças, a inflamação quase invariavelmente começa a remitir em 24 horas. Embora o cortisol não corrija a condição patológica básica, a mera prevenção dos efeitos lesivos da resposta inflamatória pode frequentemente salvar a vida do paciente.

Outros Efeitos do Cortisol

O Cortisol Bloqueia a Resposta Inflamatória a Reações Alérgicas. A reação alérgica básica entre antígeno e anticorpo não é afetada pelo cortisol, e até mesmo alguns efeitos secundários da reação alérgica ainda ocorrem. Entretanto, como a resposta inflamatória é responsável por muitos dos efeitos graves, e às vezes letais, das reações alérgicas, a administração de cortisol, seguida por seu efeito sobre a redução da inflamação e a liberação de produtos inflamatórios, pode salvar a vida do paciente. Por exemplo, o cortisol previne efetivamente o choque ou a morte na anafilaxia que, de outra forma, é muitas vezes fatal, conforme explicado no Capítulo 34.

Efeito sobre Células Sangüíneas e sobre a Imunidade em Doenças Infecciosas. O cortisol reduz o número de eosinófilos e linfócitos no sangue; este efeito começa alguns minutos após a injeção de cortisol e se torna acentuado após algumas horas. De fato, um achado de linfocitopenia ou eosinopenia é um importante critério diagnóstico para a superprodução de cortisol pelas adrenais.

Da mesma forma, a administração de grandes doses de cortisol provoca uma atrofia significativa de todos os tecidos linfóides do organismo, o que reduz sua produção de células T e anticorpos. Como resultado, o nível de imunidade contra quase todos os invasores externos do organismo é reduzido. Isto pode ocasionalmente levar a infecções fulminantes e morte por doenças que, de outra forma, não seriam letais, tais como a tuberculose fulminante em uma pessoa cuja doença havia sido controlada anteriormente. Ao contrário, a capacidade do cortisol e de outros glicocorticóides de suprimir a imunidade os torna drogas úteis para a prevenção da rejeição imunológica de corações, rins e outros tecidos transplantados.

O cortisol aumenta a produção de hemácias por mecanismos desconhecidos. Quando as adrenais secretam um excesso de cortisol, frequentemente ocorre policitemia, e, ao contrário, a interrupção de sua secreção frequentemente resulta em anemia.

Mecanismo de Ação Celular do Cortisol

O cortisol, como outros hormônios esteróides, exerce inicialmente seus efeitos por interagir com receptores intracelulares nas células-alvo. Como o cortisol é lipossolúvel, pode se difundir facilmente através da membrana celular. Uma vez no interior da célula, o cortisol se liga a seu receptor protéico no citoplasma, e o complexo hormônio-receptor interage então com seqüências regulatórias específicas do DNA, chamadas de *elementos de resposta a glicocorticóides*, induzindo ou reprimindo a transcrição gênica. Outras proteínas celulares, chamadas de *fatores de transcrição*, também são necessárias para que o complexo hormônio-receptor interaja apropriadamente com os elementos de resposta aos glicocorticóides.

Os glicocorticóides aumentam ou diminuem a transcrição de muitos genes, alterando a síntese de RNAm que gera as proteínas que medeiam seus múltiplos efeitos fisiológicos. Assim, a maior parte dos efeitos metabólicos do cortisol não é imediata, mas precisa de 45 a 60 minutos para que as proteínas sejam sintetizadas e de até muitas horas ou dias para que se desenvolvam plenamente. Evidências recentes sugerem que os glicocorticóides, especialmente em altas concentrações, também podem exercer alguns efeitos rápidos não-genômicos sobre o transporte de íons

através da membrana celular, contribuindo para seus efeitos terapêuticos.

Regulação da Secreção de Cortisol pelo Hormônio Adrenocorticotrópico da Hipófise

O ACTH Estimula a Secreção de Cortisol. Diferentemente da secreção de aldosterona pela zona glomerulosa, que é controlada principalmente pela ação direta do potássio e da angiotensina sobre as células adrenocorticais, praticamente nenhum estímulo apresenta efeitos diretos de controle sobre as células adrenais que secretam o cortisol. Ao contrário, sua secreção é controlada quase inteiramente pelo ACTH secretado pela hipófise anterior. Esse hormônio, também chamado de *corticotropina* ou *adrenocorticotropina*, estimula a produção de androgênios adrenais.

Bioquímica do ACTH. O ACTH foi isolado em forma pura a partir da hipófise anterior. É um grande polipeptídeo, com uma cadeia de 39 aminoácidos. Um polipeptídeo menor, um produto digerido do ACTH que possui uma cadeia de 24 aminoácidos, possui todos os efeitos da molécula completa.

A Secreção de ACTH é Controlada pelo Fator Liberador de Corticotropina do Hipotálamo. Assim como outros hormônios hipofisários são controlados por fatores liberadores do hipotálamo, um importante fator liberador controla a secreção de ACTH. Este é chamado de *fator liberador de corticotropina* (CRF). É secretado no plexo capilar primário do sistema porta hipofisário na eminência mediana do hipotálamo e então transportado para a hipófise anterior, onde induz a secreção de ACTH. O CRF é um peptídeo composto de 41 aminoácidos. Os corpos celulares dos neurônios que secretam CRF se localizam principalmente no núcleo paraventricular do hipotálamo. Este núcleo, por sua vez, recebe muitas conexões nervosas do sistema límbico e do tronco cerebral inferior.

A hipófise anterior pode secretar apenas uma quantidade minúscula de ACTH na ausência de CRF. Ao contrário, a maioria das condições que causam altas taxas secretórias de ACTH inicia a secreção através de sinais que se originam nas regiões prosencefálicas basais, incluindo o hipotálamo, sendo então transmitidos, através do CRF, para a hipófise anterior.

O ACTH Estimula as Células Adrenocorticais a Produzir Esteróides por Aumentar o Monofosfato Cíclico de Adenosina (AMPc). O principal efeito do ACTH sobre as células adrenocorticais é a ativação da *adenililciclase* na membrana celular, o que induz a formação de *AMPc* no citoplasma celular, atingindo seu efeito máximo em cerca de 3 minutos. O *AMPc*, por sua vez, ativa as enzimas intracelulares que causam a formação dos hormônios adrenocorticais. Este é outro exemplo do *AMPc* como um sistema sinalizador de *segundo mensageiro*.

O mais importante de todos os estágios estimulados por ACTH no controle da secreção adrenocortical é a ati-

vação da enzima *proteína quinase A*, que causa a *conversão inicial do colesterol a pregnenolona*. Esta é a “etapa limitante” da produção de todos os hormônios adrenocorticais, o que explica por que o ACTH é normalmente necessário para que qualquer hormônio adrenocortical seja formado. O estímulo de longo prazo do córtex adrenal pelo ACTH não apenas aumenta a atividade secretória, mas também provoca hipertrofia e proliferação das células adrenocorticais, especialmente nas zonas fasciculada e reticular, onde o cortisol e os androgênios são secretados.

O Estresse Fisiológico Aumenta a Secreção Adrenocortical e de ACTH

Conforme ressaltado anteriormente neste capítulo, praticamente qualquer tipo de estresse físico ou mental pode levar, em poucos minutos, a uma secreção muito aumentada de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol. Este efeito foi demonstrado pelas rápidas e intensas respostas secretórias adrenocorticais após o trauma ilustradas na Figura 77-5.

Os estímulos dolorosos causados pelo estresse físico ou lesões teciduais são inicialmente transmitidos centralmente através do tronco cerebral e finalmente para a eminência mediana do hipotálamo, conforme ilustrado na Figura 77-6, onde o CRF é secretado para o sistema porta hipofisário. Em alguns minutos, toda a seqüência de controle provoca a liberação de uma grande quantidade de cortisol no sangue.

O estresse mental pode provocar uma elevação igualmente rápida da secreção de ACTH. Acredita-se que isto resulte do aumento de atividade no sistema límbico, especialmente na região da amígdala e do hipocampo, os quais transmitem então sinais para o hipotálamo pósteromedial.

Efeito Inibitório do Cortisol sobre o Hipotálamo e a Hipófise Anterior, Reduzindo a Secreção de ACTH. O cortisol apresenta efeitos de *feedback* negativo direto sobre (1) o hipotálamo, reduzindo a formação de CRF, e (2) a hipófise anterior, reduzindo a formação de ACTH. Ambos contribuem para a regulação da concentração plasmática de cortisol. Isto é, quando a concentração de cortisol se torna muito elevada, os processos de *feedback* automaticamente reduzem o ACTH para um nível normal de controle.

Resumo do Sistema de Controle do Cortisol

A Figura 77-6 ilustra todo o sistema de controle da secreção de cortisol. O aspecto fundamental deste controle é a estimulação do hipotálamo por diferentes tipos de estresse. Estes estímulos ativam todo o sistema, provocando a rápida liberação de cortisol que, por sua vez, inicia uma série de efeitos metabólicos cujo objetivo é aliviar a natureza lesiva do estado de estresse.

Também existe o processo de *feedback* direto do cortisol tanto sobre o hipotálamo quanto sobre a hipófise anterior, reduzindo a concentração de cortisol no plasma nos momentos em que o organismo não está em estado de estresse. Contudo, os estímulos de estresse são preponderantes; eles sempre podem se impor sobre o *feedback* ini-

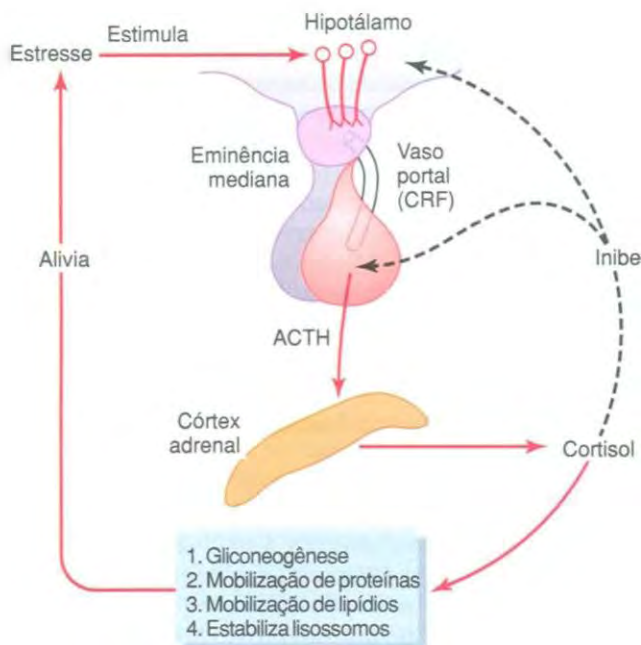


Figura 77-6

Mecanismo de regulação da secreção de glicocorticóides. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRF, fator liberador de corticotropina.

bitório direto do cortisol, provocando exacerbações periódicas de sua secreção em múltiplos momentos ao longo do dia (Fig. 77-7) ou sua secreção prolongada em momentos de estresse crônico.

Ritmo Circadiano de Secreção de Glicocorticóides. As taxas secretórias de CRF, ACTH e cortisol são, para seres humanos, altas no início da manhã, mas baixas no final da noite, conforme demonstrado na Figura 77-7; o nível plasmático de cortisol varia de um máximo de aproximadamente 20 µg/dl uma hora antes do despertar, pela manhã, até um mínimo de cerca de 5 µg/dl ao redor da meia-noite. Este efeito resulta de uma alteração cíclica de 24 horas nos sinais do hipotálamo que provocam a secreção de cortisol. Quando uma pessoa altera seus hábitos de sono, o ciclo se altera correspondentemente. Portanto, as medições dos níveis sanguíneos de cortisol só são significativas quando expressadas em relação ao momento do ciclo em que foram feitas.

Síntese e Secreção de ACTH em Associação ao Hormônio Melanócito-estimulante, Lipotropina e Endorfina

Quando o ACTH é secretado pela hipófise anterior, diversos outros hormônios com estruturas químicas semelhantes são secretados simultaneamente. Isto ocorre porque o gene transcrito para formar a molécula de RNA que provoca a síntese de ACTH causa inicialmente a formação de uma proteína consideravelmente maior, um pré-pró-hormônio chamado de *proopiomelanocortina* (POMC), que é o precursor do ACTH assim como de vários outros peptídeos, incluindo o *hormônio melanócito-estimulante* (MSH), *β-lipotropina*, *β-endorfina* e

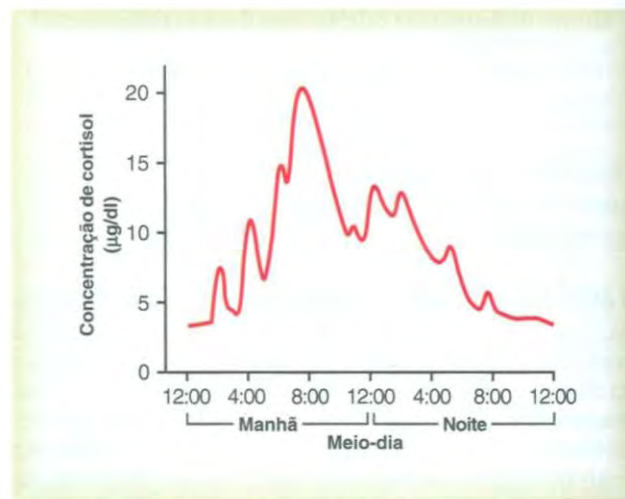


Figura 77-7

Padrão típico de concentração de cortisol durante o dia. Note as oscilações na secreção assim como um surto secretório diário aproximadamente uma hora antes do despertar pela manhã.

alguns outros (Fig. 77-8). Sob condições normais, nenhum desses hormônios é secretado em quantidade suficiente pela hipófise para exercer um efeito significativo sobre o organismo, mas quando a taxa de secreção de ACTH está elevada, como pode ocorrer na doença de Addison, a formação de alguns dos demais hormônios derivados de POMC também pode aumentar.

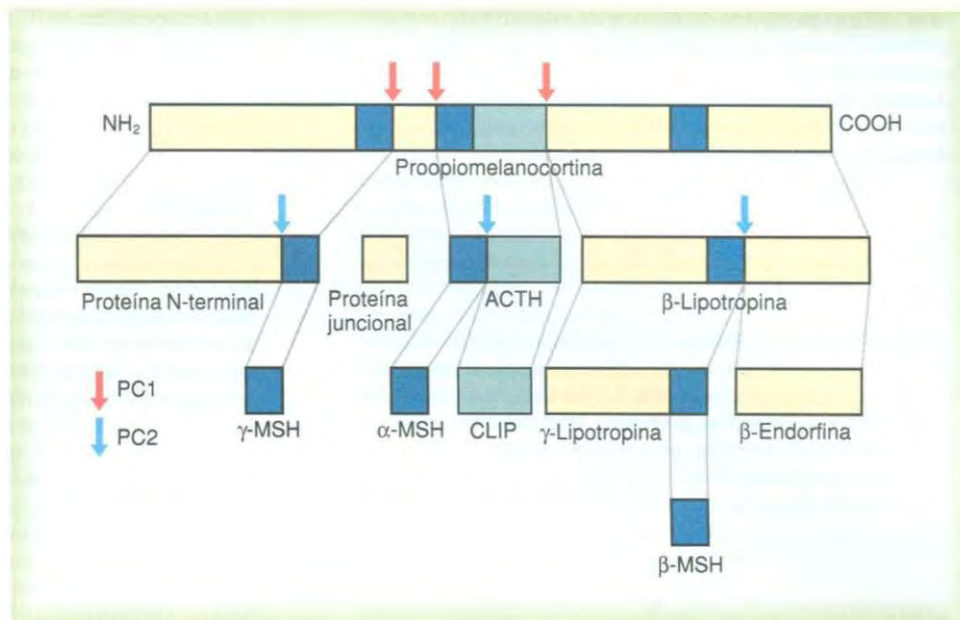
O gene da POMC é ativamente transcrito em muitos tecidos, incluindo as células corticotróficas da hipófise anterior, neurônios POMC no núcleo arqueado do hipotálamo, células da derme e tecido linfóide. Em todos estes tipos celulares, a POMC é processada, formando uma série de peptídeos menores. Os tipos precisos de produtos derivados de POMC em um tecido específico dependem do tipo de enzimas de processamento presentes no tecido. Assim, células corticotróficas hipofisárias expressam o *pró-hormônio convertase 1* (PC1), mas não o PC2, resultando na produção de peptídeo N-terminal, peptídeo de junção, ACTH, *β-endorfina* e *β-lipotropina*. No hipotálamo, a expressão de PC2 leva à produção de *α*-, *β*- e *γ*-MSH, mas não de ACTH. Conforme discutido no Capítulo 71, o *α*-MSH formado por neurônios do hipotálamo desempenha um importante papel na regulação do apetite.

Em *melanócitos* localizados em abundância entre a derme e a epiderme, o MSH estimula a formação do pigmento negro *melanina* e o dispersa pela epiderme. A injeção de MSH em uma pessoa durante 8 a 10 dias pode escurecer consideravelmente a pele. O efeito é muito maior em pessoas que geneticamente possuem peles mais escuras que naquelas com pele clara.

Em alguns animais inferiores, um "lobo" intermediário da hipófise, chamado de *parte intermédia*, é altamente desenvolvido, localizando-se entre os lobos anterior e posterior. Esse lobo secreta uma quantidade especialmente grande de MSH. Além disso, esta secreção é controlada independentemente pelo hipotálamo

Figura 77-8

Processamento da proopiomelanocortina (POMC) pelo pró-hormônio convertase 1 (PC1, setas vermelhas) e PC2 (setas azuis). A expressão tecidual específica dessas duas enzimas resulta em diferentes peptídeos produzidos em diversos tecidos. A hipófise anterior expressa PC1, resultando na formação do peptídeo N-terminal, peptídeo juncional, ACTH e β -lipotropina. A expressão de PC2 no hipotálamo leva à produção de α , β e γ -hormônio estimulador de melanócitos (MSH), mas não de ACTH. CLIP, peptídeo intermediário semelhante à corticotropina.



em resposta à quantidade de luz à qual o animal é exposto ou a outros fatores ambientais. Por exemplo, alguns animais árticos desenvolvem uma pelagem escurecida no verão, mas inteiramente branca no inverno.

O ACTH, por conter uma sequência de MSH, possui cerca de 1/30 do efeito estimulador de melanócitos do MSH. Além disso, como a quantidade de MSH puro secretada no ser humano é extremamente pequena, enquanto a de ACTH é grande, é provável que o ACTH seja normalmente mais importante que o MSH na determinação da quantidade de melanina na pele.

Androgênios Adrenais

Diversos hormônios sexuais masculinos moderadamente ativos, chamados de *androgênios adrenais* (dos quais o mais importante é a *desidroepiandrosterona*), são continuamente secretados pelo córtex adrenal, especialmente durante a vida fetal, conforme discutido em mais detalhes no Capítulo 83. Além disso, progesterona e estrogênios, que são os hormônios sexuais femininos, são secretados em minúsculas quantidades.

Normalmente, os androgênios adrenais possuem um efeito fraco em humanos. É possível que parte do desenvolvimento precoce dos órgãos sexuais masculinos resulte da secreção, na infância, dos androgênios adrenais. Estes também exercem efeitos leves em mulheres, não apenas antes da puberdade, mas também ao longo da vida. Uma boa parte do crescimento dos pêlos púbicos e axilares em mulheres resulta da ação destes hormônios.

Em tecidos extra-adrenais, alguns dos androgênios adrenais são convertidos em testosterona, o hormônio principal sexual masculino, que provavelmente é responsável por uma grande parte de sua atividade androgênica. Os efeitos fisiológicos dos androgênios são discutidos no Capítulo 80, em relação à função sexual masculina.

Anormalidades da Secreção Adrenocortical

Hipoadrenalismo — Doença de Addison

A doença de Addison resulta da incapacidade do córtex adrenal de produzir hormônios adrenocorticais, o que é na maioria das vezes causado por *atrofia primária* do córtex adrenal. Em cerca de 80% dos casos, a atrofia é causada por auto-imunidade contra o córtex. A hipofunção adrenal também é frequentemente causada por destruição tuberculosa das adrenais ou por invasão do córtex por câncer. Os distúrbios na doença de Addison são os seguintes.

Deficiência de Mineralocorticóides. A ausência de secreção de aldosterona reduz amplamente a reabsorção tubular renal de sódio e, conseqüentemente, permite que íons sódio, íons cloreto e água sejam eliminados pela urina em grande quantidade. O resultado final é uma grande redução do volume do líquido extracelular. Além disso, surgem hiponatremia, hipercalcemia e acidose leve devido à incapacidade de secreção de íons potássio e hidrogênio em troca da reabsorção de sódio.

À medida que o líquido extracelular vai sendo depletado, o volume plasmático cai, a concentração de hemácias aumenta acentuadamente, o débito cardíaco diminui e o paciente morre por choque; o óbito geralmente ocorre no paciente não tratado entre 4 dias e 2 semanas após a interrupção da secreção de mineralocorticóides.

Deficiência de Glicocorticóides. A perda da secreção de cortisol torna impossível aos pacientes com doença de Addison a normalização da concentração sanguínea de glicose entre as refeições, pois estes não são capazes de sintetizar uma quantidade significativa de glicose através da gliconeogênese. Além disso, a falta de cortisol reduz a mobilização de proteínas e lipídios a partir dos tecidos, deprimindo assim muitas outras funções metabólicas do organismo. Esta lentidão na mobilização de energia é um

dos principais efeitos deletérios da ausência de cortisol. Mesmo quando há disponibilidade de uma quantidade excessiva de glicose e outros nutrientes, os músculos se tornam fracos, indicando que os glicocorticóides são necessários para manter outras funções metabólicas dos tecidos, além do metabolismo energético.

A ausência de secreção adequada de cortisol torna as pessoas com doença de Addison altamente suscetíveis aos efeitos deletérios dos diferentes tipos de estresse, de modo que até mesmo uma infecção respiratória leve pode levar à morte.

Pigmentação por Melanina. Outra característica da maioria dos pacientes com doença de Addison é a pigmentação por melanina das mucosas e da pele. Esta melanina não se deposita sempre de maneira uniforme, sendo ocasionalmente depositada em manchas, preferencialmente nas áreas de pele fina, como as mucosas dos lábios e os mamilos.

Acredita-se que a causa da deposição de melanina seja a seguinte: quando a secreção de cortisol é reduzida, o *feedback* negativo normal para o hipotálamo e hipófise anterior também é deprimido, permitindo assim uma grande taxa de secreção de ACTH e, simultaneamente, de uma grande quantidade de MSH. Provavelmente, a grande quantidade de ACTH provoca a maior parte do efeito de pigmentação porque pode estimular a formação de melanina pelos melanócitos da mesma maneira que o MSH.

Tratamento de Pacientes com Doença de Addison. Um paciente com destruição adrenal total que não seja tratado morre em poucos dias ou semanas devido a fraqueza e, geralmente, choque circulatório. Entretanto, uma pessoa pode viver durante anos se uma pequena quantidade de mineralocorticóides e glicocorticóides for administrada diariamente.

Crise Addisoniana. Conforme descrito anteriormente neste capítulo, uma grande quantidade de glicocorticóides é ocasionalmente secretada em resposta a diferentes tipos de estresse físico ou mental. Em pessoas com doença de Addison, a secreção de glicocorticóides não aumenta durante o estresse. Assim, na ocorrência de diferentes tipos de trauma, doenças ou outros estresses, como cirurgias, a pessoa pode apresentar a necessidade aguda de uma quantidade elevada de glicocorticóides, devendo receber uma quantidade 10 vezes, ou mais, maior que o normal para prevenir a morte.

Esta necessidade crítica de glicocorticóides adicionais e a debilidade intensa associada em momentos de estresse são chamadas de *crise addisoniana*.

Hiperadrenalismo — Síndrome de Cushing

A hipersecreção pelo córtex adrenal causa uma cascata complexa de efeitos hormonais chamada de *síndrome de Cushing*. A maior parte das anormalidades desta síndrome se deve à quantidade anormal de cortisol, mas a secreção excessiva de androgênios também pode causar importantes efeitos. O hipercortisolismo pode ocorrer por múltiplas causas, incluindo (1) adenomas da hipófise anterior que secretam uma grande quantidade de ACTH, o que causa então hiperplasia adrenal e secreção excessiva de cortisol; (2) função anormal do hipotálamo, que resulta em altos níveis de hormônio liberador de corticotropina (CRH), o qual estimula a secreção de ACTH; (3) “secre-

ção ectópica” de ACTH por um tumor em alguma outra parte do corpo, como um carcinoma abdominal; e (4) adenomas do córtex adrenal. Quando a síndrome de Cushing é secundária à secreção excessiva de ACTH pela hipófise anterior, é chamada de *doença de Cushing*.

A secreção excessiva de ACTH é a causa mais comum da síndrome de Cushing e se caracteriza por altos níveis plasmáticos de ACTH e de cortisol. A superprodução primária de cortisol pelas adrenais é responsável por 20% a 25% dos casos clínicos de síndrome de Cushing, estando geralmente associada a níveis reduzidos de ACTH devido à inibição, por *feedback*, da secreção de ACTH pela hipófise anterior, causada pelo cortisol.

A administração de grandes doses de dexametasona, um glicocorticóide sintético, pode ser usada para distinguir a síndrome de Cushing *dependente de ACTH* da *independente de ACTH*. Em pacientes com superprodução de ACTH devido a um adenoma hipofisário secretor ou a disfunção hipotalâmica-hipofisária, até mesmo grandes doses de dexametasona geralmente não suprimem a secreção de ACTH. Ao contrário, pacientes com superprodução adrenal primária de cortisol (independente de ACTH) geralmente apresentam níveis baixos ou indetectáveis de ACTH. O teste da dexametasona, embora amplamente utilizado, pode ocasionalmente gerar um diagnóstico incorreto, porque alguns tumores hipofisários secretores de ACTH respondem à dexametasona com a supressão da secreção de ACTH. Portanto, este teste é geralmente considerado um primeiro passo no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

A síndrome de Cushing também pode ocorrer quando grandes doses de glicocorticóides são administradas durante longos períodos por motivos terapêuticos. Por exemplo, pacientes com inflamação crônica associada a doenças como artrite reumatóide são freqüentemente tratados com glicocorticóides, e podem desenvolver alguns dos sintomas clínicos da síndrome de Cushing.

Uma característica especial da síndrome de Cushing é a mobilização de gordura da parte inferior do corpo e sua deposição concomitante nas regiões torácica e epigástrica, gerando uma aparência em “giba de búfalo”. A secreção excessiva de esteróides também produz uma aparência edematosa da face, e a potência androgênica de alguns dos hormônios às vezes causa acne e hirsutismo (crescimento excessivo dos pelos faciais). A aparência da face é freqüentemente descrita como uma “lua cheia”, conforme ilustrado na paciente com síndrome de Cushing não tratada no lado esquerdo da Figura 77-8. Cerca de 80% dos pacientes apresentam hipertensão, presumidamente devido aos efeitos mineralocorticóides leves do cortisol.

Efeitos sobre o Metabolismo de Carboidratos e Proteínas. A abundância de cortisol secretado na síndrome de Cushing pode provocar um aumento na concentração sanguínea de glicose, gerando ocasionalmente valores de até 200 mg/dl após as refeições — cerca de duas vezes o normal. Isto resulta principalmente do aumento da gliconeogênese e da redução da utilização de glicose pelos tecidos.

Os efeitos dos glicocorticóides sobre o catabolismo protéico são freqüentemente intensos na síndrome de Cushing, causando uma ampla redução das proteínas teciduais em todas as partes do corpo, com exceção do fígado; as proteínas plasmáticas também não são afetadas. A perda de proteínas musculares, particularmente, causa fraqueza intensa. O bloqueio da síntese de proteínas nos tecidos linfóides leva à supressão do sistema imune, provocando a morte por infecções em muitos destes pacien-

tes. Até mesmo as proteínas das fibras colágeno no tecido subcutâneo são reduzidas, de modo que os tecidos subcutâneos se tornam frágeis, resultando em grandes *estrias arroxeadas* nos locais que são lesados. Além disso, a grande redução na deposição de proteínas nos ossos frequentemente provoca *osteoporose* intensa, com consequente fraqueza óssea.

Tratamento da Síndrome de Cushing. O tratamento da síndrome de Cushing consiste na remoção do tumor adrenal, se esta for sua causa, ou na redução da secreção de ACTH, se possível. Hipófises hipertrofiadas ou até mesmo pequenos tumores hipofisários que secretam um excesso de ACTH podem ocasionalmente ser removidos por cirurgia ou destruídos por radiação. Drogas que bloqueiam a esteroidogênese, tais como *metirapona*, *cetoconazol* e *amino-glutetimida*, ou que inibem a secreção de ACTH, tais como os *antagonistas da serotonina* e *inibidores da GABA-transaminase*, também podem ser usadas quando a cirurgia é impraticável. Se a secreção de ACTH não puder ser facilmente reduzida, o único tratamento satisfatório é geralmente a adrenalectomia bilateral parcial (ou até mesmo total), seguida pela administração de esteróides adrenais para compensar qualquer insuficiência que se desenvolva.

Aldosteronismo Primário (Síndrome de Conn)

Ocasionalmente ocorre um pequeno tumor das células da zona glomerulosa que secreta uma grande quantidade de aldosterona; a condição resultante é chamada de “aldosteronismo primário” ou “síndrome de Conn”. Além disso, em alguns casos, o córtex adrenal hiperplásico secreta aldosterona em vez de cortisol. Os efeitos do excesso de aldosterona foram discutidos em detalhes anteriormente no capítulo. Os efeitos mais importantes incluem hipocalemia, uma ligeira redução no volume do líquido extracelular e do sangue, um aumento muito pequeno na

concentração plasmática de sódio (geralmente não maior que 4 a 6 mEq/L) e, quase sempre, hipertensão. Um efeito especialmente interessante do aldosteronismo primário são períodos ocasionais de paralisia muscular causados por hipocalemia. A paralisia é causada por um efeito depressor da baixa concentração extracelular de potássio sobre a transmissão de potenciais de ação pelas fibras nervosas, conforme explicado no Capítulo 5.

Um dos critérios diagnósticos do aldosteronismo primário é a redução na concentração plasmática de renina. Isto resulta da supressão, por *feedback*, da secreção de renina causada pelo excesso de aldosterona ou de líquido extracelular e da pressão arterial resultantes do aldosteronismo. O tratamento do aldosteronismo primário consiste geralmente na remoção cirúrgica do tumor ou de quase todo o tecido adrenal, quando a causa é a hiperplasia.

Síndrome Adrenogenital

Ocasionalmente, um tumor adrenocortical secreta uma quantidade excessiva de androgênios, causando intensos efeitos masculinizantes em todo o corpo. Se isto ocorrer em uma mulher, ela desenvolverá características viris, incluindo o crescimento da barba, a masculinização da voz, ocasionalmente calvície, se ela possuir o traço genético para esta condição, uma distribuição masculina dos pêlos corporais e púbicos, o crescimento do clitóris, assemelhando-se a um pênis, e a deposição de proteínas na pele e especialmente nos músculos, gerando características masculinas típicas.

No homem pré-puberal, um tumor adrenal virilizante provoca as mesmas características que na mulher, além do rápido desenvolvimento dos órgãos sexuais masculinos, conforme ilustrado na Figura 77-9, que demonstra um menino de 4 anos de idade com síndrome adrenogenital. No homem adulto, as características virilizantes da síndrome adrenogenital são geralmente obscurecidas pela virilização normal causada pela testosterona secretada pelos testículos. É frequentemente difícil diagnosticar a



Figura 77-9

Uma pessoa com síndrome de Cushing antes (esquerda) e depois (direita) da adrenalectomia subtotal. (Cortesia do Dr. Leonard Posey.)

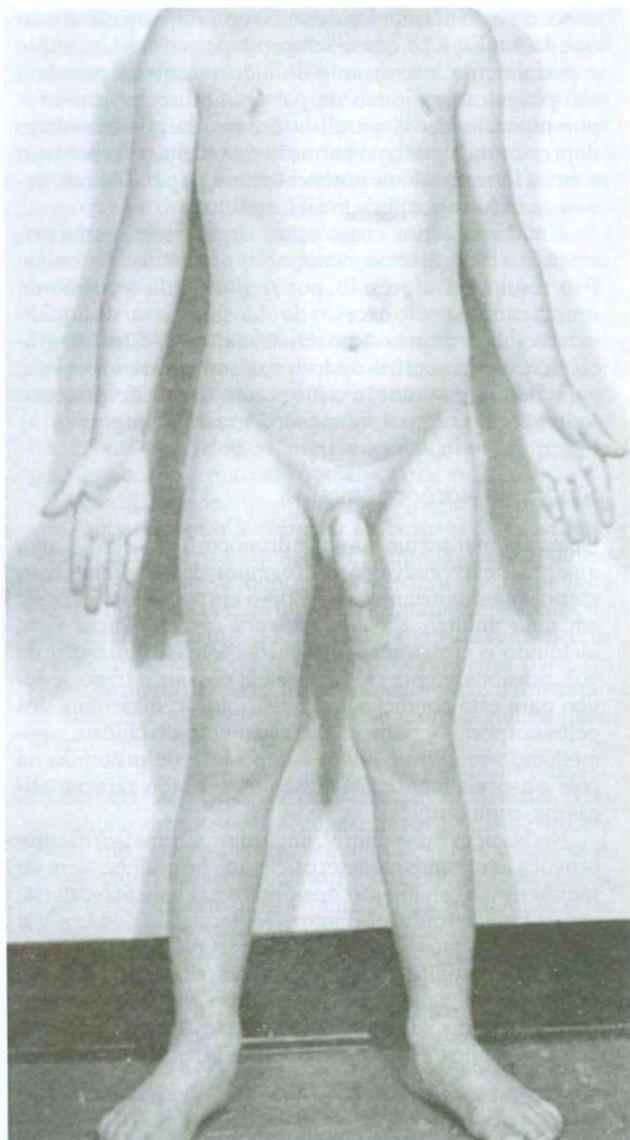


Figura 77-10

Síndrome adrenogenital em um menino de 4 anos de idade. (Cortesia do Dr. Leonard Posey.)

síndrome adrenogenital no homem adulto. Nesta síndrome, a excreção urinária de 17-cetosteróides (que são derivados dos androgênios) pode ser 10 a 15 vezes maior que o normal. Este achado pode ser usado no diagnóstico da doença.

Referências

- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M: Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5593, 2003.
- Besser GM, Thorner MO: *Comprehensive Clinical Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Science Limited, 2002.
- Boldyreff B, Wehling M: Aldosterone: refreshing a slow hormone by swift action. *News Physiol Sci* 19:97, 2004.
- Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N: Cushing's syndrome. *Lancet* 357:783, 2001.
- Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 348:727, 2003.
- De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G: The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 24:488, 2003.
- de Paula RB, da Silva AA, Hall JE: Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 43:41, 2004.
- Farman N, Rafestin-Oblin ME: Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F181, 2001.
- Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." *Hypertension* 6:1183, 1984.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003.
- Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M, Schultz M, Tillmann HC, Rossol-Haseroth K, Wehling M: Nongenomic steroid action: Controversies, questions, and answers. *Physiol Rev* 83:965, 2003.
- New MI: Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 211:75, 2003.
- Oberleithner H: Unorthodox sites and modes of aldosterone action. *News Physiol Sci* 19:51, 2004.
- O'Shaughnessy KM, Karet FE: Salt handling and hypertension. *J Clin Invest* 113:1075, 2004.
- Raff H, Findling JW: A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 138:980, 2003.
- Sheppard KE: Nuclear receptors. II. Intestinal corticosteroid receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282:G742, 2002.
- Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev* 84:489, 2004.
- Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 349:776, 2003.
- Stewart PM: Adrenal replacement therapy: time for an inward look to the medulla? *J Clin Endocrinol Metab* 89:3677, 2004.
- Stocco DM: StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annu Rev Physiol* 63:193, 2001.
- Stockand JD: New ideas about aldosterone signaling in epithelia. *Am J Physiol Renal Physiol* 282:F559, 2002.
- Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol Metab* 14:310, 2003.

Insulina, Glucagon e Diabetes Melito



O pâncreas, além de suas funções digestivas, secreta dois hormônios importantes, *insulina* e *glucagon*, que são cruciais para a regulação normal do metabolismo da glicose, lipídios e proteínas. Apesar de o pâncreas secretar outros hormônios, tais como a *amilina*, *somatostatina*, e o *polipeptídeo pancreático*, suas funções não estão tão bem fundamentadas. A principal finalidade

deste capítulo é discutir os papéis fisiológicos da insulina e do glucagon e a fisiopatologia das doenças, especialmente do *diabetes melito*, causado por secreção ou atividade anormal destes hormônios.

Anatomia e Fisiologia do Pâncreas. O pâncreas é formado por dois tipos principais de tecidos, como mostrado na Figura 78-1: (1) os *ácinos*, que secretam o suco digestivo no duodeno, e (2) as *ilhotas de Langerhans*, que secretam a insulina e o glucagon diretamente no sangue. As secreções digestivas do pâncreas são discutidas no Capítulo 64.

O pâncreas humano possui entre 1 e 2 milhões ilhotas de Langerhans, medindo apenas cerca de 0,3 milímetro de diâmetro e que se organizam em torno de pequenos capilares nos quais suas células secretam seus hormônios. As ilhotas contêm três tipos celulares principais, as células *alfa*, *beta* e *delta*, que se distinguem entre si devido às suas características morfológicas e de coloração.

As células beta constituem, aproximadamente, 60% de todas as células das ilhotas, são encontradas principalmente no centro de cada ilhota e secretam *insulina* e *amilina*, um hormônio que é freqüentemente secretado em paralelo com a insulina, apesar de sua função ainda não estar bem esclarecida. As células alfa, cerca de 25% do total, secretam *glucagon*. E as células delta, aproximadamente 10% do total, secretam *somatostatina*. Além disso, pelo menos um outro tipo celular, a célula PP, está presente em pequena quantidade nas ilhotas e secretam um hormônio de função incerta, chamado de *polipeptídeo pancreático*.

As inter-relações estreitas entre estes tipos celulares nas ilhotas de Langerhans possibilitam a comunicação intercelular e um controle direto da secreção de alguns dos hormônios por outros hormônios. Por exemplo, a insulina inibe a secreção de glucagon, a amilina inibe a secreção de insulina, e a somatostatina inibe a secreção tanto da insulina como do glucagon.

A Insulina e seus Efeitos Metabólicos

A insulina foi isolada pela primeira vez no pâncreas em 1922, por Banting e Best, e, praticamente da noite para o dia, a perspectiva para o paciente portador de diabetes grave mudou de um declínio rápido e morte para o de uma pessoa praticamente normal. Historicamente, a insulina foi associada a “açúcar no sangue”, mas, na verdade, ela apresenta efeitos profundos no metabolismo dos carboidratos. Mesmo assim, são as anormalidades do metabolismo das gorduras que provocam condições tais como a acidose e arteriosclerose, que são as causas usuais de morte nos pacientes diabéticos. Além disso, nos pacientes portadores de diabetes prolongado, a redução da capacidade de sintetizar proteínas leva ao consumo dos tecidos, assim como a muitos distúrbios celulares funcionais. Conseqüentemente, está claro que a insulina afeta o metabolismo de lipídios e proteínas quase tanto quanto o metabolismo dos carboidratos.

A Insulina é um Hormônio Associado à Abundância de Energia

A medida que formos discutindo sobre a insulina nas próximas poucas páginas, tornar-se-á aparente que a secreção de insulina está associada à abundância de energia.

Ou seja, quando existe grande abundância de alimentos altamente energéticos na dieta, especialmente quantidades excessivas de carboidratos, a insulina é secretada em grandes quantidades. Por sua vez, a insulina desempenha um papel importante no armazenamento do excesso de energia. No caso de excesso de carboidratos, a insulina faz com que sejam armazenados sob a forma de glicogênio, principalmente no fígado e nos músculos. Além disso, todo o excesso de carboidrato que não pode ser armazenado sob a forma de glicogênio é convertido sob o estímulo da insulina em gordura e armazenado no tecido adiposo. No caso das proteínas, a insulina exerce um efeito direto na promoção da captação de aminoácidos pelas células e na conversão destes em proteína. Além disso, ela inibe o catabolismo das proteínas que já se encontram nas células.

Química e Síntese da Insulina

A insulina é uma proteína pequena; a insulina humana apresenta um peso molecular de 5.808. Ela é formada por duas cadeias de aminoácidos, como vemos na Figura 78-2, conectadas por meio de ligações dissulfeto. Quando as duas cadeias de aminoácidos se separam, a atividade funcional da molécula de insulina se perde.

A insulina é sintetizada nas células beta pela maneira usual em que as proteínas são sintetizadas, como expli-

cado no Capítulo 3, que começa com a tradução do RNAm da insulina por meio dos ribossomos ligados ao retículo endoplasmático para formar um *pré-pró-hormônio da insulina*. Este pré-pró-hormônio inicial apresenta um peso molecular em torno de 11.500, sendo então clivado no retículo endoplasmático para formar uma *pró-insulina* com um peso molecular de aproximadamente 9.000, e sua maior parte é novamente clivada no aparelho de Golgi para formar insulina e fragmentos de peptídeos antes de a insulina ser revestida nos grânulos secretores. Contudo, cerca de um sexto do produto final secretado encontra-se ainda sob a forma de pró-insulina. A pró-insulina não apresenta virtualmente nenhuma atividade insulínica.

Quando a insulina é secretada na corrente sangüínea, ela circula quase inteiramente sob a forma livre; sua meia-vida plasmática é de aproximadamente, apenas 6 minutos, de modo que ela é, na sua maior parte, eliminada da circulação dentro de 10 a 15 minutos. Com exceção da porção da insulina que se liga aos receptores nas células-alvo, o restante é degradado pela enzima *insulinase* principalmente no fígado, e em menor quantidade, nos rins e músculos, e menos ainda na maioria dos outros tecidos. Esta remoção rápida do plasma é importante, porque, às vezes, sua pronta desativação assim como sua ativação são fundamentais para o controle das funções da insulina.

Ativação dos Receptores das Células-alvo pela Insulina e os Efeitos Celulares Resultantes

Para começar a exercer seus efeitos sobre as células-alvo, a insulina em primeiro lugar se liga a e ativa um receptor protéico de membrana com um peso molecular em torno de 300.000 (Fig. 78-3). É o receptor ativado, e não a insulina, que causa os efeitos subseqüentes.

O receptor de insulina é uma combinação de quatro subunidades que se mantêm unidas por meio de ligações dissulfeto: *duas subunidades alfa* que se situam inteiramente do lado externo da membrana celular e *duas subunidades beta* que penetram através da membrana, projetando-se no citoplasma celular. A insulina acopla-se às subunidades alfa do lado externo da célula, mas devido às ligações com as subunidades beta, as porções das subunidades beta que se projetam dentro da célula tornam-se autofosforiladas. Assim, o receptor de insulina é um exemplo de um *receptor ligado à enzima*, discutido no Capítulo 74. A autofosforilação das subunidades beta do receptor

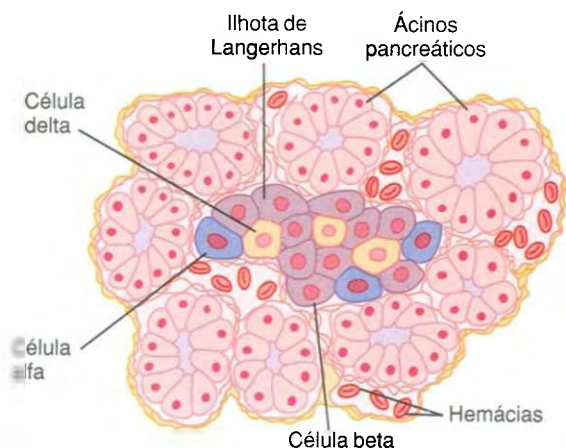


Figura 78-1

Anatomia fisiológica de uma ilhota de Langerhans no pâncreas.

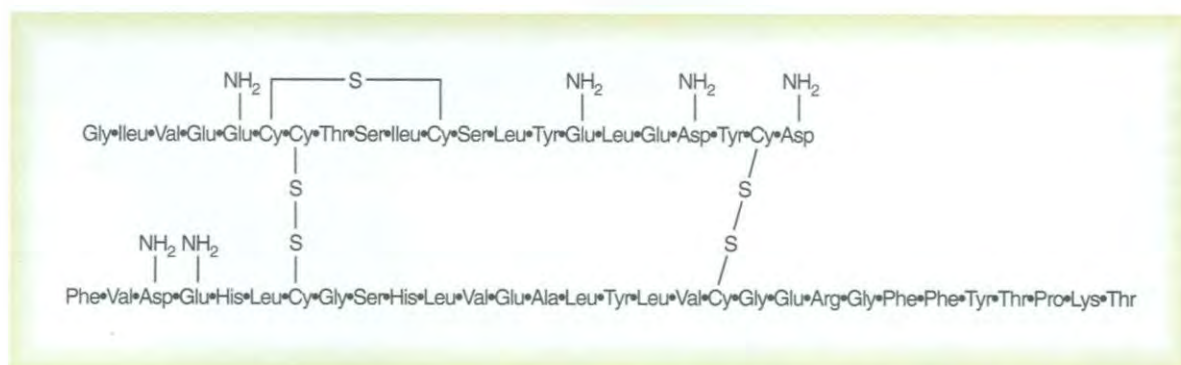


Figura 78-2

Molécula de insulina humana.

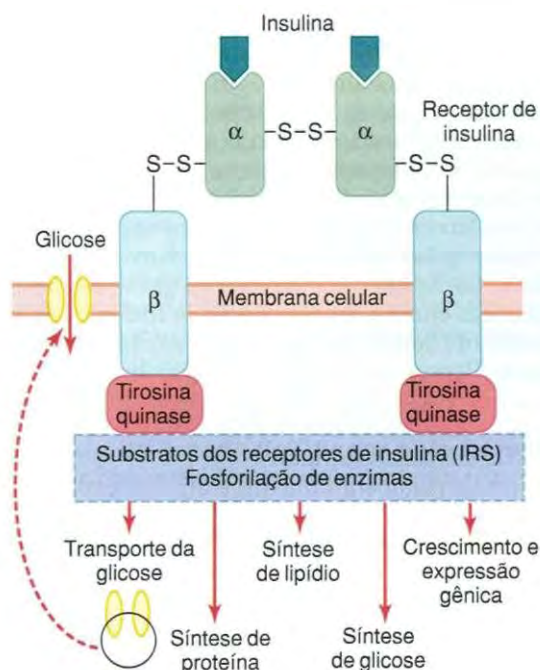


Figura 78-3

Esquematização do receptor de insulina. A insulina liga-se à subunidade α de seu receptor, o que provoca a autofosforilação do receptor da subunidade β , que, por sua vez, induz a atividade da tirosina quinase. A atividade da tirosina quinase do receptor inicia uma cascata de fosforilação celular que aumenta ou diminui a atividade das enzimas, incluindo os substratos dos receptores de insulina que medeiam os efeitos da insulina sobre a glicose, lipídios e metabolismo protéico. Por exemplo, os transportadores de glicose são translocados para a membrana celular para facilitar a entrada da glicose na célula.

ativa uma *tirosina quinase* local que, por sua vez, causa fosforilação de diversas outras enzimas intracelulares, inclusive de um grupo chamado de *substratos do receptor de insulina (IRS)*. Tipos diferentes de IRS (p.ex., IRS-1, IRS-2, IRS-3) são expressos nos diferentes tecidos. O efeito global é a ativação de algumas enzimas e ao mesmo tempo, a inativação de outras. Desta maneira, a insulina dirige a maquinaria metabólica intracelular de modo a produzir os efeitos desejados sobre o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Os efeitos finais da estimulação da insulina são os seguintes:

1. Em segundos, depois que a insulina se acopla aos seus receptores de membranas, as membranas de cerca de 80% das células do organismo aumentam acentuadamente sua captação de glicose. Isto ocorre especialmente nas células musculares e adiposas, mas *não é verdadeiro para a maioria dos neurônios no cérebro*. A glicose transportada para dentro das células é imediatamente fosforilada e transforma-se num substrato para todas as funções metabólicas usuais dos carboidratos. Acredita-se que o transporte da glicose aumentado resulte da translocação de múltiplas vesículas intracelulares para as membranas celulares: estas vesículas levam, em suas próprias membranas, múltiplas moléculas de proteínas transportadoras de glicose, que se acoplam à membrana celular e facilitam a captação da glicose para dentro das células. Quando a insulina não está mais disponível, estas vesículas se separam da membrana celular num período de 3 a 5 minutos e

retornam para o interior da célula para serem utilizadas repetidamente, conforme necessário.

2. A membrana celular torna-se mais permeável a muitos dos aminoácidos, íons potássio e íons fosfato, levando a um aumento do transporte destas substâncias para dentro da célula.
3. Efeitos mais lentos ocorrem durante os 10 a 15 minutos seguintes para modificar os níveis de atividade de muitas das enzimas metabólicas intracelulares. Estes efeitos resultam principalmente da alteração do estado de fosforilação das enzimas.
4. Efeitos ainda mais lentos continuam a ocorrer horas e até mesmo dias depois. Eles resultam da mudança das taxas de tradução dos RNAs mensageiros nos ribossomos para formar novas proteínas e de efeitos ainda mais lentos devido à alteração das taxas de transcrição do DNA no núcleo celular. Desta maneira, a insulina remodela muito da maquinaria enzimática celular para atingir seus objetivos metabólicos.

Efeito da Insulina sobre o Metabolismo dos Carboidratos

Imediatamente após uma refeição rica em carboidratos, a glicose que é absorvida para o sangue causa uma secreção rápida de insulina, que é discutida em detalhes posteriormente, neste capítulo. A insulina, por sua vez, causa pronta captação, armazenamento e utilização da glicose por quase todos os tecidos do organismo, mas especialmente pelos músculos, tecido adiposo e fígado.

A Insulina Promove Captação e Metabolismo da Glicose nos Músculos

Durante grande parte do dia, o tecido muscular depende não somente da glicose como fonte de energia, mas também dos ácidos graxos. O principal motivo para tanto consiste no fato de que a *membrana muscular em repouso* é só ligeiramente permeável à glicose, exceto quando a fibra muscular é estimulada pela insulina; entre as refeições, a quantidade de insulina que é secretada é insuficiente para promover a entrada de quantidades significativas de glicose nas células musculares.

Entretanto, sob duas condições os músculos utilizam grandes quantidades de glicose. Uma destas é durante a realização de exercícios moderados ou intensos. Este emprego da glicose não precisa de grandes quantidades de insulina, porque as fibras musculares em exercício tornam-se mais permeáveis à glicose, mesmo na ausência de insulina devido ao próprio processo de contração muscular.

A segunda condição para o emprego muscular de grandes quantidades de glicose ocorre nas poucas horas seguintes a uma refeição. Neste período, a concentração de glicose no sangue está bastante elevada e o pâncreas está secretando grandes quantidades de insulina. Esta insulina adicional provoca um transporte rápido da glicose para dentro das células musculares. Por isto, neste período a célula muscular utiliza a glicose preferencialmente aos ácidos graxos, como discutiremos posteriormente.

Armazenamento de Glicogênio no Músculo. Se os músculos não estiverem se exercitando depois de uma refeição e ainda assim a glicose for transportada abundantemente para as células musculares, então a maior parte da glicose é armazenada sob a forma de glicogênio muscular, em vez

de ser utilizada como energia, até um limite de concentração de 2 a 3%. O glicogênio pode ser utilizado posteriormente como energia pelo músculo. Ele é especialmente útil durante períodos curtos de uso energético extremo pelos músculos e até mesmo para fornecer um pico de energia anaeróbica durante alguns minutos, por meio da conversão glicolítica do glicogênio em ácido láctico, o que pode ocorrer até mesmo na ausência de oxigênio.

Efeito Quantitativo da Insulina para Facilitar o Transporte de Glicose Através da Membrana da Célula Muscular. O efeito quantitativo da insulina para facilitar o transporte de glicose através da membrana da célula muscular é demonstrado pelos resultados experimentais exibidos na Figura 78-4. A curva inferior, rotulada como “controle”, mostra a concentração de glicose livre medida dentro da célula, demonstrando que a concentração de glicose permaneceu praticamente zero apesar de um aumento da concentração extracelular de glicose tão grande quanto 750 mg/100 mL. Em contraste, a curva rotulada de “insulina” demonstra que a concentração de glicose intracelular aumentou até 400 mg/100 mL quando a insulina foi acrescentada. Assim, está claro que a insulina pode aumentar a taxa de transporte de glicose no músculo em repouso pelo menos 15 vezes.

A Insulina Promove a Captação, o Armazenamento e a Utilização da Glicose Hepática

Um dos mais importantes dentre todos os efeitos da insulina é fazer com que a maioria da glicose absorvida após uma refeição seja armazenada quase que imediatamente no fígado sob a forma de glicogênio. Então, entre as refeições, quando o alimento não está disponível e a concentração de glicose sanguínea começa a cair, a secreção de insulina diminui rapidamente e o glicogênio hepático é novamente convertido em glicose, que é liberada de volta ao sangue para impedir que a concentração da glicose caia a níveis muito baixos.

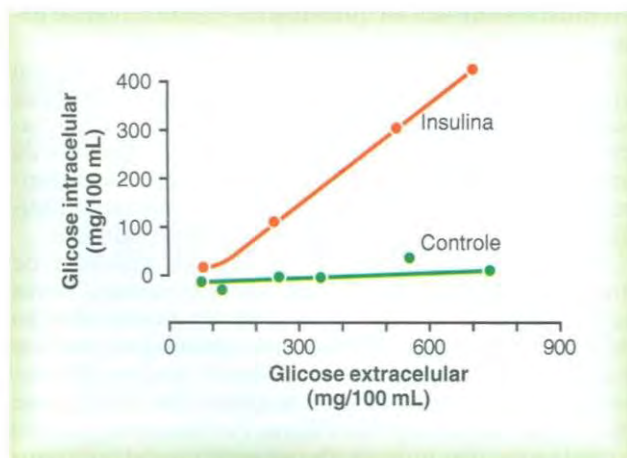


Figura 78-4

Efeito da insulina no aumento da concentração de glicose dentro das células musculares. Observe que na ausência de insulina (controle), a concentração intracelular de glicose permanece próximo de zero, apesar das elevadas concentrações extracelulares de glicose. (Dados de Eisenstein AB: The Biochemical Aspects of Hormone Action, Boston, Little, Brown, 1964.)

O mecanismo pelo qual a insulina provoca a captação e o armazenamento da glicose no fígado inclui diversas etapas quase simultâneas:

1. A insulina *inativa a fosforilase hepática*, a principal enzima que leva à quebra do glicogênio hepático em glicose. Isto impede a ruptura do glicogênio que foi armazenado nas células hepáticas.
2. A insulina causa *um aumento da captação de glicose* do sangue pelas células hepáticas. Isto ocorre com o *aumento da atividade da enzima glicoquinase*, que é uma das enzimas que provocam a fosforilação inicial da glicose depois que esta se difunde nas células hepáticas. Depois de fosforilada, a glicose é *temporariamente* retida dentro das células hepáticas porque a glicose fosforilada não pode se difundir de volta através da membrana celular.
3. A insulina também aumenta as atividades das enzimas que promovem a síntese de glicogênio, inclusive e especialmente a *glicogênio sintase*, que é responsável pela polimerização das unidades de monossacarídeos para formar as moléculas de glicogênio.

O efeito global de todas estas ações é aumentar a quantidade de glicogênio no fígado. O glicogênio pode aumentar até um total de aproximadamente 5 a 6% da massa hepática, o que equivale a quase 100 gramas de glicogênio armazenado em todo o fígado.

A Glicose é Liberada do Fígado Entre as Refeições. Quando o nível da glicose no sangue começa a abaixar entre as refeições, ocorrem diversos eventos que fazem com que o fígado libere glicose de volta para o sangue circulante:

1. A redução da glicose sérica faz com que o pâncreas reduza sua secreção da insulina.
2. A ausência de insulina então reverte todos os efeitos relacionados anteriormente para o armazenamento de glicogênio, interrompendo essencialmente a continuação da síntese de glicogênio no fígado e impedindo uma captação adicional da glicose pelo fígado a partir do sangue.
3. A ausência de insulina (juntamente com o aumento do glucagon, discutido posteriormente) ativa a enzima *fosforilase*, que causa a clivagem do glicogênio em *glicose fosfato*.
4. A enzima *glicose fosfatase*, que foi inibida pela insulina, torna-se então ativada pela ausência de insulina e faz com que o radical fosfato seja retirado da glicose; isto possibilita a difusão da glicose livre de volta para o sangue.

Assim, o fígado remove a glicose do sangue quando ela está presente em quantidade excessiva após uma refeição e a devolve para o sangue quando a concentração da glicose sanguínea diminui entre as refeições. Em geral, cerca de 60% da glicose de uma refeição é armazenada desta maneira no fígado e, então, retorna posteriormente para a corrente sanguínea.

A Insulina Promove a Conversão do Excesso de Glicose em Ácidos Graxos e Inibe a Gliconeogênese no Fígado. Quando a quantidade de glicose que penetra nas células hepáticas é maior da que pode ser armazenada sob a forma de glicogênio ou da que pode ser utilizada para o metabolismo local dos hepatócitos, *a insulina promove a conversão de todo este excesso de glicose em ácidos graxos*. Estes ácidos graxos são subseqüentemente empacotados sob a forma

de triglicerídeos em lipoproteínas de densidade muito baixa e desta forma transportados pelo sangue para o tecido adiposo, onde são depositados como gordura.

A insulina também *inibe a gliconeogênese*. Isto ocorre principalmente por meio da redução das quantidades e atividades que as enzimas hepáticas precisam para a gliconeogênese. Contudo, este efeito é parcialmente causado por uma ação da insulina que reduz a liberação de aminoácidos dos músculos e de outros tecidos extra-hepáticos e, por sua vez, a disponibilidade destes precursores necessários para a gliconeogênese. Isto é discutido adiante, em relação ao efeito da insulina sobre o metabolismo das proteínas.

A Ausência de Efeito da Insulina sobre a Captação e Utilização da Glicose pelo Cérebro

O cérebro é bastante diferente da maioria dos outros tecidos do organismo no sentido de que a insulina apresenta pouco efeito sobre a captação ou utilização da glicose. Ao contrário, *as células neurais são permeáveis à glicose e podem utilizá-la sem a intermediação da insulina*.

Os neurônios são também bastante diferentes da maioria das outras células do organismo no sentido de que utilizam normalmente apenas glicose como fonte de energia e só podem empregar outros substratos para obter energia, tais como as gorduras, com dificuldade. Consequentemente, é essencial que o nível de glicose sanguínea se mantenha sempre acima de um nível crítico, que é uma das funções mais importantes do sistema de controle da glicose sérica. Quando o nível da glicose cai muito, na faixa compreendida entre 20 e 50 mg/100 mL, desenvolvem-se os sintomas de *choque hipoglicêmico*, que se caracterizam por irritabilidade nervosa progressiva que leva a perda de consciência, convulsões ou até mesmo ao coma.

O Efeito da Insulina sobre o Metabolismo dos Carboidratos em Outras Células

A insulina aumenta o transporte e a utilização da glicose pela maioria das outras células do organismo (com exceção dos neurônios, como mencionado) da mesma maneira que afeta o transporte e a utilização da glicose nas células musculares. O transporte da glicose para as células adiposas fornece principalmente substrato para a porção glicerol da molécula de gordura. Consequentemente, desta maneira indireta, a insulina promove a deposição da gordura nestas células.

O Efeito da Insulina no Metabolismo das Gorduras

Apesar de os efeitos da insulina no metabolismo das gorduras não serem tão visíveis como os efeitos agudos no metabolismo dos carboidratos, eles apresentam, a longo prazo, importância equivalente. O efeito a longo prazo da *ausência de insulina* é especialmente dramático, porque provoca aterosclerose extrema que freqüentemente leva a ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e a outros acidentes vasculares. Contudo, em primeiro lugar, vamos discutir os efeitos agudos da insulina no metabolismo das gorduras.

A Insulina Promove a Síntese e o Armazenamento das Gorduras

A insulina apresenta diversos efeitos que levam ao armazenamento das gorduras no tecido adiposo. Em primeiro

lugar, a insulina aumenta a utilização da glicose pela maioria dos tecidos do corpo, o que automaticamente reduz a utilização da gordura, funcionando assim como um poupador de gorduras. Entretanto, a insulina também promove a síntese de ácidos graxos. Isto é especialmente verdadeiro quando há ingestão de mais carboidratos do que é possível utilizar como energia imediatamente, fornecendo assim o substrato necessário para a síntese de gorduras. Quase toda esta síntese ocorre nas células hepáticas, e os ácidos graxos são então transportados do fígado através das lipoproteínas séricas para serem armazenados nas células adiposas. Os diferentes fatores que levam a um aumento da síntese dos ácidos graxos no fígado incluem os seguintes:

1. *A insulina aumenta o transporte da glicose para dentro das células hepáticas.* Depois que a concentração de glicogênio no fígado atinge 5% a 6%, este nível, por si só inibe uma posterior síntese de glicogênio. A partir daí, toda glicose adicional que penetra nas células hepáticas torna-se disponível sob a forma de gordura. A glicose é em primeiro lugar transformada em piruvato na via glicolítica, e o piruvato é subsequentemente convertido em acetilcoenzima A (acetil-CoA), que é o substrato a partir do qual os ácidos graxos são sintetizados.
2. *O ciclo do ácido cítrico produz uma quantidade excessiva de íons citrato e de íons isocitrato quando uma quantidade também excessiva de glicose está sendo utilizada como fonte de energia.* Estes íons então apresentam um efeito direto na ativação da *acetil-CoA carboxilase*, a enzima necessária para realizar a carboxilação da acetil-CoA de modo a formar *malonil-CoA*, que é o primeiro estágio na síntese dos ácidos graxos.
3. *A maior parte dos ácidos graxos é então sintetizada dentro do fígado e utilizada para formar triglicerídeos*, que é a forma usual de armazenamento das gorduras. Eles são liberados das células hepáticas para o sangue nas lipoproteínas. A insulina ativa a *lipoproteína lipase* nas paredes dos capilares do tecido adiposo, que quebram os triglicerídeos formando outra vez ácidos graxos, um requisito para que eles possam ser absorvidos pelas células adiposas, onde voltam a ser convertidos em triglicerídeos e armazenados.

O Papel da Insulina no Armazenamento das Gorduras nas Células Adiposas. A insulina apresenta outros efeitos essenciais que são requeridos para o armazenamento das gorduras nas células adiposas:

1. *A insulina inibe a ação da lipase hormônio-sensível.* Esta é a enzima que provoca a hidrólise dos triglicerídeos previamente armazenados nas células adiposas. Consequentemente, a liberação dos ácidos graxos do tecido adiposo para o sangue circulante é inibida.
2. *A insulina promove o transporte da glicose através da membrana celular para as células adiposas* exatamente da mesma maneira que promove o transporte da glicose para dentro das células musculares. Uma parte desta glicose é então utilizada para sintetizar quantidades mínimas de ácidos graxos, porém o mais importante é que ela também forma grandes quantidades de α -glicerol fosfato. Esta substância fornece o *glicerol* que se associa aos ácidos graxos para formar os triglicerídeos, que são a forma de armazenamento da gordura nas células adiposas. Consequentemente, quando a insulina não está disponível, até mesmo reservas de grandes quantidades de ácidos graxos transportados do fígado nas lipoproteínas são praticamente bloqueadas.

A Deficiência de Insulina Aumenta o Uso das Gorduras como Fonte de Energia

Todos os aspectos da lipólise e de seu uso como fonte de energia estão muito aumentados na ausência de insulina. Isto ocorre mesmo normalmente entre as refeições, quando a secreção de insulina é mínima, mas se torna extrema no diabetes melito, quando a secreção de insulina é quase zero. Os efeitos resultantes são os seguintes.

A Deficiência de Insulina Causa Lipólise das Gorduras Armazenadas e Liberação de Ácidos Graxos Livres. Na ausência de insulina, todos os efeitos da insulina observados anteriormente que provocam o armazenamento das gorduras são revertidos. O efeito mais importante é que a enzima *lipase hormônio-sensível* nas células adiposas torna-se intensamente ativada. Isto leva à hidrólise dos triglicerídeos armazenados, liberando grandes quantidades de ácidos graxos e glicerol no sangue circulante. Conseqüentemente, a concentração plasmática dos ácidos graxos livres torna-se então o principal substrato de energia utilizado essencialmente por todos os tecidos do organismo, com exceção do cérebro.

A Figura 78-5 mostra o efeito da ausência de insulina sobre as concentrações plasmáticas dos ácidos graxos livre, glicose e ácido acetoacético. Observe que quase imediatamente após a remoção do pâncreas, a concentração de ácidos graxos livres no plasma começa a aumentar, até mais rapidamente do que a concentração da glicose.

A Deficiência de Insulina Aumenta as Concentrações de Colesterol e Fosfolipídios Plasmáticos. O excesso de ácidos graxos no plasma associado à deficiência de insulina também promove a conversão hepática de alguns ácidos graxos em fosfolipídios e colesterol, dois dos principais produtos do metabolismo das gorduras. Estas duas substâncias, juntamente com o excesso de triglicerídeos formado ao mesmo tempo no fígado, são então liberadas no

sangue nas lipoproteínas. Ocasionalmente, as lipoproteínas plasmáticas chegam a aumentar até três vezes na ausência de insulina, formando uma concentração total de lipídios plasmáticos maior que a porcentagem normal de 0,6%. Esta elevada concentração de lipídios – especialmente a elevada concentração de colesterol – promove o desenvolvimento da aterosclerose nas pessoas portadoras de diabetes grave.

A Utilização Excessiva das Gorduras Durante a Falta de Insulina Causa Cetose e Acidose. A ausência de insulina também forma quantidades excessivas de *ácido acetoacético* nas células hepáticas. Isto ocorre em conseqüência do seguinte efeito: na ausência de insulina, mas na presença de grandes quantidades de ácidos graxos nas células hepáticas, o mecanismo de transporte da carnitina para levar os ácidos graxos para as mitocôndrias torna-se cada vez mais ativado. Na mitocôndria, a beta-oxidação dos ácidos graxos ocorre muito rapidamente, liberando quantidades extremas de acetil-CoA. Uma grande parte deste excesso de acetil-CoA é então condensada de modo a formar o ácido acetoacético que, por sua vez, é liberado no sangue circulante. A maior parte do ácido acetoacético passa para as células periféricas, onde é novamente convertido em acetil-CoA e utilizado como energia na forma usual.

Ao mesmo tempo, a ausência de insulina também deprime a utilização de ácido acetoacético nos tecidos periféricos. Assim, tanto ácido acetoacético é liberado do fígado que não pode ser metabolizado pelos tecidos. Conseqüentemente, como mostrado na Figura 78-5, sua concentração aumenta nos dias seguintes à parada da secreção de insulina, chegando às vezes a concentrações de 10 mEq/L ou mais, o que é um estado grave de acidose.

Como explicado no Capítulo 68, uma parte do ácido acetoacético também é convertida em ácido β -hidroxi-butírico e *acetona*. Estas duas substâncias, junto com o ácido acetoacético, são chamadas de *corpos cetônicos*, e sua presença em grandes quantidades nos líquidos do corpo é chamada de *cetose*. Nós vimos posteriormente que, no diabetes grave, o ácido acetoacético e o ácido β -hidroxi-butírico podem causar *acidose* grave e *coma*, a qual freqüentemente pode levar à morte.

O Efeito da Insulina no Metabolismo das Proteínas e no Crescimento

A Insulina Promove Síntese e Armazenamento de Proteínas. Durante umas poucas horas depois de uma refeição, quando existem quantidades excessivas de nutrientes no sangue circulante, não somente carboidratos e gorduras, mas proteínas também são armazenadas nos tecidos; há necessidade de insulina para que este armazenamento ocorra. A maneira pela qual a insulina realiza o armazenamento de proteínas não é tão bem compreendida como os mecanismos para o armazenamento da glicose e das gorduras. Alguns dos fatos são descritos a seguir.

1. *A insulina estimula o transporte de muitos dos aminoácidos para dentro das células.* Entre os aminoácidos mais fortemente transportados encontram-se a *valina*, *leucina*, *isoleucina*, *tirosina* e *fenilalanina*. Assim, a insulina divide com o hormônio do crescimento a capacidade de aumentar a captação de aminoácidos dentro das células. No entanto, os aminoácidos afetados não são necessariamente os mesmos.

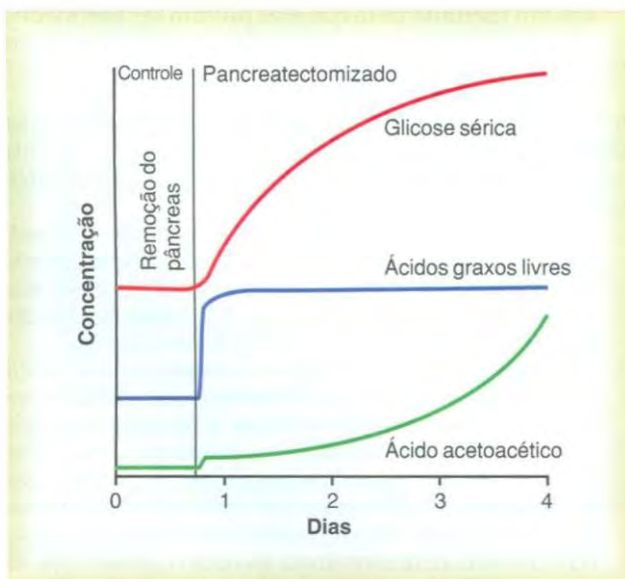


Figura 78-5

Efeito da remoção do pâncreas sobre a concentração aproximada de glicose sérica, ácidos graxos livres no plasma, e ácido acetoacético.

2. A insulina aumenta os processos de tradução do RNA mensageiro, formando desta maneira, novas proteínas. De alguma maneira inexplicada, a insulina aciona a maquinaria ribossômica. Na ausência de insulina, os ribossomos simplesmente param de trabalhar, como se a insulina praticamente acionasse o seu mecanismo de “ligar e desligar”.
 3. Num intervalo maior de tempo, a insulina também aumenta a taxa de transcrição de seqüências genéticas selecionadas de DNA no núcleo celular, formando assim quantidades aumentadas de RNA e uma síntese ainda maior de proteínas – promovendo especialmente um grande conjunto de enzimas envolvidas com o armazenamento de carboidratos, gorduras e proteínas.
 4. A insulina inibe o catabolismo das proteínas, reduzindo assim a taxa de liberação de aminoácidos a partir das células, especialmente das células musculares. Isto resulta possivelmente da capacidade de a insulina reduzir a degradação normal das proteínas pelos lisossomos celulares.
 5. No fígado, a insulina deprime a taxa de gliconeogênese. Isto ocorre por meio da redução da atividade das enzimas que promovem a gliconeogênese. Como os substratos mais utilizados para a síntese de glicose pela gliconeogênese são os aminoácidos plasmáticos, esta supressão de gliconeogênese conserva os aminoácidos nas reservas de proteínas do corpo.
- Em resumo, a insulina promove a formação de proteínas e impede a sua degradação.

A Ausência de Insulina Causa Depleção de Proteínas e Aumento dos Aminoácidos Plasmáticos. Praticamente toda reserva de proteínas é suspensa quando não há disponibilidade de insulina. O catabolismo das proteínas aumenta, a síntese de proteínas pára, e grandes quantidades de aminoácidos são lançadas no plasma. A concentração de aminoácidos plasmáticos aumenta consideravelmente, e a maior parte do excesso de aminoácidos é utilizada tanto diretamente como energia quanto como substratos para a gliconeogênese. Esta degradação dos aminoácidos também leva a um aumento da excreção da uréia na urina. O consumo de proteínas resultante é um dos efeitos mais graves do diabetes melito; pode levar a uma fraqueza extrema, assim como à alteração de diversas funções dos órgãos.

A Insulina e o Hormônio do Crescimento Interagem de Modo Sinérgico para Promover o Crescimento. Como a insulina é necessária para a síntese das proteínas, é também essencial para o crescimento de um animal, assim como o hormônio do crescimento. Isto está demonstrado na Figura 78-6, que mostra como um rato pancreatectomizado e hipofisectomizado, sem tratamento, não apresenta qualquer crescimento. Além do mais, a administração de hormônio do crescimento ou de insulina isoladamente quase não provoca crescimento algum. Contudo, uma combinação destes hormônios provoca um crescimento dramático. Assim, parece que os dois hormônios funcionam de modo sinérgico para promover crescimento, cada qual executando uma função específica, distinta entre si. É possível que uma pequena parte desta necessidade de ambos os hormônios resulte do fato de que cada um promove a captação celular de uma seleção diferente de aminoácidos, todos necessários para que ocorra o crescimento.

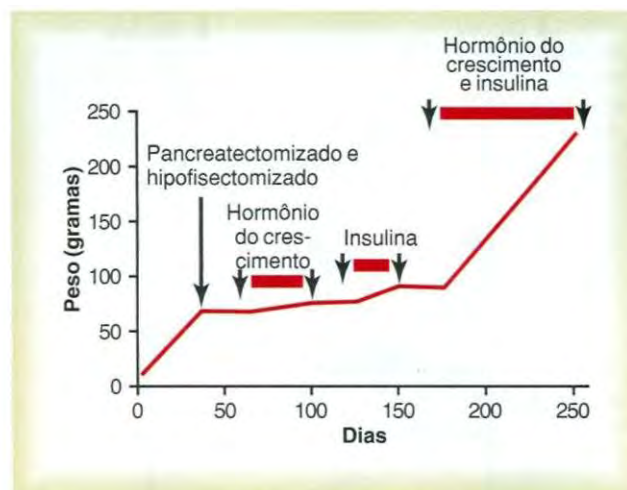


Figura 78-6

Efeito do hormônio de crescimento, da insulina, e do hormônio do crescimento juntamente com a insulina sobre o crescimento num rato pancreatectomizado e hipofisectomizado.

Mecanismos da Secreção de Insulina

A Figura 78-7 mostra os mecanismos celulares básicos para a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas em resposta ao aumento da concentração da glicose sanguínea, que é o controlador primário secreção de insulina. As células beta apresentam um grande número de *transportadores de glicose (GLUT-2)* que permitem uma taxa de influxo de glicose proporcional à concentração sérica na faixa fisiológica. Uma vez dentro das células, a glicose é fosforilada pela *glicoquinase* em glicose-6-fosfato. Esta etapa parece ser o passo limitante para o metabolismo da glicose nas células beta e é considerada como o principal mecanismo sensor de glicose e de ajuste da quantidade de insulina secretada em relação aos níveis de glicose sérica.

A glicose-6-fosfato é subsequentemente oxidada de modo a formar trifosfato de adenosina (ATP), que inibe os *canais de potássio sensíveis ao ATP* da célula. O fechamento dos canais de potássio despolariza a membrana celular, abrindo consequentemente os *canais de cálcio dependentes de voltagem*, que são sensíveis às alterações na voltagem da membrana. Isto produz um influxo de cálcio que estimula a fusão das vesículas que contêm insulina, com a membrana celular e a secreção da insulina no líquido extracelular por meio de *exocitose*.

Outros nutrientes, tais como alguns aminoácidos, também podem ser metabolizados pelas células beta, de modo a aumentar os níveis de ATP intracelulares e estimular a secreção de insulina. Alguns hormônios, como o glucagon e o peptídeo inibidor gástrico, assim como a acetilcolina, elevam os níveis de cálcio intracelular através de outras vias de sinalização e aumentam o efeito da glicose, embora eles não apresentem efeitos importantes sobre a secreção da insulina na ausência de glicose. Outros hormônios, incluindo a somatostatina e a norepinefrina (por meio da ativação de receptores α -adrenérgicos), inibem a exocitose da insulina.

As drogas do tipo sulfoniluréia estimulam a secreção da insulina por meio da ligação com os canais de potássio sensíveis ao ATP e bloqueando sua atividade. Isto resulta

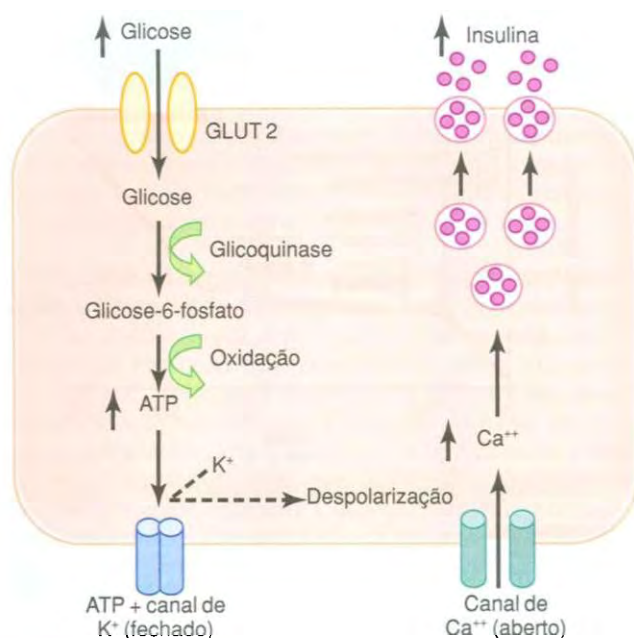


Figura 78-7

Mecanismos básicos de estímulo pela glicose da secreção da insulina pelas células beta do pâncreas. GLUT, transportador da glicose.

Tabela 78-1

Fatores e Condições que Aumentam ou Diminuem a Secreção de Insulina

Aumento da Secreção de Insulina	Diminuição da Secreção de Insulina
• Aumento da glicose sangüínea • Aumento de ácidos graxos livres no sangue • Aumento de aminoácidos no sangue • Hormônios gastrointestinais (gastrina, colecistocinina, secretina, peptídeo inibidor gástrico) • Glucagon, hormônio do crescimento, cortisol • Estimulação parassimpática; acetilcolina • Estimulação β-adrenérgica • Resistência insulínica; obesidade • Medicamentos do grupo sulfoniluréia (glyburide®, tolbutamida)	• Diminuição da glicose sangüínea • Jejum • Somatostatina • Atividade α-adrenérgica • Leptina

num efeito despolarizante que desencadeia a secreção da insulina, o que torna estas drogas muito úteis no estímulo da secreção de insulina em pacientes portadores de diabetes tipo II, como discutiremos posteriormente. A Tabela 78-1 resume alguns dos fatores que aumentam ou diminuem a secreção da insulina.

Controle da Secreção de Insulina

Acreditava-se anteriormente que a secreção da insulina era controlada quase que completamente pela concentração da glicose no sangue. Entretanto, à medida que o

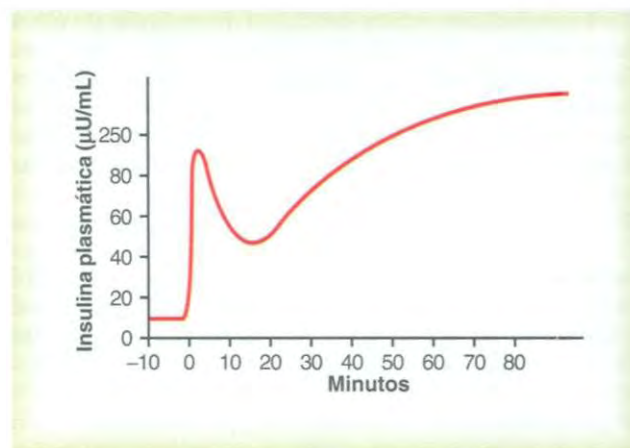


Figura 78-8

Aumento da concentração de insulina plasmática após um aumento súbito da glicose sérica de duas a três vezes a faixa normal. Observe um aumento inicial rápido na concentração de insulina e então um aumento tardio e continuado na concentração começando de 15 a 20 minutos mais tarde.

aprendizado a respeito das funções metabólicas da insulina sobre o metabolismo das proteínas e das gorduras aumentou, tornou-se claro que os aminoácidos e outros fatores séricos também desempenham papéis importantes no controle da secreção da insulina (Tabela 78-1).

O Aumento da Glicose Sangüínea Estimula a Secreção de Insulina. Em níveis normais da glicose sangüínea de jejum, entre 80 e 90 mg/100 mL, a taxa de secreção de insulina é mínima – da ordem de 25 ng/min/kg de peso corporal, um nível que apresenta apenas uma ligeira atividade fisiológica. Se a concentração de glicose no sangue for subitamente aumentada para um nível duas ou três vezes o valor normal, e a partir daí se mantiver neste nível elevado, a secreção de insulina aumentará acentuadamente em dois estágios, como mostrado pelas alterações na concentração de insulina plasmática exibidas na Figura 78-8.

1. A concentração de insulina plasmática aumenta quase 10 vezes dentro de 3 a 5 minutos depois da elevação aguda da glicose no sangue; isto é uma consequência da liberação imediata da insulina pré-formada a partir das células beta das ilhotas de Langerhans. Contudo, a elevada taxa inicial de secreção não é mantida, pelo contrário, a concentração de insulina diminui em torno da metade no sentido de seu nível normal depois de mais 5 a 10 minutos.
2. Iniciando por volta de 15 minutos, a secreção da insulina aumenta pela segunda vez e atinge um novo platô depois de 2 a 3 horas, desta vez em geral com uma taxa de secreção ainda mais elevada do que na fase inicial. Esta secreção resulta tanto de uma liberação adicional da insulina pré-formada como da ativação do sistema enzimático que sintetiza e libera nova insulina a partir das células.

Mecanismos de Feedback Entre a Concentração de Glicose Sangüínea e a Taxa de Secreção de Insulina. Com o aumento da concentração da glicose sérica acima de 100 mg/100 mL de sangue, a taxa de secreção da insulina aumenta rapidamente, atingindo um pico entre 10 e 25 vezes o nível basal

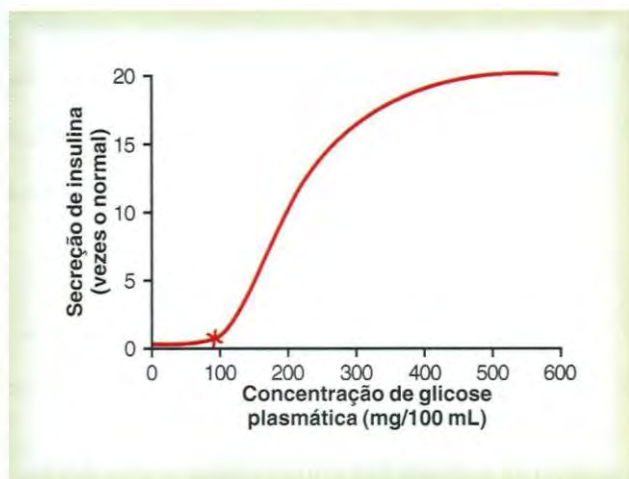


Figura 78-9

Secreção de insulina aproximada em diferentes níveis plasmáticos de glicose.

com concentrações de glicose entre 400 e 600 mg/100 mL, como mostrado na Figura 78-9. Deste modo, o aumento na secreção da insulina sob o estímulo da glicose é dramático, tanto na sua velocidade como no grau de elevação do nível de secreção atingidos. Além do mais, a interrupção da secreção de insulina é igualmente muito veloz, com sua redução ocorrendo entre 3 e 5 minutos após a redução na concentração da glicose sérica voltam aos níveis de jejum.

Esta resposta da secreção da insulina a uma concentração de glicose sérica elevada fornece um mecanismo de *feedback* extremamente importante para a regulação da secreção da insulina pela glicose da seguinte maneira: a elevação na glicose sangüínea aumenta a secreção de insulina, e a insulina, por sua vez, aumenta o transporte da glicose para o fígado, para os músculos e para outras células, reduzindo, conseqüentemente, a concentração sérica da glicose de volta para o seu valor normal.

Outros Fatores que Estimulam a Secreção de Insulina

Aminoácidos. Além do estímulo da secreção da insulina pelo excesso da glicose sangüínea, alguns dos aminoácidos apresentam um efeito similar. Os mais potentes dentre eles são a *arginina* e a *lisina*. Este efeito difere do estímulo da secreção da insulina pela glicose da seguinte maneira: os aminoácidos administrados na ausência de uma elevação da glicose no sangue causam apenas um pequeno aumento na secreção da insulina. No entanto, quando administrados ao mesmo tempo em que a concentração sérica da glicose está elevada, a secreção induzida de insulina pode chegar a duplicar na presença de uma quantidade excessiva de aminoácidos. Assim, os *aminoácidos potencializam fortemente o estímulo da glicose sobre a secreção de insulina*.

O estímulo da secreção de insulina pelos aminoácidos é importante porque a insulina, por sua vez, promove o transporte dos aminoácidos para dentro das células teciduais, assim como a formação intracelular de proteínas. Ou seja, a insulina é importante para a utilização apropriada da quantidade excessiva de aminoácidos do mesmo modo que é importante para a utilização dos carboidratos.

Hormônios Gastrointestinais. Uma mistura de diversos hormônios gastrointestinais importantes — *gastrina*, *secretina*,

colecistocinina, e o *peptídeo inibidor gástrico* (que parece ser o mais potente) — causa um aumento moderado na secreção de insulina. Estes hormônios são liberados no trato gastrointestinal depois que um indivíduo ingere uma refeição. Eles são capazes de causar um aumento “antecipatório” na insulina sérica em preparação para a glicose e os aminoácidos que serão absorvidos através da refeição. Estes hormônios gastrointestinais atuam geralmente da mesma maneira que os aminoácidos para aumentar a sensibilidade da resposta da insulina ao aumento da glicose sangüínea, quase duplicando a taxa de secreção de insulina à medida que o nível da glicose sérica aumenta.

Outros Hormônios e o Sistema Nervoso Autônomo. Outros hormônios que aumentam diretamente a secreção de insulina ou que potencializam o estímulo da glicose para a secreção de insulina compreendem o *glucagon*, *hormônio do crescimento*, *cortisol*, e, em menor intensidade, a *progesterona* e o *estrogênio*. A importância dos efeitos estimulatórios destes hormônios é que a secreção prolongada de qualquer um deles em grandes quantidades pode ocasionalmente levar à exaustão as células beta das ilhotas de Langerhans e, conseqüentemente, aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes melito. De fato, o diabetes ocorre freqüentemente em pessoas mantidas com níveis farmacológicos elevados de alguns destes hormônios. O diabetes é especialmente comum em pessoas acometidas de gigantismo ou acromegalia com tumores secretores de hormônio do crescimento, ou em pessoas cujas glândulas adrenais produzem uma quantidade excessiva de glicocorticóides.

Em algumas situações, o estímulo dos nervos parassimpáticos para o pâncreas é capaz de aumentar a secreção de insulina. No entanto, não se sabe se este efeito apresenta um significado fisiológico para a regulação da secreção de insulina.

O Papel da Insulina (e de Outros Hormônios) na “Comutação” Entre o Metabolismo de Carboidratos e o Metabolismo de Lipídios

A partir das discussões anteriores, deve estar claro que a insulina promove a utilização dos carboidratos sob a forma de energia, ao mesmo tempo em que deprime a utilização dos lipídios. Ao contrário, a ausência da insulina provoca a utilização das gorduras principalmente pela exclusão da utilização da glicose, sendo exceção o tecido neural. Além disso, o sinal que controla este mecanismo de alternância é principalmente a concentração de glicose sangüínea. Quando a concentração de glicose está baixa, ocorre a supressão da secreção da insulina e os lipídios são utilizados quase exclusivamente como fonte de energia generalizada, exceto no cérebro. Quando a concentração de glicose está elevada, a secreção de insulina é estimulada e os carboidratos são usados no lugar dos lipídios, e o excesso de glicose no sangue é armazenado sob a forma de glicogênio hepático, de lipídios hepáticos e de glicogênio muscular. Conseqüentemente, um dos papéis funcionais mais importantes da insulina no organismo é controlar qual destes dois alimentos a cada instante vai ser utilizado pelas células como fonte de energia.

Pelo menos quatro outros hormônios conhecidos também desempenham papéis importantes neste mecanismo de alternância metabólica: o *hormônio do crescimento*, produzido pela hipófise anterior, o *cortisol* pelo córtex

adrenal, a *epinefrina*, pela medula adrenal, e o *glucagon*, pelas células alfa das ilhotas de Langerhans no pâncreas. O glucagon é discutido na próxima seção deste capítulo. Tanto o hormônio do crescimento como o cortisol são secretados em resposta à hipoglicemia, e ambos inibem a utilização celular da glicose enquanto promovem a utilização dos lipídios. No entanto, os efeitos destes dois últimos hormônios desenvolvem-se lentamente, em geral necessitando de diversas horas para sua expressão máxima.

A epinefrina é especialmente importante no aumento da concentração da glicose plasmática durante períodos de estresse, quando o sistema nervoso simpático está estimulado. No entanto, a epinefrina age de um modo diferente dos outros hormônios, pois aumenta simultaneamente a concentração de ácidos graxos. As razões para estes efeitos são as seguintes: (1) a epinefrina apresenta o efeito potente de provocar glicogenólise no fígado, liberando assim, no intervalo de minutos, grandes quantidades de glicose no sangue; (2) ela apresenta também um efeito lipolítico direto sobre as células adiposas porque ativa a lipase hormônio-sensível do tecido adiposo, aumentando também enormemente a concentração sérica de ácidos graxos. Quantitativamente, o aumento dos ácidos graxos é bem superior ao aumento da glicose sangüínea. Conseqüentemente, a epinefrina aumenta especialmente a utilização dos lipídios nos estados de estresse como exercício, choque circulatório e ansiedade.

O Glucagon e Suas Funções

O glucagon, que é um hormônio secretado pelas *células alfa* das ilhotas de Langerhans quando a concentração da glicose sangüínea cai, apresenta diversas funções que são diametralmente opostas às da insulina. A mais importante destas funções é aumentar a concentração da glicose sangüínea, um efeito que é exatamente o oposto ao da insulina.

A semelhança da insulina, o glucagon é um grande polipeptídeo. Apresenta um peso molecular de 3.485 e é composto por uma cadeia de 29 aminoácidos. Com uma injeção de glucagon purificado num animal, vamos obter um profundo efeito *hiperglicêmico*. Apenas 1 µg/kg de glucagon é capaz de elevar a glicose sangüínea em torno de 20 mg/100 mL de sangue (um aumento de 25%) num intervalo de aproximadamente 20 minutos. Por este motivo, o glucagon é também chamado de *hormônio hiperglicêmico*.

Efeitos sobre o Metabolismo da Glicose

Os principais efeitos do glucagon sobre o metabolismo da glicose são (1) a quebra do glicogênio hepático (*glicogenólise*) e (2) o aumento da *gliconeogênese* no fígado. Esses dois efeitos aumentam enormemente a disponibilidade da glicose para os outros órgãos do organismo.

O Glucagon Provoca Glicogenólise e Aumento da Concentração da Glicose Sangüínea. O efeito mais dramático do glucagon é sua capacidade de provocar a glicogenólise no fígado, o que por sua vez aumenta a concentração da glicose sangüínea num intervalo de minutos.

Isto ocorre através da seguinte complexa cascata de eventos:

1. Glucagon ativa a *adenilil ciclase* na membrana da célula hepática,
2. Esta ativação leva à formação de *monofosfato cíclico de adenosina*,
3. Que por sua vez ativa a *proteína reguladora da proteína quinase*,
4. Que ativa a *proteína quinase*,
5. Que ativa a *fosforilase quinase b*,
6. Que converte a *fosforilase b* em *fosforilase a*,
7. Que promove a degradação do glicogênio em glicose-1-fosfato,
8. Que é então desfosforilada, e a glicose é liberada das células hepáticas.

Esta seqüência de eventos é extremamente importante por diversos motivos. Em primeiro lugar, é uma das funções mais completamente estudadas dentre todas as funções do monofosfato cíclico de adenosina como *segundo mensageiro*. Em segundo lugar, demonstra um sistema de cascata em que *cada produto sucessivo é produzido em quantidade superior ao produto precedente*. Portanto, esta seqüência representa um mecanismo potente de *amplificação*; este tipo de mecanismo de amplificação é largamente utilizado pelo organismo para controlar muitos, se não a maioria, dos sistemas metabólicos celulares, causando frequentemente uma amplificação de até um milhão de vezes na resposta. Isto explica como *apenas uns poucos microgramas de glucagon podem fazer com que o nível de glicose sangüínea duplique ou aumente ainda mais num intervalo de uns poucos minutos*.

A infusão de glucagon durante um período de 4 horas pode levar a uma glicogenólise hepática tão intensa que todas as reservas de glicogênio hepático são depletadas.

O Glucagon Aumenta a Gliconeogênese. Mesmo depois do consumo de todo o glicogênio hepático sob a influência do glucagon, a continuação da infusão deste hormônio ainda causa uma hiperglicemia mantida. Isto resulta do efeito do glucagon para aumentar a taxa de captação de aminoácidos pelas células hepáticas e então para converter muitos dos aminoácidos em glicose através da gliconeogênese. Isto é obtido por meio da ativação de múltiplas enzimas necessárias para o transporte de aminoácidos e para a gliconeogênese, especialmente para a ativação do sistema enzimático para conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato, uma etapa que limita a taxa da gliconeogênese.

Outros Efeitos do Glucagon

A maioria dos outros efeitos do glucagon só ocorre quando sua concentração sobe bem acima do nível máximo encontrado normalmente no sangue. Talvez o efeito mais importante é que o glucagon *ativa a lipase das células adiposas*, disponibilizando quantidades de ácidos graxos aumentadas para os sistemas de energia do organismo. O glucagon também inibe o armazenamento de triglicerídeos no fígado, o que impede este órgão de remover os ácidos graxos do sangue, e isto também ajuda na disponibilização de quantidades adicionais de ácidos graxos para outros tecidos do organismo.

O glucagon em concentrações muito elevadas também (1) aumenta a força do coração; (2) aumenta o fluxo do sangue para alguns tecidos, especialmente os rins; (3) aumenta a secreção de bile; e (4) inibe a secreção de ácido gástrico. Todos estes efeitos são provavelmente de importância mínima no funcionamento normal do organismo.

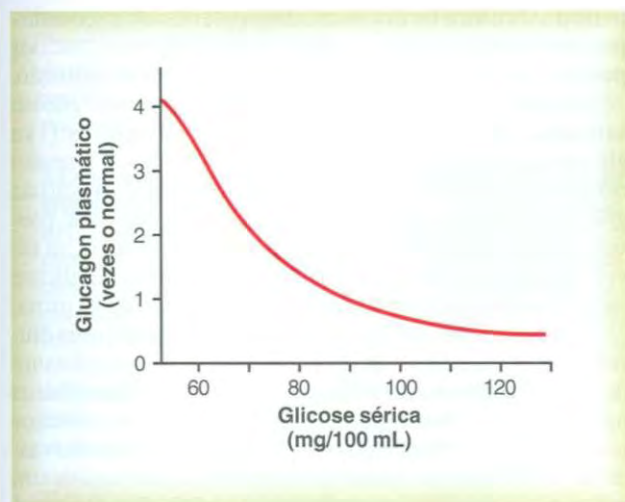


Figura 78-10

Concentração aproximada de glucagon no plasma em diferentes níveis de glicose sérica.

Regulação da Secreção de Glucagon

A Glicose Sangüínea Aumentada Inibe a Secreção do Glucagon. A concentração da glicose sangüínea é, de longe, o fator mais potente que controla a secreção do glucagon. Observe especificamente, no entanto, que *o efeito da concentração da glicose sangüínea sobre a secreção de glucagon se encontra exatamente na direção oposta do efeito da glicose sobre a secreção de insulina.*

Isto é demonstrado na Figura 78-10, que exhibe uma redução na concentração de glicose sangüínea de um nível normal de jejum, em torno de 90 mg/100 mL de sangue, para níveis hipoglicêmicos, capazes de aumentar diversas vezes a concentração do glucagon plasmático. Inversamente, o aumento da glicose sangüínea para níveis hiperglicêmicos diminui o glucagon plasmático. Assim, na hipoglicemia, o glucagon é secretado em grandes quantidades, e então aumenta enormemente o débito hepático de glicose, realizando assim a importante função de corrigir a hipoglicemia.

O Aumento dos Aminoácidos no Sangue Estimula a Secreção de Glucagon. Concentrações elevadas de aminoácidos, como ocorre no sangue depois de uma refeição de proteínas (especialmente os aminoácidos *alanina* e *arginina*), *estimulam* a secreção do glucagon. Este é o mesmo efeito que os aminoácidos apresentam no estímulo da secreção de insulina. *Assim, nestas circunstâncias, as respostas do glucagon e da insulina não são opostas.* A importância do estímulo da secreção do glucagon pelos aminoácidos é que o glucagon promove então uma conversão rápida dos aminoácidos em glicose, disponibilizando ainda mais glicose para os tecidos.

O Exercício Estimula a Secreção do Glucagon. Em exercícios exaustivos, a concentração sérica do glucagon aumenta de quatro a cinco vezes. Não se sabe ao certo o que provoca este aumento, porque a concentração da glicose sangüínea não cai obrigatoriamente. Um efeito benéfico

do glucagon é que ele impede uma redução na glicose sangüínea.

Um dos fatores que poderiam aumentar a secreção do glucagon no exercício é o aumento dos aminoácidos circulantes. Outros fatores, tais como o estímulo β -adrenérgico das ilhotas de Langerhans, também podem desempenhar um papel.

A Somatostatina Inibe a Secreção de Glucagon e de Insulina

As células *delta* das ilhotas de Langerhans secretam o hormônio *somatostatina*, um polipeptídeo que contém apenas 14 aminoácidos com uma meia-vida extremamente curta, de apenas 3 minutos no sangue circulante. Quase todos os fatores relacionados à ingestão de alimentos estimulam a secreção da somatostatina. Eles compreendem (1) glicose sangüínea aumentada, (2) aminoácidos aumentados, (3) ácidos graxos aumentados, e (4) concentrações aumentadas de diversos hormônios gastrointestinais liberados do trato gastrointestinal superior em resposta à ingestão de alimentos. Por sua vez, a somatostatina apresenta efeitos inibitórios múltiplos, como vemos a seguir:

1. A somatostatina age localmente dentro das próprias ilhotas de Langerhans, para deprimir a secreção tanto da insulina como do glucagon.
2. A somatostatina diminui a motilidade do estômago, do duodeno e da vesícula biliar.
3. A somatostatina diminui tanto a secreção como a absorção no trato gastrointestinal.

Reunindo todas estas informações, foi sugerido que o principal papel da somatostatina é prolongar o período de tempo em que os nutrientes alimentares são assimilados no sangue. Ao mesmo tempo, o efeito da somatostatina de deprimir a secreção da insulina e do glucagon reduz a utilização dos nutrientes absorvidos pelos tecidos, impedindo assim um consumo imediato dos alimentos, o que os torna disponíveis durante um período de tempo mais longo.

Devemos também recordar que a somatostatina é a mesma substância química que o *hormônio inibidor do hormônio do crescimento*, que é secretado no hipotálamo e suprime a secreção do hormônio do crescimento pela hipófise anterior.

Resumo da Regulação da Glicose Sangüínea

Numa pessoa normal, a concentração de glicose sangüínea sofre um controle estrito, geralmente entre 80 e 90 mg/100 mL de sangue na pessoa em jejum cada manhã, antes do desjejum. Esta concentração aumenta para 120 a 140 mg/100 mL durante a primeira hora ou um pouco mais depois de uma refeição, mas os sistemas de *feedback* para o controle da glicose sangüínea retornam a concentração de glicose rapidamente de volta aos níveis de controle, em geral dentro de 2 horas depois da última absorção de carboidratos. Inversamente, na ausência de alimentação, a função de gliconeogênese do fígado produz a glicose necessária para manter o nível sérico de glicose em jejum.

Os mecanismos para atingir este alto nível de controle foram apresentados neste capítulo. Vamos resumi-los.

1. *O fígado funciona como um importante sistema tampão da glicose sanguínea.* Ou seja, quando a glicose sanguínea sobe para uma concentração elevada depois de uma refeição e a taxa de secreção da insulina também aumenta, até uns dois terços da glicose absorvida pelo intestino são quase imediatamente armazenados no fígado sob a forma de glicogênio. Então, durante as horas seguintes, quando tanto a concentração de glicose sanguínea quanto a taxa de secreção de insulina caem, o fígado libera a glicose de volta ao sangue. Desta maneira, o fígado reduz as flutuações da concentração da glicose sanguínea para cerca de um terço do que seria na ausência deste mecanismo. De fato, nos pacientes portadores de doença hepática grave, é quase impossível manter uma faixa estreita da concentração da glicose sanguínea.
2. *Tanto a insulina como o glucagon funcionam como importantes sistemas de controle por feedback para manter uma concentração de glicose sanguínea normal.* Quando a concentração da glicose está muito elevada, a insulina é secretada; a insulina, por sua vez, faz com que a concentração de glicose sanguínea diminua em direção aos valores normais. Inversamente, uma redução na glicose sanguínea estimula a secreção do glucagon; o glucagon então funciona na direção oposta, para aumentar a glicose no sentido do normal. Na maioria das condições normais, o mecanismo de *feedback* da insulina é muito mais importante do que o mecanismo do glucagon, mas nos casos de ausência de ingestão ou de utilização excessiva da glicose durante o exercício e outras situações de estresse, o mecanismo do glucagon também se torna valioso.
3. Também, na hipoglicemia grave, um efeito direto dos baixos níveis de glicose sanguínea no hipotálamo estimula o sistema nervoso simpático. Por sua vez, a epinefrina secretada pelas glândulas adrenais causa uma liberação ainda maior da glicose pelo fígado. Isto também ajuda a proteger contra uma hipoglicemia grave.
4. E, finalmente, durante um período de horas e dias, tanto o hormônio do crescimento como o cortisol são secretados em resposta à hipoglicemia, e ambos diminuem a taxa da utilização da glicose pela maioria das células do organismo, convertendo, por sua vez, quantidades maiores de utilização das gorduras. Isto também ajuda a concentração da glicose sanguínea a retornar ao normal.

A Importância da Regulação da Glicose Sanguínea. Uma pergunta poderia ser feita: por que é tão importante manter uma concentração constante da glicose no sangue, se particularmente a maioria dos tecidos pode mudar para a utilização das gorduras e proteínas como fonte de energia na ausência da glicose? A resposta é que a glicose é o único nutriente que pode ser utilizado normalmente pelo *cérebro, retina, e epitélio germinativo das gônadas* em quantidades suficientes para supri-los com a energia requerida de modo ideal. Conseqüentemente, isto é importante para manter a concentração da glicose sanguínea num nível suficientemente elevado para fornecer sua nutrição necessária.

A maioria da glicose formada pela gliconeogênese durante o período interdigestivo é empregada para o metabolismo neural. De fato, é importante que o pâncreas não secrete qualquer quantidade de insulina durante este

período; de outra forma, as escassas reservas de glicose disponíveis seguiriam todas para os músculos e outros tecidos periféricos, deixando o cérebro sem uma fonte de nutrição.

E também importante que a concentração da glicose sanguínea não aumente demais por quatro motivos: (1) a glicose contribui de forma importante para a pressão osmótica no líquido extracelular, e se a concentração da glicose aumentar para valores excessivos, isto pode provocar uma considerável desidratação celular. (2) Um nível excessivamente elevado da concentração de glicose sanguínea provoca uma perda de glicose através da urina. (3) A perda de glicose na urina também provoca uma diurese osmótica pelos rins, que pode depletar o organismo de seus líquidos e eletrólitos. (4) Aumentos duradouros na glicose sanguínea podem causar lesões em diversos tecidos, especialmente nos vasos sanguíneos. A lesão vascular associada ao diabetes descontrolado leva a um maior risco de ataques cardíacos, derrame, doença renal no estágio terminal e cegueira.

Diabetes Melito

O diabetes melito é uma síndrome do metabolismo defeituoso de carboidratos, lipídios e proteínas causada tanto pela ausência de secreção de insulina quanto pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina. Existem dois tipos gerais de diabetes melito:

1. *O diabetes tipo I*, também chamado de *diabetes melito dependente de insulina (DMID)*, é causado pela ausência de secreção da insulina.
2. *O diabetes tipo II*, também chamado de *diabetes melito não-dependente de insulina (DMNID)*, é causado pela diminuição da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito metabólico da insulina. Esta sensibilidade reduzida à insulina é freqüentemente chamada de *resistência insulínica*.

Em ambos os tipos de diabetes melito, o metabolismo de todos os nutrientes está alterado. O efeito básico da ausência de insulina ou da resistência à insulina sobre o metabolismo da glicose é impedir a captação eficiente e a utilização da glicose pela maioria das células do organismo, exceto pelo cérebro. Como resultado, a concentração de glicose sanguínea aumenta, a utilização celular da glicose cai ainda mais, e a utilização dos lipídios e das proteínas aumenta.

Diabetes Tipo I — Ausência de Produção de Insulina pelas Células Beta do Pâncreas

Uma lesão nas células beta do pâncreas ou doenças que prejudicam a produção da insulina podem levar ao diabetes tipo I. *As infecções virais ou distúrbios auto-imunes* podem estar envolvidos na destruição das células beta em diversos pacientes portadores de diabetes tipo I, embora a hereditariedade também desempenhe um papel importante na determinação da suscetibilidade das células beta à sua destruição em conseqüência dessas agressões. Em algumas circunstâncias, pode haver uma tendência hereditária para a degeneração das células beta, até mesmo na ausência de infecções virais ou de distúrbios auto-imunes.

O início usual do diabetes tipo I ocorre por volta dos 14 anos de idade nos Estados Unidos, e por este motivo é freqüentemente chamado de *diabetes melito juvenil*. O diabetes tipo I pode se desenvolver de modo muito abrupto,

num período de alguns dias ou semanas com três seqüelas principais: (1) glicose sangüínea aumentada; (2) aumento da utilização dos lipídios como fonte de energia e para formação de colesterol pelo fígado; e (3) depleção das proteínas do organismo.

A Concentração da Glicose Sangüínea Atinge Níveis Muito Elevados no Diabetes Melito. A ausência de insulina reduz a eficiência da utilização periférica da glicose e aumenta a produção de glicose, aumentando a glicose plasmática para cerca de 300 a 1.200 mg/100 mL. O aumento da glicose plasmática, então, apresenta efeitos múltiplos por todo o organismo.

A Glicose Sangüínea Aumentada Provoca Perda de Glicose na Urina. A glicose sangüínea elevada faz com que glicose atravesse os túbulos renais mais do que pode ser reabsorvida, e o excesso da glicose é eliminado na urina. Isto ocorre normalmente quando a concentração de glicose sobe acima de 180 mg/100 mL, um nível chamado de “limiar” sérico para o aparecimento da glicose na urina. Quando o nível de glicose sangüínea atinge entre 300 a 500 mg/100 mL — valores comuns nas pessoas portadoras de diabetes grave não tratado — 100 ou mais gramas de glicose podem ser perdidos pela urina a cada dia.

A Glicose Sangüínea Aumentada Causa Desidratação. Níveis de glicose sangüínea muito elevados (chegando a atingir, às vezes, até oito a 10 vezes o seu valor normal no diabetes grave não tratado) podem causar uma grave desidratação celular em todo o organismo. Isto ocorre parcialmente porque a glicose não se difunde facilmente através dos poros das membranas celulares, e o aumento da pressão osmótica nos líquidos extracelulares causa uma transferência osmótica de água para fora das células.

Além do efeito direto de desidratação celular devido ao excesso de glicose, a perda da glicose na urina causa *diurese osmótica*. Ou seja, o efeito osmótico da glicose nos túbulos renais reduz enormemente a reabsorção tubular de líquidos. O efeito global é uma perda maciça de líquido na urina, causando desidratação do líquido extracelular que, por sua vez, causa uma desidratação compensatória do líquido intracelular, pelas razões discutidas no Capítulo 26. Assim, a *poliúria* (excreção excessiva de urina), as *desidratações intracelular e extracelular*, e o *aumento da sede* são os sintomas clássicos do diabetes.

A Concentração da Glicose Elevada Crônica Causa Lesões Teciduais. Quando a glicose sangüínea é mal controlada durante longos períodos no diabetes melito, os vasos sangüíneos em diversos tecidos do organismo começam a funcionar anormalmente e sofrem alterações estruturais que resultam num aporte inadequado de sangue para os tecidos. Isto, por sua vez, leva a um aumento do risco de ataque cardíaco, derrame, doença renal no estágio terminal, retinopatia, cegueira, e isquemia e gangrena nos membros.

A concentração da glicose elevada crônica também provoca lesões em muitos outros tecidos. Por exemplo, *neuropatia periférica*, que consiste no funcionamento anormal dos nervos periféricos e *disfunção do sistema nervoso autônomo* são complicações freqüentes do diabetes melito crônico e descontrolado. Estas anormalidades podem resultar numa alteração dos reflexos cardiovasculares, deterioração do controle vesical, diminuição da sensibilidade nas extremidades, e noutros sintomas de lesão de nervos periféricos.

Os mecanismos exatos que levam à lesão tecidual no diabetes não são bem compreendidos, mas provavelmente envolvem efeitos múltiplos de elevadas concentra-

ções de glicose e outras anormalidades metabólicas sobre as proteínas das células endoteliais vasculares e das células musculares lisas, assim como de outros tecidos. Além disso, a *hipertensão*, secundária à lesão renal, e a *aterosclerose*, secundária ao metabolismo anormal dos lipídios, freqüentemente se desenvolvem nos pacientes portadores de diabetes e amplificam a lesão tecidual causada pela glicose elevada.

O Diabetes Melito Causa Aumento da Utilização dos Lipídios e Acidose Metabólica. A mudança do metabolismo de carboidratos para metabolismo de lipídios no diabetes aumenta a liberação de cetoácidos, tais como o ácido acetoacético e o ácido β -hidroxibutírico, no plasma mais rapidamente do que as células teciduais são capazes de captá-los e realizar sua oxidação. Em consequência, o paciente desenvolve *acidose metabólica* grave devido ao excesso de cetoácidos, que, por sua vez, em associação com a desidratação causada pela formação excessiva de urina, podem provocar acidose grave. Isto leva rapidamente ao *coma diabético* e à morte, a menos que a condição seja tratada imediatamente com grandes quantidades de insulina.

Todas as compensações fisiológicas usuais que ocorrem na acidose metabólica, ocorrem na acidose diabética. Entre elas incluem-se *respiração rápida e profunda*, que provoca aumento da expiração do dióxido de carbono; isto age como um tampão sobre a acidose, mas também depleta o líquido extracelular de suas reservas de bicarbonato. Os rins compensam por meio da redução da excreção de bicarbonato, gerando novo bicarbonato que é devolvido ao líquido extracelular.

Embora uma acidose extrema só ocorra nas circunstâncias mais graves do diabetes descontrolado, quando o

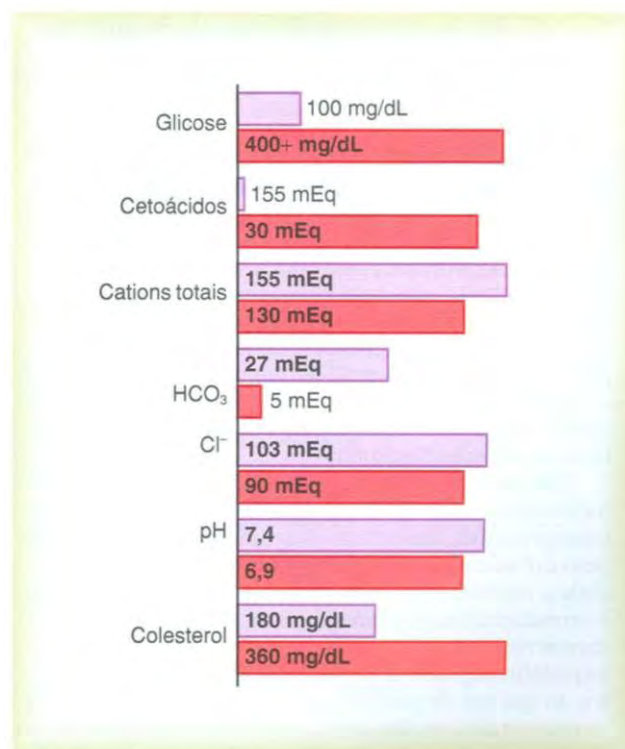


Figura 78-11

Alterações nos constituintes sangüíneos no coma diabético, mostrando valores normais (barras azuladas) e os valores no coma diabético (barras vermelhas).

pH do sangue cai abaixo de 7,0, *coma acidótico* e morte podem ocorrer em questão de horas. As alterações globais nos eletrólitos do sangue como consequência de acidose diabética grave são exibidas na Figura 78-11.

A utilização excessiva de lipídios no fígado que ocorre durante um grande período de tempo causa a presença de grandes quantidades de colesterol no sangue circulante e um aumento da deposição do colesterol nas paredes arteriais. Isto leva à *arteriosclerose* grave e a outras lesões vasculares, como discutido anteriormente.

O Diabetes Causa Depleção das Proteínas do Organismo. A incapacidade de utilização da glicose como fonte de energia leva ao aumento da utilização e a uma diminuição no armazenamento das proteínas, assim como dos lipídios. Consequentemente, uma pessoa portadora de diabetes melito grave não tratado apresenta uma perda de peso rápida e *astenia* (ausência de energia) apesar de ingerir grandes quantidades de alimentos (*polifagia*). Sem tratamento, estas anormalidades metabólicas podem provocar um consumo grave dos tecidos corporais e óbito em poucas semanas.

Diabetes Tipo II — Resistência aos Efeitos Metabólicos da Insulina

O diabetes tipo II é de longe mais comum que o tipo I, correspondendo a cerca de 90% de todos os casos de diabetes melito. Na maioria dos casos, o início do diabetes tipo II ocorre depois dos 30 anos de idade, freqüentemente entre os 50 e 60 anos, e a evolução da doença é gradativa. Portanto, a síndrome é freqüentemente descrita como diabetes *do adulto*. Nos últimos anos, entretanto, houve um aumento sistemático no número de indivíduos mais jovens, alguns com menos de 20 anos de idade, com diabetes tipo II. Esta tendência parece estar relacionada principalmente ao aumento da prevalência da *obesidade*, que é o fator de risco mais importante para o diabetes tipo II em crianças, assim como nos adultos.

Obesidade, Resistência à Insulina e “Síndrome Metabólica” Geralmente Precedem o Desenvolvimento do Diabetes Tipo II. O diabetes tipo II, ao contrário do tipo I, está associado ao aumento da concentração da insulina plasmática (*hiperinsulinemia*). Isto ocorre como uma resposta compensatória das células beta pancreáticas a uma sensibilidade diminuída dos tecidos-alvo aos efeitos metabólicos da insulina, uma condição referida como *resistência insulínica*. A redução da sensibilidade à insulina prejudica a utilização e o armazenamento dos carboidratos, aumentando o nível da glicose sanguínea e estimulando um aumento compensatório na secreção de insulina.

O desenvolvimento da resistência insulínica e de um metabolismo alterado da glicose é geralmente um processo gradativo, começando com um excesso de ganho de peso e obesidade. Os mecanismos que relacionam a obesidade à resistência insulínica, no entanto, ainda não estão bem esclarecidos. Alguns estudos sugerem que pode haver menos receptores de insulina, especialmente no músculo esquelético, fígado e no tecido adiposo, nos indivíduos obesos do que nos de peso normal. Entretanto, a maior parte da resistência à insulina parece ser provocada por anormalidades nas vias de sinalização que ligam a ativação do receptor com diversos efeitos celulares. Uma alteração na sinalização da insulina parece estar intimamente relacionada com os efeitos tóxicos do acúmulo dos lipídios nos

tecidos como o músculo esquelético e fígado em consequência do ganho excessivo de peso.

A resistência insulínica faz parte de uma cascata de distúrbios, que freqüentemente é chamada de “*síndrome metabólica*.” Algumas das características da síndrome metabólica incluem: (1) obesidade, especialmente acúmulo de gordura abdominal; (2) resistência à insulina; (3) hiperglicemia de jejum; (4) anormalidades lipídicas tais como aumento dos triglicerídeos no sangue e redução sérica da lipoproteína de alta densidade; e (5) hipertensão. Todas as características da síndrome metabólica estão intimamente relacionadas ao ganho de peso excessivo, especialmente quando este ganho está associado ao acúmulo do tecido adiposo na cavidade abdominal em torno das vísceras.

O papel da resistência insulínica que contribui com alguns dos componentes da síndrome metabólica ainda não foi bem esclarecido, apesar de estar claro que a resistência à insulina é a causa primária do aumento da concentração da glicose no sangue. A principal consequência negativa da síndrome metabólica é a doença cardiovascular, incluindo aterosclerose e lesões em diversos órgãos do corpo. Várias das anormalidades metabólicas associadas a esta síndrome são fatores de risco para a doença cardiovascular, e a resistência à insulina predispõe ao desenvolvimento de diabetes melito tipo II, que é também uma importante causa de doença cardiovascular.

Outros Fatores Capazes de Provocar Resistência Insulínica e Diabetes Tipo II. Embora a maioria dos pacientes portadores de diabetes tipo II se encontre com excesso de peso ou apresente um acúmulo substancial de gordura visceral, uma grave resistência à insulina e diabetes tipo II também podem ocorrer como resultado de outras condições genéticas ou adquiridas que prejudicam a sinalização da insulina nos tecidos periféricos (Tabela 78-2).

A *síndrome dos ovários policísticos (PCOS)*, por exemplo, está associada a aumentos acentuados na produção de androgênios ovarianos e resistência à insulina, e é um dos distúrbios endócrinos mais comuns entre as mulheres, acometendo aproximadamente 6% de todas as mulheres durante sua vida reprodutiva. Embora a patogênese da PCOS continue pouco elucidada, resistência insulínica e hiperinsulinemia são encontradas em aproximadamente 80% das mulheres afetadas. As consequências a longo prazo incluem maior risco de diabetes melito, aumento da concentração dos lipídios séricos, e doença cardiovascular.

Tabela 78-2

Algumas Causas de Resistência à Insulina

- Obesidade/excesso de peso (especialmente excesso de adiposidade visceral)
- Excesso de glicocorticóides (síndrome de Cushing ou terapia com esteróides)
- Excesso de hormônio do crescimento (acromegalia)
- Gestação, diabetes gestacional
- Doença dos ovários policísticos
- Lipodistrofia (adquirida ou genética, associada a acúmulo de lipídios no fígado)
- Auto-anticorpos ao receptor de insulina
- Mutações do receptor de insulina
- Mutações do receptor γ ativador do proliferador de peroxissoma (PPAR γ)
- Mutações que causam obesidade genética (p.ex., mutações no receptor de melanocortina)
- Hemocromatose (uma doença hereditária que causa acúmulo de ferro tecidual)

A formação excessiva de glicocorticóides (*síndrome de Cushing*) ou de hormônio do crescimento (*acromegalia*) também diminui a sensibilidade de diversos tecidos aos efeitos metabólicos da insulina e pode levar ao desenvolvimento do diabetes melito. As causas genéticas da obesidade e da resistência insulínica, se forem bastante graves, também podem dar origem ao diabetes tipo II, assim como a muitas outras características da síndrome metabólica, incluindo a doença cardiovascular.

Desenvolvimento do Diabetes Tipo II Durante uma Prolongada Resistência à Insulina. Nos casos resistência insulínica prolongada e grave, até mesmo níveis aumentados de insulina não são suficientes para manter uma regulação normal da glicose. Como consequência, vamos encontrar uma hiperglicemia moderada após a ingestão de carboidratos nos estágios iniciais da doença.

Nos estágios mais avançados do diabetes tipo II, as células beta pancreáticas tornam-se “exauridas” e são incapazes de produzir insulina suficiente para impedir uma hiperglicemia mais grave, especialmente depois de a pessoa ingerir uma refeição rica em carboidratos.

Algumas pessoas obesas, apesar de apresentarem uma acentuada resistência à insulina e aumentos acima do normal na glicose sangüínea após uma refeição, elas nunca desenvolvem um diabetes melito clinicamente significativo; aparentemente, o pâncreas nestas pessoas produz insulina suficiente para impedir anormalidades graves do metabolismo da glicose. Em outras, no entanto, o pâncreas gradativamente se exaure por secretar grandes quantidades de insulina, e instala-se um diabetes melito completo. Alguns estudos sugerem que fatores genéticos desempenham um papel importante na determinação da capacidade do pâncreas de um indivíduo em manter o débito elevado da insulina durante o período de longos anos, necessário para evitar as graves anormalidades do metabolismo da glicose no diabetes tipo II.

Em muitas circunstâncias, o diabetes tipo II pode ser tratado eficazmente, pelo menos nos estágios iniciais, com exercícios, restrição calórica e redução de peso, sem necessidade da administração exógena de insulina. As drogas que aumentam a sensibilidade à insulina, tais como as *tiazolidinedionas* e a *metformina*, ou drogas que provocam uma liberação adicional da insulina pelo pâncreas, tais

como as *sulfonilurêias*, também podem ser empregadas. No entanto, nos estágios mais avançados do diabetes tipo II, a administração de insulina é geralmente necessária para controlar a glicemia.

Fisiologia do Diagnóstico de Diabetes Melito

A Tabela 78-3 compara algumas das características clínicas do diabetes melito tipo I e tipo II. Os métodos usuais para estabelecer o diagnóstico de diabetes baseiam-se em diversos testes químicos realizados na urina e no sangue.

Glicose Urinária. Exames simples de realização ambulatorial ou testes laboratoriais quantitativos mais complicados podem ser usados para determinar a quantidade de glicose eliminada na urina. Em geral, um pessoa normal perde uma quantidade indetectável de glicose, enquanto uma pessoa portadora de diabetes elimina glicose em quantidades que variam de pequenas a grandes, segundo a gravidade da doença e a ingestão de carboidratos.

Glicose Sérica de Jejum e Níveis de Insulina. O nível de glicose sérica em jejum no começo da manhã é normalmente entre 80 e 90 mg/100 mL, e o valor de 110 mg/100 mL é considerado o limite superior da normalidade. Um nível de glicose sérica em jejum acima destes valores frequentemente indica diabetes melito ou pelo menos uma resistência à insulina acentuada.

No diabetes tipo I, os níveis de insulina plasmáticos estão muito baixos ou indetectáveis durante o jejum e até mesmo depois de uma refeição. No diabetes tipo II, a concentração de insulina plasmática pode ser diversas vezes superior ao normal e geralmente aumenta numa maior extensão depois da ingestão de uma carga padrão de glicose durante um teste de tolerância à glicose (ver o próximo parágrafo).

Teste de Tolerância à Glicose. Como foi demonstrado pela curva inferior na Figura 78-12, chamada de “curva de tolerância à glicose,” quando uma pessoa normal, em jejum, ingere 1 grama de glicose por quilograma de peso corporal, o nível sérico de glicose aumenta de cerca de 90 mg/100 mL

Tabela 78-3

Características Clínicas de Pacientes com Diabetes Melito Tipo I e Tipo II

Característica	Tipo I	Tipo II
Idade na apresentação	Geralmente < 20 anos	Geralmente > 30 anos
Massa corporal	Pequena (consumida) ou normal	Obeso
Insulina plasmática	Baixa ou ausente	Inicialmente de normal a elevada
Glucagon plasmático	Elevado, pode ser suprimido	Elevado, resistente à supressão
Glicose plasmática	Aumentada	Aumentada
Sensibilidade à insulina	Normal	Reduzida
Terapia	Insulina	Perder peso, tiazolidinedionas, metformina, sulfonilurêias, <i>insulina</i>

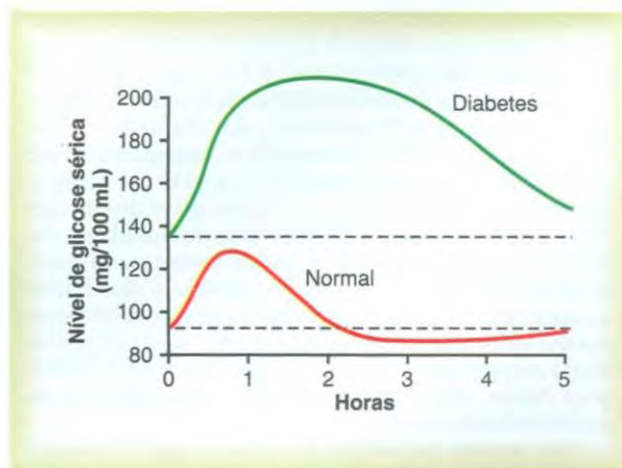


Figura 78-12

Curva de tolerância à glicose numa pessoa normal e numa pessoa com diabetes.

para 120 a 140 mg/100 mL e volta para um nível abaixo do normal em cerca de 2 horas.

Numa pessoa portadora de diabetes, a concentração de glicose sérica de jejum está quase sempre acima de 110 mg/100 mL e, freqüentemente, acima de 140 mg/100 mL. O teste de tolerância à glicose está também quase sempre anormal. Com a ingestão de glicose, estas pessoas exibem uma elevação muito acima do que a prevista do seu nível de glicose sérica, como vemos na curva superior exibida na Figura 78-12, e o nível de glicose sérica só retorna ao valor de controle depois de 4 a 6 horas; além do mais, não chega a cair *abaixo* do nível de controle. A queda lenta desta curva e a sua incapacidade de cair abaixo do nível de controle demonstra que (1) o aumento normal na secreção de insulina após a ingestão de glicose não ocorre ou (2) existe uma redução da sensibilidade à insulina. Um diagnóstico de diabetes melito pode em geral ser estabelecido com base numa curva como esta, e os tipos I e II do diabetes podem ser distinguidos entre si por meio de dosagens da insulina plasmática, sendo que no diabetes tipo I a insulina se encontra baixa ou indetectável, e aumentada no diabetes tipo II.

Hálito Cetônico. Como ressaltado no Capítulo 68, pequenas quantidades de ácido acetoacético no sangue, que aumentam enormemente no diabetes grave, são transformadas em acetona. Esta é volátil e vaporizada no ar expirado. Conseqüentemente, podemos com freqüência estabelecer um diagnóstico de diabetes melito tipo I simplesmente ao percebermos a presença de acetona no hálito de um paciente. Também os cetoácidos podem ser detectados por meios químicos na urina, e sua quantificação ajuda na determinação da gravidade do diabetes. Nos estágios iniciais do diabetes tipo II, no entanto, os cetoácidos não são geralmente produzidos em quantidades excessivas. Entretanto, quando a resistência à insulina se torna grave e existe um grande aumento da utilização de lipídios como fonte de energia, os cetoácidos são então produzidos pelas pessoas portadoras de diabetes tipo II.

Tratamento do Diabetes

A teoria do tratamento do diabetes melito tipo I é administrar insulina suficiente de modo que o paciente possa exibir um metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas tão normal quanto for possível. A insulina é disponível em diversas formulações. A insulina "regular" apresenta uma duração de ação que vai de 3 a 8 horas, enquanto outras formas de insulina (precipitada com zinco ou com diversos derivados de proteínas) são absorvidas lentamente a partir do local da injeção e conseqüentemente apresentam efeitos que duram de 10 a 48 horas. Normalmente, um paciente portador da forma grave do diabetes tipo I recebe uma única dose de uma das insulinas com ação prolongada a cada dia de modo a aumentar o metabolismo global dos carboidratos durante o dia. Então, quantidades adicionais de insulina regular são administradas durante o dia, nos momentos em que o nível da glicose sérica costuma subir muito, como por exemplo, nas refeições. Assim, cada paciente recebe um padrão de tratamento individualizado.

Nas pessoas portadoras de diabetes tipo II, dieta e exercícios são geralmente recomendados numa tentativa de induzir perda de peso e de reverter a resistência à insulina. Se este método falhar, podem-se administrar medicamentos para aumentar a sensibilidade à insulina ou para estimular o aumento da produção da insulina pelo pân-

creas. Em muitas pessoas, contudo, deve-se empregar insulina exógena para regular a glicose sérica.

Anteriormente, a insulina usada para o tratamento era derivada do pâncreas de animais. No entanto, a insulina produzida pelo processo do DNA recombinante se tornou mais amplamente utilizada porque alguns pacientes desenvolvem imunidade e sensibilização contra a insulina animal, limitando assim sua eficácia.

Relação Entre o Tratamento e a Arteriosclerose. Os pacientes diabéticos, principalmente devido a seus altos níveis de colesterol e outros lipídios circulantes, desenvolvem aterosclerose, arteriosclerose, doença coronariana grave e múltiplas lesões microcirculatórias bem mais facilmente do que as pessoas saudáveis. Na verdade, os pacientes portadores de diabetes mal controlado durante a infância apresentam risco de morte pela doença no início da idade adulta.

O tratamento do diabetes no passado tendia a reduzir drasticamente os carboidratos na dieta para diminuir a necessidade da insulina. Este procedimento impedia que a glicose sangüínea aumentasse demais e atenuava a perda da glicose na urina, mas não evitava a ocorrência de muitas das anormalidades do metabolismo dos lipídios. Conseqüentemente, a tendência atual é permitir que o paciente ingira uma dieta praticamente normal em carboidratos e administrar uma quantidade de insulina grande o bastante para metabolizar os carboidratos. Isto reduz a taxa de metabolismo lipídico e diminui os altos níveis de colesterol sérico.

Como as complicações do diabetes — tais como a aterosclerose, suscetibilidade enormemente aumentada a infecções, retinopatia diabética, cataratas, hipertensão e doença renal crônica — estão intimamente associadas ao nível dos lipídios séricos, assim como ao nível de glicose sangüínea, a maioria dos médicos também utiliza drogas redutoras dos lipídios para ajudar a prevenir estas alterações.

Insulinoma — Hiperinsulinismo

Apesar de ser muito mais rara do que o diabetes, ocasionalmente encontramos uma produção excessiva de insulina provocada por um adenoma de uma ilhota de Langerhans. Cerca de 10 a 15% destes adenomas são malignos e ocasionalmente metástases derivadas das ilhotas de Langerhans disseminam-se pelo organismo, causando uma extraordinária produção de insulina tanto pelo tumor primário como pelas lesões metastáticas. De fato, já houve necessidade da administração de mais de 1.000 gramas de glicose a cada 24 horas para impedir a hipoglicemia em alguns destes pacientes.

Choque Insulínico e Hipoglicemia. Como já enfatizado, o sistema nervoso central normalmente deriva essencialmente toda sua energia a partir do metabolismo da glicose, e não há necessidade da insulina para sua utilização. No entanto, se níveis elevados de insulina fazem com que a glicose sérica atinja valores muito baixos, o metabolismo do sistema nervoso central torna-se deprimido. Conseqüentemente, nos pacientes portadores de tumores secretores de insulina ou naqueles portadores de diabetes que auto-administram uma quantidade muito elevada de insulina, ocorre um *choque insulínico*, como vemos a seguir.

Quando o nível de glicose sangüínea atinge a faixa de 50 a 70 mg/100mL, o sistema nervoso central se torna em geral bastante excitável, porque este grau de hipoglicemia sensibiliza a atividade neuronal. Algumas vezes ocorrem diversas formas de alucinações, mas, freqüentemente, o

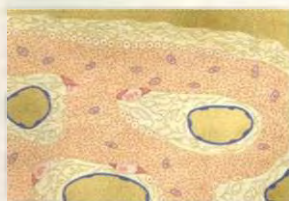
paciente simplesmente experimenta um nervosismo extremo, com tremor por todo o corpo, e apresenta sudorese profusa. Quando o nível de glicose sérica cai para um nível entre 20 e 50 mg/100 mL, há probabilidade de ocorrerem convulsões clônicas e perda da consciência. À medida que o nível sérico da glicose cai ainda mais, as convulsões cessam e permanece apenas um estado de coma. Às vezes, de fato, é difícil distinguir apenas pela observação clínica entre um coma diabético como resultado de acidose por falta de insulina e um coma provocado por hipoglicemia causado pelo excesso de insulina. O hálito cetônico e a respiração rápida e profunda do coma diabético não estão presentes no coma hipoglicêmico.

O tratamento apropriado para um paciente que se encontra em choque hipoglicêmico ou em coma é a administração intravenosa imediata de grandes quantidades de glicose. Isto em geral traz o paciente de volta do choque dentro de 1 minuto ou um pouco mais. A administração de glucagon (ou, com menor eficácia, de epinefrina) também pode causar glicogenólise no fígado e conseqüentemente aumentar o nível sérico da glicose de modo extremamente rápido. Se o tratamento não for prontamente efetuado, é freqüente ocorrer uma lesão permanente nas células neuronais do sistema nervoso central.

Referências

- Barrett EJ: Insulin's effect on glucose production: direct or indirect? *J Clin Invest* 111:434, 2003.
- Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003.
- Besser GM, Thorner MO: *Comprehensive Clinical Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Science Limited, 2002.
- Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:267, 2002.
- Caumo A, Luzi L: First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E371, 2004.
- DeWitt DE, Hirsch IB: Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 289:2254, 2003.
- Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al: Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev* 84:239, 2004.
- Efrat S: Regulation of insulin secretion: insights from engineered beta-cell lines. *Ann N Y Acad Sci* 1014:88, 2004.
- Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK, O'Rahilly S: The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2412, 2003.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, et al: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433, 2004.
- Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens* 7:772, 1994.
- Hattersley AT: Unlocking the secrets of the pancreatic beta cell: man and mouse provide the key. *J Clin Invest* 114:314, 2004.
- Holst JJ, Gromada J: Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E199, 2004.
- Hussain MA, Theise ND: Stem-cell therapy for diabetes mellitus. *Lancet* 364:203, 2004.
- Kowluru A: Regulatory roles for small G proteins in the pancreatic beta-cell: lessons from models of impaired insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E669, 2003.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003.
- List JF, Habener JF: Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E875, 2004.
- Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 83:183, 2003.
- Perseghin G, Petersen K, Shulman GI: Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27(Suppl 3):S6, 2003.
- Pessin JE, Saltiel AR: Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 106:165, 2000.
- Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. *News Physiol Sci* 19:92, 2004.
- Saltiel AR: Putting the brakes on insulin signaling. *N Engl J Med* 349:2560, 2003.
- Shi Y, Taylor SI, Tan SL, Sonenberg N: When translation meets metabolism: multiple links to diabetes. *Endocr Rev* 24:91, 2003.
- Ten S, Maclaren N: Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2526, 2004.
- Wilson PW, Grundy SM: The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation* 108:1422, 2003.

Paratormônio, Calcitonina, Metabolismo de Cálcio e Fosfato, Vitamina D, Ossos e Dentes



A fisiologia do metabolismo de cálcio e fosfato, a formação de ossos e dentes, bem como a regulação da *vitamina D*, do *paratormônio (PTH)* e da *calcitonina* estão intimamente interligadas. A concentração extracelular do cálcio iônico, por exemplo, é determinada pela interação entre a absorção intestinal, a excreção renal e a captação/liberação óssea deste elemento; cada um desses processos, por sua vez, é regulado pelos hormônios mencionados há

pouco. Como as homeostasias do fosfato e do cálcio estão estritamente associadas, elas serão discutidas em conjunto neste capítulo.

Visão Geral da Regulação de Cálcio e Fosfato no Líquido Extracelular e no Plasma

A concentração de cálcio no líquido extracelular normalmente é regulada de forma bastante precisa, raras vezes apresentando elevação ou queda de algumas porcentagens a mais a partir do valor normal em torno de 9,4 mg/dl, o que equivale a 2,4 mmol de cálcio por litro. Esse controle exato é essencial, já que o cálcio desempenha um papel fundamental em muitos processos fisiológicos, incluindo a contração dos músculos esqueléticos, cardíacos e lisos; a coagulação sanguínea; e a transmissão de impulsos nervosos, citando apenas alguns deles. As células excitáveis, como os neurônios, são muito sensíveis às alterações nas concentrações do cálcio iônico; assim, aumentos na concentração deste elemento iônico acima do normal (*hipercalcemia*) provocam depressão progressiva do sistema nervoso, enquanto declínios nessa concentração (*hipocalcemia*) induzem à maior excitação desse sistema.

Uma característica importante da regulação extracelular do cálcio repousa no fato de que apenas 0,1% deste elemento corpóreo total se encontra no líquido extracelular, cerca de 1% está nas células e o restante fica armazenado nos ossos. Portanto, os ossos podem servir como amplos reservatórios, liberando cálcio em caso de declínios na concentração do líquido extracelular e armazenando o cálcio em caso de excessos.

Aproximadamente 85% do fosfato corpóreo se encontra armazenado nos ossos, 14% a 15% nas células, e menos de 1% no líquido extracelular. Embora a concentração de fosfato no líquido extracelular não seja tão bem regulada como a concentração de cálcio, o fosfato desempenha diversas funções importantes, sendo controlado por muitos dos fatores reguladores do cálcio.

Cálcio no Plasma e no Líquido Intersticial

O cálcio no plasma está presente em três formas, conforme exibido na Figura 79-1. (1) Cerca de 41% (1 mmol/L) do cálcio encontram-se combinados às proteínas plasmáticas e, nesse arranjo, mostram-se não-difusíveis através da membrana dos capilares. (2) Aproximadamente 9% do cálcio (0,2 mmol/L) são difusíveis através da membrana dos capilares, mas estão combinados a substâncias aniônicas do plasma e dos líquidos intersticiais (citrato e fosfato, p. ex.) e, desse modo, não se apresentam



Figura 79-1

Distribuição de cálcio iônico (Ca^{++}), cálcio difusível (mas não ionizado) unido a ânions, e cálcio não-difusível ligado a proteínas no plasma sanguíneo.

ionizados. (3) Os 50% restantes do cálcio no plasma apresentam-se tanto difusíveis através da membrana dos capilares como ionizados.

Dessa forma, os líquidos plasmáticos e intersticiais exibem uma concentração normal do cálcio *iônico* de aproximadamente 1,2 mmol/L (ou 2,4 mEq/L, por ser um íon divalente), um nível correspondente apenas à metade da concentração plasmática total desse elemento. Esse cálcio iônico é a forma relevante para a maior parte das funções do cálcio no corpo, incluindo seu efeito sobre o coração, o sistema nervoso e a formação óssea.

Fósforo Inorgânico nos Líquidos Extracelulares

O fósforo inorgânico no plasma encontra-se principalmente sob duas formas: HPO_4^- e H_2PO_4^- . A concentração do HPO_4^- é cerca de 1,05 mmol/L, enquanto a do H_2PO_4^- gira em torno de 0,26 mmol/L. Quando a quantidade total do fósforo no líquido extracelular aumenta, eleva-se também a quantidade de cada um desses dois tipos de íons fósforo. Além disso, quando o pH do meio extracelular se torna mais ácido, há um aumento e um declínio relativos no H_2PO_4^- e HPO_4^- , respectivamente, enquanto ocorre o oposto quando esse meio se torna alcalino. Essas relações foram apresentadas na discussão do equilíbrio ácido-base no Capítulo 30.

Como se mostra difícil a determinação química das quantidades exatas do H_2PO_4^- e HPO_4^- no sangue, a quantidade total do fósforo costuma ser expressa em termos de miligramas de *fósforo* por decilitro (100 mL) de sangue. A quantidade total média do fósforo inorgânico representado por ambos os íons fósforo está por volta de 4 mg/dL, variando entre limites normais de 3 a 4 mg/dL em adultos e 4 a 5 mg/dL em crianças.

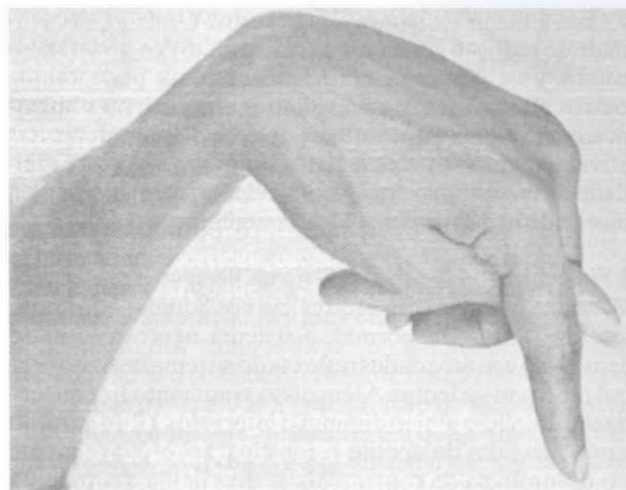


Figura 79-2

Tetania hipocalcêmica na mão, denominada espasmo carpopedal.

Efeitos Fisiológicos Não-ósseos de Alterações nas Concentrações de Cálcio e Fósforo nos Líquidos Corpóreos

A mudança nos níveis de fósforo no líquido extracelular — desde valores bem abaixo do normal até duas a três vezes acima — não provoca importantes efeitos imediatos sobre o organismo. Em contraste, até leves aumentos ou quedas do íon cálcio no líquido extracelular podem causar efeitos fisiológicos extremos imediatos. Além disso, a hipocalcemia ou a hipofosfatemia crônicas reduzem intensamente a mineralização óssea, conforme é explicado mais adiante neste capítulo.

A Hipocalcemia Causa Excitação do Sistema Nervoso e Tetania. Quando a concentração dos íons cálcio no líquido extracelular declina abaixo do normal, o sistema nervoso torna-se progressivamente mais excitável, pois isso leva a um aumento na permeabilidade da membrana neuronal aos íons sódio, conferindo o desencadeamento natural dos potenciais de ação. Em concentrações plasmáticas do cálcio iônico de aproximadamente 50% abaixo do normal, as fibras nervosas periféricas tornam-se tão excitáveis a ponto de iniciar descargas espontâneas, desencadeando uma série de impulsos nervosos; tais impulsos, por sua vez, são transmitidos até os músculos esqueléticos periféricos, provocando a contração muscular tetânica. Portanto, a hipocalcemia causa tetania e, ocasionalmente, crises epilépticas, devido à sua ação de aumento na excitabilidade no cérebro.

A Figura 79-2 exibe a tetania na mão humana, que costuma ocorrer antes do desenvolvimento desse quadro em muitas outras partes do corpo. Esse evento recebe o nome de “espasmo carpopedal”.

Em geral, a tetania ocorre quando a concentração sanguínea de cálcio declina do seu nível normal de 9,4 mg/dL para cerca de 6 mg/dL, o que corresponde a apenas 35% abaixo da concentração normal deste elemento; a concentração letal costuma ser de aproximadamente 4 mg/dL.

Em animais de laboratório, em que existe a possibilidade de redução gradativa do cálcio além dos níveis letais usuais, uma hipocalcemia muito extrema pode causar outros efeitos raramente evidentes nos pacientes humanos, como dilatação acentuada do coração, alterações nas atividades enzimáticas celulares, aumento na permeabilidade da membrana em algumas células (além dos neurônios) e distúrbio na coagulação sanguínea.

A Hipercalemia Deprime o Sistema Nervoso e a Atividade Muscular. Quando o nível de cálcio nos líquidos corpóreos se eleva acima do normal, o sistema nervoso torna-se deprimido e as atividades reflexas do sistema nervoso central mostram-se lentas. Além disso, o aumento na concentração do cálcio iônico diminui o intervalo QT do coração e provoca falta de apetite e constipação, provavelmente em decorrência da contratilidade deprimida das paredes musculares do trato gastrointestinal.

Esses efeitos depressores começam a aparecer quando o nível sanguíneo do cálcio se eleva acima de 12 mg/dl, podendo ser intensificados à medida que o nível deste elemento passa dos 15 mg/dl. Quando o nível do cálcio ultrapassa 17 mg/dl no sangue, é provável a ocorrência de precipitação dos cristais de fosfato de cálcio por todo o corpo; essa condição encontra-se discutida mais adiante em associação com a intoxicação paratireóidea.

Absorção e Excreção de Cálcio e Fosfato

Absorção Intestinal e Excreção Fecal de Cálcio e Fosfato. Os valores usuais de ingestão estão ao redor de 1.000 mg/dia de cálcio e fósforo separadamente, o que corresponde às quantidades presentes em um litro de leite. Normalmente, os cátions divalentes como os íons cálcio são mal-absorvidos a partir dos intestinos. Entretanto, conforme discutido adiante, a *vitamina D* promove a absorção de cálcio pelos intestinos, e cerca de 35% (350 mg/dia) do cálcio ingerido costumam ser absorvidos; o cálcio remanescente no intestino é excretado nas fezes. Uma quantidade adicional de 250 mg/dia de cálcio ingressa nos intestinos por meio dos sucos gastrointestinais secretados e pelas células da mucosa descamadas. Dessa forma, aproximadamente 90% (900 mg/dia) da ingestão diária de cálcio é excretada nas fezes (Fig. 79-3).

A absorção intestinal de fosfato ocorre com muita facilidade. Exceto pela porção de fosfato excretada nas fezes em combinação com o cálcio não-absorvido, quase todo o fosfato da dieta é absorvido no sangue a partir do intestino e depois excretado na urina.

Excreção Renal de Cálcio e Fosfato. Aproximadamente 10% (100 mg/dia) do cálcio ingerido é excretado na urina. Cerca de 41% do cálcio plasmático está ligado a proteínas plasmáticas e, portanto, não são filtrados pelos capilares glomerulares. O restante é combinado com ânions, como o fosfato (9%), ou ionizado (50%), sendo filtrado através dos glomérulos nos túbulos renais.

Normalmente, os túbulos renais reabsorvem 99% do cálcio filtrado, e em torno de 100 mg/dia são excretados na urina. Aproximadamente 90% do cálcio no filtrado glomerular é reabsorvido nos túbulos proximais, nas alças de Henle e nos túbulos distais iniciais. Nos túbulos distais finais e nos ductos coletores iniciais, a reabsorção dos

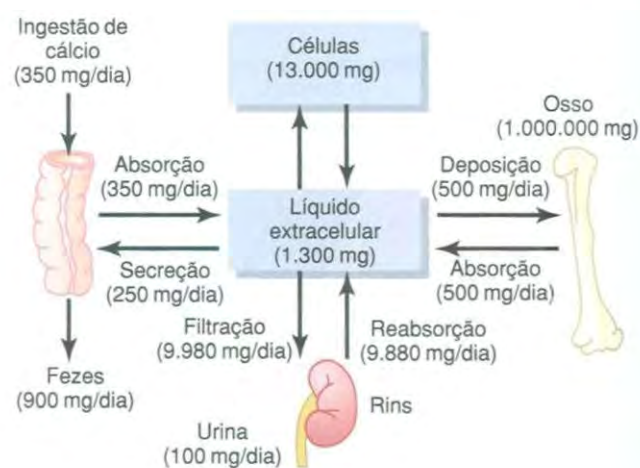


Figura 79-3

Visão geral do intercâmbio de cálcio entre diferentes compartimentos teciduais em uma pessoa submetida à ingestão de 1.000 mg deste elemento por dia. Observe que grande parte do cálcio ingerido é normalmente eliminada nas fezes, embora os rins tenham a capacidade de excretar quantidades abundantes de cálcio por meio da redução na reabsorção tubular deste elemento.

10% remanescentes é bastante seletiva, dependendo da concentração do cálcio iônico no sangue.

Quando a concentração do cálcio se encontra baixa, essa reabsorção mostra-se acentuada, de tal modo que quase nenhum cálcio é perdido na urina. Inversamente, até mesmo um aumento insignificante na concentração sanguínea de cálcio iônico acima do normal eleva acentuadamente a excreção deste elemento. Veremos mais adiante neste capítulo que o PTH representa o fator mais importante responsável pelo controle dessa reabsorção de cálcio nas porções distais do néfron e, conseqüentemente, pelo controle da velocidade da excreção deste elemento.

A excreção renal do fosfato é controlada por um *mecanismo de transbordamento*, conforme explicado no Capítulo 29. Ou seja, quando a concentração do fosfato no plasma estiver abaixo do valor crítico de aproximadamente 1 mmol/L, todo o fosfato no filtrado glomerular é reabsorvido, não ocorrendo nenhuma perda pela urina. No entanto, acima dessa concentração crítica, a taxa de perda do fosfato é diretamente proporcional ao aumento adicional. Dessa forma, os rins regulam a concentração do fosfato no líquido extracelular mediante alteração na taxa de excreção deste elemento, de acordo com sua concentração plasmática e taxa de filtração pelos rins.

Entretanto, conforme discutido mais adiante neste capítulo, o PTH pode aumentar intensamente a excreção do fosfato pelos rins, desempenhando um papel importante no controle da concentração plasmática não só deste elemento, mas também do cálcio.

Osso e Sua Relação Com o Cálcio e o Fosfato Extracelulares

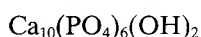
O osso compõe-se de uma *matriz orgânica* resistente, fortalecida por depósitos de *sais de cálcio*. O osso compacto

médio contém por peso cerca de 30% de matriz e 70% de sais. Já o *osso recém-formado* pode ter uma porcentagem consideravelmente maior de matriz, em relação aos sais.

Matriz Orgânica Óssea. A matriz orgânica do osso apresenta 90% a 95% de *fibras colágenas*, enquanto o restante corresponde a um meio gelatinoso homogêneo denominado *substância fundamental*. As fibras colágenas estendem-se principalmente ao longo das linhas de força de tensão e conferem ao osso sua vigorosa resistência à tração.

A substância fundamental constitui-se de líquido extracelular acrescido de *proteoglicanos*, especialmente *sulfato de condroitina* e *ácido hialurônico*. A função exata de cada um desses compostos não é conhecida, embora eles ajudem a controlar a deposição dos sais de cálcio.

Sais Ósseos. Os sais cristalinos depositados na matriz orgânica do osso compõem-se basicamente de *cálcio* e *fósforo*. A fórmula do sal cristalino predominante, conhecido como *hidroxiapatita*, é a seguinte:



Cada cristal — com cerca de 400 angstroms de comprimento, 10 a 30 angstroms de espessura e 100 angstroms de largura — tem o formato semelhante a uma placa achatada e longa. A relação cálcio:fósforo pode variar acentuadamente sob condições nutricionais distintas, sendo que a relação de Ca/P com base no peso varia de 1,3 a 2,0.

Os íons *magnésio*, *sódio*, *potássio* e *carbonato* também estão presentes entre os sais ósseos, embora os estudos de difração dos raios X não consigam demonstrar os cristais finais formados por eles. Portanto, acredita-se que esses íons sejam conjugados aos cristais de hidroxiapatita, e não organizados em cristais distintos dos seus. Essa capacidade de muitos tipos de íons sofrer conjugação aos cristais ósseos estende-se a muitos íons normalmente estranhos ao osso, como *estrôncio*, *urânio*, *plutônio*, *os outros elementos transurânicos*, *chumbo*, *ouro*, *outros metais pesados* e *pelo menos nove dentre 14 dos principais produtos radioativos liberados pela explosão da bomba de hidrogênio*. A deposição de substâncias radioativas no osso pode causar irradiação prolongada dos tecidos ósseos, e se uma quantidade suficiente for depositada, poderá ocorrer o desenvolvimento de um sarcoma osteogênico (câncer ósseo) na maioria dos casos.

Forças Tênsil e Compressiva do Osso. Cada fibra colágena do osso *compacto* compõe-se de segmentos periódicos repetidos a cada 640 angstroms ao longo de seu comprimento; os cristais de hidroxiapatita situam-se adjacentes a cada segmento da fibra, unidos hermeticamente a ela. Essa união estrita evita o “cisalhamento” no osso, ou seja, impede o deslocamento dos cristais e das fibras colágenas, o que é essencial no fornecimento de força ao osso. Além disso, os segmentos de fibras colágenas adjacentes justapõem-se uns sobre os outros, provocando também a sobreposição dos cristais de hidroxiapatita como espécies de tijolos empilhados em um muro.

As fibras colágenas do osso, semelhantes àsquelas das tendões, possuem ampla força tênsil, enquanto os sais de cálcio apresentam grande força compressiva. Essas propriedades combinadas, juntamente com o grau de dependência entre as fibras colágenas e os cristais, produzem

uma estrutura óssea dotada de forças tênsil e compressiva extremas.

Precipitação e Absorção de Cálcio e Fósforo no Osso – Equilíbrio com os Líquidos Extracelulares

A Hidroxiapatita Não Precipita no Líquido Extracelular Apesar da Supersaturação dos Íons Cálcio e Fósforo. As concentrações dos íons cálcio e fósforo no líquido extracelular são consideravelmente maiores que aquelas necessárias para causar a precipitação da hidroxiapatita. Contudo, há inibidores presentes em quase todos os tecidos do corpo, bem como no plasma, para evitar tal precipitação; um desses inibidores é o *pirofosfato*. Portanto, os cristais de hidroxiapatita não conseguem precipitar em tecidos normais exceto no osso, apesar do estado de supersaturação dos íons.

Mecanismo de Calcificação Óssea. O estágio inicial na produção óssea consiste na secreção de *moléculas de colágeno* (chamadas de monômeros de colágeno) e da *substância fundamental* (constituída principalmente por proteoglicanos) por *osteoblastos*. Os monômeros de colágeno sofrem rápida polimerização, formando fibras colágenas; o tecido resultante, por sua vez, transforma-se em *osteóide*, um material parecido com a cartilagem, mas distinto devido à fácil precipitação dos sais de cálcio sobre ele. À medida que o osteóide é formado, certa quantidade dos osteoblastos vem a ser encarcerada no osteóide e torna-se quiescente. Nesse estágio, essas células recebem o nome de *osteócitos*.

Dentro de alguns dias após a formação do osteóide, os sais de cálcio começam a precipitar sobre as superfícies das fibras colágenas. Os precipitados aparecem primeiramente espaçados ao longo de cada fibra colágena, constituindo ninhos minúsculos, que se multiplicam e se desenvolvem rapidamente no período de alguns dias a semanas, até formar o produto final, os *cristais de hidroxiapatita*.

Os sais iniciais de cálcio a ser depositados não são cristais de hidroxiapatita, mas sim compostos amorfos (não-cristalinos), uma mistura de sais como $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e outros. Então, por meio de um processo de substituição e adição de átomos, ou reabsorção e nova precipitação, esses sais convertem-se em cristais de hidroxiapatita em semanas ou meses. Certa porcentagem pode permanecer permanentemente na forma amorfa. Isso é um dado importante, visto que esses sais amorfos podem ser absorvidos com rapidez quando houver necessidade de cálcio extra no líquido extracelular.

O mecanismo indutor da deposição dos sais de cálcio no osteóide não é totalmente compreendido. Uma teoria apóia que, no momento da formação, as fibras colágenas são pré-formadas para provocar a precipitação dos sais de cálcio. Os osteoblastos supostamente também secretam uma substância no osteóide para neutralizar um inibidor (presumivelmente o pirofosfato), que costuma evitar a cristalização da hidroxiapatita. Uma vez que o pirofosfato tenha sido neutralizado, a afinidade natural das fibras colágenas com os sais de cálcio provoca a precipitação.

Precipitação do Cálcio em Tecidos Não-ósseos Sob Condições Anormais. Embora os sais de cálcio quase nunca precipitem em tecidos normais além do osso, sua precipitação é possível sob condições anormais. Por exemplo, tal precipitação ocorre nas paredes arteriais na condição denominada *arteriosclerose*, levando as artérias a se transformarem em tubos semelhantes a ossos. Do mesmo modo, os sais de cálcio frequentemente se depositam nos tecidos em processo de degeneração ou nos coágulos sanguíneos antigos. Presumivelmente, nessas circunstâncias os fatores inibidores que costumam evitar a deposição dos sais de cálcio desaparecem dos tecidos nesses casos, permitindo com isso a ocorrência da precipitação.

Intercâmbio de Cálcio Entre o Osso e o Líquido Extracelular

Se forem injetados sais de cálcio solúveis por via intravenosa, a concentração do cálcio iônico poderá aumentar imediatamente para níveis elevados. Entretanto, essa concentração de cálcio iônico retorna ao normal dentro de 30 minutos a 1 hora ou mais. Do mesmo modo, se quantidades abundantes dos íons cálcio forem removidas dos líquidos corpóreos circulantes, essa concentração de cálcio iônico novamente retornará ao normal dentro de 30 minutos a cerca de 1 hora. Esses efeitos devem-se em grande parte à presença de um tipo de cálcio *intercambiável* na composição óssea, que sempre está em equilíbrio com os íons cálcio nos líquidos extracelulares.

Uma pequena porção desse cálcio intercambiável também corresponde ao cálcio encontrado em todas as células, particularmente naqueles tipos celulares com alta permeabilidade, como as células do fígado e do trato gastrointestinal. No entanto, a maior parte do cálcio intercambiável encontra-se no osso, somando normalmente um valor em torno de 0,4% a 1% do cálcio ósseo total. Esse cálcio é depositado nos ossos em forma de sal prontamente mobilizável, como o CaHPO_4 e outros sais cálcicos amorfos.

A importância do cálcio intercambiável está na provisão de um rápido mecanismo de *tamponamento* para manter a concentração de cálcio iônico nos líquidos extracelulares, evitando sua ascensão a níveis excessivos ou sua queda a níveis muito baixos em condições transitórias de alta ou baixa disponibilidade de cálcio.

Deposição e Absorção Ósseas — Remodelagem Óssea

Deposição Óssea pelos Osteoblastos. O osso sofre contínua deposição de *osteoblastos* e ininterrupta absorção nos locais onde os *osteoclastos* se encontram ativos (Fig. 79-4). Os osteoblastos são encontrados nas superfícies externas dos ossos e nas cavidades ósseas. Uma discreta atividade osteoblástica ocorre continuamente em todos os ossos vivos (em torno de 4% de todas as superfícies em qualquer dado momento no adulto); dessa forma, ao menos há uma neoformação óssea constante.

Absorção Óssea — Função dos Osteoclastos. O osso também sofre uma contínua absorção na presença de osteoclastos, que correspondem a grandes células fagocitárias multinucleadas (com o equivalente a 50 núcleos), derivadas de monócitos ou células semelhantes a monócitos formadas na

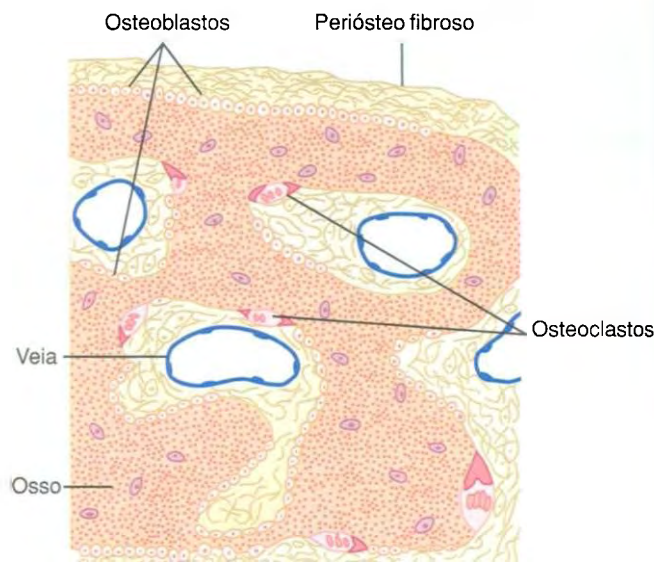


Figura 79-4

Atividades osteoblástica e osteoclástica no mesmo osso.

medula óssea. Os osteoclastos apresentam-se normalmente ativos em menos de 1% das superfícies ósseas do adulto. Mais adiante neste capítulo, abordaremos o controle da atividade absorviva óssea dos osteoclastos pelo PTH.

Do ponto de vista histológico, a absorção óssea ocorre nas adjacências imediatas aos osteoclastos. Acredita-se que o mecanismo dessa absorção seja o seguinte: os osteoclastos emitem suas projeções semelhantes a vilos em direção ao osso, formando a assim denominada *borda pregueada* adjacente ao osso. Os vilos secretam dois tipos de substâncias: (1) enzimas proteolíticas, liberadas de lisossomos dos osteoclastos, e (2) diversos ácidos, inclusive o ácido cítrico e o ácido láctico, liberados de mitocôndrias e vesículas secretoras. As enzimas digerem ou dissolvem a matriz orgânica do osso, enquanto os ácidos provocam a dissolução dos sais ósseos. As células osteoclásticas também absorvem minúsculas partículas de matriz óssea e cristais por fagocitose, dissolvendo-os e liberando os produtos no sangue.

A Deposição e a Absorção Ósseas Normalmente Estão em Equilíbrio. Exceto nos ossos em crescimento, as taxas de deposição e absorção ósseas costumam ser equivalentes entre si, de modo que a massa total de tecido ósseo permanece constante. Os osteoclastos comumente subsistem em massas pequenas mas concentradas, e uma vez desencadeado seu desenvolvimento, tais massas costumam destruir o osso em cerca de 3 semanas, criando um túnel com diâmetro entre 0,2 a 1 milímetro e alguns milímetros de comprimento. No término desse período, os osteoclastos desaparecem e o túnel é invadido pelos osteoblastos; em seguida, inicia-se o desenvolvimento de um novo tecido ósseo. A deposição óssea, então, prossegue por vários meses, ocorrendo o assentamento do novo tecido em sucessivas camadas de círculos concêntricos (*lamelas*) sobre as superfícies internas da cavidade, até o preenchimento do túnel. Essa deposição de novo tecido ósseo cessa quando o osso começa a invadir os vasos sanguíneos da área. O canal de passagem desses vasos, denominado *canal de Havers*, é tudo o que sobra da cavidade original. Cada nova área de osso depositado dessa forma recebe o nome de *osteon*, conforme ilustrado na Figura 79-5.

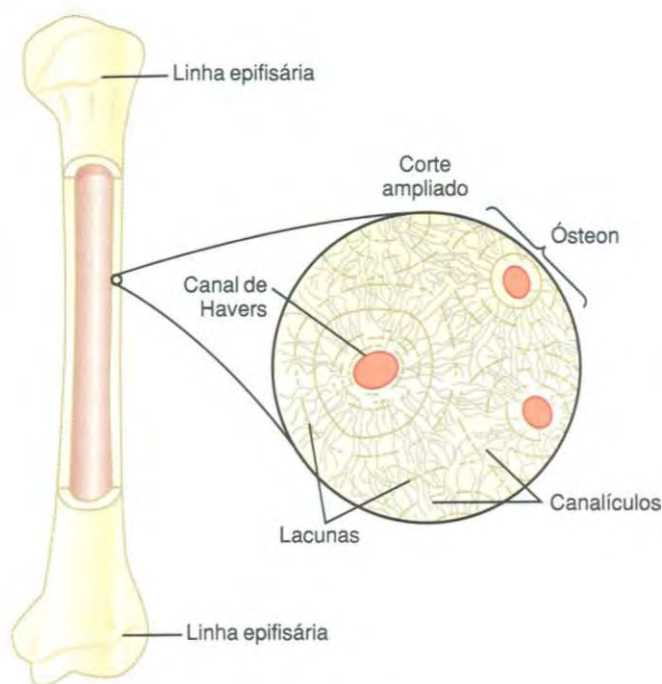


Figura 79-5

Estrutura óssea.

Valor da Remodelagem Óssea Contínua. A deposição e a absorção contínuas de tecido ósseo apresentam diversos aspectos funcionais fisiologicamente importantes. Em primeiro lugar, o osso costuma ajustar sua resistência proporcionalmente à intensidade do estresse ósseo. Como consequência, o osso sofre espessamento quando submetido a cargas pesadas. Em segundo lugar, até mesmo o formato do osso pode ser reajustado para uma sustentação apropriada das forças mecânicas, por meio da deposição e reabsorção ósseas em conformidade com os padrões de estresse. Em terceiro lugar, como o osso antigo se torna relativamente quebradiço e frágil, há necessidade da deposição de uma nova matriz orgânica à medida que a matriz orgânica antiga sofre degeneração. Desse modo, a resistência normal do osso é preservada. De fato, os ossos de crianças, cujas velocidades de deposição e absorção se mostram rápidas, revelam pequena fragilidade, em comparação aos ossos de idosos, que apresentam lentidão desses processos.

Controle da Taxa de Deposição Óssea pelo “Estresse” Ósseo.

A deposição óssea ocorre proporcionalmente à carga compressiva suportada pelo osso. Por exemplo, os ossos de atletas tornam-se consideravelmente mais pesados, em comparação aos de indivíduos não praticantes de atividades esportivas. Além disso, se um indivíduo se encontra com um de seus membros engessado e continua a caminhar com o membro oposto, o osso do membro imobilizado sofre adelgaçamento e descalcificação (de até 30%) dentro de algumas semanas, enquanto o osso contralateral permanece espesso e normalmente calcificado. Portanto, o estresse físico contínuo estimula a deposição osteoblástica e a calcificação óssea.

Em certas circunstâncias, o estresse ósseo também determina o formato de ossos. Por exemplo, em caso de fratura de um osso longo em seu centro e posterior consolidação angular, o estresse da compressão na face interna do ângulo provoca um aumento na deposição óssea; em contrapartida, ocorre um aumento na absorção óssea na face externa do ângulo onde o osso não está sendo compri-

mido. Após muitos anos de crescente deposição na face interna do osso angulado e absorção na face externa, o osso pode tornar-se quase retilíneo, especialmente em crianças, devido à rápida remodelagem óssea em indivíduos mais jovens.

O Reparo de uma Fratura Ativa os Osteoblastos. De alguma forma, a fratura de um osso ativa ao máximo todos os osteoblastos periosteais e intra-ósseos envolvidos na ruptura. Além disso, ocorre a formação quase imediata de inúmeros novos osteoblastos a partir de *células osteoprogenitoras*, que correspondem às células-tronco ósseas no tecido superficial de revestimento ósseo, denominado “membrana óssea”. Em um curto período de tempo, portanto, ocorre o desenvolvimento de uma ampla protuberância constituída por tecido osteoblástico e matriz óssea orgânica recém-formada, acompanhado abruptamente pela deposição de sais de cálcio, entre as duas extremidades rompidas do osso. Tal protuberância recebe o nome de *calo ósseo*.

Muitos cirurgiões ortopedistas empregam o fenômeno de estresse ósseo para acelerar a consolidação da fratura. Tal medida é colocada em prática pela aplicação de fixadores mecânicos especiais para manter unidas as extremidades do osso fraturado, de modo que o paciente consiga utilizar o osso imediatamente. Isso provoca estresse sobre as extremidades opostas dos ossos fraturados, o que acelera a atividade osteoblástica no local da fratura e muitas vezes abrevia o período de convalescença.

Vitamina D

A vitamina D exibe um potente efeito em aumentar a absorção de cálcio a partir do trato intestinal; além disso, apresenta efeitos significativos sobre a deposição e a absorção ósseas, conforme discutido mais adiante. Contudo, essa vitamina em si não é a substância ativa real indutora desses efeitos. Em vez disso, a vitamina D deve sofrer uma série de reações no fígado e nos rins, convertendo-se ao produto final ativo, o *1,25-dihidroxicolecalciferol*, também conhecido como $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. A Figura 79-6 mostra os passos sucessivos que levam à formação dessa substância a partir da vitamina D. Tais passos são discutidos a seguir.

O Colecalciferol (Vitamina D₃) É Formado na Pele. Diversos compostos derivados de esteróis pertencem à família da vitamina D, e todos desempenham mais ou menos as mesmas funções. A vitamina D₃ (também denominada *colecalfiferol*) é o composto mais importante, sendo formada na pele em consequência da irradiação do *7-desidrocolesterol*, uma substância presente normalmente na pele, pelos raios ultravioletas provenientes do sol. Portanto, a exposição adequada ao sol evita a deficiência da vitamina D. Os compostos suplementares da vitamina D ingeridos nos alimentos são idênticos ao colecalfiferol formado na pele, exceto pela substituição de um ou mais átomos que não exercem influência sobre sua função.

O Colecalciferol É Convertido em 25-Hidroxicolecalciferol no Fígado. O primeiro passo na ativação do colecalfiferol é convertê-lo em 25-hidroxicolecalciferol, o que ocorre no fígado. O processo é restrito, já que o 25-hidroxicolecalciferol apresenta um efeito inibitório por *feedback* sobre as reações de conversão. Esse processo de controle por *feedback* é extremamente importante por duas razões.

Primeira, o mecanismo de *feedback* regula precisamente a concentração do 25-hidroxicolecalciferol no plasma,

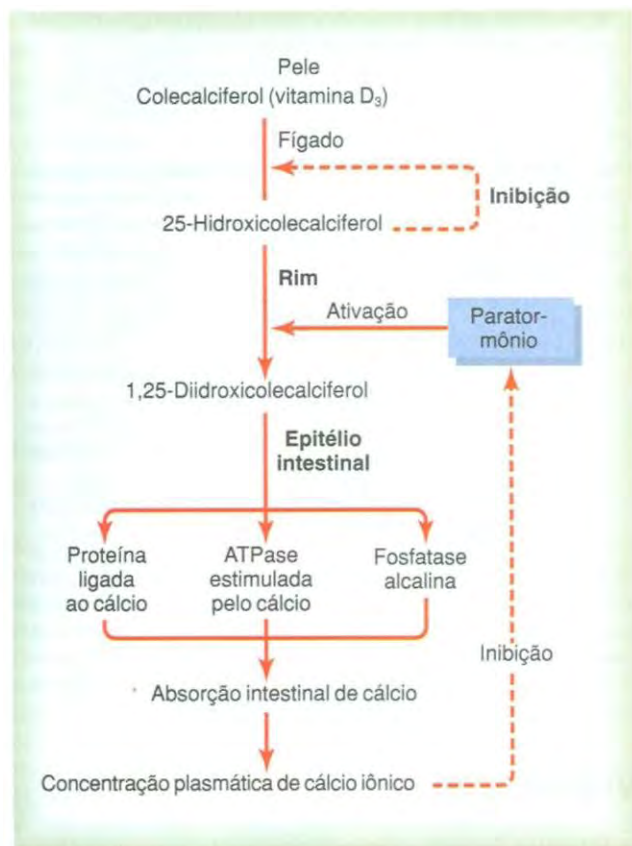


Figura 79-6

Ativação da vitamina D_3 para a formação de 1,25-diidroxicolecalciferol e papel da vitamina D no controle da concentração plasmática do cálcio.

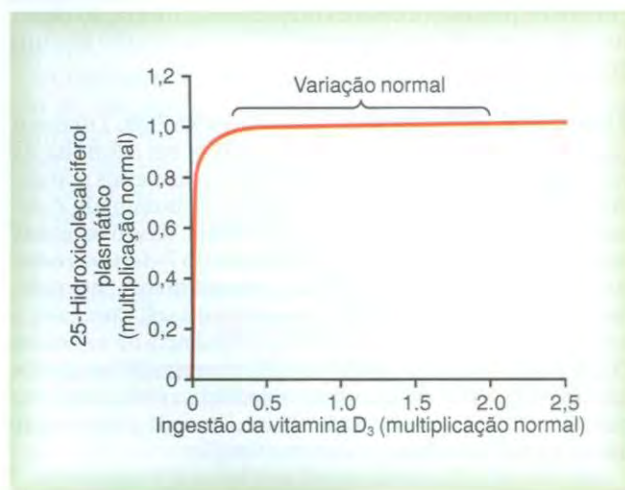


Figura 79-7

Efeito da ingestão crescente da vitamina D_3 sobre a concentração plasmática do 25-hidroxicolecalciferol. Essa figura revela que grandes alterações na ingestão de vitamina D têm um pequeno efeito sobre a quantidade final formada da vitamina D ativada.

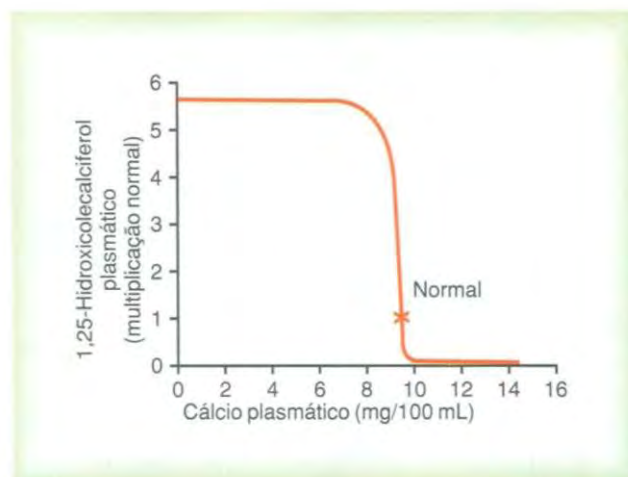


Figura 79-8

Efeito da concentração plasmática do cálcio sobre a concentração plasmática do 1,25-diidroxicolecalciferol. Essa figura demonstra que um leve declínio na concentração do cálcio abaixo do normal provoca um aumento na formação da vitamina D ativada que, por sua vez, leva a uma intensa absorção intestinal de cálcio.

um efeito ilustrado na Figura 79-7. Observe que a ingestão da vitamina D_3 pode aumentar muito e ainda assim a concentração do 25-hidroxicolecalciferol permanecer quase normal. Esse alto grau de controle por *feedback* impede a ação excessiva da vitamina D quando o consumo da vitamina D_3 está amplamente alterado.

Segunda, essa conversão controlada da vitamina D_3 em 25-hidroxicolecalciferol conserva a vitamina D armazenada no fígado para uso futuro. Uma vez convertida, ela persiste no corpo por apenas algumas semanas. Na forma de vitamina D, no entanto, ela pode ficar armazenada no fígado por muitos meses.

Formação do 1,25-Diidroxicolecalciferol nos Rins e Seu Controle pelo Paratormônio. A Figura 79-6 também mostra a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-diidroxicolecalciferol nos túbulos proximais dos rins. Indubitavelmente, esta última substância é a forma mais ativa da vitamina D, visto que os produtos antecedentes mostrados no esquema da Figura 79-6 apresentam menos de 1/1.000 do efeito dessa vitamina. Portanto, a vitamina D perde quase toda a sua eficácia na ausência dos rins.

Observe também na Figura 79-6 que a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-diidroxicolecalciferol requer a presença do PTH. Na ausência desse hormônio, quase nada se forma do 1,25-diidroxicolecalciferol. Por essa razão, o PTH exerce uma potente influência na determinação dos efeitos funcionais da vitamina D no organismo.

A Concentração de Íon Cálcio Controla a Formação de 1,25-Diidroxicolecalciferol. A Figura 79-8 demonstra que a concentração plasmática do 1,25-diidroxicolecalciferol é inversamente influenciada pela concentração do cálcio no plasma. Há dois motivos para tal influência. Primeiro, o cálcio iônico por si só apresenta um ligeiro efeito de impedir a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-diidroxicolecalciferol. Segundo, e até mais importante,

como veremos mais adiante neste capítulo, a taxa de secreção do PTH é bastante suprimida quando a concentração plasmática do cálcio iônico se eleva acima de 9 a 10 mg/100 mL. Portanto, em concentrações de cálcio abaixo desse nível, o PTH promove a conversão do 25-hidroxicoalciferol em 1,25-diidroxicoalciferol nos rins. Em concentrações mais elevadas do cálcio, ao se suprimir o PTH, o 25-hidroxicoalciferol é convertido em um composto diferente — o 24,25-diidroxicoalciferol — que exibe um efeito quase nulo de vitamina D.

Quando a concentração plasmática do cálcio já estiver muito alta, a formação do 1,25-diidroxicoalciferol é bastante deprimida. A deficiência disso, por sua vez, diminui a absorção do cálcio a partir dos intestinos, dos ossos e dos túbulos renais, levando à queda da concentração do cálcio iônico de volta ao seu nível normal.

Ações da Vitamina D

A forma ativa da vitamina D, o 1,25-diidroxicoalciferol, apresenta diversos efeitos sobre os intestinos, rins e ossos, como aumento na absorção de cálcio e fósforo para o líquido extracelular e auxílio na regulação dessas substâncias por *feedback*.

Efeito “Hormonal” da Vitamina D para Promover a Absorção Intestinal de Cálcio. O 1,25-diidroxicoalciferol por si só atua como um tipo de “hormônio” para promover a absorção intestinal de cálcio. Esse efeito ocorre principalmente por meio do aumento, em torno de 2 dias, da formação de uma *proteína ligante do cálcio* nas células epiteliais intestinais. Essa proteína atua na borda em escova dessas células para transportar o cálcio em direção ao citoplasma celular; o cálcio, então, desloca-se através da membrana basolateral da célula por difusão facilitada. A taxa de absorção de cálcio é diretamente proporcional à quantidade dessa proteína ligante. Além disso, essa proteína permanece nas células por algumas semanas após a remoção do 1,25-diidroxicoalciferol do corpo, induzindo um efeito prolongado de absorção do cálcio.

Outros efeitos do 1,25-diidroxicoalciferol que podem desempenhar um papel no estímulo da absorção de cálcio incluem a formação de (1) uma ATPase estimulada pelo cálcio na borda em escova das células epiteliais e (2) uma fosfatase alcalina nas células epiteliais. Os detalhes precisos de todos esses efeitos não estão esclarecidos.

A Vitamina D Promove a Absorção de Fósforo pelos Intestinos. Embora o fósforo costuma ser absorvido com facilidade, o fluxo deste elemento através do epitélio gastrointestinal é intensificado pela vitamina D. Acredita-se que essa função seja o resultado de um efeito direto do 1,25-diidroxicoalciferol, mas pode ser secundária à ação desse hormônio sobre a absorção de cálcio, pois este elemento atua como um mediador de transporte para o fósforo.

A Vitamina D Diminui a Excreção Renal de Cálcio e Fósforo. Esta vitamina também aumenta a absorção de cálcio e fósforo pelas células epiteliais dos túbulos renais e, dessa forma, tende a diminuir a excreção dessas substâncias na urina. Contudo, esse efeito é fraco e provavelmente sem

grande importância na regulação da concentração dessas substâncias no líquido extracelular.

Efeito da Vitamina D sobre o Osso e Sua Relação com a Atividade do Paratormônio. A vitamina D desempenha papéis relevantes na absorção e deposição ósseas. A administração de *quantidades extremas dessa vitamina provoca a absorção do osso*. Na ausência da vitamina mencionada, o efeito do PTH na indução da absorção óssea (assunto discutido na próxima seção) é bastante reduzido ou até mesmo impedido. O mecanismo dessa ação da vitamina D não é conhecido, mas acredita-se que ele seja o resultado do efeito do 1,25-diidroxicoalciferol em aumentar o transporte de cálcio através das membranas celulares.

A *vitamina D em quantidades menores promove a calcificação óssea*. Para tanto, um dos modos de ação dessa vitamina consiste no aumento da absorção de cálcio e fósforo pelos intestinos. No entanto, mesmo na ausência desse aumento, a vitamina D é capaz de intensificar a mineralização óssea. Mais uma vez, o mecanismo desse efeito não é conhecido, mas provavelmente resulta da capacidade do 1,25-diidroxicoalciferol em provocar o transporte dos íons cálcio através das membranas celulares — nesse caso, entretanto, talvez esse deslocamento ocorra na direção oposta através das membranas celulares de osteoblastos e osteócitos.

Paratormônio

O paratormônio apresenta um potente mecanismo para o controle das concentrações extracelulares de cálcio e fósforo, mediante a redução da reabsorção intestinal, da excreção renal e do intercâmbio desses íons entre o líquido extracelular e o osso. A atividade excessiva da glândula paratireóide provoca a rápida absorção de sais de cálcio a partir dos ossos, com conseqüente *hipercalcemia*; de modo inverso, a hipofunção das glândulas paratireóides gera *hipocalcemia*, muitas vezes com tetania resultante.

Anatomia Fisiológica das Glândulas Paratireóides. Normalmente, há quatro glândulas paratireóides em seres humanos, que ficam situadas imediatamente atrás da glândula tireóide — uma atrás de cada pólo superior e inferior da tireóide. Cada glândula paratireóide tem aproximadamente 6 milímetros de comprimento, 3 milímetros de largura e 2 milímetros de espessura, apresentando um aspecto macroscópico semelhante à gordura de coloração marrom-escuro. Durante as intervenções cirúrgicas sobre a tireóide, a localização das glândulas paratireóides não se mostra uma tarefa fácil, pois muitas vezes elas se parecem com um outro lóbulo da glândula tireóide. Por essa razão, antes do reconhecimento da importância de tais glândulas, o procedimento de tireoidectomia total ou subtotal freqüentemente resultava na remoção das glândulas paratireóides também.

A retirada de metade das glândulas paratireóides não costuma provocar grandes anormalidades fisiológicas. Todavia, a remoção de três das quatro glândulas normais causa hipoparatiroidismo transitório. Mas até mesmo uma pequena quantidade de tecido paratireóideo remanescente em geral é capaz de sofrer uma hipertrofia satisfatória a ponto de cumprir a função de todas as glândulas.

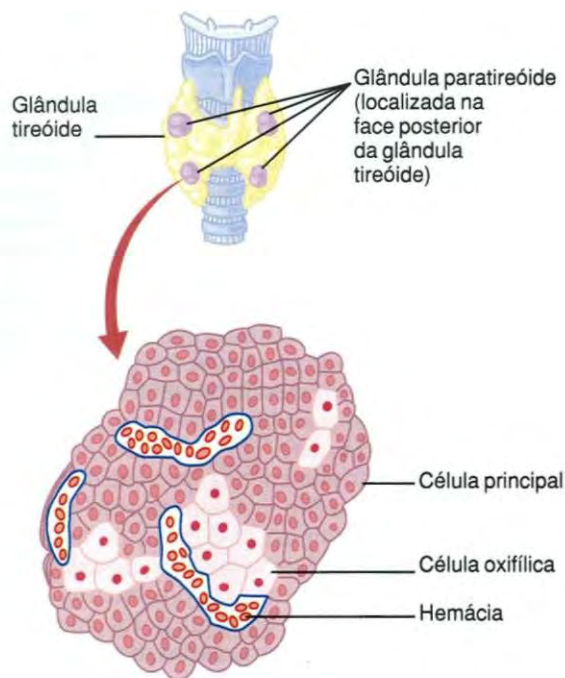


Figura 79-9

As quatro glândulas paratireóides situam-se imediatamente atrás da glândula tireóide. Quase todo o paratormônio (PTH) é sintetizado e secretado pelas células principais. A função das células oxifílicas é indeterminada, mas elas podem ser células principais modificadas ou depletadas que deixaram de secretar o PTH.

A glândula paratireóide do ser humano adulto, conforme demonstrada na Figura 79-9, contém basicamente *células principais* e um número pequeno a moderado de *células oxifílicas*, mas estas últimas estão ausentes em muitos animais e humanos jovens. Acredita-se que as células principais secretem grande parte do PTH, se não todo. A função das células oxifílicas não está esclarecida, mas acredita-se que sejam células principais modificadas ou depletadas que não secretam mais o hormônio.

Perfil Químico do Paratormônio. O PTH foi isolado em uma forma pura, sendo sintetizado primeiramente nos ribossomos na forma de um pré-pró-hormônio, uma cadeia polipeptídica de 110 aminoácidos. Essa forma sofre a primeira clivagem, transformando-se em um pró-hormônio com 90 aminoácidos e, em seguida, no próprio hormônio com 84 aminoácidos pelo retículo endoplasmático e complexo de Golgi; por fim, o hormônio é armazenado em grânulos secretores no citoplasma das células. A forma final do hormônio apresenta um peso molecular de aproximadamente 9.500. Das glândulas paratireóides, também foram isolados compostos menores dotados de até 34 aminoácidos, adjacentes à porção N-terminal da molécula, e com plena atividade de PTH. Na verdade, como os rins promovem a rápida remoção de todo o hormônio com 84 aminoácidos dentro de minutos, mas não conseguem remover muitos dos fragmentos durante horas, grande parte da atividade hormonal é induzida pelos fragmentos.

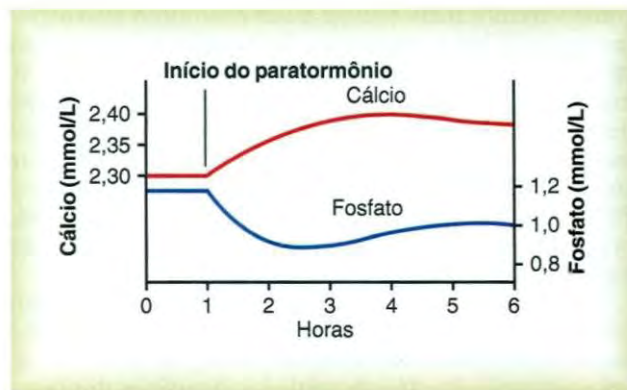


Figura 79-10

Alterações aproximadas nas concentrações de cálcio e fosfato durante as primeiras 5 horas de infusão do paratormônio a uma velocidade moderada.

Efeito do Paratormônio sobre as Concentrações de Cálcio e Fosfato no Líquido Extracelular

A Figura 79-10 mostra os efeitos aproximados da uma infusão súbita e contínua do PTH sobre as concentrações sanguíneas de cálcio e fosfato em um animal por um período de algumas horas. Observe que, no início da infusão, a concentração do cálcio iônico começa a se elevar e atinge um platô em cerca de 4 horas. A concentração do fosfato, no entanto, exibe uma queda mais rápida em comparação à elevação do cálcio e alcança um nível reduzido dentro de 1 ou 2 horas. A ascensão na concentração do cálcio é causada principalmente por dois efeitos do PTH: (1) aumenta a absorção de cálcio e fosfato a partir do osso e (2) diminui com rapidez a excreção de cálcio pelos rins. O declínio na concentração de fosfato é provocado por um efeito intenso do PTH em aumentar a excreção renal deste elemento — um efeito amplo o suficiente a ponto de superar o aumento na absorção óssea do fosfato.

O Paratormônio Aumenta a Absorção Óssea de Cálcio e Fosfato

O PTH apresenta dois efeitos sobre o osso na indução da absorção de cálcio e fosfato. Um deles corresponde a uma fase rápida que se inicia em minutos e exibe um aumento progressivo em algumas horas. Essa fase resulta da ativação das células ósseas já existentes (principalmente os osteócitos) para promover a absorção de cálcio e fosfato. A segunda fase é muito mais lenta, exigindo alguns dias ou até semanas para seu pleno desenvolvimento; tal fase provém da proliferação dos osteoclastos, seguida pela reabsorção osteoclástica bastante acentuada do próprio osso, e não meramente da absorção óssea dos sais de fosfato cálcico.

Fase Rápida da Absorção de Cálcio e Fosfato – Osteólise. Ao se injetar grande quantidade de PTH, a concentração do cálcio iônico no sangue começa a se elevar dentro de minutos, antes que seja possível o desenvolvimento de quaisquer novas células ósseas. Os estudos histológicos e fisiológicos

demonstraram que o PTH provoca a remoção dos sais ósseos de duas áreas: (1) da matriz óssea nas proximidades dos osteócitos situados dentro do próprio osso e (2) nas adjacências dos osteoblastos presentes ao longo da superfície óssea.

Em geral, não se considera que os osteoblastos ou os osteócitos atuem na absorção dos sais ósseos, já que estes dois tipos celulares são de natureza osteoblástica e normalmente estão associados à deposição óssea e à sua calcificação. Entretanto, estudos demonstraram que os osteoblastos e osteócitos formam um sistema de células interligadas e disseminadas pelo osso e por todas as superfícies ósseas, exceto nas pequenas áreas superficiais adjacentes aos osteoclastos. Na verdade, longos processos pediculados estendem-se de osteócito para osteócito por toda a estrutura óssea, e tais processos também se unem aos osteócitos e osteoblastos de superfície. Esse amplo sistema recebe o nome de *sistema da membrana osteocítica*. Acredita-se que tal sistema produza uma membrana de isolamento entre o osso e o líquido extracelular.

Entre a membrana osteocítica e o osso, há uma pequena quantidade de *líquido ósseo*. Os experimentos sugerem que essa membrana osteocítica promova o bombeamento dos íons cálcio do líquido ósseo para o extracelular, gerando uma concentração de apenas um terço do cálcio iônico nesse líquido ósseo em comparação ao líquido extracelular. Quando a bomba osteocítica se torna excessivamente ativada, a concentração de cálcio no líquido ósseo declina ainda mais, e então os sais de fosfato cálcico são absorvidos a partir do osso. Esse efeito recebe o nome de *osteólise* e ocorre sem a absorção da matriz fibrosa e gelatinosa do osso. Quando a bomba é inativada, a concentração de cálcio no líquido ósseo sobe ainda mais, ocorrendo uma nova deposição dos sais de fosfato cálcico na matriz.

Mas, onde o PTH se enquadra nesse quadro? Primeiramente, as membranas celulares tanto dos osteoblastos como dos osteócitos possuem receptores protéicos para a ligação do PTH. Esse hormônio, por sua vez, pode ativar intensamente a bomba de cálcio, induzindo à rápida remoção dos sais de fosfato cálcico daqueles cristais ósseos amorfos situados junto às células. Acredita-se que o PTH estimule essa bomba mediante o aumento na permeabilidade da porção líquida óssea da membrana osteocítica ao cálcio, o que confere a difusão dos íons cálcio até as membranas celulares a partir do líquido ósseo. Então, a bomba de cálcio presente do outro lado da membrana celular transfere os íons cálcio para o líquido extracelular no restante do percurso.

Fase Lenta da Absorção Óssea e Liberação do Fosfato Cálcico — Ativação dos Osteoclastos. Um efeito muito mais conhecido e evidente do PTH consiste na ativação dos osteoclastos. No entanto, essas células não possuem receptores protéicos em suas membranas para o PTH. Em vez disso, acredita-se que os osteoblastos e os osteócitos ativados emitam um “sinal” secundário, mas desconhecido, aos osteoclastos, induzindo-os a iniciar sua tarefa habitual de engolfamento do osso em semanas ou meses.

A ativação do sistema osteoclástico ocorre em dois estágios: (1) ativação imediata dos osteoclastos já formados e (2) formação de novos osteoclastos. Alguns dias de

excesso do PTH costumam levar ao desenvolvimento satisfatório do sistema osteoclástico, mas esse crescimento pode continuar durante meses sob a influência de uma intensa estimulação desse hormônio.

Após alguns meses de níveis excessivos do PTH, a reabsorção osteoclástica pode levar ao enfraquecimento ósseo e à estimulação secundária dos osteoblastos na tentativa de corrigir a condição enfraquecida do osso. Portanto, o efeito tardio consiste efetivamente na intensificação das atividades osteoblástica e osteoclástica. Não obstante, mesmo nos estágios tardios, ocorre mais absorção óssea em comparação à deposição na presença de um excesso contínuo do PTH.

O osso contém grande quantidade de cálcio em comparação à quantidade total em todos os líquidos extracelulares (cerca de 1.000 vezes mais). Nesse sentido, até quando o PTH provoca uma elevação intensa na concentração do cálcio nos líquidos, fica impossível discernir qualquer efeito imediato sobre os ossos. A administração ou a secreção prolongada do PTH — durante muitos meses ou anos — resulta finalmente em uma absorção bastante evidente em todos os ossos e até mesmo no desenvolvimento de amplas cavidades preenchidas com grandes osteoclastos multinucleados.

O Paratormônio Diminui a Excreção de Cálcio e Aumento a Excreção de Fosfato pelos Rins

A administração do PTH causa rápida perda de fosfato na urina devido ao efeito do hormônio em reduzir a reabsorção tubular proximal dos íons fosfato.

O PTH também aumenta a reabsorção tubular renal do cálcio, ao mesmo tempo em que diminui a reabsorção de fosfato. Além disso, esse hormônio eleva a taxa de reabsorção dos íons magnésio e hidrogênio enquanto reduz a reabsorção de íons sódio, potássio e aminoácidos do mesmo modo que influencia o fosfato. A absorção elevada de cálcio ocorre principalmente nos *túbulos distais finais*, nos *túbulos coletores*, nos ductos coletores iniciais e, possivelmente, na alça ascendente de Henle em menor escala.

Não fosse o efeito do PTH sobre os rins para aumentar a reabsorção de cálcio, a perda contínua desse mineral na urina provocaria sua conseqüente depleção tanto no líquido extracelular como nos ossos.

O Paratormônio Aumenta a Absorção Intestinal de Cálcio e Fosfato

Agora, devemos recordar que o PTH intensifica enormemente a absorção de cálcio e fosfato presente nos intestinos, pelo aumento na formação renal do 1,25-diidroxicalciferol a partir da vitamina D, conforme previamente discutido neste capítulo.

O Monofosfato Cíclico de Adenosina Medeia os Efeitos do Paratormônio. Grande parte do efeito do PTH sobre seus órgãos-alvo é mediada pelo mecanismo de *segundo mensageiro* do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Dentro de alguns minutos após a administração do PTH, a concentração do AMPc aumenta nos osteócitos, osteoclastos e em outras células-alvo. Esse AMPc, por sua vez, é provavelmente responsável por tais funções como a

secreção osteoclástica de enzimas e ácidos que causa a reabsorção óssea e a formação do 1,25-diidroxicalciferol nos rins. Possivelmente, existem outros efeitos diretos do PTH que atuam de forma independente do mecanismo de segundo mensageiro.

Controle da Secreção Paratireóide pela Concentração do Cálcio Iônico

Até mesmo a mais insignificante redução na concentração do cálcio iônico no líquido extracelular faz com que as glândulas paratireóides aumentem sua taxa de secreção dentro de minutos; em caso de persistência nesse declínio da concentração de cálcio, as glândulas sofrerão hipertrofia, atingindo o tamanho até cinco vezes superior ou mais que isso. Por exemplo, as glândulas paratireóides tornam-se bastante aumentadas em algumas condições, a saber: no *raquitismo*, em que o nível do cálcio costuma estar apenas um pouco deprimido; na *gestação*, embora a diminuição na concentração do cálcio iônico no líquido extracelular materno dificilmente seja mensurável; e durante a *lactação*, já que o cálcio é utilizado para a formação do leite.

De modo inverso, as condições indutoras de um aumento na concentração do cálcio iônico acima do normal provocam uma diminuição na atividade e no volume das glândulas paratireóides. Tais condições incluem: (1) quantidade excessiva de cálcio na dieta, (2) teor elevado de vitamina D na dieta e (3) absorção óssea causada por fatores extras ao PTH (p. ex., absorção óssea provocada pelo desuso dos ossos).

A Figura 79-11 mostra a relação aproximada entre a concentração plasmática do cálcio e do PTH. A curva ver-

melha contínua mostra o efeito agudo quando a concentração de cálcio sofre modificação por um período de algumas horas. Isso revela que até reduções pequenas na concentração de cálcio a partir de seu valor normal podem dobrar ou triplicar o PTH plasmático. O efeito crônico aproximado constatado pela alteração prolongada (várias semanas) na concentração do cálcio iônico, dando tempo para a ocorrência de intensa hipertrofia da glândula, está retratado pela linha vermelha tracejada; isso demonstra que uma queda de apenas uma fração de miligrama por decilitro na concentração plasmática do cálcio pode dobrar a secreção do PTH. Isso consiste na base do potente sistema de *feedback* corpóreo para o controle da concentração plasmática do cálcio iônico a longo prazo.

Calcitonina

A calcitonina, um hormônio peptídeo secretado pela glândula tireóide, tende a *diminuir* a concentração plasmática do cálcio e, em geral, tem efeitos opostos àqueles do PTH. No entanto, o papel quantitativo da calcitonina é bem menor que o do PTH na regulação da concentração do cálcio iônico.

A síntese e a secreção da calcitonina ocorrem nas *células parafoliculares*, ou *células C*, situadas no líquido intersticial entre os folículos da glândula tireóide. Essas células constituem apenas cerca de 0,1% da glândula tireóide humana e representam os resquícios das *glândulas ultimobranciais* de animais inferiores como peixes, anfíbios, répteis e aves. A calcitonina é um peptídeo com 32 aminoácidos e peso molecular de aproximadamente 3.400.

O Aumento da Concentração Plasmática do Cálcio Estimula a Secreção de Calcitonina. O principal estímulo para a secreção da calcitonina é a elevação na concentração plasmática do cálcio iônico. Isso contrasta com a secreção do PTH, que é estimulada pela queda na concentração de cálcio.

Em animais jovens, mas muito menos em animais mais idosos e seres humanos, um aumento na concentração plasmática do cálcio em torno de 10% provoca uma elevação imediata de duas vezes ou mais na taxa de secreção da calcitonina, o que está demonstrado pela linha azul na Figura 79-11. Isso gera um segundo mecanismo de *feedback* hormonal para o controle da concentração plasmática do cálcio iônico; no entanto, esse mecanismo é relativamente fraco e atua de modo oposto ao sistema representado pelo PTH.

A Calcitonina Diminui a Concentração Plasmática do Cálcio.

Em alguns animais jovens, a calcitonina diminui a concentração sanguínea do cálcio iônico com rapidez, tendo início dentro de minutos após a injeção desse hormônio peptídeo e pelo menos de duas formas.

1. O efeito imediato consiste na redução das atividades absorptivas dos osteoclastos e possivelmente do efeito osteolítico da membrana osteocítica por todo o osso, desviando o equilíbrio em favor da deposição de cálcio nos sais cálcicos ósseos intercambiáveis. Esse efeito é particularmente significativo em animais jovens, em decorrência do rápido intercâmbio de cálcio absorvido e depositado.

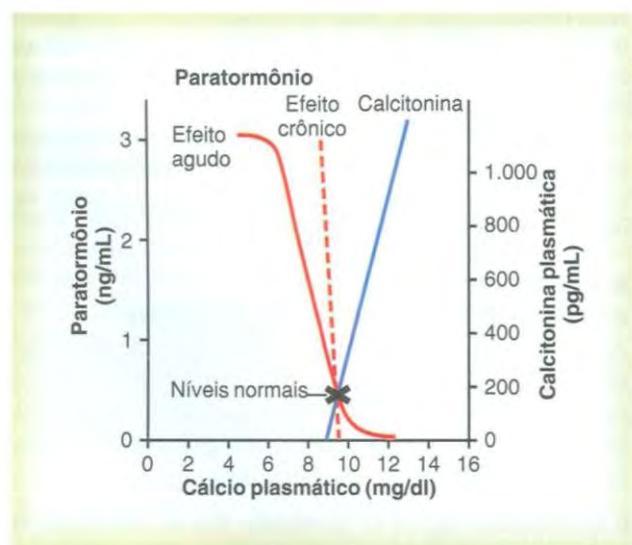


Figura 79-11

Efeito aproximado da concentração plasmática de cálcio sobre as concentrações plasmáticas de paratormônio e calcitonina. Observe particularmente que as alterações crônicas a longo prazo na concentração do cálcio em apenas alguns picos de porcentagem podem provocar uma modificação de até 100% na concentração do paratormônio.

2. O segundo e mais prolongado efeito da calcitonina baseia-se na diminuição da formação de novos osteoclastos. Além disso, como a reabsorção osteoclástica do osso induz secundariamente a atividade osteoblástica, o declínio na quantidade dos osteoclastos é seguido pela queda no número dos osteoblastos. Por essa razão, o resultado global corresponde à redução nas atividades osteoclástica e osteoblástica por um longo período e, portanto, um efeito pouquíssimo prolongado sobre a concentração plasmática do cálcio iônico. Ou seja, o efeito sobre o cálcio do plasma é basicamente transitório, durando no máximo algumas horas ou alguns dias.

A calcitonina tem efeitos secundários sobre o uso do cálcio nos túbulos renais e nos intestinos. Mais uma vez, os efeitos são opostos àqueles do PTH, mas parecem ser de pouca importância; assim, raramente tais efeitos são levados em consideração.

A Ineficácia do Efeito da Calcitonina sobre a Concentração Plasmática do Cálcio no Humano Adulto. São dois os motivos que explicam o fraco efeito da calcitonina sobre o cálcio presente no plasma. Primeiro, qualquer redução inicial da concentração do cálcio iônico causada pela calcitonina leva a uma potente estimulação da secreção do PTH dentro de horas, o que acaba quase superando o efeito da calcitonina. Quando a glândula tireóide é removida e a calcitonina deixa de ser secretada, a concentração sanguínea do cálcio iônico não sofre alteração mensurável a longo prazo, o que novamente demonstra o efeito predominante do sistema de controle do PTH.

Segundo, as taxas diárias de absorção e deposição do cálcio no adulto são pequenas, e mesmo após o retardo na velocidade de absorção pela calcitonina, isso se reflete como um efeito muito leve sobre a concentração plasmática do cálcio iônico. O efeito da calcitonina em crianças é muito maior, já que a remodelagem óssea ocorre mais rapidamente nesta faixa etária, com absorção e deposição do cálcio de até 5 gramas ou mais por dia – o equivalente a cinco a 10 vezes a quantidade total desse elemento em todo o líquido extracelular. Além disso, em certas osteopatias, como a *doença de Paget*, em que a atividade osteoclástica se encontra muito acelerada, a calcitonina apresenta um efeito muito mais potente de redução na absorção do cálcio.

Resumo do Controle da Concentração do Cálcio Iônico

Às vezes, a quantidade de cálcio absorvida nos líquidos corpóreos ou perdida deles é o equivalente a 0,3 grama em 1 hora. Por exemplo, em casos de diarreia, alguns gramas de cálcio podem ser secretados nos líquidos intestinais, deslocados pelo trato intestinal e perdidos nas fezes diariamente.

De modo inverso, após a ingestão de grande quantidade de cálcio, particularmente na presença de uma atividade excessiva da vitamina D, uma pessoa pode absorver até 0,3 grama em 1 hora. Esse valor se compara à *quantidade total de cálcio em todo o líquido extracelular de aproximadamente 1 grama*. Sendo assim, o acréscimo ou a

subtração de 0,3 grama nessa pequena quantidade de cálcio no líquido extracelular levaria à grave hipercalcemia ou hipocalcemia, respectivamente. Entretanto, o organismo possui uma primeira linha de defesa para evitar a ocorrência disso, antes mesmo que os sistemas de *feedback* hormonal do paratormônio e da calcitonina tenham uma oportunidade de atuação.

A Função de Tamponamento do Cálcio Intercambiável nos Ossos — a Primeira Linha de Defesa. Os sais cálcicos intercambiáveis nos ossos, discutidos previamente neste capítulo, são compostos de fosfato de cálcio amorfo, provável e principalmente o CaHPO_4 ou algum composto similar frouxamente ligado ao osso e em equilíbrio reversível com os íons cálcio e fosfato no líquido extracelular.

A quantidade disponível desses sais para a troca gira em torno de 0,5% a 1% dos sais cálcicos totais do osso, um total de 5 a 10 gramas de cálcio. Em virtude da facilidade de deposição desses sais intercambiáveis e da sua fácil solubilidade, um aumento nas concentrações dos íons cálcio e fosfato do líquido extracelular acima dos valores normais provoca uma deposição imediata do sal intercambiável. De modo inverso, um declínio nessas concentrações ocasiona a imediata absorção do sal intercambiável. Essa reação é rápida, visto que os cristais ósseos amorfos são extremamente pequenos e, talvez, sua área superficial total exposta aos líquidos do osso seja de 4.046,9 m² ou mais.

Além disso, cerca de 5% de todo o sangue flui através dos ossos a cada minuto — ou seja, aproximadamente 1% de todo o líquido extracelular por minuto. Portanto, quase metade de qualquer excesso de cálcio que surge no líquido extracelular é removida por essa função de tamponamento dos ossos em torno de 70 minutos.

Além da função de tamponamento dos ossos, a *mitocôndria* de muitos dos tecidos corpóreos, especialmente do fígado e intestino, contém uma quantidade razoável de cálcio intercambiável (uma soma de aproximadamente 10 gramas em todo o corpo), que representa um sistema adicional de tamponamento para ajudar a manter a constância da concentração do cálcio iônico no líquido extracelular.

Controle Hormonal da Concentração do Cálcio Iônico — A Segunda Linha de Defesa. Simultaneamente ao “tamponamento” do cálcio no líquido extracelular pelo mecanismo constituído pela troca desse mineral nos ossos, os dois sistemas hormonais representados pelo paratormônio e pela calcitonina dão início à sua atuação. Dentro de 3 a 5 minutos após um aumento agudo na concentração do cálcio iônico, ocorre a diminuição na taxa de secreção do PTH. Como já exposto, isso envolve a ação de múltiplos mecanismos para reduzir a concentração do cálcio iônico de volta ao seu nível normal.

Concomitantemente ao declínio do PTH, a calcitonina sofre um aumento. Em animais jovens e possivelmente em crianças jovens (mas, provavelmente, em menor escala nos adultos), a calcitonina provoca uma rápida deposição de cálcio nos ossos e, talvez, em algumas células de outros tecidos. Por esse motivo, em animais muito jovens, o excesso da calcitonina pode fazer com que uma alta concentração do cálcio iônico retorne ao normal de forma consideravelmente mais rápida, em comparação ao mecanismo isolado de tamponamento do cálcio intercambiável.

Em caso de deficiência ou excesso prolongados do cálcio, apenas o mecanismo do PTH parece ser realmente

importante na manutenção de uma concentração plasmática normal dos íons cálcio. Quando um indivíduo sofre uma deficiência contínua de cálcio na dieta, o PTH pode muitas vezes estimular uma absorção óssea deste elemento, o suficiente para manter a concentração plasmática normal do cálcio iônico por 1 ano ou mais; no entanto, até mesmo os ossos acabam sofrendo esgotamento do cálcio. Dessa forma, os ossos constituem um grande reservatório de cálcio que pode ser manipulado pelo PTH. Contudo, quando ocorre depleção ou saturação de cálcio no reservatório ósseo, o controle da concentração do cálcio iônico extracelular a longo prazo conta quase que exclusivamente com os papéis do PTH e da vitamina D para controlar a absorção intestinal e a excreção renal desse elemento.

Fisiopatologia do Paratormônio, da Vitamina D e da Osteopatia

Hipoparatiroidismo

Quando as glândulas paratireóides não secretam uma quantidade suficiente do PTH, a reabsorção osteocítica do cálcio intercambiável diminui e os osteoclastos tornam-se quase totalmente inativos. Como consequência, a reabsorção de cálcio a partir dos ossos é tão deprimida a ponto de provocar uma queda no nível deste elemento nos líquidos corpóreos. Ainda, como o cálcio e os fosfatos não estão sendo absorvidos a partir do osso, essa estrutura costuma permanecer resistente.

Quando as glândulas paratireóides são subitamente removidas, o nível do cálcio no sangue cai de 9,4 mg/dL (normal) para 6 a 7 mg/dL dentro de 2 a 3 dias, enquanto a concentração sanguínea do fosfato pode dobrar. Ao se atingir esse baixo nível de cálcio, ocorrerá o desenvolvimento dos sinais típicos de tetania. Os músculos laríngeos são dentre toda musculatura corpórea, especialmente sensíveis ao espasmo tetânico. O espasmo desses músculos obstrui a respiração, o que representa uma causa habitual de óbito na tetania, a menos que se aplique um tratamento conveniente para o quadro.

Tratamento do Hipoparatiroidismo com PTH e Vitamina D. Ocasionalmente, o PTH é utilizado para tratar o hipoparatiroidismo. Contudo, devido ao custo do hormônio, à duração do efeito de no máximo algumas horas e à tendência do corpo em desenvolver anticorpos contra esse hormônio (o que o torna progressivamente menos eficaz), o hipoparatiroidismo não costuma ser tratado com a administração do PTH.

Na maioria dos pacientes com hipoparatiroidismo, o fornecimento de quantidades extremamente volumosas da vitamina D, ou seja, de até 100.000 unidades por dia, juntamente com a ingestão de 1 a 2 gramas de cálcio, mantém a concentração do cálcio iônico em seu limite normal. Às vezes, pode haver necessidade de administração do 1,25-diidroxicolecalciferol em vez da forma não-ativada da vitamina D, em virtude de sua ação muito mais potente e rápida. Isso também pode ocasionar efeitos indesejados, já que algumas vezes fica difícil evitar o excesso de atividade por essa forma ativada da vitamina D.

Hiperparatiroidismo Primário

No hiperparatiroidismo primário, uma anormalidade das glândulas paratireóides induz à secreção inapropriada

e excessiva do PTH. Em geral, a causa do hiperparatiroidismo primário é um tumor de uma das glândulas paratireóides; tais tumores ocorrem com uma frequência muito maior em mulheres, em comparação a homens ou crianças, e essa predisposição diferenciada ao desenvolvimento tumoral se deve principalmente ao estímulo das glândulas paratireóides pela gestação e lactação.

O hiperparatiroidismo produz uma atividade osteoclástica extrema nos ossos. Isso eleva a concentração do cálcio iônico no líquido extracelular, ao mesmo tempo em que costuma deprimir a concentração dos íons fosfato pelo aumento na excreção renal deste elemento.

Osteopatia no Hiperparatiroidismo. Embora possa ocorrer o depósito de um novo tecido ósseo com uma rapidez suficiente a ponto de compensar a reabsorção osteoclástica elevada do osso no hiperparatiroidismo brando, a absorção osteoclástica logo supera a deposição osteoblástica no hiperparatiroidismo grave, e o osso pode ser destruído quase que por completo. De fato, a razão que leva uma pessoa com hiperparatiroidismo a procurar um médico é muitas vezes uma fratura óssea. As radiografias do osso revelam extensa descalcificação e, ocasionalmente, amplas áreas císticas punçionáveis repletas de osteoclastos na forma dos assim chamados "tumores" osteoclásticos de células gigantes. Além disso, podem ocorrer múltiplas fraturas dos ossos enfraquecidos quando submetidos a traumatismos leves, especialmente nos locais de desenvolvimento dos cistos. A osteopatia cística do hiperparatiroidismo recebe o nome de *osteíte fibrosa cística*.

A atividade osteoblástica nos ossos também sofre um intenso aumento na vã tentativa de produzir uma quantidade suficiente de novo tecido ósseo para compensar o antigo osso absorvido pela atividade osteoclástica. Quando os osteoblastos se tornam ativos, eles secretam uma quantidade abundante de *fosfatase alcalina*. Portanto, um dos achados diagnósticos relevantes no hiperparatiroidismo é a presença de um alto nível dessa enzima no plasma.

Efeitos da Hipercalcemia no Hiperparatiroidismo. Ocasionalmente, o hiperparatiroidismo pode fazer com que o nível plasmático do cálcio se eleve para 12 a 15 mg/dL e, raras vezes, até mais. Os efeitos desses níveis elevados de cálcio, conforme foi descrito previamente neste capítulo, incluem depressão do sistema nervoso central e periférico, fraqueza muscular, constipação, dor abdominal, úlcera péptica, falta de apetite e relaxamento deprimido do coração durante a diástole.

Intoxicação Paratireóide e Calcificação Metastática. Em raras ocasiões, quando quantidades extremas do PTH são secretadas, o nível do cálcio nos líquidos corpóreos se eleva rapidamente. Até mesmo a concentração do fosfato no líquido extracelular muitas vezes sobe de forma acentuada ao invés de cair, como costuma ser o caso, provavelmente devido à incapacidade dos rins em excretar com rapidez suficiente todo o fosfato absorvido do osso. Portanto, o cálcio e o fosfato nos líquidos corpóreos tornam-se bastante supersaturados, de modo que os cristais de fosfato de cálcio (CaHPO_4) começam a se depositar nos alvéolos pulmonares, nos túbulos renais, na glândula tireóide, na área da mucosa gástrica produtora de ácido e nas paredes das artérias de todo o corpo. Essa ampla deposição *metastática* do fosfato de cálcio pode desenvolver-se dentro de alguns dias.

Em geral, o nível do cálcio no sangue deve subir acima de 17 mg/dL antes que haja um risco de intoxicação paratireóide; entretanto, o desenvolvimento dessa elevação juntamente com o aumento concomitante do fosfato pode levar ao óbito em apenas alguns dias.

Formação de Cálculos Renais no Hiperparatireoidismo.

Grande parte dos pacientes com hiperparatireoidismo brando exibe poucos sinais de osteopatia e raras anormalidades inespecíficas em consequência da elevação do nível do cálcio, mas apresenta uma tendência extrema à formação de cálculos renais. Isso se deve ao fato de que o excesso de cálcio e fósforo absorvidos a partir dos intestinos ou mobilizados dos ossos no hiperparatireoidismo será finalmente excretado pelos rins, ocasionando um aumento proporcional nas concentrações dessas substâncias na urina. Em decorrência disso, os cristais de fosfato de cálcio tendem a sofrer precipitação nos rins, dando origem a cálculos com essa composição. Além disso, pode ocorrer a formação de cálculos de oxalato de cálcio, pois até níveis normais de oxalato provocam a precipitação de cálcio em altos níveis.

Como a solubilidade da maior parte dos cálculos renais é pequena em meios alcalinos, a tendência de formação de cálculos renais é consideravelmente maior na urina alcalina, em comparação à urina ácida. Por essa razão, as dietas acidóticas e os fármacos ácidos são frequentemente utilizados para tratar os cálculos renais.

Hiperparatireoidismo Secundário

No hiperparatireoidismo secundário, ocorrem altos níveis do PTH como forma de compensação para a *hipocalcemia*, e não como uma anormalidade primária das glândulas paratireóides. Isso contrasta com o hiperparatireoidismo primário, que é associado à *hipercalcemia*.

O hiperparatireoidismo secundário pode ser causado por deficiência da vitamina D ou doença renal crônica; nesta última condição, os rins lesados mostram-se incapazes de produzir uma quantidade suficiente da forma ativa da vitamina D, o 1,25-diidroxicoalciferol. Conforme discussão mais detalhada na próxima seção, a deficiência da vitamina D leva à *osteomalacia* (mineralização inadequada dos ossos), e altos níveis do PTH provocam a absorção dos ossos.

Raquitismo — Deficiência de Vitamina D

O raquitismo ocorre principalmente em crianças, sendo o resultado da deficiência de cálcio ou fósforo no líquido extracelular, causada em geral pela falta da vitamina D. Se a criança for convenientemente exposta à luz solar, o 7-desidrocolesterol presente na pele vem a ser ativado pelos raios ultravioletas e forma a vitamina D₃, que evita o raquitismo por meio do estímulo da absorção intestinal de cálcio e fósforo, conforme discussão prévia exposta neste capítulo.

Em geral, as crianças que ficam dentro de casa durante o inverno não recebem quantidades adequadas da vitamina D sem certa suplementação na dieta. O raquitismo tende a ocorrer particularmente nos meses da primavera, já que a vitamina D formada durante o verão antecedente é armazenada no fígado e fica disponível para uso durante os meses iniciais do inverno. Além disso, a absorção óssea de cálcio e fósforo pode evitar os sinais clínicos do raquitismo durante os primeiros meses da deficiência da vitamina D.

As Concentrações Plasmáticas de Cálcio e Fósforo Diminuem no Raquitismo.

A concentração plasmática do cálcio no raquitismo sofre apenas uma depressão ligeira, mas o nível do fósforo é intensamente deprimido. Isso se deve ao fato de que as glândulas paratireóides evitam a queda do nível do cálcio por meio do estímulo da absorção óssea sempre que o nível deste mineral começa a cair. Contudo, não há um sistema regulador satisfatório para impedir o declínio do nível do fósforo e, na verdade, a atividade elevada das glândulas paratireóides aumenta a excreção deste elemento na urina.

O Raquitismo Enfraquece os Ossos. Durante um raquitismo prolongado, o aumento compensatório acentuado na secreção do PTH provoca uma extrema absorção osteoclástica do osso; isso, por sua vez, torna o osso progressivamente mais fraco e impõe notável estresse físico sobre essa estrutura, resultando também em rápida atividade osteoblástica. Os osteoblastos depositam grande quantidade de osteóide, que não vem a ser calcificado devido ao nível insuficiente de íons cálcio e fósforo. Por consequência, o osteóide recém-formado, não calcificado e fraco, gradativamente ocupa o lugar do osso mais antigo que está sendo reabsorvido.

Tetania no Raquitismo. Nos estágios iniciais do raquitismo, quase nunca se observa a ocorrência de tetania devido ao estímulo contínuo da absorção osteoclástica do osso pelas glândulas paratireóides e, conseqüentemente, à manutenção de um nível quase normal de cálcio no líquido extracelular. Contudo, quando o osso finalmente chega à exaustão de cálcio, o nível desse elemento pode sofrer uma rápida queda. A medida que o nível sanguíneo do cálcio declina abaixo de 7 mg/dL, ocorre o desenvolvimento dos sinais típicos de tetania; nesse caso, a criança pode vir a óbito por espasmo respiratório tetânico, a menos que esse mineral seja administrado por via intravenosa, o que alivia a tetania imediatamente.

Tratamento do Raquitismo. Essa terapia depende da suplementação adequada de cálcio e fósforo na dieta e, com a mesma relevância, do fornecimento de quantidades abundantes da vitamina D. Na ausência de administração dessa vitamina, uma pequena quantidade de cálcio e fósforo será absorvida no intestino.

Osteomalacia — “Raquitismo do Adulto”. Raramente, os adultos apresentam uma séria deficiência *dietética* de vitamina D ou de cálcio, já que não há necessidade de grandes volumes de cálcio para o processo de crescimento ósseo, como nas crianças. Ocasionalmente, entretanto, ocorrem graves deficiências tanto de vitamina D como de cálcio, em consequência de *esteatorréia* (falha de absorção da gordura), e isso se deve à lipossolubilidade dessa vitamina e à tendência de formação de sabões insolúveis do cálcio com a gordura, o que leva à eliminação tanto da vitamina D quanto do cálcio nas fezes. Nessas condições, um adulto pode apresentar uma absorção deficiente de cálcio e fósforo com possível ocorrência de raquitismo, embora isso quase nunca anteceda o estágio de tetania, mas muitas vezes seja a causa de uma grave deficiência óssea.

Osteomalacia e Raquitismo Causados por Doença Renal. O “raquitismo renal” é um tipo de osteomalacia que se origina de um dano prolongado aos rins. A causa dessa condição consiste basicamente na falha dos rins lesados em formar o 1,25-diidroxicoalciferol, a forma ativa da vitamina D. Em pacientes submetidos à remoção ou destruição dos rins e tratados com hemodiálise, o problema do raquitismo renal é frequentemente grave.

Outro tipo de doença renal indutora de raquitismo e osteomalacia é representado pela *hipofosfatemia congênita*, resultante da reabsorção reduzida de fosfatos pelos túbulos renais. Esse tipo de raquitismo deve ser tratado com compostos à base de fosfato, e não com cálcio e vitamina D; por essa razão, esse quadro recebe o nome de *raquitismo resistente à vitamina D*.

Osteoporose — Matriz Óssea Reduzida

A osteoporose é a mais comum de todas as osteopatias nos adultos, especialmente em indivíduos com idade avan-

çada, distinguindo-se da osteomalacia e do raquitismo por resultar da diminuição na matriz óssea orgânica, e não da deficiência na calcificação óssea. Na osteoporose, a atividade osteoblástica no osso costuma estar abaixo do normal e, como consequência, a taxa de deposição de osteóide encontra-se deprimida. Ocasionalmente, no entanto, a causa da diminuição óssea é o excesso da atividade osteoclástica, como ocorre no hiperparatireoidismo.

As causas mais comuns da osteoporose são (1) *falta de estresse físico sobre os ossos* em função de inatividade; (2) *desnutrição* em grau suficiente a ponto de impedir a formação da matriz protéica; (3) *deficiência da vitamina C*, necessária para a secreção de substâncias intercelulares por todas as células, inclusive para a formação de osteóide pelos osteoblastos; (4) *falta de secreção do estrogênio no período pós-menopausa*, já que esses hormônios diminuem o número e a atividade dos osteoclastos; (5) *idade avançada* com redução notável do hormônio do crescimento e de outros fatores de crescimento, somado ao fato de que muitas das funções anabólicas protéicas também se deterioram com a idade, impossibilitando o depósito satisfatório da matriz óssea; e (6) *síndrome de Cushing*, pois as quantidades maciças de glicocorticóides secretadas nesta doença provocam uma redução na deposição protéica por todo o organismo e um aumento no catabolismo protéico, além de terem o efeito específico de deprimir a atividade osteoblástica. Dessa forma, muitos distúrbios de deficiência do metabolismo de proteínas podem causar osteoporose.

Fisiologia dos Dentes

Os dentes cortam, trituram e misturam o alimento ingerido. Para realizar essas funções, as mandíbulas possuem músculos vigorosos capazes de proporcionar uma força oclusiva entre os dentes dianteiros de aproximadamente 22 a 45 kg, e para os dentes maxilares, em torno de 68 a 91 kg. Além disso, os dentes superiores e inferiores são providos de projeções e facetas interdigitantes, de modo que a arcada superior se encaixa perfeitamente com a inferior. Esse encaixe recebe o nome de *oclusão* e permite a apreensão e a trituração até mesmo de pequenas partículas de alimento entre as superfícies dentárias.

Função das Diferentes Partes dos Dentes

A Figura 79-12 exibe um corte sagital de um dente, demonstrando suas importantes partes funcionais: *esmalte*, *dentina*, *cemento* e *polpa*. O dente também pode ser dividido em *coroa*, que corresponde à porção protruída da gengiva na boca, e *raiz*, que representa a porção situada no interior do alvéolo ósseo da mandíbula. O colar existente entre a coroa e a raiz onde o dente é circundado pela gengiva denomina-se *colo*.

Esmalte. A superfície externa do dente é revestida por uma camada de esmalte, formada antes da erupção dentária por células epiteliais especiais denominadas *ameloblastos*. Assim que o dente sofrer erupção, não haverá mais a formação de esmalte. Essa camada externa do dente compõe-se de cristais bastante amplos e densos de hidroxiapatita com carbonato, magnésio, sódio, potássio e outros íons adsorvidos e embebidos em uma delicada rede de fibras protéicas resistentes e quase insolúveis, similares à queratina do cabelo em termos de características físicas (mas não idênticas do ponto de vista químico).

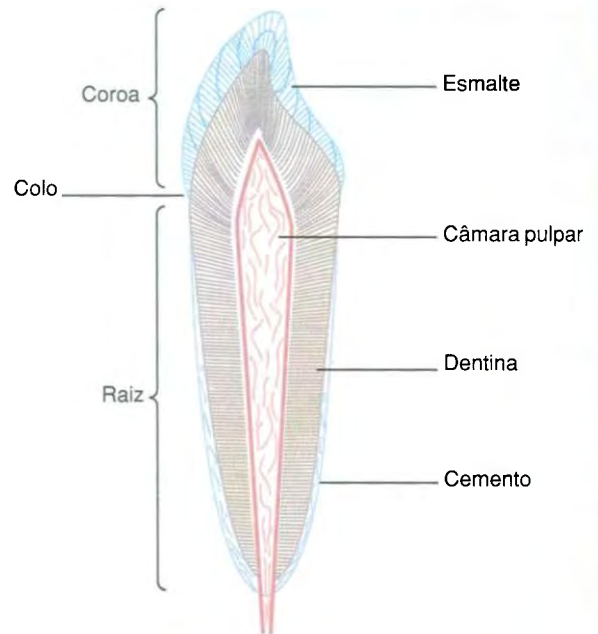


Figura 79-12

Partes funcionais de um dente.

A estrutura cristalina dos sais torna o esmalte extremamente mais duro em comparação à dentina. Além disso, a rede fibrosa protéica especial, embora constituída de apenas 1% da massa do esmalte, torna esse esmalte resistente a ácidos, enzimas e outros agentes corrosivos, pois essa proteína é uma das mais insolúveis e resistentes proteínas conhecidas.

Dentina. A principal parte do dente é composta pela dentina, que apresenta uma estrutura óssea robusta. Essa dentina constitui-se principalmente dos cristais de hidroxiapatita similares àqueles presentes no osso, mas muito mais densos. Esses cristais encontram-se embebidos em uma rede fortalecida de fibras colágenas. Em outras palavras, os principais constituintes da dentina são em grande parte semelhantes aos compostos do osso. A principal diferença está em sua organização histológica, já que a dentina não contém quaisquer osteoblastos, osteócitos, osteoclastos ou espaços para vasos sanguíneos ou nervos. Em vez disso, a dentina é depositada e nutrida por uma camada de células denominadas *odontoblastos*, que revestem sua superfície interna ao longo da parede da cavidade pulpar.

Os sais de cálcio na dentina tornam essa estrutura extremamente resistente às forças de compressão, enquanto as fibras de colágeno a tornam forte e resistente às forças de tensão, originárias possivelmente quando os dentes são impactados por objetos sólidos.

Cemento. O cemento é uma substância óssea secretada por células da *membrana periodontal*, que reveste o alvéolo dentário. Muitas fibras colágenas circulam diretamente do osso mandibular, passando pela membrana periodontal e dirigindo-se até o cemento. Essas fibras colágenas e o cemento são responsáveis pela manutenção do dente no local adequado. Quando os dentes são expostos à tensão

excessiva, a camada de cemento torna-se mais espessa e mais vigorosa. Além disso, a espessura e a resistência dessa camada aumentam com a idade, o que promove uma fixação mais estável dos dentes nas mandíbulas na idade adulta em diante.

Polpa. A cavidade pulpar de cada dente é preenchida pela *polpa*, que é composta de tecido conjuntivo com um aporte abundante de fibras nervosas, vasos sanguíneos e linfáticos. As células de revestimento da superfície da cavidade pulpar são os odontoblastos que, durante os anos de formação do dente, estabelecem a dentina, mas simultaneamente invadem cada vez mais a cavidade pulpar, tornando-a menor. Posteriormente, a dentina pára de crescer e o tamanho da cavidade pulpar permanece basicamente constante. Contudo, os odontoblastos ainda continuam viáveis e emitem projeções a pequenos *túbulos dentinários*, penetrando em todo o trajeto da dentina; essas estruturas são importantes para o intercâmbio de cálcio, fósforo e outros minerais com a dentina.

Dentição

Os seres humanos e a maioria dos outros mamíferos desenvolvem dois grupos de dentes durante sua vida. Os primeiros dentes são denominados *dentes decíduos* ou *dentes de leite*, chegando a 20 nos humanos. Esses dentes sofrem erupção entre o 7^o mês e o 2^o ano de vida, durando até os 6 aos 13 anos. Após a perda de cada dente decíduo, ocorre sua substituição por um dente permanente; posteriormente, então, aparecem outros oito a 12 molares nas mandíbulas, totalizando 28 a 32 dentes permanentes; essa quantia variável depende do surgimento final dos quatro *dentes do siso*, o que não ocorre em todos os humanos.

Formação dos Dentes. A Figura 79-13 ilustra a formação e a erupção dos dentes. A Figura 79-13A mostra a invaginação do epitélio oral na *lâmina dentária*; isso é acompanhado pelo desenvolvimento de um órgão produtor de dente. As células epiteliais superiores formam os ameloblastos, que constituem o esmalte da face externa do dente. As células epiteliais inferiores invaginam-se em direção ascendente à porção média do dente, compondo a cavidade pulpar e os odontoblastos secretores da dentina. Dessa forma, o esmalte é formado na face externa do dente, enquanto a dentina o é na face interna, dando origem a uma erupção dentária prematura, conforme exibido na Figura 79-13B.

Erupção dos Dentes. Durante a infância precoce, os dentes começam a se projetar para fora do osso através do epitélio oral. A causa da “erupção” não é conhecida, embora diversas teorias tenham sido propostas na tentativa de explicar esse fenômeno. A teoria mais provável consiste na projeção progressiva e anterógrada do dente provocada pelo crescimento da raiz dentária, bem como do osso embaixo do dente.

Desenvolvimento dos Dentes Permanentes. Durante a vida embrionária, um órgão formador de dente também se desenvolve na lâmina dentária mais profunda para cada dente permanente necessário após a perda dos dentes decíduos. Esses órgãos produtores de dentes formam lentamente os dentes permanentes durante os primeiros 6 a 20 anos de vida. Quando cada dente permanente está

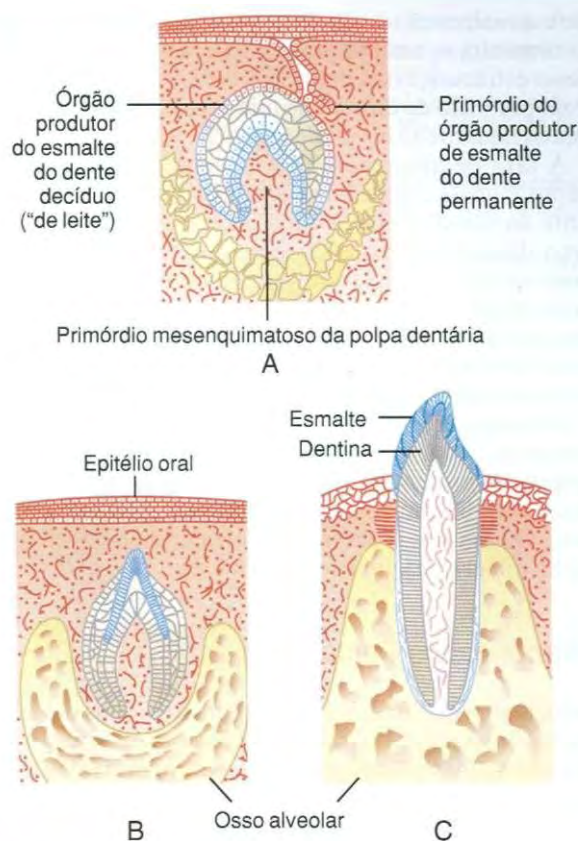


Figura 79-13

A, Órgão dentário primordial B, Dente em desenvolvimento. C, Dente em erupção.

plenamente formado, ele irrompe através do osso de modo semelhante ao dente decíduo. Ao fazer isso, o dente permanente desgasta a raiz do dente decíduo, provocando finalmente seu afrouxamento e sua queda. Logo depois, o dente permanente sofre erupção, assumindo o lugar do original.

Fatores Metabólicos Influenciam o Desenvolvimento dos Dentes. O índice de desenvolvimento e a velocidade de erupção dos dentes podem ser acelerados pelos hormônios da tireóide e do crescimento. Além disso, a deposição de sais nos dentes de formação prematura é consideravelmente influenciada por diversos fatores do metabolismo, como a disponibilidade de cálcio e fósforo na dieta, a quantidade de vitamina D presente, e a taxa de secreção do PTH. Quando todos esses fatores permanecem normais, a dentina e o esmalte serão correspondentemente saudáveis; quando deficientes, no entanto, a calcificação dos dentes também pode ser defeituosa, de modo que os dentes permanecerão anormais por toda a vida.

Intercâmbio Mineral nos Dentes

Os sais dos dentes, semelhantes àqueles do osso, são compostos de hidroxiapatita com carbonatos adsorvidos e diversos cátions unidos em uma substância cristalina rígida. Além disso, novos sais estão sendo constantemente depositados de forma simultânea à reabsorção de sais antigos dos dentes, assim como ocorre no osso. A deposi-

ção e a reabsorção ocorrem principalmente na dentina e no cemento, e, em um grau muito restrito, no esmalte. Nessa estrutura, esses processos ocorrem na maioria das vezes por meio da difusão de minerais com a saliva, e não com os líquidos da cavidade pulpar.

A taxa de absorção e deposição de minerais no cemento é quase equivalente à do osso mandibular adjacente, ao passo que na dentina corresponde a apenas um terço daquela do osso. O cemento tem características quase idênticas àsquelas do osso comum, inclusive a presença de osteoblastos e osteoclastos, enquanto a dentina não possui tais características, conforme explicado anteriormente. Sem dúvida, essa diferença explica as taxas distintas no intercâmbio mineral.

Em suma, ocorre um intercâmbio mineral contínuo na dentina e no cemento dos dentes, embora o mecanismo dessa troca na dentina não esteja esclarecido. Contudo, o esmalte exibe um intercâmbio mineral extremamente lento, preservando com isso grande parte de seu complemento mineral original por toda a vida.

Anormalidades Dentárias

As duas anormalidades dentárias mais comuns são as cáries e a má-oclusão. As cáries referem-se à erosão dos dentes, enquanto a má-oclusão corresponde à falha de interdigitação adequada das projeções dos dentes superiores e inferiores.

As Cáries e o Papel das Bactérias e Carboidratos Ingeridos.

É consenso geral que as cáries se originam da ação de bactérias sobre os dentes, sendo o *Streptococcus mutans* o agente bacteriano mais comum. O primeiro evento no desenvolvimento das cáries é o depósito da placa, uma película de produtos precipitados de saliva e alimento sobre os dentes. Grande quantidade de bactérias reside nessa placa, estando prontamente disponíveis para provocar as cáries. Essas bactérias dependem em grande escala dos carboidratos como alimento. Quando há disponibilidade dos carboidratos, os sistemas metabólicos das bactérias são intensamente ativados, promovendo a multiplicação desses microrganismos. Além disso, eles produzem ácidos (particularmente o ácido láctico) e enzimas proteolíticas. Os ácidos são os principais culpados na indução das cáries, já que os sais de cálcio dos dentes sofrem uma dissolução lenta em um meio altamente ácido. E, uma vez que os sais tenham sido absorvidos, a matriz orgânica remanescente é rapidamente digerida pelas enzimas proteolíticas.

O esmalte do dente é a principal barreira para o desenvolvimento das cáries. Esse esmalte é bem mais resistente à desmineralização por ácidos em comparação à dentina, principalmente porque os cristais do esmalte são densos e cada um deles tem um volume cerca de 200 vezes maior que cada cristal da dentina. Assim que o processo da cárie passar do esmalte para a dentina, ele evoluirá com uma rapidez muito maior, devido ao alto grau de solubilidade dos sais desta.

Em virtude de as bactérias responsáveis pelas cáries dependerem dos carboidratos como nutrição, frequentemente se ensina que o consumo de uma dieta com alto teor deste alimento levará ao desenvolvimento excessivo de cáries. No entanto, não é a quantidade de carboidrato

ingerido, mas a frequência de seu consumo que é importante. Se os carboidratos forem ingeridos em pequena quantidade durante todo o dia, como na forma de balas, as bactérias estarão abastecidas com seu substrato metabólico preferencial por muitas horas do dia, aumentando intensamente o desenvolvimento das cáries.

O Papel do Flúor na Prevenção das Cáries. Os dentes formados em crianças que ingerem água com pequena quantidade de flúor desenvolvem um esmalte mais resistente a cáries, em comparação ao esmalte de crianças submetidas à ingestão de água sem flúor. O flúor não torna o esmalte mais duro que o usual, mas os íons flúor substituem muitos dos íons hidroxila nos cristais de hidroxiapatita: esses cristais, por sua vez, tornam o esmalte muitas vezes menos solúvel. O flúor também pode ser tóxico às bactérias. Por fim, quando ocorre o desenvolvimento de pequenas depressões no esmalte, acredita-se que o flúor promova a deposição de fosfato de cálcio para "cicatrizar" a superfície do esmalte. Independentemente dos meios exatos de proteção dos dentes pelo flúor, sabe-se que pequenas quantidades deste composto depositadas no esmalte tornam os dentes cerca de três vezes mais resistentes a cáries, em comparação aos dentes não expostos a ele.

Má-oclusão. A má-oclusão costuma ser causada por uma anormalidade hereditária, que faz com que os dentes de um dos maxilares cresçam em posição anormal. Na má-oclusão, os dentes não exibem interdigitação adequada e, conseqüentemente, não conseguem realizar suas funções normais de trituração e corte do alimento de forma apropriada. Ocasionalmente, a má-oclusão também resulta no deslocamento anormal da mandíbula em relação ao maxilar, gerando efeitos indesejados, como dor na articulação mandibular e deterioração dos dentes.

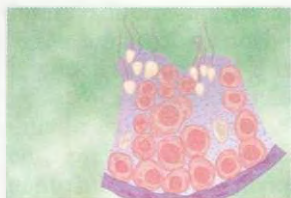
Em geral, o ortodontista consegue corrigir a má-oclusão, mediante a aplicação de uma pressão suave e prolongada contra os dentes, com o auxílio de aparelhos apropriados. Essa pressão suave provoca a absorção do osso alveolar sobre a face dentária de compressão e a deposição de novo tecido ósseo sobre a face dentária de tensão. Dessa forma, o dente gradativamente se desloca a uma nova posição direcionada pela pressão aplicada.

Referências

- Altkorn D, Vokes T: Treatment of postmenopausal osteoporosis. JAMA 285:1415, 2001.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ: Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 350:1746, 2004.
- Chen RA, Goodman WG: Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. Am J Physiol Renal Physiol 286:F1005, 2004.
- Compston JE: Sex steroids and bone. Physiol Rev 81:419, 2001.
- Delmas PD: Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 359:2018, 2002.
- Goodman WG, Juppner H, Salusky IB, Sherrard DJ: Parathyroid hormone (PTH), PTH-derived peptides, and new PTH assays in renal osteodystrophy. Kidney Int 63:1, 2003.
- Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R: Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1 α ,25-

- dihydroxyvitamin D(3): implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 23:763, 2002.
- Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:530, 2003.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193, 1998.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003.
- Lips P: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 22:477, 2001.
- Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 343:1863, 2000.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285:785, 2001.
- Peng JB, Brown EM, Hediger MA: Apical entry channels in calcium-transporting epithelia. *News Physiol Sci* 18:158, 2003.
- Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F367, 2002.
- Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite. *Physiol Rev* 81:1567, 2001.
- Wharton B, Bishop N: Rickets. *Lancet* 362:1389, 2003.
- Woolf AD, Akesson K: Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 327:89, 2003.

Funções Reprodutivas e Hormonais Masculinas (e Função da Glândula Pineal)



As funções reprodutivas masculinas podem ser divididas em três grandes subdivisões: (1) espermatogênese, que significa simplesmente a formação do espermatozóide; (2) desempenho do ato sexual masculino; e (3) regulação das funções reprodutivas masculinas por vários hormônios. Associados a essas funções reprodutivas estão os efeitos dos hormônios sexuais masculinos sobre os órgãos sexuais acessórios, metabolismo

celular, crescimento, e outras funções do organismo.

Anatomia Fisiológica dos Órgãos Sexuais Masculinos

A Figura 80-1A mostra as várias partes do sistema reprodutor masculino, e a Figura 80-1B apresenta a estrutura detalhada do testículo e do epidídimo. O testículo é composto por até 900 *túbulos seminíferos* enrolados, onde é formado o esperma; cada um tem, em média, mais de um metro de comprimento. O esperma, então, é despejado no *epidídimo*, outro tubo enrolado de aproximadamente 6 metros de comprimento. O epidídimo conduz ao *canal deferente*, que se alarga na *ampola do canal deferente* imediatamente antes de o canal entrar no corpo da *glândula prostática*.

Duas *vesículas seminais*, uma de cada lado da próstata, desembocam na terminação prostática da ampola, e os conteúdos tanto da ampola como das vesículas seminais passam para o *ducto ejaculatório*, são conduzidos através do corpo da glândula prostática e, então, deságuam na *uretra interna*. Os *ductos prostáticos* recebem o conteúdo da glândula prostática e o conduzem para o ducto ejaculatório, e deste para a uretra prostática.

Finalmente, a *uretra* é o último elo de conexão dos testículos com o exterior. A uretra possui muco proveniente de um grande número de pequenas *glândulas uretrais* localizadas em toda a sua extensão, e, em maior quantidade, das *glândulas bulbouretrais* (glândulas de Cowper), localizadas próximo da origem da uretra.

Espermatogênese

Durante a formação do embrião, as *células germinativas primordiais* migram para os testículos e tornam-se células germinativas imaturas chamadas *espermatogônias*, que se situam em duas ou três camadas das superfícies internas dos *túbulos seminíferos* (na Fig. 80-2A está mostrado um corte transversal dos mesmos). A espermatogônia inicia as divisões mitóticas na puberdade, proliferando-se e diferenciando-se continuamente através de estágios definidos de desenvolvimento para formar o esperma, como mostrado na Figura 80-2B.

Estágios da Espermatogênese

A espermatogênese ocorre nos túbulos seminíferos durante a vida sexual ativa, como resultado da estimulação pelos hormônios gonadotrópicos da glândula hipófise anterior, começando aproximadamente aos 13 anos de idade e continuando pela maior parte do restante da vida, mas reduzindo-se acentuadamente na velhice.

No primeiro estágio da espermatogênese, a espermatogônia migra entre as *células de Sertoli* em direção ao lúmen central dos túbulos seminíferos. As células de Sertoli

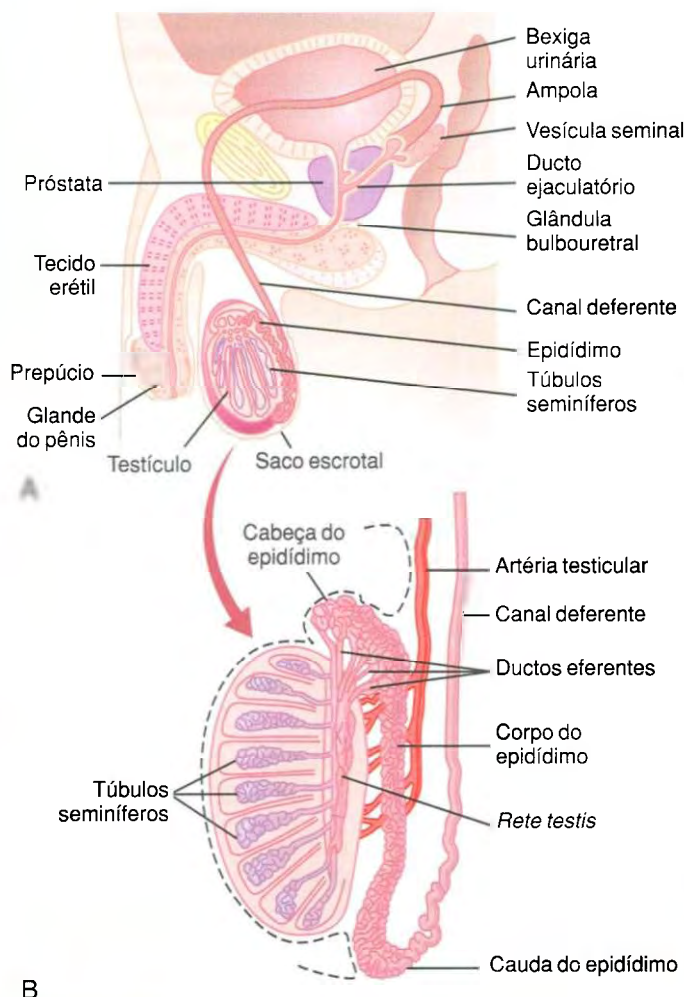


Figura 80-1

A, Sistema reprodutor masculino. (Modificada de Bloom V, Fawcett DW: Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.) B, Estrutura interna do testículo e relação entre o testículo e o epidídimo. (Redesenhada a partir de Guyton AC: Anatomy and Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1985.)

são muito grandes, com um envoltório citoplasmático exuberante que envolve a espermatogônia em desenvolvimento durante todo o trajeto até o lúmen central do túbulo.

Meiose. A espermatogônia que cruza a barreira até a camada das células de Sertoli torna-se progressivamente modificada e alargada para formar os grandes *espermátocitos primários* (Fig. 80-3). Cada um deles, por sua vez, sofre divisão meiótica para formar dois *espermátocitos secundários*. Poucos dias depois, estes também se dividem formando *espermátides*, que são eventualmente modificadas tornando-se *espermatozoides* (esperma).

Durante as mudanças do estágio de espermátocitos para o estágio de espermátides, os 46 cromossomos (23 pares de cromossomos) do espermátocito se dividem, de modo que 23 cromossomos vão para uma espermátide e os outros 23 para a segunda espermátide. Os genes cromossômicos também se dividem e, assim, somente metade das características genéticas do possível feto são

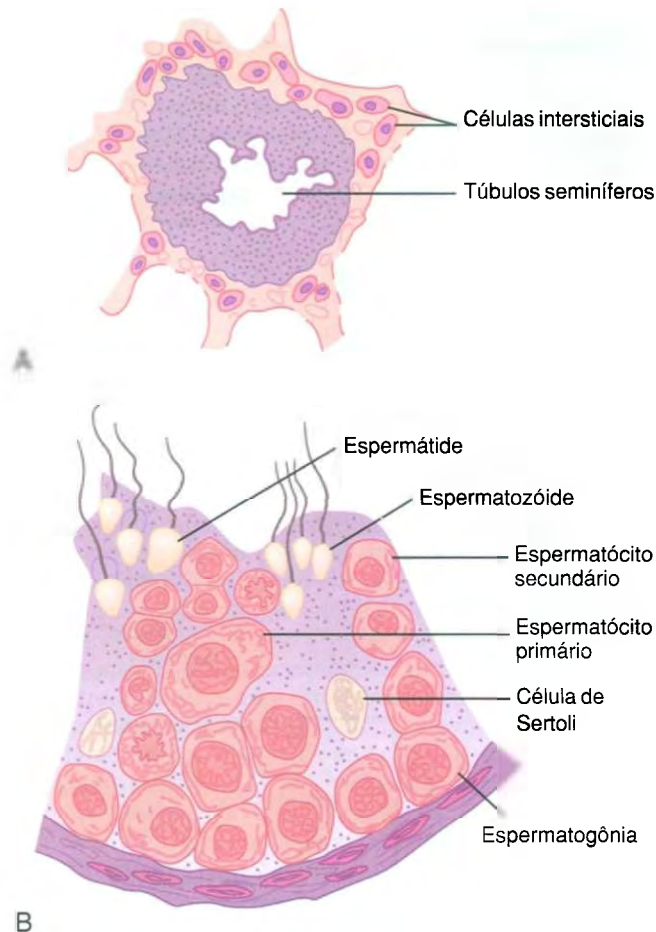


Figura 80-2

A, Secção transversal de um túbulo seminífero. B, Estágios de desenvolvimento do espermatozoide a partir da espermatogônia.

fornecidas pelo pai, enquanto a outra metade provém do oócito fornecido pela mãe.

Todo o período de espermatogênese, da espermatogônia ao espermatozoide, dura aproximadamente 74 dias.

Cromossomos Sexuais. Em cada espermatogônia, um dos 23 pares de cromossomos carrega a informação genética que determina o sexo de uma possível prole. Este par é composto de um cromossomo X, que é chamado de *cromossomo feminino*, e um cromossomo Y, o *cromossomo masculino*. Durante a divisão meiótica, o cromossomo Y masculino vai para uma espermátide, que então se torna um *esperma masculino*, e o cromossomo X feminino vai para outra espermátide, que se torna um *esperma feminino*. O sexo de uma prole eventual é determinado pelo tipo de esperma, entre os dois descritos, que fertiliza o ovo. Isto será discutido a seguir, no Capítulo 82.

Formação do Esperma. Quando as espermátides são formadas inicialmente, elas ainda apresentam as características usuais de células epitelióides, mas começam a se diferenciar rapidamente e se alongam formando os espermatozoides. Como mostrado na Figura 80-4, cada espermatozoide é composto de uma *cabeça* e uma *cauda*. Na

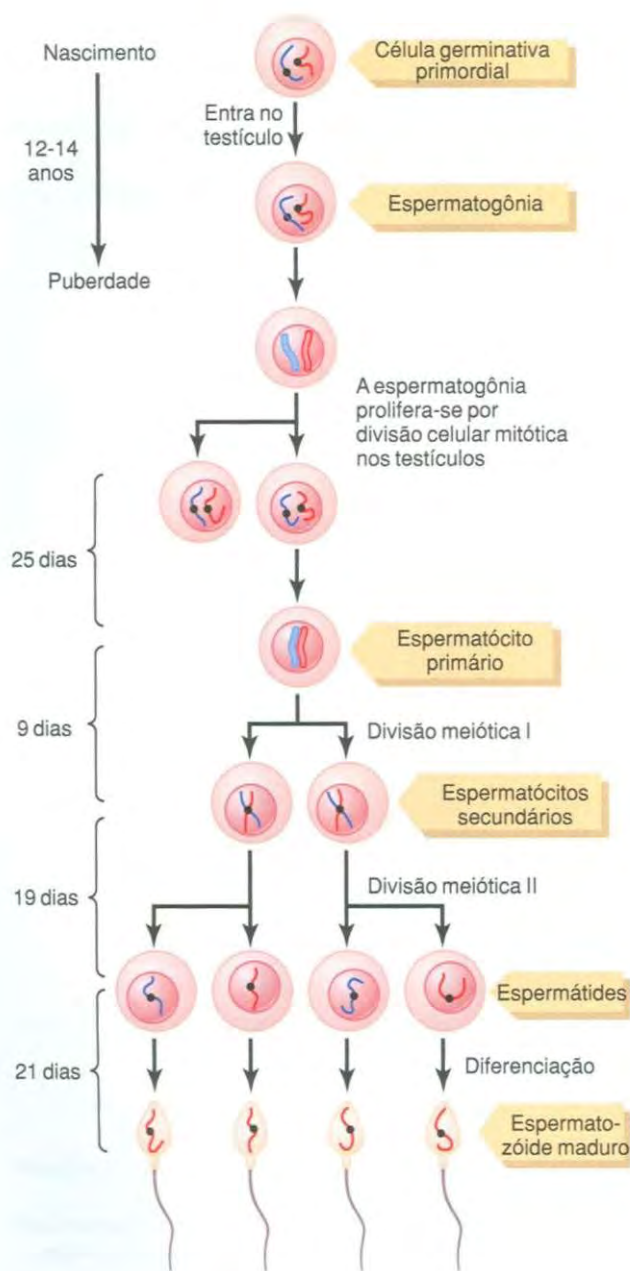


Figura 80-3

Divisões celulares durante a espermatogênese. Ao longo do desenvolvimento embrionário, as células germinativas primordiais migram para o testículo, onde elas se tornam espermatogônias. Na puberdade (geralmente entre 12 e 14 anos), as espermatogônias proliferam-se rapidamente por divisões mitóticas. Algumas iniciam a meiose para tornarem-se espermatócitos primários e continuam através da divisão meiótica I, tornando-se espermatócitos secundários. Após o término da divisão meiótica II, os espermatócitos secundários produzem as espermatídes, que se diferenciam formando os espermatozoides.

cabeça encontra-se o núcleo condensado da célula, com apenas a membrana plasmática e uma camada citoplasmática fina envolvendo sua superfície. Na parte externa dos dois terços anteriores da cabeça encontra-se um capuz espesso, chamado *acrossomo*, que é formado principalmente pelo aparelho de Golgi. Este contém várias enzimas semelhantes às encontradas nos lisossomos de

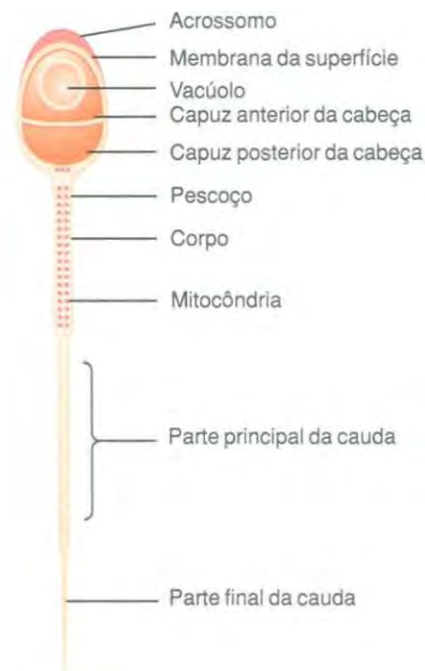


Figura 80-4

Estrutura do espermatozoide humano.

uma célula típica, incluindo a *hialuronidase* (que pode digerir filamentos de proteoglicanos dos tecidos) e *enzimas proteolíticas* poderosas (que podem digerir proteínas). Estas enzimas têm um papel importante, possibilitando que o espermatozoide entre no óvulo e o fertilize.

A cauda do espermatozoide, chamada de *flagelo*, possui três componentes principais: (1) um esqueleto central constituído por 11 microtúbulos, chamados coletivamente de *axonema* — cuja estrutura é semelhante à dos cílios encontrados na superfície de outros tipos de células, como descrito no Capítulo 2; (2) uma membrana celular fina recobrindo o axonema; e (3) um conjunto de mitocôndrias envolvendo o axonema na porção proximal da cauda (chamada de *corpo da cauda*).

O movimento de vaivém da cauda (movimento flagelar) fornece mobilidade ao espermatozoide. Este movimento é consequência de um deslocamento rítmico longitudinal entre os túbulos anterior e posterior que compõem o axonema. A energia para este processo é fornecida sob a forma de trifosfato de adenosina, que é sintetizado pela mitocôndria no corpo da cauda.

O espermatozoide normal se move em um meio líquido com uma velocidade de 1 a 4 mm/min. Isto faz com que ele se mova através do trato genital feminino em busca do óvulo.

Fatores Hormonais que Estimulam a Espermatogênese

Discutiremos o papel dos hormônios na reprodução a seguir, mas, neste momento, mostraremos que muitos hormônios têm funções essenciais na espermatogênese. Alguns estão descritos a seguir:

1. A *testosterona*, secretada pelas *células de Leydig*, localizadas no interstício do testículo, é essencial para o crescimento e a divisão das células germinativas testi-

culares, que se constituem no primeiro estágio na formação do espermatozoide.

2. O *hormônio luteinizante*, secretado pela hipófise anterior, estimula as células de Leydig a secretar testosterona.
3. O *hormônio folículo-estimulante*, também secretado pela hipófise anterior, estimula as células de Sertoli; sem esta estimulação, a conversão das espermatídes em espermatozoides (o processo de espermiogênese) não ocorreria.
4. Os *estrógenos*, formados a partir da testosterona pelas células de Sertoli, quando estas são estimuladas pelo hormônio folículo-estimulante, são também, provavelmente, essenciais para a espermiogênese.
5. O *hormônio de crescimento* (assim como a maioria dos outros hormônios do organismo) é necessário para controlar as funções metabólicas basais dos testículos. O hormônio de crescimento, especificamente, promove a divisão precoce da espermatogônia; na sua ausência, como no caso dos anões hipofisários, a espermatogênese é severamente deficiente ou ausente, causando, assim, infertilidade.

Maturação do Espermatozoide no Epidídimo

O espermatozoide requer muitos dias para passar através do túbulo do *epidídimo*, com seis metros de comprimento, após a sua formação nos túbulos seminíferos. O espermatozoide retirado dos túbulos seminíferos e das porções iniciais do epidídimo não é móvel e não pode fertilizar um óvulo. Entretanto, após o espermatozoide permanecer no epidídimo por 18 a 24 horas, ele desenvolve a *capacidade de mobilidade*, embora muitas proteínas inibitórias no líquido epididimal ainda impeçam a mobilidade final até depois da ejaculação.

Estocagem do Espermatozoide. Os dois testículos de um adulto humano formam até 120 milhões de espermatozoides por dia. Destes, uma pequena quantidade pode ser estocada no epidídimo, mas a maioria é estocada no canal deferente. Eles podem permanecer armazenados, mantendo sua fertilidade, por pelo menos 1 mês. Durante este tempo, eles são mantidos em um estado inativo, profundamente reprimido por múltiplas substâncias inibitórias presentes nas secreções dos ductos. Por outro lado, com um alto nível de atividade sexual e de ejaculações, a armazenagem pode durar menos do que alguns dias.

Após a ejaculação, os espermatozoides tornam-se móveis e também tornam-se capazes de fertilizar o óvulo, um processo chamado de *maturação*. As células de Sertoli e o epitélio do epidídimo secretam um líquido nutriente especial que é ejaculado junto com o espermatozoide. Este líquido contém hormônios (incluindo testosterona e estrogênio), enzimas, e nutrientes especiais que são essenciais para a maturação dos espermatozoides.

Fisiologia do Espermatozoide Maduro. Os espermatozoides normais móveis e férteis são capazes de apresentar movimentos flagelares através de um meio líquido com velocidades de 1 a 4 mm/min. A atividade do espermatozoide é muito aumentada em um meio neutro ou ligeiramente alcalino, como o existente no sêmen ejaculatório, mas é muito deprimida em um meio ligeiramente ácido. Um meio fortemente ácido pode causar a morte rápida do espermatozoide.

A atividade do espermatozoide aumenta muito com a elevação da temperatura, mas isto também aumenta sua atividade metabólica, fazendo com que a sua vida encurte consideravelmente. Embora o espermatozoide possa viver por muitas semanas no estado reprimido nos ductos genitais dos testículos, a expectativa de vida do espermatozoide ejaculado no trato genital feminino é somente de 1 a 2 dias.

Função das Vesículas Seminais

Cada vesícula seminal é um tubo tortuoso revestido por um epitélio secretório que secreta material mucoso contendo *frutose*, *ácido cítrico* e outras substâncias nutritivas em abundância, assim como grandes quantidades de *prostaglandinas* e *fibrinogênio*. Durante o processo de emissão e ejaculação, cada vesícula seminal esvazia o seu conteúdo no ducto ejaculatório imediatamente após o canal deferente ter despejado os espermatozoides. Isto aumenta muito o volume do sêmen ejaculado, e a frutose e outras substâncias no líquido seminal têm um valor nutritivo considerável para os espermatozoides ejaculados, até o momento em que um espermatozoide fertilize o óvulo.

Acredita-se que as prostaglandinas auxiliem na fertilização de duas maneiras: (1) reagindo com o muco cervical feminino, tornando-o mais receptivo ao movimento do espermatozoide, e (2) possivelmente, induzindo contrações peristálticas reversas para trás, no útero e nas trompas de Falópio, movendo os espermatozoides ejaculados em direção aos ovários (poucos espermatozoides alcançam as extremidades superiores das trompas de Falópio em 5 minutos).

Função da Próstata

A próstata secreta um líquido fino, leitoso, que contém cálcio, íon citrato, íon fosfato, uma enzima de coagulação e uma pró-fibrinolisinase. Durante a emissão, a cápsula da próstata se contrai simultaneamente com as contrações do canal deferente, de modo que o líquido fino e opaco da próstata seja adicionado ao sêmen. Uma leve alcalinidade característica do líquido prostático pode ser muito importante para a fertilização bem-sucedida do óvulo, uma vez que o líquido do canal deferente é relativamente ácido, possibilitando a presença de ácido cítrico e de produtos finais do metabolismo do espermatozoide e, em consequência, auxiliando a inibir a fertilidade do espermatozoide. As secreções vaginais femininas também são ácidas (pH de 3,5 a 4,0). O espermatozoide não adquire a mobilidade necessária até que o pH dos líquidos que o envolvem atinjam valores de aproximadamente 6,0 a 6,5. Consequentemente, é provável que o líquido prostático ligeiramente alcalino ajude a neutralizar a acidez dos outros líquidos seminais durante a ejaculação, e, assim, aumente a mobilidade e fertilidade do espermatozoide.

Sêmen

O sêmen que é ejaculado durante o ato sexual masculino é composto do líquido e espermatozoides do canal deferente (aproximadamente 10% do total), líquido das vesículas

seminais (quase 60%), líquido da próstata (aproximadamente 30%), e pequenas quantidades de líquido das glândulas mucosas, especialmente das glândulas bulbouretrais. Assim, a maior parte do sêmen é composta de líquido da vesícula seminal, que é o último a ser ejaculado e serve para arrastar os espermatozóides através do ducto ejaculatório e da uretra.

O pH médio do sêmen combinado é de aproximadamente 7,5, tendo o líquido prostático alcalino mais do que neutralizado a ligeira acidez das outras partes do sêmen. O líquido prostático dá ao sêmen a aparência leitosa, e os líquidos das vesículas seminais e das glândulas mucosas dão ao sêmen a consistência de muco. Uma enzima coaguladora do líquido prostático também faz com que o fibrinogênio do líquido da vesícula seminal forme um coágulo fraco de fibrina que segura o sêmen nas regiões profundas da vagina onde se situa o colo uterino. O coágulo, então, é dissolvido nos próximos 15 a 30 minutos devido à sua quebra pela fibrinolizina, formada a partir da pró-fibrinolizina prostática. Nos primeiros minutos após a ejaculação, o esperma permanece relativamente imóvel, provavelmente por causa da viscosidade do coágulo. À medida que o coágulo se dissolve, o espermatozóide simultaneamente torna-se altamente móvel.

Embora os espermatozóides possam viver por muitas semanas nos ductos genitais masculinos, uma vez tendo sido ejaculados no sêmen, sua expectativa máxima de vida é de somente 24 a 48 horas à temperatura corpórea. Em temperaturas mais baixas, entretanto, o sêmen pode ser estocado por várias semanas, e quando congelados em temperaturas abaixo de -100°C , os espermatozóides têm sido preservados por anos.

“Capacitação” dos Espermatozóides — Tornando Possível a Sua Penetração no Óvulo

Embora os espermatozóides sejam considerados “maduros” quando deixam o epidídimo, sua atividade é mantida sob controle por fatores inibitórios múltiplos secretados pelo epitélio do ducto genital. Portanto, quando expelidos inicialmente no sêmen, eles são incapazes de desempenhar sua função de fertilizar o óvulo. No entanto, ao entrar em contato com os líquidos do trato genital feminino, ocorrem múltiplas mudanças que ativam o espermatozóide para os processos finais de fertilização. Essas alterações conjuntas são chamadas de *capacitação do espermatozóide*, as quais normalmente requerem de 1 a 10 horas. Acredita-se que algumas mudanças que ocorrem são as seguintes:

1. Os líquidos das trompas de Falópio e uterina arrastam os vários fatores inibitórios que suprimem a atividade dos espermatozóides nos ductos genitais masculinos.
2. Enquanto os espermatozóides permanecem no líquido dos ductos genitais masculinos, eles estão continuamente expostos a muitas vesículas flutuantes dos túbulos seminíferos que contêm grandes quantidades de colesterol. Este colesterol é continuamente adicionado à membrana celular que cobre o acrossomo do espermatozóide, fortalecendo esta membrana e impedindo a liberação de suas enzimas. Após a ejaculação, os espermatozóides depositados na vagina movem-se para cima na cavidade uterina, afastando-se das vesículas de colesterol, e, assim, gradualmente, perdem, nas próximas horas, a maior parte do excesso de coles-

terol. Por isso, a membrana da cabeça dos espermatozóides (o acrossomo) torna-se muito mais fraca.

3. A membrana dos espermatozóides torna-se, também, muito mais permeável aos íons cálcio, e, assim, o cálcio agora entra no espermatozóide em abundância, mudando a atividade do flagelo, dando a ele um movimento poderoso de chicotear, ao contrário de seu movimento prévio ondulante e fraco. Além disso, os íons cálcio causam alterações na membrana celular que cobre a ponta do acrossomo, tornando possível a liberação rápida e fácil das enzimas pelo acrossomo, à medida que os espermatozóides penetram na massa de células granulosas que envolvem o óvulo, e mais ainda quando ele tenta penetrar na zona pelúcida do próprio óvulo.

Assim, alterações múltiplas ocorrem durante o processo de capacitação. Sem elas, o espermatozóide não pode realizar o seu percurso para o interior do óvulo, gerando a fertilização.

Enzimas do Acrossomo, “Reação do Acrossomo” e Penetração do Óvulo

Grandes quantidades de *enzimas proteolíticas e hialuronidase* estão armazenadas no acrossomo do espermatozóide. A hialuronidase despolimeriza os polímeros do ácido hialurônico no cimento intercelular que mantém juntas as células granulosas ovarianas. As enzimas proteolíticas digerem as proteínas nos elementos estruturais das células teciduais que ainda aderem ao óvulo.

Quando o óvulo é expelido do folículo ovariano para a trompa de Falópio, ele ainda carrega as múltiplas camadas de células granulosas. O esperma deve dissolver essas camadas de células granulosas antes de fertilizar o óvulo, e, então, deve penetrar através do revestimento espesso do óvulo, a *zona pelúcida*. Para que isso ocorra, as enzimas estocadas no acrossomo começam a ser liberadas. Acredita-se que a hialuronidase é especialmente importante para abrir caminhos entre as células granulosas, de modo que o espermatozóide possa atingir o óvulo.

Quando o espermatozóide atinge a zona pelúcida do óvulo, a membrana anterior do espermatozóide liga-se especificamente às proteínas receptoras na zona pelúcida. Então, rapidamente, todo o acrossomo se dissolve e todas as enzimas acrossômicas são liberadas. Em alguns minutos, essas enzimas abrem uma via de penetração para a passagem da cabeça do espermatozóide através da zona pelúcida para dentro do óvulo. Em 30 minutos, as membranas celulares da cabeça do espermatozóide e do oócito se fundem, formando uma única célula. Ao mesmo tempo, os materiais genéticos do espermatozóide e do oócito se combinam para formar um genoma celular completamente novo, contendo as mesmas quantidades de cromossomos e genes do pai e da mãe. Este é o processo de *fertilização*; o embrião, então, começa a se desenvolver, como discutido no Capítulo 82.

Por que Somente um Espermatozóide Penetra no Oócito?

Com a enorme quantidade de espermatozóides, porque somente um penetra no oócito? A razão não é completamente entendida, mas, alguns minutos após o espermatozóide ter penetrado a zona pelúcida do óvulo, os íons cálcio difundem-se para dentro através da membrana do oócito e provocam a liberação, por exocitose, de vários

grânulos corticais do oócito para o espaço perivitelínico. Esses grânulos contêm substâncias que permeiam todas as regiões da zona pelúcida e impedem a ligação de um espermatozoide adicional, fazendo com que qualquer espermatozoide que tenha começado a se ligar, solte-se. Assim, quase nunca ocorre a entrada de mais de um espermatozoide no oócito durante a fertilização.

Espermatogênese Anormal e Fertilidade Masculina

O epitélio dos túbulos seminíferos pode ser destruído por várias doenças. Por exemplo, a orquite bilateral dos testículos, resultante de *caxumba*, causa esterilidade em alguns homens afetados. Alguns meninos também nascem com o epitélio tubular degenerado em consequência da constrição dos ductos genitais ou de outras anormalidades. Finalmente, outra causa da esterilidade, geralmente temporária, é a *temperatura excessiva dos testículos*.

Efeito da Temperatura sobre a Espermatogênese. O aumento da temperatura dos testículos pode impedir a espermatogênese por causar degeneração da maioria das células dos túbulos seminíferos além das espermatogônias. Tem-se afirmado que a razão para que os testículos estejam localizados no saco escrotal é para manter a temperatura dessas glândulas abaixo da temperatura interna do corpo, embora, geralmente, ela seja de apenas 2°C abaixo da temperatura interna. Nos dias frios, os reflexos escrotais fazem com que a musculatura do saco escrotal se contraia, puxando os testículos para perto do corpo para manter esse diferencial de 2°C. Assim, teoricamente, o saco escrotal atua como um mecanismo de resfriamento para os testículos (mas um resfriamento *controlado*), sem o qual a espermatogênese poderia ser deficiente durante o clima quente.

Criptorquidismo

Criptorquidismo significa uma falha na descida do testículo do abdome para o saco escrotal, à época do nascimento ou próximo ao nascimento de um feto. Durante o desenvolvimento do feto masculino, os testículos são derivados da pregas genitais no abdome. Entretanto, aproximadamente de 3 semanas a 1 mês antes do nascimento, os testículos normalmente descem pelos canais inguinais para dentro do saco escrotal. Ocasionalmente, essa descida não ocorre, ou ocorre de modo incompleto, de modo que um ou ambos os testículos permanecem no abdome, no canal inguinal, ou em outro local ao longo do trajeto de descida.

Um testículo que permanece na cavidade abdominal por toda a vida é incapaz de formar espermatozoides. O epitélio tubular degenera, permanecendo apenas as estruturas intersticiais dos testículos. Tem-se afirmado que mesmo poucos graus de temperatura mais elevados no abdome do que no saco escrotal são suficientes para causar degeneração do epitélio tubular e, conseqüentemente, causar esterilidade, embora isto não esteja totalmente provado. No entanto, por esta razão, são realizadas, freqüentemente, em meninos com criptorquidismo, cirurgias para retirar os testículos do abdome e colocá-los na bolsa escrotal, antes do início da vida sexual adulta.

A secreção de testosterona pelos testículos fetais é o estímulo normal que induz os testículos a descerem para o saco escrotal. Portanto, a maioria (se não todos) dos casos de criptorquidismo é causada por testículos anormais incapazes de secretar as quantidades necessárias de tes-



Figura 80-5

Espermatozoides anormais inférteis, comparados com um espermatozoide normal à direita.

tosterona. Nestes casos, a cirurgia para o criptorquidismo provavelmente não terá sucesso.

Efeito do Número de Espermatozoides sobre a Fertilidade. A quantidade usual de sêmen ejaculado durante cada coito é de aproximadamente 3,5 mililitros, e em cada mililitro de sêmen há em média 120 milhões de espermatozoides, embora mesmo nos homens "normais" este número possa variar de 35 a 200 milhões. Isto significa que, em média, um total de 400 milhões de espermatozoides está geralmente presente em cada ejaculação. Quando o número de espermatozoides em cada mililitro cai abaixo de 20 milhões, é provável que o indivíduo seja infértil. Assim, embora um único espermatozoide seja suficiente para fertilizar o óvulo, por razões desconhecidas a ejaculação deve conter uma quantidade enorme de espermatozoides para somente um deles fertilizar o óvulo.

Efeito da Morfologia dos Espermatozoides e da Motilidade sobre a Fertilidade. As vezes, um homem tem uma quantidade normal de espermatozoides mas mesmo assim é infértil. Quando isso ocorre, algumas vezes encontram-se anormalidades físicas em metade dos espermatozoides, como duas cabeças, cabeças com formas anormais, ou caudas anormais, como mostrado na Figura 80-5. Outras vezes, os espermatozoides parecem ser estruturalmente normais, mas, por motivos desconhecidos, eles não são móveis ou são relativamente móveis. Sempre que a maioria dos espermatozoides é morfológicamente anormal ou não apresenta motilidade, é provável que a pessoa seja infértil, embora o restante dos espermatozoides pareça ser normal.

Ato Sexual Masculino

Estímulo Neuronal para o Desempenho do Ato Sexual Masculino

A fonte mais importante de sinais sensoriais neurais para iniciar o ato sexual masculino é a *glândula do pênis*. A glândula contém um sistema de órgão terminal sensorial especialmente sensível que transmite uma modalidade especial de sensação, chamada de *sensação sexual*, para o

sistema nervoso central. A massagem da glândula estimula os órgãos terminais sensoriais, e os sinais sexuais, por sua vez, passam através do nervo pudendo e então através do plexo sacral para a região sacral da medula espinal, e, finalmente, ascende na medula para áreas não definidas do cérebro.

Os impulsos podem também entrar na medula espinal a partir de áreas adjacentes ao pênis, contribuindo para estimular o ato sexual. Por exemplo, a estimulação do epitélio anal, do saco escrotal, e de estruturas perineais em geral pode enviar sinais para a medula espinal que aumentam a sensação sexual. As sensações sexuais podem mesmo se originar em estruturas internas, tais como as áreas da uretra, bexiga, próstata, vesículas seminais, testículos e canal deferente. De fato, uma das causas do “impulso sexual” é o preenchimento dos órgãos sexuais com secreções. Uma inflamação e uma infecção suaves desses órgãos sexuais algumas vezes provocam um desejo sexual quase contínuo, e algumas drogas “afrodisíacas”, tais como cantaridina, aumentam o desejo sexual por causar irritação da bexiga e da mucosa uretral, induzindo inflamação e congestão vascular.

Elemento Psíquico do Estímulo Sexual Masculino. Estímulos psíquicos apropriados podem aumentar em muito a habilidade de uma pessoa realizar um ato sexual. O simples pensamento sobre sexo ou mesmo sonhar que está participando de uma relação sexual pode iniciar o ato sexual masculino, culminando com a ejaculação. De fato, as *emissões noturnas* durante os sonhos ocorrem com muitos homens durante alguns estágios da vida sexual, especialmente durante a adolescência.

Integração do Ato Sexual Masculino na Medula Espinal. Embora os fatores psíquicos geralmente tenham um papel importante no ato sexual masculino, podendo iniciá-lo ou inibi-lo, a função cerebral provavelmente não é necessária para a sua realização, uma vez que a estimulação genital apropriada pode provocar a ejaculação em alguns animais, e, às vezes, em humanos, mesmo após suas medulas espinais terem sido seccionadas acima da região lombar. O ato sexual masculino é resultado de mecanismos reflexos inerentes integrados na medula espinal sacral e lombar, e esses mecanismos podem ser iniciados por estimulação psíquica proveniente do cérebro ou da estimulação sexual real dos órgãos sexuais, mas geralmente é uma combinação de ambas.

Estágios do Ato Sexual Masculino

Ereção Peniana — O Papel dos Nervos Parassimpáticos. A ereção peniana é o primeiro efeito do estímulo sexual masculino, e o grau de ereção é proporcional ao grau de estimulação, seja psíquico ou físico. A ereção é causada pelos impulsos parassimpáticos que passam da região sacral da medula espinal, através dos nervos pélvicos, para o pênis. Essas fibras nervosas parassimpáticas, ao contrário da maioria das outras fibras parassimpáticas, parecem liberar *óxido nítrico* e/ou o peptídeo intestinal vasoativo, além da acetilcolina. O óxido nítrico, em especial, relaxa as artérias do pênis, assim como relaxa as malhas trabeculares das fibras musculares lisas no *tecido erétil* dos corpos

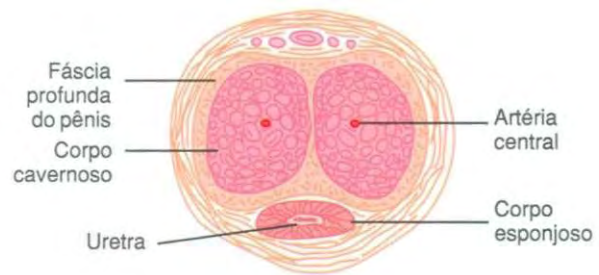


Figura 80-6

Tecido erétil do pênis.

cavernosos e corpos esponjosos na haste do pênis, como mostrado na Figura 80-6.

Este tecido erétil consiste em sinusóides cavernosos grandes, que normalmente não contêm sangue, mas que se tornam tremendamente dilatados quando o fluxo sanguíneo arterial flui rapidamente para dentro dele sob pressão, enquanto a saída venosa é parcialmente ocluída. Os corpos eréteis também são envolvidos por uma camada fibrosa espessa, especialmente os dois corpos cavernosos; portanto, a pressão elevada dentro dos sinusóides provoca o enchimento do tecido erétil em tal extensão que o pênis torna-se duro e alongado. Este é o fenômeno da *ereção*.

Lubrificação, uma Função Parassimpática. Os impulsos parassimpáticos, durante a estimulação sexual, além de promover a ereção, induzem a secreção mucosa pelas glândulas uretrais e bulbouretrais. Este muco flui através da uretra auxiliando na lubrificação durante a relação sexual. No entanto, a maior parte da lubrificação do coito é fornecida pelos órgãos sexuais femininos, muito mais do que pelos masculinos. Sem uma lubrificação satisfatória, o ato sexual masculino dificilmente é satisfatório, porque o intercuro não lubrificado produz sensações dolorosas e irritativas que inibem as sensações de excitação sexual, ao invés de excitá-las.

Emissão e Ejaculação — Função dos Nervos Simpáticos. A emissão e a ejaculação são o clímax do ato sexual masculino. Quando o estímulo sexual se torna extremamente intenso, os centros reflexos da medula espinal começam a emitir *impulsos simpáticos* que deixam a medula nos níveis T-12 a L-2 e passam para os órgãos genitais através dos plexos nervosos simpáticos hipogástrico e pélvico, iniciando a *emissão*, precursora da ejaculação.

A emissão começa com a contração do canal deferente e da ampola promovendo a expulsão dos espermatozoides para dentro da uretra interna. As contrações da camada muscular da próstata, seguidas pela contração das vesículas seminais, então, expõem os líquidos prostático e seminal também para dentro da uretra, forçando os espermatozoides para a frente. Todos esses líquidos se misturam na uretra interna com o muco já secretado pelas glândulas bulbouretrais, formando o sêmen. O processo até este ponto é chamado de *emissão*.

O enchimento da uretra interna com sêmen provoca sinais sensoriais que são transmitidos através dos nervos pudendos para as regiões sacrais da medula espinal, dando a sensação de uma súbita plenitude nos órgãos ge-

nitais internos. Além disso, esses sinais sensoriais promovem as contrações rítmicas dos órgãos genitais internos e contrações dos músculos isquiocavernoso e bulbocavernoso, que comprime as bases do tecido erétil peniano. Esses efeitos associados induzem aumentos rítmicos e ondulatórios na pressão tanto do tecido erétil do pênis como dos ductos genitais e da uretra, que “ejaculam” o sêmen da uretra para o exterior. Este processo final é chamado de *ejaculação*. Ao mesmo tempo, contrações rítmicas dos músculos pélvicos, e mesmo de alguns músculos do tronco, causam movimentos de propulsão da pélvis e do pênis, que também auxiliam a propelir o sêmen para dentro dos recessos mais profundos da vagina e, talvez, mesmo levemente, para o colo do útero.

Este período todo de emissão e ejaculação é chamado de *orgasmo masculino*. No final, a excitação sexual masculina desaparece quase inteiramente em 1 a 2 minutos e a ereção cessa, um processo chamado de *resolução*.

Testosterona e Outros Hormônios Sexuais Masculinos

Secreção, Metabolismo e Química dos Hormônios Sexuais Masculinos

Secreção de Testosterona pelas Células Intersticiais de Leydig nos Testículos. Os testículos secretam muitos hormônios sexuais masculinos que são chamados coletivamente de *androgênios*, incluindo a *testosterona*, *diidrotestosterona* e *androstenediona*. A testosterona é mais abundante do que os outros, às vezes considerada como o hormônio testicular mais importante, embora, como veremos a seguir, a maioria da testosterona, se não toda, é eventualmente convertida, nos tecidos-alvo, no hormônio mais ativo, a diidrotestosterona.

A testosterona é formada pelas *células intersticiais de Leydig*, que se situam no interstício entre os túbulos seminíferos e constituem aproximadamente 20% da massa dos testículos adultos, como mostrado na Figura 80-7. As células de Leydig são praticamente inexistentes nos testículos durante a infância, época em que os testículos quase não secretam testosterona, mas elas são numerosas no recém-nascido do sexo masculino nos primeiros meses de vida e no homem adulto após a puberdade; em ambas essas épocas os testículos secretam grandes quantidades de testosterona. Além disso, quando se desenvolvem tumores nas células intersticiais de Leydig, grandes quantidades de testosterona são secretadas. Finalmente, quando o epitélio germinativo dos testículos é destruído por tratamento com raios X ou por calor excessivo, as células de Leydig, que não são facilmente destruídas, geralmente continuam a produzir testosterona.

Secreção de Androgênios em Outros Locais do Corpo. O termo “androgênio” significa qualquer hormônio esteróide que tenha efeitos masculinizantes, incluindo a própria testosterona; também inclui os hormônios sexuais masculinos produzidos em outros locais do corpo além dos testículos. Por exemplo, as glândulas adrenais secretam pelo menos cinco androgênios, embora a atividade masculinizante to-

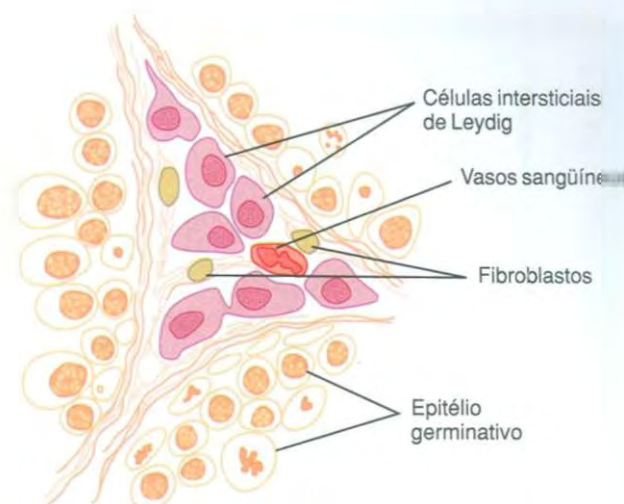


Figura 80-7

Células intersticiais de Leydig, as células que secretam testosterona, localizadas nos interstícios entre os túbulos seminíferos.

tal de todos eles seja normalmente tão baixa (menos do que 5% do total no homem adulto) que mesmo na mulher eles não geram características masculinas significativas, exceto a indução do crescimento de pêlos pubianos e das axilas. No entanto, quando ocorre um tumor das células da adrenal que produzem androgênios, a quantidade de hormônios androgênicos pode então tornar-se elevada o suficiente para induzir todas as características sexuais secundárias masculinas usuais, mesmo na fêmea. Estes efeitos são descritos juntamente com a síndrome adrenogenital no Capítulo 77.

Raramente, as células embrionárias em repouso no ovário podem desenvolver um tumor que produz quantidades excessivas de androgênios na mulher; tal tumor é o *arrebolastoma*. O ovário normal também produz pequenas quantidades de androgênios, mas não são significativas.

Química dos Androgênios. Todos os androgênios são compostos esteroidais, como mostrado pelas fórmulas na Figura 80-8 para a *testosterona* e *diidrotestosterona*. Tanto nos testículos como nas adrenais, os androgênios podem ser sintetizados a partir do colesterol ou diretamente a partir da acetilcoenzima A.

Metabolismo da Testosterona. Após a secreção pelos testículos, aproximadamente 97% da testosterona liga-se fracamente à albumina plasmática ou se liga mais fortemente a uma betaglobulina chamada de *globulina ligada ao hormônio sexual*, e, assim, circula no sangue de 30 minutos a várias horas. Então, a testosterona é transferida para os tecidos ou é degradada, formando produtos inativos que são subsequentemente excretados.

A maior parte da testosterona que se fixa aos tecidos é convertida, nas células dos tecidos, em *diidrotestosterona*, especialmente em certos órgãos-alvo, tais como a próstata no adulto e a genitália externa do feto masculino. Algumas ações da testosterona dependem desta conversão, enquanto outras ações não. As funções intracelulares são discutidas adiante neste capítulo.

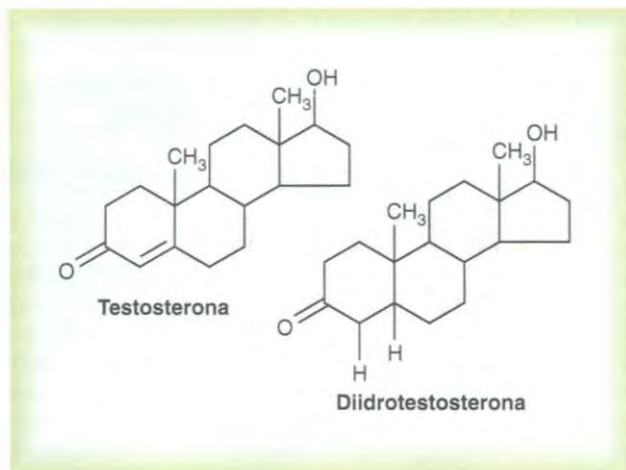


Figura 80-8

Testosterona e diidrotestosterona.

Degradação e Excreção da Testosterona. A testosterona que não se fixa aos tecidos é convertida rapidamente, principalmente pelo fígado, em *androsterona* e *desidroepiandrosterona*, e simultaneamente conjugada com glicuronídeos ou sulfatos (particularmente glicuronídeos). Estes são excretados no intestino, através da bile, ou na urina, através dos rins.

Produção de Estrogênio no Macho. Além da testosterona, pequenas quantidades de estrogênios são formadas no macho (aproximadamente um quinto da quantidade encontrada na fêmea não-grávida), podendo ser recuperada uma quantidade razoável de estrogênios na urina do homem. Não está totalmente esclarecida qual é a fonte exata de estrogênios no macho, mas conhece-se o seguinte: (1) a concentração de estrogênios no líquido dos túbulos seminíferos é bastante alta e, provavelmente, tem um papel importante na espermiogênese. Acredita-se que esse estrogênio seja formado pelas células de Sertoli, pela conversão de testosterona em estradiol. (2) Quantidades muito maiores de estrogênios são formadas a partir da testosterona e do androstenediol em outros tecidos corpóreos, especialmente o fígado, provavelmente respondendo por mais de 80% da produção total masculina de estrogênio.

Funções da Testosterona

Em geral, a testosterona é responsável pelas características que diferenciam o corpo masculino. Mesmo durante a vida fetal, os testículos são estimulados, pela gonadotropina coriônica proveniente da placenta, a produzir quantidades moderadas de testosterona por todo o período de desenvolvimento fetal e por 10 semanas ou mais após o nascimento; portanto, praticamente não é produzida testosterona durante a infância até aproximadamente a idade de 10 a 13 anos. Então, a produção de testosterona aumenta rapidamente sob o estímulo dos hormônios gonadotrópicos da hipófise anterior no início da puberdade, permanecendo assim pela maior parte do resto da vida, como mostrado na Figura 80-9, diminuindo rapidamente após os 50 anos e caindo para 20% a 50% dos valores máximos aos 80 anos.

Funções da Testosterona Durante o Desenvolvimento Fetal

A testosterona começa a ser elaborada pelos testículos fetais masculinos aproximadamente na sétima semana de vida embrionária. De fato, uma das principais diferenças funcionais entre os cromossomos sexuais masculinos e os femininos é que o cromossomo masculino faz com que a saliência genital recém-desenvolvida secrete testosterona, enquanto o cromossomo feminino faz com que secrete estrogênios. A injeção de grandes quantidades de hormônio sexual masculino em animais prenhes promove o desenvolvimento de órgãos sexuais masculinos no feto, embora este seja do sexo feminino. Também, a remoção dos testículos de um feto masculino precoce induz o desenvolvimento de órgãos sexuais femininos.

Assim, a testosterona, secretada inicialmente pelas saliências genitais e posteriormente pelos testículos fetais, é responsável pelo desenvolvimento das características do corpo masculino, incluindo a formação de um pênis e de um saco escrotal, em vez de um clitóris e uma vagina. Ainda, a testosterona induz a formação da próstata, das vesículas seminais e dos ductos genitais masculinos, enquanto, ao mesmo tempo, suprime a formação dos órgãos genitais femininos.

Efeito da Testosterona na Descida dos Testículos. Os testículos geralmente descem para o saco escrotal durante os últimos 2 a 3 meses de gestação, quando começam a secretar quantidades razoáveis de testosterona. Se um menino nasce com os testículos normais mas que não desceram para o saco escrotal, a administração de testosterona frequentemente faz com que eles desçam de modo habitual, caso os canais inguinais sejam suficientemente largos para permitir a passagem dos testículos.

A administração de hormônios gonadotrópicos, os quais estimulam as células de Leydig dos testículos de um menino recém-nascido a produzir testosterona, pode também induzir a descida dos testículos. Assim, o estímulo para a descida dos testículos é a testosterona, indicando mais uma vez que a testosterona é um hormônio importante para o desenvolvimento sexual masculino durante a vida fetal.

Efeito da Testosterona sobre o Desenvolvimento das Características Sexuais Adultas Primárias e Secundárias

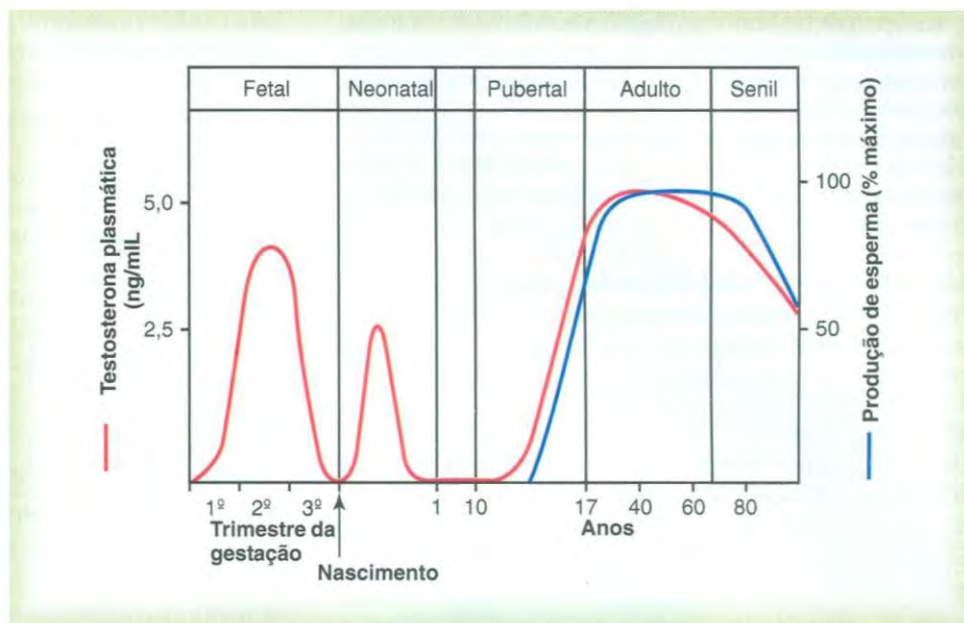
Após a puberdade, quantidades crescentes de secreção de testosterona fazem com que o pênis, o saco escrotal e os testículos aumentem de tamanho em aproximadamente oito vezes antes dos 20 anos. Além disso, a testosterona induz o desenvolvimento das características sexuais secundárias masculinas, começando na puberdade e terminando na maturidade. Essas características sexuais secundárias, além dos próprios órgãos sexuais, distinguem o macho da fêmea, como descrito a seguir.

Efeito sobre a Distribuição dos Pêlos Corporais. A testosterona induz o crescimento de pêlos (1) sobre o púbis, (2) para cima ao longo da linha alba do abdome, algumas vezes até o umbigo ou acima, (3) na face, (4) geralmente no tórax, e (5) menos frequentemente em outras regiões do corpo, tais como as costas. A testosterona também faz com que os pêlos de outras partes do corpo tornem-se mais abundantes.

Calvície. A testosterona reduz o crescimento de cabelos no topo da cabeça; um homem que não tem os testículos

Figura 80-9

Os diferentes estágios da função sexual masculina, refletidos pelas concentrações médias de testosterona plasmática (linha vermelha) e pela produção de espermatozoides (linha azul) em diferentes idades. (Modificada de Griffin JF, Wilson, JD: The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE (eds): Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.)



funcionais não se torna calvo. Entretanto, muitos homens viris nunca ficam calvos, porque a calvície é resultado de dois fatores: primeiro, a *herança genética* para o desenvolvimento de calvície e, segundo, sobreposta a esta herança genética, *grandes quantidades de hormônios androgênicos*. Uma mulher que tem a herança genética apropriada e que desenvolve um tumor androgênico de longa duração torna-se calva do mesmo modo que um homem.

Efeito sobre a Voz. A testosterona secretada pelos testículos ou injetada no corpo produz hipertrofia da mucosa laríngea e alargamento da laringe. Estes efeitos produzem inicialmente uma voz relativamente dissonante, “rachada”, mas esta gradualmente transforma-se em uma voz masculina típica do adulto.

A Testosterona Aumenta a Espessura da Pele e Pode Contribuir para o Desenvolvimento de Acne. A testosterona aumenta a espessura da pele de todo o corpo e aumenta a “rigidez” dos tecidos subcutâneos. A testosterona aumenta também a taxa de secreção de algumas, ou talvez de todas, as glândulas sebáceas do corpo. A secreção excessiva pelas glândulas sebáceas do rosto é de especial importância porque esta pode ter como resultado a *acne*. Assim, a acne é uma das características mais comuns da adolescência masculina, quando o corpo está sendo exposto pela primeira vez a quantidades elevadas de testosterona. Após muitos anos de exposição a testosterona, a pele geralmente adapta-se a presença deste hormônio de modo a superar a acne.

A Testosterona Aumenta a Formação de Proteínas e o Desenvolvimento Muscular. Uma das características masculinas mais importantes é o desenvolvimento da musculatura após a puberdade, com um aumento de cerca de 50% de massa muscular em relação às meninas. Isto está associado a um aumento da quantidade de proteína também em regiões não-musculares do corpo. Muitas das alterações da pele devem-se à deposição de proteínas, e as alterações

na voz também resultam parcialmente dessa função anabólica protéica da testosterona.

Devido ao grande efeito da testosterona e de outros androgênios sobre a musculatura corpórea, androgênios sintéticos têm sido amplamente utilizados por atletas para aumentar seu desempenho muscular. Esta prática tem sido severamente desaprovada devido aos efeitos prejudiciais prolongados do excesso de androgênios, como discutido no Capítulo 84 em relação à fisiologia do esporte. A testosterona ou os androgênios sintéticos são usados ocasionalmente também em idosos como um “hormônio da juventude” para aumentar a força muscular e o vigor, mas com resultados questionáveis.

A Testosterona Aumenta a Matriz Óssea e Induz a Retenção de Cálcio. Após o grande aumento da testosterona circulante que ocorre na puberdade (ou após a injeção prolongada de testosterona), os ossos crescem consideravelmente mais espessos e depositam grandes quantidades adicionais de sais de cálcio. Assim, a testosterona aumenta a quantidade total de matriz óssea e promove a retenção do cálcio. Acredita-se que o aumento na matriz óssea seja resultado da função geral da testosterona no anabolismo protéico e da deposição aumentada de sais de cálcio em resposta ao aumento das proteínas.

A testosterona tem um efeito específico na pelve de (1) estreitar a passagem pélvica, (2) alongá-la, (3) dar-lhe uma forma afunilada em vez da forma larga e ovóide da pelve feminina, e (4) aumentar muito a força de toda a pelve para que possa suportar pesos. Na ausência da testosterona, a pelve masculina desenvolve-se de forma semelhante à feminina.

Devido ao fato de a testosterona aumentar o tamanho e a força dos ossos, ela é freqüentemente usada em homens idosos para o tratamento da osteoporose.

Quando grandes quantidades de testosterona (ou de qualquer outro androgênio) são anormalmente secretadas na criança em desenvolvimento, a taxa de crescimento ósseo aumenta acentuadamente, provocando um aumento abrupto na altura total do corpo. Entretanto, a testoste-

rona também faz com que as epífises dos ossos longos se unam à parte longa dos ossos em um estágio precoce. Portanto, apesar da rapidez do crescimento, essa união precoce das epífises impede a pessoa de crescer até a altura que ela teria caso a testosterona não tivesse sido secretada. Mesmo no homem normal, a altura adulta final é ligeiramente menor do que aquela que ocorre em homens castrados antes da puberdade.

A Testosterona Aumenta o Metabolismo Basal. A injeção de grandes quantidades de testosterona pode aumentar a taxa metabólica basal em até 15%. Mesmo a quantidade normal de testosterona secretada pelos testículos durante a adolescência e no início da vida adulta aumenta a taxa de metabolismo em 5% a 10% acima do valor esperado caso os testículos não fossem ativos. A taxa metabólica aumentada possivelmente é resultado do efeito da testosterona sobre o anabolismo protéico, aumentando a quantidade de proteínas — especialmente das enzimas — e, assim, aumentando a atividade de todas as células.

Efeitos sobre as Hemácias. Quando quantidades normais de testosterona são injetadas em um adulto castrado, o número de hemácias por milímetro cúbico de sangue aumenta em 15% a 20%. O homem médio, também, tem aproximadamente 700.000 hemácias por milímetro cúbico a mais do que uma mulher média. Esta diferença pode ser devida parcialmente à taxa metabólica aumentada que ocorre após a administração de testosterona em vez de um efeito direto da testosterona sobre a produção de hemácias.

Efeito sobre o Equilíbrio Hídrico e Eletrolítico. Muitos hormônios esteroidais podem aumentar a reabsorção de sódio nos túbulos distais renais, como foi ressaltado no Capítulo 77. A testosterona também possui esse efeito mas em menor grau, quando comparada aos mineralocorticóides adrenais. No entanto, no homem após a puberdade os volumes sangüíneo e do líquido extracelular aumentam em 5% a 10% em relação ao peso corporal.

Mecanismo Intracelular Básico de Ação da Testosterona

A maioria dos efeitos da testosterona resulta basicamente da taxa aumentada de formação de proteínas nas células-alvo. Isto tem sido estudado extensamente na próstata, um dos órgãos mais afetados pela testosterona. Nesta glândula, a testosterona entra nas células prostáticas em poucos minutos após a secreção. Então, ela é principalmente convertida, sob a influência da enzima intracelular 5 α -redutase, em *diidrotestosterona*, e esta, por sua vez, liga-se a uma “proteína receptora” citoplasmática. Este complexo migra para o núcleo da célula onde se liga a uma proteína nuclear e induz a transcrição do DNA em RNA. Em 30 minutos, a RNA polimerase torna-se ativa e a concentração de RNA começa a aumentar nas células prostáticas; segue-se, então, um aumento progressivo nas proteínas celulares. Após muitos dias, a quantidade de DNA na pros-

tata também aumentou e há um aumento simultâneo no número de células prostáticas.

A testosterona estimula a produção de proteínas praticamente em todo o corpo, embora mais especificamente afete aquelas proteínas nos tecidos ou órgãos “alvos”, responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais masculinas primárias e secundárias.

Estudos recentes sugerem que a testosterona, assim como outros hormônios esteroidais, pode também exercer alguns efeitos rápidos, não-genômicos, que não requerem síntese de novas proteínas. No entanto, o papel fisiológico dessas ações não-genômicas da testosterona ainda precisa ser determinado.

Controle das Funções Sexuais Masculinas pelos Hormônios Hipotalâmicos e da Hipófise Anterior

A maior parte do controle das funções sexuais tanto dos homens quanto das mulheres começa com a secreção do *hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)* pelo hipotálamo (Fig. 80-10). Este hormônio, por sua vez, estimula a hipófise anterior a secretar dois outros hormônios, chamados de *hormônios gonadotrópicos*: (1) *hormônio luteinizante (LH)* e (2) *hormônio folículo-estimulante (FSH)*. Por sua vez, o LH é o estímulo primário para a secreção de testosterona pelos testículos e o FSH estimula principalmente a espermatogênese.

O GnRH e seus Efeitos em Aumentar a Secreção de LH e FSH

O GnRH é um peptídeo de 10 aminoácidos secretado pelos neurônios cujos corpos celulares estão localizados no *núcleo arqueado do hipotálamo*. As terminações desses neurônios encontram-se, principalmente, na eminência mediana do hipotálamo, onde elas liberam GnRH no sistema vascular porta hipotalâmico-hipofisário. Então, o GnRH é transportado para a hipófise anterior na circulação porta hipofisária e estimula a liberação de duas gonadotropinas, o LH e o FSH.

O GnRH é secretado durante poucos minutos, intermitentemente, a cada 1 a 3 horas. A intensidade deste estímulo hormonal é determinada de duas maneiras: (1) pela frequência desses ciclos de secreção e (2) pela quantidade de GnRH liberado em cada ciclo.

A secreção de LH pela hipófise anterior é também cíclica, seguindo quase fielmente o padrão de liberação pulsátil do GnRH. Ao contrário, a secreção de FSH aumenta e diminui apenas ligeiramente a cada flutuação da secreção do GnRH; ela muda mais lentamente em um período de muitas horas em resposta a alterações a longo prazo no GnRH. Por causa desta relação mais estreita entre a secreção de GnRH e a secreção de LH, o GnRH é também conhecido como *hormônio liberador de LH*.

Hormônios Gonadotrópicos: LH e FSH

Ambos os hormônios gonadotrópicos, LH e FSH, são secretados pelas mesmas células da hipófise anterior, chama-

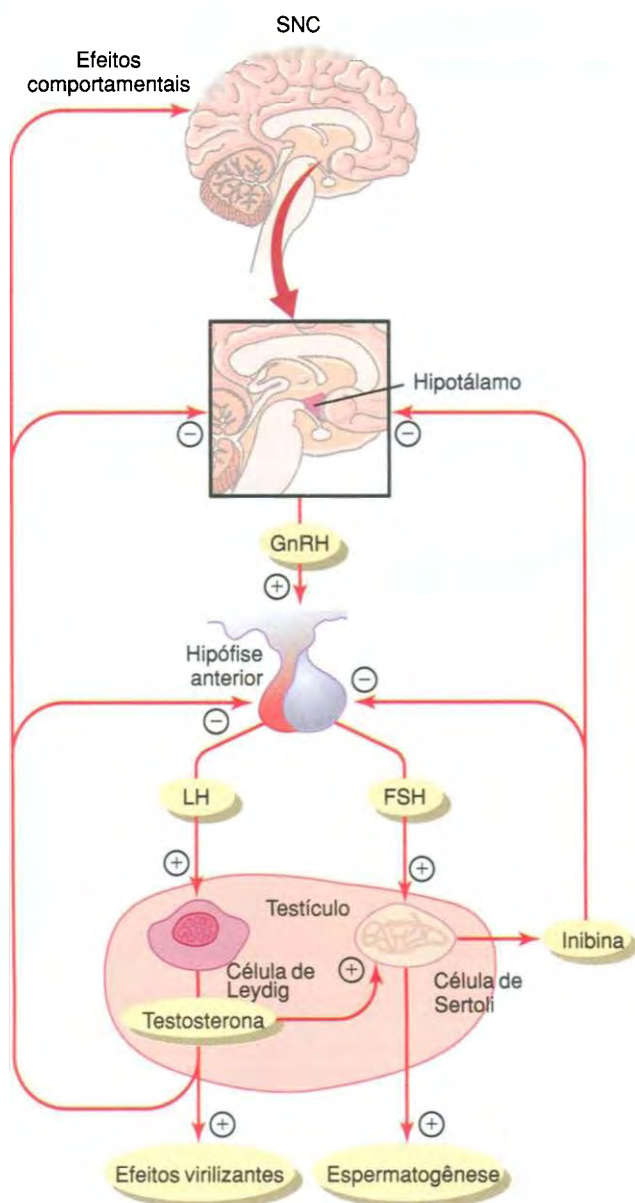


Figura 80-10

Regulação por *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-testículo nos homens. Efeitos estimulatórios são representados por (+) e efeitos inibitórios por *feedback* negativo são representados por (-). GnRH, hormônio liberador de gonadotropina; LH, hormônio luteinizante; FSH, hormônio folículo-estimulante.

das de gonadotropos. Na ausência de secreção de GnRH pelo hipotálamo, os gonadotropos da hipófise quase não secretam LH ou FSH.

O LH e o FSH são *glicoproteínas*. Eles exercem seus efeitos sobre os tecidos-alvos nos testículos principalmente por *ativar o sistema de segundo mensageiro do monofosfato cíclico de adenosina*, o qual, por sua vez, ativa sistemas enzimáticos específicos nas respectivas células-alvo.

Testosterona — Regulação de Sua Produção pelo LH. A testosterona é secretada pelas *células intersticiais de Leydig* nos testículos, mas apenas quando estas são estimuladas

pelo LH proveniente da hipófise anterior. Além disso, a quantidade de testosterona secretada aumenta aproximadamente em proporção direta à quantidade de LH disponível.

As células de Leydig maduras são encontradas normalmente nos testículos de uma criança durante poucas semanas após o nascimento, mas então desaparecem até aproximadamente a idade de 10 anos. No entanto, tanto a injeção de LH purificado em uma criança de qualquer idade quanto a secreção de LH na puberdade fazem com que as células intersticiais testiculares, que se assemelham a fibroblastos, evoluam para células de Leydig funcionais.

Inibição da Secreção de LH e FSH da Hipófise Anterior pela Testosterona — Controle por *Feedback* Negativo da Secreção de Testosterona. A testosterona secretada pelos testículos em resposta ao LH tem o efeito recíproco de inibir a secreção de LH pela hipófise anterior (Fig. 80-10). A maior parte desta inibição provavelmente resulta de um efeito direto da testosterona sobre o hipotálamo, reduzindo a secreção de GnRH. Este, por sua vez, produz uma redução correspondente na secreção de LH e de FSH pela hipófise anterior, e a redução no LH diminui a secreção de testosterona pelos testículos. Assim, sempre que a secreção de testosterona torna-se muito elevada, este efeito automático de *feedback* negativo, operando através do hipotálamo e da hipófise anterior, reduz a secreção de testosterona para níveis de funcionamento desejados. Ao contrário, quantidades pequenas de testosterona induzem o hipotálamo a secretar grandes quantidades de GnRH, com o correspondente aumento na secreção de LH e FSH da hipófise anterior e o conseqüente aumento na secreção testicular de testosterona.

Regulação da Espermatogênese pelo FSH e pela Testosterona

O FSH liga-se a receptores específicos associados às células de Sertoli nos túbulos seminíferos. Isto faz com que essas células cresçam e secretem várias substâncias espermatogênicas. Simultaneamente, a testosterona (e a diidrotestosterona), que se difunde das células de Leydig nos espaços intersticiais para os túbulos seminíferos, também tem um efeito trófico intenso sobre a espermatogênese. Assim, para iniciar a espermatogênese, é necessário tanto o FSH quanto a testosterona.

Controle da Atividade dos Túbulos Seminíferos por *Feedback* Negativo — O Papel do Hormônio Inibina. Quando os túbulos seminíferos deixam de produzir espermatozoides, a secreção de FSH pela hipófise anterior aumenta acentuadamente. Inversamente, quando a espermatogênese ocorre muito rapidamente, a secreção de FSH pela hipófise diminui. Acredita-se que a causa deste efeito de *feedback* negativo sobre a hipófise anterior seja a secreção de um outro hormônio pelas células de Sertoli, chamado *inibina* (Fig. 80-10). Este hormônio tem um efeito direto intenso sobre a hipófise anterior, inibindo a secreção de FSH e, possivelmente, um efeito discreto sobre o hipotálamo, inibindo a secreção de GnRH.

A inibina é uma glicoproteína, como o LH e o FSH, com peso molecular entre 10.000 e 30.000. Foi isolada das células de Sertoli em cultura. Seu potente efeito de *feedback* inibitório sobre a hipófise anterior fornece um importante

mecanismo de *feedback* negativo para o controle da espermatogênese, operando simultaneamente ao e em paralelo com o mecanismo de *feedback* negativo para o controle da secreção de testosterona.

Fatores Psicológicos que Afetam a Secreção de Gonadotropina e a Atividade Sexual

Muitos fatores psicológicos, provenientes principalmente do sistema límbico do cérebro para o hipotálamo, podem afetar a taxa de secreção de GnRH pelo hipotálamo e, portanto, também podem afetar outros aspectos importantes das funções reprodutiva e sexual tanto em homens como em mulheres. Por exemplo, diz-se que o transporte de um touro premiado em um caminhão grosseiro inibe a fertilidade do touro — e em um homem dificilmente seria diferente.

A Gonadotropina Coriônica Humana Secretada pela Placenta Durante a Gravidez Estimula a Secreção de Testosterona pelos Testículos Fetais

Durante a gravidez, o hormônio *gonadotropina coriônica humana* (hCG) é secretado pela placenta e circula tanto na mãe como no feto. Este hormônio tem quase os mesmos efeitos que o LH sobre os órgãos sexuais.

Durante a gravidez, se o feto for do sexo masculino, a hCG da placenta faz com que os testículos do feto secretem testosterona. Esta testosterona é crítica para promover a formação dos órgãos sexuais masculinos, como mostrado anteriormente. Discutimos a hCG e suas funções durante a gravidez em maior detalhe no Capítulo 82.

Puberdade e a Regulação de seu Início

O início da puberdade tem sido um mistério. Mas atualmente sabe-se que, *durante a infância, o hipotálamo simplesmente não secreta quantidades significativas de GnRH*. Uma das razões para isso é que, durante a infância, uma pequena secreção de qualquer hormônio esteroidal exerce um efeito inibitório intenso sobre a secreção hipotalâmica de GnRH. Também, por razões ainda não compreendidas, na época da puberdade, a secreção de GnRH hipotalâmico supera a inibição infantil, iniciando-se a vida sexual adulta.

Vida Sexual Masculina Adulta e Climatério Masculino. Após a puberdade, os hormônios gonadotrópicos são produzidos pela hipófise masculina pelo resto da vida, e pelo menos alguma espermatogênese geralmente continua até a morte. No entanto, a maioria dos homens começa a exibir, lentamente, uma redução das funções sexuais em torno dos 40 a 50 anos, e um estudo mostrou que a idade média para terminar as relações sexuais é de 68 anos, embora as variações sejam grandes. Este declínio na função sexual está relacionado à redução na secreção de testosterona, como mostrado na Figura 80-9. A redução na função sexual masculina é chamada de *climatério masculino*. Ocasionalmente, o climatério masculino está associado a sintomas de ondas de calor, sufocação e distúrbios psíquicos semelhantes aos que ocorrem na menopausa feminina. Esses sintomas podem ser abolidos pela administração de testosterona, androgênios sintéticos ou mesmo de estrogênios que são usados para o tratamento dos sintomas da menopausa na mulher.

Anormalidades da Função Sexual Masculina

A Próstata e suas Anormalidades

A próstata permanece relativamente pequena através da infância e começa a crescer na puberdade sob o estímulo da testosterona. Esta glândula atinge um tamanho quase estacionário em torno dos 20 anos e permanece com este tamanho até aproximadamente 50 anos. Nesta época, em alguns homens, ela começa a regredir, paralelamente à redução da produção de testosterona pelos testículos.

Um fibroadenoma prostático benigno frequentemente se desenvolve na próstata de muitos homens idosos e pode causar obstrução urinária. Esta hipertrofia não é causada pela testosterona mas sim pelo crescimento anormal do próprio tecido prostático.

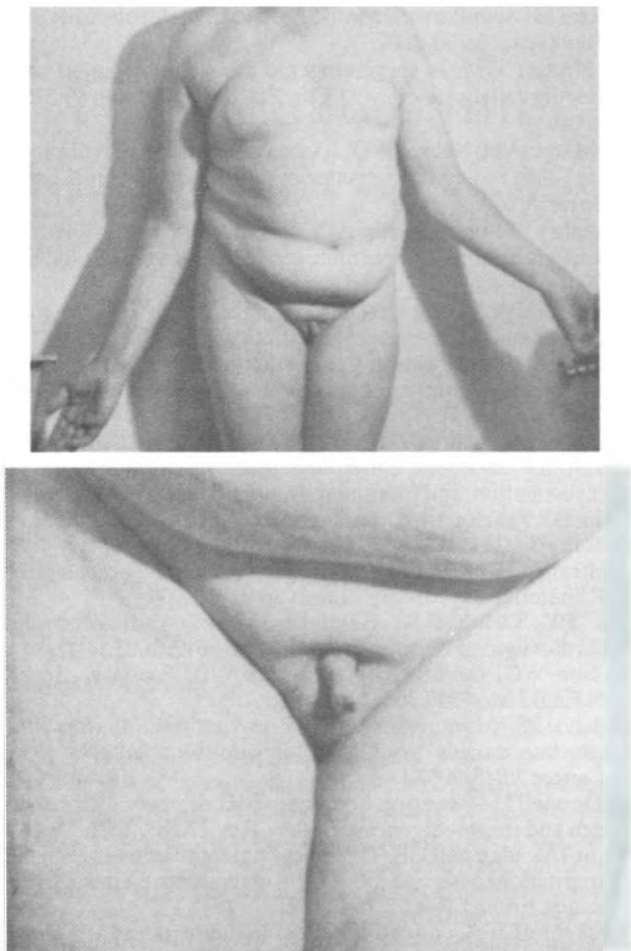
O câncer da próstata é um problema diferente e é uma causa comum de morte, respondendo por aproximadamente 2% a 3% de todas as mortes masculinas. Se um câncer da próstata ocorre, as células cancerosas são estimuladas geralmente a crescer mais rapidamente pela testosterona e são inibidas pela remoção de ambos os testículos, de modo que a testosterona não pode ser formada. O câncer prostático geralmente pode ser inibido pela administração de estrogênios. Mesmo alguns pacientes com câncer prostático que já tem metástase em quase todos os ossos do corpo podem ser tratados com sucesso durante poucos meses a anos pela remoção dos testículos, pela terapia com estrogênios ou por ambas; após essa terapia, a metástase frequentemente diminui de tamanho e os ossos curam-se parcialmente. Este tratamento não detém o câncer, mas o torna mais lento e, algumas vezes, diminui muito a dor óssea grave.

Hipogonadismo no Homem

Quando os testículos de um feto do sexo masculino não são funcionais durante a vida fetal, nenhuma das características sexuais masculinas se desenvolve no feto. Em vez disso, órgãos femininos são formados. Isto ocorre porque a característica genética básica do feto, seja masculino ou feminino, é a formação de órgãos sexuais femininos no caso de não haver hormônios sexuais. No entanto, na presença de testosterona, a formação de órgãos sexuais femininos é suprimida e, em vez destes, são formados órgãos sexuais masculinos.

Quando um menino perde seus testículos antes da puberdade, o resultado é um estado de eunuquismo em que ele continua a ter órgãos sexuais infantis e outras características sexuais infantis por toda a vida. A altura de um eunuco adulto é ligeiramente maior do que a de um homem normal, porque as epífises ósseas demoram a se unir, embora os ossos sejam mais finos e os músculos sejam consideravelmente mais fracos do que os de um homem normal. A voz é infantil, não há perda de cabelos na cabeça, e não ocorre a distribuição normal de pêlos no rosto e por todo o corpo.

Quando um homem é castrado após a puberdade, algumas de suas características sexuais secundárias masculinas reverterem para as de uma criança, e outras permanecem com características masculinas adultas. Os órgãos sexuais regredem ligeiramente em tamanho, mas não para um estado infantil, e a voz regride ligeiramente de sua qualidade grave. Inversamente, há perda da produção masculina de cabelos, perda dos ossos espessos masculinos e perda da musculatura masculina viril.

**Figura 80-11**

Síndrome adiposagenital em um adolescente do sexo masculino. Note a obesidade e os órgãos sexuais infantis. (Cortesia do Dr. Leonard Posey.)

Também a castração do homem adulto faz com que os desejos sexuais estejam diminuídos mas não perdidos, uma vez que as atividades sexuais já tinham sido praticadas previamente. A ereção ainda pode ocorrer como antes, embora com menos facilidade, mas a ejaculação raramente ocorre, principalmente porque os órgãos que formam o sêmen se degeneram e há perda do desejo psíquico induzido pela testosterona.

Alguns casos de hipogonadismo são provocados por uma incapacidade genética de o hipotálamo secretar quantidades normais de GnRH. Isto geralmente está associado a uma anormalidade simultânea no centro da fome no hipotálamo, fazendo com que a pessoa coma excessivamente. Conseqüentemente, a obesidade ocorre juntamente com o eunuquismo. Um paciente com esta condição é mostrado na Figura 80-11; a condição é chamada de *síndrome adiposagenital*, *síndrome de Fröhlich* ou *eunuquismo hipotalâmico*.

Tumores Testiculares e Hipergonadismo no Homem

Os tumores das células intersticiais de Leydig raramente se desenvolvem nos testículos, mas, quando isto ocorre, eles

algumas vezes produzem até 100 vezes a quantidade normal de testosterona. Quando tais tumores se desenvolvem nas crianças jovens, eles causam o crescimento rápido dos músculos e dos ossos, mas também causam a união precoce das epífises, de modo que o tamanho do adulto é realmente muito menor do que poderia ter sido atingido em condições normais. Tais tumores das células intersticiais também provocam o desenvolvimento excessivo dos órgãos sexuais masculinos, dos músculos esqueléticos e de outras características sexuais masculinas. No homem adulto, os tumores das células intersticiais pequenos são difíceis de diagnosticar porque os aspectos masculinos já estão presentes.

Muito mais comuns dos que os tumores das células intersticiais de Leydig são os tumores do epitélio germinativo. Uma vez que as células germinativas são capazes de se diferenciar em quase todos os tipos de células, muitos desses tumores contêm tecidos múltiplos, tais como tecido placentário, cabelo, dente, osso, pele e outros, todos encontrados juntos na mesma massa tumoral, chamada de *teratoma*. Esses tumores geralmente secretam poucos hormônios, mas, se uma quantidade significativa de tecido placentário se desenvolve no tumor, ele pode secretar grandes quantidades de hCG com funções semelhantes àsquelas do LH. Hormônios estrogênicos também são secretados algumas vezes por esses tumores e causam a condição chamada de *ginecomastia* (crescimento excessivo das mamas).

Glândula Pineal — Sua Função no Controle da Fertilidade Sazonal em Alguns Animais

Desde o conhecimento da existência da glândula pineal, várias funções foram atribuídas a ela, como (1) ser a sede da alma, (2) aumentar a sexualidade, (3) prevenir infecções, (4) promover o sono, (5) aumentar a disposição, e (6) aumentar a longevidade (até 10% a 25%). Sabe-se, a partir da anatomia comparada, que a glândula pineal é um órgão vestigial remanescente do que foi um terceiro olho em alguns animais inferiores, localizado no alto da parte posterior da cabeça. Muitos fisiologistas estão satisfeitos com a idéia de que esta glândula é um remanescente não-funcional, mas outros têm afirmado que ela tem papéis importantes no controle da atividade sexual e da reprodução, funções que alguns dizem não serem mais do que a imaginação fantasiosa de fisiologistas preocupados com ilusões sexuais.

Atualmente, após anos de discussões, parece que os defensores do sexo ganharam e que a glândula pineal de fato tem um papel regulatório na função sexual e reprodutiva. Em animais inferiores, que se reproduzem em certas estações do ano e nos quais a glândula pineal foi removida ou os circuitos neurais que inervam a glândula foram seccionados, os períodos normais de fertilidade sazonal são perdidos. Para esses animais, essa fertilidade sazonal é importante porque possibilita que o nascimento da prole ocorra numa determinada época do ano, geralmente na primavera ou no começo do verão, quando a sobrevivência é mais provável. O mecanismo desse efeito não é totalmente compreendido, mas parece ser o seguinte.

Primeiro, a glândula pineal é controlada pela quantidade de luz ou “padrão temporal” da luz percebida pelos olhos a cada dia. Por exemplo, no hamster, mais de 13 horas de *escuridão* por dia ativam a glândula pineal, enquanto uma duração menor do que 13 horas de *escuridão* deixa de ativá-la, com um equilíbrio crítico entre ati-

vação e não-ativação. A via neural envolve a passagem dos sinais luminosos dos olhos para o núcleo supraquiasmático do hipotálamo e deste para a glândula pineal, ativando a secreção pineal.

Segundo, a glândula pineal secreta a *melatonina* e muitas outras substâncias semelhantes. Tanto a melatonina quanto estas outras substâncias passam, através da circulação sanguínea ou do líquido do terceiro ventrículo, para a hipófise anterior, *reduzindo* a secreção do hormônio gonadotrópico.

Assim, na presença da secreção da glândula pineal, a secreção do hormônio gonadotrópico é suprimida em algumas espécies de animais, e as gônadas tornam-se inibidas e mesmo parcialmente involuídas. Isto é o que provavelmente ocorre nos primeiros meses de inverno quando a duração do escuro está aumentando. No entanto, após 4 meses de disfunção, a secreção do hormônio gonadotrópico supera o efeito inibitório da glândula pineal e as gônadas tornam-se funcionais novamente, prontas para a plena atividade da época da primavera.

Mas, a glândula pineal tem uma função semelhante no controle da reprodução em humanos? A resposta a esta questão é desconhecida. Entretanto, freqüentemente ocorrem tumores na região da glândula pineal. Alguns deles secretam quantidades excessivas de hormônios da pineal, enquanto outros são tumores dos tecidos adjacentes e pressionam a glândula pineal, destruindo-a. Ambos os tipos de tumores estão associados freqüentemente ao hipogonadismo ou ao hipergonadismo. Assim, talvez a glândula pineal tenha algum papel no controle do impulso sexual e na reprodução em humanos.

Referências

- Anderson RA, Baird DT: Male contraception. *Endocr Rev* 23:735, 2002.
- Barry MJ, Roehrborn CG: Benign prostatic hyperplasia. *BMJ* 323:1042, 2001.
- Brennan J, Capel B: One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet* 5:509, 2004.
- Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A: Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 15:432, 2003.
- Cheng CY, Mruk DD: Cell junction dynamics in the testis: Sertoli-germ cell interactions and male contraceptive development. *Physiol Rev* 82:825, 2002.
- Cooke HJ, Saunders PT: Mouse models of male infertility. *Nat Rev Genet* 3:790, 2002.
- de Kretser DM: Is spermatogenic damage associated with Leydig cell dysfunction? *J Clin Endocrinol Metab* 89:3158, 2004.
- DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 361:955, 2003.
- Foresta C, Moro E, Ferlin A: Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 22:226, 2001.
- Heinlein CA, Chang C: Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. *Endocr Rev* 23:175, 2002.
- Jobling MA, Tyler-Smith C: The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. *Nat Rev Genet* 4:598, 2003.
- Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS: Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr Rev* 22:342, 2001.
- Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K: The human Y chromosome, in the light of evolution. *Nat Rev Genet* 2:207, 2001.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364:273, 2004.
- Liu PY, Death AK, Handelsman DJ: Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 24:313, 2003.
- Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer. *N Engl J Med* 349:366, 2003.
- Nelson PS, Montgomery B: Unconventional therapy for prostate cancer: good, bad or questionable? *Nat Rev Cancer* 3:845, 2003.
- O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER: Estrogen and spermatogenesis. *Endocr Rev* 22:289, 2001.
- Plant TM, Marshall GR: The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev* 22:764, 2001.
- Reckelhoff JF: Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 37:1199, 2001.
- Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 350:482, 2004.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd: Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 23:279, 2002.
- Shabsigh R, Anastasiadis AG: Erectile dysfunction. *Annu Rev Med* 54:153, 2003.
- Simonneaux V, Ribelayga C: Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev* 55:325, 2003.

Fisiologia Feminina antes da Gravidez e Hormônios Femininos



As funções reprodutoras femininas podem ser divididas em duas fases principais: (1) a preparação do corpo da mulher para a concepção e a gravidez, e (2) o período da gravidez em si. Este capítulo trata da preparação do corpo feminino para a gravidez, e o Capítulo 82 apresentará a fisiologia da gravidez e do parto.

Anatomia Fisiológica dos Órgãos Sexuais Femininos

As Figuras 81-1 e 81-2 mostram os principais órgãos do aparelho reprodutor feminino humano, sendo que os mais importantes são os *ovários*, as *trompas de Falópio*, o *útero* e a *vagina*. A reprodução começa com o desenvolvimento dos óvulos nos ovários. No meio de cada ciclo sexual mensal, um único óvulo é expelido de um folículo ovariano para a cavidade abdominal próxima das aberturas fimbriadas das duas trompas de Falópio. Este óvulo então atravessa uma das trompas de Falópio até o útero; se tiver sido fertilizado por um espermatozóide, o óvulo implanta-se no útero, onde se desenvolve em um feto, uma placenta e membranas fetais e, por fim, em um bebê.

Durante a vida fetal, a superfície externa do ovário está coberta por um *epitélio germinativo*, que embriologicamente é derivado do epitélio das cristas germinativas. À medida que o feto feminino se desenvolve, *óvulos primordiais* diferenciam-se do seu epitélio germinativo e migram para a substância do córtex ovariano. Cada óvulo então reúne em torno de si uma camada de células fusiformes do *estroma* ovariano (o tecido de suporte do ovário), fazendo com que elas adquiram características epitelióides; são então as chamadas *células granulosas*. O óvulo circundado por uma única camada de células granulosas é denominado *folículo primordial*. Neste estágio, o óvulo em si é ainda imaturo, e é preciso que ocorram mais duas divisões celulares antes que ele possa ser fertilizado por um espermatozóide. Neste ponto, o óvulo é denominado *oócito primário*.

Durante todos os anos reprodutivos da vida adulta, entre mais ou menos 13 e 46 anos de idade, 400 a 500 folículos primordiais desenvolvem-se o bastante para expelir seus óvulos – um por mês; o restante degenera-se (tornam-se *atréticos*). Ao final da capacidade reprodutora (na *menopausa*), apenas uns poucos folículos primordiais permanecem nos ovários, e mesmo estes se degeneram em pouco tempo.

Sistema Hormonal Feminino

O sistema hormonal feminino, assim como o masculino, consiste em três hierarquias de hormônios, a saber:

1. Um hormônio de liberação hipotalâmica, o *hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)*
2. Os hormônios sexuais hipofisários anteriores, o *hormônio folículo-estimulante (FSH)* e o *hormônio luteinizante (LH)*, ambos secretados em resposta à liberação de GnRH do hipotálamo
3. Os hormônios ovarianos, *estrogênio* e *progesterona*, que são secretados pelos ovários em resposta a dois hormônios sexuais femininos da hipófise anterior

Esses diversos hormônios não são secretados em quantidades constantes durante todo o ciclo sexual mensal da mulher, mas sim em taxas drasticamente diferentes durante diferentes partes do ciclo. A Figura 81-3 mostra as concentrações de mudança aproximadas dos hormônios gonadotrópicos hipofisários anteriores FSH e LH (as duas

curvas inferiores) e dos hormônios ovarianos estradiol (estrogênio) e progesterona (as duas curvas superiores).

A quantidade de GnRH liberada pelo hipotálamo aumenta e diminui bem menos drasticamente durante o ciclo sexual mensal. Este hormônio é secretado em pulsos

curtos em média uma vez a cada 90 minutos, como ocorre nos homens.

Ciclo Ovariano Mensal; Função dos Hormônios Gonadotrópicos

Os anos reprodutivos normais da mulher caracterizam-se por mudanças rítmicas mensais nas taxas de secreção dos hormônios femininos e correspondem a mudanças nos ovários e em outros órgãos sexuais. Este padrão rítmico é denominado *ciclo sexual mensal feminino* (ou, menos precisamente, *ciclo menstrual*). O ciclo dura em média 28 dias. Pode ser curto como 20 dias ou longo como 45 dias em algumas mulheres, embora o ciclo de duração anormal esteja com frequência associado a menor fertilidade.

Há dois resultados significativos do ciclo sexual feminino. Primeiro, apenas um *único* óvulo normalmente é liberado dos ovários a cada mês, de maneira que normalmente apenas um único feto por vez começará a crescer. Em segundo lugar, o endométrio uterino é preparado com antecedência para a implantação do óvulo fertilizado no determinado momento do mês.

Hormônios Gonadotrópicos e Seus Efeitos nos Ovários

As mudanças ovarianas que ocorrem durante o ciclo sexual dependem inteiramente dos hormônios gonadotrópicos *FSH* e *LH*, secretados pela hipófise anterior. Na ausência desses hormônios, os ovários permanecem inativos, como ocorre durante toda a infância, quando quase nenhum hormônio gonadotrófico é secretado. Entre os 9 e os 12 anos de idade, a hipófise começa a secretar progressivamente mais *FSH* e *LH*, levando ao início de ciclos sexuais mensais normais, que começam entre 11 e 15 anos de idade. Esse período de mudança é denominado *puberdade*, e o primeiro ciclo menstrual é denominado *menarca*. Tanto o *FSH* quanto o *LH* são pequenas glicoproteínas com pesos moleculares em torno de 30.000.

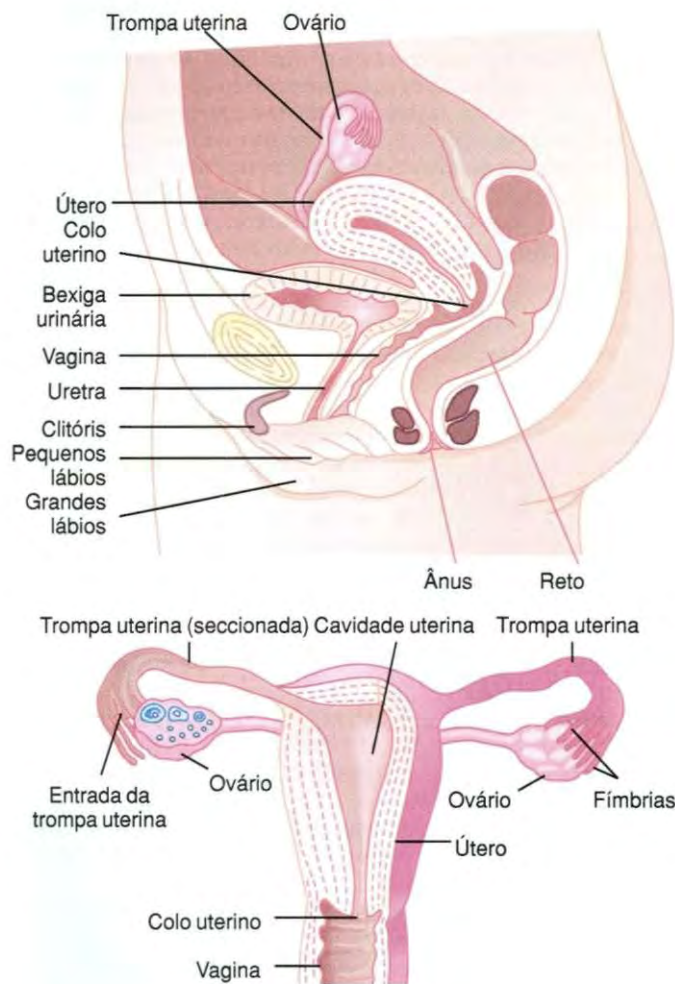


Figura 81-1

Órgãos reprodutores femininos.

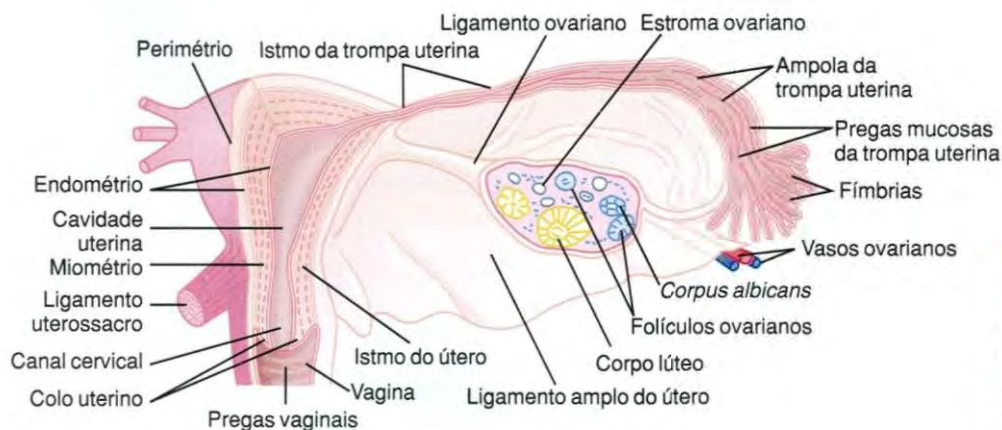


Figura 81-2

Estruturas internas do útero, ovário e uma trompa uterina. (Rede-senhada de Guyton AC: *Physiology of the Human Body*, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)

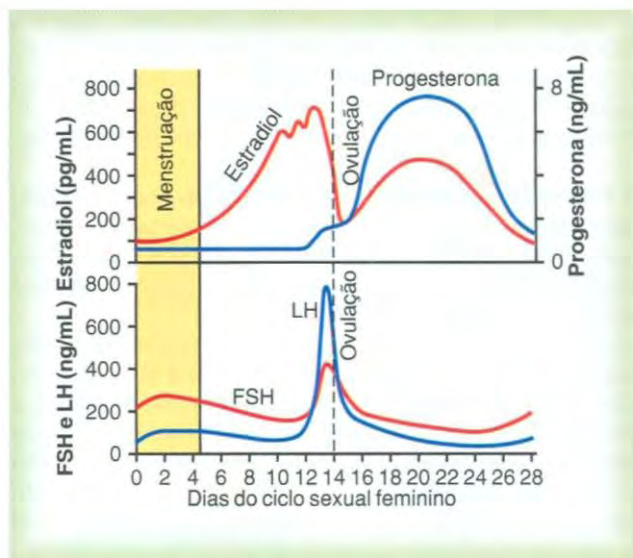


Figura 81-3

Concentrações plasmáticas aproximadas de gonadotropinas e hormônios ovarianos durante o ciclo sexual feminino normal. FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

Durante cada mês do ciclo sexual feminino, há um aumento e uma diminuição cíclicos tanto de FSH quanto de LH, conforme ilustrado na parte inferior da Figura 81-3. Essas variações cíclicas acarretam mudanças ovarianas cíclicas, que explicaremos nas seções a seguir.

Tanto o FSH quanto o LH estimulam suas células-alvo ovarianas ao combinar-se com receptores altamente específicos de FSH e LH nas membranas das células-alvo ovarianas. Os receptores ativados, por sua vez, aumentam as taxas de secreção das células e geralmente o crescimento e a proliferação das células também. Quase todos esses efeitos estimuladores resultam da *ativação do sistema do segundo mensageiro do monofosfato cíclico de adenosina* no citoplasma celular, levando à formação de *proteína quinase* e múltiplas *fosforilações de enzimas-chave* que estimulam a síntese de hormônios sexuais, conforme explicado no Capítulo 74.

Crescimento do Folículo Ovariano – Fase “Folicular” do Ciclo Ovariano

A Figura 81-4 mostra os estágios progressivos do crescimento folicular nos ovários. Quando uma criança do sexo feminino nasce, cada óvulo está circundado por um única camada de células granulosas; o óvulo, com este revestimento de células granulosas, é denominado *folículo primordial*, conforme ilustrado na figura. Durante toda a infância, acredita-se que as células granulosas ofereçam nutrição para o óvulo e para secretar um *fator inibidor da maturação do oócito* que mantém o óvulo suspenso em seu estado primordial no estágio de prófase da divisão meiótica. Em seguida, depois da puberdade, quando FSH e LH da hipófise anterior começam a ser secretados em quantidades significativas, os ovários, em conjunto com alguns dos folículos dentro deles, começam a crescer.

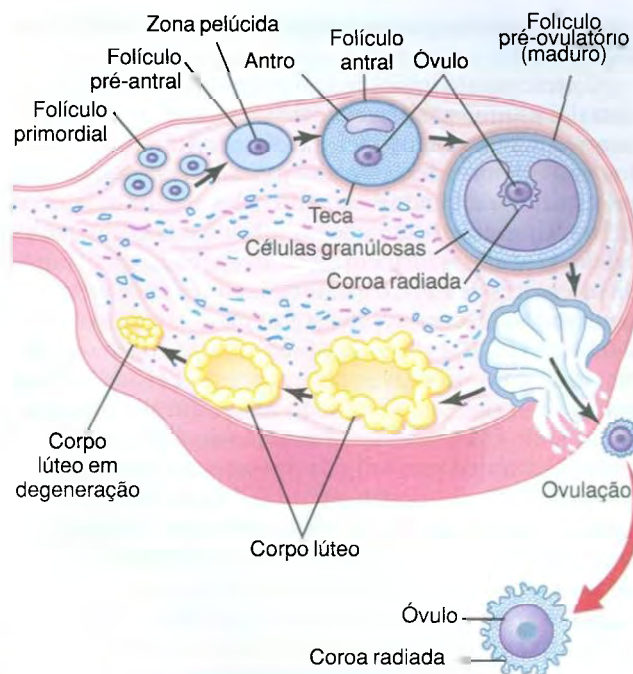


Figura 81-4

Estágios do crescimento folicular no ovário, mostrando também a formação do corpo lúteo.

O primeiro estágio de crescimento folicular é o aumento moderado do próprio óvulo, cujo diâmetro aumenta duas a três vezes. Então segue-se o crescimento de outras camadas das células granulosas em alguns dos folículos, conhecidos como *folículos primários*.

Desenvolvimento de Folículos Antrais e Vesiculares. Durante os primeiros dias de cada ciclo sexual mensal feminino, as concentrações tanto de FSH quanto de LH secretadas pela hipófise anterior aumentam levemente, sendo que o aumento no FSH é ligeiramente maior do que o de LH e o precede em alguns dias. Esses hormônios, especialmente o FSH, causa o crescimento acelerado de seis a 12 folículos primários por mês. O efeito inicial é a rápida proliferação das células granulosas, levando ao surgimento de muitas outras camadas dessas células. Além disso, as células fusiformes derivadas do interstício ovariano agrupam-se em diversas camadas fora das células granulosas, levando ao surgimento de uma segunda massa de células denominadas *teca*, que se divide em duas camadas. Na *teca interna*, as células adquirem características epitelióides semelhantes às das células granulosas e desenvolvem a capacidade de secretar mais hormônios sexuais esteróides (estrogênio e progesterona). A camada externa, a *teca externa*, desenvolve-se em uma cápsula de tecido conjuntivo altamente vascular que se torna a cápsula do folículo em desenvolvimento.

Depois da fase proliferativa inicial do crescimento, que dura alguns dias, a massa de células granulosas secreta um *líquido folicular* que contém uma concentração elevada de estrogênio, um dos hormônios sexuais femininos mais importantes (discutido posteriormente). O acúmulo desse líquido leva ao aparecimento de um *antro* dentro da

massa de células granulosas, conforme demonstrado na Figura 81-4.

O crescimento inicial do folículo primário até o estágio antral é estimulado principalmente pelo FSH só. Então ocorre um crescimento muito acelerado, levando a folículos ainda maiores denominados *folículos vesiculares*. Esse crescimento acelerado é causado pelos seguintes fatores: (1) o estrogênio é secretado no folículo e faz com que as células granulosas formem quantidades cada vez maiores de receptores de FSH, o que leva a um efeito de *feedback* positivo, já que torna as células granulosas ainda mais sensíveis ao FSH. (2) O FSH hipofisário e os estrogênios combinam-se para promover receptores de LH nas células granulosas originais, permitindo, assim, que ocorra a estimulação de LH além da estimulação do FSH, e gerando um aumento ainda mais rápido na secreção folicular. (3) A maior quantidade de estrogênio na secreção folicular mais a grande quantidade de LH da hipófise anterior agem em conjunto causando a proliferação das células tecais foliculares e aumentando também a sua secreção.

Quando os folículos antrais começam a crescer, seu crescimento ocorre de maneira quase explosiva. O próprio diâmetro do óvulo aumenta também mais três a quatro vezes, representando um aumento total de diâmetro do óvulo de até 10 vezes, ou um aumento da massa da ordem de 1.000 vezes. Enquanto o folículo aumenta, o próprio óvulo permanece incrustado em uma massa de células granulosas localizada em um pólo do folículo.

Apenas um Folículo Amadurece por Mês e os Restantes Sofrem Atresia. Após uma semana ou mais de crescimento – mas antes de ocorrer a ovulação – um dos folículos começa a crescer mais do que os outros; os outros cinco a 11 folículos em desenvolvimento envolvem (um processo denominado *atresia*), e diz-se então que esses folículos tornam-se *atrésicos*.

Não se sabe qual a causa da atresia, mas já foi sugerida a seguinte hipótese: as grandes quantidades de estrogênio do folículo de crescimento mais rápido agem no hipotálamo deprimindo a secreção mais intensa de FSH pela hipófise anterior, bloqueando, desta forma, o crescimento posterior dos folículos menos bem desenvolvidos. Portanto, o folículo maior continua a crescer por causa de seus efeitos de *feedback* positivo intrínsecos, enquanto todos os outros folículos param de crescer e efetivamente envolvem.

Esse processo de atresia é importante, pois normalmente permite que apenas um dos folículos cresça o suficiente todos os meses para ovular, o que, em termos gerais, evita que mais de uma criança se desenvolva em cada gravidez. O folículo único atinge um diâmetro de 1 a 1,5 centímetro na época da ovulação e é denominado *folículo maduro*.

Ovulação

A ovulação na mulher que tem um ciclo sexual de 28 dias se dá 14 dias depois do início da menstruação. Um pouco antes de ovular, a parede externa protuberante do folículo incha-se rapidamente, e uma pequena área no centro da cápsula folicular, denominada *estigma*, projeta-se como um bico. Em 30 minutos ou mais, o líquido começa a vazar do folículo através do estigma, e cerca de 2 minutos depois

o estigma se rompe inteiramente, permitindo que um líquido mais viscoso, que ocupava a porção central do folículo, projete-se para fora. O líquido viscoso carrega consigo o óvulo cercado por uma massa de milhares de pequenas células granulosas denominada *coroa radiada*.

O Pico de LH é Necessário Para a Ovulação. O LH é necessário para o crescimento folicular final e para a ovulação. Sem este hormônio, até mesmo quando grandes quantidades de FSH estão disponíveis, o folículo não progredirá ao estágio de ovulação.

Cerca de 2 dias antes da ovulação (por motivos que ainda não estão totalmente entendidos mas que serão discutidas em mais detalhes posteriormente no capítulo), a taxa de secreção de LH pela hipófise anterior aumenta bastante, subindo seis a 10 vezes e com um pico em torno de 16 horas antes da ovulação. O FSH também aumenta cerca de duas a três vezes ao mesmo tempo, e FSH e LH agem sinergicamente causando a rápida dilatação do folículo durante os últimos dias antes da ovulação. O LH tem ainda um efeito específico nas células granulosas e tecais, convertendo-as principalmente em células secretoras de progesterona. Portanto, a taxa de secreção de estrogênio começa a cair cerca de 1 dia antes da ovulação, enquanto quantidades cada vez maiores de progesterona começam a ser secretadas.

É neste ambiente de (1) crescimento rápido do folículo, (2) menor secreção de estrogênio após uma fase prolongada de secreção excessiva do mesmo, e (3) início da secreção de progesterona que ocorre a ovulação. Sem o pico pré-ovulatório inicial do LH, a ovulação não ocorreria.

Início da Ovulação. A Figura 81-5 mostra um esquema do início da ovulação, ilustrando o papel da grande quantidade de LH secretada pela hipófise anterior. Este LH causa rápida secreção dos hormônios esteróides foliculares que contêm progesterona. Dentro de algumas horas, ocorrem dois eventos, ambos necessários para a ovulação: (1) a teca externa (a cápsula do folículo) começa a liberar enzimas proteolíticas dos lisossomos, o que causa a dissolução da parede capsular do folículo e conseqüente enfraquecimento da parede, resultando em mais dilatação do folículo e degeneração do estigma. (2) Simultaneamente, há um rápido crescimento de novos vasos sanguíneos na parede folicular e, ao mesmo tempo, são secretadas prostaglandinas (hormônios locais que causam vasodilatação) nos tecidos foliculares. Esses dois efeitos causam transudação de plasma para o folículo, contribuindo para sua dilatação. Por fim, a combinação da dilatação folicular e da degeneração simultânea do estigma faz com que o folículo se rompa, liberando o óvulo.

Corpo Lúteo – Fase “Lútea” do Ciclo Ovariano

Durante as primeiras horas depois da expulsão do óvulo do folículo, as células granulosas e tecais internas remanescentes mudam rapidamente para *células luteínicas*. Elas aumentam em diâmetro duas a três vezes e tornam-se repletas de inclusões lipídicas que dão a elas uma aparência amarelada. Este processo é chamado de *luteinização*, e

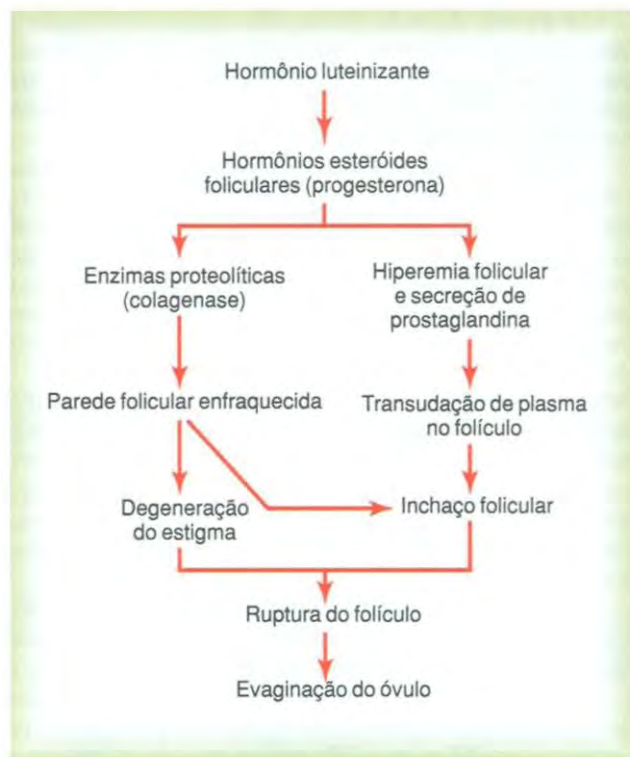


Figura 81-5

Mecanismo postulado da ovulação.

a massa total de células é denominada **corpo lúteo**, que é demonstrado na Figura 81-4. Um suprimento vascular bem desenvolvido também cresce no corpo lúteo.

As células granulosas no corpo lúteo desenvolvem vastos retículos endoplasmáticos lisos intracelulares que formam grandes quantidades dos hormônios sexuais femininos *progesterona* e *estrogênio* (mais progesterona do que estrogênio). As células tecais formam basicamente os androgênios *androstenediona* e *testosterona* em vez dos hormônios sexuais femininos. Entretanto, a maioria desses hormônios também é convertida pelas células granulosas em hormônios femininos.

Na mulher normal, o corpo lúteo cresce até cerca de 1,5 centímetro em diâmetro, atingindo esse estágio de desenvolvimento 7 a 8 dias após a ovulação. Então ele começa a involuir e efetivamente perde suas funções secretórias, bem como sua característica lipídica amarelada, cerca de 12 dias depois da ovulação, tornando-se *corpus albicans* que, durante as semanas subseqüentes, é substituído por tecido conjuntivo e absorvido durante meses.

Função Luteinizante do LH. A mudança das células granulosas e tecais internas em células luteínicas depende essencialmente do LH secretado pela hipófise anterior. Na verdade, trata-se da função que dá nome ao LH – “luteinizante”, significado de “amarelado”. A luteinização também depende da extrusão do óvulo do folículo. Um hormônio local ainda não caracterizado no líquido folicular, denominado *fator inibidor da luteinização*, parece controlar o processo de luteinização até depois da ovulação.

Secreção pelo Corpo Lúteo: Uma Função Adicional do LH. O corpo lúteo é um órgão altamente secretor, e produz grandes quantidades de *progesterona* e *estrogênio*. Uma vez que o LH (principalmente o secretado durante o pico ovulatório) tenha agido nas células granulosas e tecais causando a luteinização, as células luteínas recém-formadas parecem estar programadas para seguir uma seqüência pré-ordenada de (1) proliferação, (2) aumento, e (3) secreção seguida por (4) degeneração. Tudo isso ocorre em aproximadamente 12 dias. Veremos na discussão sobre a gravidez, no Capítulo 82, que um outro hormônio com quase as mesmas propriedades do LH, a *gonadotrofina coriônica*, secretada pela placenta, pode agir no corpo lúteo prolongando a sua vida – geralmente mantendo-o durante pelo menos os primeiros 2 a 4 meses de gestação.

Involução do Corpo Lúteo e Início do Próximo Ciclo Ovariano.

O estrogênio particularmente e a progesterona em menor extensão, secretados pelo corpo lúteo durante a fase luteínica do ciclo ovariano, têm efeitos de *feedback* potentes na hipófise anterior, mantendo taxas secretórias reduzidas tanto de FSH quanto de LH.

Além disso, as células luteínicas secretam pequenas quantidades do hormônio *inibina*, a mesma *inibina* secretada pelas células de Sertoli nos testículos masculinos. Este hormônio inibe a secreção pela hipófise anterior, especialmente a secreção de FSH. O resultado são concentrações sanguíneas reduzidas tanto de FSH e LH, e a perda desses hormônios finalmente faz com que o corpo lúteo se degenere completamente, um processo denominado *involução* do corpo lúteo.

A involução final normalmente se dá ao final de quase 12 dias exatos da vida do corpo lúteo, em torno do 26º dia do ciclo sexual feminino normal, 2 dias antes de começar a menstruação. Nessa época, a parada súbita de secreção de estrogênio, progesterona e *inibina* pelo corpo lúteo remove a inibição por *feedback* da hipófise anterior, permitindo que ela comece a secretar quantidades cada vez maiores de FSH e LH novamente. O FSH e o LH dão início ao crescimento de novos folículos, começando um novo ciclo ovariano. A escassez de progesterona e estrogênio nesse momento também leva à menstruação uterina, conforme explicaremos posteriormente.

Resumo

A cada 28 dias mais ou menos, hormônios gonadotrópicos da hipófise anterior fazem com que cerca de oito a 12 novos folículos comecem a crescer nos ovários. Um desses folículos finalmente “amadurece” e ovula no 14º dia do ciclo. Durante o crescimento dos folículos, é secretado principalmente estrogênio.

Depois da ovulação, as células secretoras dos folículos residuais desenvolvem-se em um corpo lúteo que secreta grandes quantidades dos principais hormônios femininos, estrogênio e progesterona. Depois de outras 2 semanas, o corpo lúteo se degenera, quando então os hormônios ovarianos estrogênio e progesterona diminuem bastante, surgindo a menstruação. Um novo ciclo ovariano então se segue.

Funções dos Hormônios Ovarianos – Estradiol e Progesterona

Os dois tipos de hormônios sexuais ovarianos são os *estrogênios* e as *progestinas*. Sem dúvida o mais importante dos estrogênios é o hormônio *estradiol*, e a mais importante das progestinas é a *progesterona*. Os estrogênios promovem essencialmente a proliferação e o crescimento de células específicas no corpo responsáveis pelo desenvolvimento da maioria das características sexuais secundárias da mulher. As progestinas atuam basicamente preparando o útero para a gravidez e as mamas para a lactação.

Química dos Hormônios Sexuais

Estrogênios. Na mulher *não-grávida* normal, os estrogênios são secretados em quantidades significativas apenas pelos ovários, embora quantidades mínimas também sejam secretadas pelos córtices adrenais. Durante a *gravidez*, quantidades enormes de estrogênios também são secretadas pela placenta, conforme discutido no Capítulo 82.

Apenas três estrogênios estão presentes em quantidades significativas no plasma da mulher: *β-estradiol*, *estrona* e *estriol*, cujas fórmulas estão ilustradas na Figura 81-6. O principal estrogênio secretado pelos ovários é o *β-estradiol*. Pequenas quantidades de estrona também são secretadas, mas grande parte é formada nos tecidos peri-

féricos a partir de androgênios secretados pelos córtices adrenais e pelas células tecaais ovarianas. O estriol é um estrogênio fraco; trata-se de um produto oxidante derivado do estradiol e da estrona, sendo que a sua conversão se dá principalmente no fígado.

A potência estrogênica do *β-estradiol* é 12 vezes a da estrona e 80 vezes a do estriol. Considerando essas potências relativas, podemos ver que o efeito estrogênico total do *β-estradiol* normalmente é várias vezes a potência dos outros dois em conjunto. Por esta razão, o *β-estradiol* é considerado o estrogênio principal, muito embora os efeitos estrogênicos da estrona não sejam desprezíveis.

Progestinas. Sem dúvida a progestina mais importante é a progesterona. Entretanto, pequenas quantidades de uma outra progestina, a 17- α -hidroxiprogesterona, são secretadas em conjunto com a progesterona e têm essencialmente os mesmos efeitos. Contudo, para fins práticos, normalmente é razoável considerarmos a progesterona como a progestina mais importante.

Na mulher *não-grávida* normal, a progesterona é secretada em quantidades significativas apenas durante a última metade de cada ciclo ovariano, pelo corpo lúteo.

Como veremos no Capítulo 82, grandes quantidades de progesterona também são secretadas pela placenta durante a gravidez, especialmente depois do quarto mês de gestação.

Síntese de Estrogênios e Progestinas. Observe a partir das fórmulas químicas de estrogênios e progestinas na Figura 81-6 que todos são esteróides, sintetizados nos ovários principalmente a partir do colesterol derivado do sangue, mas também de certa forma por acetilcoenzima A, cujas múltiplas moléculas podem combinar-se formando o núcleo esteróide apropriado.

Durante a síntese, basicamente progesterona e o hormônio sexual masculino testosterona são sintetizados primeiro; em seguida, durante a fase folicular do ciclo ovariano, antes que esses dois hormônios iniciais possam deixar os ovários, quase toda a testosterona e grande parte da progesterona são convertidas em estrogênios pelas células granulosas. Durante a fase lútea do ciclo, muito mais progesterona se forma do que pode ser convertido totalmente, o que responde pela grande secreção de progesterona no sangue circulante nesse momento. Além disso, cerca de 1/15 a mais de testosterona é secretado no plasma da mulher pelos ovários do que é secretado no plasma masculino pelos testículos.

Estrogênios e Progesterona São Transportados no Sangue Ligados a Proteínas Plasmáticas. Tanto estrogênios quanto progesterona são transportados no sangue ligados principalmente à albumina plasmática e a globulinas de ligação específica a estrogênio e progesterona. A ligação entre esses dois hormônios e as proteínas plasmáticas é fraca o bastante para que sejam rapidamente liberadas aos tecidos durante um período de aproximadamente 30 minutos.

Funções do Fígado na Degradação do Estrogênio. O fígado conjuga os estrogênios formando glicuronídeos e sulfatos, e cerca de um quinto desses produtos conjugados é

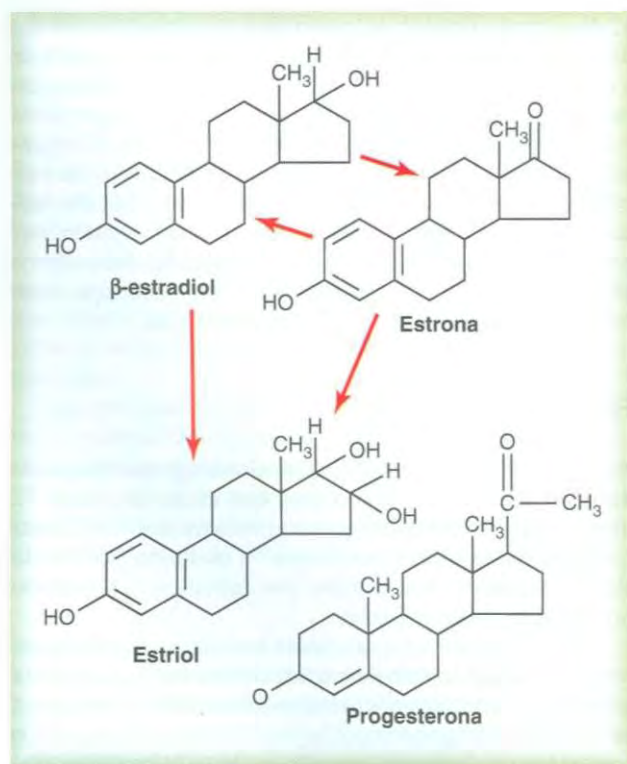


Figura 81-6

Fórmulas químicas dos principais hormônios femininos.

excretado na bile; grande parte do restante é excretado na urina. Além disso, o fígado converte os potentes estrogênios estradiol e estrona no estrogênio quase totalmente impotente estriol. Portanto, a queda da função hepática efetivamente *aumenta* a atividade dos estrogênios no corpo, por vezes causando *hiperestrinismo*.

O Destino da Progesterona. Poucos minutos após ter sido secretada, quase toda a progesterona degrada-se em outros esteróides que não possuem qualquer efeito progestacional. Assim como no caso dos estrogênios, o fígado é especialmente importante para essa degradação metabólica.

O principal produto final da degradação da progesterona é o *pregnanediol*. Cerca de 10% da progesterona original é excretada na urina nesta forma. Portanto, é possível estimar a taxa de formação de progesterona no corpo a partir dessa taxa de excreção.

Funções dos Estrogênios – Seus Efeitos sobre as Características Sexuais Femininas Primárias e Secundárias

Uma função primária dos estrogênios é causar proliferação celular e crescimento dos tecidos dos órgãos sexuais e outros tecidos relacionados à reprodução.

Efeito dos Estrogênios sobre o Útero e os Órgãos Sexuais Femininos Externos. Durante a infância, os estrogênios são secretados apenas em quantidades mínimas, mas, na puberdade, a quantidade secretada na mulher sob a influência dos hormônios gonadotrópicos hipofisários aumenta 20 vezes ou mais. Nessa época, os órgãos sexuais femininos mudam daqueles de uma criança para os de um adulto. Os ovários, as trompas de Falópio, o útero e a vagina aumentam de tamanho várias vezes. Além do mais, a genitália externa aumenta, com depósito de gordura no monte pubiano e nos grandes lábios e aumento dos pequenos lábios.

Além disso, os estrogênios alteram o epitélio vaginal de um tipo cubóide para um tipo estratificado, considerado mais resistente a traumas e infecções do que o epitélio das células cubóides pré-púberes. Infecções vaginais em crianças quase sempre podem ser curadas pela administração de estrogênios simplesmente por causa da maior resistência do epitélio vaginal resultante.

Durante os primeiros anos da puberdade, o tamanho do útero aumenta duas a três vezes, porém mais importante do que o aumento no tamanho do útero são as mudanças que ocorrem no endométrio uterino sob a influência dos estrogênios. Estes causam proliferação marcante do estroma endometrial e um grande desenvolvimento das glândulas endometriais, que posteriormente ajudarão a prover nutrição ao óvulo implantado. Esses efeitos serão discutidos posteriormente no capítulo em conexão com o ciclo endometrial.

Efeitos dos Estrogênios sobre as Trompas de Falópio. O efeito dos estrogênios sobre o revestimento mucoso das trompas de Falópio é semelhante ao efeito sobre o endométrio uterino. Os estrogênios fazem com que os tecidos glandulares desse revestimento se proliferem; e, o mais

importante, aumentam o número de células epiteliais ciliadas que revestem as trompas de Falópio. Além disso, a atividade dos cílios é consideravelmente intensificada. Esses cílios sempre batem na direção do útero, ajudando a propelir o óvulo fertilizado naquela direção.

Efeito dos Estrogênios sobre as Mamas. As mamas primordiais de homens e mulheres são exatamente iguais. De fato, sob a influência de hormônios apropriados, a mama masculina durante as primeiras duas décadas de vida pode desenvolver-se o suficiente para produzir leite da mesma maneira que as mamas femininas.

Os estrogênios causam (1) desenvolvimento dos tecidos estromais das mamas, (2) crescimento de um vasto sistema de ductos, e (3) depósito de gordura nas mamas. Os lóbulos e alvéolos das mamas desenvolvem-se até certo ponto sob a influência apenas dos estrogênios, mas é a progesterona e a prolactina que determinam o crescimento e a função final dessas estruturas.

Em suma, os estrogênios dão início ao crescimento das mamas e do aparato produtor de leite. Eles são ainda responsáveis pelo crescimento e pela aparência externa característicos da mama feminina adulta. Entretanto, não finalizam a tarefa de converter a mama em órgãos produtores de leite.

Efeito dos Estrogênios sobre o Esqueleto. Os estrogênios inibem a atividade osteoclástica nos ossos e, portanto, estimulam o crescimento ósseo. Na puberdade, quando a mulher entra em seus anos reprodutivos, seu crescimento em altura torna-se rápido durante muitos anos. Entretanto, os estrogênios têm um outro efeito potente sobre o crescimento esquelético: causam a união das epífises com a haste dos ossos longos. Este efeito do estrogênio na mulher é bem mais forte do que o efeito semelhante da testosterona no homem. Conseqüentemente, o crescimento da mulher geralmente pára muitos anos antes do crescimento do homem. A mulher eunuca, desprovida da produção de estrogênio, geralmente cresce muitos centímetros a mais do que a mulher normal madura porque suas epífises não se uniram no tempo normal.

Osteoporose dos Ossos Causada por Deficiência de Estrogênio na Velhice. Depois da menopausa, quase nenhum estrogênio é secretado pelos ovários. Essa deficiência leva a (1) uma maior atividade osteolástica nos ossos, (2) diminuição da matriz óssea, e (3) menos depósito de cálcio e fosfato ósseos. Em algumas mulheres, esse efeito é extremamente grave, e a condição resultante é a *osteoporose*, descrita no Capítulo 79. Na medida em que a osteoporose pode enfraquecer muito os ossos e levar a fraturas ósseas, especialmente fratura das vértebras, uma grande proporção de mulheres na pós-menopausa é tratada profilaticamente com reposição de estrogênio para prevenir os efeitos osteoporóticos.

Efeito dos Estrogênios sobre o Depósito de Proteínas. Os estrogênios causam um leve aumento na proteína corporal total, evidenciado por um ligeiro balanço nitrogenado positivo quando estrogênios são administrados. Tal fato resulta essencialmente do efeito promotor do crescimento do estrogênio sobre os órgãos sexuais, ossos e alguns pou-

cos tecidos do corpo. O maior depósito de proteínas causado pela testosterona é bem mais geral e muitas vezes mais poderoso do que o causado pelos estrogênios.

Efeito dos Estrogênios sobre o Metabolismo Corporal e o Depósito de Gordura. Os estrogênios aumentam ligeiramente a taxa metabólica do corpo todo, mas apenas cerca de um terço a mais que o aumento causado pelo hormônio sexual masculino testosterona. Causam também depósito de quantidades maiores de gordura nos tecidos subcutâneos. Conseqüentemente, a porcentagem de gordura corporal no corpo da mulher é consideravelmente maior do que no corpo do homem, que contém mais proteína. Além do depósito de gordura nas mamas e nos tecidos subcutâneos, os estrogênios causam depósito de gordura nos glúteos e nas coxas, o que é característico da aparência feminina.

Efeito dos Estrogênios sobre a Distribuição Pilosa. Os estrogênios não afetam muito a distribuição de pêlos. Entretanto, os pêlos efetivamente desenvolvem-se na região pubiana e nas axilas após a puberdade. Os androgênios formados em quantidades crescentes pelas glândulas adrenais femininas após a puberdade são os principais responsáveis por isto.

Efeito dos Estrogênios sobre a Pele. Os estrogênios fazem com que a pele desenvolva uma textura macia e normalmente lisa, mas, mesmo assim, a pele da mulher é mais espessa que a de uma criança ou de uma mulher castrada. Além disso, os estrogênios fazem com que a pele se torne mais vascularizada, o que muitas vezes está associado à pele mais quente, promovendo, também, maior sangramento nos cortes superficiais do que se observa nos homens.

Efeito dos Estrogênios sobre o Balanço Eletrolítico. A semelhança química entre hormônios estrogênicos e hormônios adrenocorticais já foi apontada. Os estrogênios, assim como a aldosterona e alguns outros hormônios adrenocorticais, causam retenção de sódio e água nos túbulos renais. Esse efeito dos estrogênios é normalmente brando e raramente tem significância, mas, durante a gravidez, a enorme formação de estrogênios pela placenta pode contribuir para a retenção de líquidos no corpo, conforme discutido no Capítulo 82.

Funções da Progesterona

Efeito da Progesterona sobre o Útero. Sem dúvida a função mais importante da progesterona é *promover mudanças secretórias no endométrio uterino* durante a última metade do ciclo sexual feminino mensal, preparando o útero para a implantação do óvulo fertilizado. Esta função será discutida posteriormente em conexão com o ciclo endometrial do útero.

Além desse efeito no endométrio, a progesterona diminui a frequência e a intensidade das contrações uterinas, ajudando assim a evitar a expulsão do óvulo implantado.

Efeito da Progesterona sobre as Trompas de Falópio. A progesterona promove também maior secreção pelo revesti-

mento mucoso das trompas de Falópio. Essas secreções são necessárias para nutrir o óvulo fertilizado e em divisão enquanto ele atravessa a trompa de Falópio antes de implantar-se no útero.

Efeito da Progesterona sobre as Mamas. A progesterona promove o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos das mamas, fazendo com que as células alveolares proliferem-se, aumentem e adquiram uma natureza secretora. Entretanto, a progesterona não faz com que os alvéolos secretem leite; conforme discutido no Capítulo 82, o leite é secretado somente depois que a mama preparada é adicionalmente estimulada por *prolactina* da hipófise anterior.

A progesterona também faz com que as mamas inchem. Parte desse inchaço deve-se ao desenvolvimento secretório nos lóbulos e alvéolos, mas parte resulta também do aumento de líquido no tecido subcutâneo.

Ciclo Endometrial Mensal e Menstruação

Associado à produção cíclica mensal de estrogênios e progesterona pelos ovários, temos um ciclo endometrial no revestimento do útero que opera através dos seguintes estágios: (1) proliferação do endométrio uterino; (2) desenvolvimento de mudanças secretórias no endométrio; e (3) descamação do endométrio, que conhecemos como *menstruação*. As diversas fases desse ciclo endometrial são ilustradas na Figura 81-7.

Fase Proliferativa (Fase Estrogênica) do Ciclo Endometrial que Ocorre Antes da Ovulação. No início de cada mês, grande parte do endométrio descamou-se pela menstruação. Após a menstruação, resta apenas uma pequena camada de estroma endometrial, e as únicas células epiteliais restantes são as localizadas nas porções remanescentes profundas das glândulas e criptas do endométrio. *Sob a influência de estrogênios*, secretados em grandes quantidades pelo ovário durante a primeira parte do ciclo ovariano mensal, as células do estroma e as células epiteliais

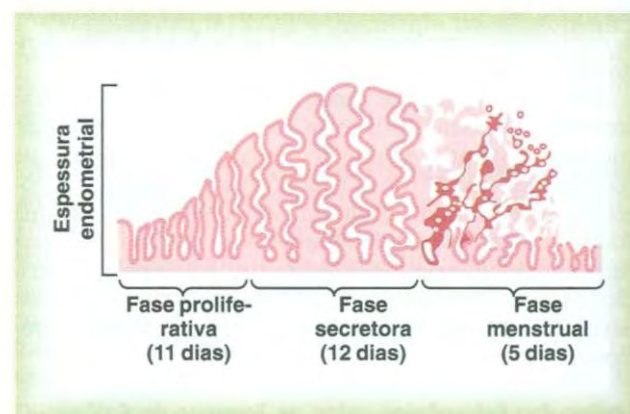


Figura 81-7

Fases do crescimento endometrial e da menstruação durante cada ciclo sexual mensal feminino.

proliferam-se rapidamente. A superfície endometrial é reepitelizada 4 a 7 dias após o início da menstruação.

Em seguida, durante a próxima semana e meia – ou seja, antes de ocorrer a ovulação – a espessura do endométrio aumenta bastante devido ao crescente número de células estromais e ao crescimento progressivo das glândulas endometriais e novos vasos sanguíneos no endométrio. Na época da ovulação, o endométrio tem três a cinco milímetros de espessura.

As glândulas endometriais, especialmente as da região cervical, secretam um muco fino e pegajoso. Os filamentos de muco efetivamente alinham-se ao longo do comprimento do canal cervical, formando canais que ajudam a guiar o espermatozoide na direção correta desde a vagina até o útero.

Fase Secretora (Fase Progesteracional) do Ciclo Endometrial que Ocorre Após a Ovulação. Durante grande parte da última metade do ciclo mensal, depois de ter ocorrido a ovulação, progesterona e estrogênio são secretados em grandes quantidades pelo corpo lúteo. Os estrogênios causam uma leve proliferação celular adicional no endométrio durante esta fase do ciclo, enquanto a progesterona causa inchaço e desenvolvimento secretório acentuados do endométrio. As glândulas aumentam em tortuosidade; um excesso de substâncias secretórias acumula-se nas células epiteliais glandulares. Além disso, o citoplasma das células estromais cresce; depósitos de lipídios e glicogênio aumentam bastante nas células estromais; e o aporte sanguíneo ao endométrio aumenta ainda mais em proporção ao desenvolvimento da atividade secretora, sendo que os vasos sanguíneos tornam-se muito tortuosos. No pico da fase secretória, cerca de 1 semana depois da ovulação, o endométrio tem uma espessura de cinco a seis milímetros.

A finalidade geral dessas mudanças endometriais é produzir um endométrio altamente secretor que contenha grandes quantidades de nutrientes armazenados para prover condições apropriadas para a implantação de um óvulo *fertilizado* durante a última metade do ciclo mensal. A partir do momento em que um óvulo fertilizado entra na cavidade uterina vindo da trompa de Falópio (o que ocorre 3 a 4 dias depois da ovulação) até o momento em que o óvulo se implanta (7 a 9 dias depois da ovulação), as secreções uterinas, chamadas de “leite uterino”, proporcionam nutrição para o óvulo em divisão inicial. Em seguida, quando o óvulo se implanta no endométrio, as células trofoblásticas na superfície do óvulo implantado (no estágio de blastocisto) começam a digerir o endométrio e a absorver as substâncias endometriais armazenadas, disponibilizando, assim, grandes quantidades de nutrientes para o embrião recém-implantado.

Menstruação. Se o óvulo não for fertilizado, cerca de 2 dias antes do final do ciclo mensal, o corpo lúteo no ovário subitamente involui, e a secreção dos hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) diminui, conforme ilustrado na Figura 81-3. Segue-se a menstruação.

A menstruação é causada pela redução de estrogênio e progesterona, especialmente progesterona, no final do ciclo ovariano mensal. O primeiro efeito é a menor esti-

mulação das células endometriais por esses dois hormônios, seguida rapidamente pela involução do próprio endométrio para cerca de 65% da sua espessura prévia. Em seguida, durante as 24 horas que precedem o surgimento da menstruação, os vasos sanguíneos tortuosos que levam às camadas mucosas do endométrio tornam-se vasoespásticos, supostamente devido a algum efeito da involução, como a liberação de um material vasoconstritor – possivelmente um dos tipos vasoconstritores de prostaglandinas presentes em abundância nessa época.

O vasoespasmo, a diminuição dos nutrientes ao endométrio e a perda de estimulação hormonal desencadeiam necrose no endométrio, especialmente dos vasos sanguíneos. Conseqüentemente, o sangue primeiro penetra na camada vascular do endométrio, e as áreas hemorrágicas crescem rapidamente durante um período de 24 a 36 horas. Gradativamente, as camadas externas necróticas do endométrio separam-se do útero em locais de hemorragia até que, cerca de 48 horas depois de surgir a menstruação, todas as camadas superficiais do endométrio tenham descamado. A massa de tecido descamado e sangue na cavidade uterina, mais os efeitos contráteis das prostaglandinas ou de outras substâncias no descamado em decaimento, agem em conjunto, dando início a contrações que expõem os conteúdos uterinos.

Durante a menstruação normal, aproximadamente 40 mililitros de sangue e mais 35 mililitros de líquido seroso são eliminados. O líquido menstrual normalmente é não-coagulado porque uma *fibrinolissina* é liberada em conjunto com o material endometrial necrótico. Se houver sangramento excessivo da superfície uterina, a quantidade de fibrinolissina pode não ser suficiente para evitar a coagulação. A presença de coágulos durante a menstruação muitas vezes representa uma evidência clínica de patologia uterina.

Quatro a 7 dias após o início da menstruação, a perda de sangue pára porque, neste momento, o endométrio já reepitelizou-se.

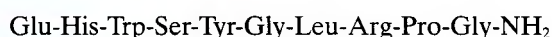
Leucorréia Durante a Menstruação. Durante a menstruação, uma enorme quantidade de leucócitos é liberada em conjunto com o material necrótico e o sangue. É provável que alguma substância liberada pela necrose endometrial cause tal eliminação de leucócitos. Como resultado desses leucócitos e possivelmente de outros fatores, o útero é altamente resistente a infecções durante a menstruação, muito embora as superfícies endometriais estejam desprotegidas. Trata-se de um evento extremamente protetor.

Regulação do Ritmo Mensal Feminino – Interação Entre os Hormônios Ovarianos e Hipotalâmicos-Hipofisários

Agora que já apresentamos as principais mudanças que ocorrem durante o ciclo sexual feminino mensal, podemos tentar explicar o mecanismo rítmico básico que causa as variações cíclicas.

O Hipotálamo Secrete GnRH, Fazendo Com Que a Hipófise Anterior Secrete LH e FSH

Conforme apontado no Capítulo 74, a secreção da maioria dos hormônios hipofisários anteriores é controlada por “hormônios de liberação” formados no hipotálamo e em seguida transportados para a hipófise anterior por meio do sistema porta hipotalâmico-hipofisário. No caso das gonadotropinas, um hormônio de liberação, o *GnRH*, é importante. Este hormônio foi purificado e descobriu-se ser um decapeptídeo com a seguinte fórmula:



A Secreção Pulsátil Intermitente de GnRH pelo Hipotálamo Estimula a Liberação Pulsátil de LH pela Hipófise Anterior.

Experimentos demonstraram que o hipotálamo não secreta GnRH continuamente, mas sim em pulsos de 5 a 25 minutos de duração que ocorrem a cada 1 a 2 horas. A curva inferior na Figura 81-8 mostra os sinais pulsáteis elétricos no hipotálamo que causam a produção pulsátil hipotalâmica de GnRH.

E intrigante o fato de que quando o GnRH é infundido continuamente de maneira a estar disponível o tempo todo em vez de em pulsos, sua capacidade de causar liberação de LH e FSH pela hipófise anterior se perde. Portanto, por razões desconhecidas, a natureza pulsátil da liberação de GnRH é essencial à sua função.

A liberação pulsátil de GnRH também causa produção intermitente de LH a cada 90 minutos em média, o que é demonstrado na curva superior da Figura 81-8.

Centros Hipotalâmicos de Liberação de GnRH. A atividade neuronal que causa a liberação pulsátil de GnRH ocorre primariamente no hipotálamo médio-basal, especialmente nos núcleos arqueados dessa área. Portanto, acredita-se que esses núcleos arqueados controlam grande parte da atividade sexual feminina, embora neurônios localizados

na área pré-óptica do hipotálamo anterior também secretam GnRH em quantidades moderadas. Múltiplos centros neuronais no sistema “límbico” (o sistema de controle psíquico) transmitem sinais para os núcleos arqueados para modificar tanto a intensidade de liberação de GnRH quanto a frequência dos pulsos, oferecendo, assim, uma explicação parcial para o fato de fatores psíquicos muitas vezes modificarem a função sexual feminina.

Efeitos de Feedback Negativo do Estrogênio e da Progesterona na Diminuição da Secreção de LH e FSH

Em pequenas quantidades, o estrogênio tem um forte efeito de inibir a produção tanto de LH quanto de FSH. Além disso, quando há progesterona disponível, o efeito inibidor do estrogênio é multiplicado, muito embora a progesterona por si só tenha pouco efeito.

Esses efeitos de *feedback* parecem operar basicamente na hipófise anterior diretamente, mas também operam em menor extensão no hipotálamo diminuindo a secreção de GnRH, especialmente alterando a frequência dos pulsos de GnRH.

O Hormônio Inibina do Corpo Lúteo Inibe a Secreção de FSH e LH.

Além dos efeitos de *feedback* do estrogênio e da progesterona, outros hormônios parecem estar envolvidos, especialmente a *inibina*, que é secretada em conjunto com os hormônios esteróides sexuais pelas células granulosas do corpo lúteo ovariano da mesma maneira que as células de Sertoli secretam inibina nos testículos masculinos. Esse hormônio tem o mesmo efeito em mulheres e homens – inibe a secreção de FSH e, em menor extensão, LH pela hipófise anterior. Portanto, acredita-se que a inibina seria especialmente importante ao diminuir a secreção de FSH e LH no final do ciclo sexual mensal feminino.

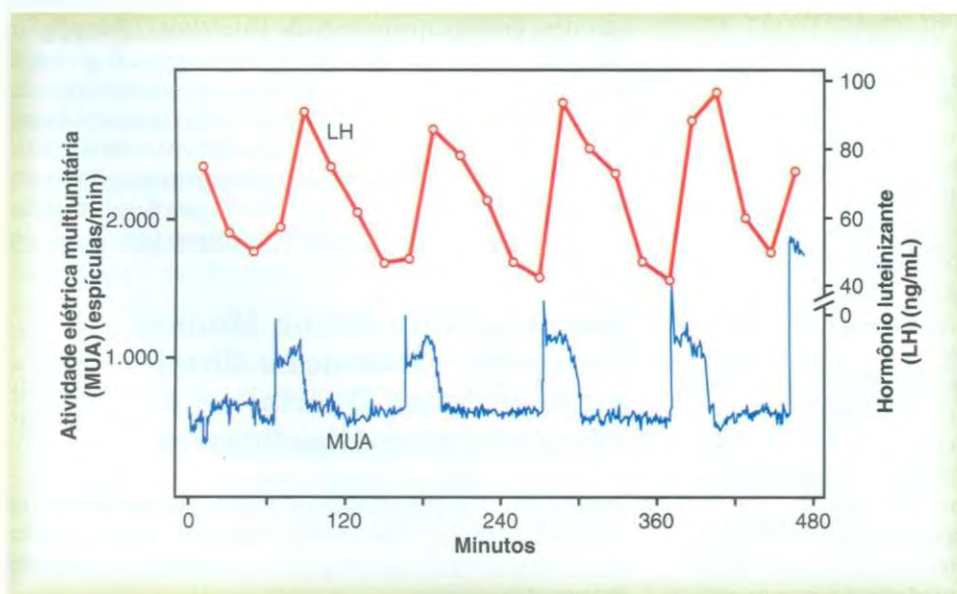


Figura 81-

Curva superior: Mudança pulsátil no hormônio luteinizante (LH) na circulação periférica de um macaco rhesus ovariectomizado, anestesiado com pentobarbital. Curva inferior: Registro minuto-a-minuto da atividade elétrica multieletrodo (MUA) no hipotálamo médio-basal. (Dados de Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et al: Central electrophysiology correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. *Neuroendocrinology* 39:256, 1984.)

Efeito de Feedback Positivo do Estrogênio Antes da Ovulação – O Pico Pré-ovulatório de LH

Por razões ainda não inteiramente compreendidas, a hipófise anterior secreta grandes quantidades de LH por 1 ou 2 dias, começando 24 a 48 horas da ovulação. Esse efeito é demonstrado na Figura 81-3. A figura mostra um pico pré-ovulatório bem menor do FSH também.

Experimentos mostraram que a infusão de estrogênio em uma mulher acima da taxa crítica por 2 a 3 dias durante a última parte da primeira metade do ciclo ovariano causará rapidamente o crescimento acelerado dos folículos ovarianos, bem como rapidamente também uma secreção acelerada de estrogênios ovarianos. Durante esse período, as secreções tanto de FSH quanto de LH pela hipófise são primeiro ligeiramente suprimidas. Em seguida, a secreção de LH aumenta abruptamente seis a oito vezes, e a secreção de FSH aumenta cerca de duas vezes. A maior secreção de LH faz com que ocorra a ovulação.

Não se sabe qual a causa desse pico abrupto na secreção de LH. Entretanto, diversas possíveis explicações são: (1) já se sugeriu que o estrogênio neste ponto do ciclo tem um *efeito de feedback positivo* peculiar de estimular a secreção hipofisária de LH e, em menor extensão, de FSH; trata-se de algo em forte contraste com seu efeito de *feedback negativo* normal que ocorre durante o restante do ciclo feminino mensal. (2) As células granulosas dos folículos começam a secretar quantidades pequenas mas cada vez maiores de progesterona mais ou menos 1 dia antes do pico pré-ovulatório de LH, e sugeriu-se que tal fato poderia ser o fator que estimula a secreção excessiva de LH.

Sem este pico pré-ovulatório normal de LH, a ovulação não ocorrerá.

Oscilação do Feedback do Sistema Hipotalâmico-Hipofisário-Ovariano

Agora, depois de discutirmos grande parte das informações conhecidas a respeito das inter-relações dos diferentes componentes do sistema hormonal feminino, podemos tentar explicar a oscilação do *feedback* que controla o ritmo do ciclo sexual feminino, que parece operar de certa forma na seguinte sequência de eventos.

1. Secreção Pós-ovulatória dos Hormônios Ovarianos e Supressão das Gonadotropinas Hipofisárias. A parte mais fácil de explicar do ciclo são os eventos que ocorrem durante a fase pós-ovulatória – entre a ovulação e o início da menstruação. Durante esse tempo, o corpo lúteo secreta grandes quantidades tanto de progesterona quanto de estrogênio, bem como do hormônio inibina. Todos esses hormônios em conjunto têm um efeito de *feedback* negativo combinado na hipófise anterior e no hipotálamo, causando a supressão da secreção de FSH e de LH e reduzindo-os a seus níveis mais baixos cerca de 3 a 4 dias antes do início da menstruação. Esses efeitos são mostrados na Figura 81-3.

2. Fase de Crescimento Folicular. Dois a 3 dias antes da menstruação, o corpo lúteo regrediu quase à involução total, e a secreção de estrogênio, progesterona e inibina do corpo lúteo diminuiu e encontra-se em baixa. Isso libera o hipotálamo e a hipófise anterior do efeito de *feedback* negativo desses hormônios. Portanto, mais ou menos 1 dia depois, em torno do momento em que surge a menstruação, a secreção hipofisária de FSH começa a aumentar novamente em até o dobro; em seguida, vários dias após o início da menstruação, a secreção de LH aumenta ligeiramente também. Esses hormônios iniciam o crescimento de novos folículos ovarianos, atingindo um pico de secreção de estrogênio em torno de 12,5 a 13 dias depois do início do novo ciclo sexual feminino mensal.

Durante os primeiros 11 a 12 dias desse crescimento folicular, as taxas de secreção hipofisária das gonadotropinas FSH e LH caem ligeiramente devido ao efeito do *feedback* negativo, especialmente do estrogênio, sobre a hipófise anterior. Em seguida, há um aumento súbito e marcante na secreção de LH e, em menor extensão, de FSH. Trata-se do pico pré-ovulatório de LH e FSH, que é seguido pela menstruação.

3. O Pico Pré-ovulatório de LH e FSH Causa a Ovulação. Cerca de 11,5 a 12 dias depois do início do ciclo mensal, o declínio na secreção de FSH e LH chega à parada final. Acredita-se que o alto nível de estrogênio nesse momento (ou o começo da secreção de progesterona pelos folículos) cause um efeito estimulador do *feedback* positivo na hipófise anterior, conforme explicado anteriormente, levando a um enorme pico na secreção de LH e, em menor extensão, de FSH. Qualquer que seja a causa desse pico pré-ovulatório de LH e FSH, o grande excesso de LH leva tanto à ovulação quanto ao desenvolvimento subsequente do e secreção pelo corpo lúteo. Assim, o sistema hormonal inicia seu novo ciclo de secreções até a próxima ovulação.

Ciclos Anovulatórios – Ciclos Sexuais da Puberdade

Se o pico pré-ovulatório de LH não tiver magnitude suficiente, a ovulação não ocorrerá, e diz-se que o ciclo é “anovulatório”. As fases do ciclo sexual continuam, mas são alteradas das seguintes maneiras: primeiro, a ausência de ovulação leva ao não desenvolvimento do corpo lúteo, de maneira que não há quase nenhuma secreção de progesterona durante a última porção do ciclo. Em segundo lugar, o ciclo é encurtado vários dias, mas o ritmo continua. Portanto, é provável que a progesterona não seja necessária à manutenção do ciclo em si, muito embora possa alterar seu ritmo.

Os primeiros ciclos depois do início da puberdade geralmente são anovulatórios, assim como os ciclos que ocorrem alguns meses a anos antes da menopausa, talvez porque o pico de LH não seja potente o bastante nessas épocas para causar ovulação.

Puberdade e Menarca

Puberdade significa o início da fase adulta, e *menarca* significa o primeiro ciclo de menstruação. O período da puberdade é causado por um aumento gradual na secre-

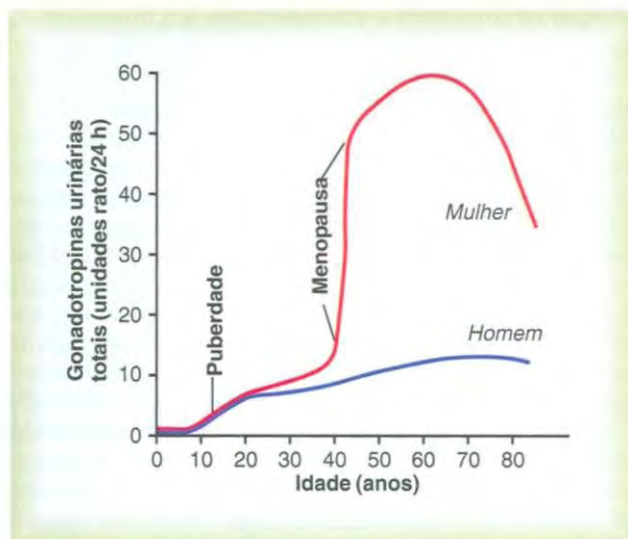


Figura 81-9

Taxas de secreção total de hormônios gonadotrópicos durante toda a vida sexual da mulher e do homem, mostrando um aumento especialmente abrupto nos hormônios gonadotrópicos na menopausa da mulher.

ção do hormônio gonadotrópico pela hipófise, começando em torno dos 8 anos de idade, como ilustrado na Figura 81-9, e normalmente culminando no início da puberdade e da menstruação entre 11 e 16 anos de idade nas meninas (em média, aos 13 anos).

Na mulher, assim como nos homens, a hipófise infantil e os ovários são capazes de funcionar completamente se estimulados apropriadamente. Entretanto, assim como também é verdadeiro para os homens, e por razões ainda não entendidas, o hipotálamo não secreta quantidades significativas de GnRH durante a infância. Experimentos mostraram que o hipotálamo em si é capaz de secretar este hormônio, mas o sinal apropriado de alguma outra área do cérebro para desencadear a secreção está ausente. Portanto, acredita-se hoje que o início da puberdade se dê por algum processo de amadurecimento que ocorre em alguma outra parte do cérebro, talvez em algum ponto do sistema límbico.

A Figura 81-10 mostra (1) os níveis crescentes da secreção de estrogênio na puberdade, (2) a variação cíclica durante o ciclo sexual mensal, (3) o aumento adicional na secreção de estrogênio durante os primeiros anos da vida reprodutiva, (4) a queda progressiva na secreção de estrogênio ao aproximar-se o fim da vida reprodutiva e, finalmente, (5) quase nenhuma secreção de estrogênio ou progesterona depois da menopausa.

Menopausa

Entre 40 e 50 anos de idade, o ciclo sexual geralmente torna-se irregular, e a ovulação muitas vezes não ocorre. Depois de alguns meses a alguns anos, o ciclo pára total-

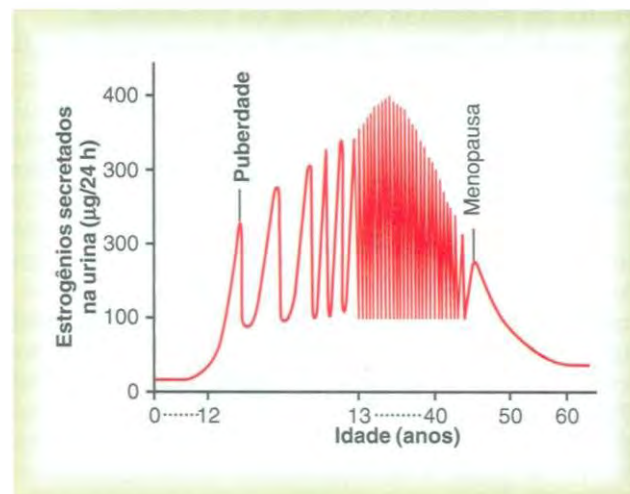


Figura 81-10

Secreção de estrogênio durante toda a vida sexual da mulher.

mente, conforme demonstrado na Figura 81-10. O período durante o qual o ciclo pára e os hormônios femininos caem a quase zero é denominado *menopausa*.

A causa da menopausa é o “esgotamento” dos ovários. Durante toda a vida reprodutiva da mulher, cerca de 400 dos folículos primordiais crescem em folículos maduros e ovulam, e centenas de milhares de óvulos degeneram-se. Em torno dos 45 anos de idade, apenas uns poucos folículos primordiais continuam a ser estimulados pelo FSH e LH, e, como demonstrado na Figura 81-10, a produção de estrogênios pelos ovários diminui à medida que o número de folículos primordiais aproxima-se de zero. Quando a produção de estrogênio cai abaixo do nível crítico, os estrogênios não conseguem mais inibir a produção das gonadotropinas FSH e LH. Em vez disso, como ilustrado na Figura 81-9, as gonadotropinas FSH e LH (principalmente FSH) são produzidas depois da menopausa em quantidades elevadas e contínuas, mas à medida que os folículos primordiais remanescentes tornam-se atresícos, a produção de estrogênios pelos ovários cai virtualmente a zero.

Na época da menopausa, a mulher precisa reajustar sua vida de uma em que era fisiologicamente estimulada pela produção de estrogênio e progesterona para uma desprovida desses hormônios. A perda dos estrogênios geralmente causa mudanças fisiológicas marcantes, incluindo (1) “fogachos” caracterizados por rubor extremo da pele, (2) sensações psíquicas de dispnéia, (3) irritabilidade, (4) fadiga, (5) ansiedade, (6) ocasionalmente estados psicóticos diversos, e (7) diminuição da resistência e calcificação dos ossos no corpo inteiro. Esses sintomas são de magnitude considerável em apenas 15% das mulheres e necessitam de tratamento. Se a terapia não obtiver sucesso, a administração diária de estrogênio em pequenas quantidades normalmente reverte os sintomas, e ao diminuir a dose gradativamente, é provável que as mulheres na pós-menopausa possam evitar sintomas graves.

Anormalidades da Secreção pelos Ovários

Hipogonadismo. A secreção abaixo do normal pelos ovários pode resultar de ovários malformados, ausência de ovários, ou ovários geneticamente anormais que secretam os hormônios errados devido à falta de enzimas nas células secretoras. Na ausência congênita dos ovários, ou quando eles se tornam não-funcionais antes da puberdade, ocorre o *eunuquismo feminino*. Nesta condição, as características sexuais secundárias usuais não surgem, e os órgãos sexuais permanecem infantis. Especialmente característico dessa condição é o crescimento prolongado dos ossos longos porque as epífises não se uniram às hastes tão cedo quanto ocorre nas mulheres normais. Consequentemente, a mulher eunuca é basicamente tão alta quanto ou talvez até um pouco mais alta que seu par masculino de base genética semelhante.

Quando os ovários de uma mulher totalmente desenvolvida são removidos, os órgãos sexuais regredem até certo ponto, de maneira que o útero torna-se quase infantil em tamanho, a vagina fica menor e o epitélio vaginal torna-se fino e mais passível de sofrer lesões. As mamas atrofiam-se e adquirem aspecto pendular, e os pêlos pubianos afinam-se. As mesmas mudanças ocorrem na mulher depois da menopausa.

Irregularidades da Menstruação e Amenorréia Causada por Hipogonadismo. Conforme apontado na discussão anterior sobre menopausa, a quantidade de estrogênios produzida pelos ovários precisa aumentar acima de um valor crítico para causar ciclos sexuais rítmicos. Consequentemente, no hipogonadismo ou quando as gônadas estão secretando quantidades pequenas de estrogênios devido a outros fatores, como por exemplo, o *hipotireoidismo*, o ciclo ovariano geralmente não ocorre de maneira normal. Em vez disso, muitos meses podem se passar entre os períodos menstruais, ou a menstruação pode cessar completamente (amenorréia). Ciclos ovarianos prolongados estão frequentemente associados à ausência de ovulação, talvez devido à secreção insuficiente de LH no momento do pico pré-ovulatório de LH, que é necessário à ovulação.

Hipersecreção pelos Ovários. A hipersecreção extrema dos hormônios ovarianos pelos ovários é uma entidade clínica rara, já que a secreção excessiva de estrogênios automaticamente diminui a produção de gonadotropinas pela hipófise, o que limita a produção de hormônios ovarianos. Por conseguinte, a hipersecreção de hormônios feminilizantes em geral é reconhecida clinicamente apenas no desenvolvimento eventual de um tumor feminilizante.

Um raro *tumor de células granulosas* pode desenvolver-se em um ovário, ocorrendo com mais frequência após a menopausa do que antes. Esses tumores secretam grandes quantidades de estrogênios, que exercem os efeitos estrogênicos usuais, incluindo hipertrofia do endométrio uterino e sangramento irregular desse endométrio. Na verdade, o sangramento com frequência é a primeira e única indicação da existência de tal tumor.

O Ato Sexual Feminino

Estimulação do Ato Sexual Feminino. Assim como ocorre no ato sexual masculino, o desempenho bem-sucedido do ato sexual feminino depende tanto de estimulação psíquica quanto de estimulação sexual local.

Ter pensamentos sexuais pode levar ao desejo sexual feminino, o que ajuda bastante no desempenho do ato sexual. Esse desejo baseia-se em grande parte no treinamento pregresso da mulher, bem como no seu impulso psicológico, muito embora o desejo sexual de fato aumente em proporção ao nível de hormônios sexuais secretados. O desejo também muda durante o ciclo sexual mensal, atingindo um pico em torno da época da ovulação, provavelmente devido aos níveis elevados de estrogênio durante o período pré-ovulatório.

A estimulação sexual local na mulher ocorre mais ou menos da mesma maneira que no homem porque a massagem e outros tipos de estimulação da vulva, da vagina e de outras regiões perineais podem criar sensações sexuais. A glândula do *clitórís* é especialmente sensível ao início das sensações sexuais.

Assim como no homem, os sinais sensoriais sexuais são transmitidos aos segmentos sacros da medula espinal através do nervo pudendo e do plexo sacral. Quando esse sinal tiverem entrado na medula espinal, são transmitidos ao cérebro. Além disso, reflexos locais integrados na medula espinal sacra e lombar são pelo menos parcialmente responsáveis por algumas das reações nos órgãos sexuais femininos.

Ereção e Lubrificação Femininas. Localizado em torno do intróito e estendendo-se ao clitórís há um tecido erétil quase idêntico ao tecido erétil do pênis. Esse tecido erétil, assim como o do pênis, é controlado pelos nervos parassimpáticos que passam através dos nervos erigentes desde o plexo sacral até a genitália externa. Nas fases iniciais da estimulação sexual, sinais parassimpáticos dilatam as artérias do tecido erétil, provavelmente decorrendo da liberação de acetilcolina, óxido nítrico e polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) nas terminações nervosas. Isto permite um rápido acúmulo de sangue no tecido erétil de maneira que o intróito contrai-se ao redor do pênis, o que ajuda muito o homem a obter estimulação sexual suficiente para ocorrer a ejaculação.

Sinais parassimpáticos também atravessam as glândulas bilaterais de Bartholin localizadas sob os grandes lábios, fazendo com que prontamente secretem muco dentro do intróito. Esse muco é responsável por grande parte da lubrificação durante o ato sexual, muito embora esta também seja provida pelo muco secretado pelo epitélio vaginal e uma pequena quantidade pelas glândulas uretrais masculinas. Essa lubrificação é necessária durante o intercuro para estabelecer uma sensação massageadora satisfatória em vez de uma sensação irritativa, que pode ser provocada por uma vagina ressecada. Uma sensação massageadora constitui um estímulo ideal para evocar os reflexos apropriados que culminam no clímax masculino e feminino.

O Orgasmo Feminino. Quando a estimulação sexual local atinge uma intensidade máxima, e especialmente quando as sensações locais são favorecidas por sinais de condicionamento psíquico apropriados do cérebro, são desencadeados reflexos que levam ao orgasmo feminino, também denominado *clímax feminino*. O orgasmo feminino é análogo à emissão e à ejaculação no homem, o que pode ajudar a promover a fertilização do óvulo. De fato, sabe-se que a mulher é de certa forma mais fértil quando inseminada pelo intercuro sexual normal do que por métodos

artificiais, indicando, assim, uma função importante do orgasmo feminino. Algumas possíveis razões são discutidas a seguir.

Primeiro, durante o orgasmo, os músculos perineais da mulher contraem-se ritmicamente em decorrência de reflexos da medula espinal semelhantes aos que causam a ejaculação no homem. É possível que esses reflexos aumentem a motilidade uterina e falopiana durante o orgasmo, ajudando assim a propelir os espermatozoides para o útero, onde se encontra o óvulo; entretanto, as informações a respeito do assunto são escassas. Além disso, o orgasmo parece causar dilatação do canal cervical por até 30 minutos, facilitando assim o transporte do espermatozoide.

Em segundo lugar, em muitos animais inferiores a copulação faz com que a hipófise posterior secrete ocitocina; é provável que tal efeito seja mediado pelos núcleos amigdalóides do cérebro e, em seguida, através do hipotálamo para a hipófise. A ocitocina causa mais contrações rítmicas do útero, as quais já se postulou facilitarem o transporte do espermatozoide. Já foi demonstrado que alguns espermatozoides atravessam toda a extensão da trompa de Falópio na vaca em cerca de 5 minutos, uma velocidade pelo menos 10 vezes maior do que os movimentos natatórios que os próprios espermatozoides conseguiriam atingir. Não se sabe se isto ocorre na mulher.

Além dos possíveis efeitos do orgasmo na fertilização, as sensações sexuais intensas que se desenvolvem durante o orgasmo também chegam ao cérebro e causam uma tensão muscular intensa no corpo inteiro. Mas depois do clímax do ato sexual, essas sensações dão lugar durante alguns minutos a uma sensação de satisfação caracterizada por relaxamento tranqüilo, um efeito denominado *resolução*.

Fertilidade Feminina

Período Fértil de Cada Ciclo Sexual. O óvulo permanece viável e capaz de ser fertilizado depois de ser expelido do ovário por um período provavelmente não superior a 24 horas. Portanto, é preciso haver espermatozoide disponível logo depois da ovulação para haver fertilização. Alguns espermatozoides podem permanecer férteis no aparelho reprodutor feminino por até 5 dias. Portanto, para que ocorra a fertilização, o intercurso deve ocorrer entre 4 e 5 dias antes da ovulação até algumas horas depois da ovulação. Assim, o período de fertilidade feminina durante cada mês é curto, em torno de 4 a 5 dias.

Método Rítmico de Contracepção. Um dos métodos de contracepção mais comumente praticados é evitar o intercurso perto da época da ovulação. A dificuldade com este método de contracepção é predizer o momento exato da ovulação. Contudo, o intervalo desde a ovulação até o surgimento da próxima menstruação é quase sempre de 13 a 15 dias. Portanto, se o ciclo menstrual for regular, com uma periodicidade exata de 28 dias, a ovulação geralmente ocorre no 14º dia do ciclo. Se, por outro lado, a periodicidade do ciclo for de 40 dias, a ovulação normalmente ocorrerá no 26º dia do ciclo. Finalmente, se a periodicidade do ciclo for de 21 dias, a ovulação normalmente ocorrerá no 7º dia do ciclo. Portanto, geralmente recomenda-se evitar o intercurso 4 dias antes do dia calculado para a ovulação e 3 dias depois para evitar a concepção. Contudo, um

método contraceptivo como este só pode ser usado quando a periodicidade do ciclo é regular.

Supressão Hormonal da Fertilidade – “A Pílula”. Já se sabe há muito tempo que a administração de estrogênio ou progesterona, desde que nas quantidades apropriadas durante a primeira metade do ciclo mensal, pode inibir a ovulação. A razão disso é que a administração apropriada de um desses hormônios pode evitar o pico pré-ovulatório da secreção de LH pela hipófise, que é essencial à ovulação.

Não se sabe exatamente porque a administração de estrogênio ou progesterona evita o pico pré-ovulatório da secreção de LH. Entretanto, estudos experimentais sugeriram que imediatamente antes de ocorrer o pico, é provável que haja uma depressão abrupta da secreção de estrogênio pelos folículos ovarianos, o que poderia ser o sinal necessário que causa o efeito de *feedback* subsequente na hipófise anterior que leva ao pico de LH. A administração de hormônios sexuais (estrogênios ou progesterona) evitaria a depressão hormonal ovariana inicial que representaria o sinal desencadeador da ovulação.

O problema de estabelecer métodos de supressão hormonal da ovulação tem sido o de desenvolver combinações adequadas de estrogênios e progestinas que suprimam a ovulação mas não causem outros efeitos indesejáveis. Por exemplo, o excesso de um ou outro hormônio pode causar padrões de sangramento menstrual anormais. Entretanto, o uso de determinadas progestinas sintéticas no lugar de progesterona, especialmente os 19-noresteróides, em conjunto com pequenas quantidades de estrogênios, geralmente evita a ovulação, permitindo, contudo, um padrão menstrual quase normal. Portanto, quase todas as “pílulas” usadas no controle da fertilidade consistem em alguma combinação de estrogênios sintéticos e progestinas sintéticas. A principal razão de usar estrogênios e progestinas sintéticos é que os hormônios *naturais* são quase inteiramente destruídos pelo fígado pouco tempo depois de serem absorvidos pelo trato gastrointestinal na circulação porta-hepática. Entretanto, muitos dos hormônios *sintéticos* conseguem resistir a essa propensão destrutiva do fígado, permitindo assim a administração oral.

Dois dos estrogênios sintéticos mais usados são o *etinil estradiol* e o *mestranol*. Dentre as progestinas mais usadas temos a *noretindrona*, *noretinodrel*, *etinodiol* e *norgestrel*. O fármaco é iniciado normalmente nos estágios iniciais do ciclo mensal e mantido além da época em que normalmente se daria a ovulação. Em seguida, o fármaco é interrompido, permitindo que ocorra a menstruação e inicie-se um novo ciclo.

Condições Anormais que Causam Esterilidade Feminina. Cerca de 5% a 10% das mulheres são inférteis. Ocasionalmente, pode não se descobrir nenhuma anormalidade nos órgãos genitais femininos, caso em que devemos assumir que a infertilidade se deve a uma função fisiológica anormal do sistema genital ou ao desenvolvimento genético anormal dos próprios óvulos.

Provavelmente, a causa mais comum de esterilidade feminina é a falta de ovulação, que pode resultar da hiposecreção dos hormônios gonadotrópicos, caso em que a intensidade dos estímulos hormonais simplesmente é insuficiente para causar ovulação, ou pode resultar de ovários anormais que não permitem a ovulação. Por exemplo, cápsulas ovarianas espessas ocasionalmente encontram-se fora dos ovários, dificultando a ovulação.

Devido à incidência elevada de anovulação em mulheres estéreis, métodos especiais muitas vezes são usados para determinar se ocorre ovulação. Esses métodos ba-

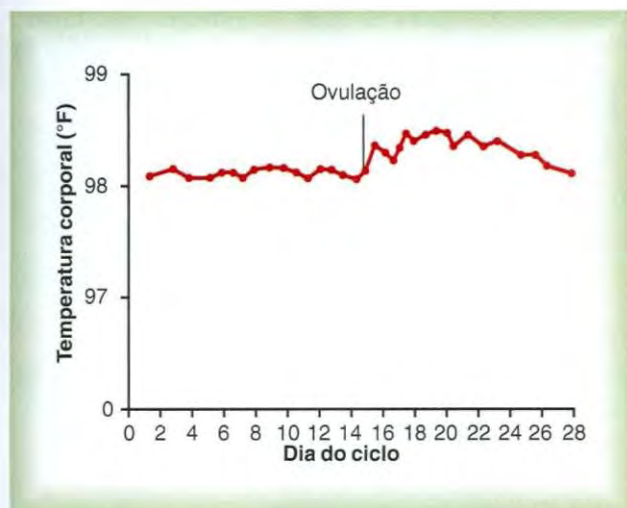


Figura 81-11

Elevação na temperatura corporal pouco depois da ovulação.

seiam-se principalmente nos efeitos da progesterona no corpo, pois o aumento normal na secreção de progesterona geralmente não ocorre durante a última metade dos ciclos anovulatórios. Na ausência de efeitos progestacionais, pode-se assumir que o ciclo é anovulatório.

Um desses testes é simplesmente analisar a presença de um pico de pregnanediol, o produto final do metabolismo da progesterona, na urina, durante a última metade do ciclo sexual; a ausência desta substância indica anovulação. Um outro método de avaliação comum é a mulher medir sua temperatura corporal durante todo o ciclo. A secreção de progesterona durante a última metade do ciclo eleva a temperatura corporal em cerca de 0,5°F, sendo que o aumento da temperatura se dá abruptamente no momento da ovulação. Essa tabela de temperatura, mostrando o ponto de ovulação, encontra-se ilustrada na Figura 81-11.

A ausência de ovulação causada por hiposecreção dos hormônios gonadotrópicos hipofisários pode às vezes ser tratada pela administração temporal adequada de *gonadotropina coriônica humana*, um hormônio (discutido no Cap. 82) secretado pela placenta humana. Este hormônio, embora secretado pela placenta, tem quase os mesmos efeitos que o LH, e, por isso, é um poderoso estimulador da ovulação. Entretanto, o uso excessivo desse hormônio pode causar a ovulação de vários folículos simultaneamente, resultando em fetos múltiplos, um efeito que já causou o nascimento de até oito bebês (a maioria natimortos) de mães inférteis tratadas com o hormônio.

Uma das causas mais comuns de esterilidade feminina é a *endometriose*, uma condição comum na qual um tecido endometrial quase idêntico ao endométrio uterino normal cresce e menstrua na cavidade pélvica ao redor do útero, das trompas de Falópio e dos ovários. A endometriose causa fibrose por toda a pelve, e esta fibrose às vezes envolve de tal maneira os ovários que impossibilita a liberação de um óvulo na cavidade abdominal. Com frequência, a endometriose obstrui as trompas de Falópio, seja nas terminações fimbriadas ou em outra parte de sua estrutura.

Outra causa comum de infertilidade feminina é a *salpingite*, ou seja, *inflamação das trompas de Falópio*, causando fibrose nas trompas e obstruindo-as. Antigamente, essa inflamação ocorria particularmente em decorrência de infecções gonocócicas, mas, com as terapias modernas, trata-se hoje de uma causa menos prevalente de infertilidade feminina.

Uma outra causa ainda de infertilidade é a secreção anormal de muco pelo colo uterino. Geralmente, no momento da ovulação, o meio hormonal do estrogênio causa secreção de muco com características especiais que permitem a rápida mobilidade dos espermatozoides para o útero, efetivamente guiando os espermatozoides pelos “filamentos” mucosos. Anormalidades do próprio colo uterino, tais como infecções ou inflamações de grau baixo, ou estimulação hormonal anômala do colo uterino podem criar um tampão de muco viscoso que impede a fertilização.

Referências

- Altkorn D, Vokes T: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 285:1415, 2001.
- Bastian LA, Smith CM, Nanda K: Is this woman perimenopausal? *JAMA* 289:895, 2003.
- Beral V, Banks E, Reeves G: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 360:942, 2002.
- Compston JE: Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 81:419, 2001.
- Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC: Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 346:340, 2002.
- Hamilton-Fairley D, Taylor A: Anovulation. *BMJ* 327:546, 2003.
- Lorenzo J: A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J Clin Invest* 111:1641, 2003.
- Manson JE, Martin KA: Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 345:34, 2001.
- Nadal A, Diaz M, Valverde MA: The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. *News Physiol Sci* 16:251, 2001.
- Nelson HD: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 291:1610, 2004.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 81:1535, 2001.
- Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev* 80:1, 2000.
- Petitti DB: Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 349:1443, 2003.
- Pettersson K, Gustafsson JA: Role of estrogen receptor beta in estrogen action. *Annu Rev Physiol* 63:165, 2001.
- Riggs BL: The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 106:1203, 2000.
- Riggs BL, Hartmann LC: Selective estrogen-receptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 348:618, 2003.
- Smith S, Pfeifer SM, Collins JA: Diagnosis and management of female infertility. *JAMA* 290:1767, 2003.
- Terasawa E, Fernandez DL: Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 22:111, 2001.

Toran-Allerand CD: A plethora of estrogen receptors in the brain: where will it end? *Endocrinology* 145:1069, 2004.
van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM: Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 24:782, 2003.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 82:923, 2002.

Gravidez e Lactação



Nos Capítulos 80 e 81, descrevemos as funções sexuais de homens e mulheres até o ponto da fertilização do óvulo. Se o óvulo for fertilizado, haverá uma nova sequência de eventos denominada *gestação*, ou *gravidez*, e o óvulo fertilizado acabará desenvolvendo-se em um feto a termo. A finalidade deste capítulo é discutir os estágios iniciais do desenvolvimento do óvulo após a fertilização e, em seguida, a fisiologia da gravidez. No

Capítulo 83, alguns aspectos especiais da fisiologia fetal e do bebê serão discutidos.

Maturação e Fertilização do Óvulo

Enquanto ainda no ovário, o óvulo encontra-se no estágio de *oócito primário*. Pouco antes de ser liberado do folículo ovariano, seu núcleo divide-se por meiose e um *primeiro corpo polar* é expelido do núcleo do oócito. O primeiro oócito em seguida torna-se o *segundo oócito*. Neste processo, cada um dos 23 pares de cromossomos perde um de seus componentes, que se incorpora em um *corpo polar* que é expelido, deixando 23 cromossomos sem par no oócito secundário. É neste momento que o óvulo, ainda no estágio de oócito secundário, é expelido para a cavidade abdominal. Em seguida, ele penetra quase imediatamente na terminação fimbriada de uma das trompas de Falópio.

Entrada do Óvulo na Trompa de Falópio (Oviduto). Quando ocorre a ovulação, o óvulo, em conjunto com uma centena ou mais de células granulosas anexas que constituem a *coroa radiada*, é expulso diretamente para a cavidade peritoneal e deve então entrar em uma das trompas de Falópio para chegar à cavidade uterina. As terminações fimbriadas de cada trompa de Falópio repousam naturalmente ao redor dos ovários. As superfícies internas dos tentáculos fimbriados são revestidas com epitélio ciliado, e os cílios são ativados pelo estrogênio ovariano, que faz com que eles batam na direção da abertura, ou *óstio*, da trompa de Falópio envolvida. Na verdade, é possível ver uma corrente de líquido fluindo lentamente na direção do óstio. Assim, o óvulo entra em uma das trompas de Falópio.

É provável que muitos óvulos não consigam entrar nas trompas de Falópio. Entretanto, com base em estudos da concepção, é provável que até 98% tenham sucesso nessa tarefa. Na verdade, em alguns casos registrados, mulheres que tiveram um ovário e a trompa de Falópio oposta removidos deram à luz vários filhos com relativa facilidade na concepção, demonstrando assim que os óvulos conseguem entrar até mesmo na trompa de Falópio oposta.

Fertilização do Óvulo. Depois que o homem ejacula sêmen na vagina da mulher durante a relação sexual, alguns espermatozoides são transportados em 5 a 10 minutos na direção ascendente da vagina e através do útero e das trompas de Falópio até as ampolas das *trompas* de Falópio próximas às terminações ovarianas das trompas. Esse transporte dos espermatozoides é auxiliado por contrações do útero e das trompas de Falópio estimuladas por prostaglandinas no líquido seminal masculino e também por ocitocina liberada pela hipófise anterior da mulher durante o seu orgasmo. Dentre cerca da metade dos bilhões de espermatozoides depositados na vagina, alguns milhares conseguirão chegar a cada ampola.

A fertilização do óvulo normalmente ocorre na ampola de uma das trompas de Falópio pouco depois de o espermatozoide e o óvulo entrarem na ampola. Entretanto, antes que um espermatozoide consiga entrar no óvulo, ele precisa primeiro

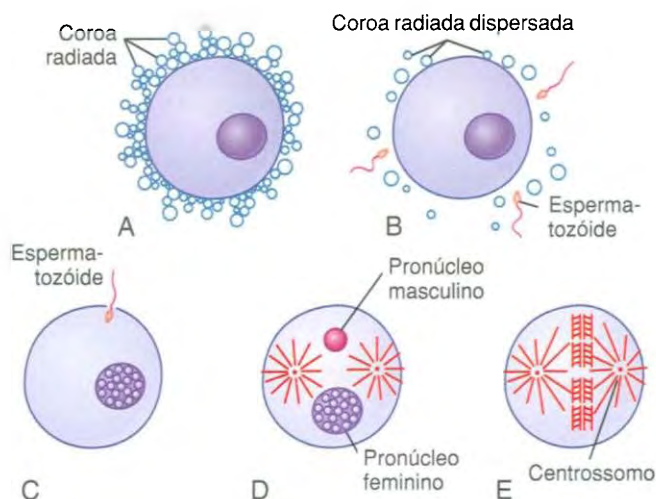


Figura 82-1

Fertilização do óvulo. A, O óvulo maduro cercado pela coroa radiada. B, Dispersão da coroa radiada. C, Entrada do espermatozóide. D, Formação dos pronúcleos masculino e feminino. E, Reorganização de um complemento total de cromossomos e início da divisão do óvulo. (Adaptada de Arey LB: *Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1074.)

penetrar nas múltiplas camadas de células granulosas anexadas ao exterior do óvulo (a *coroa radiada*) e em seguida fixar-se e penetrar na *zona pelúcida* que circunda o próprio óvulo. Os mecanismos usados pelo espermatozóide para estes fins são apresentados no Capítulo 80.

Uma vez que o espermatozóide tenha entrado no óvulo (que ainda se encontra no estágio de desenvolvimento de oócito secundário), o oócito divide-se mais uma vez formando um *óvulo maduro* mais um *segundo corpo polar*, que é expelido. O óvulo maduro ainda carrega em seu núcleo (agora denominado *pronúcleo feminino*) 23 cromossomos. Um desses cromossomos é o cromossomo feminino, conhecido como *cromossomo X*.

Neste ínterim, o espermatozóide fertilizador também sofreu alterações. Ao entrar no óvulo, sua cabeça incha formando um *pronúcleo masculino*, ilustrado na Figura 82-1D. Posteriormente, os 23 cromossomos sem pares do pronúcleo masculino e os 23 cromossomos sem pares do pronúcleo feminino alinham-se para formar um complemento final de 46 cromossomos (23 pares) no óvulo fertilizado (Fig. 82-1E).

O Que Determina o Sexo do Feto Que É Criado? Depois da formação do espermatozóide maduro, metade deles carrega em seu genoma um cromossomo X (o cromossomo feminino) e metade carrega um cromossomo Y (o cromossomo masculino). Portanto, se um cromossomo X de um espermatozóide combinar-se com um cromossomo X de um óvulo, gerando uma combinação XX, nascerá uma criança do sexo feminino, conforme explicado no Capítulo 80. Mas se um cromossomo Y de um espermatozóide combinar-se com um cromossomo X de um óvulo, gerando uma combinação XY, nascerá uma criança do sexo masculino.

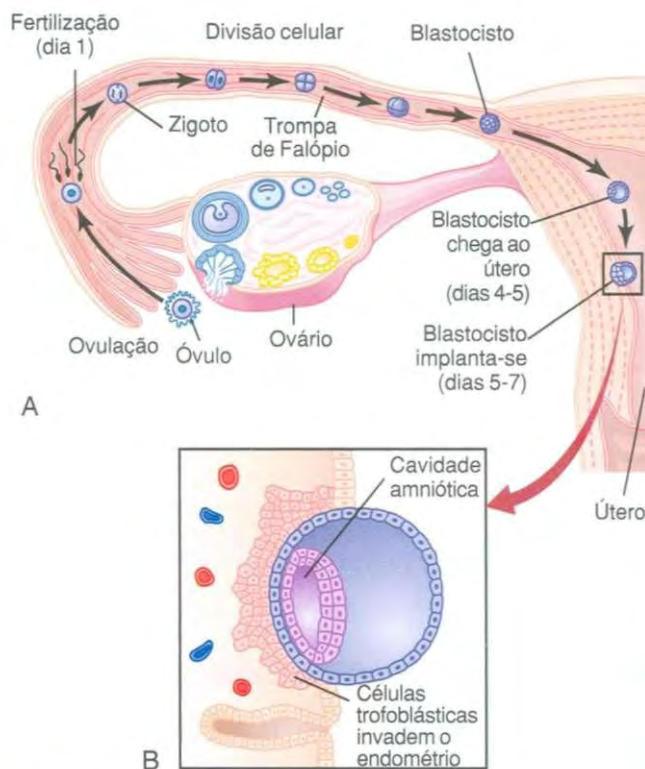


Figura 82-2

A, Ovulação, fertilização do óvulo na trompa de Falópio e implantação do blastocisto no útero. B, Ação das células trofoblásticas na implantação do blastocisto no endométrio uterino.

O Transporte do Óvulo Fertilizado na Trompa de Falópio

Depois de ocorrida a fertilização, normalmente são necessários outros 3 a 5 dias para o transporte do óvulo fertilizado através do restante da trompa de Falópio até a cavidade uterina (Fig. 82-2). Esse transporte é feito basicamente por uma corrente de líquido fraco na trompa decorrente da secreção epitelial mais a ação do epitélio ciliado que reveste a trompa; os cílios sempre batem na direção do útero. Contrações fracas da trompa de Falópio também podem ajudar a passagem do óvulo.

As trompas de Falópio são revestidas por uma superfície criptóide rugosa que impede a passagem do óvulo a despeito da corrente líquida. Além disso, o *istmo* da trompa de Falópio (os últimos dois centímetros antes da entrada da trompa no útero) permanece espasticamente contraído em cerca dos primeiros 3 dias após a ovulação. Depois desse tempo, a progesterona, secretada cada vez mais rapidamente pelo corpo lúteo ovariano, primeiro promove mais receptores de progesterona nas células do músculo liso da trompa de Falópio; em seguida, a progesterona ativa os receptores, exercendo um efeito de relaxamento tubular que permite a entrada do óvulo no útero.

Esse transporte lento do óvulo fertilizado através da trompa de Falópio permite a ocorrência de diversos estágios de divisão celular antes de ele – agora denominado *blastocisto*, com cerca de 100 células – entrar no útero.

Durante esse tempo, as células secretoras da trompa de Falópio produzem grandes quantidades de secreções usadas para nutrir o blastocisto em desenvolvimento.

Implantação do Blastocisto no Útero

Depois de atingir o útero, o blastocisto em desenvolvimento geralmente permanece na cavidade uterina por mais 1 a 3 dias antes de implantar-se no endométrio; assim, a implantação, grosso modo, ocorre em torno do quinto ao sétimo dia depois da ovulação. Antes da implantação, o blastocisto obtém sua nutrição das secreções endometriais uterinas, denominadas “leite uterino”.

A implantação resulta da ação das *células trofoblásticas* que se desenvolvem sobre a superfície do blastocisto. Essas células secretam enzimas proteolíticas que digerem e liquefazem as células adjacentes do endométrio uterino. Parte do líquido e dos nutrientes liberados é transportada ativamente pelas mesmas células trofoblásticas no blastocisto, concedendo mais sustento ao crescimento. A Figura 82-3 mostra um blastocisto humano recém-implantado, com um pequeno embrião. Uma vez tenha ocorrido a implantação, as células trofoblásticas e outras células adjacentes (do blastocisto e do endométrio uterino) proliferam-se rapidamente, formando a placenta e as diversas membranas da gravidez.

Nutrição Inicial do Embrião

No Capítulo 81, apontamos que a progesterona secretada pelo corpo lúteo ovariano durante a última metade de cada ciclo sexual mensal tem um efeito sobre o endométrio uterino, convertendo as células do estroma endometrial em grandes células inchadas contendo quantidades

extras de glicogênio, proteínas, lipídios e mesmo de alguns minerais necessários ao desenvolvimento do conceito. Então, quando o conceito se implanta no endométrio, a secreção contínua de progesterona faz com que as células endometriais inchem ainda mais e armazenem mais nutrientes. Essas células são agora chamadas de *células decíduas*, e a massa total de células é denominada *decídua*.

A medida que as células trofoblásticas invadem a decídua, digerindo-a e embebendo-a, os nutrientes armazenados na decídua são usados pelo embrião para o crescimento e o desenvolvimento. Durante a primeira semana após a implantação, este é o único meio pelo qual o embrião consegue obter nutrientes; ele continua a obter pelo menos parte da sua nutrição desta forma por até 8 semanas, embora a placenta também comece a prover nutrição depois do 16º dia após a fertilização (um pouco mais de 1 semana depois da implantação). A Figura 82-4 mostra esse período trofoblástico da nutrição, que gradualmente vai dando lugar à nutrição placentária.

Função da Placenta

Desenvolvimento e Anatomia Fisiológica da Placenta

Enquanto os cordões trofoblásticos dos blastocistos estão ligando-se ao útero, capilares sangüíneos crescem nos cordões do sistema vascular do novo embrião em formação. Em torno do 16º dia após a fertilização, o sangue também começa a ser bombeado pelo coração do próprio embrião. Simultaneamente, *sinusóides sangüíneos* supridos de sangue materno desenvolvem-se em torno das partes externas dos cordões trofoblásticos. As células trofoblásticas enviam cada vez mais projeções, que se tornam *vilosidades placentárias* nas quais capilares fetais crescem. Assim, as

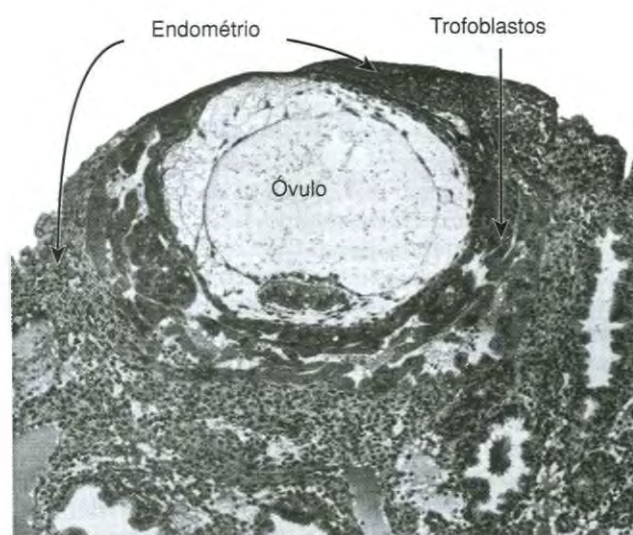


Figura 82-3

Implantação do embrião humano inicial, mostrando a digestão trofoblástica e a invasão do endométrio. (Cortesia do Dr. Arthur Hertig.)

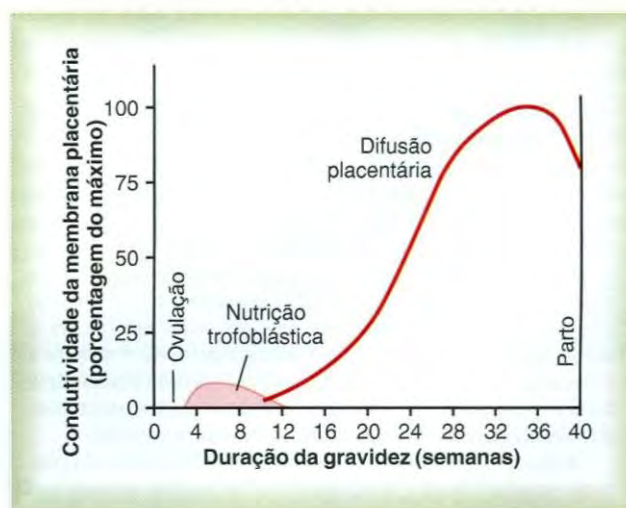


Figura 82-4

Nutrição do feto. Grande parte da nutrição inicial deve-se à digestão trofoblástica e aos nutrientes da decídua endometrial, e essencialmente toda a nutrição posterior resulta da difusão através da membrana placentária.

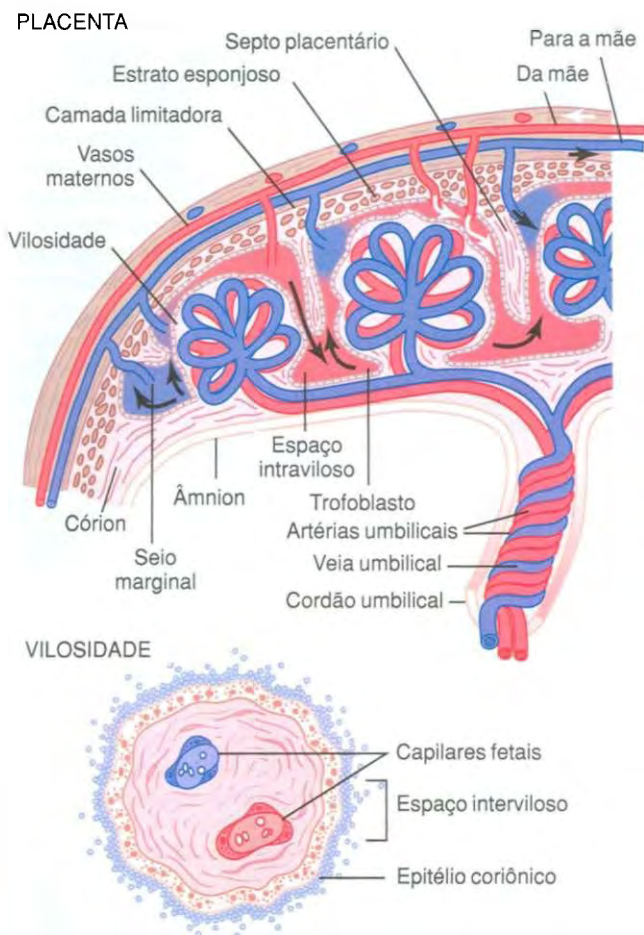


Figura 82-5

Acima, organização da placenta materna. Abaixo, relação do sangue fetal nos capilares das vilosidades com o sangue materno nos espaços intervillósos. (Adaptada de Gray H, Goss CM: *Anatomy of the Human Body*, 25th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948; e de Arey LB: *Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)

vilosidades, carregando sangue fetal, são rodeadas por sinusóides que contêm sangue materno.

A estrutura final da placenta é ilustrada na Figura 82-5. Observe que o sangue fetal flui através de duas **artérias umbilicais**, depois para os capilares das vilosidades, e finalmente volta através de uma única **veia umbilical** para o feto. Ao mesmo tempo, o sangue materno flui de suas **artérias uterinas** para os grandes **sinusóides maternos** que circundam as vilosidades e em seguida volta para as **veias uterinas** da mãe. A parte inferior da Figura 82-5 mostra a relação entre o sangue fetal de cada vilosidade placentária fetal e o sangue materno que circunda as partes exteriores da vilosidade na placenta totalmente desenvolvida.

A área superficial total de todas as vilosidades da placenta madura é de apenas uns poucos metros quadrados – muitas vezes menor do que a área da membrana pulmonar nos pulmões. Contudo, nutrientes e outras substâncias atravessam essa membrana placentária basicamente por difusão, mais ou menos da mesma maneira que a difusão que ocorre através das membranas alveolares dos pulmões e das membranas capilares de outras partes do corpo.

Permeabilidade Placentária e Condutância por Difusão na Membrana

A principal função da placenta é proporcionar *difusão de nutrientes e oxigênio* do sangue materno para o sangue do feto e *difusão de produtos de excreção* do feto de volta para a mãe.

Nos primeiros meses da gravidez, a membrana placentária ainda é espessa porque não se desenvolveu completamente. Por conseguinte, sua permeabilidade é baixa. Além disso, a área superficial é pequena porque a placenta ainda não cresceu significativamente. Portanto, a condutância total por difusão é mínima em um primeiro momento. Por outro lado, mais tarde na gravidez, a permeabilidade aumenta devido ao afinamento das camadas de difusão da membrana e porque a área superficial expande-se muitas vezes, representando um grande aumento na difusão placentária, conforme demonstrado na Figura 82-4.

Raramente, ocorrem “rupturas” na membrana placentária, o que permite que as células fetais passem para a mãe, ou, até menos comumente, que células maternas passem para o feto. Felizmente, é raro o feto sangrar gravemente na circulação materna devido a uma ruptura da membrana placentária.

Difusão de Oxigênio Através da Membrana Placentária.

Quase os mesmos princípios da difusão de oxigênio através da membrana pulmonar (discutida em detalhes no Cap. 39) são aplicados à difusão de oxigênio através da membrana placentária. O oxigênio dissolvido no sangue dos grandes sinusóides maternos passa para o sangue fetal por *difusão simples*, conduzido por um gradiente de pressão do oxigênio do sangue materno para o sangue fetal. Perto do fim da gravidez, a média de PO_2 do sangue materno nos sinusóides placentários fica em torno de 50 mmHg, e a média de PO_2 do sangue fetal depois de oxigenado na placenta é cerca de 30 mmHg. Portanto, o gradiente médio de pressão da difusão de oxigênio através da membrana placentária é de aproximadamente 20 mmHg.

Imagina-se como é possível que um feto obtenha oxigênio suficiente quando o sangue fetal que deixa a placenta tem uma PO_2 de apenas 30 mmHg. Existem três razões por que esta PO_2 , mesmo sendo baixa, seja ainda capaz de permitir que o sangue fetal transporte quase tanto oxigênio aos tecidos fetais quanto é transportado pelo sangue materno aos tecidos dela.

Em primeiro lugar, a hemoglobina do feto é basicamente *hemoglobina fetal*, um tipo de hemoglobina sintetizada no feto antes do nascimento. A Figura 82-6 mostra as curvas de dissociação de oxigênio comparativas de hemoglobina materna e hemoglobina fetal, demonstrando que a curva da hemoglobina fetal inclina-se para a esquerda em relação à curva da hemoglobina materna. Isto significa que com os níveis de PO_2 mais baixos no sangue fetal, a hemoglobina fetal consegue carregar 20% a 50% mais oxigênio do que consegue a hemoglobina materna.

Em segundo lugar, a *concentração de hemoglobina do sangue fetal é aproximadamente 50% maior que a da mãe*; trata-se de um fator ainda mais importante para intensificar a quantidade de oxigênio transportada aos tecidos fetais.

Em terceiro lugar, o *efeito de Bohr*, explicado em relação à troca de dióxido de carbono e oxigênio no pulmão no Capítulo 40, proporciona um outro mecanismo de intensi-

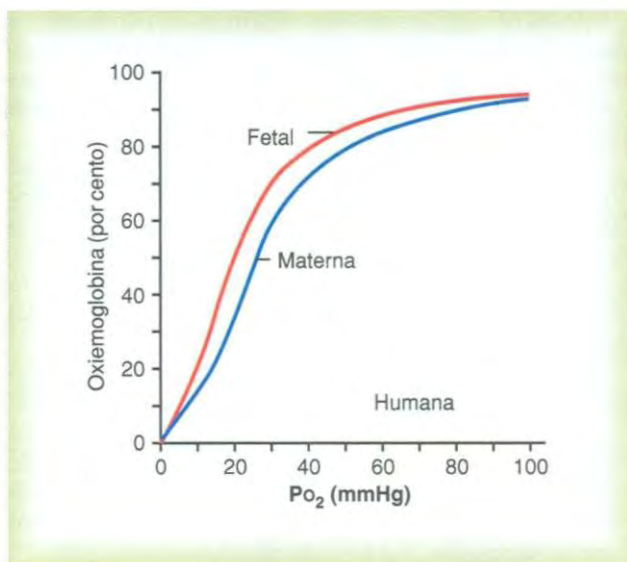


Figura 82.4

Curvas de dissociação oxigênio-hemoglobina do sangue materno e fetal, mostrando que o sangue fetal pode carregar uma quantidade maior de oxigênio do que consegue o sangue materno em uma determinada PO_2 sangüínea. (Dados de Metcalfe J, Moll W, Bartels H: Gas exchange across the placenta. Fed Proc 23:775, 1964.)

ficação do transporte de oxigênio pelo sangue fetal. Ou seja, a hemoglobina consegue carregar mais oxigênio a um nível de PCO_2 baixo do que consegue a um nível de PCO_2 alto. O sangue fetal que entra na placenta carrega grandes quantidades de dióxido de carbono, mas grande parte desse dióxido de carbono difunde-se do sangue fetal para o sangue materno. A perda de dióxido de carbono torna o sangue fetal mais alcalino, enquanto que a maior quantidade de dióxido de carbono no sangue materno torna-o mais ácido.

Essas mudanças fazem com que a capacidade de o sangue fetal combinar-se com oxigênio aumente e a do sangue materno diminua. Isto força ainda mais a saída do oxigênio do sangue materno, ao mesmo tempo em que intensifica a captação de oxigênio pelo sangue fetal. Assim, o desvio de Bohr opera em uma direção no sangue materno e na outra direção no sangue fetal. Esses dois efeitos fazem com que o desvio de Bohr seja duas vezes mais importante aqui do que a troca de oxigênio nos pulmões; portanto, chama-se *efeito duplo de Bohr*.

Através desses três mecanismos, o feto é capaz de receber mais do que a quantidade de oxigênio adequada através da membrana placentária, a despeito do fato de o sangue fetal que deixa a placenta ter uma PO_2 de apenas 30 mmHg.

A *capacidade de difusão* total de oxigênio da placenta inteira ao termo é de aproximadamente 1,2 mililitro de oxigênio por minuto por milímetro de mercúrio de diferença de pressão de oxigênio pela membrana. Ainda é maior do que a difusão pulmonar dos pulmões de um recém-nascido.

Difusão de Dióxido de Carbono Através da Membrana Placentária. O dióxido de carbono é formado continuamente nos tecidos do feto da mesma maneira que é

formado nos tecidos maternos, e o único meio de excretar esse dióxido de carbono fetal é através da placenta para o sangue materno. A PCO_2 do sangue fetal é 2 a 3 mmHg maior que a do sangue materno. Este pequeno gradiente pressórico do dióxido de carbono pela membrana é mais do que o suficiente para permitir a difusão adequada do dióxido de carbono, porque a solubilidade extrema do dióxido de carbono na membrana placentária permite que ele se difunda cerca de 20 vezes mais rápido que o oxigênio.

Difusão de Nutrientes Através da Membrana Placentária.

Outros substratos metabólicos necessários ao feto difundem-se no sangue fetal da mesma maneira que o oxigênio. Por exemplo, nos últimos estágios da gravidez, o feto usa mais glicose que todo o corpo da mãe. Para fornecer este alto nível de glicose, as células trofoblásticas que revestem as vilosidades placentárias proporcionam *difusão facilitada* de glicose através da membrana placentária. Ou seja, a glicose é transportada por moléculas transportadoras nas células trofoblásticas da membrana. Ainda assim, o nível de glicose no sangue fetal é 20% a 30% menor que no sangue materno.

Devido à alta solubilidade dos ácidos graxos nas membranas celulares, estes também se difundem do sangue materno para o sangue fetal, porém mais lentamente do que a glicose, de maneira que a glicose é usada mais facilmente pelo feto para a sua nutrição. Além disso, substâncias como corpos cetônicos e íons potássio, sódio e cloreto difundem-se com relativa facilidade do sangue materno para o sangue fetal.

Excreção de Resíduos Através da Membrana Placentária.

Da mesma maneira que o dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno, outros produtos excretórios formados no feto também se difundem através da membrana placentária para o sangue materno e então são excretados em conjunto com os produtos excretórios da mãe. Estes incluem especialmente os produtos *nitrogenados não-protéicos* como *uréia*, *ácido úrico* e *creatinina*. O nível de uréia no sangue fetal é apenas ligeiramente maior que o do sangue materno, porque a uréia difunde-se através da membrana placentária com grande facilidade. Entretanto, a creatinina, que não se difunde tão facilmente, tem uma concentração no sangue fetal consideravelmente maior que no sangue materno. Portanto, a excreção do feto ocorre principalmente, senão inteiramente, em decorrência de gradientes de difusão pela membrana placentária por haver concentrações mais elevadas de produtos excretórios no sangue fetal do que no sangue materno.

Fatores Hormonais na Gravidez

Na gravidez, a placenta forma quantidades especialmente grandes de *gonadotropina coriônica humana*, *estrogênios*, *progesterona* e *somatotropina coriônica humana*, sendo que as três primeiras, e provavelmente também a quarta, são essenciais a uma gravidez normal.

Gonadotropina Coriônica Humana e Seu Efeito sobre a Persistência do Corpo Lúteo e Ausência da Menstruação

A menstruação normalmente ocorre em uma mulher não-grávida cerca de 14 dias depois da ovulação, época em que grande parte do endométrio uterino descamou-se da parede uterina e é expelido para fora. Se isto ocorresse após a implantação de um óvulo, a gravidez seria terminada. Entretanto, isso é evitado pela secreção de gonadotropina coriônica humana pelos tecidos embrionários em desenvolvimento da seguinte maneira.

Simultaneamente ao desenvolvimento das células trofoblásticas do óvulo recém-fertilizado, o hormônio *gonadotropina coriônica humana* é secretado pelas células trofoblásticas sinciciais para os líquidos maternos, conforme demonstrado na Figura 82-7. A secreção deste hormônio pode ser medida no sangue pela primeira vez 8 a 9 dias após a ovulação, pouco depois de o blastocisto implantar-se no endométrio. Em seguida, a taxa de secreção aumenta rapidamente, atingindo um nível máximo em torno de 10 a 12 semanas de gestação e diminuindo novamente a um valor baixo em torno de 16 a 20 semanas de gestação, continuando neste nível pelo restante da gravidez.

Função da Gonadotropina Coriônica Humana. A gonadotropina coriônica humana é uma glicoproteína com peso molecular aproximado de 39.000 e com grande parte da mesma estrutura e função molecular do hormônio luteinizante secretado pela hipófise. Sem dúvida, sua função mais importante é evitar a involução do corpo lúteo no final do ciclo sexual feminino mensal. Ela efetivamente faz com que o corpo lúteo secrete quantidades ainda maiores de seus hormônios sexuais – progesterona e estrogênios – pelos próximos meses. Esses hormônios sexuais impedem a menstruação e fazem com que o endométrio continue a crescer e a armazenar grandes quantidades de nutrientes em vez de descamar-se no produto menstrual. Por conse-

guinte, as *células semelhantes às células decíduais* que se desenvolvem no endométrio durante o ciclo sexual feminino normal tornam-se na verdade *células decíduais* verdadeiras – bastante inchadas e nutritivas – mais ou menos na mesma época em que o blastocisto se implanta.

Sob a influência da gonadotropina coriônica, o corpo lúteo no ovário materno cresce cerca de duas vezes o seu tamanho inicial em mais ou menos 1 mês depois do início da gravidez, e sua secreção contínua de estrogênios e progesterona mantém a natureza decídua do endométrio uterino, o que é necessário para o desenvolvimento inicial do feto.

Se o corpo lúteo for removido antes de aproximadamente 7 semanas de gestação, quase sempre ocorrerá aborto espontâneo, às vezes até a 12ª semana. Depois dessa época, a placenta secreta quantidades suficientes de progesterona e estrogênios para manter a gravidez pelo restante do período gestacional. O corpo lúteo involui lentamente depois da 13ª a 17ª semana de gestação.

Efeitos da Gonadotropina Coriônica Humana nos Testículos Fetais.

A gonadotropina coriônica humana também exerce um efeito estimulador das *células intersticiais* sobre os testículos do feto masculino, resultando na produção de testosterona em fetos masculinos até o nascimento. Essa pequena secreção de testosterona durante a gestação é o que faz com que os órgãos sexuais masculinos cresçam no feto, em vez de órgãos sexuais femininos. Perto do final da gestação, a testosterona secretada pelos testículos fetais também faz com que os testículos desçam para o saco escrotal.

Secreção de Estrogênios pela Placenta

A placenta, assim como o corpo lúteo, secreta tanto estrogênios quanto progesterona. Estudos histoquímicos e

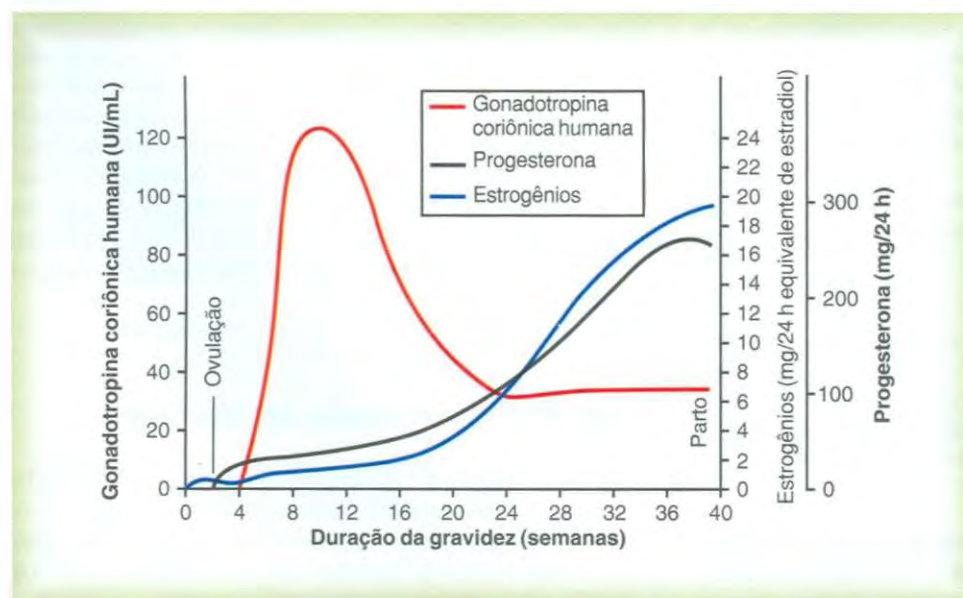


Figura 82-7

Taxas de secreção de estrogênios e progesterona, e concentração de gonadotropina coriônica humana em diferentes estágios da gravidez.

fisiológicos mostram que esses dois hormônios, como a maioria dos hormônios placentários, são secretados pelas células *sinciciais trofoblásticas* da placenta.

A Figura 82-7 mostra que perto do final da gestação, a produção diária de estrogênios placentários aumenta cerca de 30 vezes do nível da produção materna normal. Entretanto, a secreção de estrogênios pela placenta é bem diferente da secreção pelos ovários. E o mais importante, os estrogênios secretados pela placenta não são sintetizados de novo a partir de substratos básicos na placenta. Em vez disso, eles são formados quase inteiramente a partir dos compostos esteróides androgênicos, *desidroepiandrosterona* e *16-hidroxidesidroepiandrosterona*, que são formados tanto nas glândulas adrenais da mãe quanto nas glândulas adrenais do feto. Esses androgênios fracos são transportados pelo sangue para a placenta e convertidos pelas células trofoblásticas em estradiol, estrona e estriol. (Os córtices das glândulas adrenais do feto são extremamente grandes, e cerca de 80% consistem de uma assim chamada *zona fetal*, cuja função primária parece ser secretar desidroepiandrosterona durante a gravidez.)

Função do Estrogênio na Gravidez. Nas discussões a respeito dos estrogênios no Capítulo 81, apontamos que esses hormônios exercem basicamente uma função proliferativa na maioria dos órgãos reprodutores e anexos da mulher. Durante a gravidez, as quantidades extremas de estrogênios causam (1) aumento do útero materno, (2) aumento das mamas maternas e crescimento da estrutura dos ductos da mama, e (3) aumento da genitália externa feminina da mãe.

Os estrogênios também relaxam os ligamentos pélvicos da mãe, de maneira que as articulações sacroilíacas tornam-se relativamente maleáveis, e a sínfise púbica, elástica. Essas mudanças facilitam a passagem do feto através do canal do parto. Há fortes razões para acreditarmos que os estrogênios também afetam muitos aspectos gerais do desenvolvimento fetal durante a gravidez, como por exemplo, a taxa de reprodução celular do embrião inicial.

Secreção de Progesterona pela Placenta

A progesterona é também essencial para uma gravidez bem-sucedida – na verdade, é tão importante quanto o estrogênio. Além de ser secretada em quantidades moderadas pelo corpo lúteo no início da gravidez, é secretada posteriormente em quantidades enormes pela placenta, aumentando em média cerca de 10 vezes durante o curso da gravidez, conforme ilustrado na Figura 82-7.

Os efeitos especiais da progesterona essenciais à progressão normal da gravidez são os seguintes:

1. A progesterona faz com que células decíduas desenvolvam-se no endométrio uterino, e essas células têm um papel importante na nutrição do embrião inicial.
2. A progesterona diminui a contratilidade do útero grávido, evitando assim que contrações uterinas causem aborto espontâneo.

3. A progesterona contribui para o desenvolvimento do conceito mesmo antes da implantação, pois especificamente aumenta as secreções das trompas de Falópio e do útero, proporcionando material nutritivo apropriado para o desenvolvimento da *mórula* e do *blastocisto*. Há ainda razões para acreditarmos que a progesterona afeta a clivagem celular no embrião em desenvolvimento inicial.
4. A progesterona secretada durante a gravidez ajuda o estrogênio a preparar as mamas da mãe para a lactação, o que será discutido posteriormente neste capítulo.

Somatomamotropina Coriônica Humana

Um hormônio placentário descoberto mais recentemente é denominado *somatomamotropina coriônica humana*. Trata-se de uma proteína com peso molecular de aproximadamente 38.000, e começa a ser secretada pela placenta em torno da quinta semana de gestação. A secreção desse hormônio aumenta progressivamente durante todo o restante da gravidez em proporção direta ao peso da placenta. Embora as funções da somatomamotropina coriônica sejam incertas, ela é secretada em quantidades muitas vezes maiores do que todos os outros hormônios da gravidez combinados, e tem diversos possíveis efeitos importantes.

Primeiro, quando administrada a diversos tipos de animais inferiores, a somatomamotropina coriônica humana causa pelo menos um desenvolvimento parcial das mamas animais, e, em alguns casos, causa lactação. Na medida em que esta foi a sua primeira função a ser descoberta, o hormônio foi chamado primeiro de *lactogênio placentário humano*, e acreditava-se que tinha funções semelhantes às da prolactina. Entretanto, tentativas de promover a lactação em humanos com o seu uso não foram bem-sucedidas.

Em segundo lugar, esse hormônio tem ações fracas semelhantes às do hormônio do crescimento, causando a formação de tecidos protéicos da mesma maneira que o faz o hormônio do crescimento. Tem ainda uma estrutura química semelhante à do hormônio do crescimento, mas é preciso 100 vezes mais somatomamotropina coriônica humana do que hormônio do crescimento para promover o crescimento.

Em terceiro lugar, a somatomamotropina coriônica humana diminui a sensibilidade à insulina e a utilização de glicose pela mãe, disponibilizando, assim, quantidades maiores de glicose para o feto. Na medida em que a glicose é o principal substrato usado pelo feto para fornecer energia para o seu crescimento, a possível importância desse efeito hormonal é óbvia. Ademais, o hormônio promove a liberação de ácidos graxos livres das reservas de gordura da mãe, proporcionando assim uma fonte alternativa de energia para o metabolismo materno durante a gravidez. Portanto, parece que a somatomamotropina coriônica humana é um hormônio metabólico geral com implicações nutricionais específicas tanto para a mãe quanto para o feto.

Outros Fatores Hormonais na Gravidez

Quase todas as glândulas endócrinas não-sexuais maternas reagem também de maneira marcante à gravidez, o que resulta basicamente do aumento da carga metabólica da mãe, mas também, até certo ponto, dos efeitos dos hormônios placentários sobre a hipófise e outras glândulas. Alguns dos efeitos mais notáveis são os seguintes.

Secreção Hipofisária. A hipófise anterior da mãe aumenta pelo menos 50% durante a gravidez e aumenta sua produção de *corticotropina*, *tireotropina* e *prolactina*. Por outro lado, a secreção hipofisária do hormônio folículo-estimulante e do hormônio luteinizante é quase totalmente suprimida em consequência dos efeitos inibidores de estrogênios e progesterona da placenta.

Secreção de Corticosteróide. A taxa de secreção adreno-cortical de *glicocorticóides* está moderadamente elevada durante a gravidez. É possível que esses glicocorticóides ajudem a mobilizar aminoácidos dos tecidos maternos de maneira que possam ser usados na síntese de tecidos no feto.

A gestante geralmente sofre um aumento de cerca de duas vezes na secreção de *aldosterona*, atingindo um pico no final da gravidez. Isto, em conjunto com as ações dos estrogênios, causa uma tendência mesmo na gestante normal de reabsorver o excesso de sódio de seus túbulos renais e, portanto, de reter líquido, levando ocasionalmente a *hipertensão induzida pela gravidez*.

Secreção pela Glândula Tireóide. A glândula tireóide materna aumenta em geral até 50% durante a gravidez e aumenta sua produção de tiroxina em uma quantidade correspondente. A maior produção de tiroxina é causada pelo menos parcialmente por um efeito tireotrópico da *gonadotropina coriônica humana* secretada pela placenta e por pequenas quantidades de um hormônio específico estimulante da tireóide, a *tireotropina coriônica humana*, também secretada pela placenta.

Secreção pelas Glândulas Paratireóides. As glândulas paratireóides maternas geralmente aumentam durante a gravidez, o que é especialmente verdadeiro se a mãe estiver sob uma dieta deficiente em cálcio. O aumento dessas glândulas causa absorção de cálcio dos ossos maternos, mantendo, assim, uma concentração normal de íons cálcio no líquido extracelular materno mesmo quando o feto remove cálcio para ossificar seus próprios ossos. Essa secreção de hormônio paratireóide é ainda mais intensificada durante a lactação após o nascimento do bebê, porque o bebê em crescimento requer mais cálcio do que o feto.

Secreção de "Relaxina" pelos Ovários e pela Placenta. Uma outra substância além dos estrogênios e da progesterona, um hormônio denominado *relaxina*, é secretada pelo corpo lúteo do ovário e pelos tecidos placentários. Sua secreção aumenta por um efeito estimulador da *gonadotropina coriônica humana* ao mesmo tempo em que o corpo lúteo e a placenta secretam grandes quantidades de estrogênios e progesterona.

A *relaxina* é um polipeptídeo com peso molecular aproximado de 9.000. Este hormônio, quando injetado, causa relaxamento dos ligamentos da sínfise púbica em cobaias e ratos em estro. Seu efeito é fraco ou possivelmente até mesmo ausente na gestante. Em vez disso, esse papel provavelmente é desempenhado basicamente pelos

estrogênios, que também causam relaxamento dos ligamentos pélvicos. Também já se afirmou que a *relaxina* amolece o colo uterino da gestante no momento do parto.

Resposta do Corpo Materno à Gravidez

A mais aparente dentre as diversas reações da mãe ao feto e ao excesso de hormônios da gravidez é o aumento de tamanho dos vários órgãos sexuais. Por exemplo, o útero aumenta de aproximadamente 50 gramas para 1.100 gramas, e as mamas quase dobram de tamanho. Ao mesmo tempo, a vagina aumenta e o intróito expande-se mais. Além disso, os diversos hormônios podem causar mudanças acentuadas na aparência de uma gestante, às vezes resultando no desenvolvimento de edema, acne e traços masculinos ou acromegálicos.

O Ganho de Peso na Gestante

Em média, a gestante engorda durante a gravidez cerca de 11 kg, sendo que grande parte deste ganho de peso ocorre durante os últimos dois trimestres. Deste montante, cerca de 3 kg são do feto e 2 kg do líquido amniótico, da placenta e das membranas fetais. O útero aumenta cerca de 1 kg e as mamas outro 1 kg, ainda restando um aumento médio de peso de 4 kg. Cerca de 2,7 kg disto são líquido extra no sangue e no líquido extracelular, e geralmente o 1,3 kg restante é acúmulo de gordura. O líquido extra é eliminado na urina durante os primeiros dias após o parto, ou seja, depois da perda dos hormônios retentores de líquido da placenta.

Durante a gravidez, a mulher normalmente sente mais vontade de comer, em parte em consequência da remoção de substratos alimentares do sangue materno pelo feto e em parte devido a fatores hormonais. Sem um controle pré-natal apropriado da dieta, o ganho de peso da mulher pode ser tão grande quanto 34 kg, em vez dos usuais 11 kg.

O Metabolismo Durante a Gravidez

Como consequência da maior secreção de muitos hormônios durante a gravidez, incluindo a tiroxina, hormônios adrenocorticais e hormônios sexuais, a taxa metabólica basal da gestante aumenta cerca de 15% durante a última metade da gravidez. Por conseguinte, frequentemente ela tem sensações de calor excessivo. Além disso, devido à carga extra que ela está carregando, precisa despendar mais quantidade de energia do que o normal na atividade muscular.

Nutrição Durante a Gravidez. Sem dúvida, o maior crescimento do feto ocorre durante o último trimestre de gestação; seu peso quase dobra durante os últimos 2 meses de gestação. Comumente, a mãe não absorve proteínas, cálcio, fosfatos e ferro suficientes pela dieta durante os últimos meses de gestação para suprir essas necessidades extras do feto. Entretanto, antecipando essas necessidades extras, o corpo da mãe já armazenou essas substâncias – parte na placenta, mas a maioria nos depósitos normais da mulher.

Se os elementos nutricionais apropriados não estiverem presentes na dieta da gestante, pode ocorrer uma série de deficiências maternas, especialmente de cálcio, fosfatos, ferro e vitaminas. Por exemplo, cerca de 375 miligramas de ferro são necessários para o feto formar seu sangue, e outros 600 miligramas são necessários para a mulher formar seu próprio sangue extra. A reserva normal de ferro não-ligado à hemoglobina na mulher no início da

gravidez geralmente fica em torno de 100 miligramas e quase nunca acima de 700 miligramas. Por isso, sem ferro suficiente na dieta, a gestante muitas vezes desenvolve *anemia hipocrômica*. Além disso, é particularmente importante que ela receba vitamina D, porque embora a quantidade total de cálcio usada pelo feto seja pequena, o cálcio normalmente é malabsorvido pelo trato gastrointestinal materno sem vitamina D. Por fim, pouco antes de o bebê nascer, geralmente acrescenta-se vitamina K à dieta materna de maneira que o bebê tenha protrombina suficiente para evitar hemorragia, particularmente hemorragia cerebral, causada pelo processo do parto.

Mudanças no Sistema Circulatório Materno Durante a Gravidez

Fluxo de Sangue Através da Placenta e Débito Cardíaco Durante a Gravidez. Cerca de 625 mililitros de sangue fluem através da circulação materna da placenta a cada minuto durante o último mês de gravidez. Isto, mais o aumento geral no metabolismo materno, aumenta o débito cardíaco materno em 30% a 40% acima do normal na 27ª semana de gestação; então, por razões inexplicadas, o débito cardíaco diminui até um pouco acima do normal durante as últimas 8 semanas de gravidez, independente do elevado fluxo sanguíneo uterino.

Volume de Sangue Durante a Gravidez. O volume de sangue materno pouco antes do termo é cerca de 30% acima do normal. Este aumento ocorre principalmente durante a última metade da gravidez, conforme demonstrado pela curva da Figura 82-8. A causa desse aumento de volume provavelmente é devido, pelo menos em parte, à aldosterona e aos estrogênios, que aumentam muito durante a gravidez, e à maior retenção de líquido pelos rins. Além disso, a medula óssea torna-se cada vez mais ativa e produz hemácias extras circulantes no excesso de volume de líquido. Portanto, na época do nascimento do bebê, a mãe tem cerca de um a dois litros de sangue extra no seu sistema circulatório. Cerca de apenas um quarto desse montante é perdido normalmente através do sangramento durante o trabalho de parto do bebê, concedendo, assim, um fator de segurança considerável para a mãe.

Respiração Materna Durante a Gravidez

Devido ao aumento da taxa metabólica basal da gestante e por causa do aumento de tamanho da mãe, a quantidade

total de oxigênio usada pela mãe pouco antes do nascimento do bebê é aproximadamente 20% acima do normal, e uma quantidade proporcional de dióxido de carbono é formada. Esses efeitos fazem com que a ventilação-minuto da mãe aumente. Acredita-se também que os altos níveis de progesterona durante a gravidez aumentem a ventilação-minuto ainda mais, já que a progesterona aumenta a sensibilidade do centro respiratório ao dióxido de carbono. O resultado líquido é um aumento na ventilação-minuto em torno de 50%, e uma queda na PCO₂ arterial de vários milímetros de mercúrio abaixo do que seria em uma mulher não-grávida. Simultaneamente, o útero em crescimento pressiona os conteúdos abdominais para cima, fazendo uma pressão ascendente contra o diafragma, de maneira que a excursão total do diafragma diminui. Consequentemente, a frequência respiratória aumenta para manter a ventilação extra.

Função do Sistema Urinário Durante a Gravidez

A taxa de formação de urina na gestante geralmente é maior devido ao aumento da ingestão de líquido e a maior carga ou produtos excretórios. Mas, além disso, várias alterações especiais ocorrem na função urinária.

Primeiro, a capacidade reabsortiva dos túbulos renais de sódio, cloreto e água aumenta em até 50% em decorrência do aumento da produção de hormônios esteróides pela placenta e pelo córtex adrenal.

Em segundo lugar, a taxa de filtração glomerular aumenta em até 50% durante a gravidez, o que tende a aumentar a taxa de excreção de água e eletrólitos na urina. Quando todos esses efeitos são considerados, a gestante normal acumula em geral apenas 2,7 kg de água e sal extras.

Líquido Amniótico e Sua Formação

Normalmente, o volume de líquido amniótico (o líquido dentro do útero no qual o feto flutua) fica entre 500 mililitros e 1 litro, mas pode ser de até poucos milímetros ou vários litros. Estudos de isótopos sobre a taxa de formação do líquido amniótico mostram que, em média, a água no líquido amniótico é substituída a cada 3 horas, e os eletrólitos sódio e potássio são repostos em média uma vez a cada 15 horas. Uma grande porção do líquido deriva da excreção renal do feto. Da mesma maneira, uma determinada quantidade de absorção ocorre através do trato gastrointestinal e dos pulmões do feto. Entretanto, mesmo depois da morte uterina de um feto, ainda se observa a presença de renovação do líquido amniótico, indicando que parte do líquido é formada e absorvida diretamente através das membranas amnióticas.

Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia

Cerca de 5% de todas as gestantes sofrem um rápido aumento na pressão arterial a níveis hipertensivos durante os últimos meses de gravidez. Isto também está associado a uma perda de grandes quantidades de proteína na urina. Esta condição é denominada *pré-eclâmpsia* ou *toxemia gravídica*, e caracteriza-se por retenção excessiva de sal e água pelos rins maternos e pelo ganho de peso e desenvolvimento de edema e hipertensão na mãe. Além disso, há o comprometimento da função do endotélio vascular, ocorrendo espasmo arterial em muitas partes do organismo materno, mais particularmente nos rins, no cérebro e no fígado. Tanto o fluxo sanguíneo renal quando a taxa de filtração glomerular são menores, exatamente em oposição às mudanças que ocorrem nas gestantes normais. Esses efeitos renais incluem ainda espessamento dos

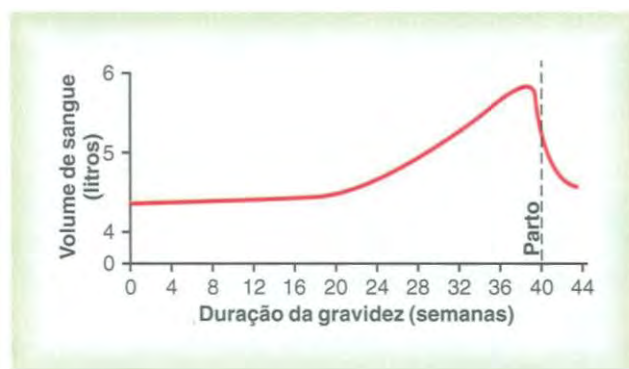


Figura 82-8

Efeito da gravidez no aumento do volume de sangue materno.

tufos glomerulares que contêm um depósito protéico nas membranas basais.

Várias tentativas já foram feitas para provar que a pré-eclâmpsia é causada pela secreção excessiva de hormônios placentários ou adrenais, mas ainda não há provas de uma base hormonal. Uma outra teoria é que a pré-eclâmpsia resulta de algum tipo de auto-imunidade ou alergia na mulher causada pela presença do feto. Em apoio a tal hipótese, os sintomas agudos normalmente desaparecem poucos dias depois do nascimento do bebê. Há ainda evidências de que a pré-eclâmpsia seja desencadeada por *aporte insuficiente de sangue à placenta*, resultando na liberação pela placenta de substâncias que causam disfunção difusa do endotélio vascular materno. Durante o desenvolvimento placentário normal, os trofoblastos invadem as arteríolas do endométrio uterino e remodelam inteiramente as arteríolas maternas em grandes vasos sanguíneos com baixa resistência ao fluxo de sangue. Em pacientes com pré-eclâmpsia, as arteríolas maternas não sofrem essas mudanças adaptativas, por razões que ainda não estão claras, e não há aporte de sangue suficiente à placenta. Isto, por sua vez, faz com que a placenta libere diversas substâncias que entram na circulação materna e comprometem a função endotelial vascular, causam menor fluxo de sangue aos rins, excesso de retenção de sal e água e aumento da pressão sanguínea. Muito embora os fatores que ligam o menor aporte sanguíneo placentário à disfunção do endotélio materno ainda sejam incertos, alguns estudos experimentais sugerem um papel para os níveis elevados de *citocinas inflamatórias* como o *fator α de necrose tumoral* e a *interleucina-6*.

Eclâmpsia é um grau extremo de pré-eclâmpsia, caracterizada por espasmo vascular por todo o corpo; convulsões clônicas na mãe, às vezes seguidas por coma; grande redução do débito renal; disfunção hepática; geralmente hipertensão grave; e toxemia generalizada. Geralmente ocorre pouco antes do nascimento do bebê. Sem tratamento, uma grande porcentagem de gestantes eclâmpticas falece. Entretanto, com o uso imediato e adequado de agentes vasodilatadores de ação rápida para reduzir a pressão arterial aos níveis normais, seguida pela interrupção imediata da gravidez – por cesariana, se necessário – a mortalidade, mesmo em gestantes eclâmpticas, foi reduzida a 1% ou menos.

Parto

Aumento da Excitabilidade Uterina Próximo ao Termo

Parto significa o nascimento do bebê. Ao final da gravidez, o útero torna-se progressivamente mais excitável, até que finalmente desenvolve contrações rítmicas tão fortes que o bebê é expelido. Não se sabe a causa exata do aumento da atividade uterina, mas pelo menos duas categorias principais de eventos levam às contrações intensas responsáveis pelo parto: (1) mudanças hormonais progressivas que aumentam a excitabilidade da musculatura uterina, e (2) mudanças mecânicas progressivas.

Fatores Hormonais que Aumentam a Contratilidade Uterina

Maior Proporção de Estrogênios em Relação à Progesterona.

A progesterona inibe a contratilidade uterina durante a gravidez, ajudando, assim, a evitar a expulsão do feto. Por

outro lado, os estrogênios têm uma tendência definida em aumentar o grau de contratilidade uterina, em parte porque aumentam o número de junções comunicantes entre as células do músculo liso uterino adjacentes, mas também devido a outros efeitos pouco entendidos ainda. Tanto a progesterona quanto o estrogênio são secretados em quantidades progressivamente maiores durante grande parte da gravidez, mas a partir do sétimo mês a secreção de estrogênio continua a aumentar, enquanto a de progesterona permanece constante ou até mesmo diminui um pouco. Por isso, já se postulou que a *produção estrogênio-progesterona* aumenta o suficiente até o final da gravidez para ser pelo menos parcialmente responsável pelo aumento da contratilidade uterina.

Efeito da Ocitocina no Útero. A ocitocina é um hormônio secretado pela neuro-hipófise que especificamente causa contrações uterinas (Cap. 75). Existem quatro razões para acreditarmos que a ocitocina seria importante para aumentar a contratilidade do útero próximo ao termo: (1) a musculatura uterina aumenta seus receptores de ocitocina e, portanto, aumenta sua sensibilidade a uma determinada dose de ocitocina durante os últimos meses de gravidez. (2) A taxa de secreção de ocitocina pela neuro-hipófise é consideravelmente maior no momento do parto. (3) Muito embora animais hipofisectomizados ainda consigam ter seus filhotes a termo, o trabalho de parto é prolongado. (4) Experimentos em animais indicam que a irritação ou a dilatação do colo uterino, como ocorre durante o trabalho de parto, pode causar um reflexo neurogênico através dos núcleos paraventricular e supra-óptico que faz com que a hipófise posterior (a neuro-hipófise) aumente sua secreção de ocitocina.

Efeitos de Hormônios Fetais sobre o Útero. A hipófise do feto secreta grandes quantidades de ocitocina, o que teria um papel na excitação uterina. Além disso, as glândulas adrenais do feto secretam grandes quantidades de cortisol, um outro possível estimulante uterino. E mais, as membranas fetais liberam prostaglandinas em concentrações elevadas no momento do trabalho de parto, as quais também podem aumentar a intensidade das contrações uterinas.

Fatores Mecânicos que Aumentam a Contratilidade Uterina

Distensão da Musculatura Uterina. A simples distensão de órgãos de musculatura lisa geralmente aumenta a sua contratilidade. Ademais, a distensão intermitente, como ocorre repetidamente no útero por causa dos movimentos fetais, pode também provocar a contração dos músculos lisos. Observe particularmente que os gêmeos nascem, em média, *19 dias* antes de um bebê único, o que enfatiza a importância da distensão mecânica em provocar contrações uterinas.

Distensão ou Irritação do Colo Uterino. Há razões para acreditarmos que a distensão ou a irritação do colo uterino seja particularmente importante em provocar contrações uterinas. Por exemplo, o obstetra muitas vezes induz o trabalho de parto rompendo as membranas de maneira que a cabeça do bebê distenda o colo uterino mais efetivamente que o usual ou irritando-o de outras formas.

Não se sabe o mecanismo pelo qual a irritação cervical excita o corpo uterino. Já se sugeriu que a distensão ou irritação de terminais sensoriais no colo uterino provoque contrações uterinas reflexas, no entanto as contrações poderiam ser resultantes de uma pura e simples transmissão mio gênica de sinais do colo ao corpo uterino.

O Início do Trabalho de Parto – Um Mecanismo de *Feedback* Positivo para o seu Desencadeamento

Durante grande parte da gravidez, o útero sofre episódios periódicos de contrações rítmicas fracas e lentas denominadas *contrações de Braxton Hicks*. Essas contrações tornam-se progressivamente mais fortes ao final da gravidez; então mudam subitamente, em questão de horas, e tornam-se excepcionalmente fortes, começando a distender o colo uterino e posteriormente forçando o bebê através do canal do parto, levando, assim, ao parto. Este processo é denominado *trabalho de parto*, e as contrações fortes que resultam na parturição final são denominadas *contrações do trabalho de parto*.

Não sabemos o que muda subitamente a ritmicidade lenta e fraca do útero para contrações fortes do trabalho de parto. Entretanto, com base na experiência com outros tipos de sistemas de controle fisiológico, propôs-se uma teoria para explicar o início do trabalho de parto. A teoria do *feedback* positivo sugere que a distensão do colo uterino pela cabeça do feto torna-se finalmente tão grande que provoca um forte reflexo no aumento da contratilidade do corpo uterino. Isto empurra o bebê para frente, o que distende mais o colo e desencadeia mais *feedback* positivo ao corpo uterino. Assim, o processo se repete até o bebê ser expelido. Essa teoria está ilustrada na Figura 82-9, e as observações que a corroboram são as que se seguem.

Em primeiro lugar, as contrações do trabalho de parto obedecem a todos os princípios de *feedback* positivo. Ou seja, quando a força da contração uterina ultrapassa um certo valor crítico, cada contração leva a contrações subsequentes que vão se tornando cada vez mais fortes até atingir um efeito máximo. Voltando à discussão do Capítulo 1 a respeito do *feedback* positivo nos sistemas de controle, é possível vermos que trata-se da natureza precisa de todos os mecanismos de *feedback* positivo quando o ganho do *feedback* ultrapassa um valor crítico.

Em segundo lugar, dois conhecidos tipos de *feedback* positivo aumentam as contrações uterinas durante o trabalho de parto: (1) a distensão do colo uterino faz com que todo o corpo do útero se contraia, e tal contração distende o colo ainda mais devido à força da cabeça do bebê para baixo. (2) A distensão cervical também faz com que a hipófise secrete ocitocina, que é um outro meio de aumentar a contratilidade uterina.

Resumindo, podemos assumir que múltiplos fatores aumentam a contratilidade do útero ao final da gravidez. Por fim, uma contração uterina torna-se forte o bastante para irritar o útero, especialmente no colo, o que aumenta a contratilidade uterina ainda mais devido ao *feedback* positivo, resultando em uma segunda contração uterina mais forte que a primeira, uma terceira mais forte que a segunda, e assim por diante. Quando essas contrações se tornam fortes o bastante para causar esse tipo de *feedback*, com cada contração sucessiva mais forte que a pre-



1. A cabeça do bebê distende o colo uterino
2. A distensão cervical excita a contração fúndica
3. A contração fúndica empurra o bebê para baixo e distende ainda mais o colo
4. O ciclo se repete várias vezes

Figura 82-9

Teoria do desencadeamento de contrações intensamente fortes durante o trabalho de parto.

cedente, o processo chega ao fim – tudo porque o *feedback* positivo desencadeia um círculo vicioso quando o ganho do processo de *feedback* ultrapassa um certo nível crítico.

Poderíamos questionar a respeito dos muitos casos de trabalho de parto falso, nos quais as contrações tornam-se cada vez mais fortes e depois diminuem e desaparecem. Lembre-se de que para um círculo virtuoso prosseguir, cada novo ciclo devido ao processo de *feedback* positivo deve ser mais forte que o precedente. Se em algum momento depois de iniciado o trabalho de parto as contrações não conseguirem reexcitar o útero suficientemente, o *feedback* positivo poderia entrar em declínio retrógrado, e as contrações do trabalho de parto desapareceriam.

Contrações Musculares Abdominais Durante o Trabalho de Parto

Quando as contrações uterinas se tornam fortes durante o trabalho de parto, sinais de dor originam-se tanto do próprio útero quanto do canal de parto. Esses sinais, além de causarem sofrimento, provocam reflexos neurogênicos na medula espinal para os músculos abdominais, causando contrações intensas desses músculos. As contrações abdominais acrescentam muito à força que causa a expulsão do bebê.

Mecanismos de Parto

As contrações uterinas durante o trabalho de parto começam basicamente no topo do fundo uterino e espalham-se para baixo por todo o corpo uterino. Além disso, a intensidade da contração é grande no topo e no corpo uterino, mas fraca no segmento inferior do útero adjacente ao colo. Portanto, cada contração uterina tende a forçar o bebê para baixo na direção do colo uterino.

No início do trabalho de parto, as contrações ocorrem apenas a cada 30 minutos. À medida que o trabalho de parto progride, as contrações finalmente surgem com tanta frequência quanto uma vez a cada 1 a 3 minutos, e a intensidade delas aumenta bastante, com períodos muito breves de relaxamento entre elas. As contrações da musculatura uterina e abdominal combinadas durante a expulsão do bebê causam uma força descendente do feto equivalente a 12 kg durante cada contração forte.

Felizmente, essas contrações do trabalho de parto ocorrem intermitentemente, pois contrações fortes impedem ou às vezes até mesmo interrompem o fluxo sanguíneo através da placenta e poderiam causar o óbito do feto se fossem contínuas. Na verdade, o uso excessivo de diversos estimulantes uterinos, como a ocitocina, pode causar espasmo uterino em vez de contrações rítmicas e levar o feto ao óbito.

Em cerca de 95% dos nascimentos, a cabeça é a primeira parte do bebê a ser expelida, e, na maioria dos outros casos, as nádegas apresentam-se primeiro. A cabeça age como uma cunha que abre as estruturas do canal de parto enquanto o feto é forçado para baixo.

A primeira grande obstrução à expulsão do feto é o próprio colo uterino. Ao final da gravidez, o colo se torna friável, permitindo que se distenda quando as contrações do trabalho de parto começam no útero. O chamado *primeiro estágio do trabalho de parto* é um período de dilatação cervical progressiva, que vai até a abertura cervical estar tão grande quanto a cabeça do feto. Esse estágio geralmente dura de 8 a 24 horas na primeira gestação, mas muitas vezes apenas alguns minutos depois de várias gestações.

Quando o colo está totalmente dilatado, as membranas fetais geralmente se rompem e o líquido amniótico vaza abruptamente pela vagina. Em seguida, a cabeça do feto move-se rapidamente para o canal de parto, e com a força descendente adicional, ele continua a forçar caminho através do canal até a expulsão final. Trata-se do *segundo estágio do trabalho de parto*, e pode durar tão pouco quanto 1 minuto depois de várias gestações até 30 minutos ou mais na primeira gestação.

Separação e Expulsão da Placenta

Durante 10 a 45 minutos depois do nascimento do bebê, o útero continua a contrair-se, diminuindo cada vez mais de tamanho, causando um efeito de *cisalhamento* entre as paredes uterinas e placentárias, separando assim a placenta do seu local de implantação. A separação da placenta abre os sinusóides placentários e causa sangramento. A quantidade de sangue limita-se, em média, a 350 mililitros pelo seguinte mecanismo: as fibras dos músculos lisos da musculatura uterina estão dispostas em grupos de oito ao redor dos vasos sanguíneos onde estes atravessam a parede uterina. Portanto, a contração do útero depois da expulsão do bebê contrai os vasos que antes proviam sangue à placenta. Além disso, acredita-se que prostaglandinas vasoconstritoras formadas no local de separação placentária causam mais espasmo nos vasos sanguíneos.

Dores do Trabalho de Parto

A cada contração uterina, a mãe sente uma dor considerável. A cólica no início do trabalho de parto provavelmente se deve em grande parte à hipoxia do músculo uterino

decorrente da compressão dos vasos sanguíneos no útero. Essa dor não é sentida quando os *nervos hipogástricos* sensoriais viscerais, que carregam as fibras sensoriais viscerais que saem do útero, tiverem sido seccionados.

Entretanto, durante o segundo estágio do trabalho de parto, quando o feto está sendo expelido através do canal de parto, uma dor muito mais forte é causada pela distensão cervical, distensão perineal e distensão ou ruptura de estruturas no próprio canal vaginal. Esta dor é conduzida à medula espinal e ao cérebro da mãe por nervos somáticos, em vez de por nervos sensoriais viscerais.

Involução do Útero Depois do Parto

Durante as primeiras 4 a 5 semanas depois do parto, o útero involui. Seu peso torna-se menor que a metade do peso imediatamente após o parto dentro de 1 semana, e, em 4 semanas, se a mãe amamentar, o útero torna-se tão pequeno quanto era antes da gravidez. Este efeito da lactação resulta da supressão da secreção de gonadotropina hipofisária e dos hormônios ovarianos durante os primeiros meses de lactação, conforme discutiremos posteriormente. Durante a involução inicial do útero, o local placentário na superfície endometrial sofre autólise, causando uma excreção vaginal conhecida como "lôquia", que primeiramente é de natureza sangüinolenta e depois serosa, mantendo-se por cerca de 10 dias no total. Depois desse tempo, a superfície endometrial torna-se reepitalizada e pronta mais uma vez para a vida sexual normal, não-gravídica.

Lactação

Desenvolvimento das Mamas

As mamas, ilustradas na Figura 82-10, começam a desenvolver-se na puberdade. Esse desenvolvimento é estimulado pelos estrogênios do ciclo sexual feminino mensal; os estrogênios estimulam o crescimento da parte *glandular das mamas* além do depósito de gordura que concederá massa às mamas. Além disso, ocorre um crescimento bem mais intenso durante o estado de altos níveis de estrogênio da gravidez, e só então o tecido glandular torna-se inteiramente desenvolvido para a produção de leite.

Crescimento do Sistema de Ductos – O Papel dos Estrogênios. Durante toda a gravidez, as grandes quantidades de estrogênios secretadas pela placenta fazem com que o sistema de ductos das mamas cresça e ramifique-se. Simultaneamente, o estroma das mamas aumenta em quantidade, e grandes quantidades de gorduras são depositadas no estroma.

Quatro outros hormônios são igualmente importantes para o crescimento do sistema de ductos: *hormônio do crescimento*, *prolactina*, os *glicocorticóides adrenais* e a *insulina*. Sabe-se que cada um deles tem pelo menos algum papel no metabolismo das proteínas, o que presumivelmente explica sua função no desenvolvimento das mamas.

Desenvolvimento do Sistema Lóbulo-Alveolar – O Papel da Progesterona. O desenvolvimento final das mamas em órgãos secretores de leite também requer *progesterona*.

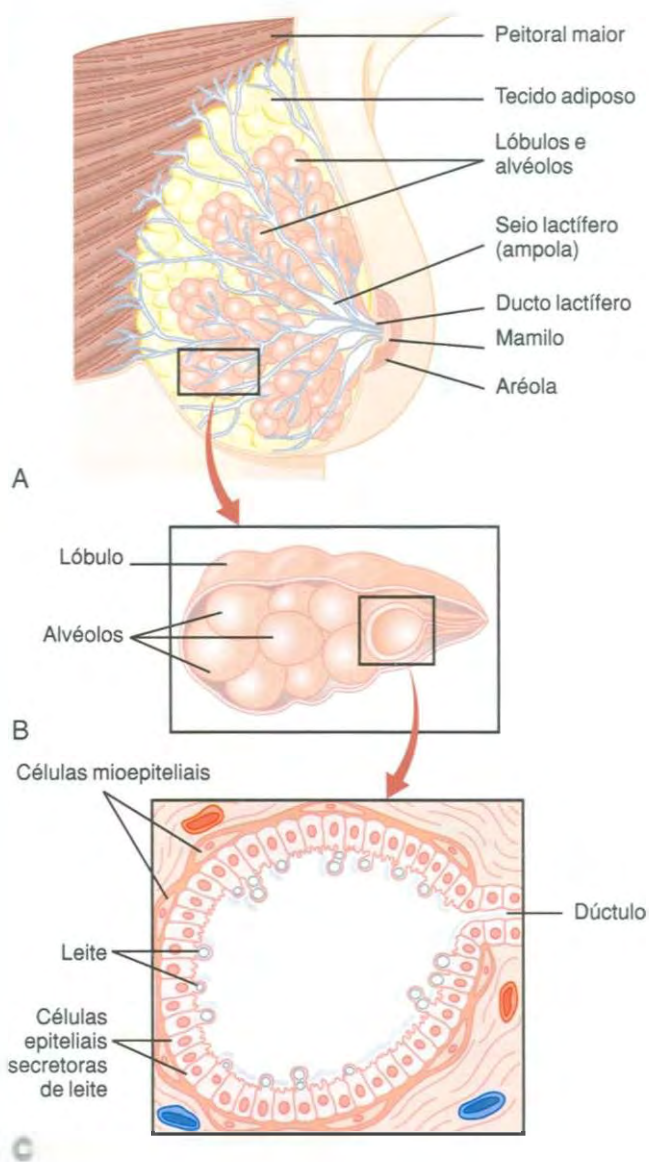


Figura 82-11

A mama e seus lóbulos, alvéolos e ductos lactíferos secretórios (ductos de leite) que constituem sua glândula mamária (A). As ampliações mostram um lóbulo (B) e células secretoras de leite de um alvéolo (C).

Quando o sistema de ductos estiver desenvolvido, a progesterona – agindo sinergicamente com o estrogênio, bem como com os outros hormônios mencionados – causará o crescimento adicional dos lóbulos mamários, com multiplicação dos alvéolos e desenvolvimento de características secretórias nas células dos alvéolos. Essas mudanças são análogas aos efeitos secretórios da progesterona no endométrio uterino durante a última metade do ciclo menstrual feminino.

Início da Lactação – A Função da Prolactina

Embora o estrogênio e a progesterona sejam essenciais ao desenvolvimento físico das mamas durante a gravidez,

um efeito especial de ambos esses hormônios é inibir a *secreção verdadeira de leite*. Por outro lado, o hormônio *prolactina* tem o efeito exatamente oposto sobre a secreção de leite, promovendo-a. Esse hormônio é secretado pela hipófise anterior materna, e sua concentração no sangue da mãe aumenta uniformemente a partir da quinta semana de gravidez até o nascimento do bebê, época em que já aumentou 10 a 20 vezes do nível normal não-grávido. Esse nível elevado de prolactina no final da gravidez é mostrado na Figura 82-11.

Além disso, a placenta secreta grandes quantidades de *somatomamotropina coriônica humana*, que provavelmente tem propriedades lactogênicas, apoiando assim a prolactina da hipófise materna durante a gravidez. Mesmo assim, devido aos efeitos supressivos do estrogênio e da progesterona, não mais do que uns poucos mililitros de líquido são secretados a cada dia até após o nascimento do bebê. O líquido secretado durante os últimos dias antes e nos primeiros dias após o parto é denominado *colostr*, que contém essencialmente as mesmas concentrações de proteínas e lactose do leite, mas quase nenhuma gordura, e sua taxa máxima de produção é cerca de 1/100 da taxa subsequente de produção de leite.

Imediatamente depois que o bebê nasce, a perda súbita tanto da secreção de estrogênio quanto da progesterona da placenta permite que o efeito lactogênico da prolactina da hipófise materna assuma seu papel natural de promotor da lactação, e, durante os próximos 1 a 7 dias, as mamas começam a secretar quantidades copiosas de leite em vez de colostro. Esta secreção de leite requer uma secreção de suporte adequada da maioria dos outros hormônios maternos também, porém os mais importantes são o *hormônio do crescimento*, *cortisol*, *paratormônio* e *insulina*. Esses hormônios são necessários para fornecer aminoácidos, ácidos graxos, glicose e cálcio fundamentais para a formação do leite.

Depois do nascimento do bebê, o *nível basal* da secreção de prolactina retorna aos níveis não-grávidos durante algumas semanas, conforme mostrado na Figura 82-11. Entretanto, cada vez que a mãe amamenta do bebê, sinais neurais dos mamilos para o hipotálamo causam um pico de 10 a 20 vezes na secreção de prolactina que dura aproximadamente 1 hora, o que também é mostrado na Figura 82-11. Esta prolactina age nas mamas maternas mantendo as glândulas mamárias secretando leite nos alvéolos para os períodos de amamentação subsequentes. Se o pico de prolactina estiver ausente ou for bloqueado em decorrência de dano hipotalâmico ou hipofisário, ou se a amamentação não prosseguir, as mamas perdem a capacidade de produzir leite dentro de 1 semana mais ou menos. Entretanto, a produção de leite pode se manter por vários anos se a criança continuar a sugar, embora a taxa de formação de leite normalmente diminua consideravelmente depois de 7 a 9 meses.

Controle Hipotalâmico da Secreção de Prolactina. O hipotálamo tem um papel essencial no controle da secreção de prolactina, como na maioria de todos os outros hormônios hipofisários anteriores. Entretanto, esse controle é diferente em um aspecto: o hipotálamo essencialmente *estimula* a produção de todos os outros hormônios, mas efetivamente *inibe* a produção de prolactina. Consequentemente, o comprometimento do hipotálamo ou o bloqueio

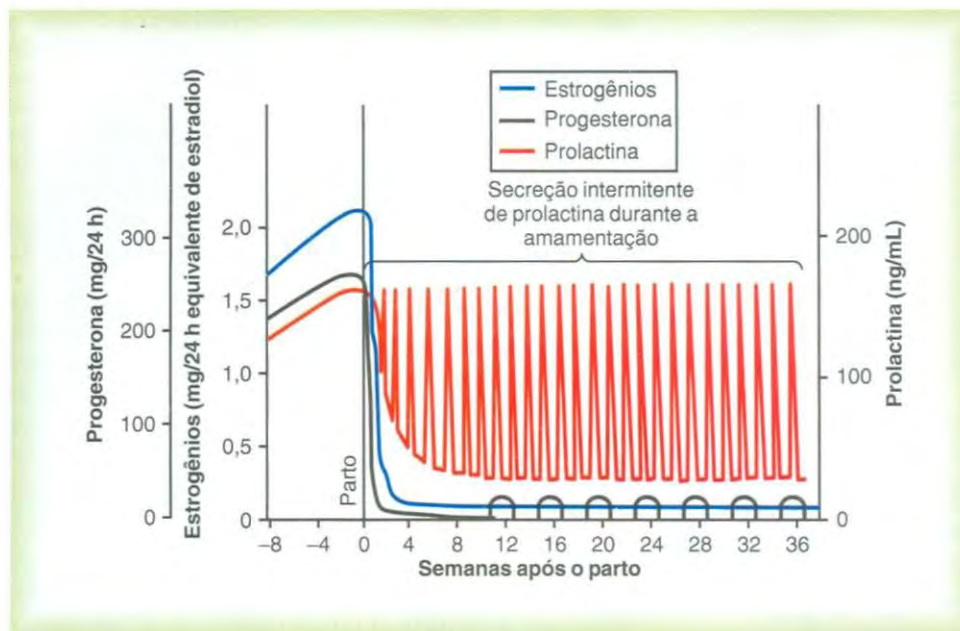


Figura 82-11

Mudanças nas taxas de secreção de estrogênios, progesterona e prolactina durante 8 semanas antes do parto e 36 semanas depois. Observe especialmente a queda na secreção de prolactina aos níveis basais poucas semanas depois do parto, mas também os períodos intermitentes de secreção acentuada de prolactina (cerca de 1 hora por vez) durante e depois dos períodos de amamentação.

do sistema porta hipotalâmico-hipofisário geralmente aumentam a secreção de prolactina enquanto deprimem a secreção dos outros hormônios hipofisários anteriores.

Por isso, acredita-se que a secreção hipofisária anterior de prolactina seja controlada totalmente ou quase totalmente por um fator inibidor formado no hipotálamo e transportado através do sistema porta hipotalâmico-hipofisário à hipófise anterior. Este fator é denominado *hormônio inibidor de prolactina*. Ele é quase certamente o mesmo que a catecolamina *dopamina*, conhecida por ser secretada pelos núcleos arqueados do hipotálamo e que pode diminuir a secreção de prolactina em até 10 vezes.

Supressão dos Ciclos Ovarianos Femininos na Nutriz Por Muitos Meses Após o Parto. Na maioria das nutrizes, o ciclo ovariano (e a ovulação) não retorna até umas poucas semanas depois de ela parar de amamentar. A razão disso parece ser que os mesmos sinais neurais das mamas para o hipotálamo que causam a secreção de prolactina durante o ato de sugar – seja devido aos próprios sinais nervosos ou devido a um efeito subsequente de mais prolactina – inibem a secreção do hormônio liberador da gonadotropina pelo hipotálamo. Isto, por sua vez, suprime a formação dos hormônios gonadotrópicos hipofisários – hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante. Entretanto, após vários meses de lactação, em algumas mulheres, especialmente naquelas que amamentam seus bebês apenas parte do tempo, a hipófise começa a secretar hormônios gonadotrópicos o suficiente para restabelecer o ciclo sexual mensal, muito embora a amamentação continue.

Processo de Ejeção (ou “Descida”) na Secreção de Leite – A Função da Ocitocina

O leite é secretado de maneira contínua nos alvéolos das mamas, mas não flui facilmente dos alvéolos para o sis-

tema de ductos e, portanto, não vaza continuamente dos mamilos. Em vez disso, o leite precisa ser *ejetado* dos alvéolos para os ductos antes de o bebê poder obtê-lo. Isto é causado por um reflexo neurogênico e hormonal combinado que envolve o hormônio hipofisário posterior *ocitocina* da seguinte maneira.

Quando o bebê suga, ele não recebe virtualmente nenhum leite durante 30 segundos mais ou menos. Primeiro é preciso que impulsos sensoriais sejam transmitidos através de nervos somáticos dos mamilos para a medula espinal da mãe e então para o seu hipotálamo, onde desencadeiam sinais neurais que promovem a secreção de *ocitocina* ao mesmo tempo em que causam secreção de prolactina. A ocitocina é transportada no sangue para as mamas, onde faz com que as *células mioepiteliais* (que circundam as paredes externas nos alvéolos) se contraíam, transportando assim o leite dos alvéolos para os ductos a uma pressão de +10 a 20 mmHg. Em seguida, a sucção do bebê torna-se efetiva em remover o leite. Assim, dentro de 30 segundos a 1 minuto depois que o bebê começa a sugar, o leite começa a fluir. Este processo é denominado *ejeção* ou *descida do leite*.

O ato de sugar uma mama faz com que o leite flua não só naquela mama, mas também na oposta. E especialmente interessante que quando a mãe pensa no bebê ou escuta-o chorar, muitas vezes isto proporciona um sinal emocional suficiente para o hipotálamo causar a ejeção de leite.

Inibição da Ejeção de Leite. Um problema particular na amamentação vem do fato de que diversos fatores psicogênicos ou até mesmo a estimulação generalizada do sistema nervoso simpático em todo o corpo materno possam inibir a secreção de ocitocina e, conseqüentemente, deprimir a ejeção de leite. Por esta razão, muitas mães devem ter um puerpério sem transtornos para obter sucesso na amamentação de seus bebês.

Tabela 82-1

Composição do Leite

Componente	Leite Humano (%)	Leite de Vaca (%)
Água	88,5	87,0
Gordura	3,3	3,5
Lactose	6,8	4,8
Caseína	0,9	2,7
Lactalbumina e outras proteínas	0,4	0,7
Cinzas	0,2	0,7

Composição do Leite e a Drenagem Metabólica na Mãe Causada Pela Lactação

A Tabela 82-1 enumera os componentes do leite humano e do leite de vaca. A concentração de lactose no leite humano é cerca de 50% maior que no leite de vaca, mas a concentração de proteína no leite de vaca é em geral duas a três vezes maior que no leite materno. Finalmente, apenas um terço de cinzas, que contêm cálcio e outros minerais, é encontrado no leite materno, em comparação ao leite de vaca.

No auge da lactação em uma mulher, 1,5 litro de leite pode ser formado a cada dia (e até mais se a mulher tiver gêmeos). Com este grau de lactação, grandes quantidades de substratos metabólicos são drenadas da mãe. Por exemplo, cerca de 50 gramas de gordura entram no leite todos os dias, e cerca de 100 gramas de lactose, que precisa ser derivada da conversão da glicose materna. Além disso, dois a três gramas de fosfato de cálcio podem ser perdidos por dia; a menos que a mãe beba grandes quantidades de leite e tenha uma ingestão adequada de vitamina D, o débito de cálcio e fosfato pela nutriz geralmente será bem maior do que a ingestão dessas substâncias. Para suprir as necessidades de cálcio e fosfato, as glândulas paratireóides aumentam bastante, e os ossos tornam-se progressivamente descalcificados. A descalcificação óssea materna geralmente não representa um grande problema durante a gravidez, mas pode tornar-se mais importante durante a lactação.

Anticorpos e Outros Agentes Anti-infecciosos no Leite. Não só o leite fornece ao recém-nascido os nutrientes adequados, como também proporciona uma proteção importante contra infecções. Por exemplo, vários tipos de *anticorpos* e outros agentes anti-infecciosos são secretados no leite em conjunto com outros nutrientes. Além disso, diversos tipos de leucócitos são secretados, incluindo *neutrófilos* e *macrófagos*, alguns dos quais são especialmente letais a bactérias que poderiam causar infecções mortais aos recém-nascidos. Particularmente importantes são anticorpos e macrófagos que destroem a bactéria *Escherichia*

coli, que com frequência causa diarreia letal em recém-nascidos.

Quando o leite de vaca é usado para suprir nutrição ao bebê no lugar do leite materno, os agentes protetores no leite de vaca geralmente são de pouco valor, porque normalmente são destruídos em questão de minutos no ambiente interno do ser humano.

Referências

- Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA, Granger JP: Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction. *News Physiol Sci* 16:282, 2001.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R: Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 22:724, 2001.
- Casey ML, MacDonald PC: The endocrinology of human parturition. *Ann N Y Acad Sci* 828:273, 1997.
- Challis JR, Lye SJ, Gibb W, et al: Understanding preterm labor. *Ann N Y Acad Sci* 943:225, 2001.
- Cross JC, Simmons DG, Watson ED: Chorioallantoic morphogenesis and formation of the placental villous tree. *Ann N Y Acad Sci* 995:84, 2003.
- Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, et al: New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 15:2440, 2004.
- Dekker G, Sibai B: Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 357:209, 2001.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523, 2000.
- Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81:629, 2001.
- Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA: Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 64:47, 2002.
- Hall JG: Twinning. *Lancet* 362:735, 2003.
- Kanaka-Gantenbein C, Mastorakos G, Chrousos GP: Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann N Y Acad Sci* 997:150, 2003.
- Khalaf Y: ABC of subfertility: tubal subfertility. *BMJ* 327:610, 2003.
- Khalil RA, Granger JP: Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R29, 2002.
- Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.
- MacLaughlin DT, Donahoe PK: Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 350:367, 2004.
- Mastorakos G, Ilias I: Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci* 997:136, 2003.
- Moffett-King A: Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2:656, 2002.
- Roberts JM, Cooper DW: Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 357:53, 2001.
- Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M: Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 41:437, 2003.
- Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al: Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 134:2169, 2004.

Fisiologia Fetal e Neonatal



Os cursos formais de obstetrícia e pediatria proporcionam uma discussão completa do desenvolvimento fetal, do funcionamento da criança imediatamente após o parto e do crescimento e desenvolvimento durante os primeiros anos de vida. Entretanto, muitos princípios fisiológicos são peculiares ao próprio lactente. Este capítulo discute os mais importantes deles.

Crescimento e Desenvolvimento Funcional do Feto

O desenvolvimento inicial da placenta e das membranas fetais ocorre bem mais rapidamente do que o desenvolvimento do próprio feto. Na verdade, nas primeiras 2 a 3 semanas após a implantação do blastocisto, o feto permanece quase microscópico, mas, a partir daí, conforme demonstrado na Figura 83-1, o comprimento do feto aumenta proporcionalmente à idade. Em 12 semanas, o comprimento é cerca de 10 centímetros; em 20 semanas, 25 centímetros; e ao termo (40 semanas), 53 centímetros. Na medida em que o peso do feto é quase proporcional ao cubo do comprimento, o peso aumenta quase na proporção do cubo da idade do feto.

Observe na Figura 83-1 que o peso permanece diminuto durante as primeiras 12 semanas e atinge 0,5 kg somente em 23 semanas (5 meses e ½) de gestação. Em seguida, durante o último trimestre da gravidez, o feto ganha muito peso, de maneira que 2 meses antes de nascer, o peso é em média 1,3 kg, 1 mês antes de nascer 2,0 kg, e ao nascer 3 kg – o peso final pode variar entre 2,0 kg e 5 kg em bebês normais com períodos gestacionais normais.

Desenvolvimento dos Sistemas de Órgãos

Um mês depois da fertilização do óvulo, os diferentes órgãos do feto já começaram a desenvolver suas características mais gerais, e durante os 2 a 3 meses seguintes, os órgãos do feto são em geral iguais aos do recém-nascido. Entretanto, o desenvolvimento celular em cada órgão está longe de estar concluído e requer outros 5 meses de gravidez para que se desenvolvam completamente. Mesmo ao nascer, determinadas estruturas, particularmente o sistema nervoso, os rins e o fígado, ainda carecem de desenvolvimento completo, conforme discutiremos em mais detalhes posteriormente neste capítulo.

Sistema Circulatório. O coração humano começa a bater durante a quarta semana após a fertilização, contraindo-se a uma frequência de 65 batimentos/min, que vai aumentando gradativamente até cerca de 140 batimentos/min imediatamente antes de nascer.

Formação das Células Sangüíneas. As hemácias nucleadas começam a ser formadas no saco vitelino e nas camadas mesoteliais da placenta em torno da terceira semana do desenvolvimento fetal, seguida, 1 semana depois (em 4 a 5 semanas), pela formação de hemácias não-nucleadas pelo mesênquima fetal e também pelo endotélio dos vasos sangüíneos fetais. Então, em 6 semanas, o fígado começa a formar células sangüíneas e, no terceiro mês, o baço e outros tecidos linfóides do corpo também começam a formar células sangüíneas. Finalmente, a partir do terceiro mês, a medula óssea gradativamente torna-se a principal fonte de hemácias, bem como da maioria dos leucócitos, exceto pela produção contínua de linfócitos e plasmócitos no tecido linfóide.

Sistema Respiratório. A respiração não pode ocorrer durante a vida fetal, pois não há ar para respirar na cavidade amniótica. Entretanto, tentativas de movimentos respiratórios começam a ocorrer no final do primeiro trimestre de gravidez. Estímulos táteis e asfixia fetal causam particularmente essas tentativas de movimentos respiratórios.

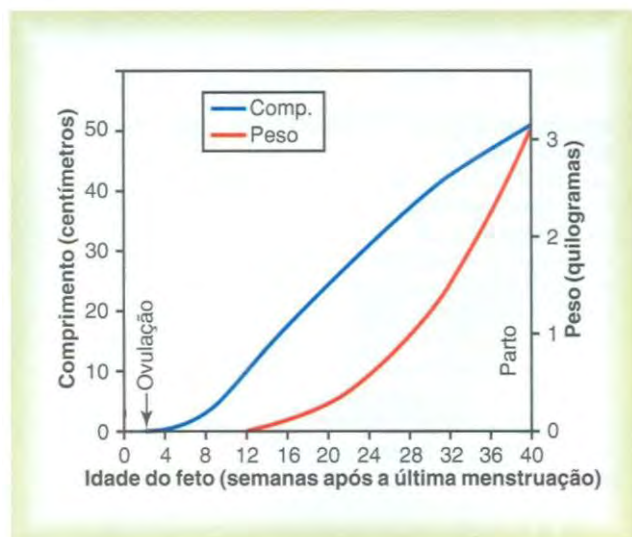


Figura 83-1

Crescimento do feto.

Durante os últimos 3 a 4 meses de gravidez, os movimentos respiratórios do feto estão basicamente inibidos, por razões desconhecidas, e os pulmões permanecem quase inteiramente vazios. A inibição da respiração durante os meses seguintes de vida fetal evita que os pulmões se encham de líquido e resíduos do mecônio excretado pelo trato gastrointestinal do feto no líquido amniótico. Além disso, pequenas quantidades de líquido são secretadas nos pulmões pelo epitélio alveolar até o momento do nascimento, mantendo, assim, apenas líquido limpo nos pulmões.

Sistema Nervoso. A maioria dos reflexos do feto que envolvem a medula espinal e mesmo o tronco cerebral está presente entre o terceiro e o quarto mês de gestação. Entretanto, aquelas funções do sistema nervoso que envolvem o córtex cerebral ainda estão nas fases iniciais de desenvolvimento até mesmo à época do nascimento. Na verdade, a mielinização de alguns dos principais tratos do próprio cérebro só se torna completa depois de cerca de 1 ano de vida pós-natal.

Trato Gastrointestinal. Na metade da gravidez, o feto começa a ingerir e absorver grandes quantidades de líquido amniótico, e durante os últimos 2 a 3 meses, a função gastrointestinal aproxima-se à de um recém-nascido normal. Nessa época, pequenas quantidades de *meconio* são formadas continuamente no trato gastrointestinal e excretadas pelo ânus no líquido amniótico. O *meconio* é composto em parte por resíduos de líquido amniótico deglutido e em parte por *muco* e outros resíduos de produtos excretórios da mucosa e das glândulas gastrointestinais.

Rins. Os rins fetais começam a excretar urina durante o segundo trimestre da gravidez, e a urina fetal representa cerca de 70% a 80% do líquido amniótico. O desenvolvimento anormal dos rins ou o comprometimento grave da função renal no feto reduzem muito a formação de líquido amniótico (*oligoidrânio*) e pode levar ao óbito fetal.

Embora os rins fetais formem urina, os sistemas de controle renal que regulam o volume de líquido extracelular e os balanços de eletrólitos, especialmente o balanço ácido-base, são quase inexistentes no feto até o final da gravidez



Figura 83-2

Reservas de ferro, cálcio e fósforo no feto em diferentes estágios da gestação.

e só se desenvolvem inteiramente alguns meses após o nascimento.

Metabolismo Fetal. O feto usa principalmente glicose para obter energia, e tem uma grande capacidade de armazenar gordura e proteínas, sendo que grande parte da gordura é sintetizada a partir da glicose em vez de ser absorvida diretamente do sangue materno. Além desses aspectos gerais, há problemas especiais do metabolismo fetal em relação ao cálcio, fosfato, ferro e a algumas vitaminas.

Metabolismo de Cálcio e Fosfato. A Figura 83-2 mostra as taxas de acúmulo de cálcio e fosfato no feto, demonstrando que cerca de 22,5 gramas de cálcio e 13,5 gramas de fósforo acumulam-se em média no feto durante a gestação. Cerca de metade deste montante acumula-se durante as últimas 4 semanas de gestação, coincidindo com o período de rápida ossificação dos ossos fetais e com o período de rápido ganho de peso do feto.

Durante a fase inicial da vida fetal, os ossos apresentam-se relativamente descalcificados, consistindo basicamente em matriz cartilaginosa. Na verdade, imagens de raio X não mostram comumente nenhuma ossificação até depois do quarto mês de gravidez.

Observe especialmente que as quantidades totais de cálcio e fosfato necessárias pelo feto durante a gestação representam apenas cerca de 2% das quantidades destas substâncias nos ossos maternos. Portanto, trata-se de uma drenagem mínima da mãe, que aumenta consideravelmente depois do nascimento, durante a lactação.

Acúmulo de Ferro. A Figura 83-2 mostra ainda que o ferro acumula-se no feto ainda mais rapidamente que o cálcio e o fosfato. Grande parte do ferro encontra-se sob a forma de hemoglobina, que começa a ser formada tão cedo quanto na terceira semana depois da fertilização do óvulo.

Pequenas quantidades de ferro concentram-se no endométrio progestacional uterino materno mesmo antes da implantação do óvulo; este ferro é transferido ao embrião pelas células trofoblásticas e usado para formar as

primeiras hemácias. Cerca de um terço do ferro em um feto totalmente desenvolvido fica armazenado normalmente no fígado. Esse ferro poderá então ser usado pelo recém-nascido durante muitos meses depois do nascimento para formar mais hemoglobina.

Utilização e Armazenagem de Vitaminas. O feto precisa de vitaminas tanto quanto o adulto, e, em alguns casos, precisa mais. Em geral, as vitaminas funcionam da mesma maneira no feto que nos adultos, conforme discutido no Capítulo 71. Entretanto, as funções especiais de diversas vitaminas merecem comentários.

As vitaminas B, especialmente a vitamina B₁₂ e o ácido fólico, são necessárias à formação de hemácias e tecidos nervosos, bem como para o crescimento global do feto.

A vitamina C é necessária à formação adequada de substâncias intercelulares, especialmente a matriz óssea e as fibras dos tecidos conjuntivos.

A vitamina D é necessária ao desenvolvimento ósseo normal, porém ainda mais importante, a mãe precisa de vitamina D para absorver adequadamente cálcio de seu trato gastrointestinal. Se a mãe tiver o suficiente dessa vitamina em seus líquidos corporais, grandes quantidades da vitamina também serão armazenadas pelo fígado do feto para serem usadas pelo recém-nascido durante muitos meses depois do nascimento.

Embora os mecanismos de suas funções ainda não sejam claros, a vitamina E é necessária ao desenvolvimento normal do embrião inicial. Na ausência dessa vitamina em animais de laboratório, o aborto espontâneo geralmente ocorre em um estágio inicial da gravidez.

A vitamina K é usada pelo fígado fetal na formação de Fator VII, protrombina e vários outros fatores de coagulação. Quando a vitamina K é insuficiente na mãe, o Fator VII e a protrombina tornam-se deficientes no feto e também na mãe. Na medida em que grande parte da vitamina K é formada pela ação bacteriana no cólon materno, o recém-nascido não dispõe de fontes adequadas de vitamina K na primeira semana de vida até que uma flora bacteriana colônica se estabeleça nele. Portanto, a reserva pré-natal no fígado fetal de pelo menos pequenas quantidades de vitamina K derivada da mãe é útil para evitar hemorragia fetal, particularmente hemorragia cerebral quando a cabeça é traumatizada pelo esforço mecânico através do canal do parto.

Ajustes do Bebê à Vida Extra-uterina

O Início da Respiração

O efeito mais óbvio do nascimento no bebê é a perda de conexão placentária com a mãe e, portanto, a perda de seu meio de suporte metabólico. Um dos ajustes imediatos mais importantes necessários ao bebê é começar a respirar.

A Causa da Respiração ao Nascimento. Depois do parto normal de uma mãe que não foi deprimida com anestésicos, a criança começa a respirar dentro de segundos e atinge um ritmo respiratório normal em menos de 1 minuto após o nascimento. A prontidão com que o feto começa a respirar indica que a respiração é iniciada pela súbita exposição ao mundo exterior, provavelmente resultante de (1) um estado levemente asfíxiado incidente ao processo do nascimento, mas também de (2) impulsos sensoriais que se originam na pele subitamente resfriada. Em um bebê que não respira imediatamente, o corpo torna-se progressivamente

mais hipóxico e hipercápnico, o que proporciona um estímulo adicional ao centro respiratório e geralmente causa a respiração dentro de mais 1 minuto depois do nascimento.

Demora em Respirar ou Respiração Anormal ao Nascer – Risco de Hipoxia. Se a mãe tiver sido deprimida por um anestésico geral durante a expulsão no trabalho de parto, o que parcialmente anestesia também o feto, o surgimento da respiração pode demorar alguns minutos, demonstrando assim a importância de usar o mínimo de anestesia possível. Além disso, muitos bebês que sofreram trauma cefálico durante a expulsão ou que foram submetidos a um trabalho de parto muito prolongado custam a respirar e às vezes até não respiram. Tal fato pode resultar de dois possíveis efeitos: primeiro, em alguns bebês, uma hemorragia intracraniana ou uma contusão cerebral causam uma síndrome de concussão com grande depressão do centro respiratório. Em segundo lugar, e provavelmente muito mais importante, a hipoxia fetal prolongada durante a expulsão pode causar séria depressão do centro respiratório.

A hipoxia com frequência ocorre durante o parto devido a (1) compressão do cordão umbilical; (2) separação prematura da placenta; (3) contração excessiva do útero, que pode cortar o fluxo de sangue da mãe para a placenta; ou (4) anestesia excessiva da mãe, o que deprime a oxigenação de seu próprio sangue.

Grau de Hipoxia que o Bebê Pode Tolerar. O adulto que não consegue respirar por apenas 4 minutos geralmente falece, mas um recém-nascido muitas vezes sobrevive até 10 minutos sem respirar depois de nascer. Um comprometimento cerebral permanente e muito grave geralmente ocorre se a respiração demorar mais de 8 a 10 minutos. Na verdade, lesões efetivas desenvolvem-se principalmente no tálamo, nos colículos inferiores e em outras áreas do tronco encefálico, afetando permanentemente muitas das funções motoras corporais.

Expansão dos Pulmões ao Nascimento. Quando o bebê nasce, as paredes dos alvéolos primeiramente estão colapsadas devido à tensão superficial do líquido viscoso dentro deles. Normalmente, é preciso mais de 25 mmHg de pressão inspiratória negativa nos pulmões para opor-se aos efeitos dessa tensão superficial e abrir os alvéolos pela primeira vez. Mas quando os alvéolos se abrem, a respiração pode ser efetuada com movimentos respiratórios relativamente fracos. Felizmente, as primeiras inspirações do recém-nascido normal são extremamente poderosas, geralmente capazes de criar até 60 mmHg de pressão negativa no espaço intrapleural.

A Figura 83-3 mostra as pressões intrapleurais tremendamente negativas necessárias para abrir os pulmões no início da respiração. A parte superior da figura mostra a curva de pressão-volume (curva de “complacência”) da primeira respiração após o nascimento. Observe primeiro a parte inferior da curva *começando no ponto de pressão zero* e movendo-se para a direita. A curva mostra que o volume de ar nos pulmões permanece quase exatamente zero até se atingir a pressão negativa de -40 centímetros de água (-30 mmHg). Em seguida, à medida que a pressão negativa aumenta para -60 centímetros de água, cerca de 40 mililitros de ar entram nos pulmões. Para desinflar os pulmões, é preciso que haja uma pressão positiva considerável, cerca de +40 centímetros de água, por causa da resistência viscosa oferecida pelo líquido nos bronquíolos.

Observe que a segunda respiração é bem mais fácil, com uma demanda bem menor de pressões negativas e

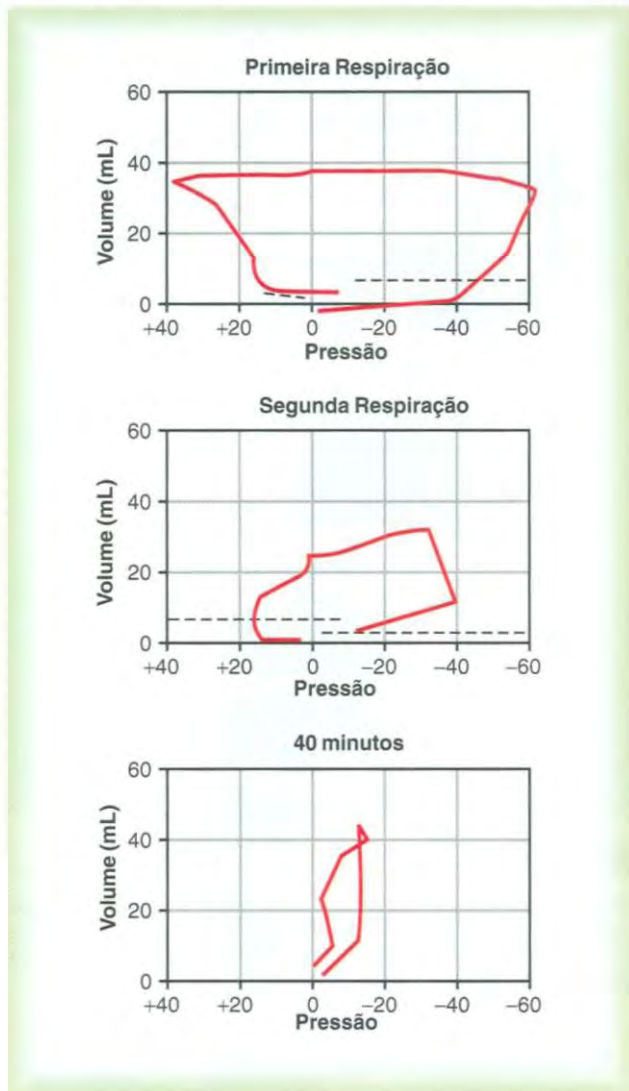


Figura 83-3

Curvas de pressão-volume dos pulmões (curvas de “complacência”) de um recém-nascido imediatamente após o nascimento, mostrando as forças extremas necessárias para respirar durante as duas primeiras respirações da vida, e desenvolvimento de uma curva de complacência quase normal 40 minutos depois do nascimento. (Redesenhada de Smith CA: The first breath. Sci Am 209:32, © 1963 by Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados.)

positivas. A respiração não se normaliza totalmente até cerca de 40 minutos após o nascimento, como mostrado pela terceira curva de complacência, cujo formato é comparável com a curva de um adulto normal, conforme demonstrado no Capítulo 38.

Síndrome de Angústia Respiratória Causada pela Deficiência de Secreção de Surfactantes. Um pequeno número de bebês, especialmente os prematuros e os nascidos de mães diabéticas, desenvolvem a síndrome da angústia respiratória grave nas primeiras horas até os primeiros dias após o nascimento, e alguns falecem no primeiro dia ou logo depois. Os alvéolos desses bebês no óbito contêm grandes quantidades de líquido proteináceo, quase como se plasma líquido tivesse vazado dos capilares para os alvéolos. O líquido contém ainda células epiteliais alveolares desca-

madadas. Esta condição é denominada *doença da membrana hialina* porque o exame histológico pulmonar mostra que o material que preenche os alvéolos se assemelha a uma membrana hialina.

Um dos achados mais característicos na síndrome da angústia respiratória é a falha do epitélio respiratório em secretar quantidades adequadas de *surfactante*, uma substância normalmente secretada nos alvéolos que diminui a tensão superficial do líquido alveolar, permitindo, assim, que os alvéolos se abram facilmente durante a inspiração. As células secretoras de surfactante (células epiteliais alveolares tipo II) não começam a secretar surfactante até os últimos 1 a 3 meses de gestação. Portanto, muitos bebês prematuros e alguns bebês nascidos a termo nascem sem a capacidade de secretar surfactante suficiente, o que causa tanto uma tendência ao colapso dos alvéolos quanto o desenvolvimento de edema pulmonar. O papel do surfactante em evitar esses efeitos é discutido no Capítulo 37.

Reajustes Circulatorios ao Nascimento

Igualmente tão essencial quanto o início da respiração ao nascer são os ajustes circulatorios imediatos que permitem um fluxo sanguíneo adequado aos pulmões. Além disso, ajustes circulatorios durante as primeiras horas de vida fazem com que cada vez mais sangue flua através do fígado do bebê, o qual, até este ponto, tinha muito pouco fluxo sanguíneo. Para descrever esses ajustes, devemos primeiro considerar a estrutura anatômica da circulação fetal.

Estrutura Anatômica Específica da Circulação Fetal. Na medida em que os pulmões são basicamente não-funcionantes durante a vida fetal e o fígado é apenas parcialmente funcional, não é preciso que o coração do feto bombeie muito sangue através dos pulmões ou do fígado. Entretanto, o coração do feto precisa bombear grandes quantidades de sangue através da placenta. Portanto, arranjos anatômicos especiais fazem com que o sistema circulatório fetal opere de maneira bem diferente daquele de um recém-nascido.

Primeiro, conforme ilustrado na Figura 83-4, o sangue que retorna da placenta através da veia umbilical atravessa o *ducto venoso*, basicamente deixando o fígado fora do circuito. Em seguida, grande parte do sangue que entra no átrio direito proveniente da veia cava inferior é direcionada diretamente para a parte posterior do átrio direito e através do *forame oval* diretamente para o átrio esquerdo. Assim, o sangue bem oxigenado da placenta entra basicamente no lado esquerdo do coração, em vez de no lado direito, e é bombeado pelo ventrículo esquerdo principalmente para as artérias da cabeça e membros anteriores.

O sangue que entra no átrio direito proveniente da veia cava superior é direcionado para baixo através da valva tricúspide para o ventrículo direito. Esse sangue é basicamente sangue desoxigenado da região da cabeça do feto, e é bombeado pelo ventrículo direito para a artéria pulmonar, e então, principalmente através do *ducto arterioso*, para a aorta descendente, e, em seguida, através das duas artérias umbilicais, para a placenta, onde o sangue desoxigenado torna-se oxigenado.

A Figura 83-5 ilustra as porcentagens relativas do sangue total bombeado pelo coração que atravessa os diferentes circuitos vasculares do feto. A figura mostra que 55% de todo o sangue passa pela placenta, deixando apenas 45% para atravessar todos os tecidos do feto. Ademais, durante a vida fetal, apenas 12% do sangue flui através dos pulmões; imediatamente após o nascimento, virtualmente todo o sangue passa pelos pulmões.

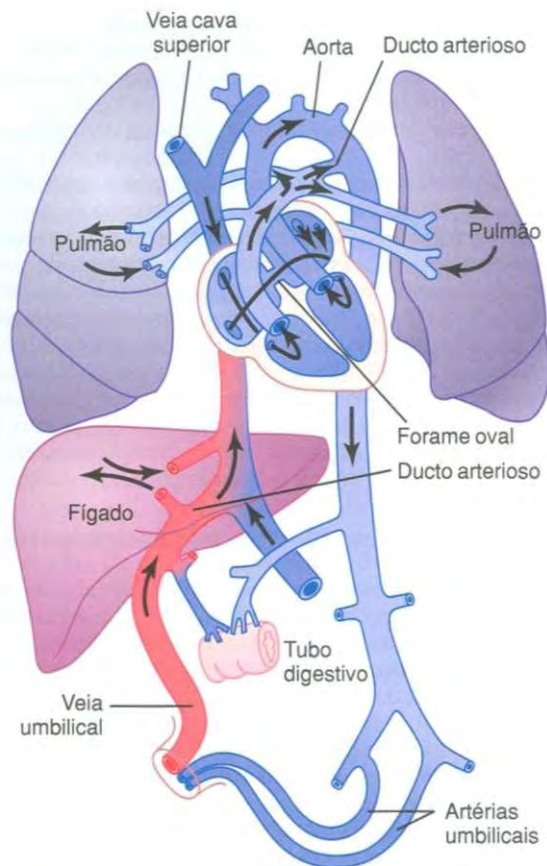


Figura 83-4

Organização da circulação fetal. (Modificada de Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974.)

Mudanças na Circulação Fetal ao Nascimento. As mudanças básicas na circulação fetal ao nascimento são discutidas no Capítulo 23 em relação a anomalias congênitas do ducto arterioso e do forame oval que persistem durante toda a vida em algumas pessoas. Resumidamente, essas mudanças são as seguintes.

Mudanças Primárias nas Resistências Vascular Sistêmica e Pulmonar ao Nascimento

As mudanças primárias na circulação ao nascimento são, primeiramente, uma perda do enorme fluxo sanguíneo através da placenta, que aproximadamente duplica a resistência vascular sistêmica ao nascimento, aumentando a pressão aórtica bem como as pressões no ventrículo esquerdo e no átrio esquerdo.

Em segundo lugar, a *resistência vascular pulmonar diminui muito* em decorrência da expansão dos pulmões. Nos pulmões fetais não expandidos, os vasos sanguíneos apresentam-se colabados devido ao pequeno volume dos pulmões. Imediatamente à expansão, esses vasos não estão mais comprimidos e a resistência ao fluxo sanguíneo diminui bastante. Além disso, na vida fetal, a hipoxia dos pulmões causa uma vasoconstrição tônica considerável dos vasos sanguíneos pulmonares, mas haverá vasodilatação quando a aeração dos pulmões eliminar a hipoxia. Todas essas mudanças em conjunto reduzem a resistência ao fluxo sanguíneo através dos pulmões em até cinco vezes, o que *diminui a pressão arterial pulmonar, a pressão ventricular direita e a pressão atrial direita.*

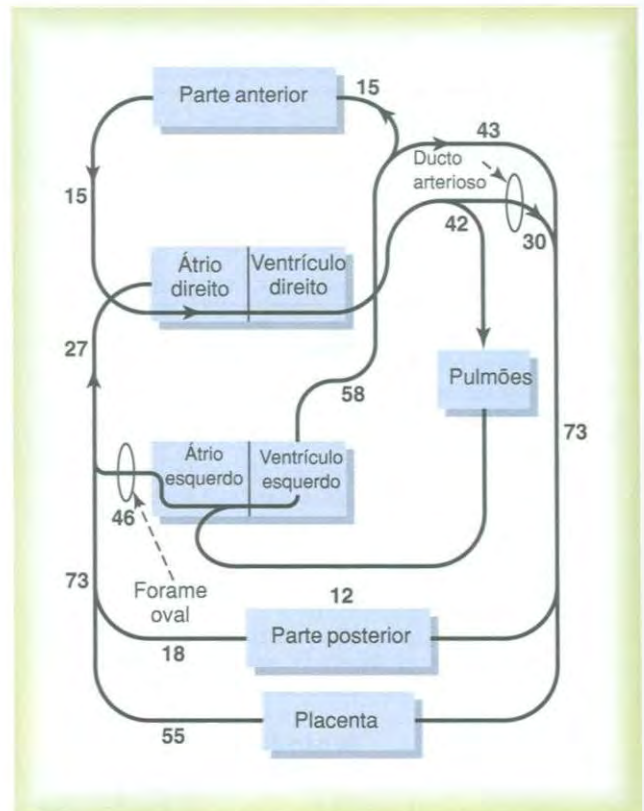


Figura 83-5

Diagrama do sistema circulatório fetal, mostrando a distribuição relativa do fluxo sanguíneo às diferentes áreas vasculares. Os números representam a porcentagem do débito total de ambos os lados do coração fluindo através de cada área em particular.

Fechamento do Forame Oval

A *baixa pressão atrial direita* e a *alta pressão atrial esquerda* que ocorrem secundariamente às mudanças nas resistências pulmonar e sistêmica ao nascimento fazem com que o sangue tente fluir de volta através do forame oval; ou seja, do átrio esquerdo para o átrio direito, em vez de na direção contrária, como ocorria durante a vida fetal. Consequentemente, a pequena válvula que repousa sobre o forame oval no lado esquerdo do septo atrial fecha-se sobre esta abertura, evitando assim o fluxo de sangue através do forame oval.

Em dois terços de todas as pessoas, a válvula adere-se ao forame oval dentro de alguns meses a anos, formando um fechamento permanente. Mas mesmo se não ocorrer o fechamento permanente, a pressão atrial esquerda durante toda a vida normalmente permanecerá entre 2 e 4 mmHg maior que a pressão atrial direita, e a pressão retrógrada manterá a válvula fechada.

Fechamento do Ducto Arterioso

O ducto arterioso também se fecha, mas por razões diferentes. Primeiro, a resistência sistêmica elevada *aumenta a pressão aórtica* enquanto a menor resistência pulmonar *diminui a pressão arterial pulmonar*. Consequentemente, depois do nascimento, o sangue começa a fluir de volta da aorta para a artéria pulmonar através do ducto arterioso, em vez de na outra direção, como era na vida fetal. Entretanto, depois de algumas horas, a parede muscular do ducto arterioso contrai-se de maneira acentuada, e em 1 a 8 dias

a constrição normalmente é suficiente para interromper o fluxo sanguíneo. Trata-se do *fechamento funcional* do ducto arterioso. Então, durante os próximos 1 a 4 meses, o ducto arterioso em geral torna-se anatomicamente *ocluído* pelo crescimento de tecido fibroso em seu lúmen.

A causa do fechamento do ducto arterioso está relacionada à maior oxigenação do sangue que flui através do ducto. Na vida fetal, a PO_2 do sangue no ducto é de apenas 15 a 20 mmHg, mas aumenta para cerca de 100 mmHg poucas horas após o nascimento. Ademais, muitos experimentos mostraram que o grau de contração do músculo liso na parede do ducto está altamente relacionado à sua disponibilidade de oxigênio.

Em um entre milhares de bebês, o ducto não se fecha, resultando em um *ducto arterioso patente*, cujas consequências são discutidas no Capítulo 23. Já se postulou que o não-fechamento se deve à dilatação excessiva do ducto causada por prostaglandinas vasodilatadoras na parede do ducto. Na verdade, a administração do fármaco *indometacina*, que bloqueia a síntese de prostaglandinas, muitas vezes leva ao fechamento.

Fechamento do Ducto Venoso. Na vida fetal, o sangue portal do abdome do feto junta-se ao sangue da veia umbilical, e estes passam através do *ducto venoso* diretamente para a veia cava imediatamente acima do coração mas abaixo do fígado, desviando assim do fígado.

Imediatamente após o nascimento, o fluxo de sangue através da veia umbilical cessa, mas grande parte do sangue portal continua a fluir através do ducto venoso, com uma pequena quantidade atravessando os canais do fígado. Entretanto, em 1 a 3 horas a parede muscular do ducto venoso contrai-se fortemente e fecha esta via de fluxo. Conseqüentemente, a pressão venosa portal aumenta de quase 0 a 6 para 10 mmHg, o que é suficiente para forçar o fluxo sanguíneo da veia porta através dos sinusóides hepáticos. Embora o ducto venoso raramente não se feche, não sabemos quase nada a respeito do que causa o seu fechamento.

Nutrição do Recém-nascido

Antes de nascer, o feto obtém toda a sua energia da glicose do sangue materno. Depois do nascimento, a quantidade de glicose armazenada no corpo do bebê sob a forma de glicogênio no fígado e nos músculos é suficiente para suprir as necessidades do bebê por apenas algumas horas. O fígado do recém-nascido ainda está longe de funcionar adequadamente, o que impede a gliconeogênese em magnitude significativa. Portanto, a concentração de glicose no sangue do bebê com frequência cai no primeiro dia para até 30 a 40 mg/dL no plasma, menos da metade do valor normal. Felizmente, no entanto, há mecanismos apropriados disponíveis que permitem ao bebê usar suas reservas de gorduras e proteínas para o metabolismo até receber o leite materno 2 a 3 dias depois.

Problemas especiais também estão muitas vezes associados ao estabelecimento de um aporte adequado de líquido ao recém-nascido porque a taxa de renovação do líquido corporal do bebê é em média sete vezes a do adulto, e o suprimento de leite materno leva vários dias para se desenvolver. Em geral, o peso do bebê tem redução de 5% a 10% e, algumas vezes, de até 20% nos primeiros 2 a 3 dias de vida. Grande parte dessa perda de peso representa perda de líquido em vez de sólidos corporais.

Problemas Funcionais Especiais do Recém-nascido

Uma característica importante do recém-nascido é a instabilidade de seus diversos sistemas de controle hormonais e

neurogênicos. Tal instabilidade é decorrente em parte do desenvolvimento imaturo dos diferentes órgãos do corpo e em parte do fato de que os sistemas de controle simplesmente ainda não se ajustaram à nova forma de vida.

Sistema Respiratório

A frequência respiratória normal do recém-nascido fica em torno de 40 respirações por minuto, e o volume de ar corrente em cada respiração é, em média, de 16 mililitros. Isto dá um volume respiratório minuto de 640 mL/min, que é cerca de duas vezes maior em relação ao peso corporal de um adulto. *A capacidade funcional residual dos pulmões do bebê é apenas a metade da de um adulto em relação ao peso corporal.* Essa diferença causa aumentos e reduções cíclicos excessivos na concentração de gases sanguíneos do recém-nascido se a frequência respiratória tornar-se lenta, já que é o ar residual nos pulmões que atenua essas variações dos gases sanguíneos.

Circulação

Volume Sanguíneo. O volume sanguíneo de um recém-nascido imediatamente após o nascimento é de aproximadamente 300 mililitros em média, mas se o bebê ficar preso à placenta por alguns minutos depois de nascer ou se o cordão umbilical for pressionado forçando o sangue para fora de seus vasos para o bebê, mais 75 mililitros de sangue entram no neonato, perfazendo um total de 375 mililitros. Então, durante algumas horas depois, o líquido penetra nos espaços teciduais do recém-nascido proveniente deste sangue, aumentando o hematócrito mas retornando o volume de sangue novamente ao valor normal em torno de 300 mililitros. Alguns pediatras acreditam que esse volume extra de sangue causado pela ordenha do cordão umbilical possa levar a edema pulmonar brando com um certo grau de angústia respiratória, mas as hemácias extras muitas vezes são valiosas para o bebê.

Débito Cardíaco. O débito cardíaco do recém-nascido é de, em média, 500 mL/min, o que, assim como a respiração e o metabolismo corporal, é cerca de duas vezes maior em relação ao peso corporal do que no adulto. Ocasionalmente, uma criança nasce com um débito cardíaco particularmente baixo causado por hemorragia de grande parte de seu volume sanguíneo na placenta ao nascer.

Pressão Arterial. A pressão arterial durante o primeiro dia de vida é de 70 mmHg em média (sistólica) e 50 mmHg (diastólica), aumentando lentamente durante os meses subsequentes para cerca de 90/60. Então, há um aumento ainda mais estável nos anos subsequentes até chegar à pressão adulta de 115/70 na adolescência.

Características do Sangue. A contagem de hemácias no recém-nascido fica em torno de 4 milhões por milímetro cúbico em média. Se o sangue for ordenhado do cordão umbilical, a contagem de hemácias sobe mais 0,5 a 0,75 milhão durante as primeiras horas de vida, perfazendo uma contagem total de hemácias em torno de 4,75 milhões por milímetro cúbico, conforme demonstrado na Figura 83-6. Subseqüentemente, no entanto, poucas novas hemácias são formadas no bebê durante as primeiras semanas de vida, talvez porque o estímulo hipóxico da vida fetal não esteja mais presente para estimular a produção de hemácias. Assim, conforme mostrado na Figura 83-6, a contagem média de hemácias cai para menos de 4 milhões por milímetro cúbico em torno de 6 a 8 semanas de vida. A

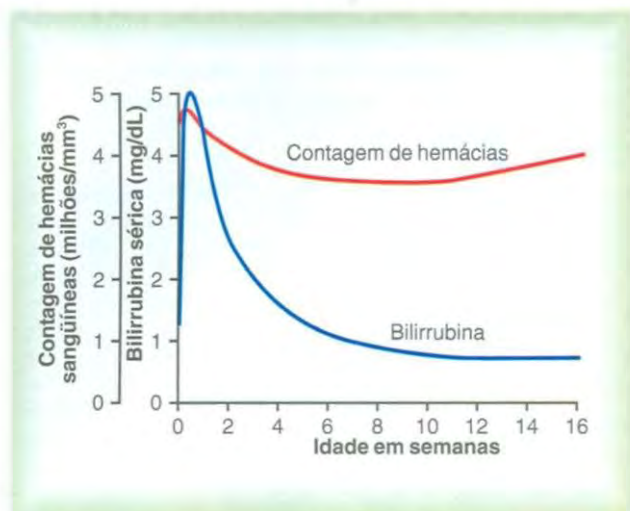


Figura 83-6

Mudanças na contagem de hemácias sangüíneas e concentração sérica de bilirrubina durante as primeiras 16 semanas de vida, mostrando anemia fisiológica em 6 a 12 semanas de vida e hiperbilirrubinemia fisiológica durante as primeiras 2 semanas de vida.

partir daí, a maior atividade do bebê proporciona um estímulo apropriado para retornar a contagem de hemácias ao normal dentro de mais 2 a 3 meses. Imediatamente após o nascimento, a contagem de leucócitos do recém-nascido fica em torno de 45.000 por milímetro cúbico, cerca de cinco vezes maior que a de um adulto normal.

Icterícia Neonatal e Eritroblastose Fetal. A bilirrubina formada no feto pode atravessar a placenta para a mãe e ser excretada através do fígado materno, mas, imediatamente após o nascimento, o único meio de livrar o recém-nascido da bilirrubina é através do seu próprio fígado, que, na primeira semana de vida, ainda funciona mal e é incapaz de conjugar quantidades significativas de bilirrubina com ácido glicurônico para excreção na bile. Consequentemente, a concentração plasmática de bilirrubina aumenta de um valor normal de menos de 1 mg/dL para uma média de 5 mg/dL durante os primeiros 3 dias de vida e então volta gradativamente ao normal à medida que o fígado se torna funcional. Este efeito, denominado *hiperbilirrubinemia fisiológica*, é mostrado na Figura 83-6 e está associado a *icterícia* branda (amarelidão) da pele do bebê e especialmente das escleróticas dos olhos durante 1 semana ou 2.

Entretanto, sem dúvida a causa anormal mais importante de icterícia grave é a *eritroblastose fetal*, discutida em detalhes no Capítulo 32 em relação à incompatibilidade do fator Rh entre o feto e a mãe. Resumidamente, o *bebê eritroblastótico* herda hemácias Rh-positivas do pai, enquanto a mãe é Rh-negativa. A mãe torna-se então imunizada contra o fator Rh-positivo (uma proteína) nas células sangüíneas fetais, e seus anticorpos destroem as hemácias fetais, liberando quantidades extremas de bilirrubina no plasma fetal e geralmente causando o óbito do feto ou a falta de hemácias adequadas. Antes do advento de terapias obstétricas modernas, esta condição ocorria, seja de forma branda ou grave, em um a cada 50 a 100 recém-nascidos.

Balanço Hídrico, Balanço Ácido-Base e Função Renal

A taxa de ingestão e excreção de líquido no recém-nascido é sete vezes maior em relação ao peso que no adulto, o que significa que mesmo um ligeiro aumento percentual na ingestão ou no débito de líquidos pode causar anormalidades que se desenvolvem rapidamente.

A taxa metabólica do bebê é também duas vezes maior em relação à massa corporal que no adulto, o que significa que duas vezes mais ácido é formado normalmente, o que representa uma tendência de acidose no bebê. O desenvolvimento funcional dos rins não está completo até mais ou menos o final do primeiro mês de vida. Por exemplo, os rins do recém-nascido conseguem concentrar urina até apenas 1,5 vez a osmolalidade do plasma, em vez do triplo ou do quádruplo nos adultos. Portanto, considerando-se a imaturidade dos rins, aliada à acentuada taxa de renovação hídrica no bebê e à rápida formação de ácido, é possível entender prontamente que entre os problemas mais importantes do lactente estão a acidose, a desidratação e, mais raramente, a hiper-hidratação.

Função Hepática

Durante os primeiros dias de vida, a função hepática do recém-nascido pode ser bastante deficiente, conforme evidenciado pelos seguintes efeitos:

1. O fígado do recém-nascido conjuga mal bilirrubina com ácido glicurônico e portanto excreta muito pouca bilirrubina durante os primeiros dias de vida.
2. O fígado do recém-nascido é deficiente na formação de proteínas plasmáticas, de maneira que a concentração de proteínas plasmáticas cai durante as primeiras semanas de vida para 15% a 20% a menos que a de crianças mais velhas. Ocasionalmente, a concentração de proteínas diminui tanto que o bebê desenvolve edema hipoproteínêmico.
3. A função de gliconeogênese do fígado é particularmente deficiente. Por conseguinte, o nível de glicose no sangue do recém-nascido não alimentado ainda cai para cerca de 30 a 40 mg/dL (cerca de 40% abaixo do valor normal), e o bebê depende então basicamente de suas reservas de gordura para obter energia até a instauração de alimentação suficiente.
4. O fígado do recém-nascido geralmente forma muito pouco dos fatores sangüíneos necessários para a coagulação sangüínea normal.

Digestão, Absorção e Metabolismo de Alimentos Energéticos; e Nutrição

Em termos gerais, a capacidade do recém-nascido de digerir, absorver e metabolizar alimentos não é diferente da de uma criança mais velha, com as três seguintes exceções.

Primeiro, a secreção da amilase pancreática no recém-nascido é deficiente, de maneira que o bebê usa os amidos menos adequadamente do que as crianças mais velhas.

Em segundo lugar, a absorção de gorduras do trato gastrointestinal é de certa forma menor do que em uma criança mais velha. Por conseguinte, o leite com alto teor de gordura, como o leite de vaca, com frequência não é absorvido adequadamente.

Em terceiro lugar, na medida em que o fígado funciona de maneira imperfeita durante pelo menos a primeira semana de vida, a concentração de glicose no sangue é instável e baixa.

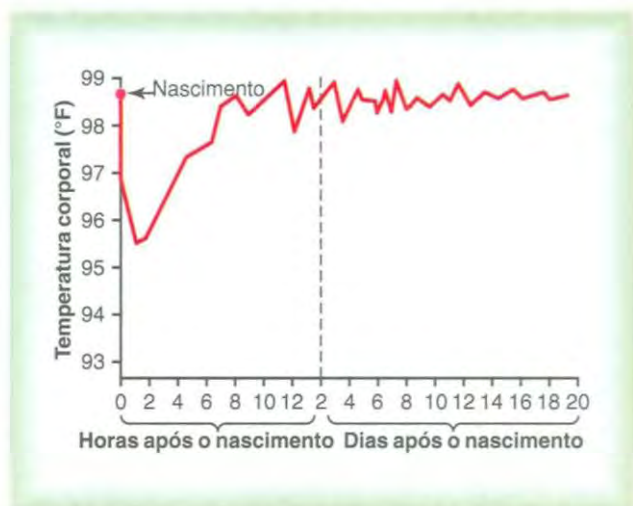


Figura 83-7

Queda na temperatura corporal do recém-nascido imediatamente após o nascimento e instabilidade da temperatura corporal durante os primeiros dias de vida.

O recém-nascido é especialmente capaz de sintetizar e armazenar proteínas. Na verdade, com uma dieta adequada, até 90% dos aminoácidos ingeridos são usados na formação de proteínas corporais. Trata-se de uma porcentagem muito maior do que nos adultos.

Taxa Metabólica e Temperatura Corporal. A taxa metabólica normal do recém-nascido em relação ao peso corporal é cerca de duas vezes maior que a dos adultos, o que responde também pelo débito cardíaco duas vezes maior e pelo volume respiratório minuto também duas vezes maior em relação ao peso corporal no bebê.

Na medida em que a área da superfície corporal é grande em relação à massa corporal, o bebê perde calor rapidamente. Por conseguinte, a temperatura corporal do recém-nascido, particularmente dos bebês prematuros, cai facilmente. A Figura 83-7 mostra que a temperatura corporal até mesmo de um bebê normal com frequência cai muitos graus durante as primeiras horas de vida, mas volta ao normal em 7 a 10 horas. Além disso, os mecanismos de regulação da temperatura corporal permanecem deficientes durante os primeiros dias de vida, permitindo desvios acentuados na temperatura, o que também é mostrado na Figura 83-7.

Necessidades Nutricionais Durante as Primeiras Semanas de Vida. Ao nascer, um recém-nascido encontra-se normalmente em total equilíbrio nutricional, desde que a mãe tenha adotado uma dieta adequada. Ademais, a função do sistema gastrointestinal normalmente é mais do que adequada para digerir e assimilar todas as necessidades nutricionais do bebê se os nutrientes apropriados foram supridos na dieta. Entretanto, três problemas específicos ocorrem na nutrição inicial do bebê.

Necessidade de Cálcio e Vitamina D

O recém-nascido encontra-se em um estágio de ossificação rápida ao nascer, de maneira que é necessário haver um pronto aporte de cálcio durante toda a infância. O cálcio em geral é suprido adequadamente pela dieta usual de leite. Contudo, a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal é deficiente na ausência de vitamina D. Portanto, o bebê deficiente em vitamina D pode desenvolver raqui-

tismo grave em questão de poucas semanas. Trata-se de algo particularmente verdadeiro no caso de bebês prematuros, porque seus tratos gastrointestinais absorvem cálcio muito menos efetivamente do que os dos bebês normais.

Necessidade de Ferro na Dieta

Se a mãe tiver ingerido quantidades adequadas de ferro na dieta, o fígado do bebê geralmente tem reservas de ferro suficientes para manter a formação de células sanguíneas por 4 a 6 meses depois do nascimento. Mas se a mãe tiver adotado uma dieta pobre em ferro, é provável que ocorra anemia grave no bebê após cerca de 3 meses de vida. Para evitar tal possibilidade, a introdução precoce da gema de ovo, que contém quantidades razoavelmente grandes de ferro, na alimentação do bebê, ou a administração de ferro de alguma outra forma, é desejável a partir do segundo ou terceiro mês de vida.

Deficiência de Vitamina C nos Lactentes

O ácido ascórbico (vitamina C) não é armazenado em quantidades significativas nos tecidos fetais; contudo, ele é necessário para a formação apropriada de cartilagens, ossos e outras estruturas intercelulares do bebê. Ademais, o leite tem pouco teor de ácido ascórbico, especialmente o leite de vaca, que possui apenas um quarto da quantidade que possui o leite materno. Por esta razão, geralmente prescreve-se suco de laranja e outras fontes de ácido ascórbico a partir da terceira semana de vida.

Imunidade

O recém-nascido herda grande parte da sua imunidade da mãe porque muitos anticorpos difundem-se do sangue materno para o feto através da placenta. Entretanto, o recém-nascido não forma anticorpos propriamente seus até um determinado ponto. Ao final do primeiro mês de vida, as gamaglobulinas do bebê, que contêm os anticorpos, caem a menos da metade do nível original, com uma queda correspondente na imunidade. Posteriormente, o próprio sistema imunológico do bebê começa a formar anticorpos, e a concentração de gamaglobulina volta essencialmente ao normal em torno dos 12 a 20 meses de vida.

A despeito da queda nas gamaglobulinas pouco depois do nascimento, os anticorpos herdados da mãe protegem o bebê durante cerca de 6 meses contra a maioria das doenças infecciosas infantis, incluindo difteria, sarampo e pólio. Portanto, a imunização contra essas doenças antes dos 6 meses normalmente não é necessária. Por outro lado, os anticorpos herdados contra a coqueluche normalmente são insuficientes para proteger o recém-nascido; portanto, como medida de segurança, recomenda-se imunizar o bebê contra essa doença no primeiro mês de vida.

Alergias. O recém-nascido raramente está sujeito a alergias. Muitos meses depois, no entanto, quando os primeiros anticorpos do bebê começam a se desenvolver, estados extremos de alergia podem surgir, geralmente resultando em eczema grave, anormalidades gastrointestinais e até mesmo anafilaxia. A medida que a criança cresce e ainda desenvolve níveis maiores de imunidade, essas manifestações alérgicas geralmente desaparecem. Essa relação de imunidade à alergia é discutida no Capítulo 34.

Problemas Endócrinos

Comumente, o sistema endócrino no recém-nascido é altamente desenvolvido ao nascimento, e o bebê raramente

apresenta alguma anormalidade endócrina imediata. Entretanto, há casos especiais em que a endocrinologia do bebê é importante:

1. Se a gestante de um bebê do sexo feminino for tratada com um hormônio androgênico ou se um tumor androgênico se desenvolver durante a gravidez, a criança nascerá com um alto grau de masculinização de seus órgãos sexuais, resultando, assim, em um tipo de *hermafroditismo*.
2. Os hormônios sexuais secretados pela placenta e pelas glândulas da mãe durante a gravidez ocasionalmente fazem com que as mamas do recém-nascido produzam leite durante os primeiros dias de vida. Às vezes, as mamas até mesmo tornam-se inflamadas ou desenvolvem mastite infecciosa.
3. Um bebê nascido de uma mãe diabética não tratada terá considerável hipertrofia e hiperfunção das ilhotas de Langerhans no pâncreas. Conseqüentemente, a concentração do nível de glicose sanguínea do bebê pode cair abaixo de 20 mg/dl pouco depois do nascimento. Felizmente, diferente do adulto, um choque insulínico ou coma devido a tal nível de concentração de glicose no sangue raramente se desenvolve no bebê.

O diabetes tipo II materno é a causa mais comum de bebês grandes. O diabetes tipo II na mãe está associado à resistência aos efeitos metabólicos da insulina e aumentos compensatórios nas concentrações plasmáticas de insulina. Acredita-se que os níveis elevados de insulina estimulem o fator de crescimento fetal e contribuam para o maior peso ao nascer. Um maior suprimento de glicose e outros nutrientes ao feto pode também contribuir para o maior crescimento fetal. Entretanto, grande parte do peso do feto é devido ao aumento de gordura corporal; geralmente, há pouco aumento no comprimento corporal, embora o tamanho de alguns órgãos possa ser maior (*organomegalia*).

Na mãe portadora de diabetes tipo I não controlado (causado pela falta de secreção de insulina), o crescimento fetal pode ser retardado devido aos déficits metabólicos maternos, e o crescimento e a maturação dos tecidos do recém-nascido geralmente são comprometidos. Além disso, há uma taxa elevada de mortalidade intra-uterina, e entre aqueles fetos que chegam ao termo, ainda há uma taxa elevada de mortalidade. Dois terços dos bebês que falecem não resistem à *síndrome da angústia respiratória*, descrita anteriormente neste capítulo.

4. Ocasionalmente, a criança nasce com córtices adrenais hipofuncionantes, muitas vezes em decorrência de *agenesia* das glândulas adrenais ou *atrofia de exaustão*, que pode ocorrer quando as glândulas adrenais tiverem sido superestimuladas.
5. Se a gestante sofrer de hipertireoidismo ou for tratada com excesso de hormônio da tireóide, é provável que o bebê nasça com uma glândula tireóide temporariamente hipossecretora. Por outro lado, se antes da gravidez uma mulher tiver tido a glândula tireóide removida, sua hipófise pode secretar grandes quantidades de tireotropina durante a gestação, e a criança poderia nascer com hipertireoidismo temporário.
6. Se o feto não secreta hormônio da tireóide, os ossos crescem insatisfatoriamente e há retardo mental, causando uma condição denominada *cretinismo*, discutida no Capítulo 76.

Problemas Especiais da Prematuridade

Todos os problemas na vida neonatal observados aqui são gravemente exacerbados na prematuridade, e podem ser

categorizados como (1) imaturidade de determinados órgãos sistêmicos e (2) instabilidade dos diferentes sistemas de controle homeostáticos. Por causa desses efeitos, um bebê prematuro raramente sobrevive se nascer mais de 3 meses antes do termo.

Desenvolvimento Imaturo do Bebê Prematuro

Quase todos os sistemas de órgãos do corpo são imaturos no bebê prematuro, mas alguns requerem atenção particular se se pretende salvar a vida dele.

Respiração. O sistema respiratório é especialmente passível de ser pouco desenvolvido no bebê prematuro. A capacidade vital e a capacidade funcional residual dos pulmões são especialmente pequenas em relação ao tamanho do bebê. Além disso, a secreção de surfactante é deprimida ou ausente. Por conseguinte, a *síndrome da angústia respiratória* é uma causa comum de óbito. A capacidade funcional residual reduzida no bebê prematuro muitas vezes está associada à respiração periódica do tipo Cheyne-Stokes.

Função Gastrointestinal. Um outro grande problema do bebê prematuro é ingerir e absorver alimentos adequadamente. Se o bebê for mais de 2 meses prematuro, os sistemas digestivo e absorptivo serão quase sempre inadequados. A absorção de gorduras também é comprometida, de maneira que o bebê prematuro deve ter uma dieta pobre em gorduras. Ademais, o bebê prematuro tem uma dificuldade incomum de absorver cálcio e, portanto, pode desenvolver raquitismo grave antes que se reconheça tal dificuldade. Por esta razão, deve-se ter uma atenção especial com a ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Função de Outros Órgãos. A imaturidade de outros sistemas de órgãos que com frequência causam sérias dificuldades no bebê prematuro inclui (1) imaturidade do fígado, que resulta no comprometimento do metabolismo intermediário e muitas vezes numa tendência a sangramentos decorrente da formação inadequada de fatores de coagulação; (2) imaturidade dos rins, que são particularmente deficientes na sua capacidade de livrar o organismo de ácidos, predispondo o bebê a acidose e a anormalidades sérias do balanço hídrico; (3) imaturidade do mecanismo de formação do sangue da medula óssea, que permite o rápido desenvolvimento de anemia; e (4) formação diminuída de gamaglobulina pelo sistema linfóide, que com frequência leva a infecções graves.

Instabilidade dos Sistemas de Controle Homeostático no Bebê Prematuro

A imaturidade dos diferentes sistemas de órgãos no bebê prematuro cria um alto grau de instabilidade nos mecanismos homeostáticos do corpo. Por exemplo, o balanço ácido-base pode variar muito, particularmente quando a taxa de ingestão alimentar varia. Da mesma maneira, a concentração de proteínas no sangue normalmente é baixa devido à imaturidade do fígado, com frequência levando a *edema hipoproteínico*. E a incapacidade de o bebê regular sua concentração de íons cálcio com frequência leva à tetania hipocalcêmica. Além disso, a concentração sanguínea de glicose pode variar entre os limites extremos de 20 a mais de 100 mg/dL, dependendo princi-

palmente da regularidade da alimentação. Não é surpresa, então, que com essas variações extremas no ambiente interno do bebê prematuro a mortalidade seja alta.

Instabilidade da Temperatura Corporal. Um dos problemas particulares do bebê prematuro é a incapacidade em manter a temperatura corporal normal. Sua temperatura tende a aproximar-se da temperatura ambiente. A uma temperatura ambiente normal, a temperatura do bebê pode estabilizar-se na faixa dos 26°C ou mesmo dos 32°C. Estudos estatísticos mostram que uma temperatura corporal mantida abaixo de 35,5°C está associada a uma incidência particularmente elevada de óbito, o que explica o uso quase mandatório da incubadora no tratamento da prematuridade.

Risco de Cegueira Causada por Excesso de Terapia Com Oxigênio no Bebê Prematuro

Na medida em que os bebês prematuros frequentemente desenvolvem angústia respiratória, a terapia com oxigênio sempre foi usada no tratamento da prematuridade. Entretanto, descobriu-se que o seu uso em excesso no tratamento de bebês prematuros, especialmente na grande prematuridade, pode levar à cegueira, pois o excesso de oxigênio interrompe o crescimento de novos vasos sanguíneos na retina. Então, quando a terapia com oxigênio é interrompida, os vasos sanguíneos tentam compensar o tempo perdido e promovem o crescimento de uma grande massa de vasos por todo o humor vítreo, bloqueando a entrada de luz da pupila para a retina. E ainda posteriormente, os vasos são substituídos por uma massa de tecido fibroso onde deveria estar o humor vítreo.

Esta condição, conhecida como *fibroplasia da câmara posterior*, causa cegueira permanente. Por esta razão, é particularmente importante evitar o tratamento de bebês prematuros com altas concentrações de oxigênio respiratório. Estudos fisiológicos indicam que o bebê prematuro normalmente está seguro com até 40% de oxigênio no ar respirado, mas alguns fisiologistas pediátricos acreditam que só se pode obter a segurança completa a uma concentração normal de oxigênio no ar respirado.

Crescimento e Desenvolvimento da Criança

Os principais problemas fisiológicos da criança além do período neonatal estão relacionados a necessidades metabólicas especiais para o crescimento, as quais já foram cobertas em detalhes nas seções deste livro que tratam de metabolismo e endocrinologia.

A Figura 83-8 mostra as mudanças na altura de meninos e meninas desde o nascimento até os 20 anos de idade. Observe especialmente que essas mudanças se equiparam quase exatamente até o final da primeira década de vida. Entre os 11 e os 13 anos de idade, os estrogênios femininos começam a ser formados e causam o rápido crescimento em altura, mas também o fechamento precoce das epífises dos ossos longos em torno do 14º ao 16º ano de vida, de maneira que o crescimento em altura é interrompido. Tal fato vai de encontro ao efeito da testosterona no homem, que causa um crescimento extra um pouco posteriormente, entre 13 e 17 anos de idade. O homem, entretanto, sofre um crescimento mais prolongado devido ao fecha-

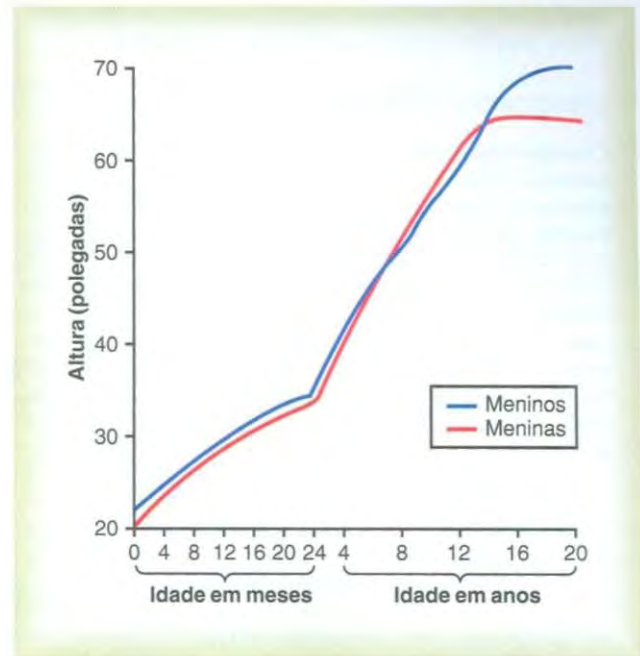


Figura 83-8

Altura média de meninos e meninas do nascimento aos 20 anos de idade.



Figura 83-9

Desenvolvimento comportamental do bebê durante o primeiro ano de vida.

mento mais tardio das epífises, de maneira que sua altura final é consideravelmente maior que a da mulher.

Crescimento Comportamental

O crescimento comportamental é principalmente um problema do sistema nervoso. É extremamente difícil dissociarmos a maturidade das estruturas anatômicas do sistema nervoso da maturidade causada pelo treinamento. Estudos anatômicos mostram que determinados tratos importantes no sistema nervoso central não estão inteiramente mielinizados até o final do primeiro ano de vida. Por esta razão, com frequência afirma-se que o sistema nervoso não se apresenta totalmente funcional ao nascimento. O córtex cerebral e suas funções associadas, como por exemplo, a visão, parecem levar muitos meses após o nascimento para atingir o desenvolvimento funcional completo.

Quando o bebê nasce, a sua massa cerebral corresponde a apenas 26% da massa cerebral do adulto e 55% em 1 ano, atingindo quase as mesmas proporções do adulto ao final do segundo ano de vida. Este fato também está associado ao fechamento das fontanelas e das estruturas do crânio, que permite um crescimento adicional do cérebro de apenas 20% além dos primeiros 2 anos de vida. A Figura 83-9 mostra um gráfico de progresso normal do bebê durante o primeiro ano de vida. A comparação desse gráfico com o desenvolvimento real do bebê é usada na avaliação clínica do crescimento mental e comportamental.

Referências

- Bissonnette JM: Mechanisms regulating hypoxic respiratory depression during fetal and postnatal life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278:R1391, 2000.
- Chen Y, Lasaitiene D, Friberg P: The renin-angiotensin system in kidney development. *Acta Physiol Scand* 181:529, 2004.
- Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 21:514, 2000.
- de Castro F: Chemotropic molecules: guides for axonal pathfinding and cell migration during CNS development. *News Physiol Sci* 18:130, 2003.
- Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al: Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev* 84:239, 2004.
- Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev* 79:325, 1999.
- Holemans K, Aerts L, Van Assche FA: Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *J Physiol* 547:11, 2003.
- Jensen BL, Stubbe J, Madsen K, et al: The renin-angiotensin system in kidney development: role of COX-2 and adrenal steroids. *Acta Physiol Scand* 181:549, 2004.
- Johnson MH: Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci* 2:475, 2001.
- Kanwar YS, Wada J, Lin S, Danesh FR, et al: Update of extracellular matrix, its receptors, and cell adhesion molecules in mammalian nephrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F202, 2004.
- Kovacs CS, Kronenberg HM: Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 18:832, 1997.
- Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.
- MacLellan WR, Schneider MD: Genetic dissection of cardiac growth control pathways. *Annu Rev Physiol* 62:289, 2000.
- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Leite LP: Haemodynamic evaluation of the first trimester fetus with special emphasis on venous return. *Hum Reprod Update* 6:177, 2000.
- McMurtry IF: Pre- and postnatal lung development, maturation, and plasticity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282:L341, 2002.
- Olver RE, Walters DV, Wilson S: Developmental regulation of lung liquid transport. *Annu Rev Physiol* 66:77, 2004.
- Ross MG, Nijland MJ: Development of ingestive behavior. *Am J Physiol* 274:R879, 1998.
- Shannon JM, Hyatt BA: Epithelial-mesenchymal interactions in the developing lung. *Annu Rev Physiol* 66:625, 2004.
- Srivastava D: Genetic assembly of the heart: implications for congenital heart disease. *Annu Rev Physiol* 63:451, 2001.
- Wood CE, Tong H: Central nervous system regulation of reflex responses to hypotension during fetal life. *Am J Physiol* 277:R1541, 1999.