

Fisiologia Endócrina I

Introdução ao sistema endócrino

- Conexão direta entre o pâncreas exócrino e o duodeno
 - Sistema Endócrino: sua comunicação é feita basicamente pela corrente sanguínea
 - A maior parte do controle geral do sistema endócrino fica no cérebro
 - Atividade neuronal → daí sistema neuroendócrino
-

Sistema Neuroendócrino

- Sistemas de comunicação do organismo: consciente e automático
- Automático: Nervoso, Endócrino e Imunológico*
- Neuroendócrino ⇒ controle neuronal da produção e secreção de hormônios e influência dos hormônios no desenvolvimento neuronal

O sistema digestório é o maior mecanismo endócrino do nosso corpo

- não é uma glândula endócrina clássica
- controle das secreções pancreáticas
- Controle da Motilidade
- Controle de sucos

Os hormônios não são necessariamente diferentes entre os sexos, mas sim em concentrações diferentes (Ex: Testosterona e Estradiol)

Glândulas Adrenais, ou supra renais → glândulas clássicas

Principais Funções do sistema endócrino

- Regulação do equilíbrio de Na⁺ e H₂O - volemia e PA
- Regulação da reprodução, desenvolvimento, crescimento e envelhecimento
- Coordenação de respostas hemodinâmicas e metabólicas ao estresse

Estrutura e Composição

- sistema endócrino não possui conexão anatômica entre suas partes.
- A comunicação é feita através de hormônios e neurotransmissores
- 3 componentes básicos
 - Glândulas endócrinas clássicas, células endócrinas (localizadas em tecidos/órgãos não endócrinos), neurônios e célula do sistema imunológico
 - Hormônios
 - Órgão-alvo

Glândulas clássicas

- Hipotálamo [hormônios de liberação (GHRH, CRH, TRH e GNRH) e inibitórios (somatostatina, dopamina, vasopressina, ocitocina)]
- Hipófise
- Glândula tireóide (T3, T4 e Calcitonina)
- Glândulas paratireóides (Paratormônio)
- Glândulas Supra renais(cortisol, aldosterona, Androgênios supra renais, Adrenalina, Noradrenalina)
- Pâncreas (Insulina, Glucagon, Somatostatina)
- Ovários (estrogênios e progesterona)
- Testículo (testosterona)

TIPOS DE COMUNICAÇÃO HORMONAL

- JUSTÁCRINA (células vizinhas)
- AUTÓCRINA(célula produz a substância que ativa um receptor da própria membrana)
- INTRÁCRINA(célula emite uma substancia que faz ela mesma responder sem ter que exportar a substância)
- PARÁCRINA (por exemplo o pâncreas)
- SINALIZAÇÃO NEURAL (liberação de neurotransmissores como acetilcolina e às vezes norepinefrina)

- a) Sinalização celular direta (Justácrina e Intrácrina)
- b) Sinalização autócrina e parácrina
- c) Sinalização endócrina
- d) Sinalização neural

Classificação dos Hormônios

Estrutura Química

- Proteínas (ou peptídeos 3 a 200 aminoácidos): hidrossolúveis
- Esteróides (derivados de colesterol): lipossolúveis
- Derivados de aminoácidos (aminas): catecolaminas (hidro) e hormônios tireoidianos (lipo)

Esteróides

1. Atravessa a membrana por difusão ou por processo passivo
 2. Ação intracelular: citoplasma ou nuclear
 3. Regulação da transcrição gênica (primariamente)
 4. Horas e dias (primariamente)
- Peptídicos ou amínicos
1. Vesículas secretoras
 2. Liga-se a receptores localizados na membrana celular
 3. Ação na membrana celular
 4. Cascatas de sinalização intracelular regulando vários processos celulares
 5. Segundos a minutos, podendo se prolongar por dias

Ver tabela 47.1 página 651
Fisiologia básica - CURI
Biblioteca Virtual

Pré pró insulina- é um grande peptídeo

- Peptídeo C (é liberado na corrente sanguínea, mas não tem função e é degradado)

- E as outras 2 cadeias se unirão por pontes de sulfeto, que formarão a insulina ativa
 - Pode-se medir o nível de peptídeo C com um anticorpo específico. É importante para a identificação do tipo de Diabetes
 - Grande quantidade de peptídeo C = hiperprodução de insulina = saturação dos receptores por down regulation = problema na recepção de insulina.
 - Pouca ou inexistente quantidade de peptídeo C = problema na produção de insulina
 - É uma estrutura Terciária, pois deriva de uma única molécula

Hormônios Esteróides

- Hormônios com núcleo esteróide intacto (esteróides adrenais e gonadais)
- Hormônios com núcleo esteróide não intacto, seco esteróides (Vitamina D)
- Esteróides podem ter um dos anéis abertos (Vit D)
-
- Hormônios Esteroidais
- Hormônios Seco Esteroidais

Hormônios Derivados de Aminoácidos

- Hormônios amínicos:
 - Aminoácido simples - catecolaminas
 - Dipeptídeos - hormônios tireoidianos

EX:

Tirosina é transformada em:

- Catecolaminas:
 - Dopamina
 - Norepinefrina
 - Epinefrina
- Hormônios tireoidianos
 - Tiroxina tetraiodotironina (T4)
 - Tri-iodotironina (T3)

Transporte de Hormônios

- Hidrossolúveis (maioria das aminas, peptídeos e proteínas): geralmente circulam em sua forma livre. Exceção: fatores de crescimento semelhantes à insulina
- Lipossolúveis (esteroides e tireoidianos): fração livre (Forma ativa: Liga no receptor) <-> fração ligada (Proteínas carreadoras ou de ligação (específicas ou globulinas e albumina))
 - LIPOSSOLÚVEIS (esteroides e tireoidianos): equilíbrio dinâmico= fração livre <-> fração ligada
 - forma livre:forma ativa: liga o receptor
 - fração ligada: proteínas carreadoras ou de ligação (específicas ou globulinas ou albumina)

As proteínas plasmáticas aumentam a meia vida do hormônio. Maior parte sintetizada no fígado → Alterações na função hepática podem afetar indiretamente os níveis totais dos hormônios

T4 ligado - 8h

T4 livre - segundos

Equilíbrio Dinâmico - Homeostase

- Ex: Gravidez → aumenta síntese hepática de TBG
- Afinidade T4-TBG = 99,97%
- Hipotálamo → ↑TRH ↑TSH → ↑T4

Remoção do Hormônio da Circulação

- Taxa de depuração metabólica: volume do plasma que ficou livre do hormônio por unidade de tempo
 - Após ligação ao receptor, o hormônio pode ser internalizado e destruído junto com o receptor no lisossomo

No fígado:

- Fase I
 - Redução e hidroxilação
- Fase II
 - Conjugação (caso o hormônio que entrou no fígado ainda não estava ativo)

O hormônio apenas funciona se tiver a célula-alvo

Resposta Biológica = Ligação Hormônio-Receptor

- Concentração de um hormônio em circulação [10^{-7} a 10^{-12} M] (muito baixas)
- Portanto, receptores deve ter alta afinidade e especificidade
- Afinidade: K_d (constante de dissociação) = concentração hormonal necessária para ligação de 50% dos sítios dos receptores . Quanto menor K_d , maior a afinidade
- Especificidade: capacidade de um receptor de discriminar o hormônio correto entre vários hormônios com estruturas correlatas

Vantagem evolutiva: mesmo com a falta de receptores, as células têm milhares

Alteração da Função Endócrina

- Número de receptores é finito - pode ocorrer saturação (ocupação de todos os sítios)
- geralmente a resposta biológica máxima ocorre antes da saturação dos receptores (Ex: efeito máximo da insulina em adipócitos - ocupação de menos de 3% dos receptores pode não comprometer imediatamente a função hormonal)
- Alterações na função endócrina podem ocorrer por excesso ou deficiência na produção do hormônio (mais comum) ou por redução no número ou função dos receptores
- Na prática clínica, podem ser utilizados agonistas (células que são muito parecidas com uma molécula e imitam seu efeito) ou antagonistas (bloqueiam os receptores) dos receptores hormonais para restaurar a função endócrina.
- Não trata a causa inicial, mas diminui suas consequências

Receptores Hormonais e Transdução de Sinal

Receptores podem ser classificados em:

- Receptores de membrana celular
- Receptores nucleares

Proteínas transmembranares:

- Canais iônicos regulados por ligantes (efeitos em poucos segundos)

Receptores de primeira

- classe ou ionotrópicos

Receptores de Membrana celular

- Receptores que regulam a atividade das proteínas intracelulares:
 - Receptores acoplados à proteína G
 - Receptores de tirosina-quinases
 - Receptores proteínas-tirosina-quinases não-receptoras
 - Desencadeiam cascatas de sinalização com ativação/inibição de proteínas e enzimas intracelulares, podendo incluir efeitos sobre a expressão gênica
- Receptores de segunda classe ou metabotrópicos

Receptores acoplados à proteína G

- 7 domínios transmembrana
- Acoplado a proteínas hetero trimétricas de ligação da guanina
- Troca GDP por GTP - separa proteína G do receptor e também α de $\beta\gamma$

Proteína G

- Ativam alvos intracelulares como canais iônicos ou uma enzima
- Ação depende da família da subunidade α da proteína G a qual o receptor se associa
- 4 famílias
 - $G\alpha_s$ - ativa a adenilato-ciclase
 - $G\alpha_i$ - inibe a adenilato-ciclase
 - $G\alpha_q$ - ativa a fosfolipase C (PLC)
 - $G\alpha_{12}$ - não elucidadas completamente (Rho)

PLC - Fosfo adenilato ciclase

GPCR (receptor de proteína G), Proteína G e cAMP (AMP ciclico)

RESUMOS

Proteína $G\alpha_q$

Receptores de proteína Tirosina-quinase

De maneira geral, são independentes e só se dimerizam.

A parte do receptor fosforilado serve de ponto de ligação e ativação de outras proteínas citoplasmáticas.

O fator de crescimento pode ser várias substâncias.

Cada substância tem afinidade por um receptor específico

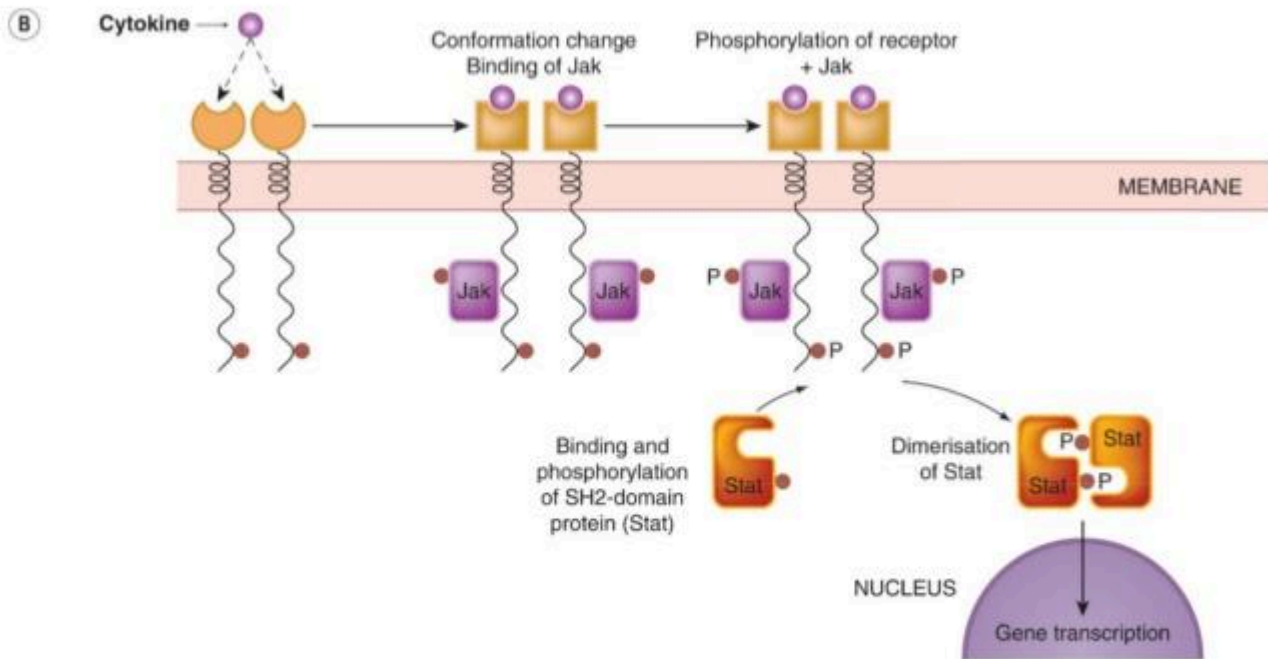
Insulina é um fator que se liga na célula, mas é apenas um sinal.

- Praticamente os mesmos aminoácidos no interior das células, porém no lado externo são consideravelmente diferente, pois receberão sinais diferentes

Receptores

Proteínas-Tirosina-quinases-não-receptoras

Nesse caso a Jak funciona como a quinase e não o receptor, é ela quem fosforila...



A via de sinalização da Jak/Stat está envolvida na resposta de várias citocinas e da leptina. A ligação do hormônio causa a dimerização dos receptores, o que atrai a proteína JAK que se liga e fosforila este receptor. Um dos alvos da JAK é a proteína Stat, que se liga ao receptor (através do domínio SH2) e então é fosforilada. Uma vez ativada a proteína Stat migra para o núcleo e ativa a expressão gênica.

Obs; hormônios esteroidais e da tireóide são lipofílicos

Os receptores tireoidianos estão no núcleo e são bloqueadores do DNA

Hormônios tireoidianos (lipossolúveis) se ligam a receptores que estão presos no DNA, liberando a transcrição

Receptores intracelulares

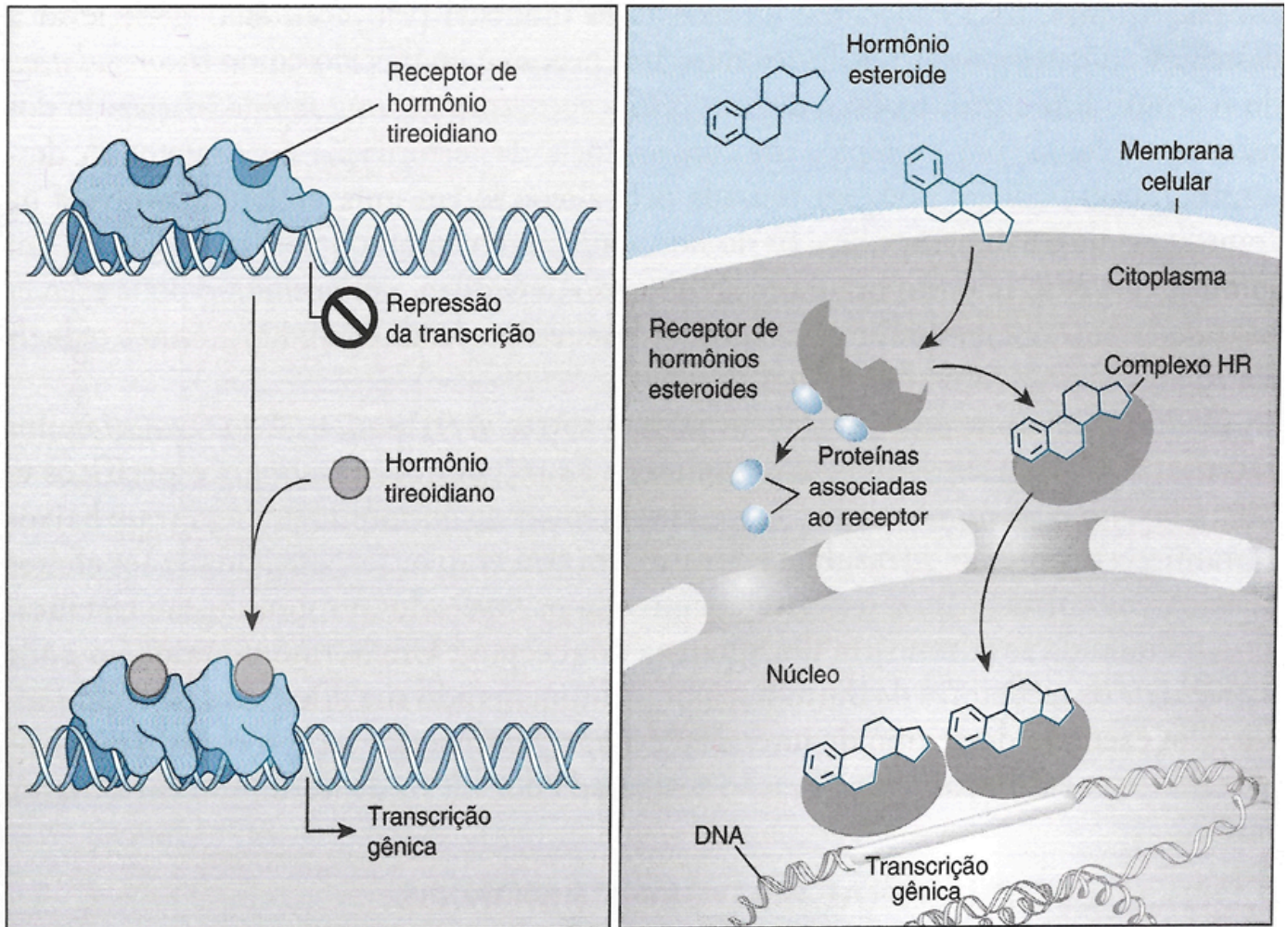
- Hormônio tireoidianos lipossolúvel atravessa membrana citoplasmática e a carioteca.
- O receptor do hormônio tireoidiano está grudado no DNA.

Esse receptor sem o hormônio bloqueia o DNA, não deixa transcrever e nem fazer nada. Quando tenho a sinalização (ligação do hormônio ao receptor) ele libera o DNA permitindo a transcrição.

Hormônios esteroidais também atravessam a bicamada de fosfolipídios, e os receptores de hormônios esteroidais ficam no citoplasma. Esses receptores não atravessam a carioteca até se associarem ao hormônio, assim as proteínas que estavam associadas ao receptor desassociam. Assim, esse complexo receptor-hormônio atravessa a carioteca e ativa a transcrição do DNA

Obs: Hormônios esteroidais e tireoidianos têm como causa final ativar a transcrição do DNA

- Os receptores de hormônios esteroidais ficam no citoplasma e não atravessam a carioteca enquanto não se ligam ao hormônio.
- Hormônios lipossolúveis não geram nenhuma cascata de ativação, pois vão direto na ativação da transcrição do DNA.
- Cascata de ativação ou inibição só ocorre com hormônios hidrofílicos



Modulação na resposta humoral

- Uma concentração hormonal específica costuma produzir uma resposta celular sempre de mesma magnitude. Ou seja, a **sensibilidade** de um tecido-alvo em resposta a um hormônio e sua responsividade (magnitude da resposta) são constantes.

- Modificação na sensibilidade induz a responsividade alterada (pode ser patológica – diabetes melito 2 – ou fisiológica - feedbacks). Depende do receptor: da quantidade, da sensibilidade. Ex; diabetes tipo 2 = alteração na sensibilidade do receptor. Perda de sensibilidade = redução da fosforilação das tirosinas, no caso da diabetes.

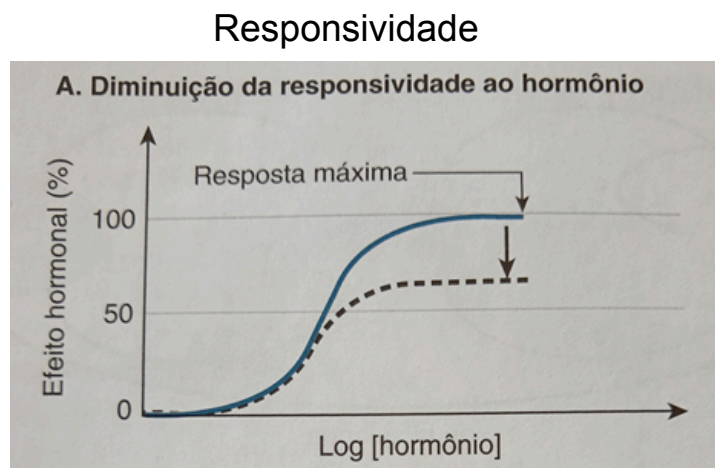
Modulações Fisiológicas

- Dessensibilização (*down-regulation* = redução da sensibilidade de um hormônio): turn over de membrana
- Diminuição na síntese
- Aumento na degradação ou inativação de seus receptores
- Aumento na degradação ou inativação de receptores de outros hormônios
- Alteração ou inibição das proteínas de transdução de sinais.

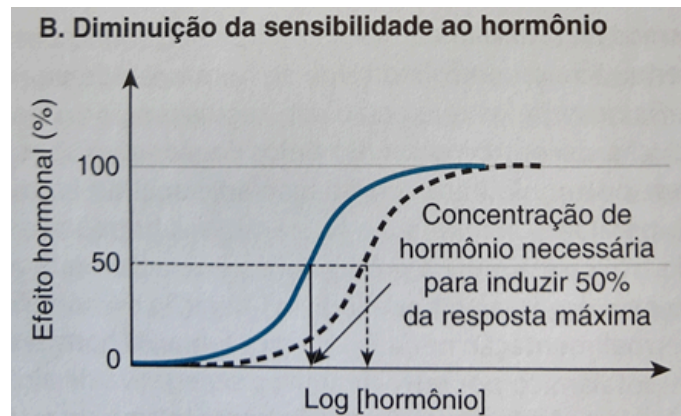
Ex: Altas quantidades de progesterona inibem a expressão de receptores para progesterona e estrógenos; T3 diminui a sensibilidade à de receptores para TSH na adeno-hipófise.

Muitas vezes, a resposta máxima não depende da ativação de todos os receptores da membrana.

Normal = curva azul, até um determinado momento que irá chegar na resposta máxima.



Sensibilidade



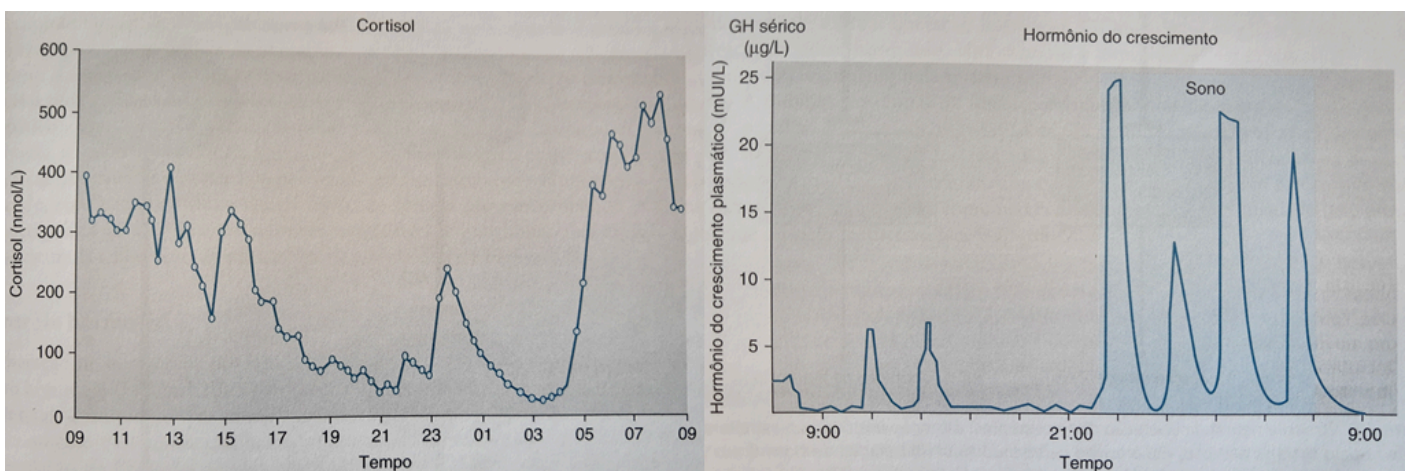
desde que eu aumente a concentração do hormônio = alcançando a resposta máxima

- Sensibilização (*up-regulation*):
 - Aumento no número ou da afinidade
 - Diminuição da degradação ou ativação de seus receptores
 - Diminuição da degradação ou ativação de receptores de outros hormônios.
- Ex.: GH aumenta o número de seus receptores no tecido hepático e no tecido muscular esquelético
- Estrógenos aumentam o número de seus receptores no tecido muscular uterino. Principalmente estradiol, quando em alta concentração.
- Prolactina aumenta a expressão de seus próprios receptores na glândula mamária
- T_3 aumenta a expressão dos receptores beta-adrenérgicos nos tecidos cardíaco, vascular liso e adiposo.

alterações ligadas aos receptores dos hormônios

Controle da liberação dos Hormônios

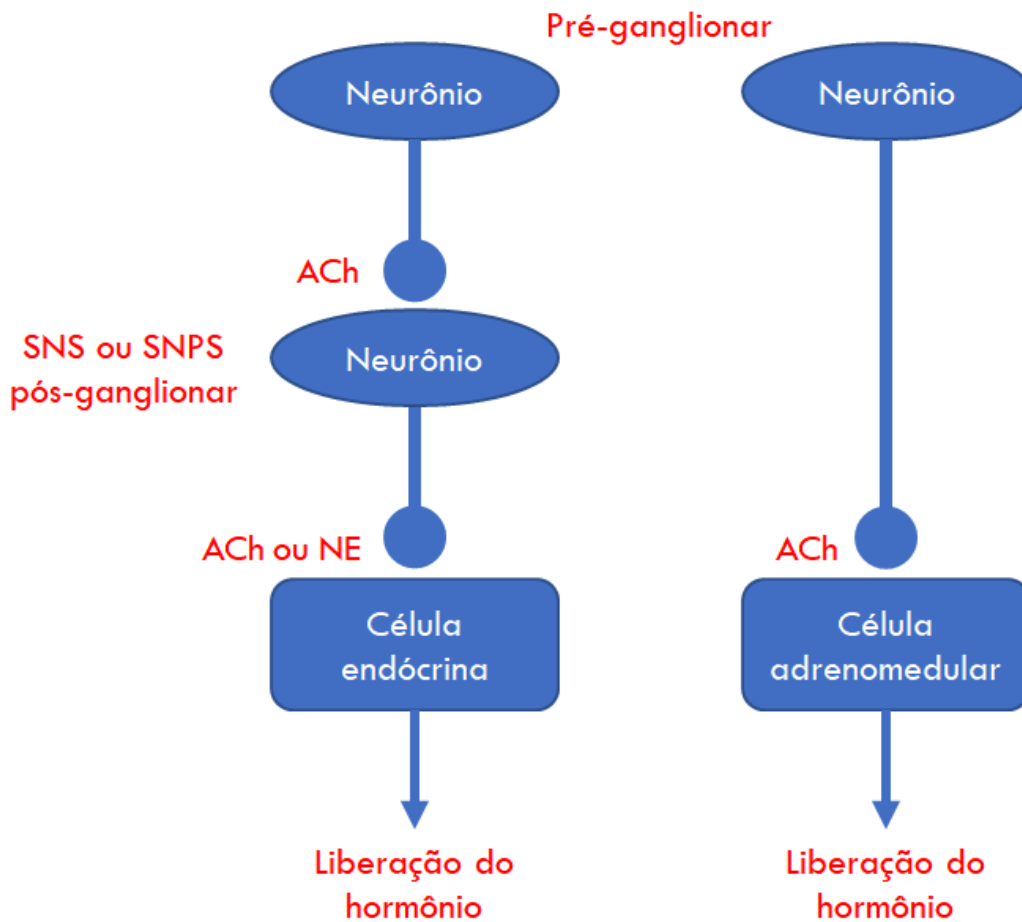
- Vários mecanismos de controle: ambientais, nutricionais, sono, neurais, hormonais, nutricionais e ambientais (vários hormônios podem ser influenciados por mais de 1 mecanismo), formando vários eixos de controle
- Níveis plasmáticos não são constantes em função do tempo – liberação periódica e pulsátil
- existem vários hormônios que variam de acordo com seu ritmo circadiano
- Secreção (liberação): constitutiva (basal) ou estimulada (níveis máximos)
- “Jet lag” = é a alteração do ritmo biológico de 24 horas consecutivas que ocorre após mudanças do fuso horário em longas viagens de avião. Caracteriza-se por problemas físicos e psíquicos, especialmente do ciclo do sono, decorrentes de alterações dos níveis hormonais de hidrocortisona.



GNRH; hormônio hipotalâmico que controla a produção de FSH e LH na adeno-hipófise

Controle Neural

- Regulação e liberação endócrina central (hipotálamo)
- Regulação liberação endócrina periférica

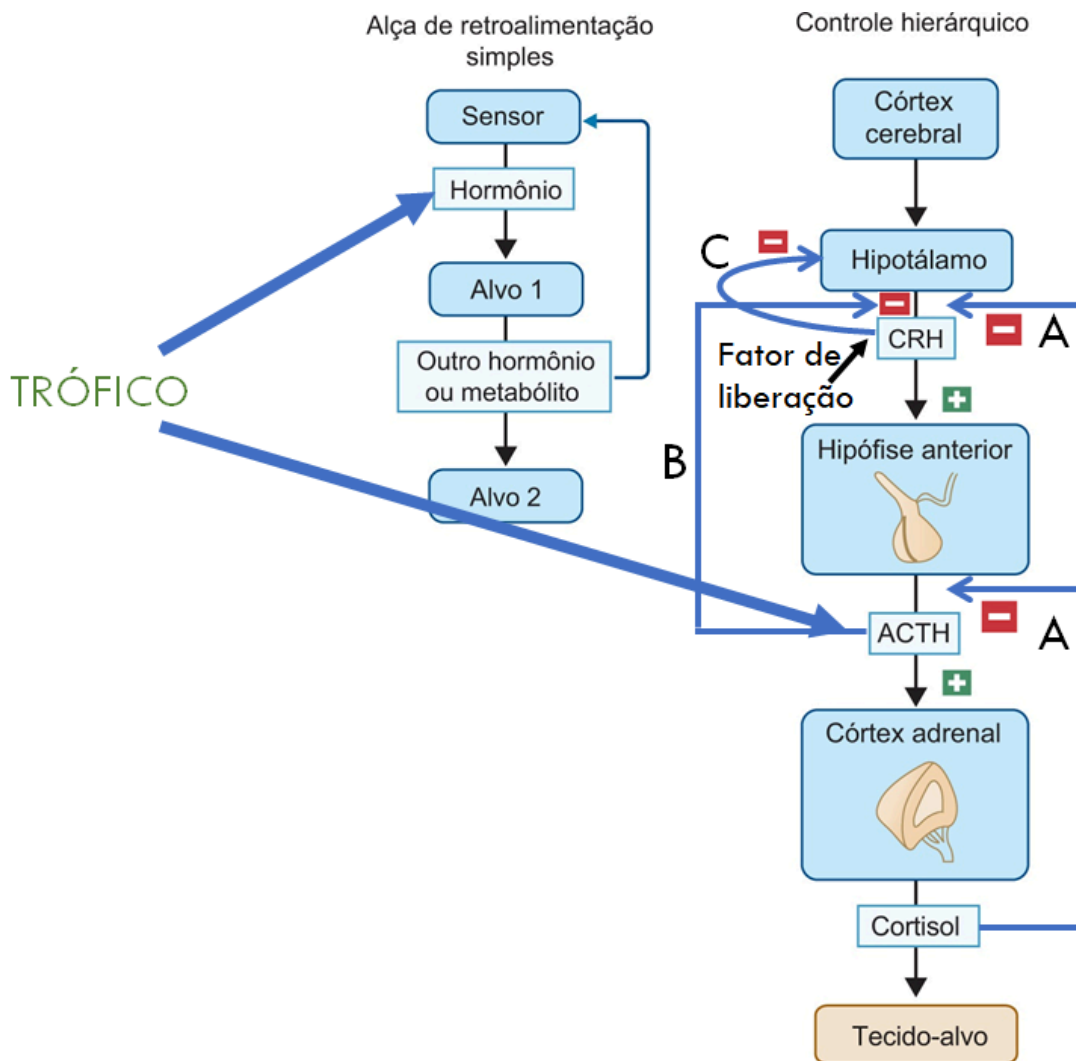


Obs; se o mediador químico é liberado na corrente sanguínea, denomina-se hormônio. Se, no entanto, é liberado entre 2 neurônios ou de neurônio para célula, denomina-se neurotransmissor.

Da vértebra para o órgão = pós ganglionar
 Pós ganglionar é mais longo no S. simpático

Controle Hormonal

- Estimula a liberação de outro – TRÓFICO (adenohipófise, por ex.)
- Fator de liberação é hipo-hi
- Retroalimentação negativa = Feedback negativo



→ Alça longa (A) - Não possui relação anatômica direta, pois a distância entre a produção do hormônio e seu alvo é longa, ou seja, **atua em outro lugar**.

→ Alça curta (B) - a distância entre a produção do hormônio e seu alvo é curta. Ocorre, por exemplo, quando um hormônio trófico hipofisário bloqueia o fator de liberação do hormônio hipotalâmico.

→ Alça ultracurta (C) - quando o hormônio bloqueia sua própria produção, ou seja, **atua nele mesmo**.

- Antero alimentação ou feed back positivo (raro) – um hormônio (não trófico) estimula a liberação de outro (estradiol – LH)
- A retroalimentação pode ser positiva, como no caso da antero alimentação, ou negativa (um hormônio inibe a produção de outro)
- Feedback negativo é o mais comum

Aumento na concentração de Estradiol 2 ou 3 dias antes da ovulação, aumentando a produção d LH, mas não conseguindo liberar.

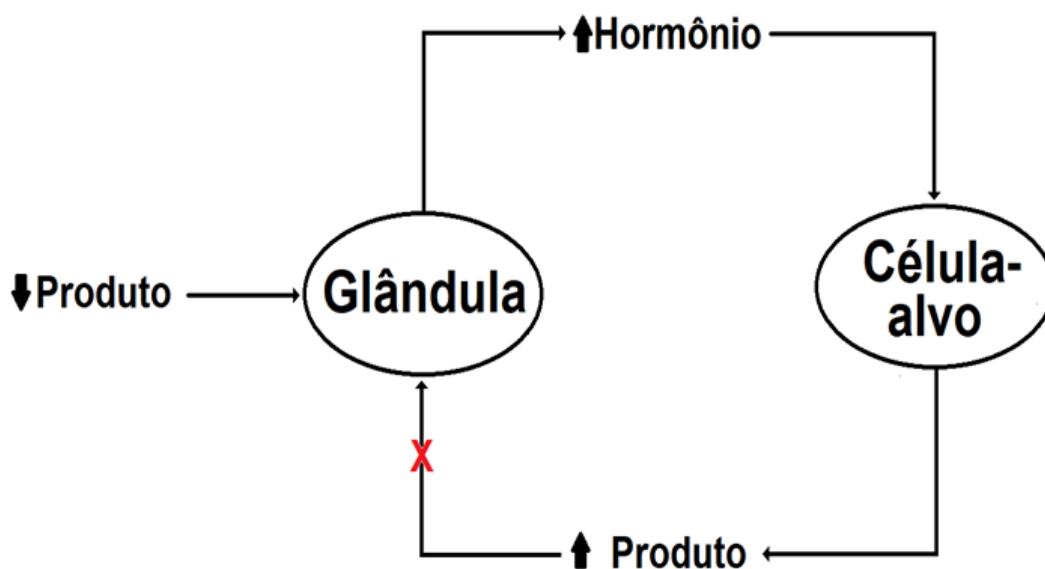
O estradiol bloqueia a secreção hipofisária de LH.

Controle Nutricional - Íons

Hormônios	Produtos
Insulina / Glucagon	Glicose
PTH / calcitonina	Ca^{2+} / PO_4^-
Aldosterona	K^+
ADH	Concentração Salina sangue

Hormônios controlados por íons

Humoral = circulante na corrente sanguínea



Padrão de Secreção

- Crônica: é constante, o estímulo não é totalmente necessário para a secreção hormonal. Ex: hormônios da tireóide.
- Aguda: secreções que dependem diretamente de um estímulo - Ex: Secreção de insulina.
- Episódica: secreções que variam regularmente a concentração do hormônio durante um intervalo de tempo. Ex: hormônios sexuais que regulam a menstruação.

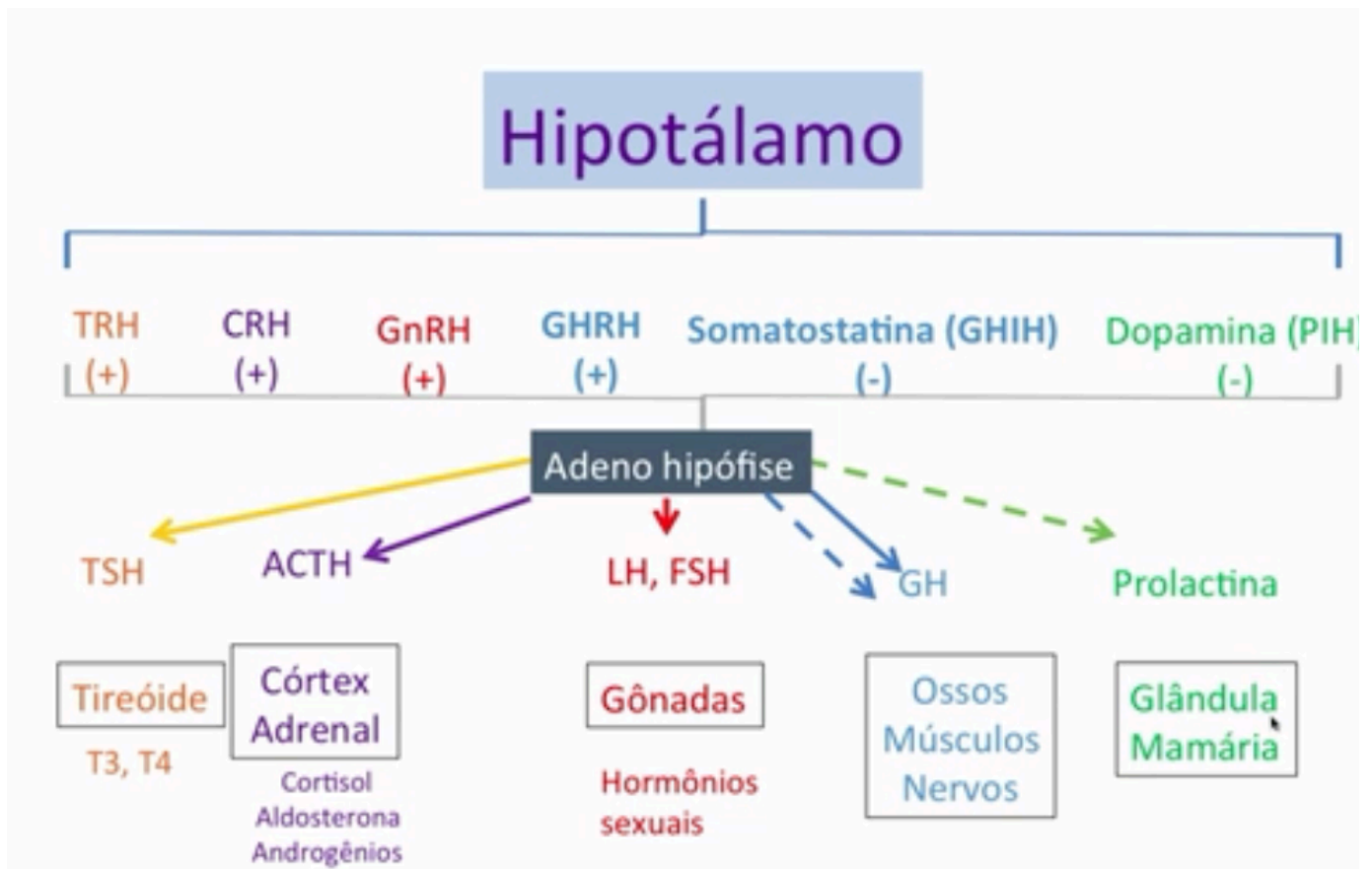
Eixo Hipotálamo - Hipófise

A hipófise é constituída por duas partes; a neuro-hipófise (ou hipófise posterior) e adeno-hipófise ou hipófise anterior, cujas ações hormonais controlam várias outras glândulas no organismo. Por essa ação regulatória, a hipófise também é conhecida como glândula pituitária ou glândula mestra.

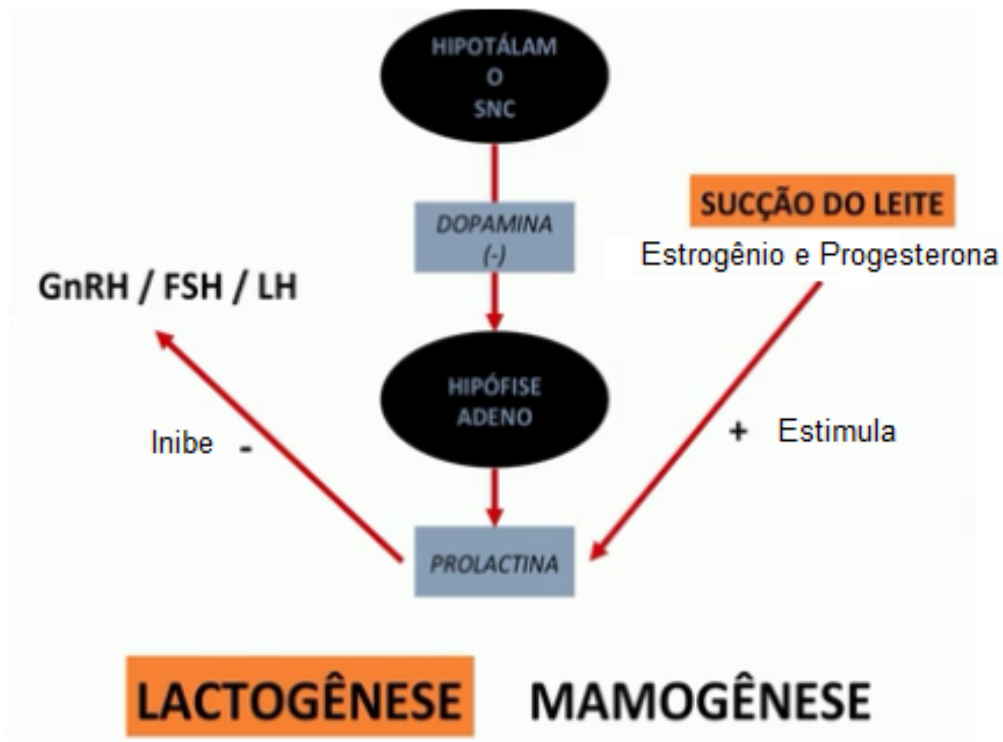
Os hormônios hipofisários são diretamente influenciados pela ação do hipotálamo, das seguintes formas;

a. Neuro-hipófise; o hipotálamo produz os hormônios armazenados pela neuro-hipófise. Isso é importante guardar; a neuro-hipófise não produz nenhum hormônio, apenas armazena. Como exemplo tem-se a ocitocina e a vasopressina (ou ADH)

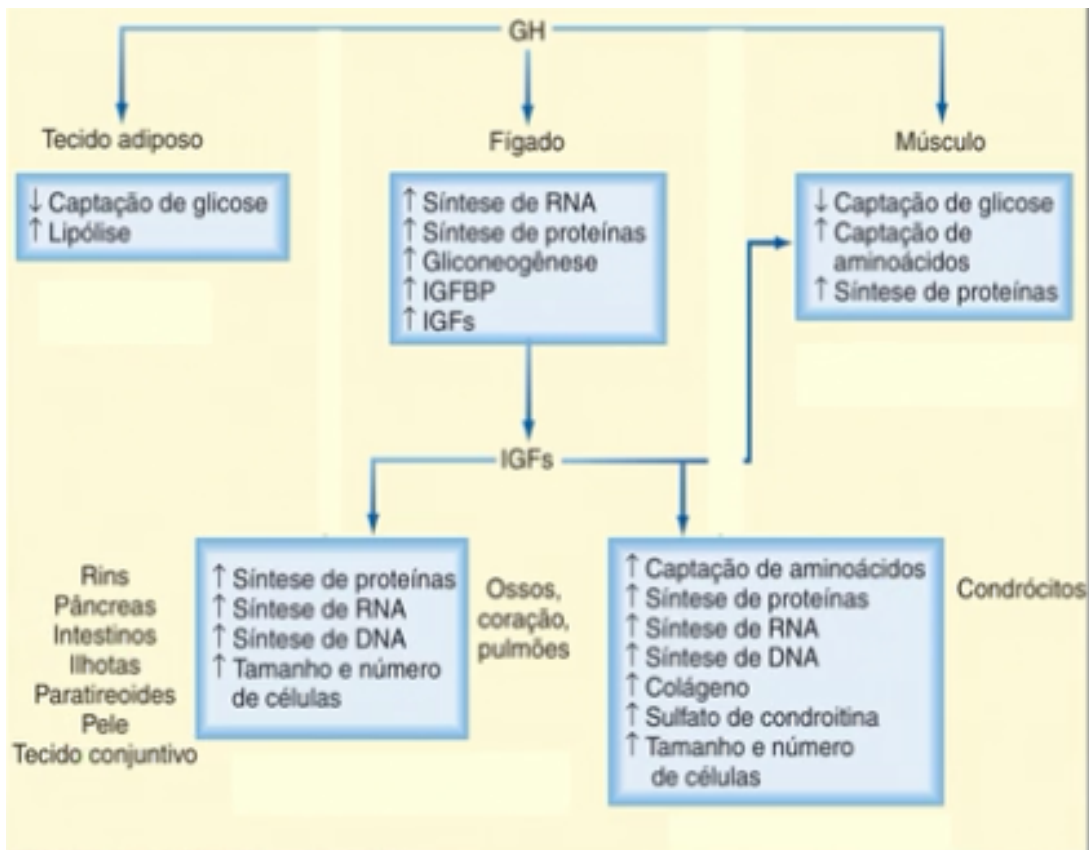
b. Adeno-hipófise ou hipófise anterior; os hormônios hipotalâmicos estimulam a adeno-hipófise para que ela possa sintetizar seus próprios hormônios. Esses hormônios e a interação entre eles estão descritos abaixo;



Atuação da Prolactina



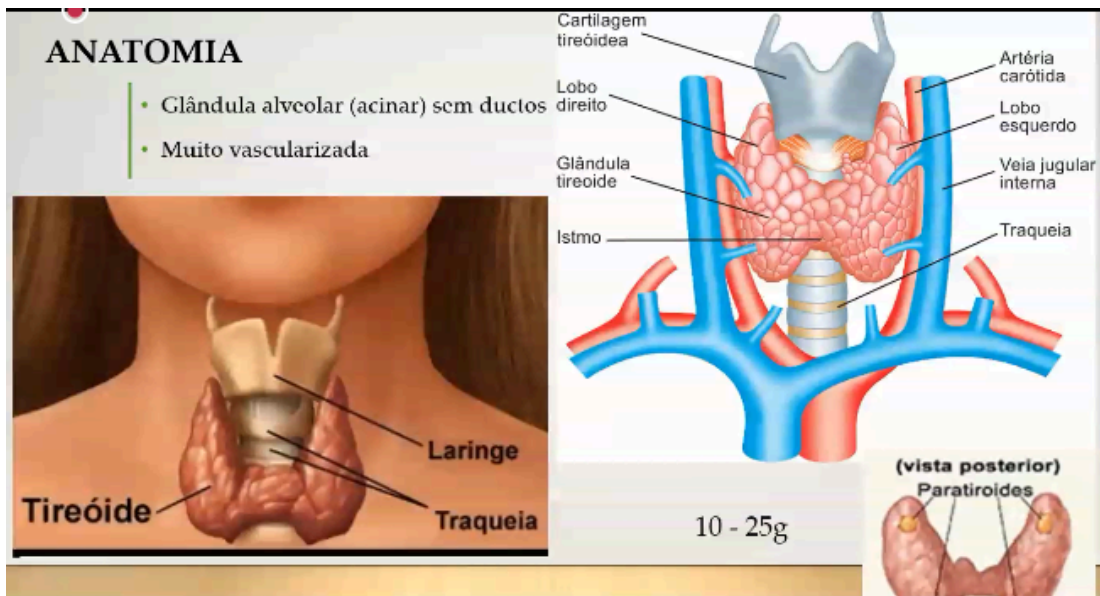
Mecanismos de ação diretos e indiretos do GH



08 de Abril de 2020

Tireóide





ANATOMIA

Glândula alveolar (acinar) sem ductos, folicular
 Muito vascularizada (para drenar os hormônios)
 Secreta hormônios para a corrente sanguínea.

Colóide - massa de proteínas

- principal componente Tg
- Regiões de maior atividade

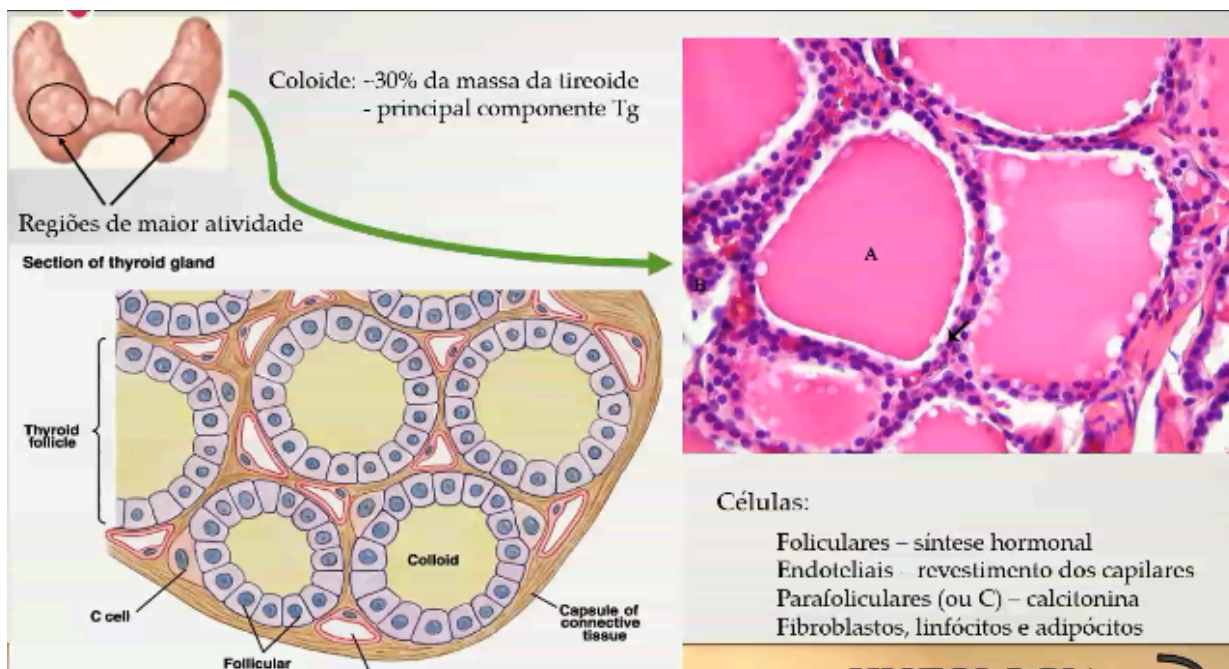
Células

Foliculares - síntese hormonal - revestem os colóides

Endoteliais - revestimento dos capilares

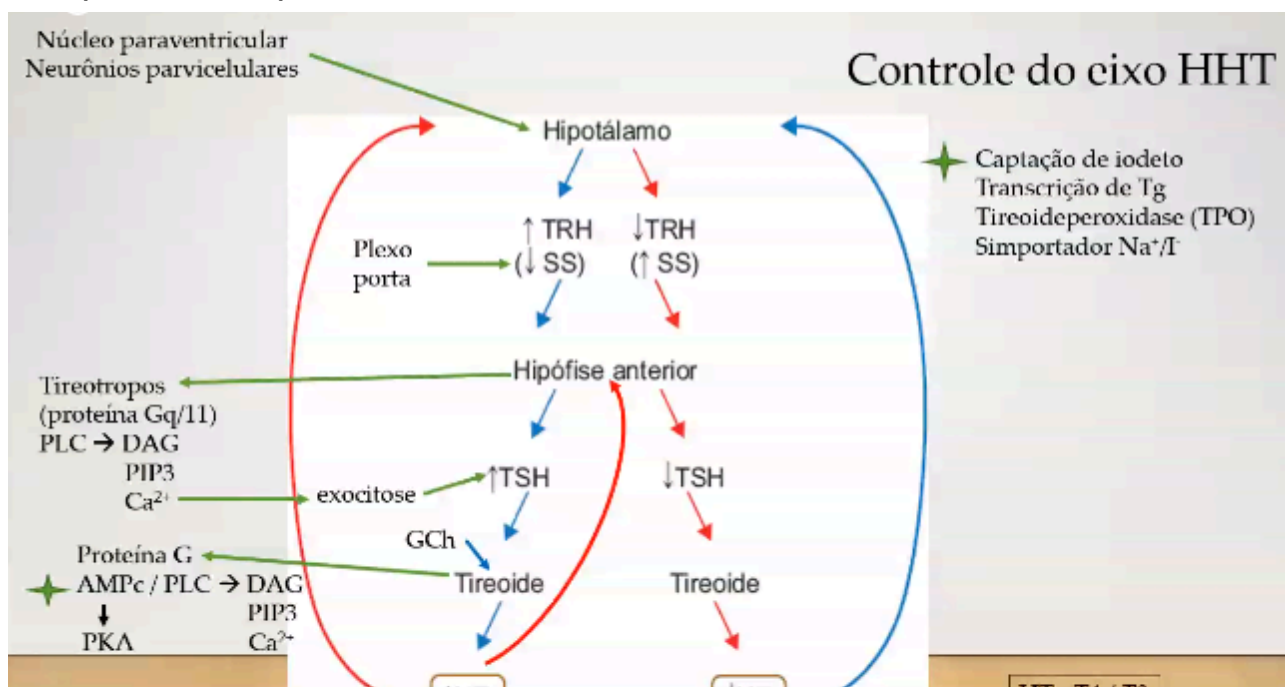
Parafoliculares (ou C) - calcitonina - presentes em volta dos folículos

Fibroblastos, linfócitos e adipócitos



Controle hormonal

- Hipotálamo-hipófise-tireóide



Escrever sobre a ptn G e a adenilato ciclase

A proteína G ativa a fosfolipase C (PFK-C)

Ca²⁺ é eliminado por exocitose e aumenta o TSH

HT (cortado na imagem) - hormônio tireoidiano - T3 e T4

Em vermelho - feedback Negativo - via de inibição

- Causa: Hormônios livres
- Queda de TRH
- Consequência: queda da quantidade de hormônio livre

Em azul - Feedback positivo

- Causa: Queda de HTs
- Elevação de TRH
- Consequência: aumento da produção de hormônios

GCh - gonadotrofina coriônica humana - estrutura semelhante à TSH - ativa a tireoide para produção de HT

Inibidores do Eixo

- Glicocorticóide - inibe a enzima que converte T4 para T3, deiodinase
- Dopamina
- Somatostatina
- Uma possível explicação para isso é que eles diminuem o número de receptores de TRH

Menor sensibilidade ao hormônio

- Cortisol - inibe uma enzima presente no hipotálamo e hipófise que faz a conversão de T3 para T4 - diminuição da concentração plasmática de T3. Como não há grande quantidade de receptores, há inibição da via...

IGF1- fator de crescimento semelhante à insulina

Síntese dos hormônios tireoidianos

- Tireoglobulina (Tg) - glicoproteína com múltiplos resíduos de tirosina, sintetizada nas células foliculares, secretadas na luz do folículo e pequena quantidade na circulação
- Iodo - Alimentação (sal iodado, frutos do mar, plantas de solo rico em iodo)

- $\pm 20\%$ do iodo plasmático é absorvido pela tireóide/ 80% excretados pelos rins

Componentes fundamentais

- O aminoácido tirosina será a base para a produção dos hormônios tireoidianos.
- Outro componente fundamental para a síntese desses hormônios é a concentração de iodo.

A alimentação e a reciclagem de iodo aumentam a concentração plasmática, porém, graças à excreção renal, essa concentração é \pm constante.

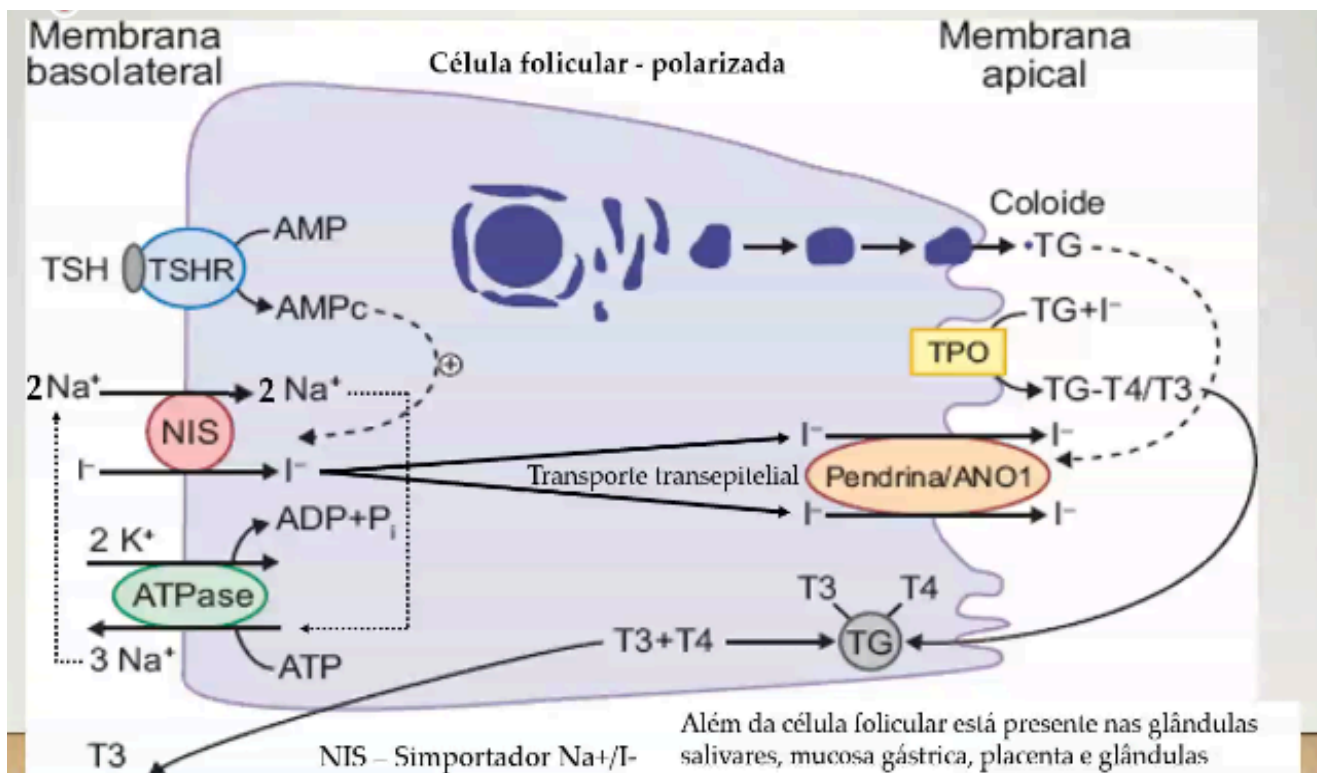
Síntese dos HT

- Tireoglobulina (Tg) – glicoproteína com múltiplos resíduos de tirosina, sintetizada nas células foliculares, secretada na luz do folículo e pequena quantidade na circulação
- Iodo – alimentação (sal iodado, frutos do mar, plantas de solo rico em iodo)
- -20% do iodo plasmático é absorvido pela tireoide / 80% excretado rins

[I] alimentação = [I] excreção renal

[I] plasmática \pm constante

[I] reciclado



Membrana apical; parte da membrana da célula folicular voltada para o colóide
 Membrana basolateral; parte da membrana da célula folicular voltada para o meio externo ao colóide
 Células polarizadas - diferentes composições na membrana apical e na membrana basolateral.

Basolateral

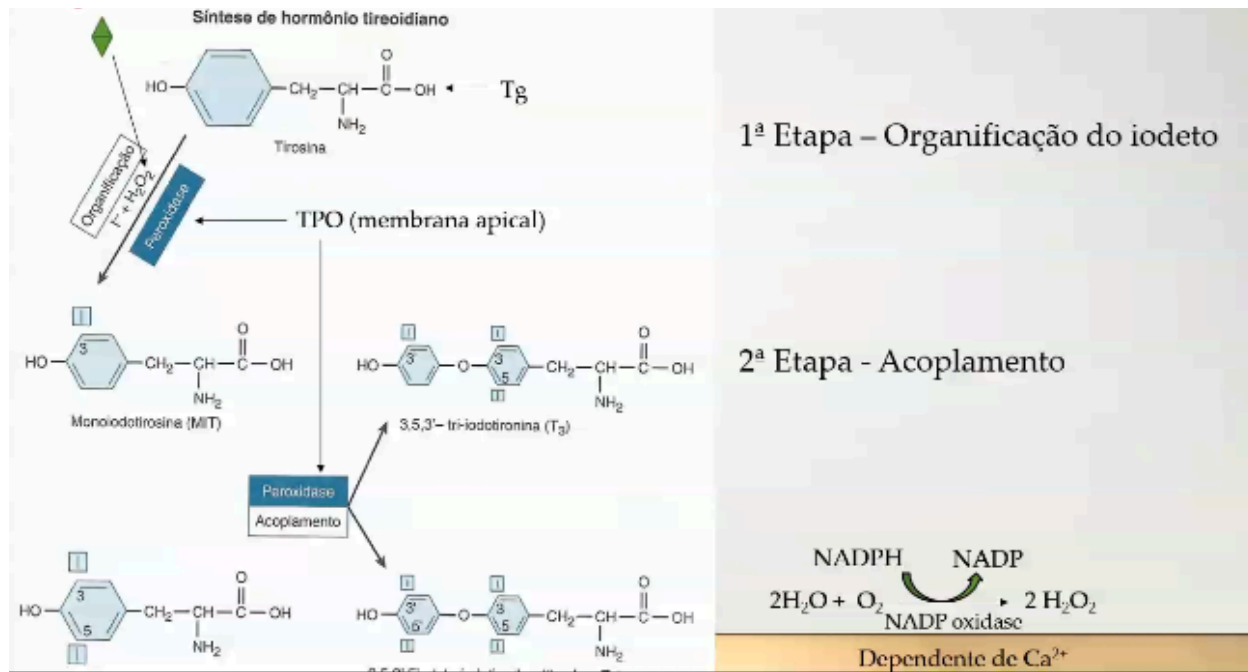
- Receptor de TSH
 - Produção de AMPc
 - Ativa o NIS - entrada de dois íons sódio e um íon iodo
 - Transporte ativo secundário, pois utiliza o gradiente de sódio, gerando a força necessária para a movimentação do iodo
 - Não gasta energia diretamente. Usa o gradiente promovido pela bomba de sódio e potássio
 - O gradiente de sódio é que irá levar o iodo para dentro da célula pelo NIS. Esse mecanismo é conhecido como transporte ativo secundário

NIS- Simportador de Sódio Iodo; usa a energia do sódio,

- O iodo deverá ir para o colóide
 - Transporte trans-epitelial - da membrana basolateral para a apical

- Uso de canais como Pendrina (principal transportador na membrana basolateral da célula folicular. Quando em grande concentração de Iodo, leva o iodo para fora) e ANO1
- A tireoperoxidase (TPO) ioda as TGs, fabricando T4 e T3

Montagem de T3 e T4

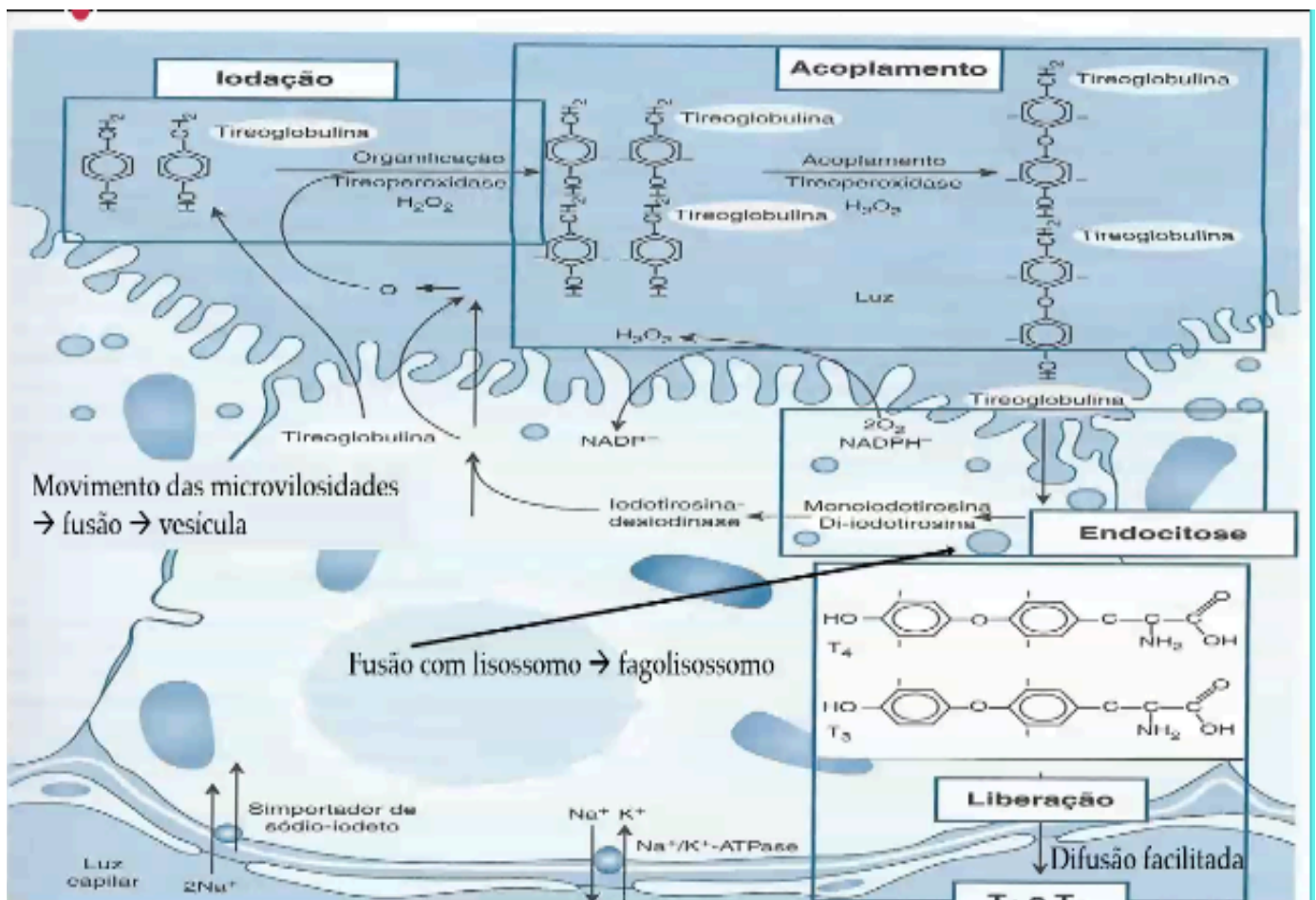


1 etapa - “Organificação do Iodeto”

- TPO (Tireoide Peroxidase) - presente na membrana basolateral
 - Junção do Iodo com a TG na presença de peróxido de hidrogênio
 - Só ocorre na presença de H_2O_2
 - Produto: Moniodotirosina (MIT) ou Diiodotirosina (DIT)

2 etapa- Acoplamento

- Também ocorrem na presença da H_2O_2
- Junção de um MITs e DITs para formar um T3 ou T4
- MIT mais DIT = tri iodotironina = T3
- DIT mais DIT = Tetraiodotironina = T4
- MIT mais MIT = Diiodotirosina = T2. Sem função metabólica



O TSH promove a movimentação das Microvilosidades

Importância das microvilosidades

- Formação de vesícula
 - Engloba o conteúdo presença na luz da vesícula
 - Endocitose - não é formada por englobamento, mas pela fusão de duas pontas de microvilosidades
 - Fusão com lisossomo = Fagolisossomo
 - T4 e T3 ficam intactos
 - A vesícula irá fundir e levar o T3 e T4 para serem liberados na membrana basal, por transporte facilitado, para a corrente sanguínea
 - A tireoglobulina também pode ser transportado junto
 - Na membrana basolateral, o ... é feito por difusão facilitada

Liberação dos HT

- No fagolisossomo, parte de Tg é reciclada/parte vai ser liberada junto com HT
- MIT, DIT, T2 e parto do T4 - desiodação (iodotirosina desiodinase) - reciclagem do iodo

Liberação dos HT

- No fagolisossomo parte da Tg é reciclada/parte vai ser liberada junto com HT
- MIT, DIT, T2 e parte do T4 – desiodação (iodotirosina desiodinase) – reciclagem iodo

Tironina desiodada
volta para a luz

Convertido em T3 (liberado)

- T4 liberado em maior quantidade (~40x); praticamente inativa (afinidade 100x menor do que T3 pelo receptor; quase não está presente no núcleo); "pró-hormônio" → T3
- Tireoide armazena, na luz dos folículos, suprimento de IIT para 2 a 3 meses

A tireoglobulina será excretada na corrente sanguínea, onde não tem atividade biológica

A maior parte do acoplamento ocorre com duas DITs formando T4

O T4 é pró-hormônio para produção de T3, uma vez que, quem possui atividade, é o T3

A tireoide é uma glândula que tem capacidade de armazenar os hormônios

A Tg é uma proteína composta por tirosina e, por isso, é utilizada para produção de T3 e T4. Na corrente sanguínea, perde a sua função e é reabsorvida.

Diferentemente de outras glândulas, a tireóide consegue armazenar os seus hormônios

Efeito escape ou de Wolff-Chaikoff; ocorre quando diminui a concentração de iodo dentro das células foliculares

Efeito Wolff-Chaikoff

- TSH →
- Simportador Na/I pode sofrer regulação pela [I] plasmática
 - Alta [I] (15 a 20x) inibi a NIS e a organificação de iodeto, diminui a síntese de HT
 - Escape – alguns dias a diminui [I] nas células foliculares – produção de HT volta ao normal

- Simportador de Na/I pode sofrer regulação pela concentração de Iodo plasmático
- Se houver alta concentração de Iodo dentro da célula (15 a 20x), bloqueia-se o transportador de Iodo (NIS), portanto não absorve tanto Iodo, não entrando tanto Iodo na célula.
- Por outro lado, A redução da concentração de Iodo concentração desbloqueia o NIS.
- Além disso, o Iodo não será organificado, mesmo após a saída pela Pendrina e ANO1 para a luz, portanto, ainda haverá saída de Iodo. A síntese de HTs é diminuída

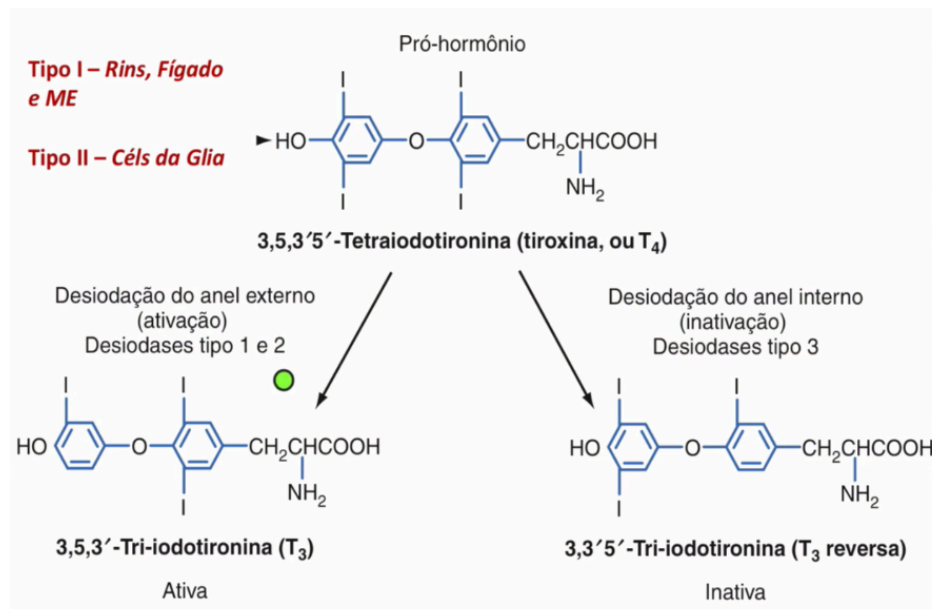
*Como há reserva de T3 e T4 a diminuição da síntese de HTs é imperceptível

Hormônios em circulação

<ul style="list-style-type: none"> • Maior parte ligados à <u>proteínas</u>: <ul style="list-style-type: none"> • ~70% - <u>globulinas de ligação da tireoide</u> • 10% T4 - transtiretina • 15% T4 / 25% T3 - albumina • T4 - ligado mais firmemente - $\frac{1}{2}$ vida maior = 7 dias • $\frac{1}{2}$ vida T3 - 1 dia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormônios livres (biodisponíveis): <ul style="list-style-type: none"> • 0,03% T4 • 0,3% T3 • Excretados prontamente nos rins
--	--

Após liberação de T3 e T4 na circulação, a maior parte desses hormônios ficam ligados em proteínas:

- Transporte Específico - TBGs : 75% globulinas de ligação dos HTs
- Transtiretina
- Albumina



Hormônio Livres

- Como há maior produção de T₄ do que T₃, ele está em maior quantidade, a porcentagem mostrada é em relação ao total produzido de cada hormônio
- Os hormônios livres são quem causarão o feedback
- O T₄ possui meia vida maior na corrente sanguínea (7 dias) quando ligado à proteína
- O T₃ possui meia vida menor (± 1 dia), devido a maior concentração livre **não absoluta (absolutamente, há mais T₄)**
- Quando está livre, é excretado realmente

Influência da gravidez sobre a produção de hormônios tireoidianos

Equilíbrio dinâmico - Homeostase

- Ex.: Gravidez (estrogênios) → aumenta síntese hepática de TBG
- Afinidade T₄ a proteínas = 99,97%

$$T4 \text{ livre} + TBG \leftrightarrow T4-TBG$$

O aumento da síntese de TBG

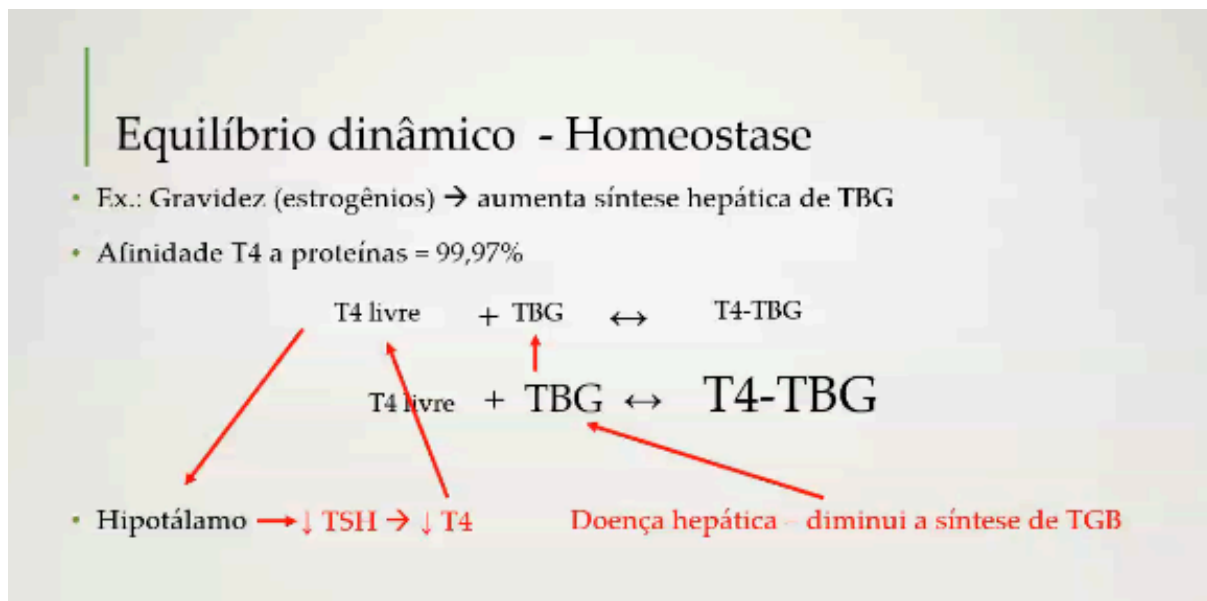
- Desloca o equilíbrio para a produção de T₄ ligado ao TBG

- Feedback positivo - menor quantidade de hormônios livres = maior estímulo para a produção de hormônio livre, regulando o equilíbrio

Doença Hepática - diminui a síntese de TGB

- Diminui a quantidade de hormônio ligado e aumenta a de hormônio livre
- Feedback negativo - diminuição de TSH e de T4 (hormônio livre)

Feedback - equilíbrio dinâmico - Homeostase



Metabolismo Hormonal

- Maior parte dos hormônios produzidos são T4, porém parte é convertido em T3, além de não possuir função biológica
- A conversão é periférica (qualquer lugar fora da tireoide)
- A metabolização passa por várias reações

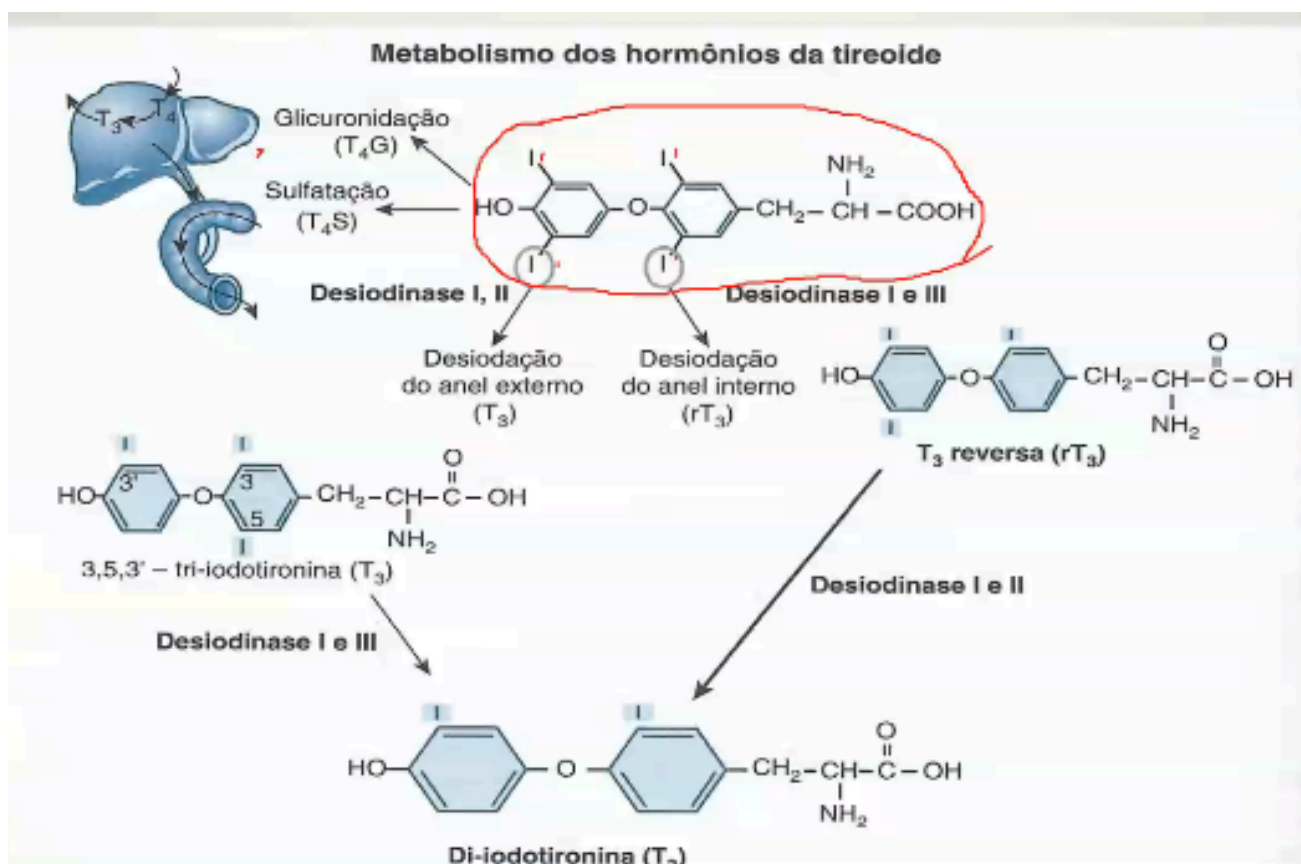
Metabolismo dos HT

- Maior fonte de T3 é a desiodação periférica (fora da tireoide) de T4 → T3
- -80% T4 produzido é desiodado periféricamente (principalmente fígado e rim)
- ± 40% T4 - T3
- ± 33% T4 - rT3
- rT3 - pouca ou nenhuma atividade, rapidamente depurada

Maior fonte de T3 será oriunda da conversão de T4 em T3 nos tecidos hepáticos

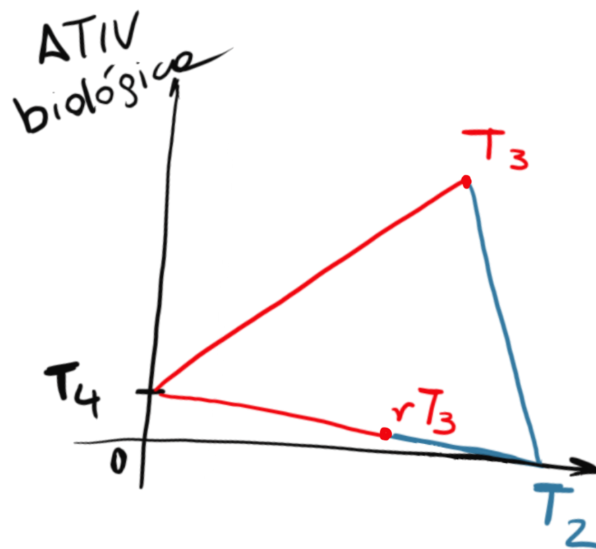
Por que seria interessante a dosagem de T3 reversa (perda de T3)?

- Dosagem de T3 reversa - mostra qual órgão está fazendo a metabolização de T3 reversa ou se alguma enzima que faz esse processo de desiodação está em excesso. A alteração da dosagem pode indicar deficiência no metabolismo que pode gerar/desencadear uma doença



- Sulfatação e Glicuronidação (T4 ligado) - excreção na bile e fezes

- Desiodinase II - A desiodação do anel EXTERNO - produção de T3 (possui maior atividade biológica)
- Desiodinase III - A desiodação do anel INTERNO - formação de rT3 (Possui baixa atividade biológica. Presente na placenta, no cérebro. Converte T3 em T2. Se passar muito T3 pela placenta, isso irá causar um hipertireoidismo)
- T2 - não possui atividade biológica



Desiodinases

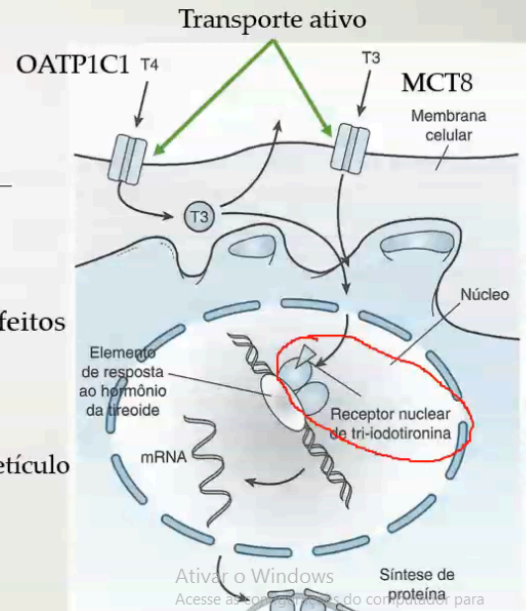
- Desiodinase I – fígado, rim, tireoide (ativada por aumento de AMPc / TSH)
 - $T_4 \rightarrow T_3$; $T_4 \rightarrow rT_3$; $T_3 \rightarrow T_2$; $rT_3 \rightarrow T_2$
 - Principal fonte de T3 que volta para a circulação
- Desiodinase II – cérebro, hipófise, tec. adiposo marrom, tireoide, placenta, musc. esquelético e cardíaco
 - Específica para o anel externo $T_4 \rightarrow T_3$
 - Principal fonte de T3 nos tecidos onde tem atividade intracelular
- Desiodinase III – cérebro, placenta e pele
 - Específica para o anel interno $T_4 \rightarrow rT_3$; $T_3 \rightarrow T_2$
 - Diminui fluxo de T3 mãe-feto, protege o cérebro em hipertireoidismo

Irá ocorrer feedback negativo se houver grande concentração de T3

Efeitos biológicos dos HT

- Receptores de HT em praticamente todos os tecidos – estimula metabolismo, atividade, diferenciação, maturação e desenvolvimento celular
- Principal efeito – regulação da transcrição gênica – efeitos genômicos
- Efeitos não genômicos
 - Estimula a ATPase Ca^{2+} (membrana plasmática e do retículo sarcoplasmático)
 - Rápida estimulação antiportador Na^+/H^+
 - Aumenta consumo de O_2

T3
principalmente
no sistema
cardiovascular



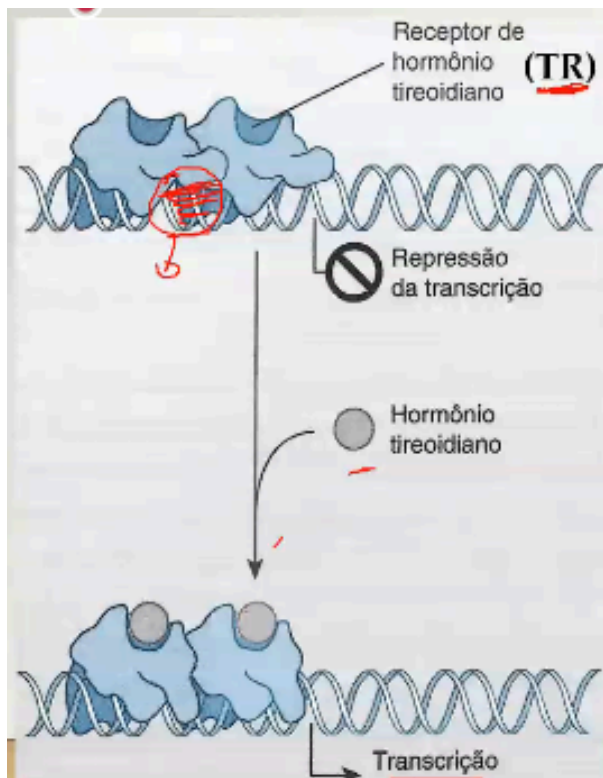
Efeitos Biológicos dos HT

T3 e T4 possuem receptores intracelulares, diferentes de outros hormônios que possuem receptores de membrana. No caso de T3 e T4 é no núcleo, e os esteróides é no citoplasma.

Receptores T3 e T4 ligados ao DNA - reguladores de transcrição gênica - **Efeitos genômicos**

Efeitos não genômicos

- Estimulação de ATPase Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático
 - Envolvido na contração muscular-
- Efeito anti portador: hidrogênio
- Aumento no consumo de O_2 - Efeito secundário



Receptores nucleares

- Receptores ligados em região promotora de genes-alvo: elementos responsivos aos IIT ou TRE
- 85% HT ligados à receptores nucleares são T3 (15% T4)

Receptores Nucleares

- T3 - efeitos genômicos
- Receptores ligados em região promotora de genes-alvo: elementos responsivos aos HT ou TRE (Elemento Responsivo aos Hormônios Tireoidianos)
 - Quando liga o hormônio, promove a transcrição
 - Quando não há ligação, inibe a transcrição

Efeitos fisiológicos

metabol. $\left\{ \begin{array}{l} \text{ANABO} \rightarrow \text{constru} \\ \text{CATABO} \rightarrow \text{des truição} \end{array} \right.$

- Funções metabólicas gerais:
- Geração de calor por ciclos fúteis (síntese e hidrólise de ATP)
 - Síntese/degradação: lipídios, carboidratos e proteínas
- Desacoplamento da cadeia respiratória
 - Aumenta produção de proteínas desacopladoras - impede formação de gradiente de H^+
 - energia para síntese de ATP dissipada na forma de calor
- Transcrição de ATPases
 - Bombas Na^+/K^+ Ca^{2+} - aumenta consumo de ATP - calor

$F_0 F_1 \text{ ATP}_{\text{sínt}}^H$


Efeitos Biológicos

- Anabolismo = Construção de moléculas
- Catabolismo = Construção de moléculas
- FOF1 ATP sintase - proteína de membrana que fabrica ATP com o fluxo de oxigênio no interior da mitocôndria

Ciclos fúteis – Metabolismo de lipídios

- Aumenta a síntese de colesterol
- Aumenta a lipogênese
- Estimula proliferação de adipócitos
- Acúmulo de lipídios intracelular

- Aumenta catabolismo colesterol
- Aumenta lipólise


 Efeito predominante

Lipogênese e lipólise preferencialmente em: fígado, tec. adiposo marrom e branco, glândula mamária

- Geração de calor por ciclos fúteis - síntese e hidrólise de ATP - síntese e degradação de Lipídios, Carboidratos e Proteínas
- Toda a energia dos elétrons que seria usada para produção de ATP é dissipada em forma de calor

Ciclos fúteis – Metabolismo de carboidratos

- ↑ absorção intestinal de glicose
- ↑ gliconeogênese hepática
- ↑ utilização de glicose pelas células – reduz a [] intracelular – favorece gradiente para entrada nas células (aumenta glicólise e a síntese de glicogênio)
- ↑ síntese de GLUT4 – tecido adiposo marrom/branco, musc. esque/cardiaco (aumente utilização de glicose induzida por insulina)

Efeitos específicos sobre órgãos e tecidos

- Ossos – crescimento, desenvolvimento e remodelação (ativação de osteoblastos e osteoclastos)
- Sistema cardiovascular:
 - Coração: efeitos ionotrópicos (↑ força) e cronotrópicos (↑ frequência, ↓ tempo de contração)
= ↑ volume sistólico, portanto ↑ débito cardíaco ($DC=FC \times VS$)
 - Vascular: ↓ resistência vascular sistêmica – pouca variação na PA ($PA=DC \times RPT$)
- Sistema muscular esquelético – ↑ velocidade de contração, ↓ tempo de contração

Efeitos específicos sobre órgãos e tecidos

- Fígado – modulam metabolismo de triglicérides e colesterol, homeostasia das lipoproteínas, proliferação celular e respiração mitocondrial
- Hipófise – estimula produção de GH (↑ transcrição, estabilidade e eficiência da tradução do mRNA e perifericamente aumenta nº de receptores de GH), inibe TSH

- GH é estimulado por hormônios tireoidianos (T3 e T4)

Disfunções dos HT

Primária – defeito na glândula produtora
Secundária – problema fora da glândula

- Alterações nos níveis circulantes
 - Comprometimento do metabolismo periférico dos HTs (T4 → T3)
 - Resistência à ação hormonal
 - Função tireoide
 - Normal – eutireoidismo (ou estado eutireoideo)
 - Baixa – hipotireoidismo
 - Alta – hipertireoidismo
- Genética ou adquirida
Transitória ou permanente

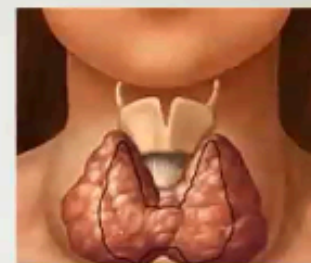
Disfunções hormonais

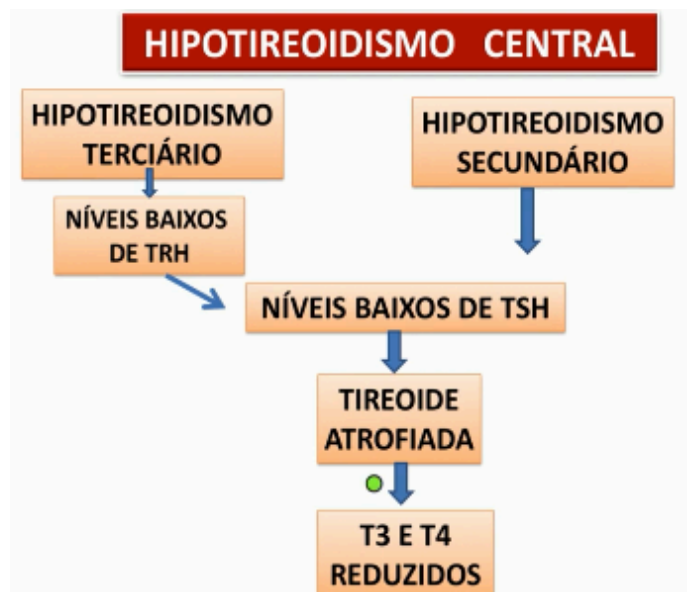
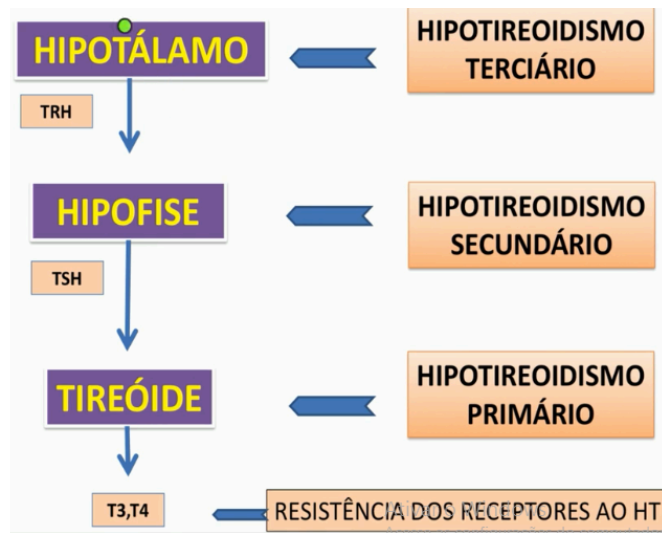
- Na glândula que produz o hormônio (primária - defeito na Tireoide) ou fora da glândula (secundária - defeito fora da tireoide)

Hipotireoidismo - deficiência dos hormônios tireoidianos

Hipotireoidismo

- Incidência – 2% mulheres adultas (menos comum em homens)
- Primário – 95% dos casos
 - No desenvolvimento embrionário – grave demência
 - Adultos:
 - Com diminuição no tamanho da tireoide – Doença autoimune, remoção cirúrgica, tratamento com iodo radioativo
 - Com aumento no tamanho (bócio) – Infiltração linfocítica (Doença de Hashimoto), deficiência de iodo na dieta
- Secundário → Tireoidite – inflamação na tireoide
 - Distúrbios no hipotálamo ou adeno-hipófise (com ou sem associação de anormalidades em outros hormônios adenohipofisários)
 - Mais raro (herança dominante 1/50.000 nascidos vivos) – resistência aos HTs (mutação no receptor)
 - Níveis de HTs ↑ / Níveis de TSH ↓ ou normais – estado compensatório (eutireoideo ou levemente hipo); bócio





HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO

- LESÃO OU AUSÊNCIA DA TIREÓIDE
- T3 E T4 geralmente reduzidos
- NIVEIS ELEVADOS DE TSH COMPENSATORIAMENTE – altos níveis de TSH podem causar bócio e também levar à elevação de PROLACTINA

HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO -CAUSAS

• TIREOPRIVO (SEM BÓCIO)

- AGENESIA DE TIREOIDE (CONGÊNITO)
- HIPOPLASIA ECTÓPICA (CONGÊNITO)
- PÓS-ABLATIVA
 - Retirada cirúrgica
 - Irradiação de cabeça e pescoço
 - Tratamento com Iodo 131

HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO -CAUSAS

• NÃO TIREOPRIVO (BÓCIO)

- TIREOIDITE AUTO-IMUNE (HASHIMOTO) **MAIS COMUM (95%)**
- BÓCIO COLÓIDE ENDÊMICO
- DEFICIÊNCIA GENÉTICA DE PEROXIDASE (CONGÊNITO)

- Etiologia primária (95%)
- A remoção cirúrgica da Tireoide pode ser parcial ou total
- O Iodo radioativo se concentra na tireoide e vai matando as células - casos de Hipertireoidismo
 - Inchaço na região do pescoço - crescimento do número de células - Tireoidite ou Bócio
 - Infiltração de linfócitos - doença de Hashimoto
 - Deficiência de Iodo na dieta - queda na produção de hormônios tireoidianos
 - O processo inflamatório (Bócio) é um meio para se tentar aumentar a produção hormonal

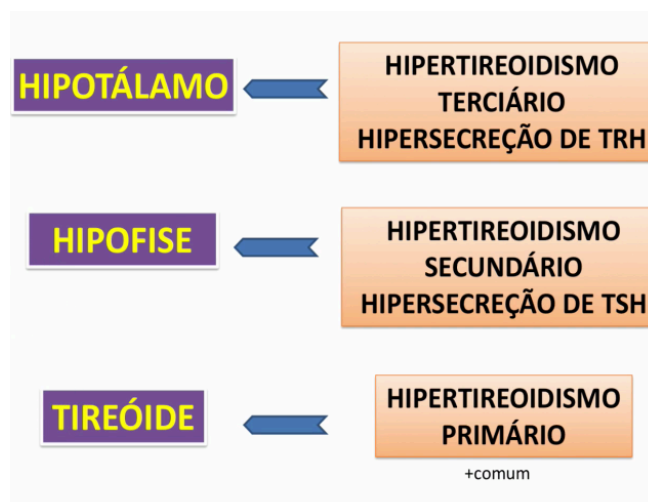
Hipertireoidismo

- Gera aumento no metabolismo basal e distúrbios do SN autônomo
- Incidência de 2% mulheres adultas; 0,02% em homens

- Várias afecções podem causar hipert.

Primárias ou secundárias

Bócio tóxico difuso ou Doença de Graves
Bócio nodular tóxico
Adenoma tóxico
Indução por terapia (reposição de T3/T4)
Ingestão excessiva de iodo
Tireoidite
Carcinoma folicular
Tumor hipofisário produtor de TSH



Doença de Basedow-Graves

- Ou Bócio tóxico difuso – causa mais comum de hipertireoidismo em adultos
- Doença autoimune – hipersecreção de HT por ligação de anticorpos semelhantes aos TSH (imunoglobulina G – TRAb) aos receptores tireoidianos.
- Maior parte dos casos entre 20 e 40 anos, 8x mais comum em mulheres
- 40 a 50% dos pacientes apresentam exoftalmia
 - Infiltração dos tecidos e músculos extraoculares (linfócitos e fibroblastos, acúmulo de hialuronato
 - Expressão de receptores para TSH nos fibroblastos perioculares



90% dos pacientes com oftalmopatia
tireoidiana apresentam
hipertireoidismo de Graves

não entendi muito bem a patogenia da doença de Graves

Adenoma hipofisário

Adenomas hipofisários secretores de TSH

- Hipertireoidismo secundário
- Representam 1 a 2% de todos os adenomas de hipófise
- ↑TSH → ↑T4 e ↑T3 – não consegue fazer feedback negativo

Síndrome do doente eutireoideo

- Alteração no perfil hormonal por aumento na atividade de desidrodinase III (aumenta rT3)
- Pode ser causada por fármacos como propranolol e amiodarona

O tumor estimula a produção de TSH e conseqüentemente, T3 e T4, não é possível realizar o feedback negativo devido à presença do carcinoma

Síndrome do doente eutireoideo

- Parece normal, mas não está

Anormalidades no metabolismo do iodo

- Aumento ou diminuição na dieta / Normal -150ug/dia
- Pode ser causada por fármacos (que inibem a captação, concentração e/ou organificação do iodo)
- Gestação:
 - ↓ - deficiência mental grave
 - ↑ - inibe a função da tireoide do feto
 - Hipotireoidismo / bócio
 - Hipertireoidismo (toxicidade do iodo)
- Pode ser causada por defeito genético no NIS (raro)

T3 e T4 - importantes para desenvolvimento de SNC

É importante lembrar que o hipertireoidismo também pode levar ao bócio, como em um adenoma único hipersecretante na Doença de Plummer

- A excessiva ingestão, pela mãe, de Iodo, pode gerar hipotireoidismo no feto
- Defeito genético no transportador (raro, porém existe)

- Não capta Iodo para o interior da célula do folículo

Hipo - intolerância ao frio, vasoconstrição periférica, palidez, ressecamento da pele, enfraquecimento de unhas e cabelos

Efeitos fisiológicos

- Funções metabólicas gerais:
- Geração de **calor** por ciclos fúteis (síntese e hidrólise de ATP)
 - Síntese/degradação: lipídios, carboidratos e proteínas
- Desacoplamento da cadeia respiratória
 - Aumenta produção de proteínas desacopladoras – impede formação de gradiente de H^+
 - energia para síntese de ATP dissipada na forma de **calor**
- Transcrição de ATPases
 - Bombas Na^+/K^+ ; Ca^{2+} – aumenta consumo de ATP – **calor**

Hipo - intolerância ao frio, vasoconstrição periférica, palidez, ressecamento da pele, enfraquecimento de unhas e cabelos

- Diminuição da absorção e utilização da glicose pelas células
- Intolerância a glicose
- Redução na massa muscular (diminui a síntese de proteínas)
- Fraqueza muscular
- Afeta o crescimento (infância)
- Bradicardia
- Diminui a velocidade e aumenta o tempo de contração
- Grave retardo mental (embrionário e neonatal) - teste do pezinho (detectável)
 - reposição
- Hipoventilação
- Aumento do pH plasmático - aumento de PO_2

Hiper - Intolerância ao calor, vasodilatação, pele avermelhada e umedecida, cabelos e unhas mais fortes

- Aumento da produção de glicose hepática
- Intolerância a glicose
- Predomínio do catabolismo proteico
- Fraqueza muscular
- Risco de osteoporose (adulto) - aumento de osteoclasto

- Taquicardia
- Aumento da velocidade muscular, porém atividade limitada pelo catabolismo proteico
- Aumenta PCO₂
- Diminui pH plasmático
- Hiperventilação reflexa

22 de Abril de 2020

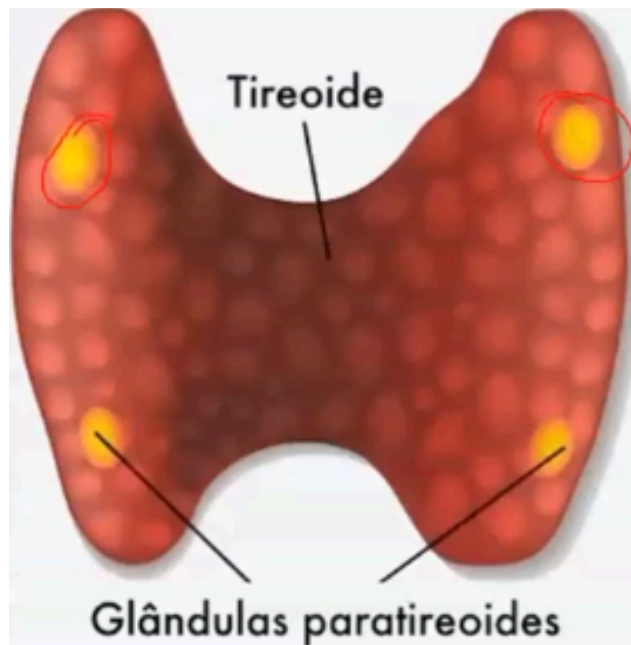
Paratireoides

OBJETIVOS

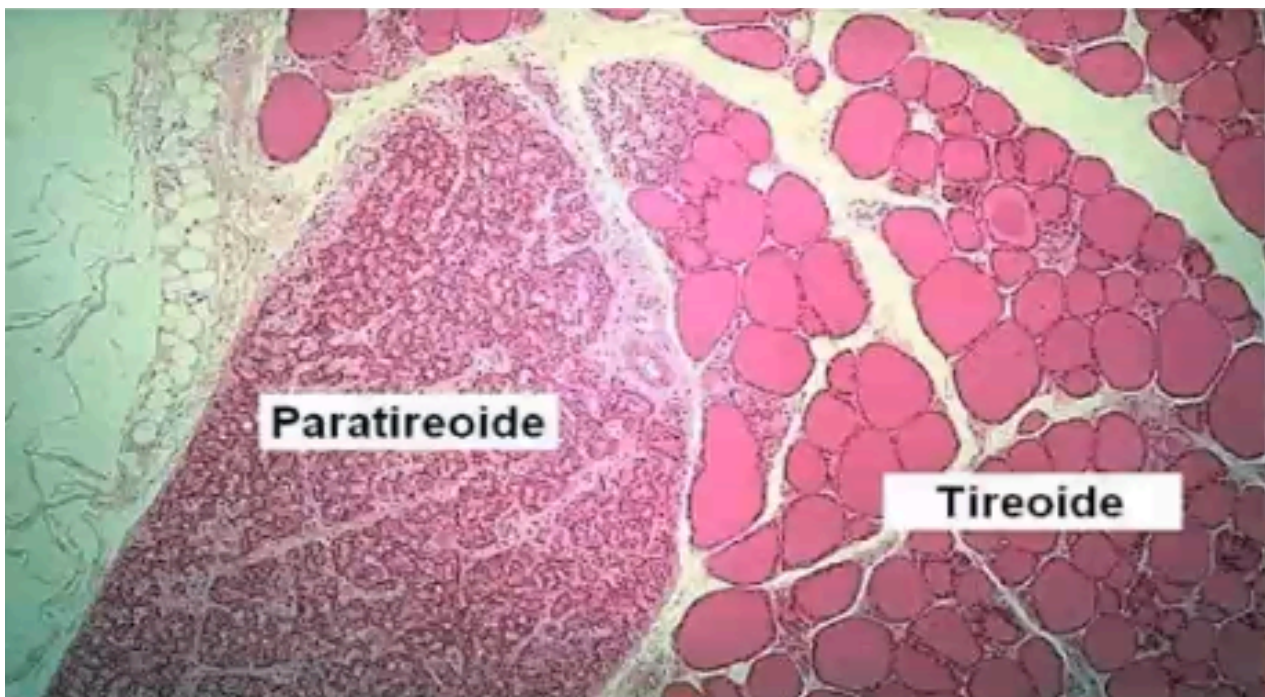
- Descrever a importância do cálcio e sua homeostase no organismo
- Identificar a origem, os órgãos-alvo e os tipos celulares, bem como os efeitos fisiológicos do paratormônio (PTH)
- Descrever a regulação na secreção do PTH e o papel do receptor sensor de cálcio
- Descrever as funções dos osteoclastos e osteoblastos na remodelagem óssea, bem como os fatores que regulam suas atividades
- Identificar as fontes de vitamina D e descrever a sua via de biossíntese e ativação
- Identificar órgãos-alvo e os mecanismos celulares de ação da vitamina D
- Descrever a relação de retroalimentação negativa entre PTH e vitamina D
- Descrever as causas e consequências do excesso ou da deficiência de PTH e vitamina D
- Descrever a regulação da liberação de calcitonina, bem como a célula de origem e os órgãos-alvo da sua ação

Controle da calcemia e da fosfatemia

- 4 glândulas, que ficam localizadas atrás da tireóide
- Tamanho: de uma ervilha

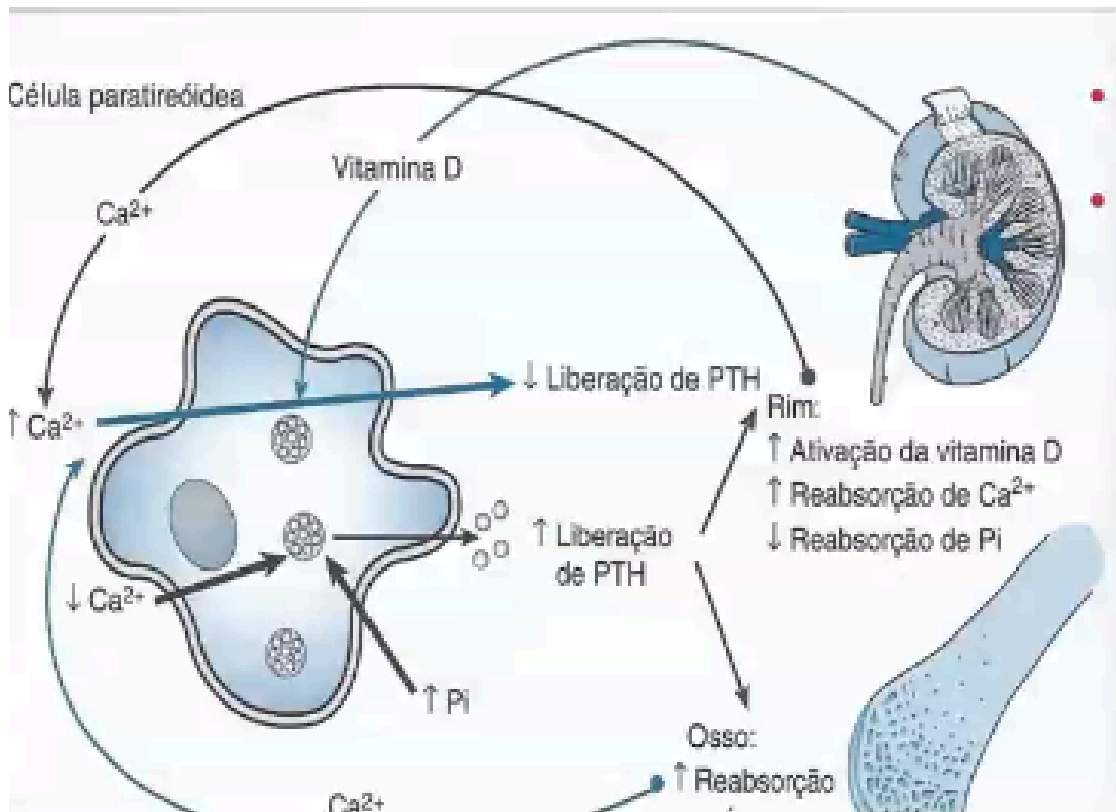


- Origem: Crista neural



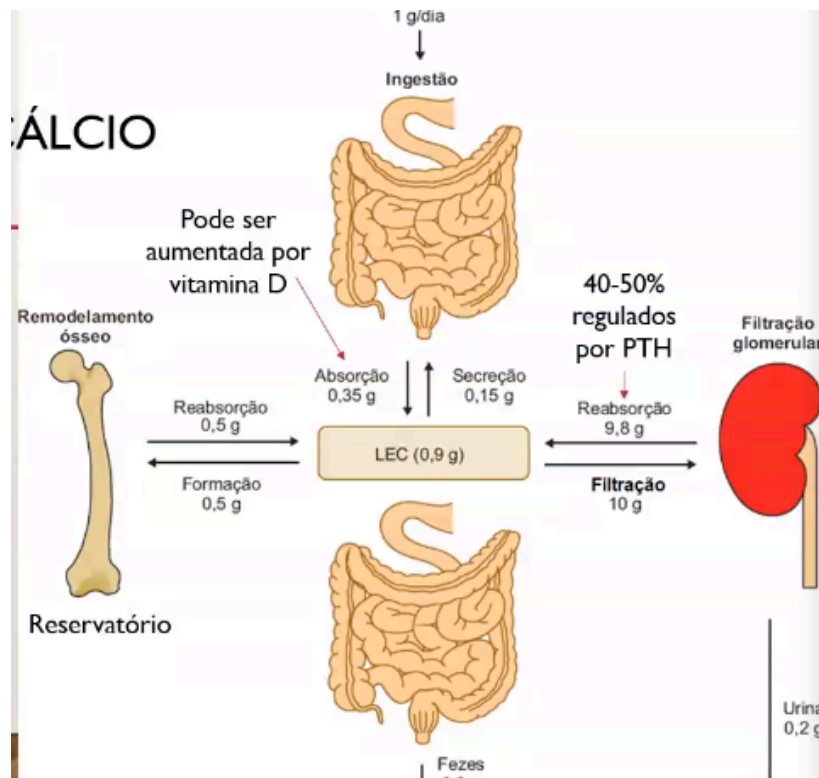
Células principais são produtoras de hormônio

- Produzem o paratormônio - PTH
- Fundamental na **regulação dos níveis de cálcio** e massa óssea
- Participa da **excreção renal de fosfato inorgânico** (aumenta a excreção de fosfato no rim) e ativação da vitamina D
- PTH + Calcitonina + Vitamina D = Homeostasia de cálcio



Importância do Cálcio

- Adulto - 1 a 2 Kg de cálcio - 99% ossificado (hidroxiapatita - combinação do cálcio)
- Restante: organelas e meio extracelular (semelhantes) e citoplasma (10.000 vezes menor)
- Cálcio LEC - regulação por hormônios, balanço de cálcio do organismo



- Remodelamento ósseo = parte do cálcio faz parte desse equilíbrio
- Maior parte do cálcio é reabsorvido, isso ocorre no **rim**

Funções do cálcio

Extracelular	Intracelular
<ul style="list-style-type: none"> → Formação dos ossos e dentes, produção de leite • Adesão celular (cimento) • Processos excitação – secreção • Contração da musculatura lisa e miocárdica • Excitabilidade dos neurônios • Coagulação 	<ul style="list-style-type: none"> • Contração muscular • Divisão celular, atividades enzimática • Vias de segundos mensageiros • Exocitose – liberação de hormônios
	<p>Hipocalcemia – aumenta a permeabilidade ao Na⁺ (hiperexcitabilidade neuronal, tetania)</p> <p>Hipercalcemia – atividade neuromuscular deprimida</p>

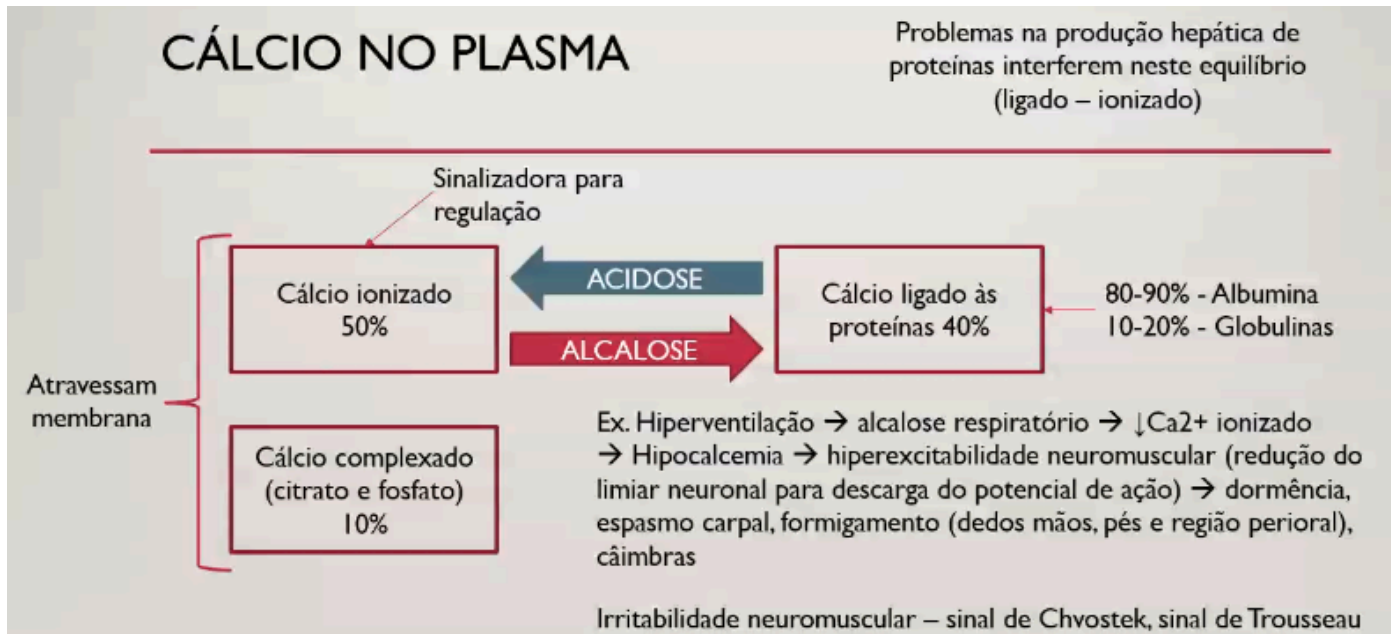
tetania = paralisação muscular

Porque uma hipocalcemia causa tetania, já que é o cálcio que realiza a contração muscular ?

- Célula em repouso com o potencial de ação, aumenta sua voltagem até chegar ao limiar causada pela entrada de sódio, despolarizando a célula.

- Com a diminuição do Ca no meio extracelular, diminui-se o gradiente de concentração entre o interior e exterior da célula. Então, nessa situação, qualquer perturbação seria suficiente de ultrapassar o limiar, deixando as células em **hiperexcitabilidade**.

Cálcio no plasma



O cálcio pode circular de 3 formas; ionizado, complexado e ligado a proteínas. O cálcio livre é importante fazer a regulação do PTH e também para exercer atividade metabólica do cálcio, pois **o cálcio que está ligado às proteínas plasmáticas não possui função metabólica**, apenas de reservatório.

O cálcio ionizado e o cálcio complexado podem ser filtrados no rim. Ao contrário do cálcio ligado à proteína, pois são grandes demais para serem filtrados.

Esse equilíbrio entre o cálcio livre e o cálcio ligado à proteína pode ser alterado por:

- PH
 - Ácido: ↑Ca ionizado e ↓Ca proteína
 - Básico: ↓Ca ionizado e ↑Ca proteína
- Produção de proteínas hepáticas de transporte
 - Aumento: ↓Ca ionizado e ↑Ca proteína
 - Diminuição: ↑Ca ionizado e ↓Ca proteína

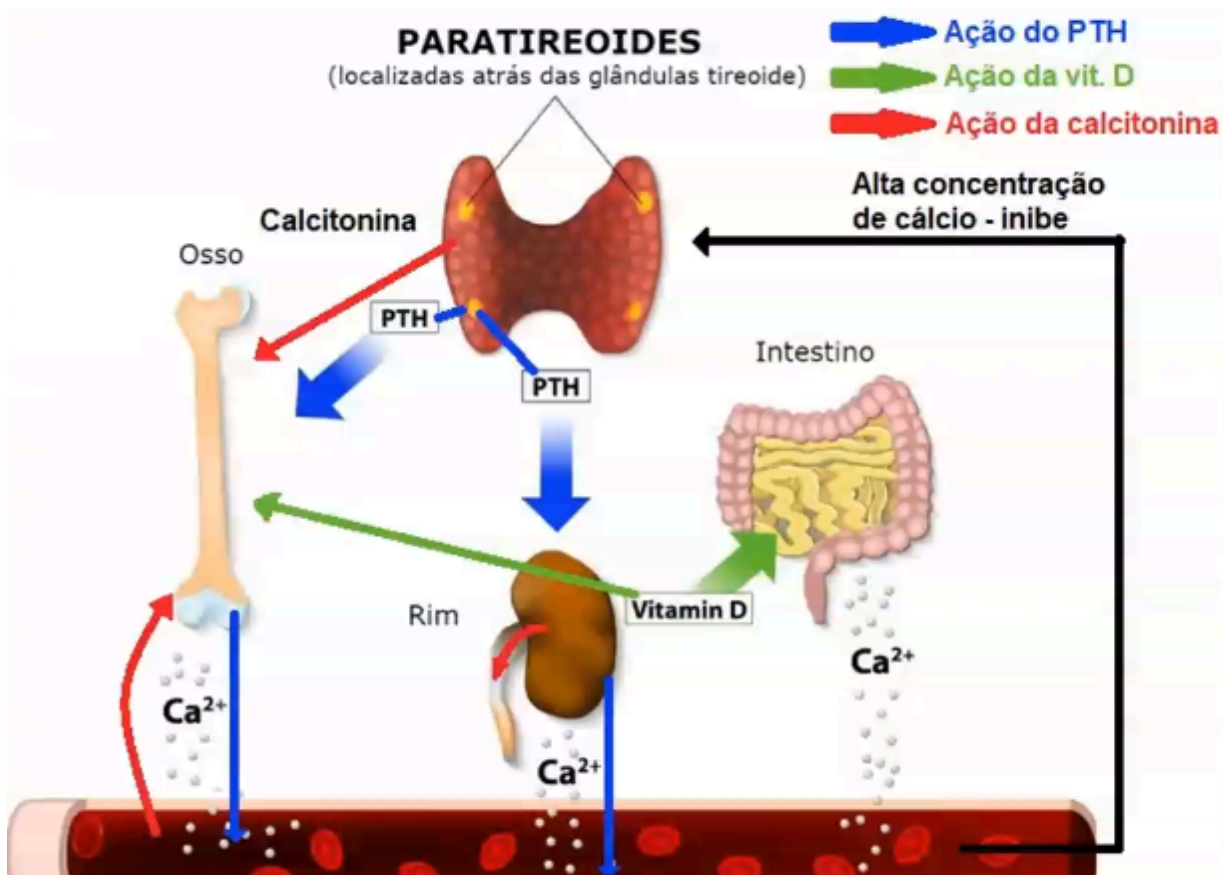
Uma das formas de diagnosticar o paciente com análise física é verificar sinais de irritabilidade neuromuscular como;

- Sinal de Chvostek; ocorre quando se passa o dedo atrás da orelha, abaixo do occipital, encontrando o nervo da musculatura facial. Quando se pressiona esse nervo, ocorre um tipo de contração tetânica na face, indicando sinal positivo.
- Sinal de Trousseau; é a manifestação de um espasmo carpal quando se infla o manguito para aferir a PA, mais ou menos uns 20 mmHg acima da pressão sistólica.

Regulação hormonal da Homeostasia do cálcio

- Paratormônio (PTH) – remodelagem óssea com liberação de Ca^{2+} e P_i na circulação; aumenta a reabsorção renal de Ca^{2+} e diminui a reabsorção de fosfato; ativação da vitamina D
- Vitamina D – aumenta a absorção intestinal e a reabsorção renal de Ca^{2+} , aumenta a remodelagem óssea com liberação de Ca^{2+} na circulação (menos importante)
- Calcitonina – diminuição da concentração de Ca^{2+} na circulação por diminuição da reabsorção óssea e diminuição na reabsorção renal

- Paratormônio: remodelagem óssea com liberação de cálcio e fosfato inorgânico na circulação: aumenta a reabsorção de cálcio e diminui a absorção de fosfato: ativação da vitamina D
- Vitamina: aumenta a absorção intestinal e a reabsorção renal de cálcio, aumenta a remodelagem óssea com liberação de cálcio na circulação (menos importante)
- Diminuição na concentração de cálcio na circulação por diminuição da reabsorção óssea e diminuição na reabsorção renal

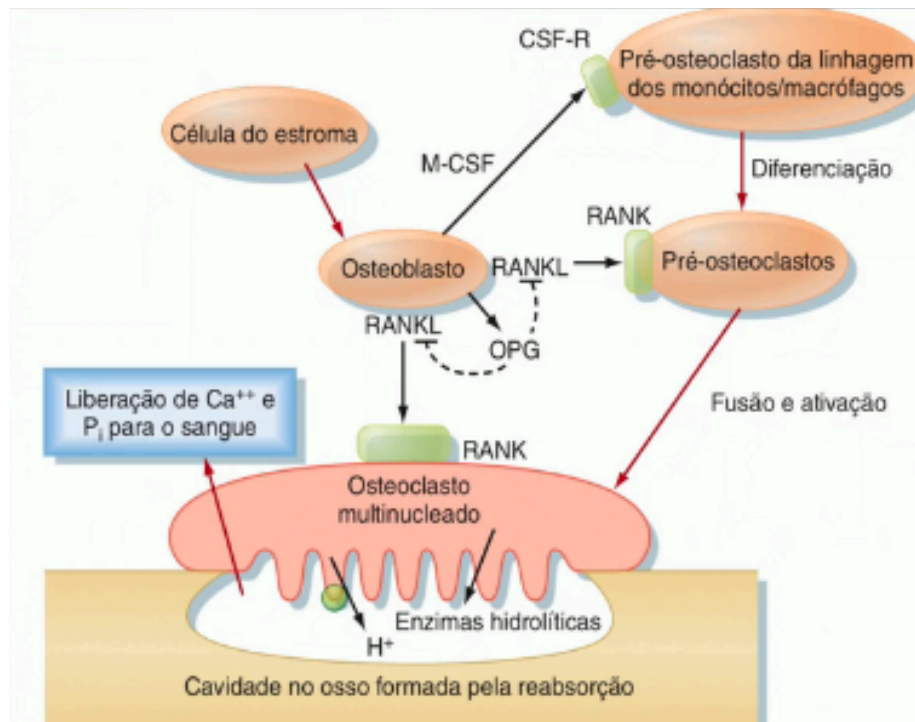


Paratormônio (PTH)

Funções;

- Aumento da reabsorção de cálcio na alça de henle e túbulo contorcido distal
- Aumento da excreção de fosfato inorgânico: como forma de compensar o aumento da degradação óssea
- Aumento da vitamina D (que entre suas funções, aumenta a reabsorção de cálcio no intestino)
- Ativação dos osteoblastos - RANKL (molécula que promove o aumento da atividade osteoclástica, pois o osteoclasto não possui receptor para uma ação direta do paratormônio)

*Reabsorção óssea = retirar fosfato e cálcio do osso e enviar para o sangue.

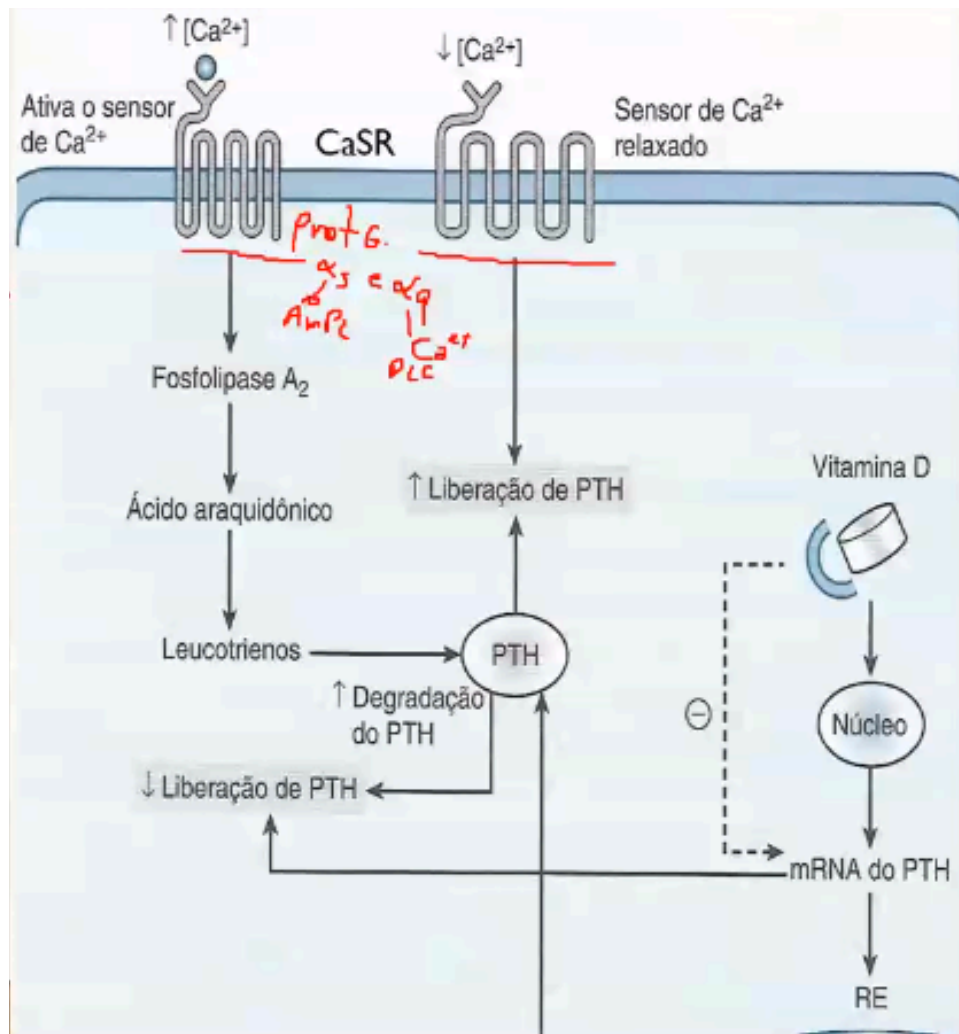


M-CSF é um fator de crescimento
osteoclasto = vários macrófagos fusionados
RANKL estimula tanto a síntese quanto a atividade de osteoclastos
o estrogênio estimula a formação de osteoprotegerina

- Biossíntese – pré-pró-hormônio → RER – pró-hormônio → Golgi – PTH (grânulos)
- Síntese e liberação contínuas: 6 a 7 picos superpostos/hora
- Metabolização renal e hepática
- Circulação:
 - 10% PTH intacto (determinação plasmática mais confiável)
 - 10% porção aminoterminal (alguma atividade) – 1/2 vida curta 4-20 minutos
 - 80% porção carboxiterminal (sem atividade)

Regulação da liberação do PTH

- ↑ Cálcio - ↓ PTH
- ↑ Fosfato - ↑
- ↑ Vitamina D - ↓
- Magnésio - ↑ ou ↓
- Dopamina, histamina, agonistas β adrenérgicos - ↑
- Prostaglandinas, agonistas α adrenérgicos - ↓



CaSR- sensor de cálcio que funciona como receptor, é acoplado a uma proteína G. Essa proteína G pode ter 2 subunidades; alfa s (que ativa ampC) e alfa q (que ativa a liberação de Ca intracelular pela fosfolipase C.

Quando se tem uma **alta [Ca]**, o cálcio se liga do lado de fora e deixa o sensor **CaSR mais compactado**. Isso sinaliza, principalmente, através de PLC (uma ptn alfa q), a produção de fosfolipase C, D, até chegar na fosfolipase A2, que irá deflagrar a cascata de quebra do ácido araquidônico (derivado de fosfolípido de membrana). O fosfolípido de membrana é quebrado e forma o ácido araquidônico (que formam a série de subprodutos como prostaglandinas e leucotrienos). Parte dos leucotrienos são fundamentais no controle do paratormônio, pois degradam o paratormônio formado. Assim, há uma redução da quantidade do paratormônio e também de sua liberação pelo aumento da concentração de cálcio.

Já quando se tem pequena quantidade de cálcio o sensor fica mais relaxado e isso permite um aumento na liberação do patrimônio, sem que ele se degrade, pois a via do ácido araquidônico não será ativada.

A vitamina D atua como um hormônio que tem receptor intracelular. Sendo assim, o excesso de vitamina D desestabiliza o RNA mensageiro do paratormônio, impedindo a tradução e produção de paratormônio.

No aumento de íons fosfato, a liberação do pth aumenta porque a ação da fosfolipase será bloqueada.

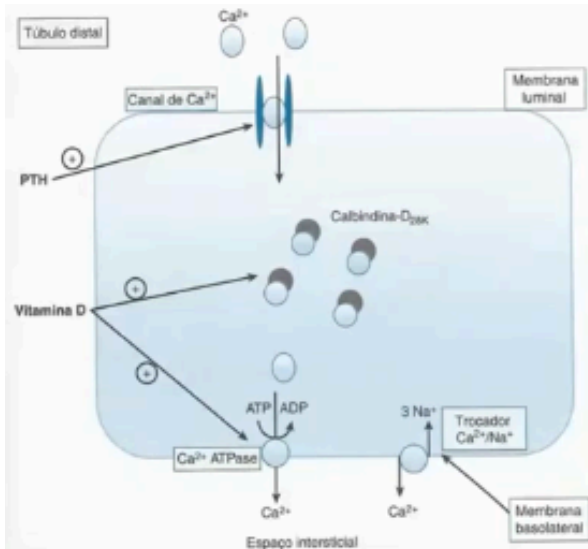
Com a redução do fosfato, atividade da fosfolipase aumenta, iniciando a via do ácido araquidônico e, por sua vez, inibindo a liberação e secreção do paratormônio.

Dependendo da concentração, o magnésio causa respostas diferentes sob a liberação do paratormônio. **Se o magnésio está muito alto, ele bloqueia a liberação do pth** porque, ao que parece, fica ativando a parte alfa da proteína G, como se tivesse uma sinalização bloqueando a liberação do paratormônio. **Quando o magnésio está ligeiramente baixo, aumenta-se a concentração de paratormônio. No entanto a concentração muito baixa de magnésio também irá bloquear o paratormônio.**

Dopamina e receptores beta adrenérgicos aumentam a liberação do paratormônio.

Já prostaglandinas, como os leucotrienos, e agonistas adrenérgicos reduzem a liberação do paratormônio.

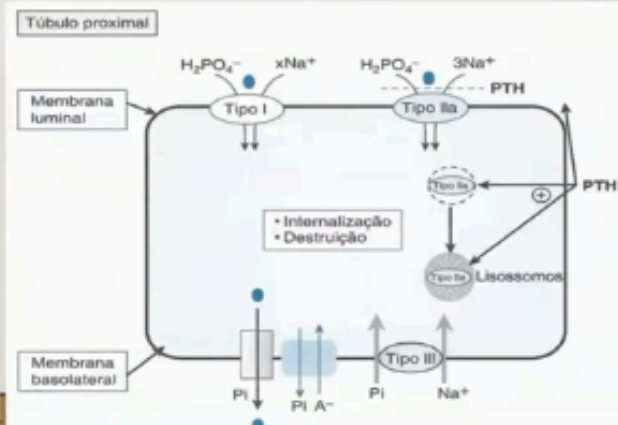
Ação renal dos PTH



PTH_{R2} e PTH_{R3} - ??

AÇÃO RENAL DO PTH

- Receptor PTH – PTH_{R1} (acoplado à proteína G_s e G_{αq})

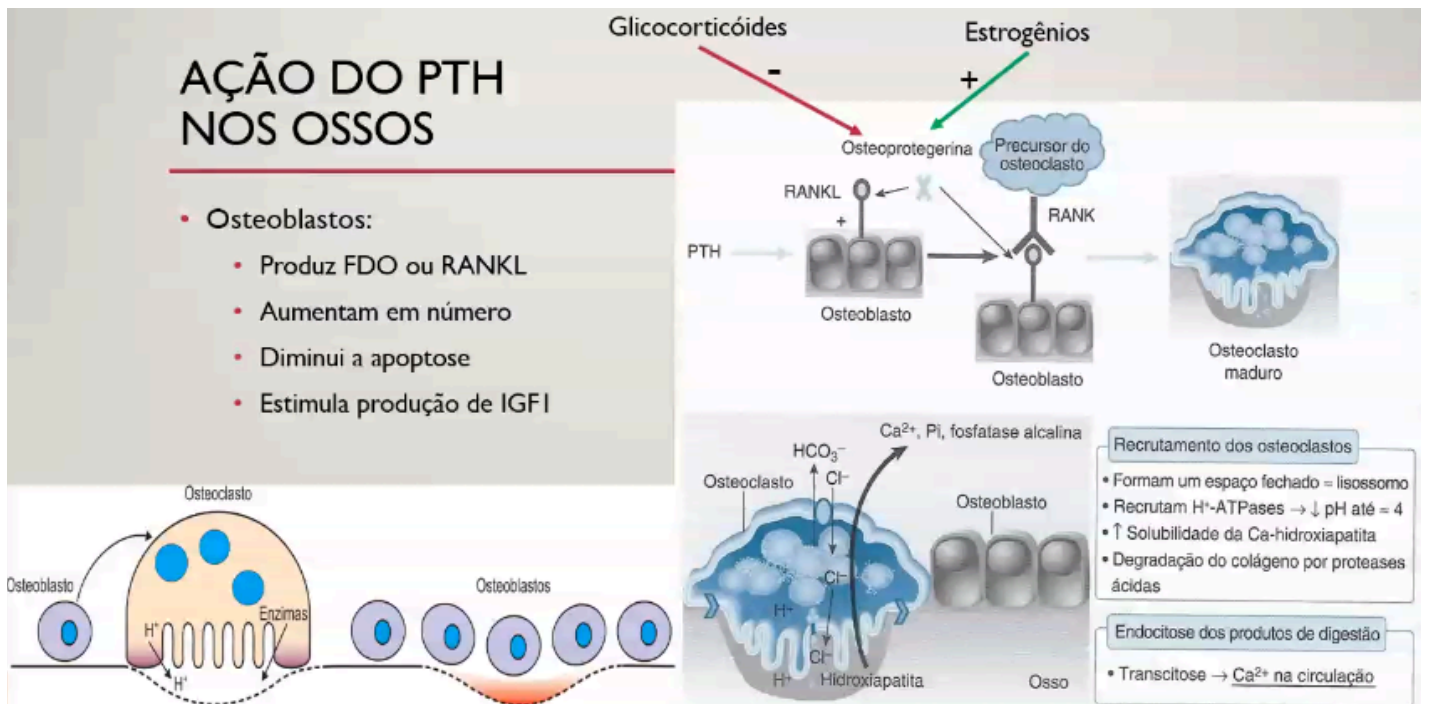


- Aumentar a reabsorção de cálcio
- Diminuir a reabsorção de fosfato

Bomba de cálcio:

- Joga sódio para dentro e Ca para fora, membrana luminal, sentido contrário da bomba de sódio e potássio
- Ativa os transportadores de cálcio na membrana basal
- Funciona por transporte ativo secundário; usa o gradiente do sódio para fazer o transporte do cálcio

Em relação ao fosfato, o PTH bloqueia o transportador do tipo 2A, que joga o sódio e o fosfato para dentro (por co transporte). Além disso, o PTH também causa a invaginação da parte da membrana onde está o transportador, membrana luminal, formando uma vesícula. Essa vesícula é fundida com lisossomos e esse transportador é destruído. Além disso, o PTH também inibe a formação de mais transportador tipo 2, o que leva a uma menor recaptção de fosfato no rim.



Dois principais tipos de células participam da remodelagem;

- Osteoblastos;
 - Células jovens
 - Promovem a calcificação óssea
- Osteoclastos;
 - Células velhas
 - Retiram o cálcio dos ossos
 - Originado a partir de uma linhagem hematopoiética

A quantidade de osteoblasto e osteoclasto no organismo é influenciada pela idade da pessoa.

A maturação do osteoclasto irá depender da ação dos osteoblastos. Isso acontece, principalmente pela ação de uma proteína que fica presa na membrana do osteoblasto, denominada FDO (Fator de Desenvolvimento de Osteoclasto) ou RANKL. O precursor de osteoclasto tem um receptor chamado de RANK. Quando se junta RANKL com RANK, tem-se uma sinalização direta. Dessa forma, o osteoblasto consegue induzir a maturação do osteoclasto.

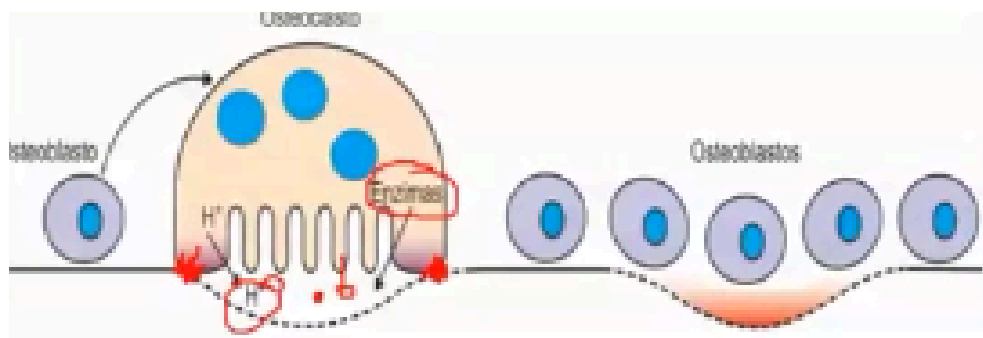
O osteoblasto também produz uma substância chamada de osteoprotegerina (semelhante a estrutura da RANK), que se prende na estrutura da RANKL e não permite que ela se ligue a RANK, o que inibe a ativação dos osteoclastos.

O estrogênio aumenta a produção de osteoprotegerina e assim, inibe, a maturação de osteoclastos. Sendo assim, na menopausa, em que há uma baixa de estrogênio, a produção de osteoprotegerina não será aumentada, podendo levar ao desenvolvimento de osteoporose.

Ao contrário do estrogênio, os glicocorticóides reduzem a produção de osteoprotegerina, o que pode levar o indivíduo a complicações ósseas por excesso de degradação da matriz óssea.

O PTH ativa os osteoblastos para que eles produzam a RANKL, ativando, indiretamente, os osteoclastos. Além disso, aumentam a produção de IGF1 pelo osteoblasto.

O osteoclasto, primeiramente, se adere a parte superior da matriz óssea (onde há proteínas na membrana chamadas de integrinas, que se fixam nessa parte, criando um ambiente fechado entre o osso e a porção da célula com membrana pregueada) Uma das etapas da maturação do osteoclasto é a formação da membrana pregueada.



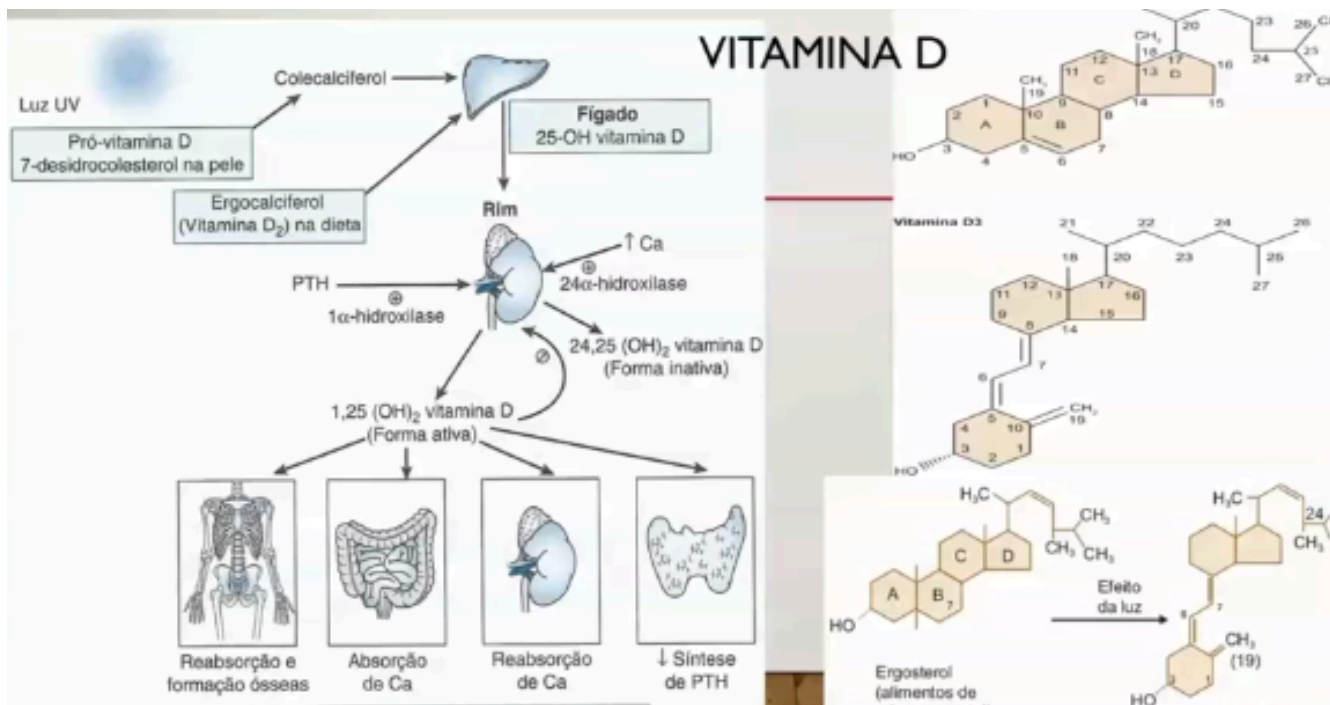
Através da membrana pregueada, fecha-se o espaço com as integrinas e haverá a passagem de H^+ para esse ambiente, acidificando-o para um pH de mais ou menos 4, aumentando a solubilidade da hidroxiapatita e fazendo com que o cálcio se desligue da hidroxiapatita.

Há também a produção de enzimas, fosfolipases ácidas por exemplo, nesse espaço, que irão causar a degradação do colágeno. No mesmo local, posteriormente, o osteoclasto irá recuperar a massa óssea degradada.

Dissolvendo-se a hidroxiapatita, libera-se cálcio e também fosfato inorgânico. Uma outra enzima liberada nesse processo é a fosfatase alcalina, que pode indicar uma alta atividade osteoclástica e também pode ser dosada na corrente sanguínea e ser utilizada como marcador de perda de massa óssea.

Vitamina D = 1,25 hidroxicolecalciferol

A vitamina D consegue aumentar a absorção de íons cálcio no intestino delgado



Denomina-se vitamina, tudo o que o organismo não consegue sintetizar e o que precisa ser consumido na dieta.

Então, na verdade, a Vit D não deveria ser chamada de vitamina, pois nosso organismo consegue fabricá-la. A denominação mais correta seria hormônio e não vitamina.

Esse hormônio tem características de um esteroidal

Diferença entre D₃ e D₂ (precursores da vitamina D ativa);

- O que conseguimos fabricar de vitamina D no nosso organismo, independentemente da dieta, é a D₃ (colecalciferol).
- A vitamina **D₂ (ergocalciferol)** também pode fazer parte da vitamina D, mas a fonte de vitamina D₂ é o ergosterol, presente em alimentos de origem vegetal.
- A partir da D₂ e da D₃, fabrica-se a vitamina D ativa

Quando a radiação ultravioleta, proveniente da luz solar, chega nos queratinócitos da nossa pele, ela provoca a quebra de uma molécula de colesterol denominada **7-desidrocolesterol ou 7-DHC** (componente comum da membrana dos queratinócitos). Na presença de ultravioleta, esse DHC é quebrado e transforma-se no **colecalfiferol**. Esse processo é dividido em 2 etapas; forma primeiro uma pré vitamina D3, que depois é isomerizada para a vitamina D3.

Não é só a vitamina D3 que fabricamos, também produzimos outras substâncias que quebram o 7-DHC, uma delas é o **lumisterol**, que depois pode ser convertido em vitamina D3, mas funciona como reserva para não termos um excesso de produção de D3.

- Muita vit D3 produzida; desvia-se a produção para o lumisterol
- Pouca vit D3 produzida; mantém-se D3 e produz-se menos lumisterol

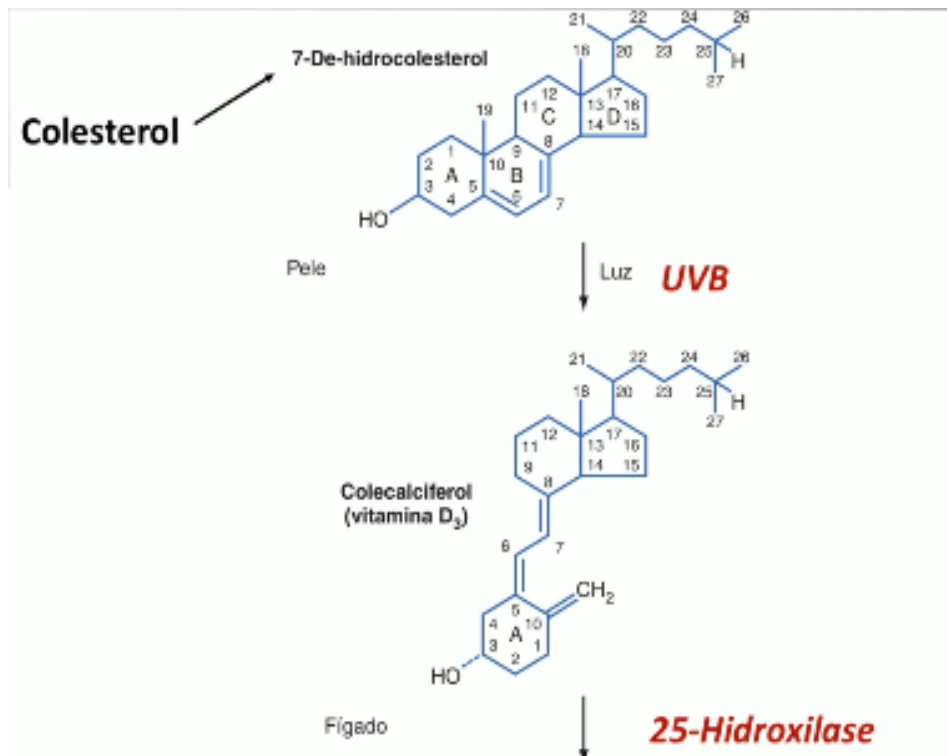
A melanina diminui a ação da luz ultravioleta sobre os queratinócitos, colesterol e, portanto, inibe a formação de vitamina D3. Por isso, pessoas que possuem mais melanina na pele, precisam tomar sol por mais tempo para atingir a mesma concentração.

Primeira etapa de bioativação da vitamina D

Depois de produzida a vitamina D3 ou a ingestão de vitamina D2 na dieta, D3 e D2 vão para o fígado. No fígado, a enzima 25-hidroxilase ou citocromo p27 faz uma hidroxilação do carbono 25, formando a pró-vitamina D, que é a substância mais presente no nosso plasma.

Segunda etapa de bioativação de vitamina D

A segunda etapa ocorre no rim. A 25-hidroxilase é filtrada no glomérulo e passa por dentro dos túbulos do néfron, será recaptada. No rim, também há uma enzima chamada 1-alfa hidroxilase ou CYP 1A, que irá realizar a hidroxilação do carbono 1, formando a 1,25- dihidroxivitamina D, forma ativa da vitamina D. Essa enzima, 1-alfa hidroxilase, é ativada pelo paratormônio. Além disso, a vitamina D pode ser hidroxilada em outras posições, como por exemplo no carbono 24. O excesso de cálcio, promove mais a hidroxilação em 24 do que em 1, que é inativa, não funciona e será descartada pelo organismo. Na paratireóide, a vitamina D faz feedback negativo, inibindo a síntese de PTH.

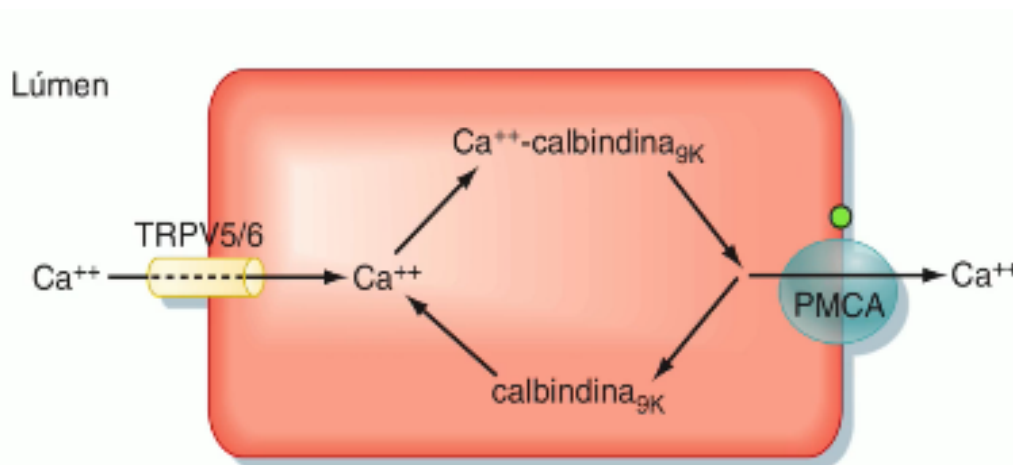
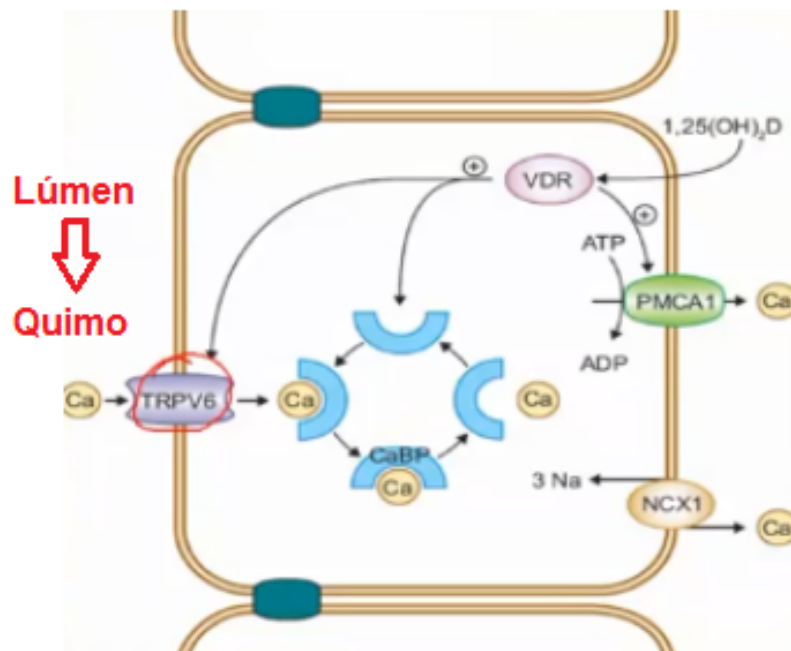


No fígado, o colesterol é convertido em 7-Dehidrocolesterol, que posteriormente na pele, sob a ação dos raios solares UVB, será convertido em colecalciferol (vitamina D₃). Existe também a vitamina D₂, que é de origem vegetal.

A Vitamina D₃ sai da pele e vai para o fígado. No fígado, por ação da 25-hidroxilase, o colecalciferol é convertido em 25-hidroxicolecalciferol, que no rim por ação da 1-alfa-Hidroxilase, irá se tornar vitamina D ativa.

Ação da vitamina D

No duodeno



- Aumenta a absorção transcelular (transcitose)
- Ativa um canal de cálcio, dependente de voltagem, o que irá permitir a entrada de cálcio
- No quimo, está presente o cálcio, que será recaptado para o interior da célula
- Ao colocar o Ca para dentro da célula, surge um problema, pois é necessário manter a concentração de cálcio baixa. Se há muita recaptação, começa-se a aumentar a concentração citoplasmática
- A vitamina D, ligando ao seu receptor (VDR), produz a proteína de ligação de cálcio (**Cálcio binding Imprinting ou calbindina - ligadora de cálcio**)

CBI (Cálcio Binding Imprinting) ou calbindina (CaBP)

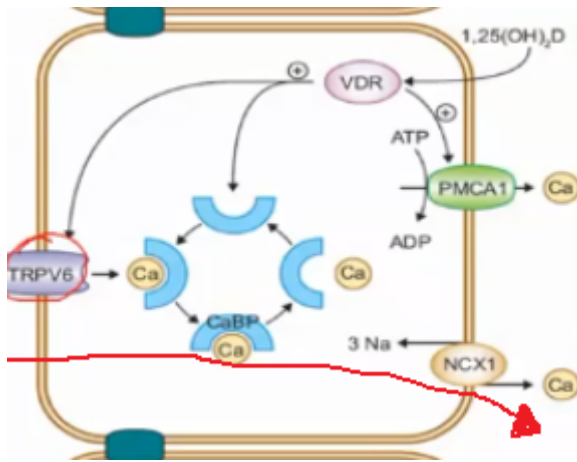
É uma proteína ligadora de cálcio no citoplasma

Funções

- Tampona, evita que o cálcio fique solto, aumentando a concentração plasmática de cálcio
- Ajuda a transportar o cálcio para a membrana basolateral, onde ele vai ser trocado por sódio ou ser jogado para fora por uma bomba ATPase de cálcio, como já visto anteriormente.

Tanto no rim quanto no intestino, essa calbindina é dependente da vitamina D

- A vit D abre canal de cálcio, fabrica e liga na calbindina, para poder fazer o transporte do cálcio (transcitar; passar de um lado para o outro da célula)



Baixa [Ca] = transcitar ou transporte transcelular

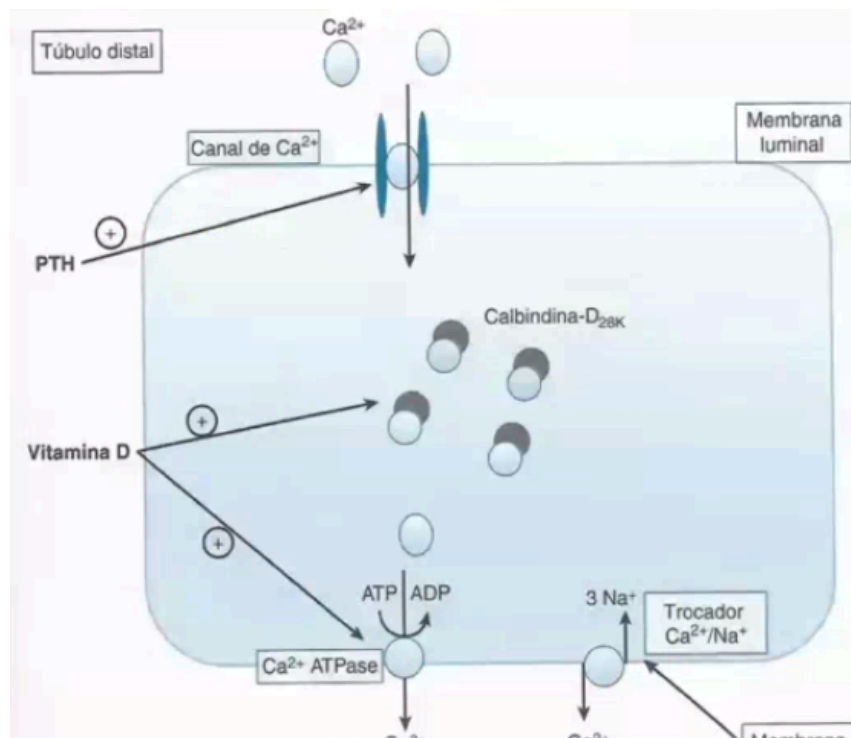
Dependendo da concentração de cálcio na luz intestinal, precisa-se ou não desse transporte. Há algumas regiões no intestino, no duodeno também, que há passagem do espaço entre as células.



Alta [Ca] = via paracelular

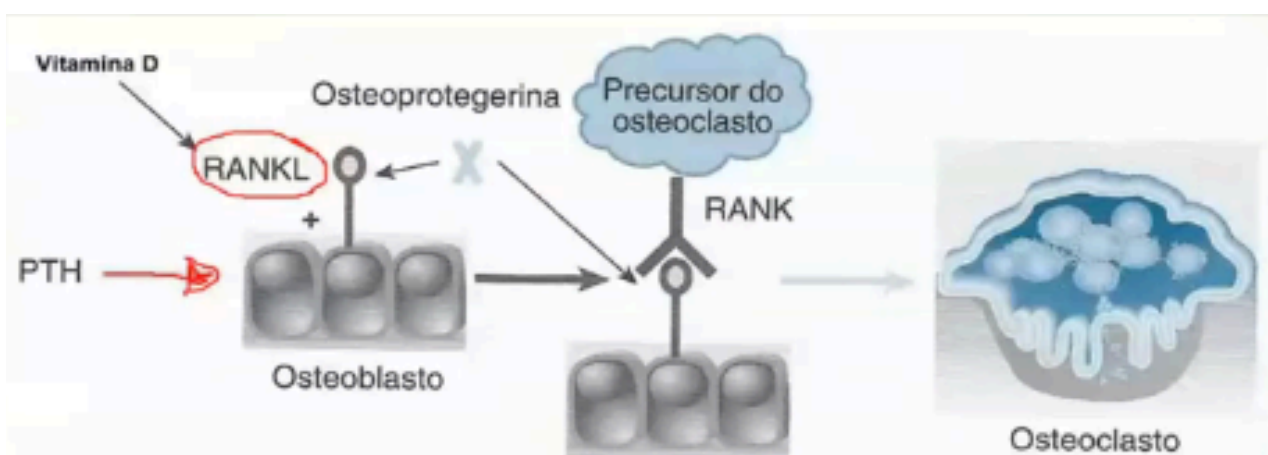
Então se há uma concentração muito grande de cálcio no quimo (pela ingestão muito alta de cálcio na dieta), a maior parte irá passar entre as células (via paracelular).

No Rim



O PTH abre o canal de cálcio no túbulo distal para reabsorver o cálcio. A vit D ajuda na ligação do cálcio no citoplasma e no transporte do cálcio para a membrana basolateral, além de também ativar a bomba de cálcio.

No osso



Estimula a expressão de RANKL - dependente de PTH

A vitamina D estimula a expressão da RANKL, mas ela não faz isso sozinha, precisa haver a ligação do paratormônio também. Só com a vit. D, não se consegue fabricar grandes quantidades de RANKL. Portanto, ela apenas auxilia o paratormônio nessa função.

Aumenta a liberação de Ca por remodelagem óssea

Efeitos gerais da vitamina D

Local	Efeito
Intestino	Aumenta absorção de Ca^{2+} e PO_4^{2-}
Rins	Aumenta a reabsorção de Ca^{2+}
Ossos	Aumenta a reabsorção e a formação ósseas
Glândulas paratireoides	Diminui a expressão de PTH

Genômica; aquela em que vai ligar no receptor VDR, ativar a transcrição de genes, que estão em regiões responsivas da vitamina D, VDRE - elemento responsivo a vitamina D.

Ação não genômica; ocorre quando abre diretamente canais de cálcio, como no intestino. Mas faz isso também em outras células. Nessas outras células, inibe o crescimento celular, mas estimula a diferenciação.

Níveis recomendados de vitamina D

- 25[OH]vitamina D – precursor hepático: mais estável (1/2 vida 15 dias), principal forma circulante de vitamina D. Mais utilizada para dosagem.
- Normal > 20 ng/mL (grupos de risco: desejável 30-60 ng/mL)
- Baixo: 10-20 ng/mL (risco de aumentar a remodelagem óssea, perda de massa óssea, osteoporose e fraturas)
- Muito baixa <10 ng/mL (alto risco de defeito na mineralização óssea, osteomalácia/raquitismo)
- > 100 ng/mL – muito alta (risco de calcinose, arritmia cardíaca, hipercalcemia, deposição de cálcio e fosfato nos rins)

Problemas nos níveis de vitamina D

- Geralmente falta de exposição ao sol (protetores solares, inverno – uso de roupas que cobrem a maior parte do corpo)
- Condições raras:
 - Mutação no gene de 1 α hidroxilase
 - Resistência por mutação no VDR

Calcitonina

- Síntese – células parafoliculares (ou C) na tireoide: pré-pró-hormônio (1/2 vida ~5 min)
- Regulada pela [Ca²⁺] plasmática (>9 mg/dL – estímulo drástico para liberação)
- Liberada continuamente, mesmo em condições de normocalcemia
- Células C possuem o mesmo receptor de cálcio da paratireoide (CaSR) acoplado à proteína Gas e G α q (AMPc e PLC-Ca²⁺)
- Hormônios gástricos (gastrina e colecistocinina) – aumentam a secreção (redução do aumento brusco pós prandial?)
- [calcitonina] – mulheres < homens; diminui com o envelhecimento

Sua produção vai caindo com o passar dos anos.

Ações da Calcitonina

- Antagonista do PTH – diminui a $[Ca^{2+}]$ plasmática por:
 - ➔ Inibição da reabsorção óssea (mais importante): bloqueia a osteólise osteoclástica inibindo a maturação, diferenciação e formação de pregas na membrana de osteoclastos; inibe a secreção de fosfatase ácida; reduz a secreção ácida; inibe a ativação de células progenitoras de osteoclastos
 - Estimulação à excreção renal de cálcio (menos importante e o mecanismo não é conhecido)
- Receptor de calcitonina – acoplado à proteína Gas e Gαq (AMPC e PLC- Ca^{2+})

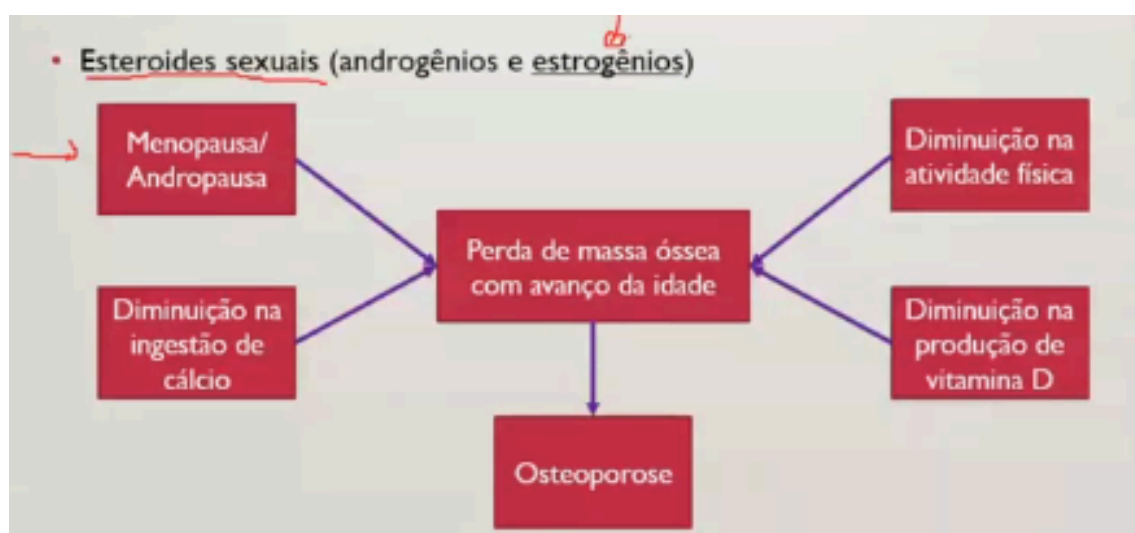
Utilização Terapêutica

- peixes*
- Em mamíferos a calcitonina não parece ter grande importância na homeostasia do cálcio
 - No entanto, pode ser utilizada terapeuticamente na:
 - Prevenção da perda óssea (osteoporose)
 - Hipercalemia gerada por processos malignos (terapia de curto prazo)
 - Doença de Paget (anormalidade na remodelagem óssea [com aumento na reabsorção] e hipercalemia)

Outros reguladores do metabolismo de cálcio e ossos

Regulador	Ação
-PTH	Aumenta a reabsorção óssea e o Ca^{2+} plasmático
-Vitamina D	Aumenta a absorção intestinal de Ca^{2+} , a reabsorção óssea e os níveis plasmáticos de Ca^{2+}
- Calcitonina	Diminui a reabsorção óssea e o Ca^{2+} plasmático
Esteroides sexuais (androgênios e estrogênios)	Aumentam a atividade da 1α -hidroxilase Aumentam a síntese da osteoprotegerina Diminuem de modo efetivo a perda de massa óssea
Hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina	Estimulam a síntese e o crescimento dos ossos
Hormônio da tireoide	Aumenta a reabsorção óssea
Prolactina	Aumenta a reabsorção renal de Ca^{2+} e a atividade da 1α -hidroxilase
Glicocorticoides	Aumentam a reabsorção óssea, diminuem a síntese do osso

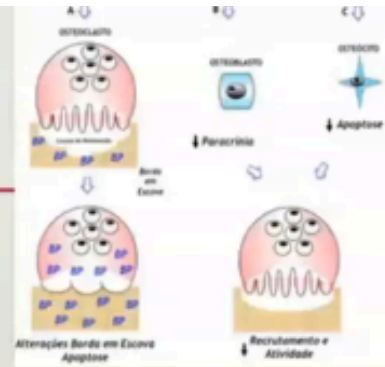
Outros reguladores - Esteróides Sexuais



Osteoporose - tratamento e prevenção

OSTEOPOROSE – TRATAMENTO E PREVENÇÃO

- Terapia de reposição de estrogênios pós menopausa combinada ou não com suplementos de cálcio
- Bifosfonatos – inibem a reabsorção óssea, reduzem recrutamento e atividade de osteoclastos aumentando sua apoptose (alendronato, risedronato, ibandronato)
- Calcitonina (humana recombinante ou de salmão) – inibe osteoclastos
- PTH – em administração intermitente estimula a formação óssea
- Moduladores seletivos dos receptores de estrogênios – efeitos estrogênicos em órgãos específicos (p. ex. ossos) e antiestrogênicos em outros (p. ex. mama e endométrio); diminui colesterol total e LDL
- Análogos de vitamina D – aumento da DMO (principalmente coluna vertebral)



- Exercícios físicos – levantamento de carga é mais efetivo (tração osso)

apenas o PTH em excesso irá diminuir a massa óssea

Defeitos na produção/ação do PTH

- Hiperparatireoidismo primário – produção excessiva de PTH: hiperplasia, adenoma ou carcinoma das paratireoides
 - Níveis elevados de PTH intacto, hipercalcemia, hipercalcúria – formação de cálculos renais (urolitíase) hipofosfatemia, aumento da reabsorção óssea
- Hiperparatireoidismo secundário – mais frequente em renais crônicos
 - Início: diminuição de vit. D e moderada de cálcio - \uparrow PTH
 - Evolução: diminuição nos receptores de Ca^{2+} e vit D nas paratireoides – perda do feedback negativo – \uparrow PTH sem regulação por cálcio; hiperfosfatemia ($> 5 \text{ mg/dL}$) – maior aumento no PTH – hiperplasia das paratireoides

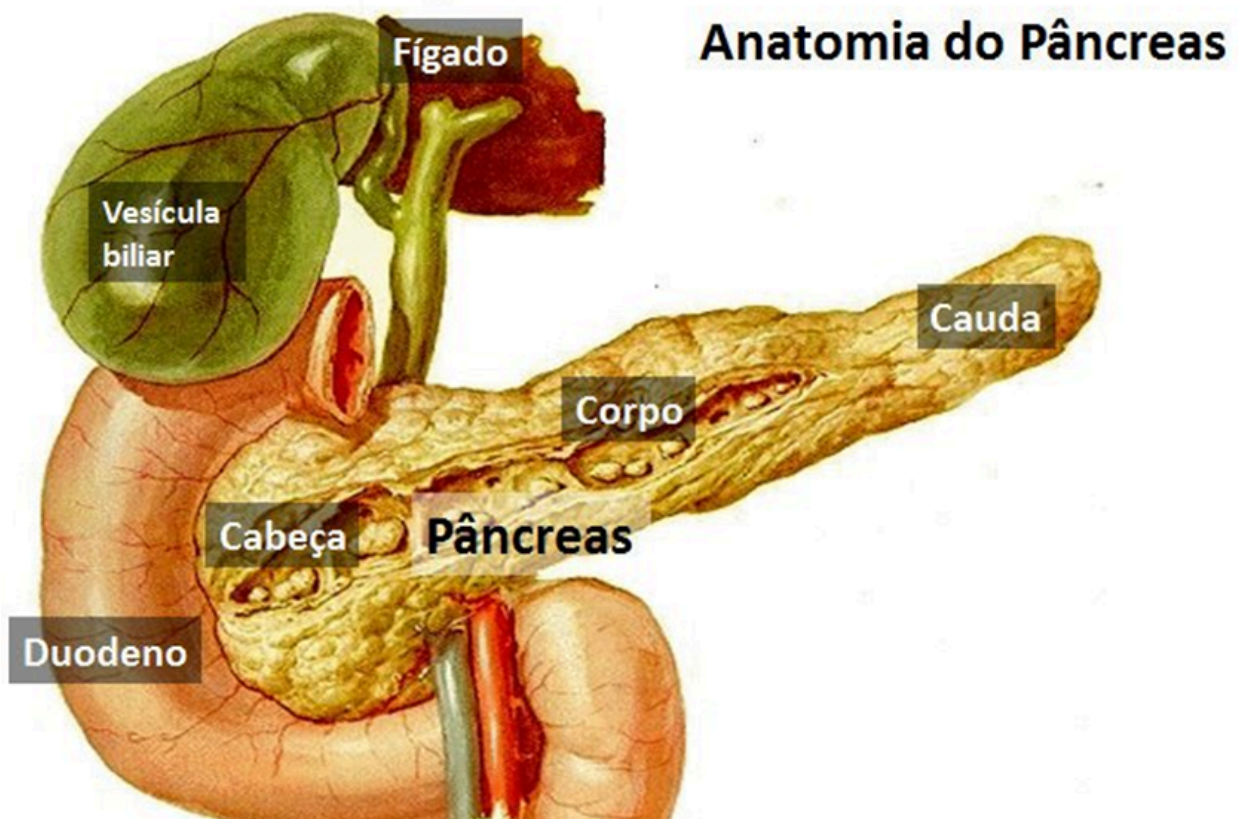
- **Hipoparatiroidismo** – diminuição na produção de **PTH**: Remoção cirúrgica das paratireoides ou outras neoplasias ou distúrbios endócrinos
 - Tetania hipocalcêmica – manifestação inicial após remoção; sinais de Trousseau e Chvostek
- **Pseudo-hipoparatiroidismo** – defeito congênito na proteína G do PTHrI (resposta diminuída ao PTH)
 - Tipo 1a – resistência generalizada ao PTH, TSH, LH, FHS – baixa estatura, anomalias esqueléticas
 - Tipo 1b – resistência renal ao PTH (aparência física normal) – baixos níveis plasmáticos de cálcio, níveis elevados de fosfato e níveis aumentados de PTH (feedback de baixa $[Ca^{2+}]$)

29 de Abril de 2020

Pâncreas Endócrino

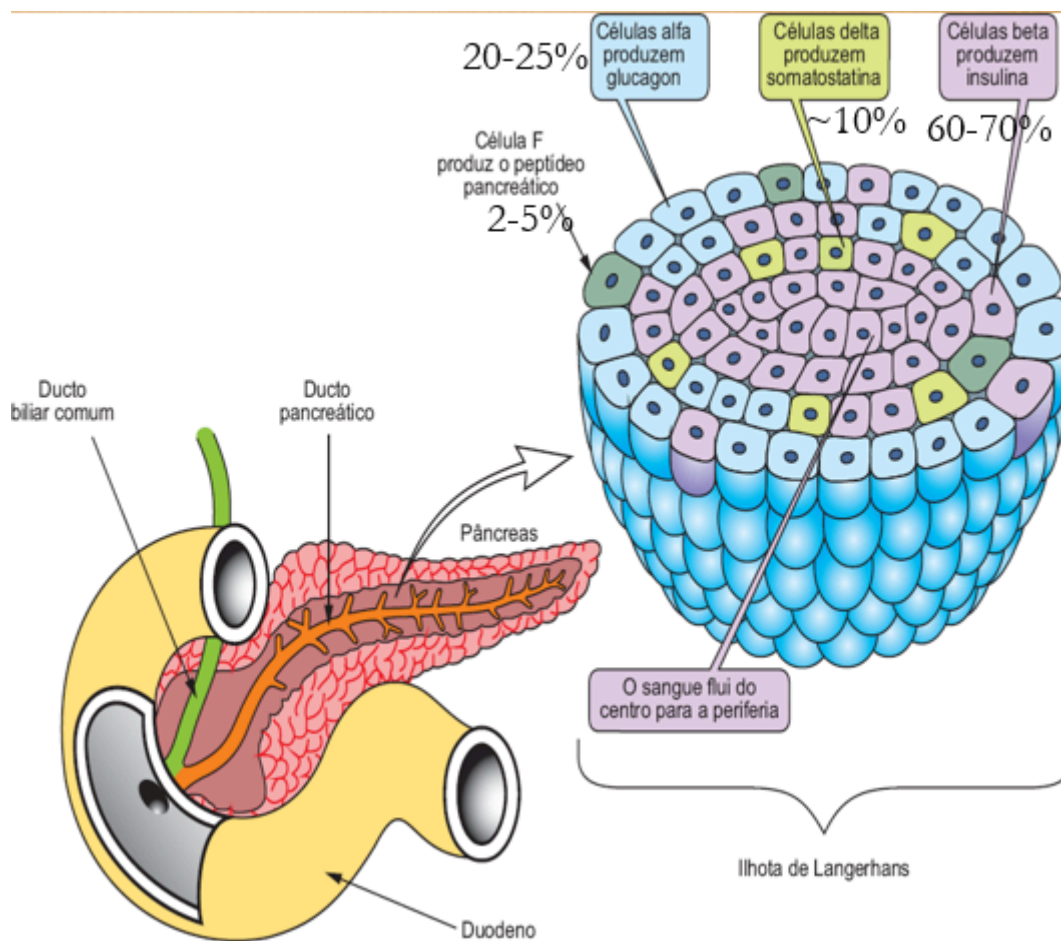
Anatomia

- Exócrino
 - Maior parte
 - Importância no processo digestório
- Endócrino (1 a 2% da massa)
 - Grande importância para o controle da glicemia



É localizado retroperitonealmente. As células endócrinas estão espalhadas pelo corpo e são chamadas de ilhotas pancreáticas.

Ilhotas Pancreáticas



- 1869 - Paul Langerhans descreveu-as
- Pâncreas fetal - chegam até 10% da massa total (Capacidade de se duplicar)
- Adulto - cai para 1 a 2%
- Capazes de duplicar e aumentar a massa até a maturidade
- 2000 a 3000 células cada ilhota

Composição

Células do tipo Alfa

- (20 - 25%) - principais células produtoras de **glucagon**
- α costumam ficar distribuídas aleatoriamente nas ilhotas

Células do tipo Beta

- (60 - 70%) - células produtoras de **insulina**
- β normalmente ficam no centro

Células do tipo Delta

- (~10%) - responsáveis por produzir **somatostatina**
- Costumam ficar na região mais externa

Células F ou PP

- (2 - 5%) - produzem **peptídeo pancreático**
- Costumam ficar na região mais externa

Vascularização/ Inervação

- Nas ilhotas
 - Rica vascularização por capilares fenestrados (as ilhotas recebem de 10 a 15% do fluxo sanguíneo pancreático)
 - Centrífuga: em alguns animais, a vascularização dessa ilhota começa no centro e vai se espalhando em direção às bordas. Como as células centrais costumam ser produtoras de insulina, então elas são mais ativadas por essa circulação mais rapidamente do que aquelas que ficam mais na borda.
 - Nos humanos, essa circulação não é necessariamente centrífuga normalmente, está distribuída de forma mais generalizada. Mesmo assim, insulina e Glucagon são os hormônios que possuem mais influência na microcirculações dentro das ilhotas.
- Sangue venoso drena direto na veia porta hepática - passa pelo pâncreas, forma o sistema venoso e esse sistema venoso vai direto para o fígado. O fígado é o principal órgão-alvo dos hormônios comentados nessa aula. Após a passagem pelo fígado, há o efeito de primeira passagem e distribuição para o restante do organismo para exercer as suas ações.
- As ilhotas também são inervadas pelo sistema simpáticos, parassimpáticos e sensitivos, o que auxilia na regulação da liberação hormonal. O principal fator que controla a liberação hormonal, nesse caso, é a glicemia, mas não é só isso.
- Os neurotransmissores também são importantes nesse controle como; a norepinefrina, galanina, neuropeptídeo Y (simpático); acetilcolina, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), peptídeo de liberação de gastrina (parassimpático)

Hormônios

Somatostatina

- Originalmente foi descrito isoladamente do SNC, como inibidor de GH
- Nomeou-se somatostatina por ser inibidora da somatotropina
- Depois descobriu-se que no pâncreas se produz o mesmo aminoácido, de 14 aa

- Hormônio produzido pelas células D pancreáticas
- Originalmente isolada no hipotálamo - inibidor de GH (somatotropina) (idêntica à pancreática)
- Assim como no hipotálamo, no pâncreas também possui uma atividade primordialmente de inibição; inibe secreção da insulina e glucagon (inibe motilidade do TGI, reduz a velocidade de esvaziamento gástrico), pâncreas exócrino e endócrino
- A liberação desse hormônio é estimulada pela glicose, glucagon e alguns aminoácidos. Já a epinefrina, dopamina e acetilcolina inibem a ação da somatostatina.
- De uma maneira geral, é um hormônio **inibitório**

Polipeptídeo Pancreático

- Produzido nas células F (ou PP)
- Possui 36 aa
- Função desconhecida para algumas bibliografias. Em outras, encontra-se teorias sobre sua função.
- Nessas outras bibliografias, acredita-se, que esse hormônio inibe secreção de somatostatina, inibe enzimas pancreáticas, bloqueia a secreção de bile, de modo a conservar enzimas digestivas e bile nos intervalos das refeições
- Comportamento alimentar??? Atravessa a hematoencefálica e pode modular o comportamento alimentar

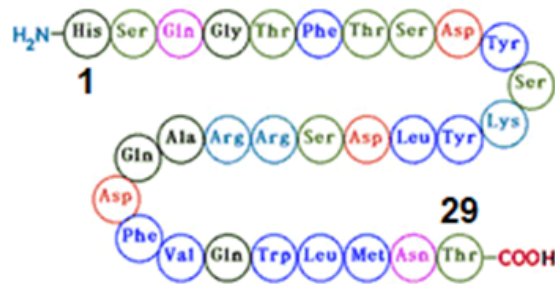
Amilina

- Células B
- Formada por 37 aa
- Armazenada e liberada junto com a insulina e peptídeo C.
- Faz parte da cadeia da pró-insulina
- Atua com a insulina no controle da glicemia. No músculo inibe síntese de glicogênio e estimula glicogenólise (contrária à insulina); estimula a glicólise igual a insulina nesse caso (ações que favorece, a formação de lactato na privação de O₂).
- Principal componente do amilóide nas ilhotas (encontrado na maioria dos pacientes com DM tipo 2) - aumento da massa amilóide - destruição das células B - redução ainda mais da insulina

Glucagon

- Produzido pelas células A - é um peptídeo com 29 aa (seu gene está localizado no cromossomo 2)
- Extremamente conservado; basicamente, não há diferença em sua composição entre os mamíferos
- Principal estímulo; glicemia baixa estimula a liberação de glucagon
- Regulação pela glicemia:

- 50 mg/dL — Máxima liberação
- 200 mg/dL — Máxima inibição
- 95% é metabolizado hepaticamente (secretado na veia porta) - praticamente quase toda a sua ação está concentrada no fígado.
- apenas 5% sistêmico, vai para a circulação — quase não tem efeito em condições fisiológicas. Em condições não fisiológicas, como o jejum, pode-se visualizar seu efeito sistêmico
- ½ vida curta: 5 a 10 minutos, pois não é ligado a ptns plasmáticas. Portanto, sua metabolização também é rápida.



Uma região linear, outra alfa hélice, outra linear

Estimuladoras	Inibidoras
Aminoácidos (alanina, serina, glicina, cisteína e treonina)	Glicose
CCK, gastrina	Somatostatina
Cortisol	Secretina
Estresses	Ácidos graxos (palmitato, estearato e oleato)
Agonistas β-adrenérgicos (adrenalina)	Insulina
Acetilcolina (parassimpático)	Agonistas α-adrenérgicos
	GABA

CCK: colecistocinina; GABA: ácido gama-aminobutírico.

Principal inibidor de glucagon é a alta concentração de glicose na corrente sanguínea.

Síntese Glucagon

- Sintetizado através de um pré-proglucagon → produzido através nos ribossomos no RER (através do peptídeo sinal) → no RER mesmo perde a primeira parte → forma o proglucagon → ao atravessar o Complexo de Golgi → Glucagon
- O mesmo gene do glucagon também é expresso no TGI (células enteroendócrinas) - Nesse processamento, é quebrado de maneira diferente → produz GLP1 (*glucagon like peptide 1*) ou conhecido inicialmente como incretina. GLP1 fica muito parecido com o glucagon, mas não é igual.
- A principal ação da GLP1 é a ativação da liberação de insulina, produzido pelas células do TGI em resposta à elevação da glicose no lúmen intestinal, amplificando a liberação de insulina pelas células B

Efeitos e Mecanismo de ação

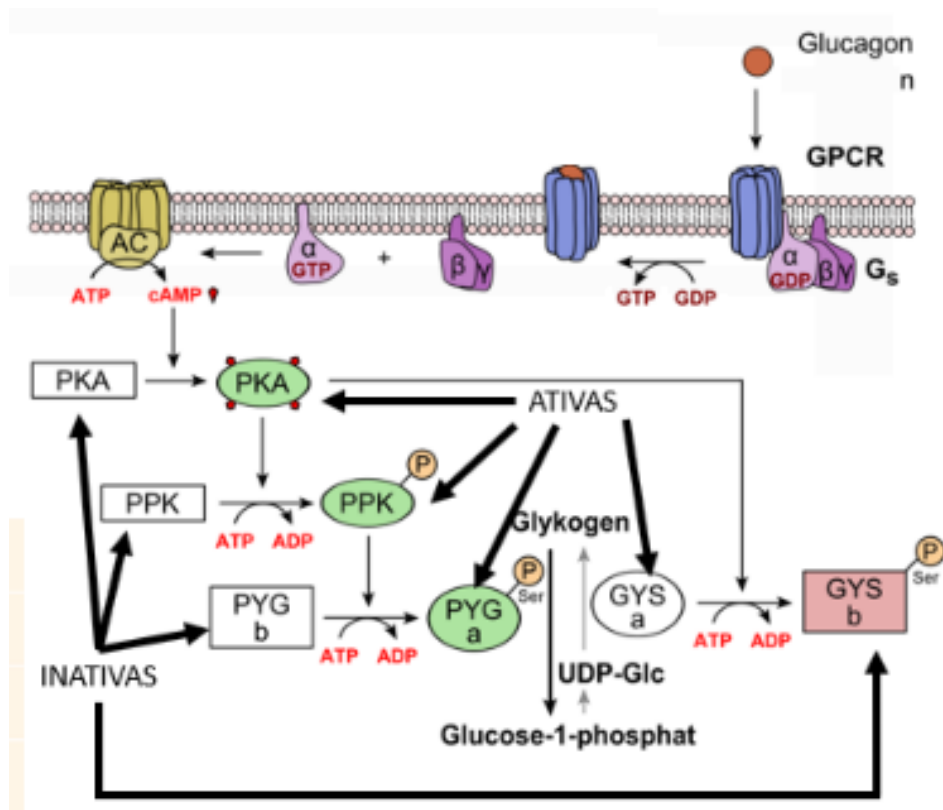
Hiperglicemiante; aumento da glicemia

O principal alvo é o fígado

- ↑ Degradação hepática glicogênio (glicogenólise) e estimulação da gliconeogênese a partir de piruvato. Com isso, tem-se uma produção hepática e liberação de glicose na corrente sanguínea (ou seja, aumenta o débito hepático de glicose, perde-se a glicose hepática para a corrente sanguínea).
- Mais importante para manutenção da glicemia (nos intervalos entre as refeições - razão Ins/Gluc)

Condição	Razão I/G
Jejum de 12 h	2,3
Após refeição rica em carboidratos	70
Após refeição pobre em carboidratos	1,8
Jejum prolongado	0,4

- A alimentação pobre em carboidratos faz muito mais efeito no glucagon do que ficar sem se alimentar por 12 horas.
- No jejum prolongado, pode-se visualizar os efeitos sistêmicos do glucagon, fora do tecido hepático.

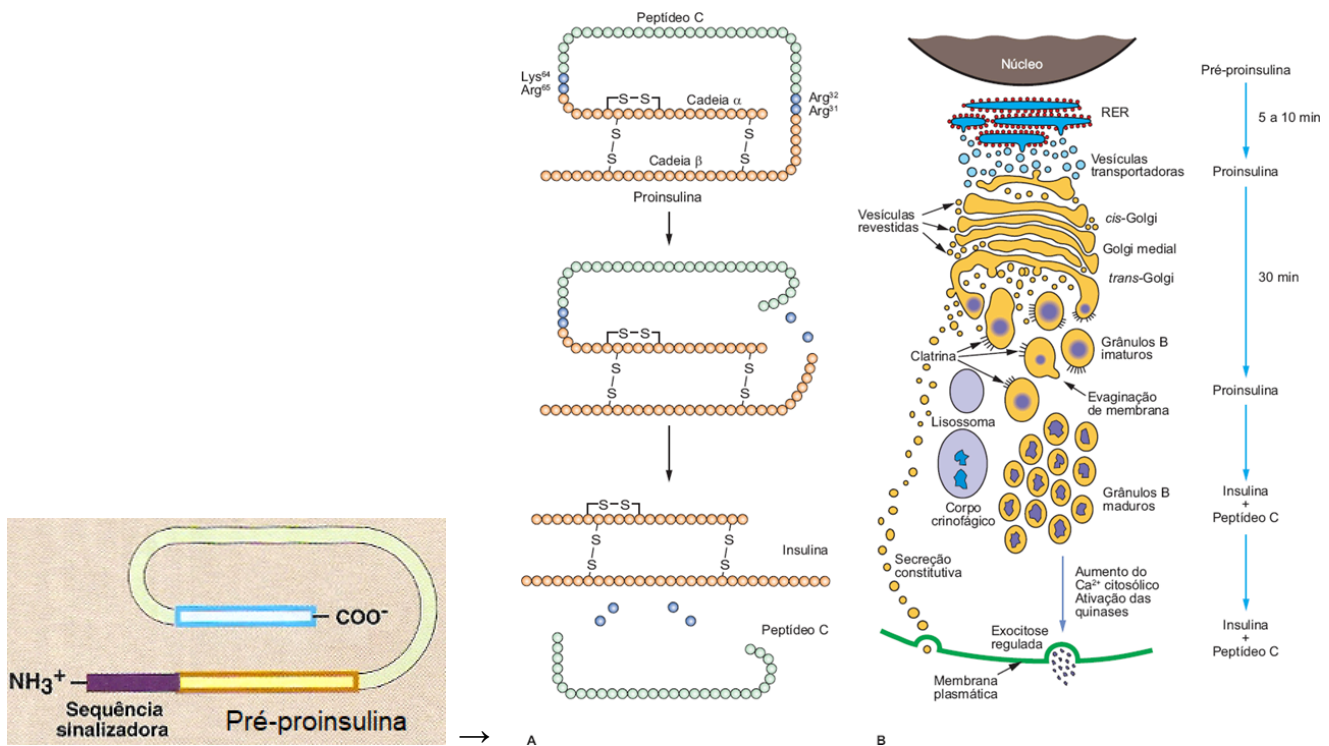


Proteína G não é segundo mensageiro, quem é o segundo mensageiro é o AMPc
 Proteína G é uma proteína aderida à membrana
 Com a alta concentração de AMPc, ativa-se a transferência de fosfatos para a PKA -fosfoquinase

Insulina

Todos os hormônios peptídicos são metabolizados da mesma forma. A insulina é sintetizada, primeiramente, na forma pré pró insulina

- Braço curto cromossomo 11



- Estrutura terciária
- Formada por 2 filamentos (α e β) unidos por pontes de sulfeto
- Quebra-se primeiro o peptídeo C Não existem conclusões fechadas sobre a função do Peptídeo C
- Liberada na forma livre, porém as vezes é liberada em complexas nos grânulos de liberação, geralmente complexada com zinco

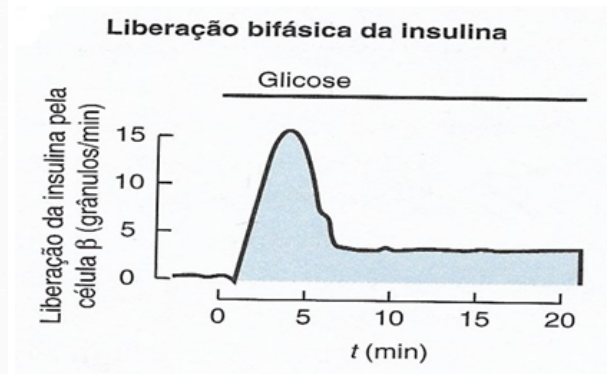
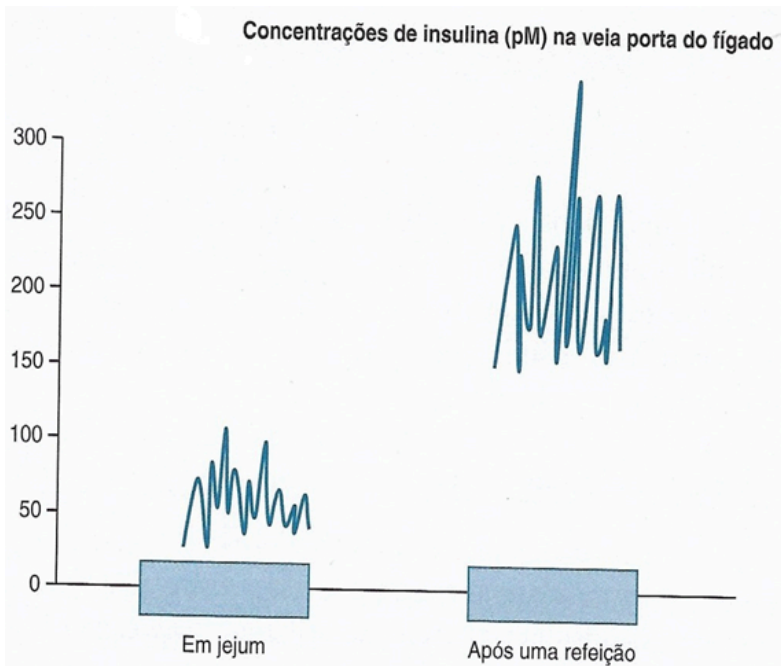
Peptídeo C

- Uma meia vida bem maior que a insulina
- Pode-se dosá-lo na corrente sanguínea porque é mais estável.
- Para cada molécula de peptídeo C na corrente sanguínea, uma molécula de insulina foi liberada.
- Assim, pode medir a quantidade de produção de insulina pela quantidade de peptídeo C no sangue.
- Diabetes tipo 1 manifesta-se quase sempre na infância. Mas nos casos de diabetes tipo 1 tardio, pode-se utilizar o peptídeo C para diferenciá-la da diabetes tipo 2. Ausência do peptídeo C indicaria ausência da produção de insulina.

Liberação bifásica

- Primeiro momento; grânulos de liberação rápida (5%) /
- Segundo momento; queda da insulina e grânulos de armazenamento (95%), apenas uma pequena parte deles são fundidos com a membrana para a liberação da insulina.
- Em jejum, a insulina é liberada em picos, em uma concentração baixa, chamada de basal
- Apenas uma parte da insulina armazenada é liberada, mesmo em condições de estimulação máxima
- Formam agregado, produzindo nos grânulos que se fundirão com a membrana para a liberação da insulina.

- Circulação livre (não ligada à proteínas) - $\frac{1}{2}$ vida: 3 a 8 minutos

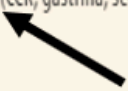


Com a refeição, tem-se picos com uma amplitude maior, com maior frequência de liberação da insulina.

Regulação da secreção

- Regulação principal - Glicemia. Todos os outros fatores são dependentes da glicemia
- Aroma alimento \Rightarrow estimulação vagal \Rightarrow acetilcolina (parassimpático) \Rightarrow sensibiliza cels. B para secreção de insulina (via PKA) — fase cefálica da liberação de insulina
 - Pré-ativação para a produção mais elevada de insulina
- Norepinefrina (simpática/ adrenal) \Rightarrow inibe secreção de insulina \Rightarrow aumenta glicemia - atividade muscular / nervosa (Luta/fuga)
- Cortisol e GH - inibem ação da insulina (transporte de glicose para tecidos), não necessariamente da liberação \Rightarrow promovem o aumento da resistência do tecido periférico à insulina, principalmente tecido muscular, adiposo e hepático \Rightarrow aumenta secreção

Estimuladoras	Inibidoras
Glicose	Somatostatina
Manose	Agonistas α -adrenérgicos
Aminoácidos (leucina, arginina, alanina, glutamina, outros)	Insulina
Hormônios gastrintestinais (CCK, gastrina, secretina)	Diazoxida
β -cetoácidos	Galanina
Glucagon	Diuréticos tiazídicos
Agonistas β -adrenérgicos	
Acetilcolina	


 Pós ingestão
(antes da
absorção)

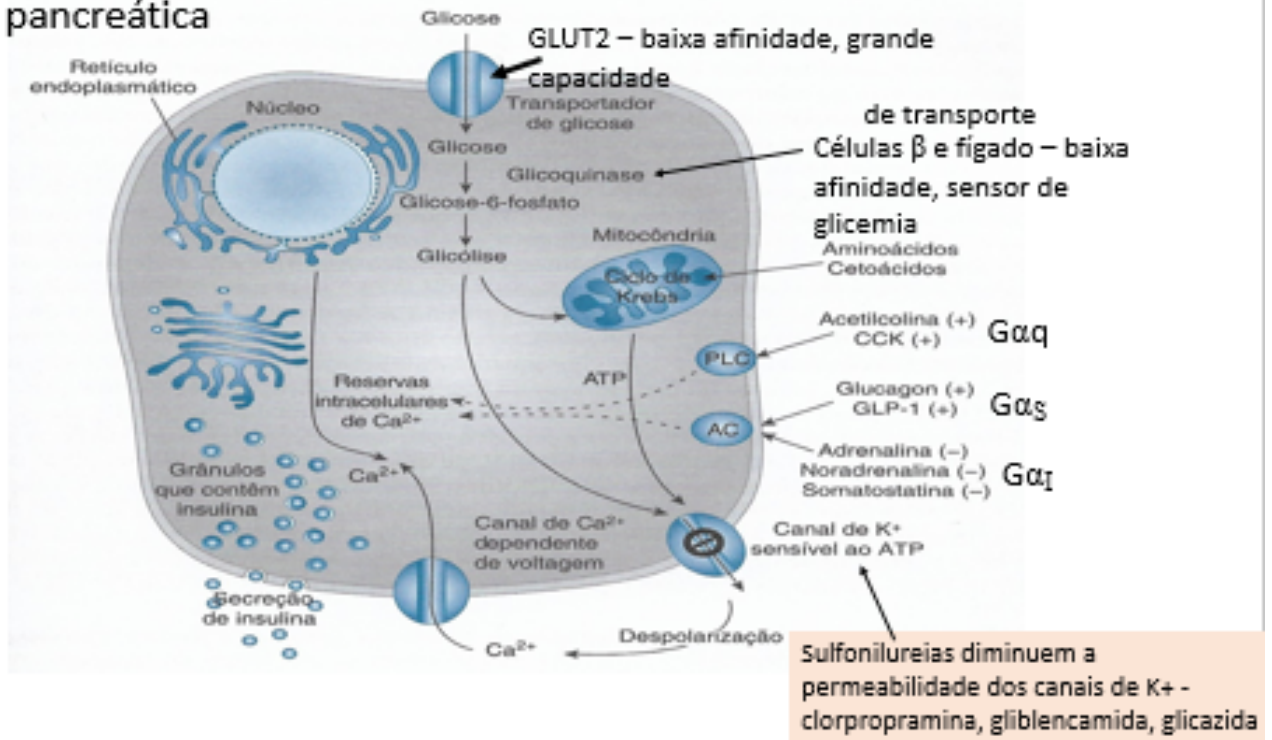
CCK: colecistocinina.

Fase cefálica da liberação

Estímulos neuronais também são bastante importante para a secreção de insulina. O estímulo vagal, pelo cheiro de comida ou pela fome, por exemplo, via parassimpático, irá fazer com que a acetilcolina seja liberada no pâncreas, aumentando a produção da insulina

Liberação da insulina nas células Beta

Célula β pancreática



Alfa q irá ativar a fosfolipase C, que irá regular as concentrações de cálcio intracelular. O glucagon e o GLP 1 também são estimuladores da secreção, mas o receptor de glucagon GLP é um receptor acoplado a proteína alfa s, que ativa a adenilato ciclase e através de amp cíclico irá levar a uma cascata de fosforilação. Essa cascata de fosforilação passa pela pka, ativando algumas outras enzimas e acaba também tendo efeito na concentração intracelular de cálcio, por sensibilizar os canais de Ca dependentes de voltagem.

Hormônios inibidores da liberação de insulina

Já a adrenalina, noradrenalina e a somatostatina também possuem receptores do tipo proteína G, mas é a alfa i, ou seja, é inibitória. Quando eles ligam nesses receptores de proteína G, eles inibem a ação da adenilato ciclase, não permitindo a produção de ampC. Por isso, são inibidores da secreção de insulina

Primordialmente, quem regula a ação da insulina nas células B é a glicemia. A glicose entra nas células B pancreáticas por um transportador, chamado de GLUT2, um transportador que não depende diretamente de insulina. Ou seja, ele essencialmente fica preso na membrana e transporta glicose independentemente de insulina, mas possui baixa afinidade (não interage muito com a glicose quando ela passa por ele). Ou seja, ele possui grande capacidade de transportar, transporta muito rápido.

Vale lembrar que a concentração de glicose extracelular está maior que a intracelular nesse momento. Então, a glicose será transportada a favor do gradiente de concentração por meio do transportador GLUT2.

Hexoquinase e glicoquinase

Dentro da célula, a glicose será rapidamente convertida em glicose-6-fosfato (isso é interessante porque ela não passa por transportador. Ou seja, é uma forma de prender a glicose no meio intracelular). Essa etapa inicial da glicólise é feita pela enzima hexoquinase ou pela enzima glicoquinase (as 2 enzimas executam a mesma função; converter glicose e glicose-6-fosfato. No restante dos tecidos, quem está presente é só a hexoquinase, que é uma enzima mais rápida, converte a glicose mais rapidamente. A glicoquinase está presente apenas nas células B e no fígado e tem baixa afinidade pela glicose, mas ainda assim, irá realizar essa conversão. Então, ela é uma etapa limitante desse processo nas células beta e no fígado.

Depende da glicoquinase a entrada de mais glicose na célula

Isso porque quando se consome a glicose, formando glicose-6-fosfato, diminui-se a [glicose] dentro da célula, o que irá favorecer a entrada de mais glicose. Se há uma lentidão nesse processo, controla-se a entrada de glicose porque não haverá um gradiente tão alto assim. Maior a glicemia - maior a diferença entre a região interna e externa - maior a produção de ATP. Dessa forma, a glicoquinase funciona como um sensor da entrada da glicose pelo GLUT2.

A glicose entra na célula, é convertida em glicose-6-fosfato, vai para a via glicolítica. Da via glicolítica, vai para o ciclo de Krebs, onde alguns aminoácidos e cetoácidos podem também entrar no ciclo. Isso irá aumentar a produção de ATP. Esse processo será mais rápido, quanto mais glicose tiver na corrente sanguínea.

Canais de K sensível ao ATP

- Permitem o trânsito livre de K de dentro para fora da célula
- Não são dependentes de ATP para funcionar
- Mas são sensíveis ao ATP; quando tem uma maior concentração de ATP dentro da célula, ele fica inibido. O ATP bloqueia o canal, não deixando o K sair
- Quanto maior a [ATP], maior a inibição desses canais e menor é a passagem de potássio para fora da célula. Dessa forma, como o K não passa para o meio externo, ele se acumula no meio intracelular, causando uma despolarização da membrana.
- Despolarizando a membrana, abre-se canais de cálcio que são dependentes de voltagem.
- Isso faz com que ocorra um influxo de cálcio para dentro da célula

Aumento da [Ca] intracelular

- Acetilcolina; libera Ca
- Glucagon e GLP-1; a partir de pKa, indiretamente, aumenta o cálcio
- Bloqueio do canal de K_v; em função da alta concentração de ATP, que veio da alta concentração de glicose, promove a despolarização e a abertura dos canais de cálcio

O acúmulo de cálcio intracelular (influenciado pela acetilcolina, CCK, Glucagon, GLP-1) ligado à calmodulina, irá favorecer a modificação de várias proteínas do citoesqueleto e assim, irá transportar as vesículas contendo insulina até a membrana, onde haverá fusão das vesículas com a membrana, liberando a insulina na corrente sanguínea.

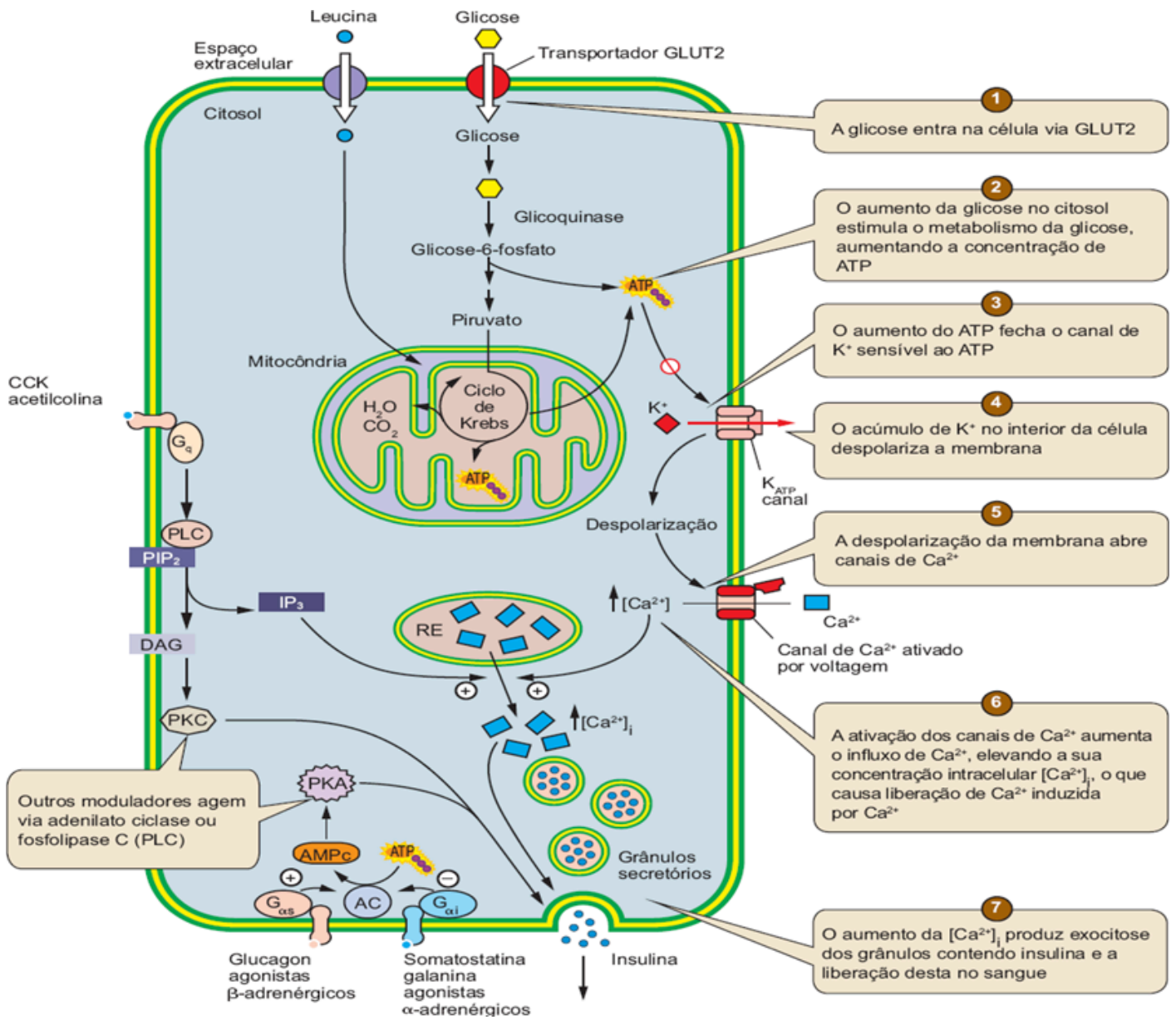
Dessa forma, o cálcio, nesse caso, é o principal segundo mensageiro para a secreção da insulina e ele age ligado a uma proteína chamada calmodulina. A calmodulina ligada ao cálcio ativa uma série de proteínas nos citoesqueletos, que se conectam nas vesículas e com a ativação das proteínas pela calmodulina, ligada ao cálcio, ocorre o transporte das vesículas para a membrana e a fusão com a membrana citoplasmática. Na fusão, há a liberação da insulina no plasma.

Fatores que influenciam a secreção de insulina

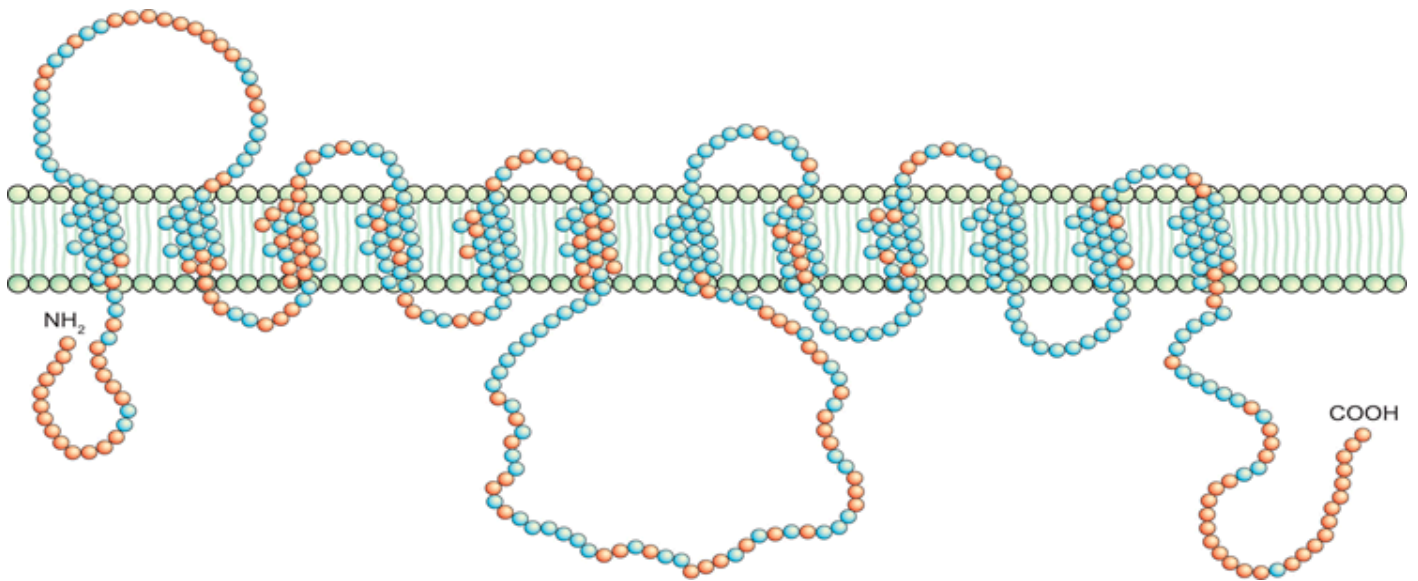
- Glicoquinase - fator limitante e sensor da quantidade de glicose nas células B. Mutações podem levar desativação da glicoquinase e à DM tipo 2. Nesse caso, a sulfoniluréia funciona porque pode bloquear diretamente os canais de K, promovendo a despolarização da membrana e a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem.
- Aminoácidos - elevam a secreção de insulina (entram no ciclo de Krebs, elevando a relação ATP/ADP).
- Secreção atinge diretamente o fígado (50% é degradada). Toda insulina passa pelo fígado antes de sair para o restante do organismo e só sai metade, a outra metade é degradada.
- Degradação renal - toda vez que a insulina passa pelos rins, 40% é degradada (1° circulação)

Efeitos da insulina

- Único hormônio hipoglicemiante; diminui a glicemia
- Atividade hipolipemiante; diminui a [lipídios] no plasma sanguíneo.
- Efeito anabólico - aumenta o transporte de glicose e aminoácidos para produção de macromoléculas (glicerol, proteínas*)
- Isso é fundamental para manutenção do crescimento e desenvolvimento do organismo



Localização dos GLUTs

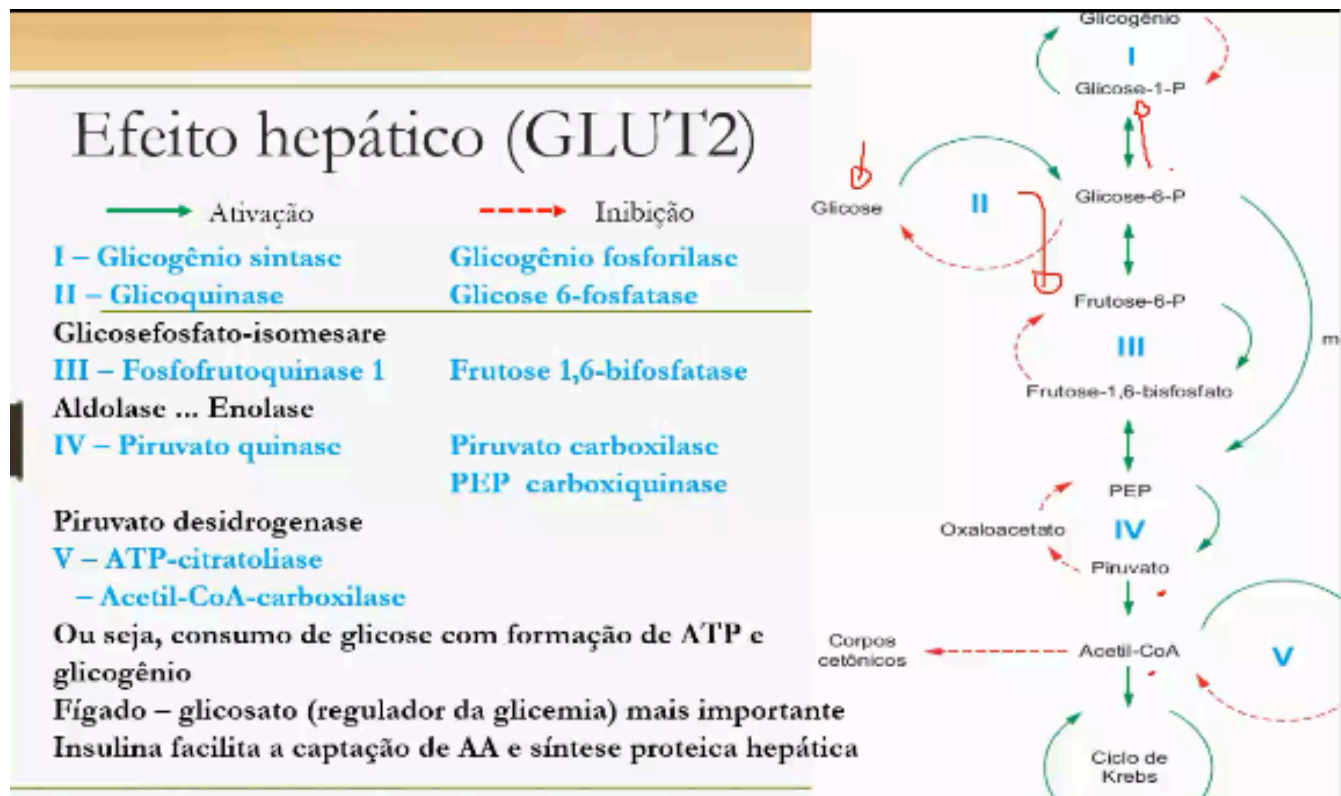


	K_m (mM)	Locais onde são expressos	
GLUT1	1 a 2	Placenta, túbulos renais, células B das ilhotas pancreáticas, macrófagos	
<u>GLUT2</u>	12 a 20	<u>Células B pancreáticas</u> , <u>fígado</u> , <u>intestinos</u> e <u>rins</u>	Independente de insulina – transporte por gradiente
GLUT3	< 1	Placenta, cérebro e rins	
GLUT4	5	Músculo esquelético e tecido adiposo	Insulina sinaliza a translocação de vesículas com Glut4 para a membrana
GLUT5	1 a 2	Transporte de frutose no jejuno e esperma	
GLUT6	-	Pseudogene	
GLUT7	-	Transporte de glicose-6-fosfato no retículo endoplasmático no fígado e outros tecidos	

Esses transportadores captam a glicose de forma independente da insulina

O GLUT4 é dependente da insulina

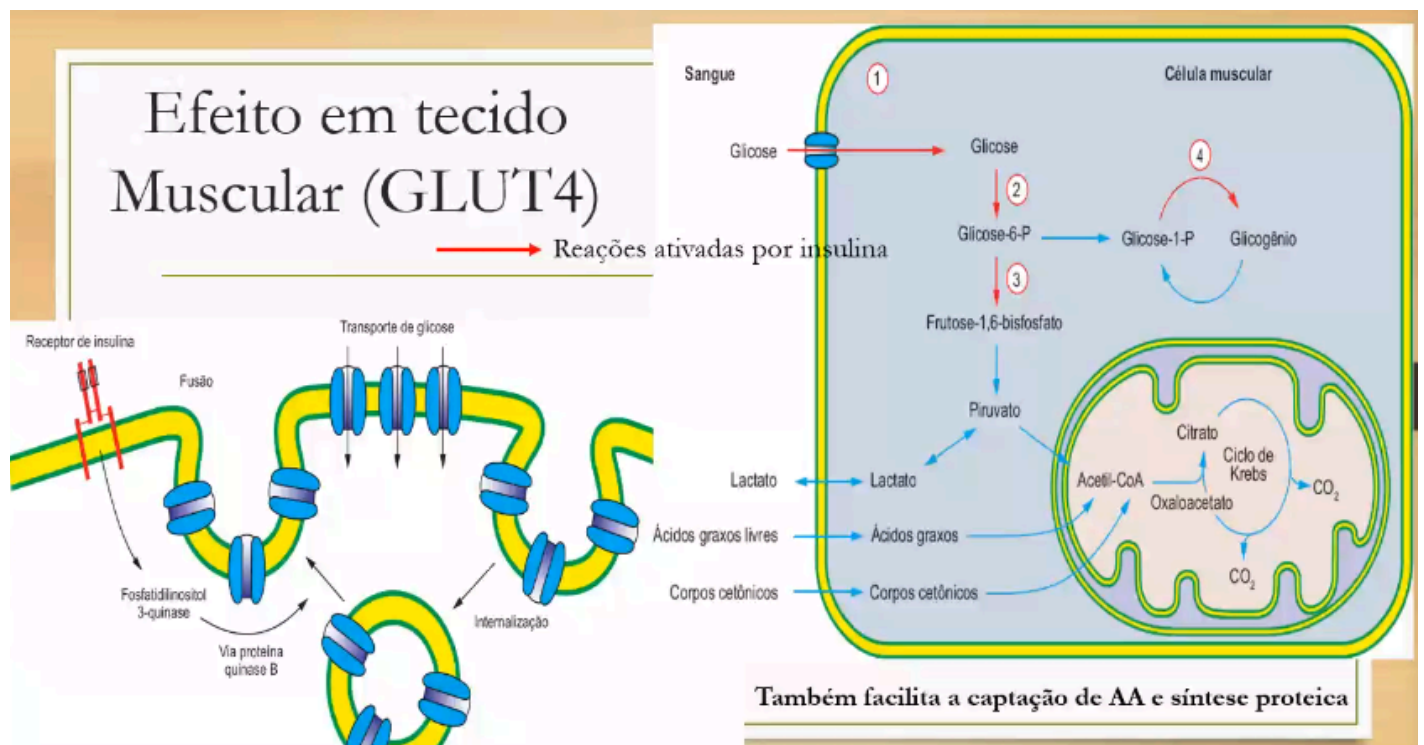
Efeito hepático GLUT2



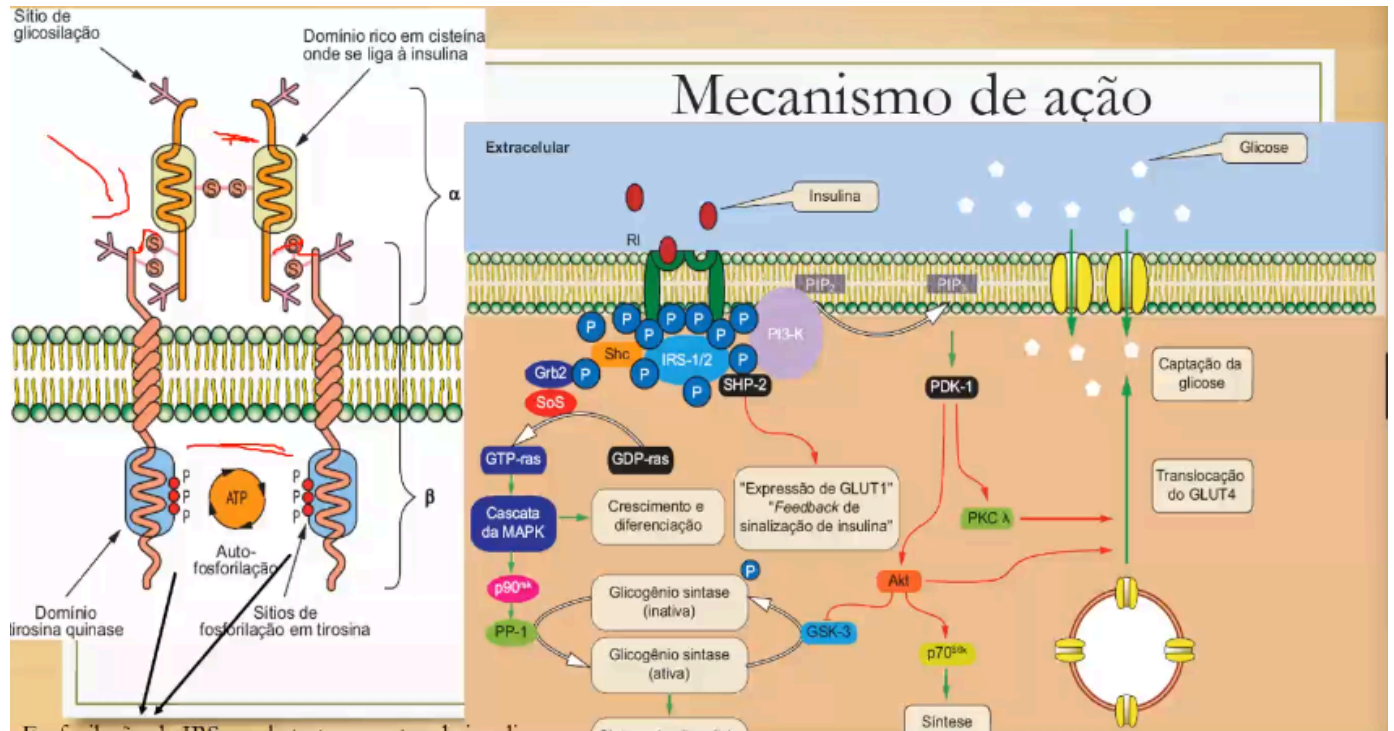
As principais enzimas que a insulina ativa são as marcadas com números.

A insulina no tecido hepático leva a ativação do glicogênio

A insulina favorece a entrada de glicose no tecido hepático, não por ativação do transportador, mas por ativação do consumo da glicose dentro da célula.



Mecanismo de ação



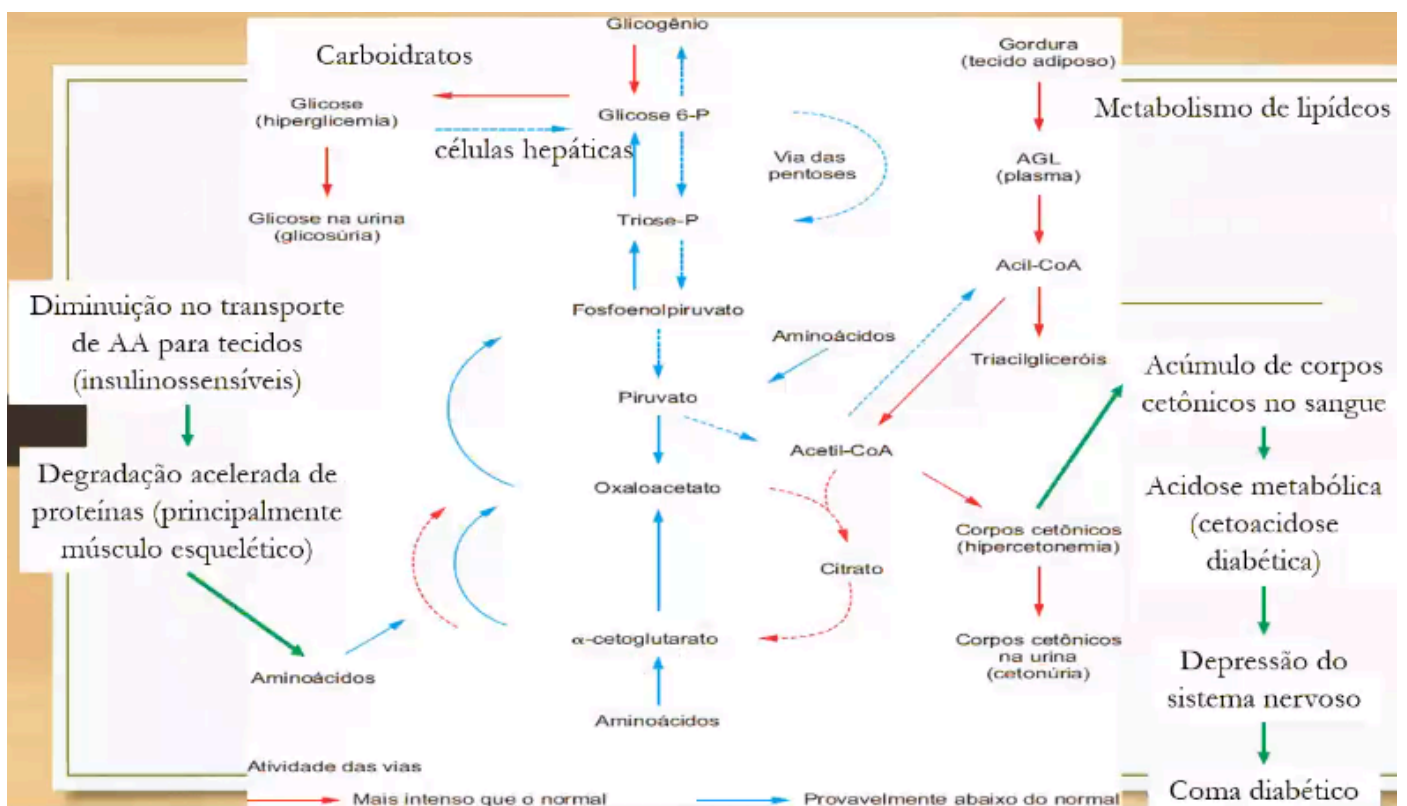
Depois da auto-fosforilação, fosforila proteínas intracelulares (IRS - Substrato Receptor de Insulina)

Deficiência de insulina

- DM tipo 1 – destruição autoimune das células B pancreáticas (insulinodependente) – infância/adolescência
- DM tipo 2 – tecido periférico não responde à insulina ou células B não respondem ao aumento de glicemia (não insulinodependentes – respondem à secretores de insulina [sulfonilureias – fecham canais de K^+]) - adultos

Alteração no metabolismo de carboidrato - falta de insulina

- Diminui captação de glicose nos músculos (↓ glicogênio) e adipócitos
- Não afeta sist. nervoso, hemácias, coração, intestino, rins, útero, placenta
- Glicemia > 180mg/dL – glicosúria (túbulos não reabsorvem totalmente a glicose)
- Glicosúria leva à poliúria (aumento do volume de água eliminado)
- Poliúria → desidratação → centro de sede → polidipsia (aumento na ingestão de líquidos)



Sintomas

- Ação deficiente da insulina no centro de saciedade → fome (mesmo em hiperglicemia) – polifagia
- Baixa assimilação de compostos energéticos (glicose, AA, ácidos graxos, corpos cetônicos) – emagrecimento (apesar da polifagia)
- Polidipsia, poliúria.
- Cronicamente: deficiência na cicatrização, retinopatia, insuficiência renal (causados por má irrigação), alterações sensoriais (neuropatia diabética)

Hiperinsulinemia

- Excesso de transporte de glicose para tecidos → hipoglicemia
- Alterações neurológicas: mal estar, perda de sentidos, confusão, agressividade, palpitações, sudorese, convulsões até coma insulínico
- Causas: insulinoma (tumor de céls. B, mais frequente dos tumores produtores de hormônios pancreáticos), diabéticos insulínodospendentes (superdosagem de insulina)

Outros tumores pancreáticos

- Glucagonomas - incomuns: sintomas de diabetes, grave perda de peso e anorexia
- Somatostatina - raro: pode causar diabetes moderada, causado por um tumor de célula delta.

13 de maio de 2020

Glândula suprarrenal

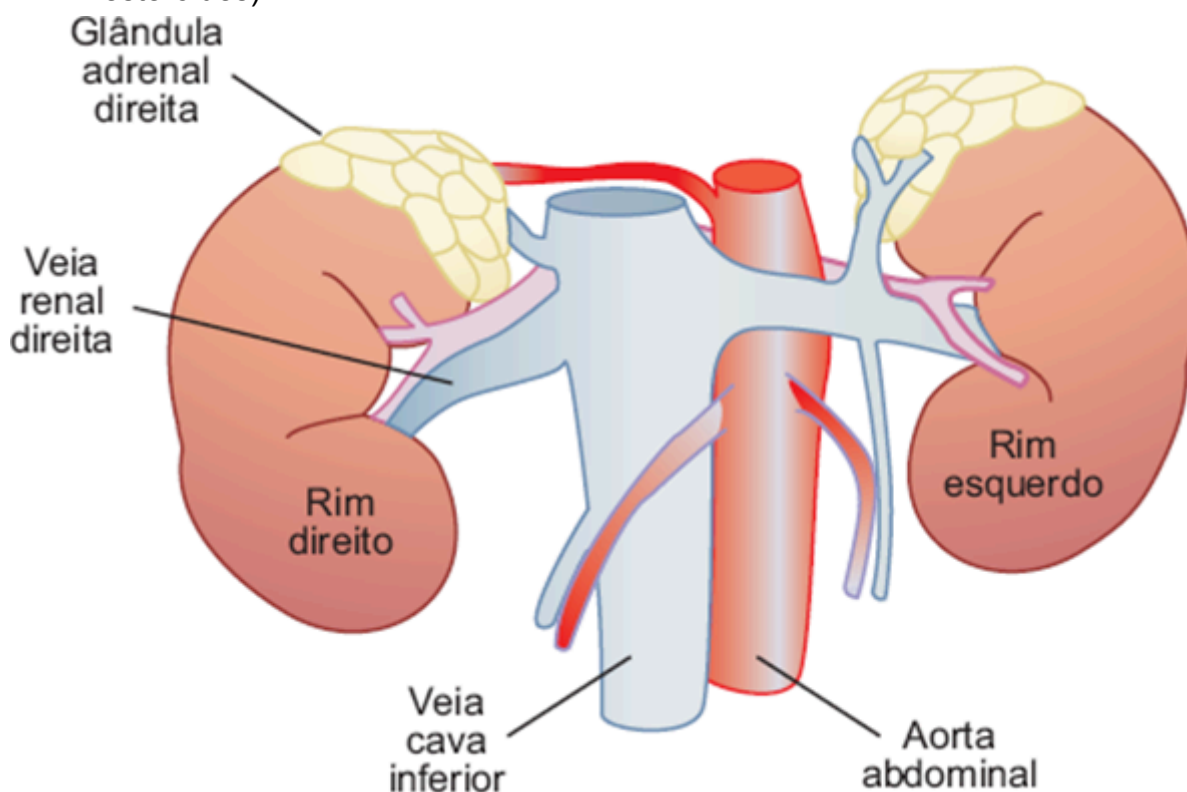
Objetivos:

- Identificar a anatomia e as zonas funcionais das glândulas suprarrenais, bem como os principais hormônios secretados por cada zona
- Descrever e comparar a regulação da síntese e da liberação dos hormônios esteróides da suprarrenal (glicocorticóides, mineralocorticóides e androgênios), bem como as consequências das anormalidades em suas vias de biossíntese

- Compreender o mecanismo celular da ação dos hormônios adrenocorticais e identificar suas principais ações fisiológicas
- Identificar os principais mineralocorticóides, suas ações biológicas e seus órgãos e tecidos-alvo
- Descrever a regulação da secreção dos mineralocorticóides e relacioná-la com a regulação da excreção de sódio e potássio
- Identificar as causas e consequências da secreção excessiva e da secreção deficiente dos esteróides suprarrenais
- Identificar a natureza química das catecolaminas, sua biossíntese e seu destino metabólico
- Descrever as consequências biológicas da ativação simpatoadrenal e identificar os órgãos ou os tecidos-alvo dos efeitos das catecolaminas, com os tipos de receptores que medeiam suas ações
- Descrever e integrar as interações dos hormônios da medula e do córtex da suprarrenal em resposta ao estresse
- Identificar as doenças causadas pela hipersecreção das catecolaminas suprarrenais

Suprarrenais ou adrenais

- Principal hormônio produzido; adrenalina
- Relativamente pequenas, chegam a 4g
- Córtex (85 a 90%) - mesoderma - principal produtora de esteróides da glândula
- Medula - ectoderma - neuroectoderma (gânglios simpáticos) - catecolaminas - sinapses células cromafins, células que formam a medula.
- Um dos maiores fluxos sanguíneos/g tecido no organismo. A rede de vascularização vai do córtex para a medula. Os hormônios produzidos na medula podem ser regulados pelos do córtex.
- Rede de capilares do córtex para a medula (fica exposta à grandes quantidades de esteróides)

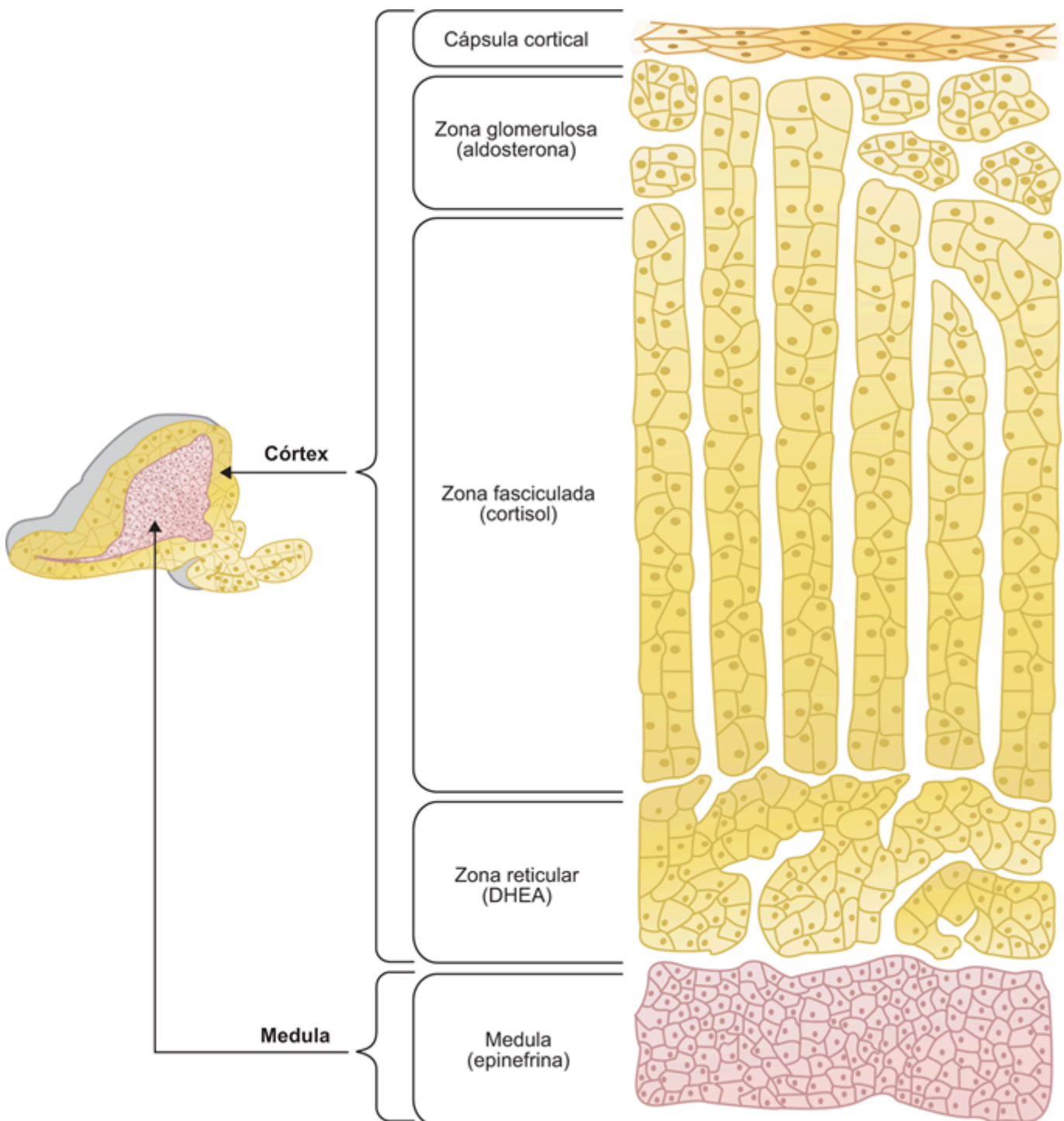


Córtex Suprarrenal

Esteróides

Síntese

- **Esteroidogênese** - grande quantidade de gotículas lipídicas, mitocôndrias e retículo endoplasmático
- **LDL** - internalizada e degradadas nos lisossomos - liberando colesterol para síntese de esteróides (e armazenamento na forma de ésteres)



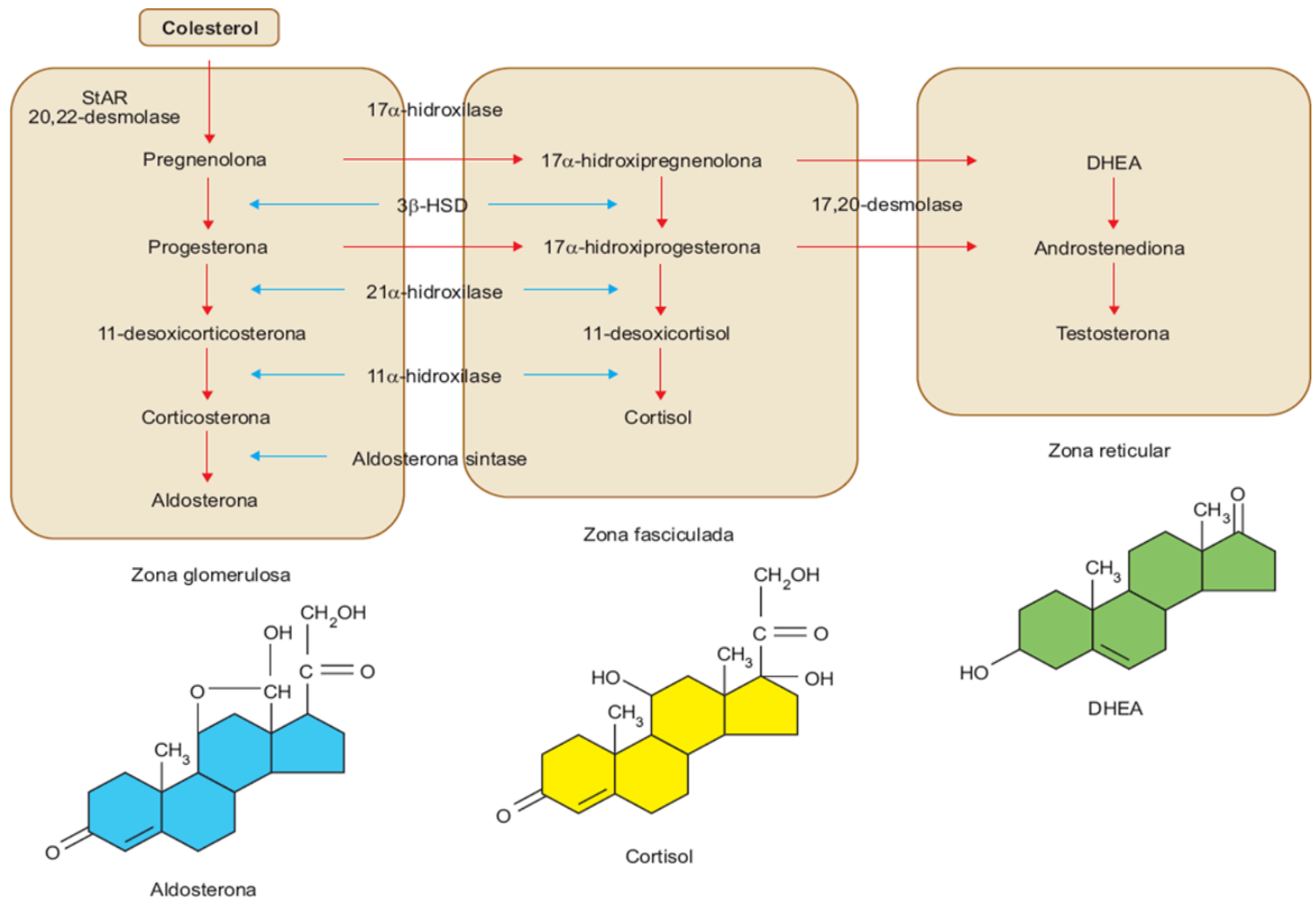
A aldosterona é produzida somente na zona glomerulosa

obs: A zona mais externa é a granulosa. Os anéis esteroidais provém do colesterol.

Etapas limitantes: chegar na pregnenolona, colesterol e pregnenolona.

Colesterol está presente somente na Zona Glomerulosa. Nessa região há várias gotas de ésteres de colesterol, originados do LDL (Geralmente da circulação, porém caso necessário, é retirado das células)

Nas células da zona glomerulosa não há 17 α -hidroxilase



A enzima aldosterona sintase tem atividade apenas na zona glomerulosa

O colesterol origina 3 hormônios esteroidais diferentes

- Aldosterona (Zona Glomerulosa)
- Cortisol (Zona Fasciculada)
- DHEA (Zona reticular)

Dependendo da zona da adrenal, o caminho é diferente após Pregnenolona

- 1) Absorção do LDL e absorção dos ésteres
- 2) Manda o colesterol na membrana interna da mitocôndria, necessitando da proteína StAR (Proteína de recaptção de esteróides, sendo extremamente importante na regulação da síntese, pois atua na parte limitante da síntese)

- 3) Na parede interna da mitocôndria existe uma enzima denominada de 20,22-Desmolase, converte o colesterol em Pregnenolona. Esta etapa é comum para a síntese dos 3 esteróides, o que difere é o caminho da síntese, dependendo do tipo de célula e das enzimas presentes.
 - Na zona Glomerulosa não existe a enzima 17 α -Hidroxilase, então nas células não é possível a conversão de Pregnenolona em 17 α -hidroxipregnenolona
- 4) A Pregnenolona sai de dentro da mitocôndria e segue rumo ao Retículo endoplasmático liso.
- 5) A conversão Pregnenolona \Rightarrow Progesterona e 17 α -hidroxipregnenolona \Rightarrow 17 α -hidroxiprogesterona é mediada pela enzima 3 β -HSD. As enzimas mediadoras do processo de formação da Aldosterona e Cortisol são praticamente as mesmas (3 β -HSD, 21 α -hidroxilase e 11 α -hidroxilase), a única que difere é a última etapa que é ausente no Cortisol. Essa última etapa consiste em transformar a Corticosterona em Aldosterona (Mediada por Aldosterona sintetase).
- 6) O DHEA é sintetizado após a transformação da 17 α -hidroxipregnenolona, pela enzima 17,20-desmolase.

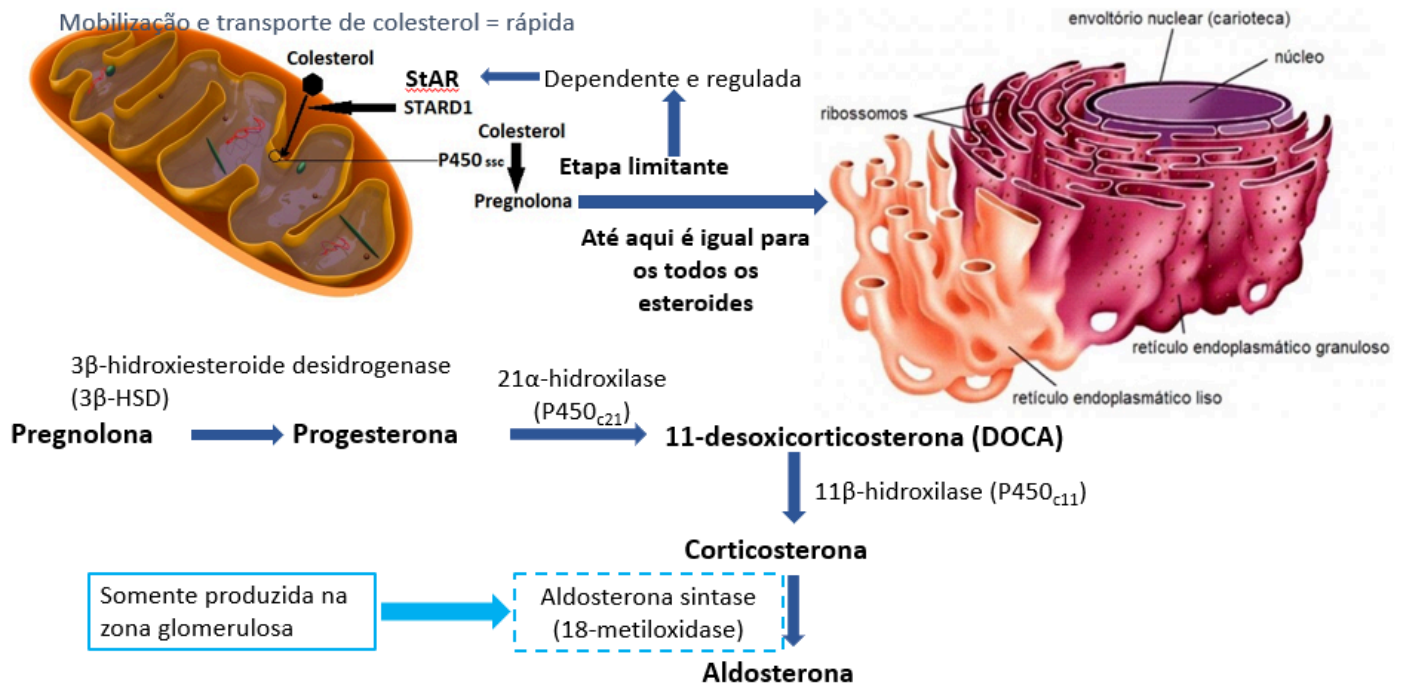
Alguns autores afirmam que a produção de Andrógenos é maior na Zona Reticular, por conta do 17,20-desmolase.

OBS: Todos são derivados de corticóides, mas são separados de acordo com sua função e local de síntese

Aldosterona

- Zona glomerulosa
- Mineralocorticóides: Exerce uma ação em cima dos minerais

Aldosterona – zona glomerulosa



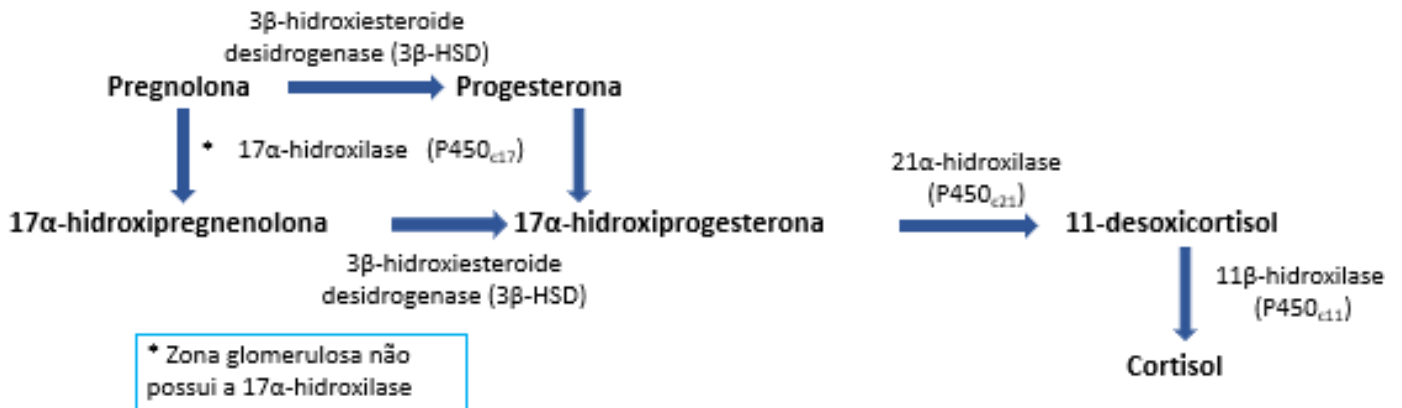
Etapas limitantes: no transporte pela StAR e a conversão de colesterol em Pregnenolona (definem a velocidade de produção)

- A regulação do transporte de colesterol pela StAR é feita pela ACTH

- O aumento de ACTH gera um aumento na desmolase e da StAR, ou seja, o ACTH é um estimulador de entrada de colesterol.

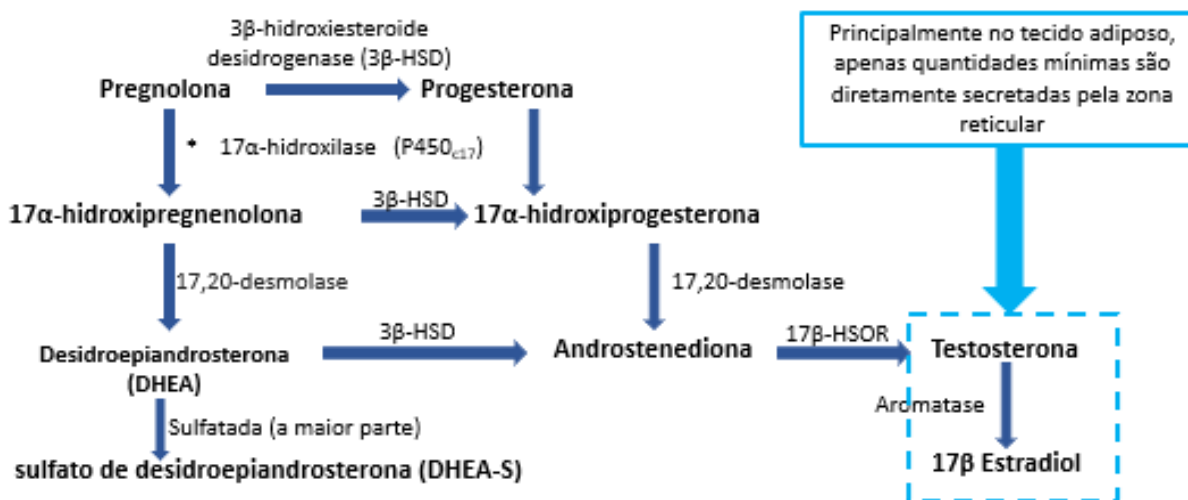
Cortisol

- Zona fasciculada / reticular
- Glicocorticoide: exerce principal papel no controle de glicose



DHEA e Androstenediona

- Andrógenos: exercem principal papel como hormônios sexuais
- Zona fasciculada / reticular



Maior parte do DHEA é ligada a um grupamento sulfato

- Na circulação existe mais DHEA-S

É produzida muito pouca de testosterona

- Ela é principalmente produzida no tecido adiposo
- Também no tecido adiposo, existe uma enzima chamada aromatase, que converte testosterona em estradiol, tanto em homens como em mulheres

Ginecomastia: Crescimento mamário em homens, devido à grande camada de gordura, grande parte de sua testosterona é convertida em estradiol.

Transporte no plasma

*Lembrar do equilíbrio entre Fração Ligada \longleftrightarrow Fração livre

Fração livre (ativa): chega na célula e ativa resposta

Esteróide

Percentual ligado a proteína

	Percentual livre	Percentual ligado a proteína	
		CBG	Albumina
Cortisol	3 a 4	90	7
Aldosterona	37	21	42
DHEA	2	–	98

CBG: globulina fixadora de corticosteroide; DHEA: desidroepiandrosterona.

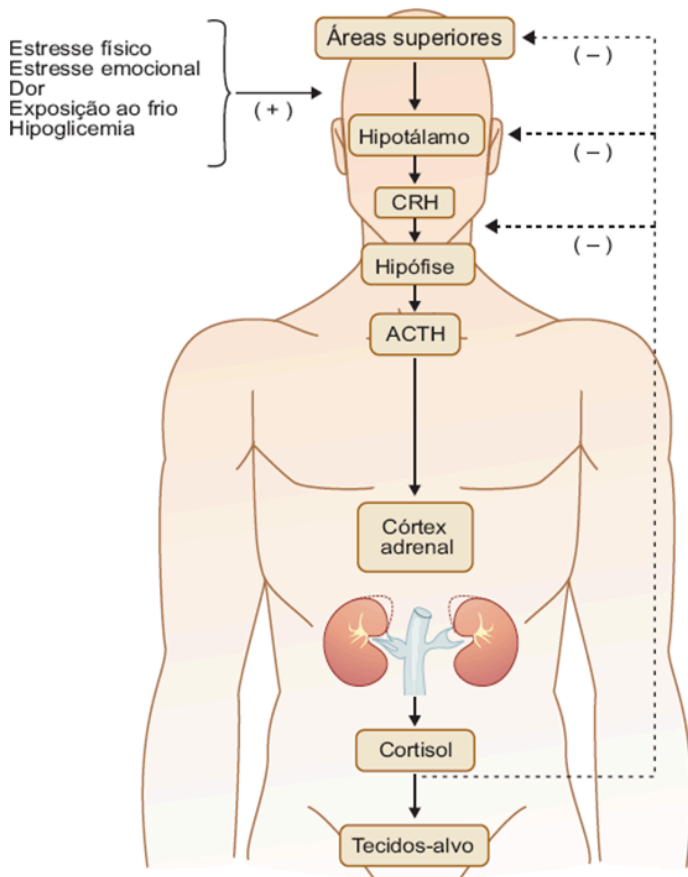
GBG - também leva à aldosterona

Globulina ligadora de Cortisol (CBG) - Cortisol Binding Globulin

Regulação de secreção

Glicocorticóides

- **Feedback negativo:** Cortisol (Inibe tanto a hipófise, quanto o hipotálamo; Além de inibir também áreas que controlam a chegada da informação no hipotálamo)
 - Aldosterona e DHEA não fazem feedback negativo
- Onde atua
 - Hipotálamo - inibe **expressão e liberação** de CRH
 - Hipófise
 - Inibe **expressão de receptores** para CRH
 - Inibe **expressão de POMC** (pré-hormônio produzido a partir do CRH)
 - Inibe **liberação de ACTH** armazenado em vesículas.
- **Feedback positivo:** Condições ambientais, emocionais e estresse físico. Ex: Situação estressante, dor, jejum prolongado, estimula fortemente o eixo HHSr
 - Mesmo que tenha um feedback negativo, esses fatores irão sobressair, ou seja, terá um aumento na produção de Glicocorticóides



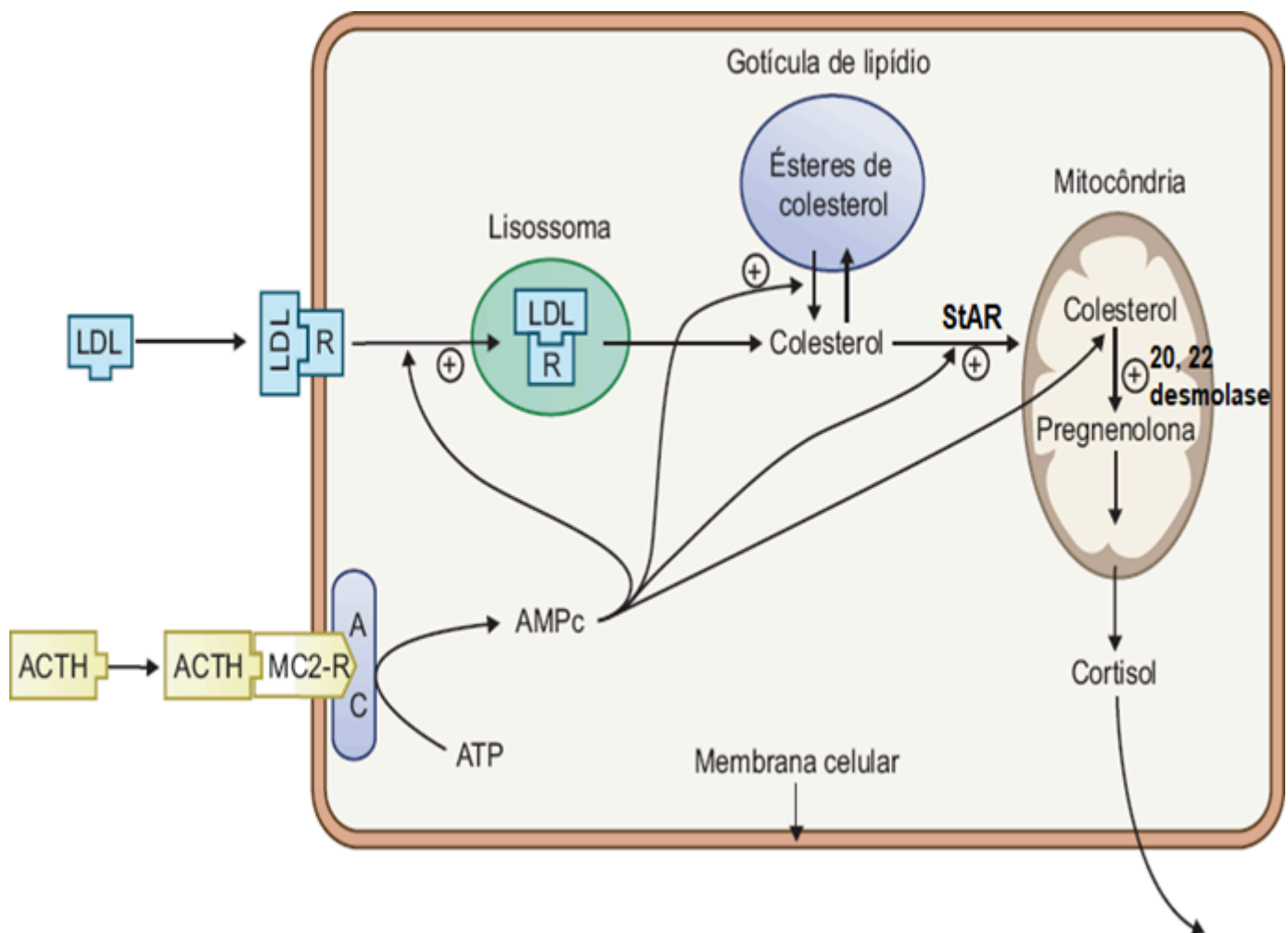
HHSr (Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal)

Importante no controle de cortisol e DHEA

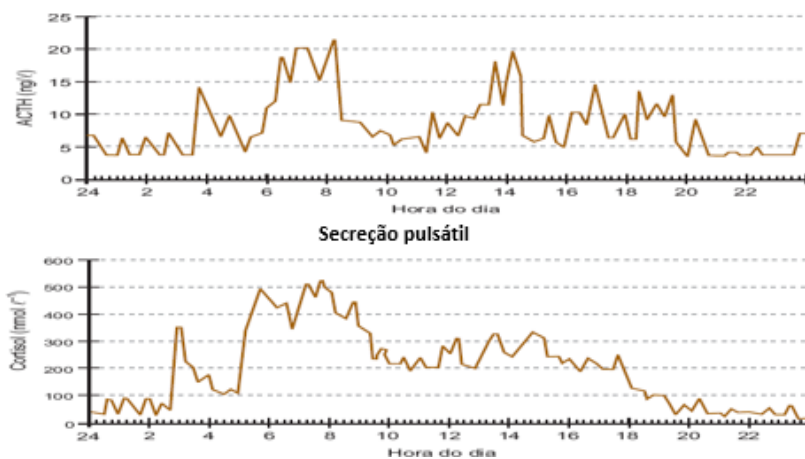
Hipotálamo produz CRH → Hipófise, na presença de CRH, produz ACTH → Atua no córtex adrenal → Produção de cortisol e DHEA

ACTH - no córtex adrenal

- **Receptores** do tipo **melanocortina 2 (MCR-R)** - em todas as células do córtex
- Proteína G com subunidade α_s - \uparrow AMPc \rightarrow PKA:
- Aumenta:
 - Endocitose e hidrólise de LDL
 - Hidrólise de ésteres de colesterol
 - Atividade da StAR
 - Atividade da 20,22 desmolase
- Efeitos longo prazo - aumento da glândula e de fluxo sanguíneo e aumento na produção das enzimas esteroidogênicas P450



Ritmo de secreção circadiana



A secreção apresentada é de um dia comum, em que não houve nenhum tipo de estresse ou se o indivíduo não se encontra em jejum. Caso haja algum estímulo estressante durante o dia, o ritmo pode ser alterado. Casos em que, para tirar sangue, foi necessário mais de 3-4 picadas, a dor gerada é suficiente para alterar os níveis de cortisol.

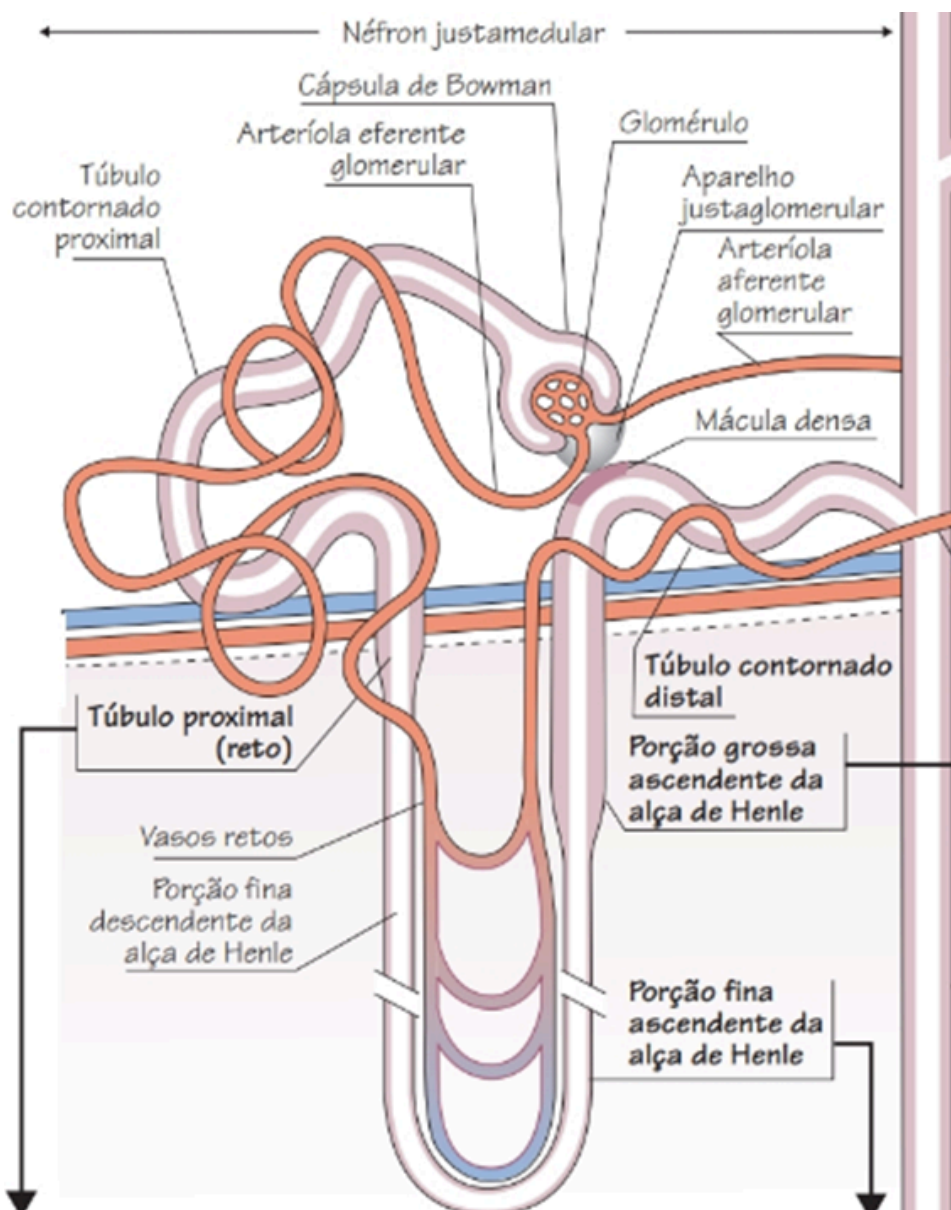
Por isso a dosagem desse ser bem feita e muito bem analisada.

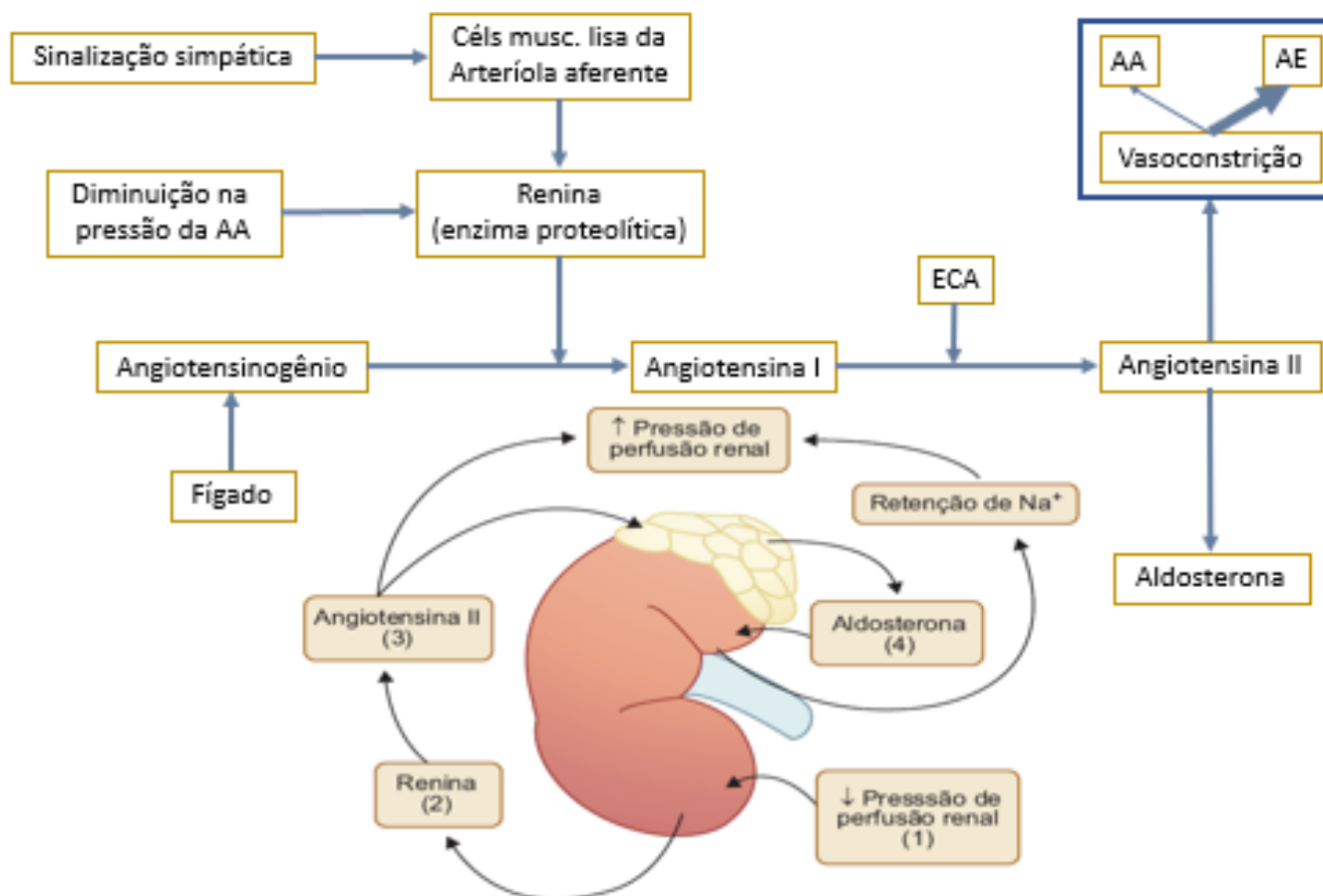
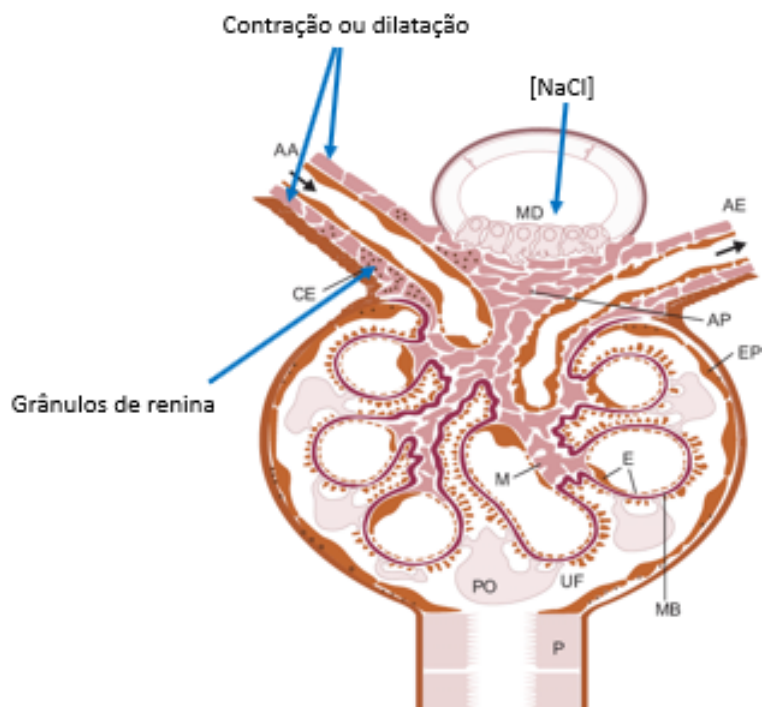
Andrógenos

- Regulados da mesma forma que glicocorticoides - ACTH
- Nem sempre em uma relação direta:
 - Pré-puberal: Aumento do nível de andrógenos, pouca alteração de cortisol
 - Envelhecimento: diminui DHEA, independentemente do cortisol
- Outros fatores ainda não conhecidos

Mineralocorticóides

- Principalmente regulados pela angiotensina II e pelo K^+ , em menor grau por ACTH (pouca responsividade, porém é errado dizer que não há)
- Receptor de angiotensina II (AT1) - G α q11 - aumenta PLC - IP3 - Ca^{2+}
 - Ativar StAR, 20,22 desmolase, aldosterona sintase
- K^+ despolarização da membrana - Aumenta Ca^{2+} (abertura do canal de cálcio)

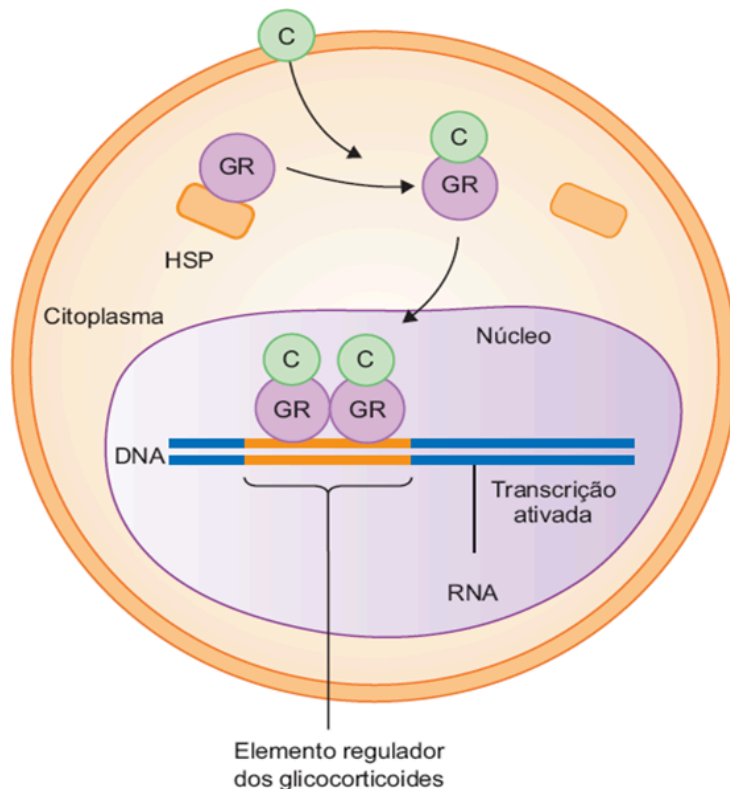




Mecanismo de ação

- Efeitos genômicos (lentos, pois dependem da expressão de genes) e não completamente genômicos (rápidos, como os envolvidos em cascatas de fosforilação de proteínas e não esclarecidos)
 - Algumas
- Receptores de esteróides - proteínas intracelulares complexadas com HSP - ligação dos hormônios desliga HSP e o novo complexo migra para o núcleo - ativando ou inativando a expressão de genes responsivo aos esteróides.

Mecanismos genômicos



Região de DNA ligada ao dímero: elemento

responsivo à esteróide

- Ambos têm grande afinidade por glicocorticóide
- Receptores de glicocorticóides (GR) espalhados por **todo organismo (praticamente em todas as células)**
- Receptores de mineralocorticóides (MR) - distribuição restrita: **rins**, cólon, glândulas salivares e sudoríparas, neurônios, miócitos cardíacos, células endoteliais e musculares (lisas) vasos grande calibre
 - Rim é o principal efetor da ação da aldosterona (aumenta a recaptação de sódio e eliminar potássio)
 - Cólon: aumentando a captação de sódio
 - Glândulas salivares: captação de sódio
 - Glândulas sudoríparas: eliminação de potássio

Receptores mineralocorticoides

- **Alta afinidade por glicocorticóides**
 - Glicocorticóides circulam em concentrações de 100 a 1000 x maiores que os mineralocorticóides
- Ocupação do MR por glicocorticóides??
 - Com esses 3 mecanismos se mantém a especificidade do receptor
 - **Cortisol livre x Aldosterona livre**
 - Células alvo dos mc - **11-β-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo II** (converte cortisol em cortisona - inativa - menor afinidade pelos MR). Assim o Cortisol não se liga ao receptor, tornando esse receptor mais específico.
 - 11-β-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo I (Cortisona → Cortisol)
 - Dissociação do cortisol é 5x mais rápida do MR do que a dissociação da aldosterona

Funções

Glicocorticóides

- Respostas metabólicas (**homeostasia da glicose**) e ajuda a manter as respostas cardiovasculares apropriadas ao estresse (é realizada principalmente pelas catecolaminas, mas a presença dos glicocorticóides é importante para que a resposta à catecolamina seja efetiva), evitam reações inflamatórias e imunológicas exacerbadas (diminuem a produção de citocinas inflamatórias, prostaglandina e leucotrieno, e aumentam a produção de citocinas anti inflamatórias)
- Efeito permissivo: agem na maquinaria enzimática intracelular, **preparando os tecidos-alvo a responderem de forma mais eficiente a outros hormônios**
 - Cortisol é um hormônio que ajuda o fígado à responder ao Glucagon “prepara” as células hepáticas

Sistema	Efeitos
Metabólico	Degrada a proteína muscular e aumenta a excreção de nitrogênio Aumenta a gliconeogênese e os níveis plasmáticos de glicose Aumenta a síntese hepática do glicogênio Diminui a utilização da glicose (ação anti-insulina) Diminui a utilização dos aminoácidos Aumenta a mobilização de gorduras Redistribui a gordura Apresenta efeitos permissivos sobre o glucagon e efeitos catecolamínicos
Hemodinâmico	Mantém a integridade vascular e a reatividade Mantém a responsividade aos efeitos pressores das catecolaminas Mantém o volume hídrico
Função imune	Aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias Diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias Diminui a inflamação ao inibir a produção de prostaglandinas e leucotrienos Inibe os efeitos inflamatórios da bradicinina e da serotonina Diminui as contagens circulantes dos eosinófilos, basófilos e linfócitos (efeito de redistribuição) Compromete a imunidade mediada por célula Aumenta as contagens dos neutrófilos, das plaquetas e das hemácias
Sistema nervoso central	Modula a percepção e a emoção Diminui a liberação do CRH e do ACTH

Em geral tem por função, quando necessário, aumentar a quantidade de glicose disponível no sangue. Sempre priorizando o cérebro, mesmo que isso danifique os músculos.

Metabolismo mineral - inibição de osteoblastos, redução de colágeno e matriz óssea (osteopenia e osteoporose), inibe absorção de cálcio e aumenta sua excreção (contra-resposta - aumenta PTH), retenção renal de sódio e excreção de potássio

- Osteoporose secundária

Ação imunossupressores - inibição de células T, células apresentadoras de antígenos e produção de interleucina

Estimula síntese de surfactante - prevenir a síndrome da angústia respiratória em crianças prematuras

Uso off-label - uso em grávidas com sinais de parto prematuro

- Aumenta a produção de surfactante no pulmão do bebê
- Evitar a síndrome da angústia respiratória, pois com a expiração do bebê e não houver a produção de surfactante. Os pulmões do bebê podem colabar incapacitando sua respiração.

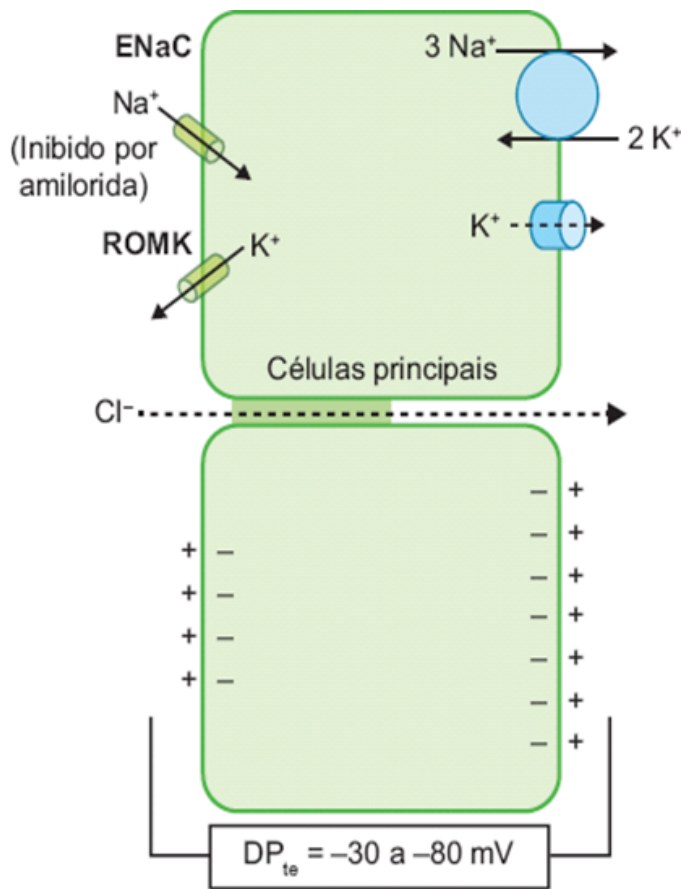
Olhar as todas as funções no curi

Mineralocorticóides

- Principais funções em minerais.
- Regulação do equilíbrio Na(absorção)/K (excreção)
- Receptores renais - túbulos contorcidos distal e ducto coletor (células principais)

- Células intercaladas respondem de uma maneira diferente
- Com ação prolongada pode gerar um acúmulo de Na gerando um aumento na PA
- Escape da Aldosterona (Retenção de sódio e água) para diminuir a PA (inibição da reabsorção proximal de Na⁺, redução da filtração glomerular e a supressão da atividade do SRA)

Reabsorção de Na⁺ e Secreção de K⁺



Cloro passa de forma paracelular

Com a grande concentração de Na no sangue (direita), a água presente na urina (esquerda) vai passar por osmose. Soma de um aumento na quantidade de Na, Cl e água causa a hipertensão e um aumento na volemia.

- células principais - via canal iônico
- Transporte paracelular - muito dificultado, alta resistência (até 500x maior que no TP)
- Amilorida (Poupador de potássio)/triantereno - bloqueiam ENaC (Canal de sódio endotelial), poupadores de K⁺
 - O triantereno não deixa a reabsorção de sódio então o Na permanece no sangue, por consequência o potássio não sai. Portanto a água não sai também causando um efeito diurético.
- Aldosterona:
 - Favorece formação e atividade das bombas de Na⁺/K⁺ e dos canais de Na⁺ (ENaC - transportador de sódio)
 - Nas células intercaladas - aumenta excreção de H⁺ (ativa bomba de H⁺) e também ativa trocador Cl⁻/HCO₃⁻
 - Fazendo por consequência um aumento no PH sanguíneo, deixando a urina com um PH menor

Androgênios

- DHEA - alta produção antes do nascimento
- Pós nascimento - decai a produção (praticamente 0)
- Aproximadamente 7 anos - volta a aumentar - adrenarca
 - Adrenarca é o período que antecede a menarca
 - Menarca é a fase de alta produção de testosterona e espimiorgênesenos meninos
 - Menarca é a primeira menstruação nas meninas
- Fase adulta - homens (pouca importância), mulheres - **produção de testosterona** (libido); pós-menopausa - importante fonte de estrogênios (não há mais produção de estrógeno e progesterona no ovário)

Doença de produção excessiva ou deficiente

Glicocorticóides

Excesso de glicocorticóides

- Tumor suprarrenal (primário - dentro da Gl.) - síndrome de Cushing independente de ACTH (CRH e ACTH baixos - feedback cortisol). Ocorre dentro da glândula
 - ↑ Cortisol
 - ↓ CRH E ACTH
- Tumor hipofisário ou ectópico (secundário) - síndrome de Cushing dependente de ACTH (Ocorrem fora da glândula):
 - ↑ ACTH
 - **Hipofisário** - doença de Cushing - forma mais comum. Excesso de ACTH que diminui em resposta à administração exógena de dexametasona - “doença” é designada para tumor hipofisário produtor de ACTH
 - Síndrome de Cushing é um termo geral, mas doença de Cushing é específico para um carcinoma Hipofisário
 - Administração exógena de dexametasona, apesar de o cortisol está alto e não conseguir fazer um feedback negativo do ACTH. Com o aumento de glicocorticóides, com a dexametasona faz com que a hipófise diminua a produção.
 - Ectópico - carcinoma de pulmão de pequenas células: não responde à dexametasona
 - Não responde à dexametasona
- Portanto a dexametasona pode ser usada para diferenciar os 2 tumores
- Administração iatrogênica em excesso (excesso de corticóide)

Manifestações clínicas do excesso

- **Ganho de peso ponderal** (inchaço na região central, gerando estrias abdominais); espessamento facial (**face de lua cheia**); aumento do coxim adiposo dorsomedial (**giba de búfalo**); **Pele mais espessa**
- Hipertensão, intolerância à glicose; diminuição ou **ausência de fluxo menstrual**, **disfunção erétil**, hirsutismo (aparecimento de pêlos), facilmente infecções, e distúrbios de

personalidade, como euforia e depressão, equimoses espontâneas (manchas roxas, extravasamento sanguíneo que ocorre pela fragilidade capilar, decorrente do processo de excesso de glicocorticóides)

- Hipertrofia cardíaca, por conta do excesso de força.
- Fraqueza muscular generalizada (Cortisol tem efeito catabólico nas proteínas, destruindo as proteínas musculares), osteoporose secundária



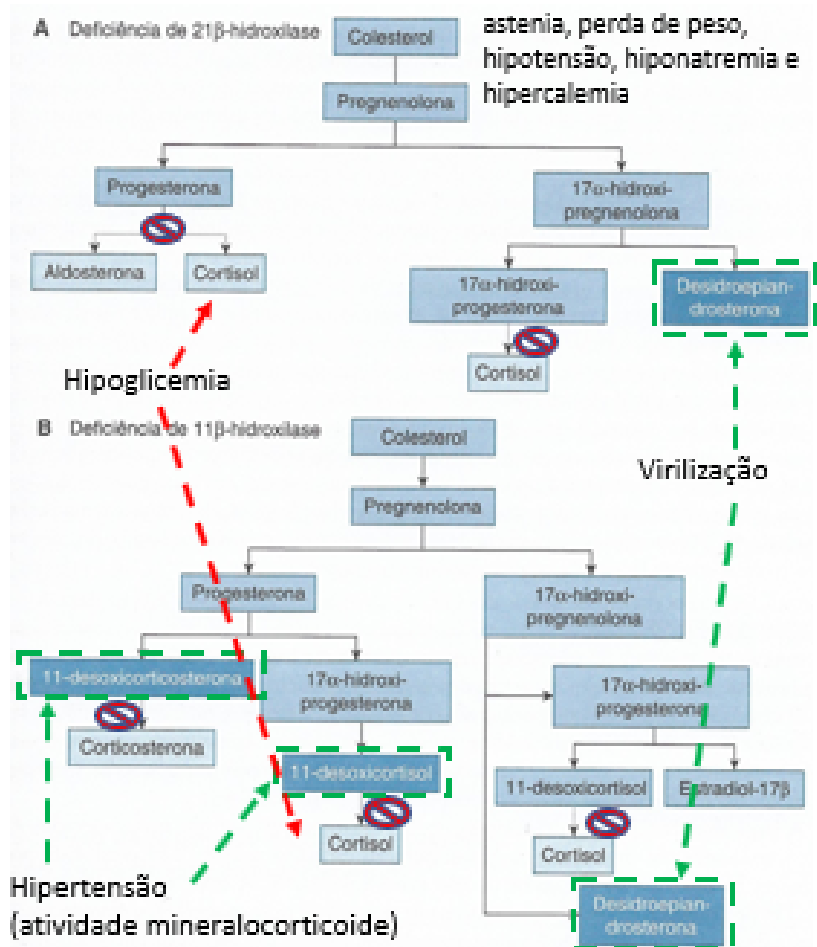
Deficiência de Glicocorticóides

- Menos comum
 - **Disfunção suprarrenal (primária) - doença de Addison** (destruição autoimune do córtex adrenal ou da adrenal inteira) ou erros metabólicos (Problemas enzimáticos na produção)
 - ↑**ACTH** (gerado pela falta de cortisol), ↓**cortisol**, ↓**aldosterona**
 - no caso de uma destruição adrenal, ocorrerá também a destruição das células produtoras de aldosterona e mesmo não respondendo tanto ao ACTH, terá um problema na produção de aldosterona.
 - Dependendo da enzima pode até não fabricar a aldosterona
 - Mas pode haver atividade de aldosterona sem a aldosterona, pois a desoxicorticosterona têm atividade mineralocorticoide
 - hiperpigmentação (manchas de melanina e secreção excessiva de ACTH)
 - **Deficiência de ACTH (secundária)** - não está produzindo adequadamente. Na maioria dos casos envolve outros hormônios hipofisário também. Pode não

apresentar deficiência simultânea de mineralocorticóides (regulados por angiotensina II e K+)

- ↓ACTH, ↓cortisol, Aldosterona normal, porque a aldosterona tem uma resposta maior à angiotensina 2 e a Potássio, mas não tanto à ACTH
- **Insuficiência adrenal iatrogênica** - estoque muito baixo, retirada gradual do tratamento com glicocorticóides exógenos (inibem liberação de ACTH)
 - O glicocorticóide usado causa um bloqueio na liberação de ACTH, visto que é um derivado de cortisol, causa feedback negativo.
 - Com uma interrupção brusca deste glicocorticóide qualquer estresse agudo, hemorragia, cirurgia, trauma, hipoglicemia podem ser letais, pois não irá produzir cortisol. Já que vai demorar para voltar a produzir ACTH novamente
 - Com o glicocorticóide sintético inibiu ACTH, então demora para ACTH aumentar novamente e apenas após ACTH aumentar o glicocorticóide endógeno aumenta
 - Deve-se pensar em uma previsão de redução de dose. Importante para começar a voltar a produzir ACTH
 - O injetável não têm esse problema visto que é liberado gradualmente. Isso é de exclusividade oral

Enzima e importância	Função fisiológica	Consequências da deficiência
21-hidroxilase ↑ ACTH - falta de feedback por ausência de cortisol		
Responsável por 95% das anormalidades genéticas na síntese dos hormônios esteroides da suprarrenal	Converte a progesterona em 11-desoxicorticosterona e a 17 α -hidroxiprogesterona em 11-desoxicortisol	Diminuição do cortisol e da aldosterona Perda de sódio devido à deficiência de mineralocorticoides Virilização devido à produção excessiva de andrôgenos
Hiperplasia adrenal congênita		
11 β -hidroxilase ↑ ACTH - falta de feedback por ausência de cortisol		
Segunda anormalidade mais frequente na síntese dos hormônios esteroides da suprarrenal	Converte a 11-desoxicorticosterona em corticosterona e o 11-desoxicortisol em cortisol	Excesso de 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona Excesso de atividade mineralocorticóide Hipoglicemia devido ao baixo nível de cortisol Retenção de sal e de água
11 β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo II		
Inibida pelo ácido glicirretínico, um composto do alcaçuz	Converte o cortisol em corticosterona, que tem menos afinidade	Diminuição na inativação dos glicocorticoides nas células sensíveis aos mineralocorticoides,



Excesso de produção de andrôgenos,

causando virilização

Hiponatremia = baixa concentração de Sódio

Mineralocorticóides

Excesso de aldosterona

- **Hiperaldosterona primário** - Doença ou Síndrome de Conn - tumores benignos hipersecretores de aldosterona: hipertensão (retenção de Na⁺/H₂O) e hipocalemia - queda de renina
- **Hiperaldosteronismo secundário** (não tem uma grande quantidade de aldosterona sendo produzida)- aumento da atividade do SRA (redução do volume arterial efetivo - ascite, insuficiência cardíaca) - aumenta renina
- **Hiperaldosteronismo terciário** - síndromes genéticas raras que afetam transportadores de íons nos néfron (de Bartter e de Gitelman) - perda excessiva de NaCl e H₂O - aumenta renina
- **Raro:**
 - **Pseudo-hiperaldosteronismo - ativação dos receptores de aldosterona por outras moléculas**, defeito metabólico 11 hidroxilase e 11 hidroxisteroide-desidrogenase tipo II (vistos nos slides anteriores), resistência primária aos glicocorticóides (aumenta cortisol plasmático), **síndrome de Liddle** (mutação de hiperativação do ENaC), mutação nos receptores de mineralocorticóides (atividade constitutiva ou alteração da especificidade)

Deficiência de aldosterona

- **Hipoaldosteronismo primário - Doença de Addison**, distúrbios genéticos que afetam toda a glândula ou que afetam enzimas de biossíntese de aldosterona - aumento de renina (**hipoaldosteronismo hiporreninêmico**). Baixa produção de aldosterona
- Hipoaldosteronismo secundário - estimulação inadequada pela angiotensina II (suprarrenal normal) - queda na renina (**Hipoaldosteronismo hiporreninêmico**): insuficiência renal
- Raro:
 - Pseudo-Hipoaldosteronismo - mutação de perda de função dos receptores de aldosterona ou no ENaC: grave perda de sal (não consegue reabsorver sal), hipercalemia, acidose metabólica

Androgênios suprarrenais

Excesso

- **Virilização**: alterações metabólicas vistas junto com glicocorticóides
- Mais comum: **hiperplasia suprarrenal congênita** (causada por deficiência da 21-hidroxilase) - manifestação na lactância e início da infância

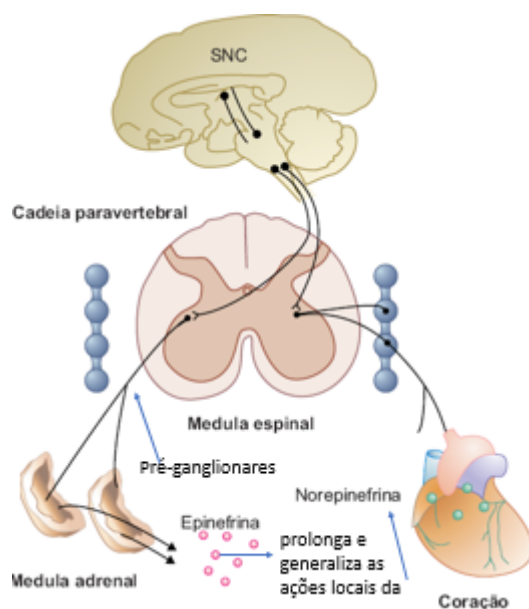
Deficiência

- Deficiência primária ou secundária (**hipopituitarismo**)

- Diminuição contínua da produção associada ao envelhecimento e menopausa
- Tratamento farmacológico com glicocorticóides - diminuem ACTH - diminuição na produção de andrógenos

Medula Suprarrenal

- Principal produtora das catecolaminas
- 15% massa da glândula
- Células cromafins: estrutural e funcionalmente **análogas aos neurônios simpáticos** ganglionares - **sistema simpatomedular**
 - Recebe a mesma coloração dos Neurônios
 - A principal catecolamina liberada na medula é a epinefrina (adrenalina)
 - Em menor parte norepinefrina e pouca dopamina
- Receptores colinérgicos que respondem à acetilcolina – liberando catecolaminas (epinefrina [ou adrenalina] - principal, norepinefrina [ou noradrenalina] e dopamina [menor quantidade])

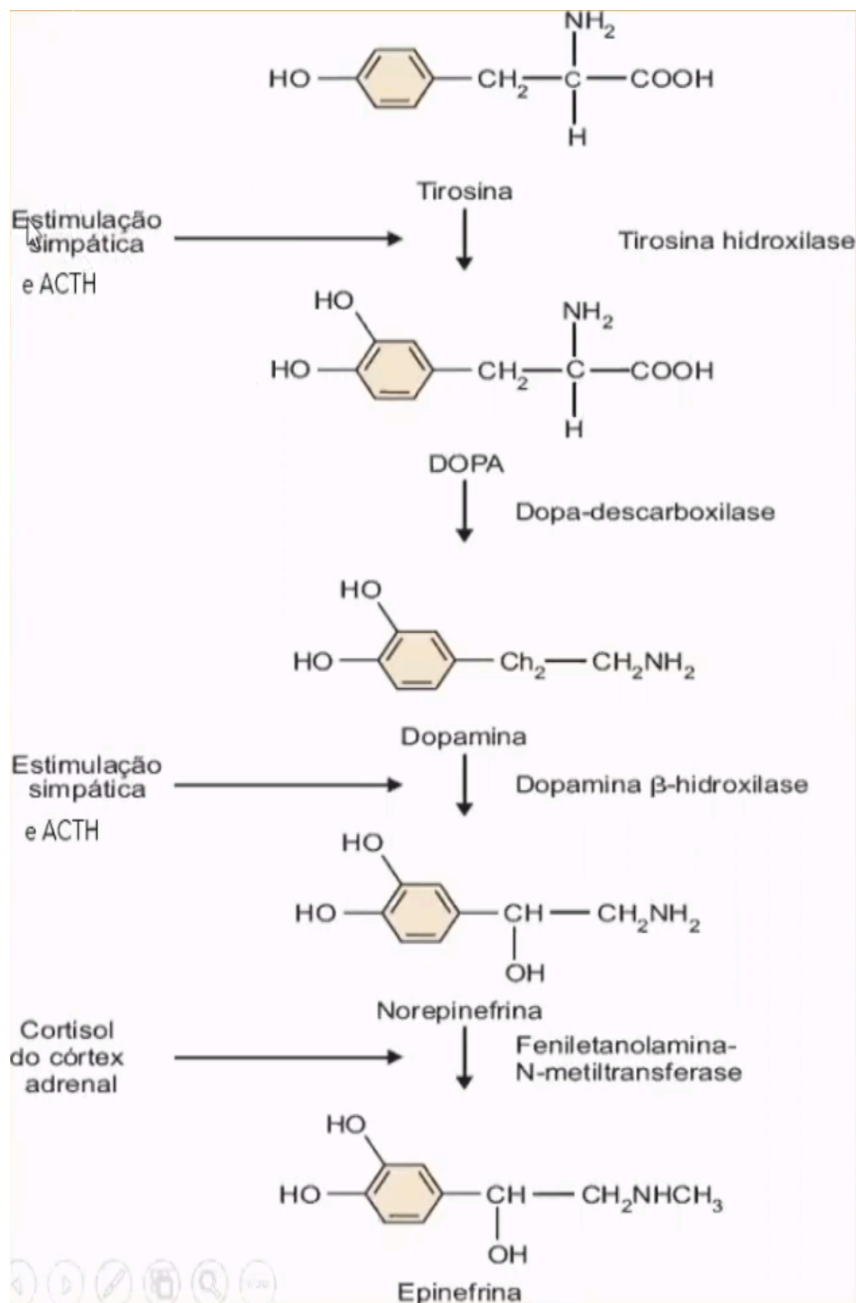


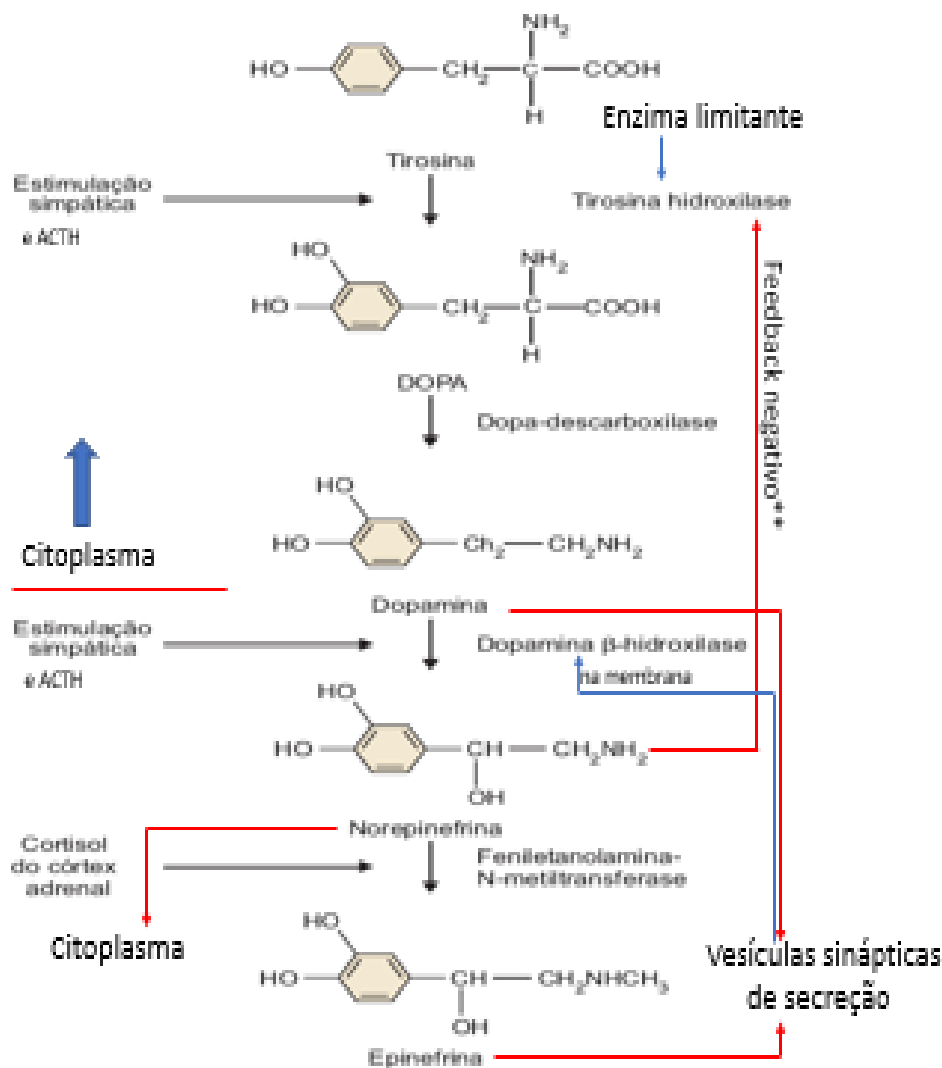
Catecolaminas

- **Catecolaminas** são solúveis em água. Incluída entre as **catecolaminas** estão a epinefrina (adrenalina), a norepinefrina (noradrenalina), e a dopamina, que são produzidos a partir de fenilalanina e tirosina.

Síntese e liberação

- Ligação de **acetilcolina em receptores colinérgicos nicotínicos** (ionotrópicos - canais iônicos dependentes de ligante): **passagem de Na⁺**, despolariza a membrana abrindo canais de Ca²⁺ - **exocitose das vesículas**
- ** **Não** se sobrepõe ao estímulo simpático

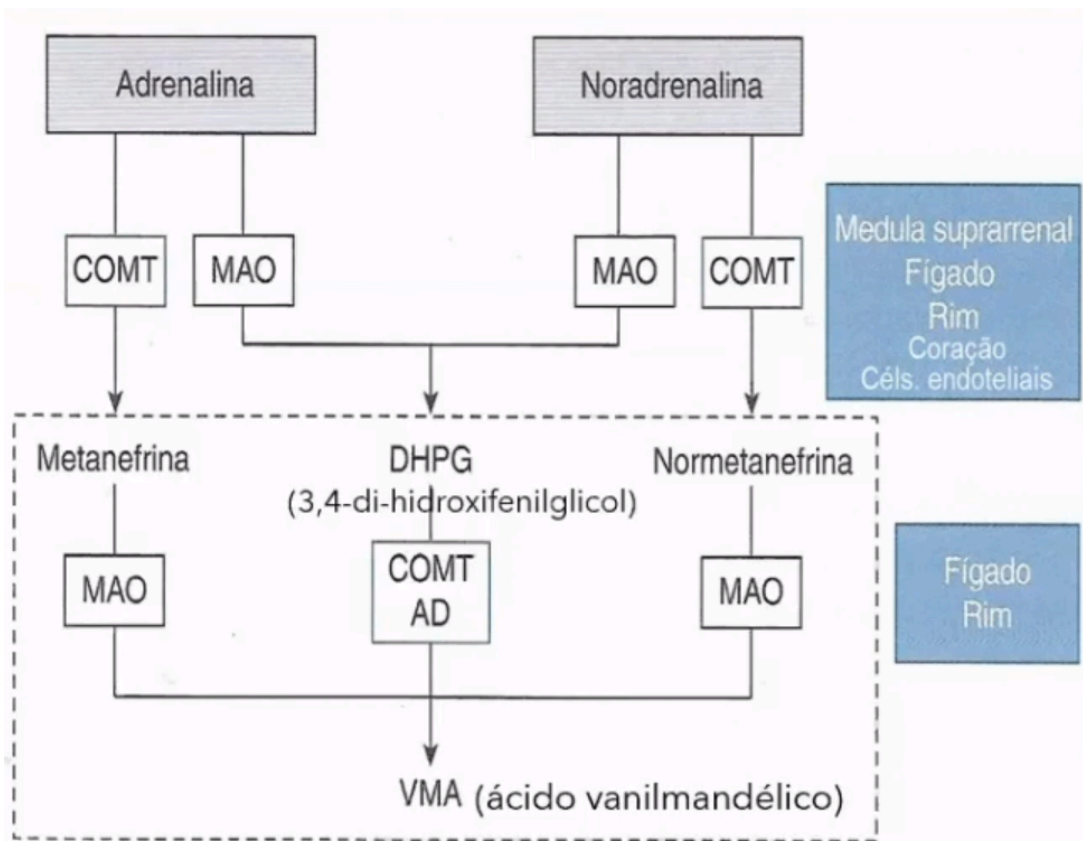




- Ligação de acetilcolina em receptores colinérgicos nicotínicos (ionotrópicos - canais iônicos dependentes de ligantes): passagem de Na^+ , despolariza a membrana abrindo canais de Ca^{2+} - excitação das vesículas

Transporte e metabolismo

- $\frac{1}{2}$ vida **curta** < 2 min
- > 50% circula ligada à albumina (ligação de baixa afinidade)
- Podem ser metabolizadas por: Recaptação extraneuronal, degradação nas células-alvo (catecolamina-O-metiltransferase ou pela monoaminoxidase) ou filtração direta (rins)

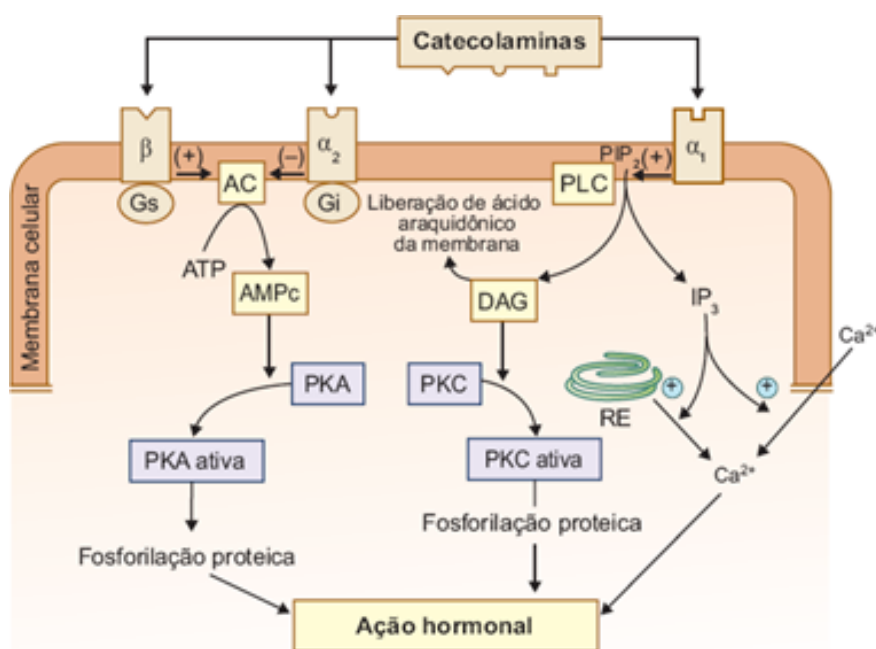


VMA é o metabólito final e é solúvel em água (Via do metabolismo de catecolaminas)
 Algumas passam direto pelo rim e são excretadas

Mecanismo de ação

Receptor adrenérgico	Proteína G	Segundo mensageiro
Receptores β -adrenérgicos $\beta_1, \beta_2, \beta_3$	Proteína G $G\alpha_s$	Ativam a adenilato-ciclase
Receptores α_1 -adrenérgicos $\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1D}$	Principalmente a família $G\alpha_{q/11}$ das proteínas G	Em geral ativam a $PLC\alpha$ (ativando, assim, a PKC pelo DAG e aumentando o Ca^{2+} intracelular pelo IP_3) ou a PLA_2
Receptores α_2 -adrenérgicos $\alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$	Principalmente proteínas variadas $G\alpha_i$ e G_0	Podem diminuir a atividade da adenilato-ciclase (opondo-se aos efeitos dos receptores β -adrenérgicos) Ativam os canais de K Inibem os canais de Ca^{2+} e ativam a $PLC\beta$ ou a PLA_2 (efeito semelhante ao dos receptores α_1 -adrenérgicos)

DAG, diacilglicerol; IP_3 , 1,4,5-trifosfato de inositol, de *inositol trisphosphate*; PKC, proteína-quinase C, de *protein kinase C*; PLA_2 , fosfolipase A2, de *phospholipase A2*; $PLC\beta$, fosfolipase C β .



Na membrana têm receptores adrenérgicos (α e β , dependendo da proteína G acoplada à ele) Geralmente a ligação de catecolamina em receptores β -drenérgicos resulta na ativação de adenilato ciclase (aumenta a produção de AMPc) Receptores α_1 adrenérgicos normalmente se ligam à subunidade Q11 (ativa a fosfolipase C, que faz a liberação de fosfolípidios de membrana ligados a inositol)

Efeitos fisiológicos

No metabolismo intermediário

- ↑ Glicogenólise (α_1 e β_2)
- ↑ Neoglicogênese (α_1 e β_2)
- ↓ Utilização de glicose: músculo e tecido adiposo branco (β_2)
- ↑ Lipólise (β_1 , β_2 e β_3)
- ↑ Termogênese (β_1 e β_3)
- ↑ Síntese de proteínas no músculo oxidativo (β_2)
- ↓ Proteólise muscular (β_2)

No sistema cardiovascular

- ↑ Contratilidade cardíaca (β_1)
- ↑ Frequência cardíaca (β_1)
- ↓ Fluxo sanguíneo: pele, rins e área esplâncnica (α_1)
- ↑ Dilatação das arteríolas musculares e coronárias (β_2)
- ↑ Pressão arterial (β_1)
- ↑ Venocstrição e retorno venoso (α_1)

Na musculatura lisa e glândulas

- ↑ Relaxamento dos brônquios (β_2)
- ↑ Contração dos esfíncteres do intestino e bexiga (α_1)
- ↑ Relaxamento muscular: intestino e bexiga (β_2)
- ↑ Dilatação pupilar (α_1)
- ↑ Secreção de insulina e glucagon (β_2)
- ↓ Secreção de insulina (α_2)

Regulação da secreção

- **Feedback negativo não é efetivo**
- Controle: principalmente SNC (simpático - nervo esplâncnico - células cromafins)
- Elevações na secreção: hipoglicemia, traumatismo ósseo, hipóxia, hemorragia, exercício físico e exposição ao frio
 - Detectados no SNC e respostas iniciadas no hipotálamo e tronco cerebral

Doenças de produção excessiva - Catecolaminas

- **Feocromocitomas**
 - Tumores benignos ou malignos (origem neuroectodérmica do tecido cromafim - restrito ou não à porção medular da adrenal) - secreção de catecolaminas não regulada
 - Manifestações clínicas: hipertensão arterial (mais comum - 90% dos pacientes)
 - Taquicardia, cefaleia, episódios de sudorese excessiva, ansiedade, tremores e intolerância à glicose.
 - Diagnóstico: tônus adrenérgico aumentado (midríase, por exemplo) quantidades elevadas de catecolaminas e de seus metabólitos (urina)
 - Tratamento cirúrgico - adrenalectomia (mono ou bilateral)
 - Reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides
 - Não precisa repor catecolaminas – mas podem apresentar resposta diminuída em casos de estresse agudo: hemorragia, hipoglicemia e hipotensão

