

## 7 O sistema endócrino

### Iniciando a conversa

Quem nunca sentiu os efeitos dos hormônios? Nesta aula, vamos conhecer um pouco mais sobre essas intrigantes moléculas, sua fabricação e seus efeitos.

As diferentes atividades das células e tecidos são coordenadas por hormônios. Aqueles que são liberados na circulação atuam sobre todo o organismo e são conhecidos como hormônios endócrinos. Os que atuam na região em que são liberados são os parácrinos. Nesta aula, vamos tratar dos hormônios endócrinos.

Este é um sistema extenso e muito complexo. Neste curso, vamos ter a oportunidade de entender conceitos gerais sobre a relação entre as diferentes glândulas, a natureza química dos hormônios e o mecanismo pelo qual atuam. Finalmente, serão destacadas propriedades de cada glândula em particular.



### Componentes do Sistema Endócrino

#### As glândulas

Inicialmente, olhe a figura 7.1 e aprecie as diferentes glândulas do organismo. Veja que lá estão as glândulas tradicionais, como hipófise e pâncreas, mas também podemos verificar que várias outras estruturas, além de cumprirem suas funções clássicas, liberam hormônios na circulação.

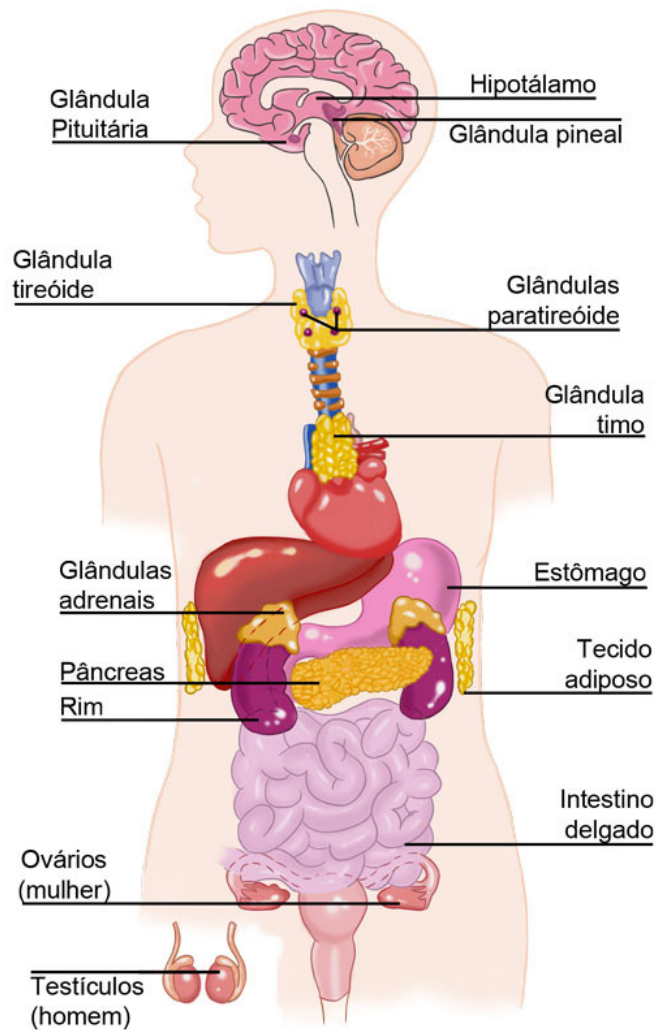


Figura 7.1: Glândulas do organismo.

Se você observar atentamente verá que muitas destas já são suas conhecidas, mas há alguns tecidos que agora sabemos que secretam hormônios. Entre estes temos estômago, intestino delgado, tecido adiposo, etc.

O hipotálamo, região do Sistema Nervoso Central que tem função vegetativa, libera peptídeos que atuam sobre a hipófise e controlam a liberação dos hormônios estimuladores da tireóide (crescimento), dos hormônios gonadais e dos hormônios liberadores de glicocorticoides. Há também a liberação de uma amina – a dopamina, que inibe a liberação de prolactina pela hipófise. A função da prolactina é estimular as glândulas mamárias a iniciar a lactação. Na realidade, o hipotálamo não atua como uma glândula clássica, visto que os compostos que ele produz agem diretamente sobre a hipófise, que libera uma série de hormônios que controlam as demais glândulas.

De fato, este é um sistema de controle; portanto, os hormônios produzidos pelas glândulas-alvo, ao circularem, informam ao hipotálamo e aos outros locais que sua missão foi cumprida. Neste momento, a produção dos fatores liberadores cessa, resultando em uma diminuição da liberação dos hormônios da hipófise. A esta comunicação é dado o nome de Eixo – portanto, existe um eixo chamado hipotálamo-hipófise-tireóide, outro denominado hipotálamo hipófise-adrenal e ainda o hipotálamo-hipófise-gônadas.

## Os hormônios

Apresentamos, a seguir, uma tabela muito extensa, que contém todas as glândulas e hormônios importantes para o ser humano. Como neste curso não teremos oportunidade de estudar pormenorizadamente cada um dos sistemas, seria interessante que esta tabela fosse lida, e que fossem evidenciados os hormônios que agem simultaneamente sobre todo o organismo, ou a grande distância, e aqueles que agem próximo ao local de liberação.

Glândula/tecido	Hormônio	Principal função
Hipotálamo	TRH - hormônio liberador de tireotrofina	aumenta liberação TSH e prolactina
	CRH - hormônio liberador de corticotrofina	libera ACTH
	GHRH - hormônio liberador horm. crescimento	libera hormônio do crescimento
	GHIH - hormônio inibidor horm. crescimento (somatostatina)	inibe liberação horm. crescimento
	GnRH - Hormônio liberador de gonadotrofina	libera LH e FSH dopamina
	Dopamina	inibe liberação de prolactina
Hipófise Anterior	GH - hormônio do crescimento	aumenta síntese protéica e crescimento da maioria das células e tecidos
	TSH - hormônio estimulante de tireoide	aumenta síntese e secreção horm. tireoide
	Prolactina	promove desenvolvimento das mamas e secreção do leite
	FSH - hormônio folículo estimulante	atua sobre ovários e testículos
	LH - hormônio luteinizante	aumenta síntese de testosterona, formação do corpo lúteo, estrógeno e progesterona
Hipófise Posterior	ADH - hormônio antidiurético (vasopressina)	aumenta reabsorção de água pelos rins, causa vasoconstrição e aumento da pressão arterial
	Ocitocina	estimula ejeção de leite e contração do útero
Epífise ou Pineal	Melatonina	liberado à noite (marca o escuro)
Tireoide	T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina)	aumenta metabolismo celular
Córtex Adrenal	Cortisol	efeitos diversos e na dependência da concentração. Prepara o acordar, além de ter ação anti-inflamatória
	Aldosterona	reabsorção de sódio e secreção de potássio e íons hidrogênio

Glândula/tecido	Hormônio	Principal função
Medula Adrenal	Adrenalina e noradrenalina	mesmo efeito da estimulação simpática
Pâncreas	Insulina (células beta)	entrada de glicose nas células
	Glucagon (células alfa)	aumenta síntese e liberação de glicose do fígado para o sangue
Paratireoide	PTH - hormônio paratireoide	controla concentração plasmática de cálcio por aumentar a absorção nos intestinos e rins e liberar cálcio dos ossos
Testículo	Testosterona	promove desenvolvimento do aparelho reprodutivo e das características secundárias masculinas
Ovário	Estrógeno	promove desenvolvimento do aparelho reprodutivo, mama e das características secundárias femininas
	Progesterona	participa do processo de menstruação e fixação do embrião
Placenta	HCG - gonadotrofina coriônica humana	crescimento do corpo lúteo
Rim	Renina	enzima envolvida no controle da pressão arterial
Coração	Eritropoietina	controla produção de hemácias
	Fator natriurético atrial	aumenta excreção de sódio pelos rins, reduz a pressão arterial
Estômago	Gastrina	estimula liberação de HCl no estômago
Intestino Delgado	Secretina	estimula células acinares do pâncreas a liberar bicarbonato e água
	Colecistoquinina	estimula contração da vesícula biliar e liberação de enzimas do pâncreas
Adipócitos	Leptina	inibe o apetite e estimula a termogênese

Os hormônios sempre agem ligando-se a receptores de membrana ou receptores intracelulares (quadro a seguir). No caso de receptores de membrana, podemos distinguir dois grandes grupos. O primeiro depende do acoplamento com uma proteína auxiliar, chamada proteína G, que desencadeia vias de sinalização intracelular, que podem levar à síntese ou liberação de outras substâncias – estes são os chamados receptores acoplados à proteína G. Uma segunda classe de receptores de membrana passa a ter atividade enzimática quando ligados aos hormônios. Neste caso, os hormônios aproximam duas moléculas iguais que fosforilam o aminoácido tirosina. Este conjunto molecular é um andaime sobre o qual outras proteínas se encaixam de tal forma que aproxime enzima e substrato, e fazendo com que as respostas ocorram no local certo na célula. A insulina atua através de receptores-enzima.

Hormônios podem atuar em receptores acoplados à proteína G, receptores-enzima ou receptores intracelulares.

- **Receptores acoplados à proteína G (GPCRs)** – Esta é uma família de receptores protéicos com muitos subgrupos e que apresentam seletividade para vários hormônios. GPCRs são receptores que ligam-se a odores, moléculas que transduzem luz, neurotransmissores, mediadores da inflamação e hormônios. Como exemplo de hormônios que atuam através de GPCRs temos: adrenalina, noradrenalina, melatonina, glucagon etc.
- **Receptores de tirosina quinase** – Estes são receptores que sinalizam síntese proteica. A insulina é um hormônio que atua nestes receptores. Outras moléculas especializadas em comunicação, com as citocinas – que são liberadas de células imuno-competentes e fazem parte das respostas de defesa do organismo – também atuam através de receptores tirosina quinase.
- **Receptores intracelulares** – Localizados no citoplasma, são formados por dímeros capazes de entrar no núcleo e atuar como fatores de transcrição. Eles ficam no citoplasma porque uma molécula inibidora esconde a sequência de aminoácidos que favorece a localização nuclear. Quando o hormônio (corticoide, estrógeno, testosterona etc.) liga-se ao receptor, a unidade inibitória é encaminhada para degradação e o dímero sinalizador entra no núcleo e liga-se aos promotores de genes que transcrevem proteínas que são induzidas ou inibidas por cada um destes hormônios. Existem receptores intracelulares seletivos para cada um dos hormônios e os pacotes de proteínas transcritos são específicos e controlados ao longo do tempo.

Para ter a dimensão desta ação pense o que ocorre na puberdade, quando grandes quantidades de proteínas são transcritas sob a batuta do estrógeno (meninas) e testosterona (meninos)!

O estudo da Fisiologia e da Farmacologia dos receptores é fascinante e tem sido a base para os grandes avanços terapêuticos.

Um terceiro importante grupo de receptores são os que ligam hormônios lipossolúveis, como é o caso do cortisol e dos hormônios sexuais – estrógeno, progesterona e testosterona. Estes receptores, ao se ligarem ao seu hormônio, seguem para o núcleo da célula e passam a funcionar como fatores de transcrição. Pacotes inteiros de proteínas são sintetizados sob a batuta de um único hormônio! Vamos citar um exemplo, e seria excelente que você propusesse outros: quando um menino entra na puberdade, é a testosterona que promove a mudança de voz, mudança de distribuição de pelos etc. A diferença entre o padrão de gordura e o de potência muscular entre homens e mulheres reflete os efeitos da testosterona e do estrógeno. Sim, hormônios são muito importantes para gerar padrões de resposta em todo o organismo.

A continuidade desta aula visará a avaliar em maior detalhe uma das importantes alças de regulação hormonal – o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Este é um eixo clássico que envolve o controle do despertar e do estresse, e respostas de defesa.

## Eixo Hipotálamo Hipófise-Adrenal

As adrenais são glândulas localizadas sobre os rins, por isso também são chamadas suprarrenais (figura 7.2). Estas glândulas têm duas funções muito distintas, uma relacionada com o córtex, que produz os glicocorticoides, e outra com a adrenal, que produz adrenalina e noradrenalina. A medula da adrenal atua como um grande gânglio simpático, e seus hormônios adrenalina e noradrenalina são liberados na circulação por estimulação dos nervos simpáticos que saem da medula espinhal.

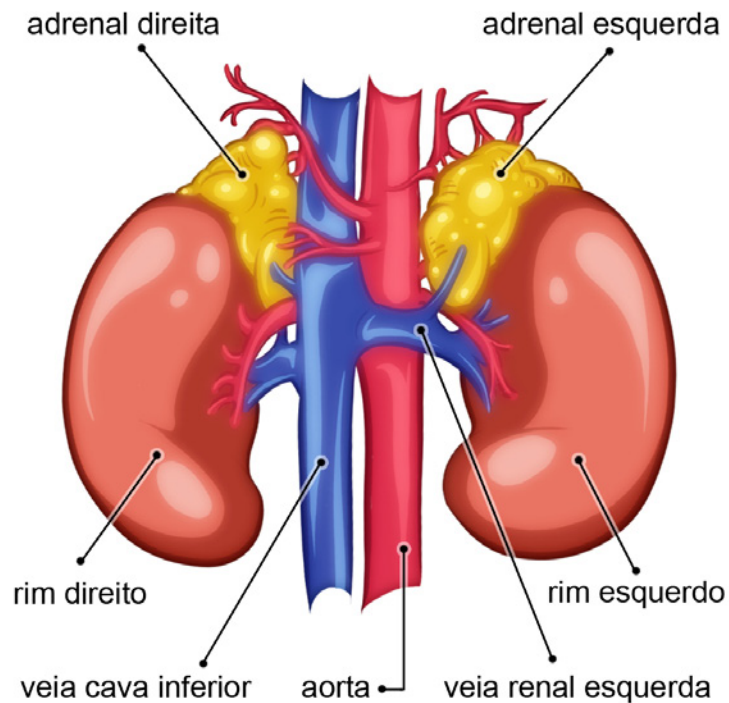


Figura 7.2: Localização das Adrenais e Eixo Hipotálamo - Hipófise - Adrenal.

Nosso interesse nesta aula está voltado para o córtex da adrenal, cujos hormônios são liberados por ação do ACTH liberado pela hipófise (figura 7.3). Desde 1929 já se sabia que os extratos do córtex da adrenal são essenciais para a vida, visto que prolongam indefinidamente a sobrevivência de pacientes com síndrome de Addison.

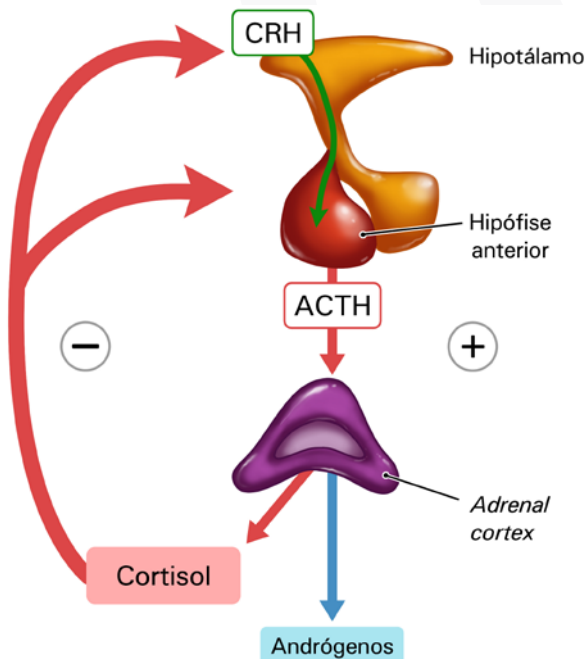


Figura 7.3: Controle da Secreção Hormonal: Eixo Hipotálamo - Hipófise - Adrenal.

Estimulação de neurônios hipotalâmicos induz a liberação de hormônio corticotrófico (CRH) na hipófise que libera na corrente sanguínea o hormônio ACTH. Estes agindo em receptores acoplados à proteína G estimula a síntese e liberação de cortisol e pequenas quantidades de andrógenos. O cortisol atuando sobre o hipotálamo e hipófise anterior inibe a liberação de ACTH. A este mecanismo de controle é dado o nome de retroalimentação negativa. Pense que forma inteligente de controle – quando tem muito cortisol – é passada a informação para produzir menos. O rompimento deste controle significa um estado patológico.

O córtex da adrenal é formado por três zonas concêntricas – reticular, fasciculata e glomerulosa. Na primeira, são sintetizados os andrógenos; na segunda, o cortisol; e na terceira, a mais externa, o mineralocorticoide aldosterona. Esta, na realidade, é a fonte de andrógenos das mulheres (figura 7.4).

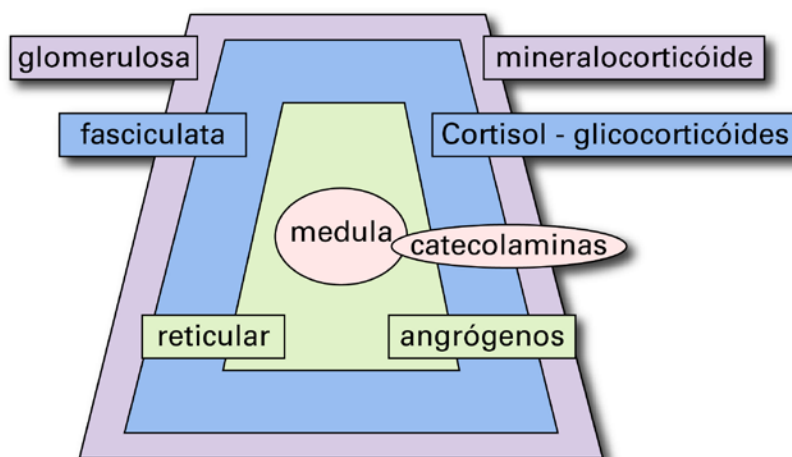


Figura 7.4: Esquema da estrutura celular e produção hormonal da glândula adrenal.

A medula pertence ao sistema nervoso simpático e sintetiza e libera catecolaminas – adrenalina e noradrenalina. O córtex está dividido em três zonas. A mais externa é a glomerulosa, que sintetiza aldosterona. A intermediária compõe a maior parte do córtex, suas células formam colunas e estão repletas de gotículas de lipídeos (colesterol). É nesta camada que é sintetizado o cortisol. A camada reticular contém células que se dispõem irregularmente e são pobres em lipídeos – é nesta camada que são sintetizados os andrógenos.

O controle de síntese e liberação de cortisol é realizado pelo sistema nervoso central – quer por uma via neural direta, quer por uma via hormonal, ativando o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. A ativação neural está ligada ao processo do despertar, enquanto a via hormonal está ligada ao controle do estresse.

O pico de cortisol gerado pela ativação simpática é breve, enquanto o pico de cortisol gerado pelo eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal é mais longo. Neste caso, o CRF (fator de liberação de corticotrofina) é liberado pelo hipotálamo a partir do núcleo paraventricular. Este peptídeo, de 41 aminoácidos, atua como liberador de ACTH e betaendorfina. O ACTH atua sobre a zona fasciculata da adrenal, levando à liberação de cortisol. Finalmente, o cortisol, atuando sobre o sistema nervoso central, diminui a liberação de CRF, e inibe a síntese de ACTH quando atua diretamente na hipófise. Portanto, a administração de altas concentrações de medicamentos que contêm cortisol leva a uma inibição da função adrenal.

A este processo de controle dá-se o nome de **retroalimentação negativa**.

O cortisol tem efeitos genômicos e não genômicos, controlando humor, resposta imunológica, metabolismo de carboidratos, lipídios e proteico. Altera de forma importante o metabolismo ósseo e concentrações altas estão associadas à osteoporose. Os glicocorticóides também aumentam a função cardíaca e o tônus vascular periférico. Este é o hormônio do alerta, do estresse e da defesa, tendo, portanto, efeito sobre diferentes funções biológicas.

A adrenal também é controlada pelo Sistema Nervoso Simpático. Todo o circuito é neural e a medula da adrenal, que produz o hormônio adrenalina, funciona como um grande gânglio autonômico. Este é um circuito importante, que prepara os animais para acordar. Quantas vezes você já escutou, ou mesmo experimentou, jogar as cobertas para fora antes de acordar. Este é o sistema nervoso simpático informando a várias glândulas, inclusive para

a adrenal, que está quase na hora de acordar... Todo o organismo é aquecido e energizado, para que o despertar seja confortável e revigorante. Começou um novo dia...

Para conhecer mais ações fisiológicas do cortisol, observe atentamente a figura 7.5.

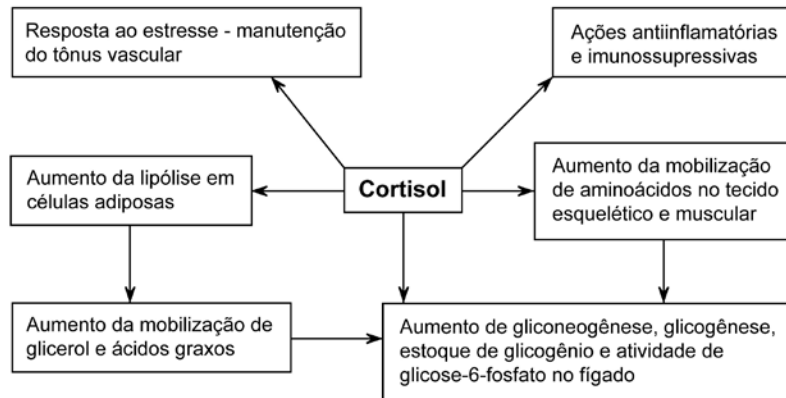


Figura 7.5: Ações do Cortisol.

Substâncias da classe do cortisol – os glicocorticoides – são importantes componentes de remédios anti-inflamatórios. As doses são bastante altas e efeitos colaterais importantes são observados, porque a regulação endógena do cortisol é muito estrita.

## Pâncreas endócrino

### O papel da insulina

Em 1886, Minkowski e von Mering descreveram a *diabetes mellitus* em cães cujos pâncreas foram retirados. Apenas 35 anos depois, Banting e Best descobrem a insulina. Insulina e glucagon são os principais hormônios na regulação do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.

A grande importância da *diabetes mellitus* (*mellitus* = “mel”, “doce” – se referindo ao excesso de glicose no sangue e urina) nos dias atuais foi a razão pela qual escolhemos o pâncreas como um exemplo de glândula endócrina. Vocês devem lembrar que o pâncreas também funciona como uma glândula exócrina, isto é, possui um ducto que secreta enzimas digestivas diretamente no duodeno.

As células do pâncreas endócrino agrupam-se em pequenas ilhotas formadas por quatro tipos de células especializadas, conhecidas como ilhotas de Langerhans (ou ilhas pancreáticas, pela nova *Nomina Anatomica*). Em cada pâncreas, existe cerca de 1 milhão de ilhotas e estas possuem cerca de 2.500 células – 60% das células são do tipo beta e produzem insulina, 25% são do tipo alfa e produzem glucagon, 10% são do tipo delta e produzem somatostatina e menos que 2% produzem peptídeos.

A irrigação do pâncreas é particular – cada ilhota tem irrigação própria e as células endoteliais são fenestradas, de modo que permita uma fácil passagem de material para a corrente sanguínea. As ilhotas são inervadas pelo sistema nervoso simpático e parassimpático.



A insulina é um peptídeo formado por duas cadeias que se ligam por pontes de enxofre. O estímulo para liberar a insulina é a glicose; ocorrem duas ondas de liberação. Há primeiramente uma liberação transiente, que retorna aos níveis basais. Quando a concentração de glicose é mantida alta por um tempo maior, ocorre uma segunda onda.

A insulina é essencial para que a glicose entre nas células. Existem cinco diferentes subtipos de transportadores de glicose (GluT). O transportador GluT 4 é o único sensível à glicose. GluT 1, 2 e 3 são responsáveis pela entrada basal de glicose; e GluT 2, que está presente nas células  $\beta$  do pâncreas, está relacionado com a liberação de insulina.

Ao contrário dos neurônios, o transporte de glicose para o interior de células musculares, hepáticas e adipócitos precisa de insulina. A glicose captada é transformada em glicogênio, que são verdadeiros depósitos intracelulares de glicose.

A insulina também promove a formação de reservas energéticas lipídicas dentro dos adipócitos. Facilita igualmente a formação de proteínas, pois aumenta a entrada de aminoácidos. Portanto, a insulina é um hormônio que leva à formação de reservas de carboidratos e lipídios e também à síntese proteica.

A falta da produção de insulina (diabetes tipo I) ou a impossibilidade de a insulina atuar sobre seus receptores (diabetes tipo II) desencadeia uma síndrome metabólica associada a um aumento da glicemia (quadro a seguir).

*Diabetes mellitus* é uma doença metabólica caracterizada por um aumento anormal do açúcar no sangue.

Diabetes é um importante fator de risco para infarto do miocárdio, derrame cerebral, insuficiência renal, problemas de visão e incapacidade de cicatrização. A correção da concentração plasmática de glicose reduz vários dos fatores de risco.

A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 240 milhões de pessoas sejam diabéticas em todo o mundo, o que significa que 6% da população tem diabetes. O diabetes afeta 12% da população no Brasil.

Atualmente sabemos que há uma íntima relação entre obesidade e diabetes. Além disso, há também uma relação entre estresse e desenvolvimento de diabetes.

Este último ponto já pode ser compreendido por você. Como o hormônio do estresse, cortisol, impede a entrada de glicose nas células, este vai levar a uma diabetes induzida. Se o estresse for muito prolongado pode haver como efeito colateral a instalação desta síndrome.

## Conclusão

### Considerações finais

Nesta aula, deixamos de verticalizar o estudo de alguns dos hormônios, mas certamente cada um de vocês poderá fazê-lo, e poderemos sanar as dúvidas encontradas. A vida existe devido à manutenção de um equilíbrio dinâmico complexo conhecido por homeostase. Forças externas geram perturbações a estas condições e estas devem ser restauradas para as condições iniciais, ou ao menos para um outro estado de equilíbrio compatível com a vida. O sistema endócrino integra as diferentes respostas de forma que não apenas situações estressantes, como também as variações diárias das condições ambientais, sejam avaliadas e compatibilizadas com a vida.

 **Atividades**

Acesse o ambiente virtual e realize a atividade proposta. Esta semana teremos:

**Fórum**

Participe do fórum elaborando um tópico para **compartilhando com seus colegas um material interessante sobre diabetes** que você tenha achado na internet, em livros, revistas, etc.

Além de compartilhar o material (pode ser apresentando o *link*, ou mesmo colando uma parte do texto), **você deve fazer uma reflexão sobre tal material**. Por exemplo, justificando a escolha do material, ou destacando o que chamou sua atenção em tal material ou mesmo como ele poderia ser utilizado em uma situação de ensino-aprendizagem.

Bom trabalho!



RedeFor