

Sistema endócrino



Glândulas endócrinas



**Hipófise, tireóide,
paratireóide, adrenais,
pâncreas e gônadas**



Hormônios

GLÂNDULA PINEAL

HIPOTÁLAMO

HIPÓFISE

GLÂNDULAS PARATIREÓIDES
(na parte posterior da
glândula tireóide)

PELE

GLÂNDULA TIREÓIDE

Traquéia

Pulmão

TIMO

GLÂNDULAS
SUPRA-RENAIS

CORAÇÃO

FÍGADO

ESTÔMAGO

PÂNCREAS

RIM

Útero

INTESTINO
DELGADO

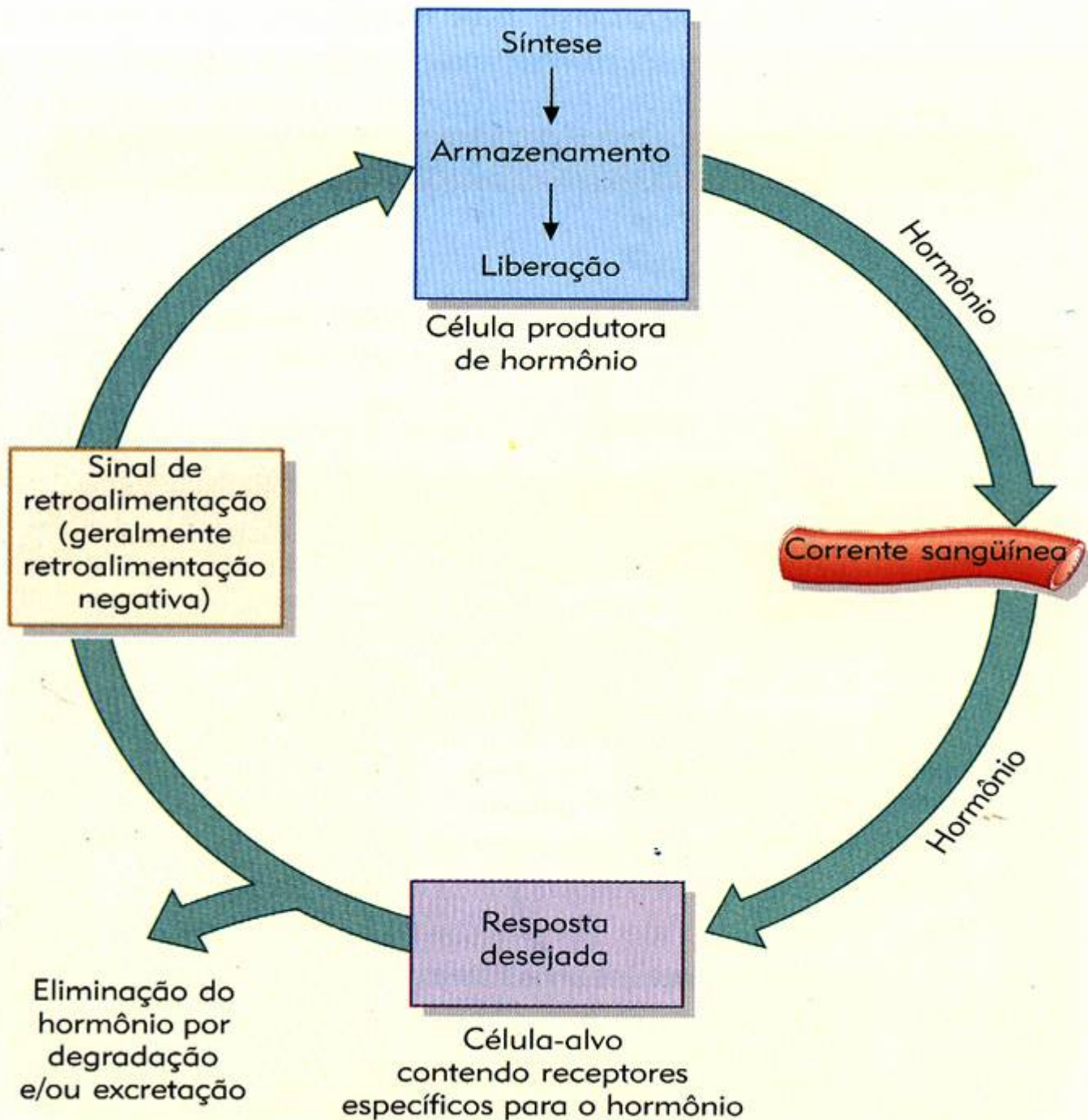


OVÁRIOS

Escroto

TESTÍCULOS

Vista anterior



Quadro 13.2 Classes Químicas dos Hormônios Exemplos e Locais de Produção

CLASSE QUÍMICA	EXEMPLOS	ONDE SÃO PRODUZIDOS
1. Derivados de lipídios Hormônios esteróides	Aldosterona, cortisol e andrógenos (hormônios sexuais masculinos)	Córtex supra-renal
	Testosterona	Testículos
	Estrógenos e progesterona (hormônios sexuais femininos)	Ovários
	Eicosanóides	Prostaglandinas e leucotrienos
2. Derivados de aminoácidos	T_3 e T_4 (hormônios tireóideos)	Glândula tireóide (células foliculares)
	Adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina)	Medula supra-renal
3. Peptídeos e proteínas	Todos os hormônios hipotalâmicos excitatórios e inibitório	Hipotálamo
	Ocitocina, hormônio antidiurético	Hipotálamo
	Todos os hormônios da adeno-hipófise	Adeno-hipófise
	Insulina, glucagon	Pâncreas

Quadro 13.1. Inter-relações de hormônios hipotalâmicos, hipofisários e de glândulas periféricas

Hormônio hipotalâmico	Hormônio hipofisário	Órgão-alvo	Hormônio de glândula periférica
Liberador de somatotrofina (GRH)	Hormônio de crescimento ou somatotrofina (GH)	Fígado	Somatomedinas
Inibidor da liberação de somatotrofina (somatostatina ou GIH)	↓ GH ↓ TSH	—	—
Liberador da corticotrofina (CRH)	Adrenocorticotrofina (ACTH)	Córtex adrenal	Glicocorticóides Mineralocorticóides Andrógenos
Liberador da tireotrofina	Tireotrofina (TSH)	Tireóide	Tiroxina (T4) Triiodotironina (T3) Calcitonina
Liberador de gonadotrofinas (GnRH ou LH-RH)	Hormônio folículo-estimulante (FSH) Hormônio luteinizante (LH)	Gônadas	Estrógeno Progesterona Testosterona
Liberador de prolactina	Prolactina (PRL)	Mama Linfócitos	Linfocina
Inibidor de prolactina	—	—	—
—	Ocitocina	Útero Mama	— —
—	Vasopressina	Vasos sanguíneos e rins	—

Hormônios hipofisários

hipófise

**Hipófise anterior
(adeno-hipófise)**

**Hipófise posterior
(neuro-hipófise)**

**GH, prolactina, gonadotrofinas,
tireotrofina e hormônio
regulador dos melanócitos**

**Ocitocina e
vasopressina**

Neurônios peptidérgicos e dopaminérgicos

Plexo capilar primário

Trato hipotalâmico-hipofisário

Artéria

HIPÓFISE POSTERIOR (neuro-hipófise)

Vasos portais longos

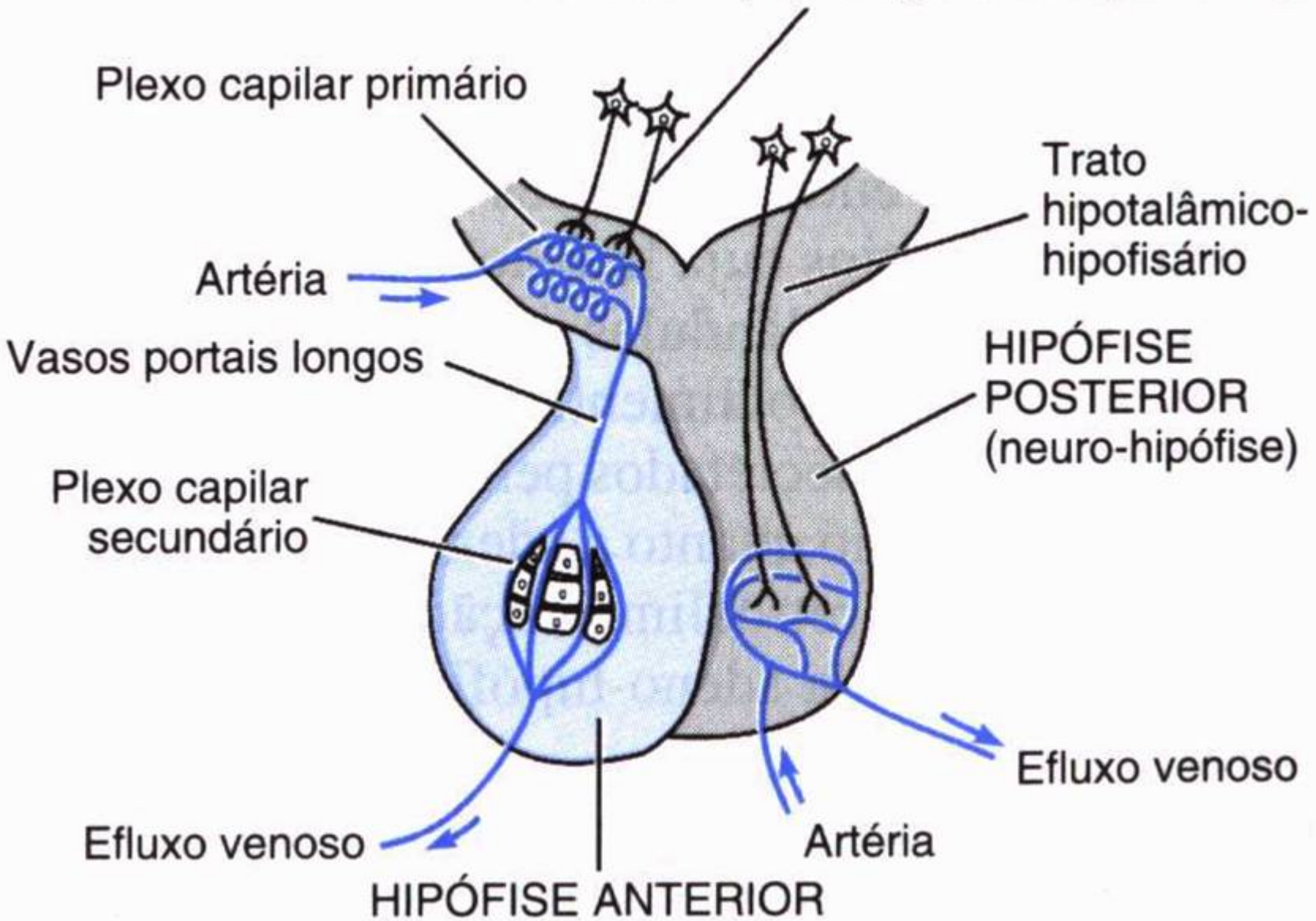
Plexo capilar secundário

Efluxo venoso

Efluxo venoso

Artéria

HIPÓFISE ANTERIOR



Hipotálamo
Neurosecreção



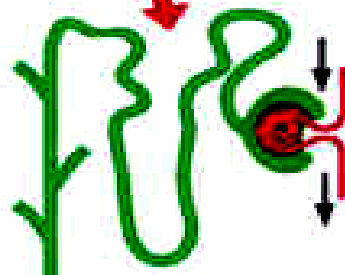
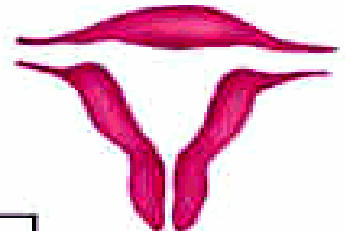
Ocitocina

Adenoipófise
(lobo anterior)

Hormônios liberadores

Neuroipófise
(lobo posterior)

Antidiurético



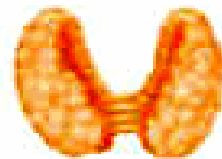
Prolactina

Gonadotrófico

Tireotrófico

Adrenocorticotrófico

Somatotrófico



Glândula mamária
(produção de leite)

Gônadas

Tireóide

Supra-renal

Ossos

• GH

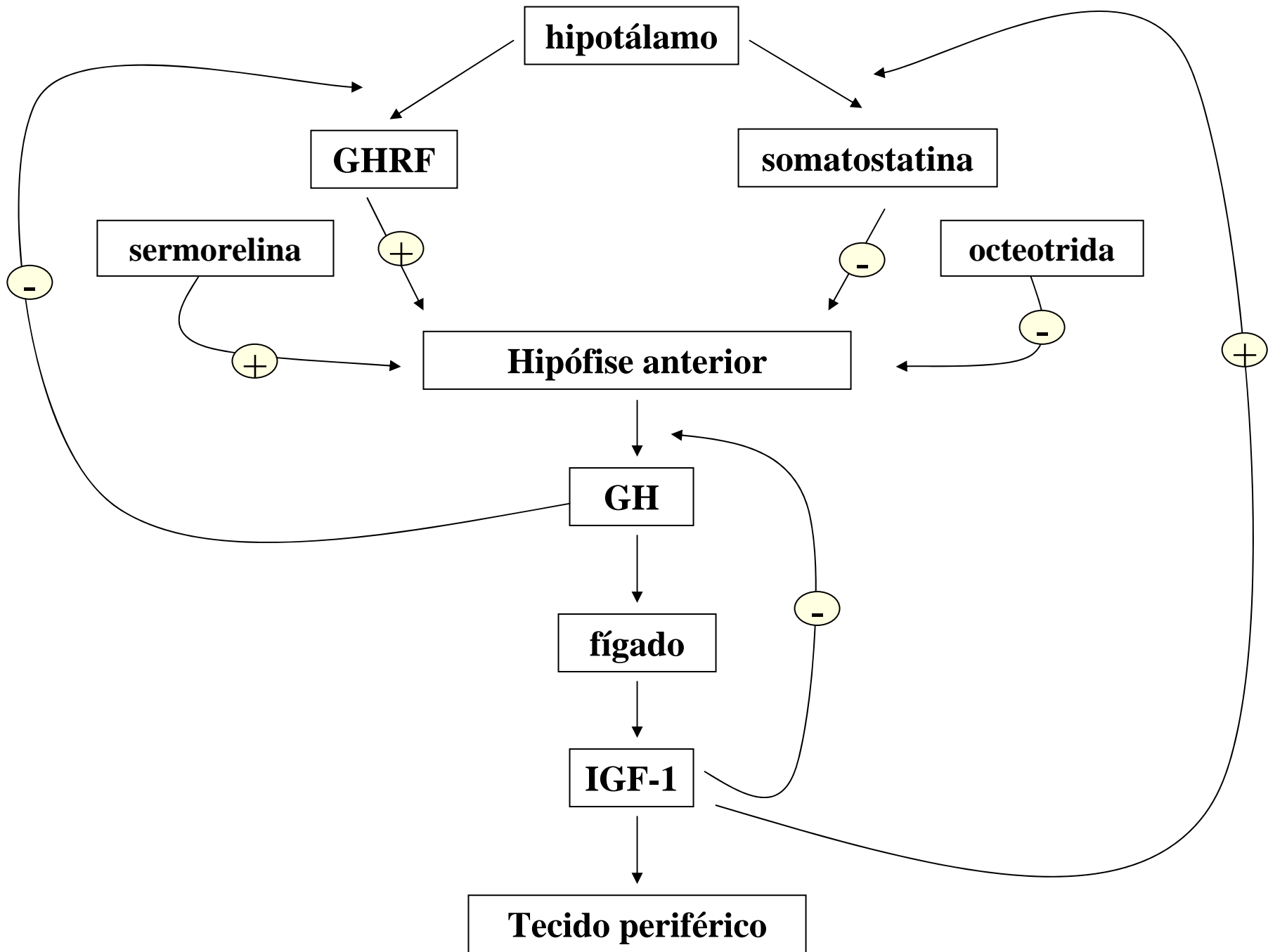
- produzido e secretado pelas células somatotróficas
- ↑ em neonatos e ↓ ao 4 ano e ↓ mais após a puberdade

• Ações

- seus efeitos consistem em estimular o crescimento normal: síntese protéica, metabolismo de carboidratos (semelhante à insulina), metabolismo de lipídios (lipólise) e efeitos semelhantes aos da prolactina

• Distúrbios da produção

- sua deficiência acarreta em nanismo hipofisário (ausência da produção de GHRF ou falha da produção de IGF)
- é indicado na prática clínica como tratamento de pacientes que apresentam deficiência ou ausência de sua produção
- produção excessiva pode acarretar em gigantismo, acromegalia





- **prolactina**

- produzido e secretado pelas células mamotróficas (lactotrofos)
- ↑ durante a gravidez (progesterona)

- **Ações**

- na mulher seu principal efeito consiste em controlar a produção de leite.
- é responsável pelo desenvolvimento do tecido mamário e, inibe a liberação de gonadotropinas

- **Modificações da secreção**

- a prolactina não possui finalidades clínicas
- sua secreção pode ser alterada com a utilização de bromocriptina.
- aumento da produção: ginecomastia e galactorrêia



- **corticotropina**

- controla a síntese e secreção de glicocorticóides

- **Ações**

- estimula o córtex da supra-renal (glicocorticóides, aldosterona e andrógenos)

- a utilização de tetracosactrina é principalmente no diagnóstico da insuficiência da supra-renal

Hipófise posterior

- Consiste em grande parte das terminações nervosas do núcleo supraóptico e paraventricular do hipotálamo
- produz e secreta: vasopressina e ocitocina

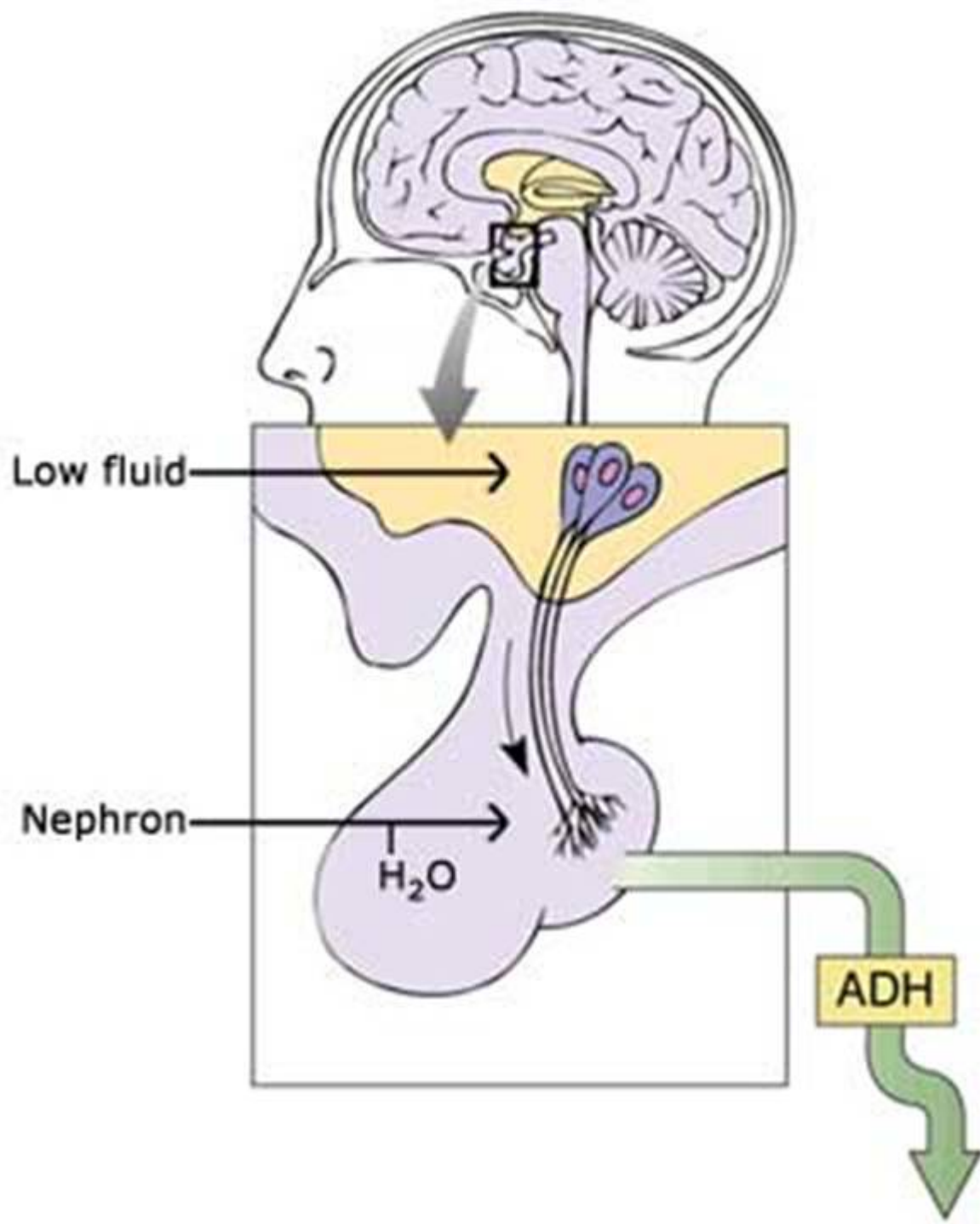
- **vasopressina (ADH)**

- ADH é secretada na corrente sanguínea e tem como principal função, controlar o conteúdo hídrico do corpo

- estímulos para sua secreção: aumento da osmolaridade do plasma

- redução do volume sanguíneo circulante

- diabetes insípido



Receptores para ADH

- $V_1 = \text{PLC/IP}_3$ e DAG (vasos)
- $V_2 = \text{AMPC}$ (efeitos renais)

Efeitos renais

- atua sobre os receptores V_2 na membrana das células do túbulo contorcido distal e ducto coletor.
- seus efeitos podem ser potencializados pelo uso de AINEs, carbamazepina e podem ser inibidos pelo uso de colchicina, xantinas, alcaloides da vinca

- **preparações farmacológicas utilizadas na clínica**

- **vasopressina sintética**

- ação curta, pouca seletividade para os receptores V₂.

- é administrada por SC, IM e EV

- possui 0,8 vezes a potência da ADH e 60% do efeito

vasoconstrictor

- **desmopressina**

- possui maior duração de ação e é seletiva para os receptores V₂

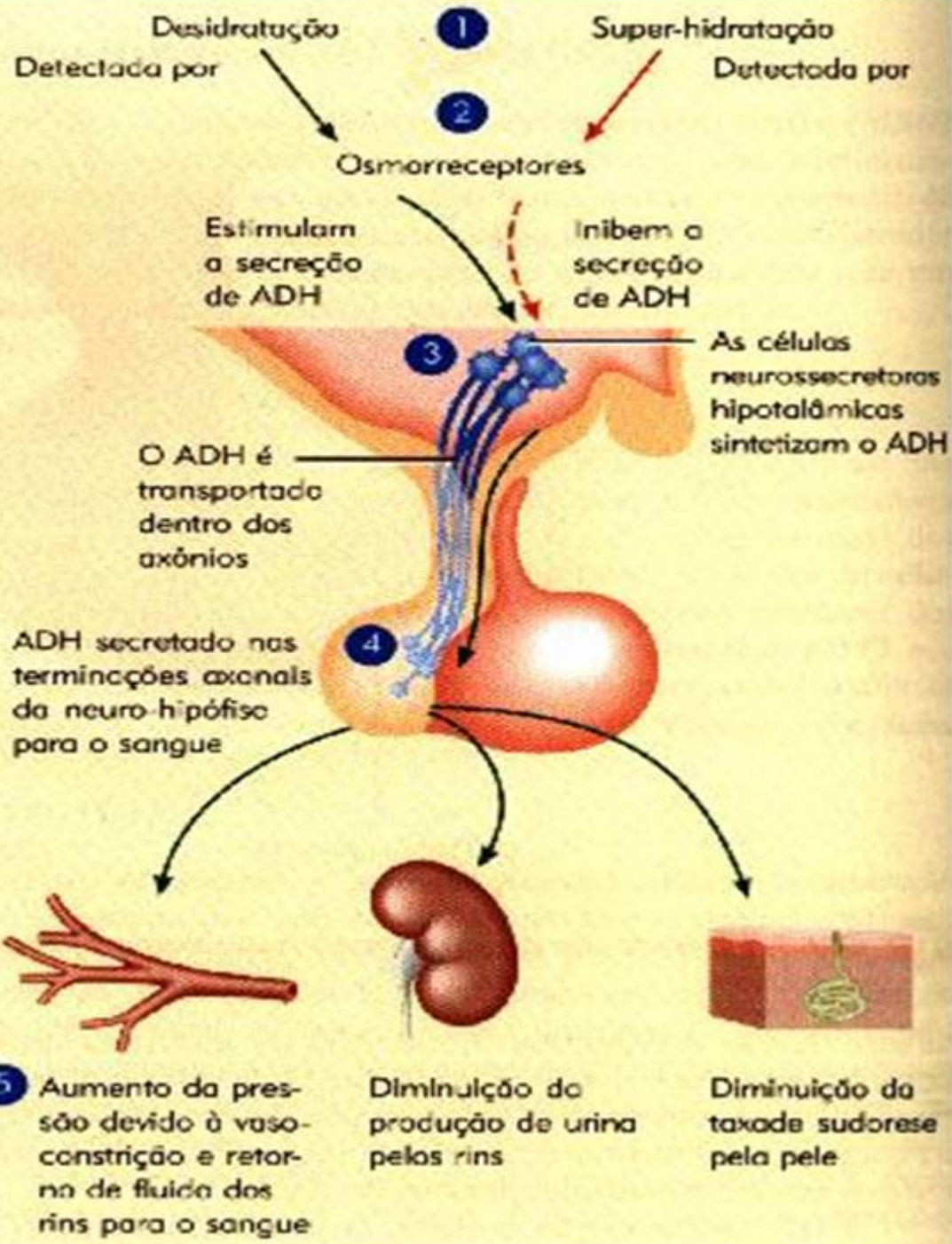
- é administrada na forma de spray nasal, tem 12 vezes a ação diurética da ADH e 0,4 % da potência vasopressora

- **terlipressina**

- possui > duração de ação e é seletiva para os receptores V_1
- é administrada por via EV
- a ação vasopressora é baixa mas é prolongada e os efeitos diuréticos são mínimos

- **felipressina**

- empregada como adjuvante em anestésicos locais
- possui seletividade pelos receptores V_1
- devido sua ação vasoconstrictora é empregado como adjuvante de anestésicos locais para prolongar o efeito

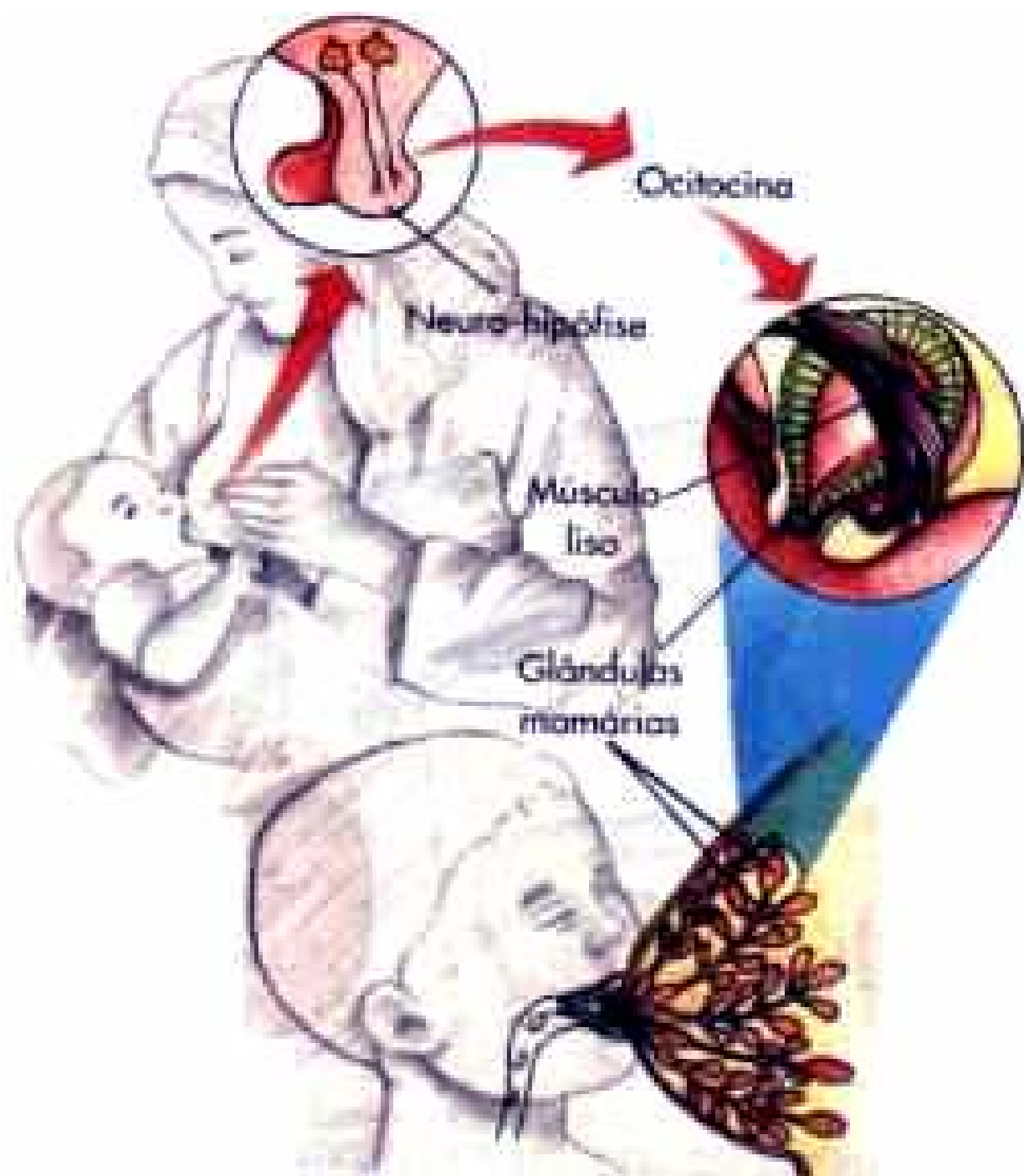


- **ocitocina**

- para ser utilizada na prática clínica é preparada sinteticamente

- **Ações**

- promove contração da musculatura uterina (trabalho de parto)
- em doses muito elevadas pode promover espasmos do útero e produzir sofrimento fetal e até morte
- causa contração das glândulas mamárias, estimulando a secreção de leite



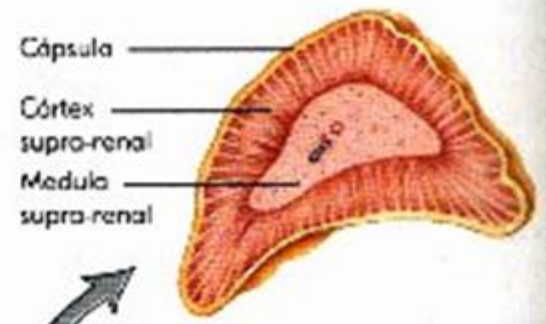
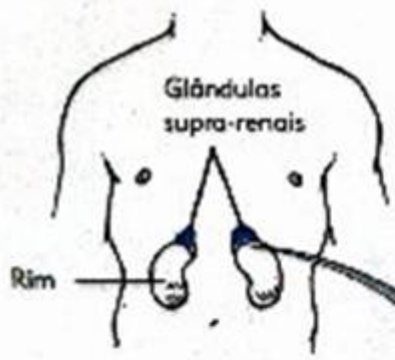
Supra-renal



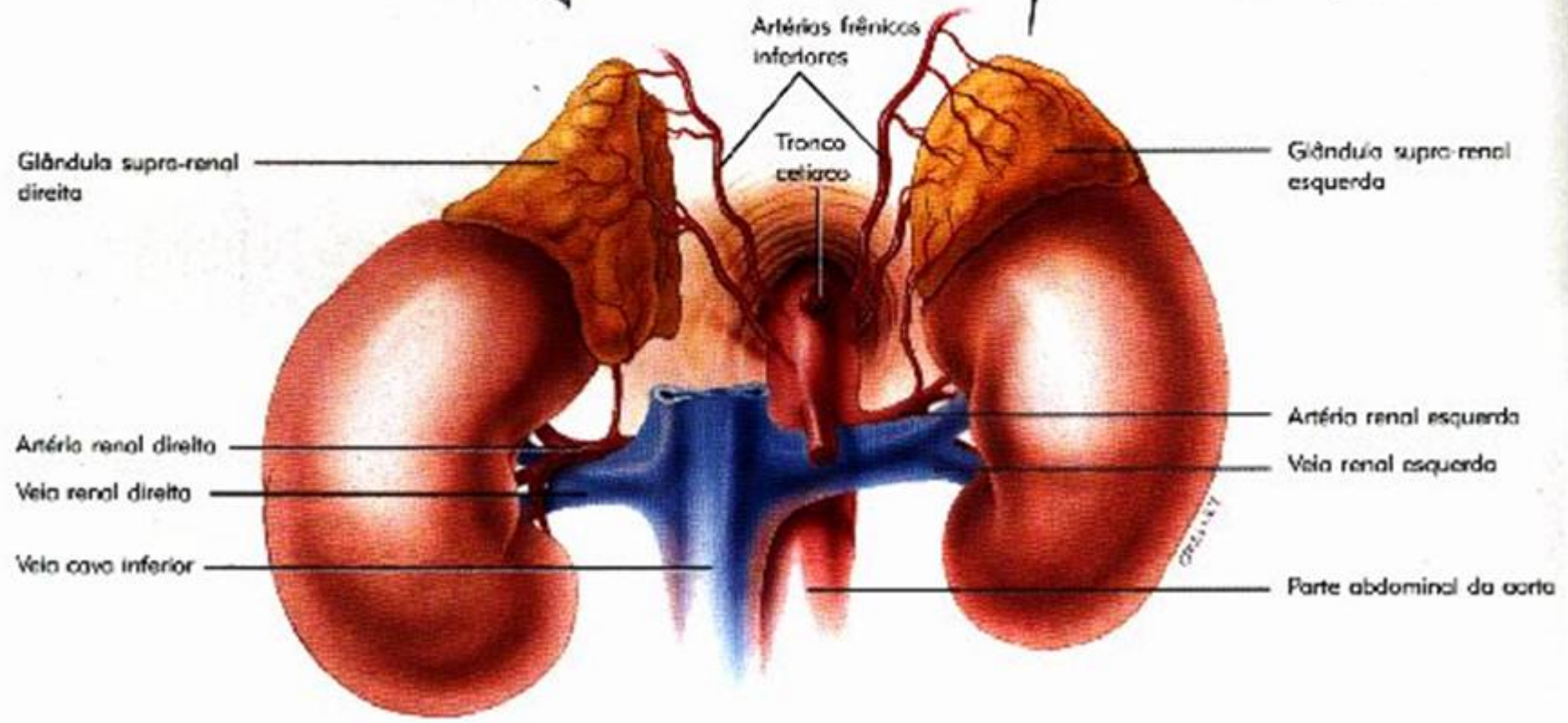
- “permissividade”
- resposta ao estresse



- Glicocorticóides
- mineralocorticóides
- esteróides sexuais



(a) Interior da glândula supra-renal esquerda mostrando a localização do córtex e da medula supra-renais



(b) Vista anterior

glicocorticóides



- efeitos gerais sobre o metabolismo e equilíbrio hidroeletrolítico
- efeitos de retroalimentação negativa sobre a adeno-hipófise e hipotálamo
- antiinflamatório e imunossupressor

mineralocorticóides

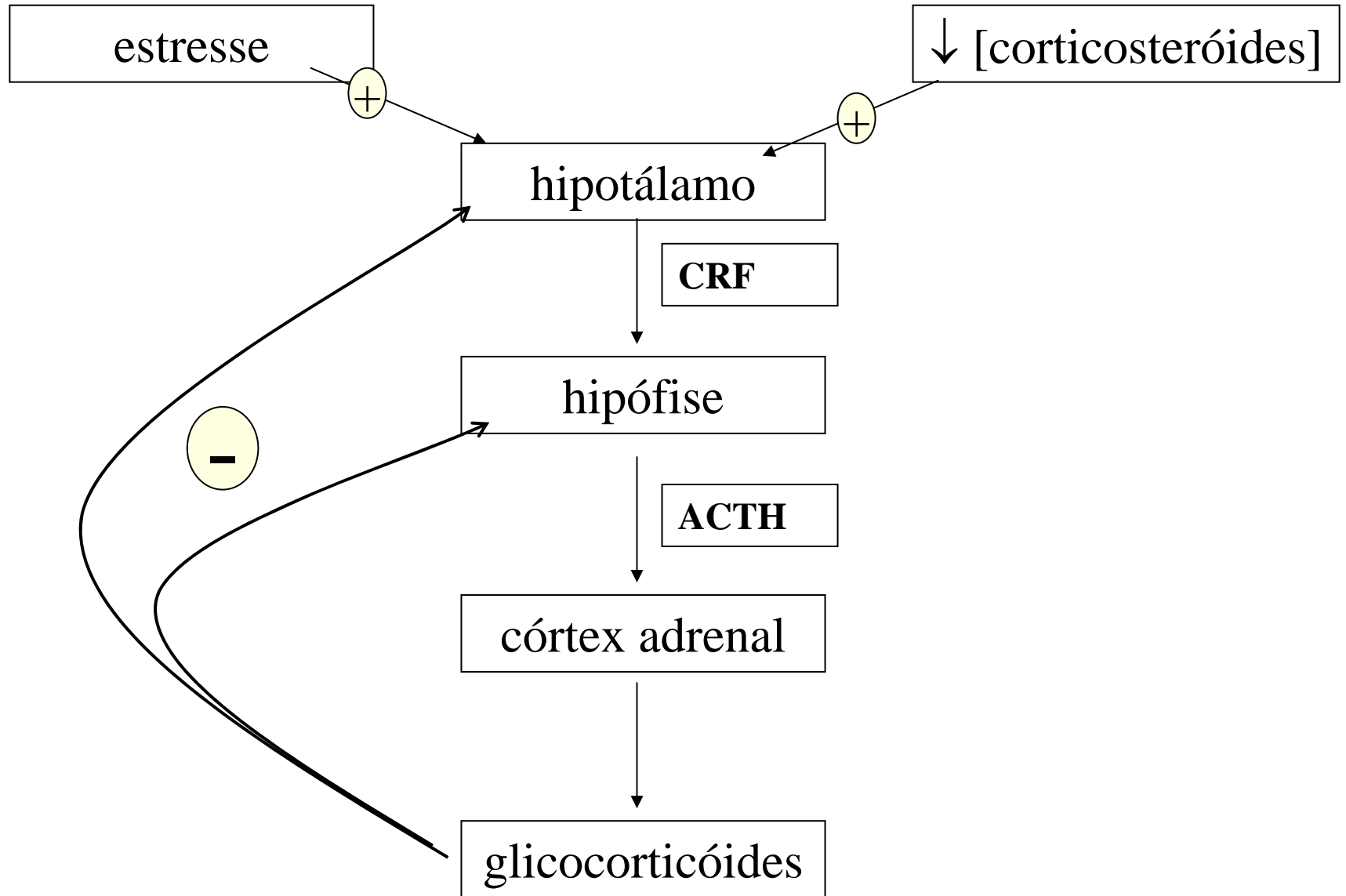


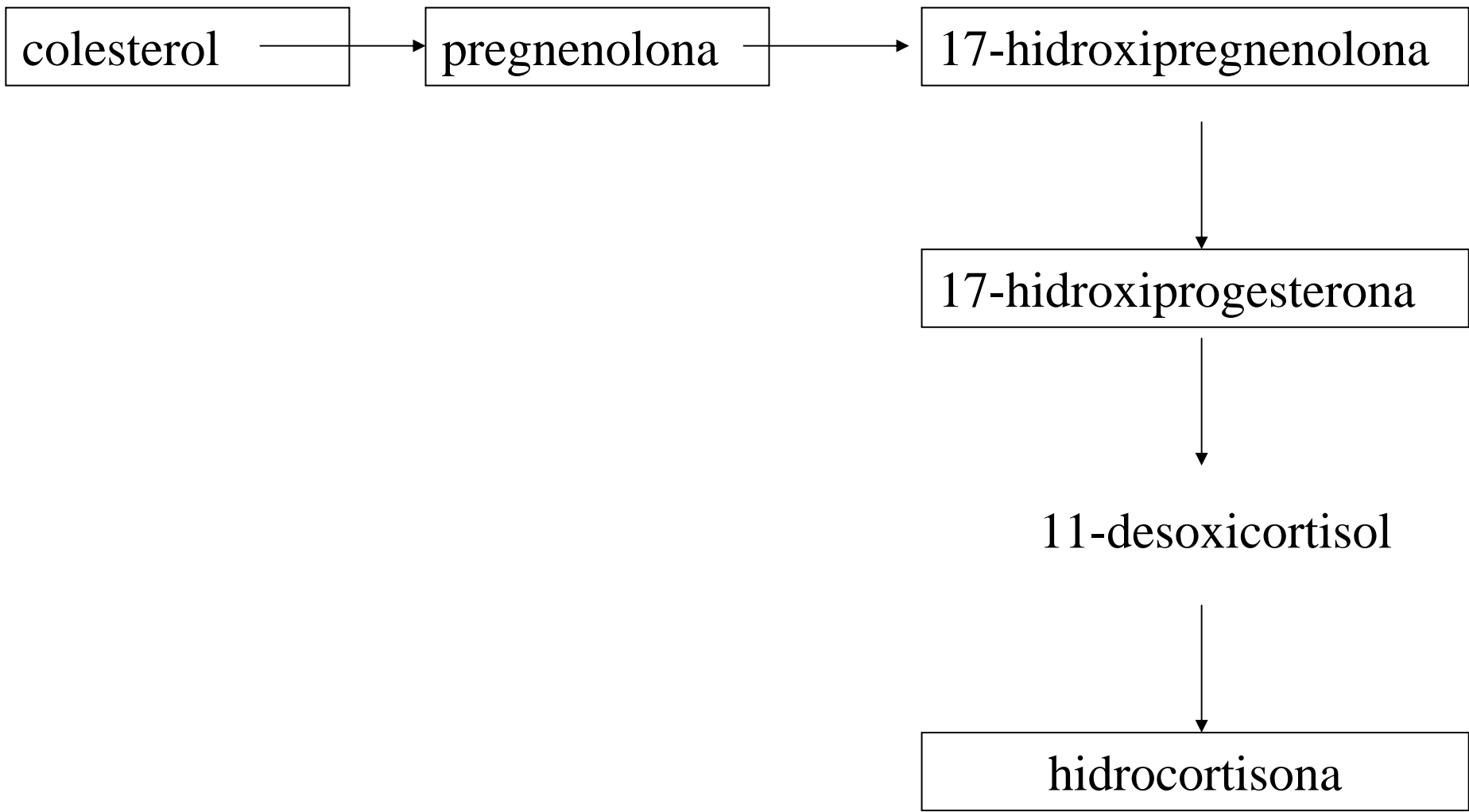
aldosterona



Equilíbrio
hidroeletrolítico

Síntese e secreção de glicocorticóides





Efeitos no metabolismo

- **Ação sobre os carboidratos e proteínas**

- ↓ captação de glicose e ↑ a gliconeogenese (hiperglicemia)
- ↑ armazenamento de glicogênio (insulina)
- ↓ síntese protéica e ↑ catabolismo muscular
- ↑ retenção de Na^+
- ↓ absorção de Ca^{+2} e ↑ a excreção renal deste íon

- **Retroalimentação**

- ↓ a secreção de CRF e ACTH
- promove atrofia do córtex da adrenal

• **Antiinflamatório**

- potente antiinflamatório e imunossupressor (inicial e tardia)
- Enxertos: inibe o desencadeamento de reações imunes (iniciais e tardias)

*** Ação sobre as células da inflamação**

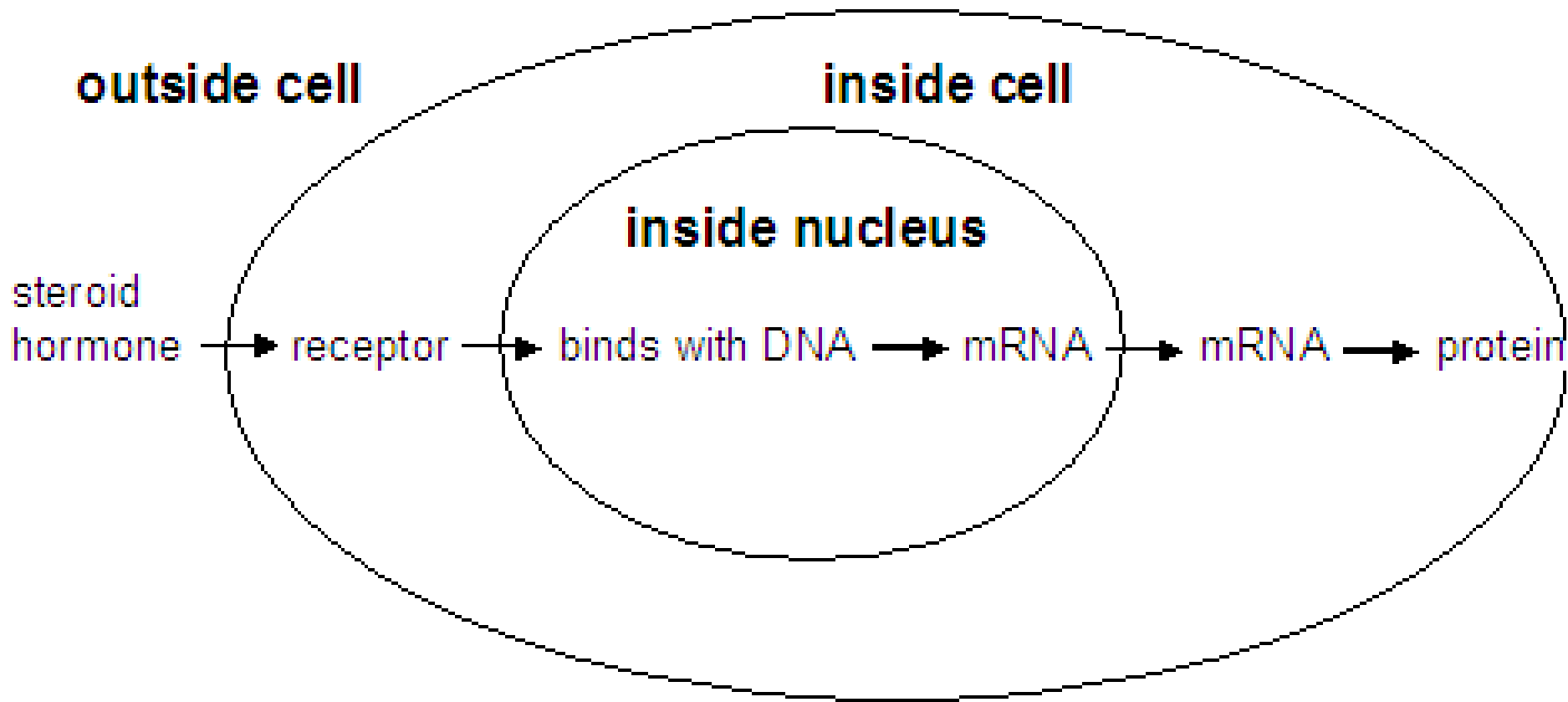
- ↓ saída de neutrófilos dos vasos e a ativação de macrófagos e neutrófilos
- ↓ ação das células T auxiliares e proliferação de células T (↓ transcrição IL)
- ↓ função de fibroblastos acarretando em distúrbios de cicatrização e reparo tecidual
- ↓ função de osteócitos e ↑ função de osteoclastos

* **Ação sobre os mediadores da inflamação**

- ↓ produção de prostanóides (↓ COX2)
- ↓ produção de citocinas (IL)
- ↓ produção de NO
- ↓ liberação de histamina e produção de IgG

• **Mecanismo de ação**

- * **Repressão:** inibe ação dos fatores de transcrição (AP-1 e NF-kB)
- * **Indução:** ↑ síntese de RNAs (síntese protéica)



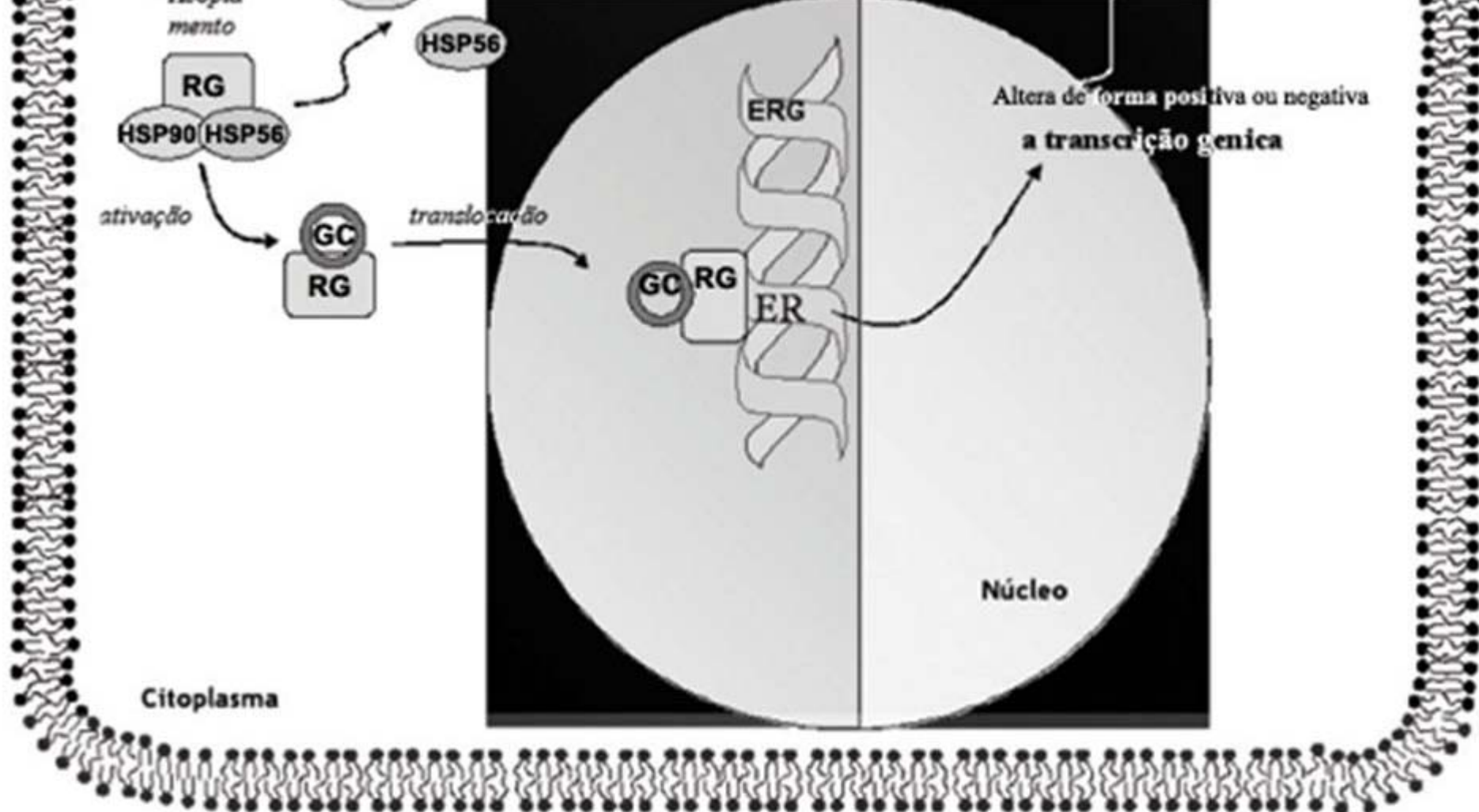


Figura 2 - Modelo de ativação de receptor de glicocorticóide(RG)

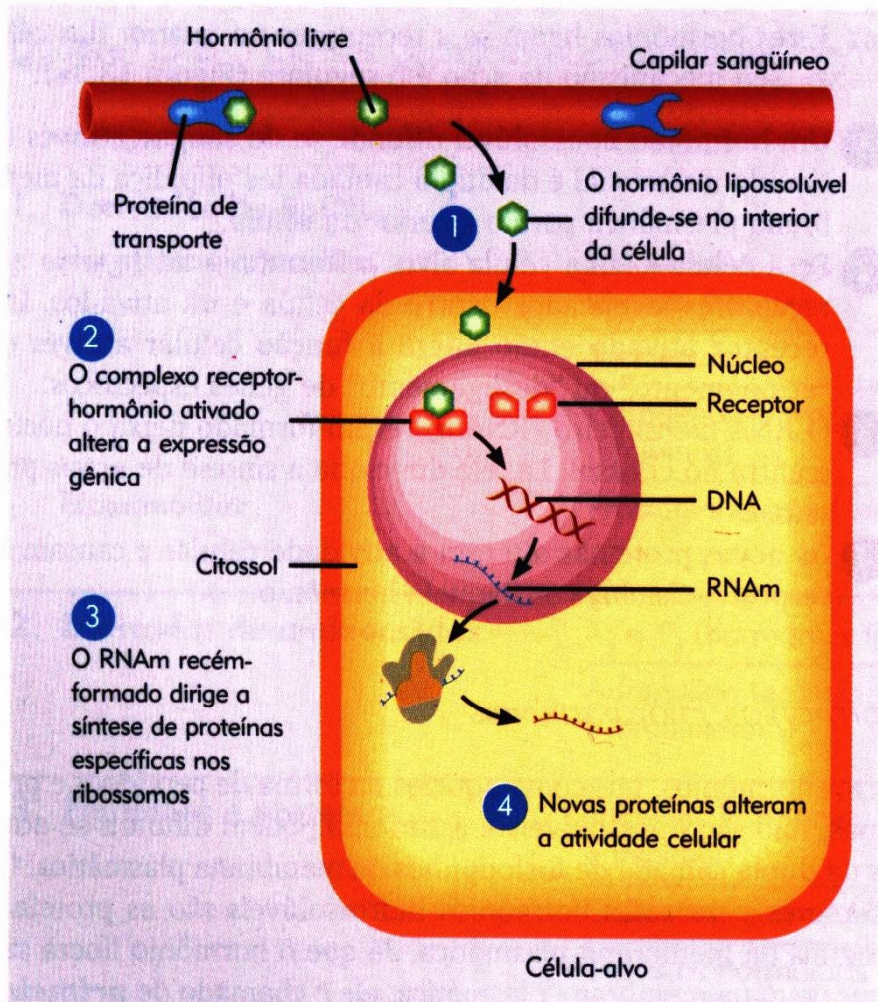
O RG em seu estado "desativado" reside primeiro no citoplasma com um complexo multimétrico de proteínas chaperones moleculares, incluindo várias proteínas de choque térmico (HSP56, HSP90). Os glicocorticóides endógenos (GC) (cortisol em humanos, hidrocortisona em roedores) ou glicocorticóides sintéticos (DEX) atuam como ligantes de RG. Após ter sido acoplado ao ligante, o RG sofre uma alteração conformacional (ativação),

- **Farmacocinética**

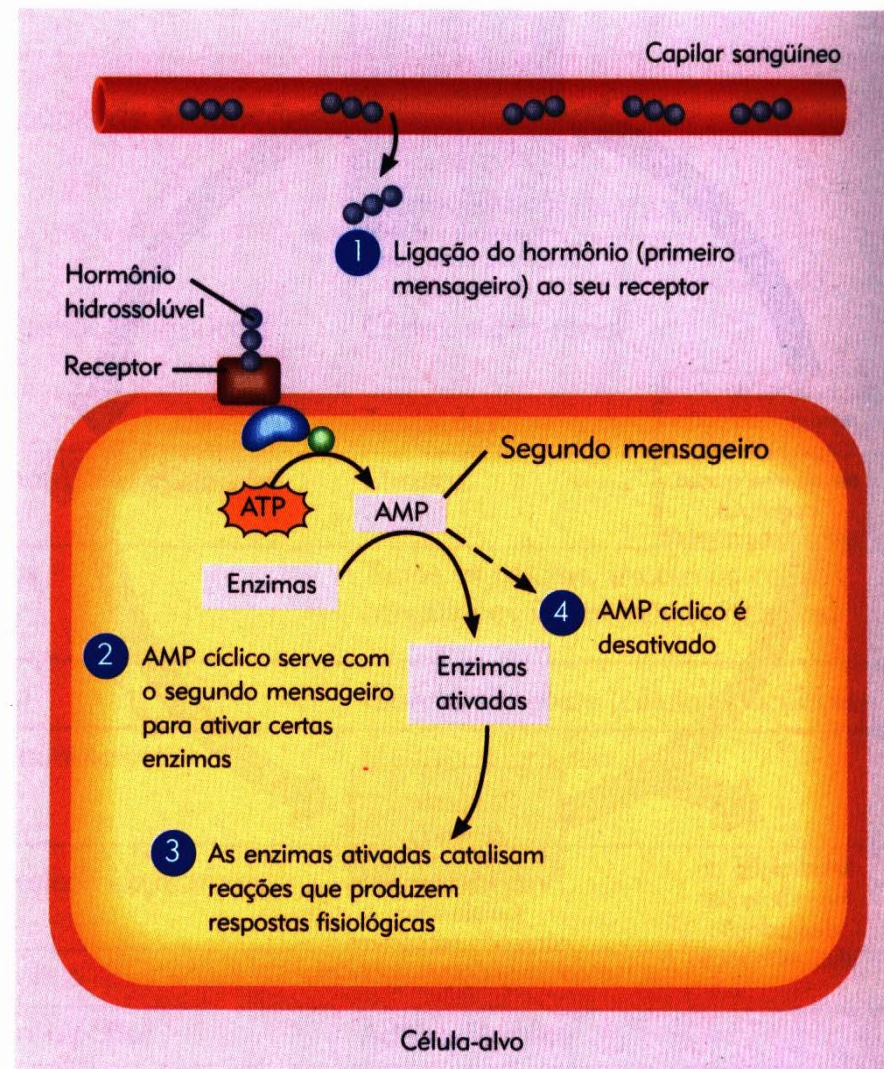
- podem ser administrados por todas as vias
- administração tópica possui menos efeitos adversos
- Transporte: albumina e globulina de ligação dos glicocorticóides
- altamente lipossolúveis
- metabolizados no fígado e excretados pelos rins

- **Efeitos indesejáveis**

- Supressão da resposta a infecções ou lesões (microorganismos patogênicos)
- supressão da síntese de corticóides
- ↑ incidência de catarata em crianças e idosos
- outros: glaucoma, ↑ pressão intracraniana, ↑ trombose e distúrbios de menstruação



(a) Ativação do receptor intracelular por um hormônio lipossolúvel



(b) Interação entre o primeiro mensageiro (hormônio hidrossolúvel) e receptor na membrana plasmática na qual há um aumento da produção de AMP cíclico

Quadro 24.2 Comparação dos principais agentes corticosteróides (utilizando-se a hidrocortisona como padrão)

Composto	Afinidade relativa pelos receptores de glicocorticóides*	Potência relativa aproximada no uso clínico:		Duração da ação após administração de dose oral	Comentários
		Antiinflamatória	Retenção de sódio		
Hidrocortisona (cortisol)	1	1	1	S	Droga de escolha para reposição e nas emergências
Cortisona	0,01	0,8	0,8	S	De baixo custo. Inativa até ser convertida em hidrocortisona. Não é utilizada como antiinflamatório em virtude dos efeitos mineralocorticóides
Corticosterona	0,85	0,3	15	S	—
Prednisolona	2,2	4	0,8	I	Droga de escolha para efeitos antiinflamatórios sistêmicos e imunossuppressores
Prednisona	0,05	4	0,8	I	Inativa até ser convertida em prednisolona. Ação antiinflamatória e imunossupressora
Metilprednisolona	11,9	5	Mínima	I	Ação antiinflamatória e imunossupressora
Triancinolona	1,9	5	Nenhuma	I	Relativamente mais tóxica do que os outros. Ação antiinflamatória e imunossupressora
Dexametasona	7,1	30	Mínima	L	Antiinflamatória e imunossupressora, utilizada particularmente quando a retenção de água é indesejável, como, por exemplo, no edema cerebral. Droga de escolha para supressão de ACTH
Betametasona	5,4	30	Desprezível	L	Ação antiinflamatória e imunossupressora, utilizada particularmente quando não se deseja a retenção de água. Utilizada para supressão da produção de ACTH
Beclometasona		+	—	—	Ação antiinflamatória e imunossupressora. Utilizadas topicamente e como aerossol
Budezonida		+	—	—	
Desoxicortisona	0,19	Desprezível	50	—	
Fludrocortisona	3,5	15	150	S	Droga de escolha para os efeitos mineralocorticóides
Aldosterona	0,38	Nenhuma	500	—	Mineralocorticóide endógeno

*Células pulmonares fetais humanas.

Duração de ação: S: $t_{1/2}$ = 8-12 h; I: $t_{1/2}$ = 12-36 h; L: $t_{1/2}$ = 36-72 h.

Dados para afinidade relativa obtidos de Baxter & Rousseau, 1979.

