

UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU

UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU

UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU

# FISIOLOGIA »» HORMONAL





## **NICÁCIO ACIOLI**

Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas- UFAM. Acadêmico finalista do curso de Nutrição. Pós-graduação em Farmácia Clínica. Pós-graduação em Bodybuilding Coach. Cursos e especializações relacionadas às áreas de fisiologia, bioquímica e hormônios.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO AO SISTEMA ENDÓCRINO .....	3
2. COMUNICAÇÃO ENTRE HIPOTÁLAMO, HIPÓFISE E ÓRGÃOS-ALVO .....	7
3. CLASSIFICAÇÃO DOS HORMÔNIOS .....	15
4. TIPOS DE SINALIZAÇÃO, TRANSPORTE E METABOLIZAÇÃO .....	28
5. RECEPTORES CELULARES E TRANSDUÇÃO DE SINAIS .....	33
6. AGRADECIMENTO .....	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	42

## 1. INTRODUÇÃO AO SISTEMA ENDÓCRINO

A comunicação entre células é o alicerce da biologia humana e já é sabido que ela pode acontecer em diversos níveis de complexidade e distância. O sistema endócrino regula a produção e a liberação de várias moléculas de sinalização celular, conhecidas como hormônios.

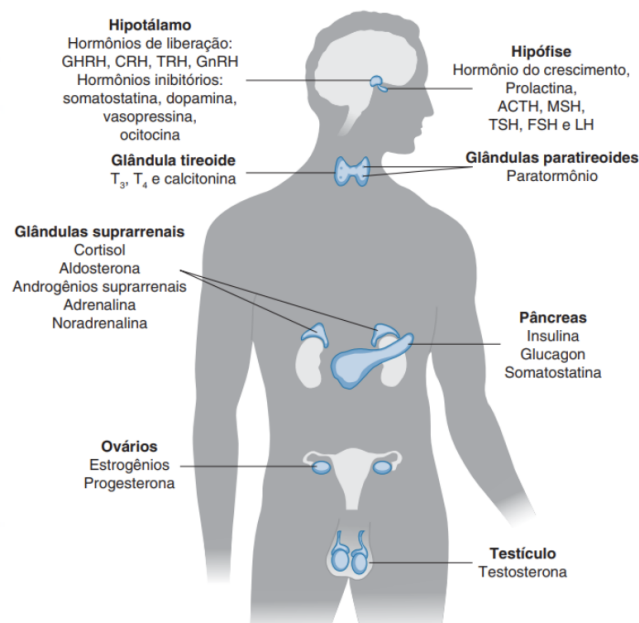
Os hormônios, via de regra, são secretados na circulação sanguínea, onde se difundem do compartimento vascular para o espaço extracelular e se ligam a um receptor específico presente na membrana ou no interior das células de determinado um órgão-alvo. Como sinalizadores químicos, os hormônios possuem a importante função de regular a atividade de tecidos e órgãos-alvo.

O sistema endócrino é composto por diversas estruturas do corpo que atuam como glândulas; sintetizando e liberando hormônios com o objetivo de regular os processos que envolvem o metabolismo, balanço hidroeletrolítico, crescimento, reprodução e comportamento. A manutenção adequada destes processos confere ao organismo um ambiente interno constante, conhecido como homeostase, que é crucial para garantir o funcionamento adequado das células.

As principais estruturas que compõem o sistema endócrino incluem:

- Tecidos endócrinos do pâncreas;
- Glândulas paratireoides;
- Hipófise (em associação aos núcleos hipotalâmicos);
- Glândula tireoide;
- Glândulas adrenais;
- Gônadas (testículos ou ovários);





Os níveis dos diversos hormônios presentes na circulação variam ao longo do dia, mostrando picos e quedas específicas. Esse padrão variável de liberação hormonal é resultado da integração de vários mecanismos de controle, que incluem fatores hormonais, neurais, nutricionais e ambientais. A liberação periódica dos hormônios desempenha um papel crucial na manutenção da função endócrina normal e nos efeitos fisiológicos exercidos sobre os órgãos-alvo.

O processo de secreção hormonal de um órgão endócrino é controlado, muitas vezes, por outro hormônio, que pode atuar estimulando ou inibindo a secreção do primeiro. Quando a interação entre um hormônio e um determinado órgão-alvo resulta em um estímulo positivo para a liberação de hormônios por este órgão, diz-se que ocorreu um processo de retroalimentação positiva, e o hormônio responsável por essa ação é chamado de trófico.

A retroalimentação positiva consiste em um dos mecanismos regulatórios da secreção hormonal. Nestes casos, um hormônio aumenta os níveis de um componente específico e este componente estimula a secreção de um outro hormônio. O mecanismo de retroalimentação positiva também é conhecido como feedback positivo.

Por outro lado, os hormônios também podem suprimir a liberação de outros

hormônios. Esse processo de inibição da liberação de hormônios representa um dos principais mecanismos que regulam as funções endócrinas dos órgãos e glândulas. Este mecanismo é conhecido como retroalimentação negativa ou feedback negativo e ocorre com maior frequência frente o processo de feedback positivo.

Em uma alça de feedback negativo, um hormônio atua sobre um ou mais órgãos-alvo de modo a induzir uma alteração nos níveis circulantes de um componente específico, e a alteração neste componente inibe então a secreção do hormônio. O mecanismo de feedback negativo confere estabilidade por meio da manutenção de um parâmetro fisiológico em uma faixa de normalidade.

Existem duas configurações básicas de alças de feedback negativo no sistema endócrino: uma alça de feedback fisiológico controlada pela resposta e uma alça de feedback controlada pelo eixo endócrino.

Na configuração controlada pela resposta, a secreção de um hormônio é estimulada ou inibida pela alteração de um parâmetro extracelular específico. As alterações nos níveis hormonais geram mudanças nas ações fisiológicas de determinados órgãos-alvo que regulam diretamente o parâmetro em questão, e o reajuste deste parâmetro alterado gera a inibição de uma secreção adicional do hormônio.

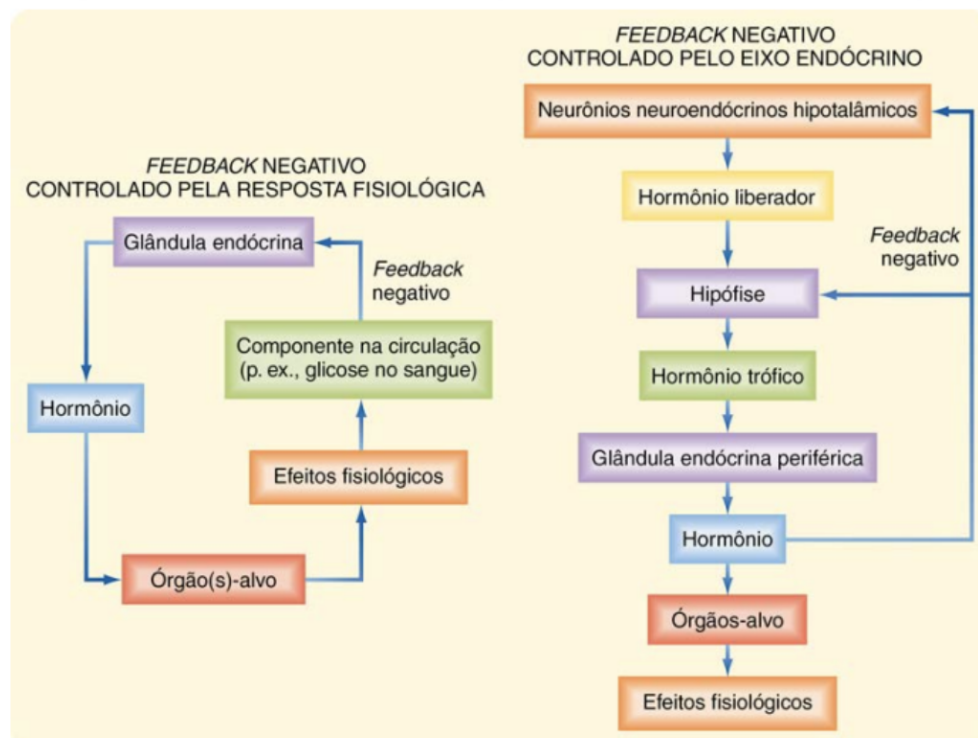
Para exemplificar este tipo de feedback, pode-se fazer uma alusão ao processo de controle da glicemia pós-prandial. Após uma refeição, os níveis de glicose no sangue se elevam (parâmetro extracelular alterado) e isso gera uma resposta compensatória no pâncreas levando a secreção de insulina (liberação hormonal). O aumento dos níveis de insulina leva a uma diminuição da gliconeogênese hepática e ao aumento da captação de glicose pelo músculo (mudanças nas ações fisiológicas de órgãos-alvo). A redução dos níveis de glicose no sangue (reajuste do parâmetro alterado) inibe a secreção adicional de insulina. Ou seja, à medida que o nível de glicose no sangue diminui, a secreção de insulina também cai.

Embora o feedback controlado por resposta tenha grande importância na

Embora o feedback controlado por resposta tenha grande importância na regulação de funções secretoras de alguns órgãos, o sistema endócrino é organizado e regulado em maior parte por eixos endócrinos.

A alça de feedback controlada pelo eixo endócrino envolve uma configuração de três camadas. A primeira camada é constituída por neurônios neuroendócrinos presentes no hipotálamo que atuam secretando hormônios liberadores. A secreção de hormônios liberadores estimula a produção e a secreção de hormônios tróficos da hipófise, que compõem a segunda camada. Os hormônios tróficos, por sua vez, estimulam a produção e a secreção de hormônios em glândulas endócrinas periféricas, que representam a terceira camada do eixo.

Na regulação mediada pelo eixo endócrino, o processo de feedback negativo ocorre através de um hormônio produzido periféricamente que atua inibindo a liberação de hormônios tróficos pela hipófise e inibe a liberação de hormônios liberadores hipotalâmicos. A imagem a seguir ilustra um esquema de das principais diferenças entre o feedback controlado por resposta e o feedback controlado pelo eixo endócrino:





## 2. COMUNICAÇÃO ENTRE HIPOTÁLAMO, HIPÓFISE E ÓRGÃOS-ALVO

O hipotálamo é uma região essencial do diencefalo responsável pela coordenação das respostas fisiológicas de diversos órgãos, mantendo a estabilidade interna do organismo. Para cumprir esta função, o hipotálamo integra informações provenientes do ambiente, de diferentes áreas do sistema nervoso central e de sinais originados nos órgãos periféricos. Após esta integração de sinais, são desencadeadas respostas neuroendócrinas apropriadas.

Pelo fato de ser um centro regulador, o hipotálamo influencia diversos aspectos das funções diárias, como alimentação, gasto energético, peso corporal, consumo de líquidos, equilíbrio hídrico, pressão arterial, sensação de sede, regulação da temperatura corporal e controle dos ciclos de sono-vigília.

A maior parte das respostas endócrinas são mediadas através da comunicação que ocorre entre o hipotálamo e a glândula pituitária (hipófise). Essa comunicação se dá por meio de dois mecanismos principais, que são:

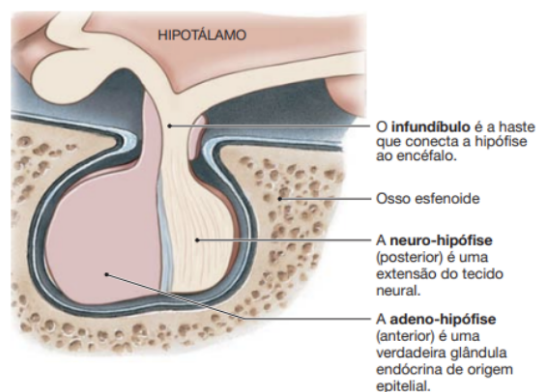
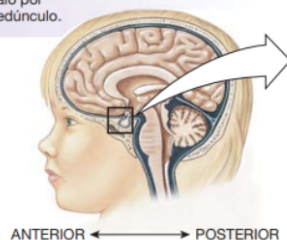
Síntese e liberação de neuropeptídeos por neurônios hipotalâmicos que são transportados através do trato hipotalâmico-hipofisário até a porção posterior da hipófise (neuro-hipófise), e;

Síntese e liberação de neurohormônios que regulam a liberação de hormônios na porção anterior da hipófise (adeno-hipófise).

### A glândula hipófise

A hipófise é constituída de duas glândulas com origens embrionárias diferentes, as quais se fundiram durante o desenvolvimento.

(a) A hipófise situa-se em uma cavidade óssea protetora, conectada ao encéfalo por uma fina haste ou pedúnculo.



No hipotálamo, os neurônios estão agrupados em núcleos que podem ser categorizados com base em sua localização anatômica ou no principal neuropeptídeo produzido pelas células que os compõem.

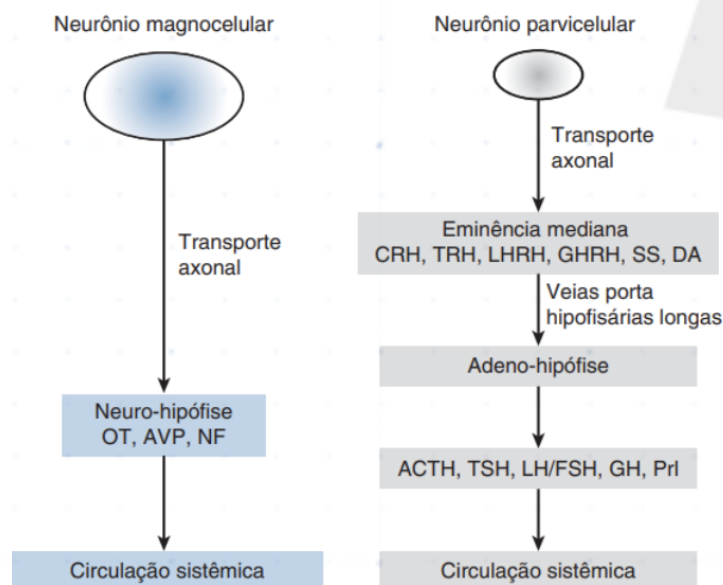
Dentre os neurônios presentes nos núcleos hipotalâmicos, alguns são do tipo neuro-hormonal, caracterizados pela capacidade de sintetizar neuropeptídeos que atuam como hormônios. Estes neurônios liberam tais neuropeptídeos a partir de suas terminações axonais em resposta à despolarização neuronal. Dois tipos de neurônios desempenham um papel crucial na regulação das funções endócrinas do hipotálamo, que são os neurônios magnocelulares e os parvicelulares.

Os neurônios magnocelulares, encontrados principalmente nos núcleos paraventricular (NPV) e supraóptico (NSO) do hipotálamo, são responsáveis por estimular a neuro-hipófise a produzir os hormônios ocitocina e vasopressina. Os axônios destes neurônios formam o trato hipotalâmico-hipofisário, uma estrutura semelhante a uma ponte que atravessa a eminência mediana do hipotálamo e termina na neuro-hipófise. A liberação de ocitocina e vasopressina pela neuro-hipófise ocorre em resposta a um potencial de ação.

Já os neurônios parvicelulares têm projeções que alcançam a eminência mediana, o tronco encefálico e a medula espinal. Estes neurônios liberam pequenas quantidades de neurohormônios que atuam controlando a função secretora da adeno-hipófise, de forma a estimulá-la ou inibi-la. Estes neurohormônios são também chamados de hormônios hipofisiotróficos.

Os hormônios produzidos no hipotálamo chegam até a hipófise com o auxílio de uma rede especializada de pequenos vasos sanguíneos, conhecidos como capilares. Os hormônios hipofisiotróficos liberados próximo a eminência mediana do hipotálamo são transportados por uma estrutura chamada de pedículo infundibular até a adeno-hipófise.

Os hormônios hipofisiotróficos trafegam por um sistema de pequenas veias chamadas veias porta hipofisárias longas, que descem pelo pedículo infundibular até um plexo secundário. Neste ponto, eles entram na adeno-hipófise através de uma rede de pequenos vasos chamados capilares sinusoides fenestrados. Esses vasos possuem aberturas que facilitam a passagem dos hormônios hipotalâmicos das veias para as células da adeno-hipófise.



Como mencionado anteriormente, a porção endócrina do hipotálamo é composta por dois tipos principais de neurônios: os magnocelulares, cujos axônios se encerram na neuro-hipófise, e os parvocelulares, cujos axônios terminam na eminência mediana.

Os neuropeptídeos liberados pelos neurônios parvocelulares na eminência mediana atuam controlando a atividade de diversos grupos de células presentes na adeno-hipófise e regulando a sua função secretora. Estes neuropeptídeos incluem o hormônio liberador de corticotropina (CRH), hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), hormônio liberador de tireotropina (TRH), hormônio liberador de gonadotrofinas (GNRH), dopamina e somatostatina (SS).

**Quadro 2.1** Principais aspectos dos hormônios hipofisiotróficos

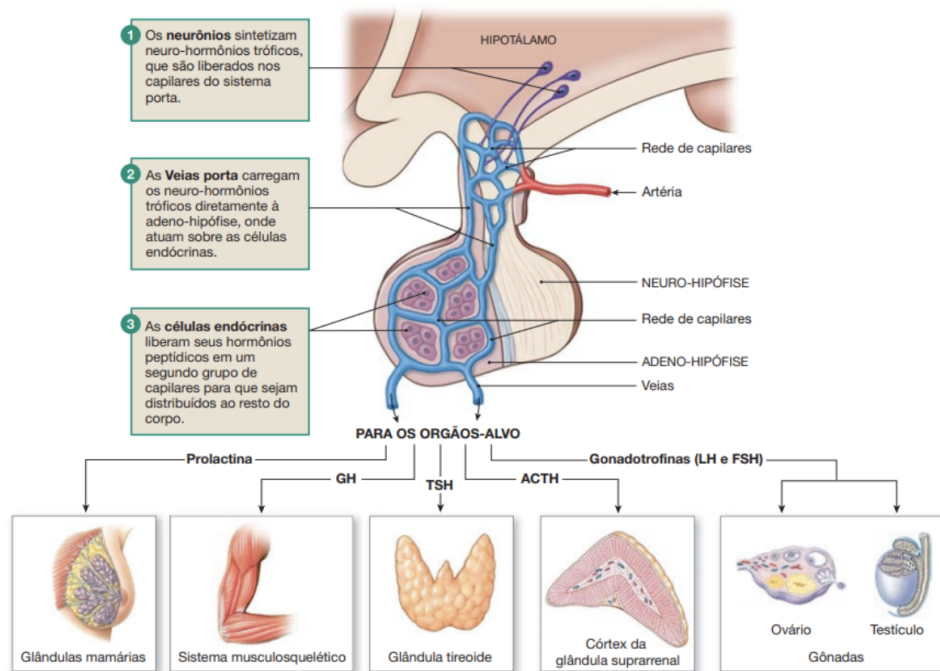
Hormônio hipofisiotrófico	Núcleos hipotalâmicos predominantes	Hormônio adeno-hipofisário controlado	Célula-alvo
Hormônio de liberação da tireotrofina	Núcleo paraventricular	Hormônio tireoestimulante e prolactina	Tireotropo
Hormônio de liberação do hormônio luteinizante	Partes anterior e medial do hipotálamo; áreas septais pré-ópticas	Hormônio luteinizante e hormônio foliculo-estimulante	Gonadotropo
Hormônio de liberação da corticotrofina	Parte parvocelular medial do núcleo paraventricular	Hormônio adrenocorticotrófico	Corticotropo
Hormônio de liberação do hormônio do crescimento	Núcleo arqueado, próximo à eminência mediana	Hormônio do crescimento	Somatotropo
Somatostatina ou hormônio de inibição do hormônio do crescimento	Área paraventricular anterior	Hormônio do crescimento	Somatotropo
Dopamina	Núcleo arqueado	Prolactina	Lactotropo

Os 6 fatores hipofisiotróficos reconhecidos e a localização predominante de suas células de origem estão relacionados nas colunas da esquerda. As colunas da direita listam os hormônios adeno-hipofisários regulados por cada fator hipofisiotrófico e a célula que libera os hormônios específicos.



A adeno-hipófise é uma região que possui vários grupos de células especializadas em fazer a produção e liberação de hormônios específicos, conhecidas como tropos ou trofos. Os seis principais hormônios produzidos na adeno-hipófise incluem o hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH) pelos corticotropos, hormônio tireoestimulante ou tireotrofina (TSH) pelos tireotropos, hormônio do crescimento (GH) pelos somatotropos, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) pelos gonadotropos, e a prolactina pelos lactotropos. Estes seis hormônios atuam em diferentes órgãos-alvo gerando efeitos fisiológicos distintos, como ilustra a imagem a seguir:

(b) A adeno-hipófise é uma verdadeira glândula endócrina que secreta seis hormônios clássicos. Os neuro-hormônios do hipotálamo controlam a liberação de hormônios da adeno-hipófise. Os hormônios hipotalâmicos alcançam a adeno-hipófise através de uma região especializada da circulação, chamada de sistema porta.



Tantos os hormônios liberados pela adeno-hipófise (ACTH, Prolactina, GH, LH, FSH e TSH), quanto os liberados pela neuro-hipófise (ocitocina e vasopressina) são transportados pela corrente sanguínea venosa que drena a hipófise, adentrando o seio intercavernoso e as veias jugulares internas para serem distribuídos na circulação sistêmica.

A dinâmica de regulação hormonal que acontece entre o eixo HPO (Hipotálamo

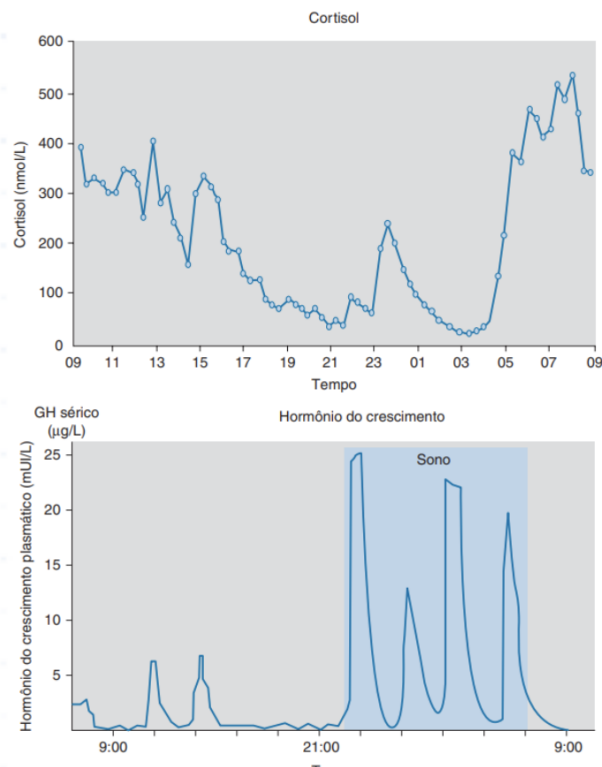
- Hipófise - Órgão-alvo) pode acontecer de diversas maneiras. Pelo fato de receber e processar sinais de diversas regiões do cérebro, o hipotálamo não opera de forma independente do restante do sistema nervoso central. Alguns dos sinais que chegam até ele trazem informações sensoriais sobre o ambiente, como níveis de luz, temperatura, sons e outros. Dentre estes estímulos, a luminosidade, em particular, desempenha um papel fundamental na regulação da secreção hormonal.

Os neurônios hipotalâmicos que atuam produzindo neuropeptídeos sofrem influência e regulação de uma outra região do hipotálamo, chamada de núcleo supraquiasmático (NSQ). Os neurônios do NSQ impõem um ritmo diário sobre a secreção de hormônios liberadores do hipotálamo, conhecido como ritmo circadiano.

Os neurônios no NSQ formam um relógio biológico interno, demonstrado pelo fato de que eles exibem um aumento espontâneo na atividade elétrica em um horário semelhante a cada 24 a 25 horas. Esse ciclo de 24 a 25 horas pode ser influenciado pelo ciclo natural de luz e escuridão criado pela rotação da Terra, onde a regularidade do relógio biológico é influenciada pelo ambiente.

O estímulo neural é gerado por células sensíveis à luz na retina, que enviam sinais ao NSQ através do trato retino-hipotalâmico. Porém, é importante destacar que mesmo em condições constantes de luz e escuridão, o relógio biológico do NSQ consegue operar de forma autônoma e se desvia minimamente de um ciclo de 24 horas por dia.

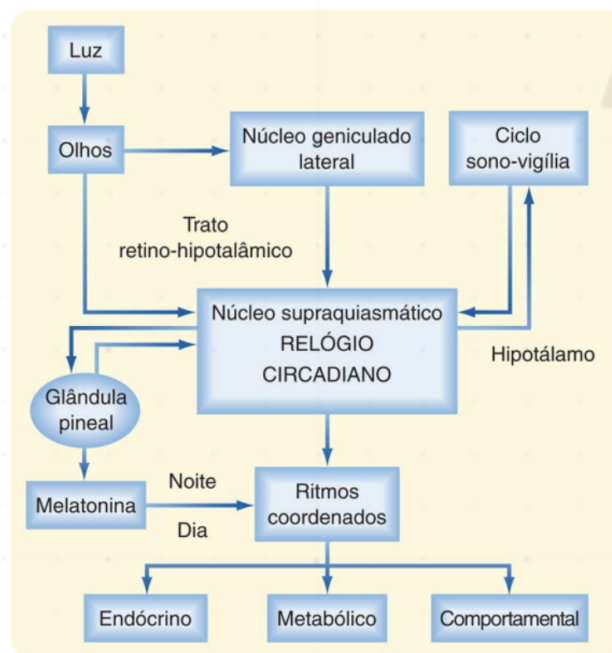
Para exemplificar esta questão, a imagem a seguir ilustra o padrão de liberação dos hormônios cortisol e GH ao longo do dia, bem como suas respectivas oscilações na concentração plasmática:



Uma outra estrutura que desempenha papel fundamental na conexão neuroendócrina entre o NSQ e os diversos processos fisiológicos que demandam regulação circadiana é a glândula pineal. Ela está localizada próxima ao hipotálamo e sintetiza o hormônio melatonina a partir do neurotransmissor serotonina.

A produção de melatonina é suprimida pela luz e estimulada de forma considerável na escuridão. Assim, a melatonina atua como um sinalizador de que a noite se iniciou, ajustando as funções corporais de acordo. Além disso, o feedback da melatonina para o NSQ durante o amanhecer ou anoitecer pode auxiliar na sincronização do ciclo de 24 a 25 horas do relógio interno do NSQ.





O hipotálamo recebe outros tipos de sinais, como os aferentes viscerais que oferecem informações ao sistema nervoso central sobre órgãos periféricos, como intestino, coração, fígado e estômago. Esses sinais neuronais são transmitidos por meio de vários neurotransmissores liberados pelas fibras aferentes, incluindo glutamato, noradrenalina, adrenalina, serotonina, acetilcolina, histamina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico e dopamina.

Uma outra fonte importante de influência nos neurônios hipotalâmicos e na glândula hipófise é o estresse, que pode se manifestar tanto como estresse físico, como casos de hemorragias e inflamações, quanto como estresse emocional, como medo e ansiedade.

O estresse intenso pode superar o ritmo do relógio circadiano, resultando em um padrão prolongado e acentuado de liberação e metabolismo hormonal. Adicionalmente, as citocinas liberadas durante respostas inflamatórias ou imunológicas também regulam diretamente a liberação dos hormônios liberadores do hipotálamo e da hipófise.

Com base em todas as informações mencionadas neste capítulo, pode-se perceber que o sistema endócrino é uma complexa rede de órgãos diversos, provenientes de diferentes origens embrionárias, que secretam uma variedade de

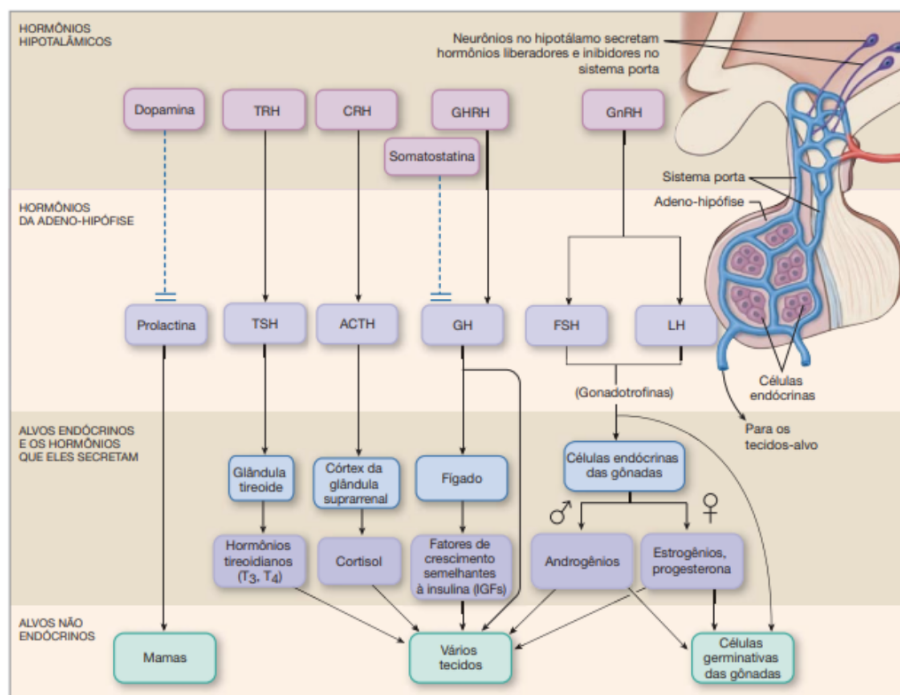
hormônios. Esses hormônios exercem seus efeitos em células específicas, tanto próximas quanto distantes.

É importante enfatizar que esta rede endócrina não opera de forma independente, mas sim em estreita integração com os sistemas nervoso central, periférico e imunológico. Essa interconexão levou ao uso de terminologias atualizadas, como "neuroendócrino" ou "neuroendócrino-imune", para descrever essas interações complexas.

A imagem a seguir ilustra com mais detalhes a dinâmica de comunicação que ocorre entre os hormônios produzidos no hipotálamo, adeno-hipófise e órgãos periféricos:

### Hormônios da via hipotálamo-adeno-hipófise

O hipotálamo secreta hormônios liberadores (-RH) e hormônios inibidores (-IH) que agem nas células endócrinas da adeno-hipófise influenciando a secreção de seus hormônios. Nomenclaturas e abreviações alternativas para os hormônios estão mostradas na tabela abaixo da figura.



Hormônios da adeno-hipófise	Hormônios hipotálâmicos liberadores	Hormônios hipotálâmicos inibidores
Prolactina (PRL)		Dopamina (PIH)
Tireotrofina, Hormônio estimulador da tireoide (TSH)	Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)	
Adrenocorticotrofina, Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)	
Hormônio do crescimento (GH), Somatotrofina	GHRH (dominante)	Somatostatina (SS), também chamada de hormônio inibidor do hormônio de crescimento (GHIH)
Gonadotrofinas: Hormônio folículo-estimulante (FSH) Hormônio luteinizante (LH)	Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)	

### 3. CLASSIFICAÇÃO DOS HORMÔNIOS

Existem diversos parâmetros que podem ser considerados para classificar os hormônios. No entanto, o principal critério utilizado é com base na estrutura química. Os hormônios podem ser classificados em três diferentes grupos de acordo com suas características estruturais, que englobam os hormônios peptídicos, hormônios esteroides e hormônios amínicos.

Os hormônios peptídicos, também chamados de hormônios proteicos, são compostos por uma sequência de aminoácidos ligados entre si. Os hormônios amínicos, também conhecidos como derivados de aminoácidos, são compostos químicos que possuem como precursores os aminoácidos tirosina ou triptofano. Os hormônios esteroides são derivados do colesterol.

A estrutura química do hormônio determina, em grande parte, a localização do seu receptor. Os hormônios amínicos e peptídicos ligam-se a receptores que estão presentes na superfície celular, enquanto os hormônios esteroides ligam-se a receptores intracelulares, pois possuem grande facilidade em atravessar a membrana plasmática.

Além da localização do receptor, a estrutura química dos hormônios também influencia outros aspectos importantes. A imagem a seguir ilustra uma tabela que compara as principais características dos três diferentes grupos de hormônios:

TABELA 7.1   Comparação entre hormônios peptídicos, esteroides e derivados de aminoácidos				
	Hormônios peptídicos	Hormônios esteroides	Hormônios amínicos (derivados da tirosina)	
			Catecolaminas	Hormônios da tireoide
Síntese e armazenamento	Síntese prévia; armazenamento em vesículas secretoras	Sintetizados a partir de precursores, de acordo com a demanda	Síntese prévia; armazenamento em vesículas secretoras	Síntese prévia; precursor armazenado em vesículas secretoras
Liberação pela célula-mãe	Exocitose	Difusão simples	Exocitose	Proteínas transportadoras
Transporte no sangue	Dissolvidos no plasma	Ligados a proteínas carreadoras	Dissolvidos no plasma	Ligados a proteínas carreadoras
Meia-vida	Curta	Longa	Curta	Longa
Localização do receptor	Membrana celular	Citoplasma ou núcleo; alguns também têm receptor na membrana	Membrana celular	Núcleo
Resposta da ligação ligante-receptor	Ativação de sistemas de segundo mensageiro; pode ativar genes	Ativação de genes para a transcrição e tradução; pode ter efeitos não genômicos	Ativação de sistemas de segundo mensageiro	Ativação de genes para a transcrição e tradução
Resposta geral do alvo	Modificação de proteínas existentes e indução da síntese de novas proteínas	Indução da síntese de novas proteínas	Modificação de proteínas existentes	Indução da síntese de novas proteínas
Exemplos	Insulina, hormônio da paratireoide	Estrogênio, androgênios, cortisol	Adrenalina, noradrenalina, dopamina	Tiroxina (T <sub>4</sub> )



Avaliando as características específicas de cada classe, sabe-se que os hormônios peptídicos constituem a maioria dos hormônios. Eles apresentam estruturas químicas de tamanho variado, podendo constituir pequenos peptídeos de apenas três aminoácidos e até grandes proteínas e glicoproteínas.

Os hormônios peptídicos são produzidos nos ribossomos em uma forma inicial grande e inativa chamada pré-pró-hormônio. Os pré-pró-hormônios contêm uma ou mais cópias do hormônio, juntamente com instruções para direcionar a proteína ao lúmen do retículo endoplasmático rugoso. À medida que o pré-pró-hormônio passa pelo retículo endoplasmático, as instruções de direcionamento são removidas, transformando-o em uma molécula menor e ainda inativa, chamada pró-hormônio.

No aparelho de Golgi, o pró-hormônio é empacotado em vesículas secretoras junto com enzimas que o dividem, gerando o hormônio na sua forma ativa e fragmentos menores. Esse processo é conhecido como modificação pós-traducional.

Quando a célula recebe um sinal para secretar um hormônio peptídico, as vesículas se movem em direção à membrana celular e liberam seu conteúdo por meio da exocitose, que é dependente do aumento do influxo de cálcio. Essa liberação envolve todos os pedaços de hormônios gerados a partir do pró-hormônio, e é chamada de cossecreção, ocorrendo no líquido extracelular ao redor da célula.

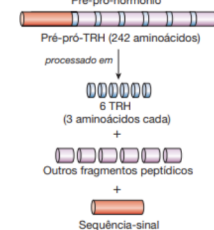
A imagem a seguir ilustra com detalhes o processo de síntese e liberação dos hormônios peptídicos:

## Síntese e processamento de hormônios peptídicos

Hormônios peptídicos são produzidos como pré-pró-hormônios grandes e inativos, que incluem uma sequência-sinal, uma ou mais cópias do hormônio e fragmentos peptídicos adicionais.

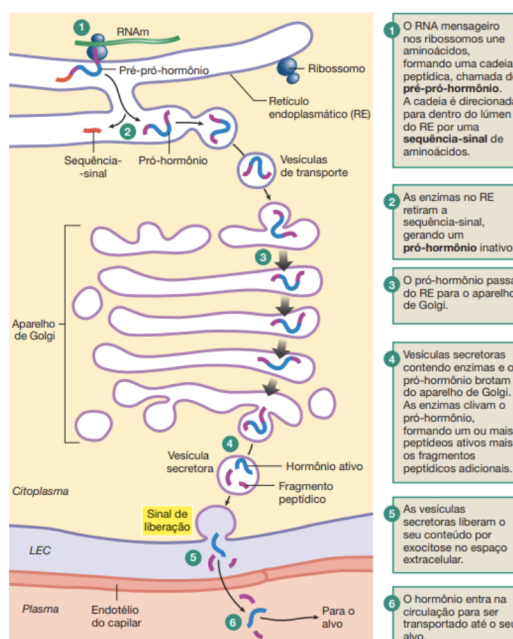
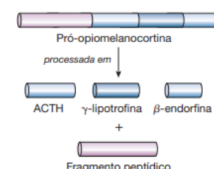
### (a) Pré-pró-hormônios

O pré-pró-TRH (hormônio liberador da tireotrofina) possui seis cópias do hormônio TRH de três aminoácidos.



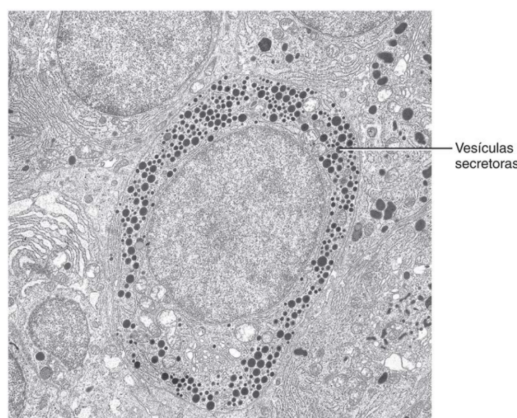
### (b) Pró-hormônios

Pró-hormônios, como a pró-opiomelanocortina, o pró-hormônio para o ACTH, podem conter diversas sequências de peptídeos com atividade biológica.



Como visto, os hormônios peptídicos são armazenados no interior da glândula em pequenas bolsas chamadas vesículas secretoras, que estão ligadas à membrana da célula. Eles não são secretados o tempo todo. Ao contrário, são liberados em resposta a algum sinal específico. Para que ocorra a liberação destes hormônios, é necessário gasto de energia, a presença de íons de cálcio, uma estrutura interna das células (citoesqueleto) intacta (com microtúbulos e microfilamentos) e proteínas específicas que ajudam a mover as vesículas secretoras para a membrana celular.

Nas células que produzem hormônios peptídicos, a estrutura interna é marcada por ter muito retículo endoplasmático rugoso, muitas membranas de Golgi e a presença de várias vesículas secretoras, como ilustra a imagem a seguir:



Alguns exemplos notáveis de hormônios peptídicos incluem a insulina, o glucagon e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Outros hormônios dessa categoria incluem os hormônios gonadotróficos, como o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH), juntamente com o hormônio tireoestimulante (TSH) e a gonadotrofina coriônica humana.

Os hormônios peptídicos são solúveis nos líquidos corporais. Exceto por alguns, como o hormônio de crescimento (GH), eles geralmente circulam no sangue em sua forma livre e têm um curto tempo de permanência no organismo. Eles são removidos do sangue através de um processo chamado endocitose, seguido da quebra do complexo hormônio-receptor nos lisossomos. Muitos desses hormônios são pequenos o suficiente para serem eliminados pela urina e ainda estarem ativos, a exemplo dos hormônios LH e FSH.

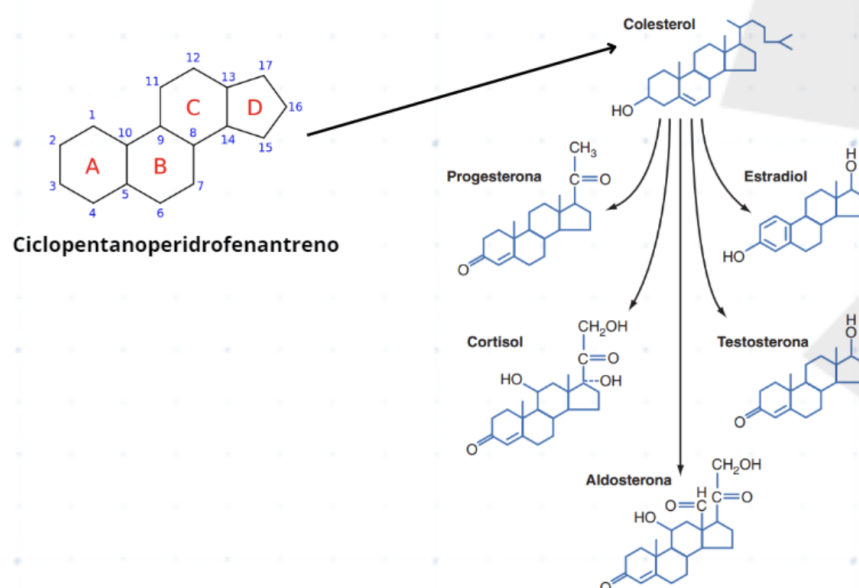
Além dos hormônios peptídicos, existem também os hormônios esteroides. Estes hormônios são compostos químicos derivados do colesterol que apresentam grande caráter lipofílico (apolar). Como precursor, o colesterol é submetido a uma série de reações bioquímicas em alguns órgãos em um processo conhecido como esteroidogênese, que permite a síntese de uma vasta gama de hormônios esteroides, como os hormônios esteroides sexuais (estrógeno, progesterona, testosterona) e os hormônios produzidos pelas glândulas adrenais, conhecidos como corticosteroides (cortisol, aldosterona).

O colesterol possui na sua estrutura um núcleo tetracíclico de 17 carbonos chamado de ciclopentanoperidrofenantreno. Nesta estrutura, quatro anéis carbônicos se encontram fundidos (anéis A, B, C e D), sendo que três anéis possuem seis átomos de carbono (anéis A, B, C) e um anel possui cinco átomos de carbono (anel D). O ciclopentanoperidrofenantreno constitui a estrutura base que caracteriza um hormônio do tipo esteroide.

A distrofina é essencial para a transmissão de força lateral, enquanto a titina e a nebulina são mais importantes para a transmissão de força longitudinalmente e a rigidez do sarcômero. O papel essencial das proteínas da matriz extra-celular na RFD foi demonstrado em mulheres com síndrome de Ehlers-Danlos (hipermobilidade articular). Mulheres com articulações hipermóveis apresentaram RFD 15% mais lenta, sem diferença na força máxima, mostrando o papel essencial do tecido conjuntivo na RFD. Existem dados limitados sobre as adaptações destas proteínas do citoesqueleto ao treino de força, com alguns estudos não relatando alterações (McGuigan et al. 2003; Woolstenhulme et al. 2006) e outros estudos indicando melhorias (Lehti et al. 2007; Kosek e Bamman 2008; Parcell et al., 2009; Macaluso e et al., 2014). Curiosamente, há evidências transversais de diferentes níveis de proteínas de transferência de força entre atletas treinados e não treinados. No entanto, mais estudos são necessários para abordar a influência do treinamento de força na rede proteica do citoesqueleto e na transmissão de força. Isto é especialmente verdadeiro porque estes grupos de proteínas parecem desempenhar um papel fundamental na proteção contra lesões musculares induzidas por contração e possivelmente na mecanotransdução: o principal mecanismo que induz à hipertrofia.

Tal como acontece com o treino de resistência, parece estar a surgir uma mudança no paradigma existente de hipertrofia muscular porque evidências recentes sugerem que a carga não determina o aumento na AST que ocorre com o treino de força. Aparentemente, levantar uma carga baixa até a falha positiva produz hipertrofia igual ao uso de uma carga alta e menos repetições para chegar à falha. No novo paradigma, a falha muscular momentânea é importante para a hipertrofia. A hipótese para a importância da falha centra-se no recrutamento das fibras musculares; na falha, todas as unidades motoras são recrutadas independentemente da carga.

No entanto, embora o aumento da AST com treino sem, com carga baixa e com carga alta seja equivalente, são necessárias cargas elevadas para maximizar os ganhos de força (Schoenfeld et al. 2015). O efeito do treino de baixa carga na massa muscular não deveria ser surpreendente, dada a capacidade do ciclismo para aumentar a massa muscular; entretanto, as vias moleculares que convertem qualquer carga em um sinal bioquímico que resulta em hipertrofia muscular permanecem



Ao contrário dos hormônios peptídicos, que são sintetizados em diversas regiões do corpo, os hormônios esteroides são produzidos em apenas alguns órgãos específicos, que são as glândulas adrenais, gônadas, pele e placenta.

Os hormônios esteroides produzidos por essas glândulas estão divididos em cinco categorias: progestinas, mineralocorticoides, glicocorticoides, androgênios e estrogênios. As progestinas, os mineralocorticoides e os glicocorticoides consistem em esteroides compostos por 21 carbonos, enquanto os androgênios são compostos por 19 carbonos, e os estrogênios, por sua vez, são compostos por 18 carbonos. Os hormônios esteroides também incluem o metabólito ativo da vitamina D, que é um secosteroide (esteroide que possui um dos anéis com a estrutura aberta).

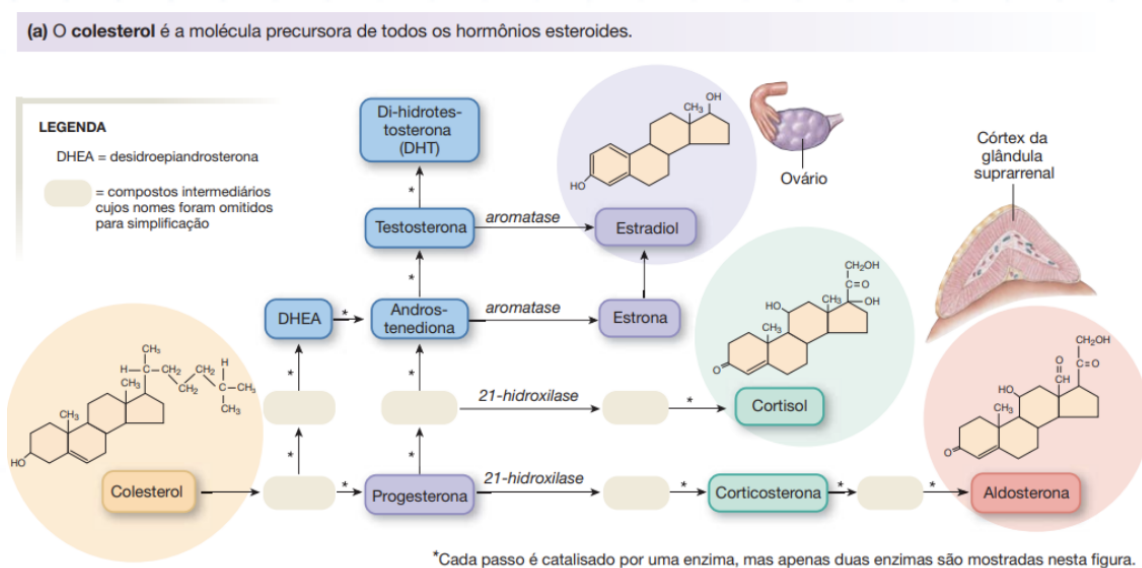
#### Hormônios Esteroides

Família	Número de Carbonos	Hormônio Específico	Sítio Primário de Síntese	Receptor Primário
Progestina	21	Progesterona	Ovário Placenta	Receptor de progesterona (PR)
Glicocorticoide	21	Cortisol Corticosterona	Córtex suprarrenal	Receptor de glicocorticoide (GR)
Mineralocorticoide	21	Aldosterona 11-Desoxicorticosterona	Córtex suprarrenal	Receptor de mineralocorticoide (MR)
Androgênio	19	Testosterona Di-hidrotestosterona	Testículos	Receptor de androgênio (AR)
Estrogênio	18	Estradiol-17β Estríol	Ovário Placenta	Receptor de estrogênio (ER)

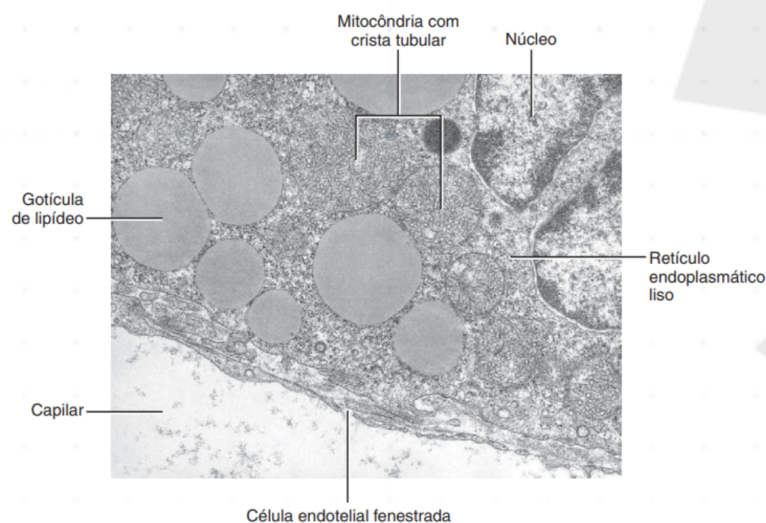


Cada órgão expressa enzimas específicas que atuam direcionando o colesterol para uma determinada rota de conversão bioquímica. As reações enzimáticas a qual o colesterol é submetido englobam três tipos principais, que são as reações de hidroxilação, desidrogenação/redução e reações de liase. O propósito dessas modificações é gerar um derivado do colesterol com características únicas o bastante para ser identificado por um receptor específico.

A imagem a seguir ilustra alguns exemplos de rotas bioquímicas que o colesterol pode seguir nos ovários e no córtex das glândulas suprarrenais:



As células esteroidogênicas são células que transformam o colesterol em pregnenolona, que é o primeiro passo em todas as vias de produção de hormônios esteroides. A pregnenolona é modificada por várias enzimas em seguida. Essas enzimas estão localizadas dentro das mitocôndrias ou do retículo endoplasmático liso das células. Por isso, as células esteroidogênicas geralmente têm muitas mitocôndrias extensas e retículo endoplasmático liso. Essas células também apresentam pequenas bolsas de gordura chamadas gotículas lipídicas, que armazenam colesterol. A figura a seguir ilustra a estrutura de uma célula esteroidogênica:



Como dito no início deste capítulo, os principais locais onde ocorre a produção de hormônios esteroides inclui as glândulas adrenais, gônadas, pele e placenta.

As glândulas adrenais, também conhecidas como glândulas suprarrenais, são estruturas pequenas localizadas logo acima de cada rim. Cada glândula adrenal é dividida em duas partes principais: o córtex adrenal (parte externa) e a medula adrenal (parte interna). A região do córtex apresenta três subáreas, que são a zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticulada. Cada uma dessas áreas produz diferentes tipos de hormônios esteroides.

A zona fasciculada do córtex é responsável por secretar os hormônios glicocorticoides, como o cortisol, cortisona e corticosterona. O cortisol é considerado o principal hormônio glicocorticoide, pois desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo, resposta imunológica, resposta ao estresse e regulação dos níveis de açúcar no sangue.

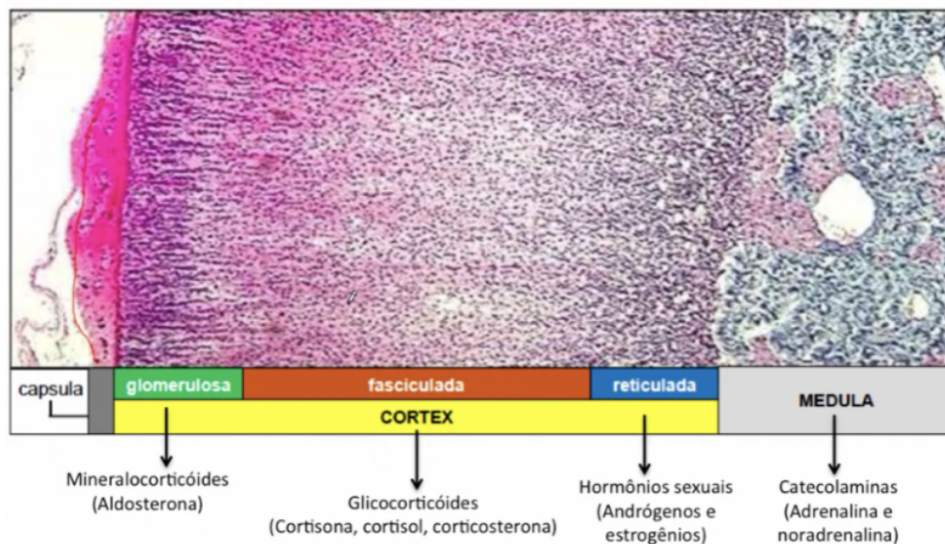
Na região glomerulosa, ocorre a produção de mineralocorticoides, sendo a aldosterona o principal representante. A aldosterona atua regulando o equilíbrio de sódio e potássio no corpo, influenciando a pressão arterial e regulando os fluidos corporais.

A zona reticular é a camada mais interna do córtex adrenal e é responsável

pela produção de hormônios sexuais, no caso, androgênios, como a testosterona, e estrogênios, como o estradiol ou estrona.

Na medula adrenal, ocorre a produção e liberação das catecolaminas, como a adrenalina (epinefrina) e a noradrenalina (norepinefrina). Estes hormônios desempenham um papel crucial na resposta de "luta ou fuga", aumentando a frequência cardíaca, elevando a pressão arterial e aumentando a disponibilidade de energia para o corpo em situações de estresse.

A imagem a seguir ilustra um corte histológico com as principais regiões que compõem a função endócrina das glândulas adrenais, abrangendo tanto a região cortical quanto a medular:



A função endócrina das glândulas adrenais é regulada principalmente pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que envolve a liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo, estimulando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. O ACTH, por sua vez, atua nas glândulas adrenais, estimulando as células presentes na região cortical a fazer a produção de hormônios esteroides.

Além das adrenais, as gônadas também desempenham importante papel na produção de hormônios esteroides. Nos homens, os testículos são responsáveis pela produção de andrógenos, como a testosterona. Nas mulheres, os ovários produzem

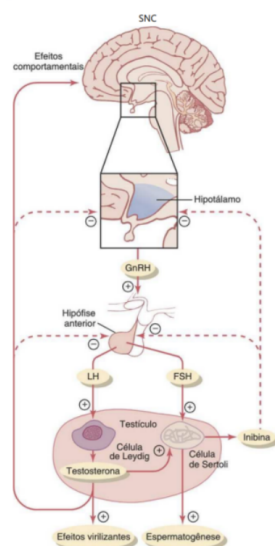
estrogênio, progesterona e pequenas quantidades de androgênios. Esses hormônios esteroides exercem ações cruciais na reprodução, desenvolvimento sexual e regulação do ciclo menstrual.

Nos homens e nas mulheres, a produção de hormônios esteroides sexuais é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, onde no caso dos homens, as gônadas correspondem aos testículos, e nas mulheres, representa o ovário.

Inicialmente, o GnRH é liberado de forma pulsátil no hipotálamo, que estimula os gonadotrofos presentes na adeno-hipófise a produzir o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH). Estes hormônios são também chamados de hormônios gonadotróficos, pois atuam diretamente nas gônadas estimulando o seu desenvolvimento e função.

No homem, o LH atua nos testículos estimulando as células de Leydig a produzir testosterona, enquanto o FSH atua principalmente nas células Sertoli estimulando o processo de espermatogênese. Nas mulheres, o FSH é fundamental para o desenvolvimento dos folículos ovarianos e para a produção de estrogênio, enquanto o LH desempenha papel na regulação do ciclo menstrual, estimulando a ovulação e a formação do corpo lúteo, que produz progesterona.

Como já descrito nos capítulos anteriores, o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas é regulado através do processo de feedback ou retroalimentação negativa, como ilustra a imagem a seguir:



Hormônio esteroide	Efeito	Nível de gonadotrofinas
Estrogênio ou androgênio baixos	Ausência de retroalimentação negativa	Aumenta
Estrogênio ou androgênio moderados	Retroalimentação negativa	Diminui

Fora os locais já mencionados, algumas pequenas quantidades de hormônios esteroides podem ser sintetizadas em outros locais. Pode-se utilizar de exemplo a produção de vitamina D que ocorre na pele, entretanto, estes eventos ocorrem em menor escala e para funções mais específicas.

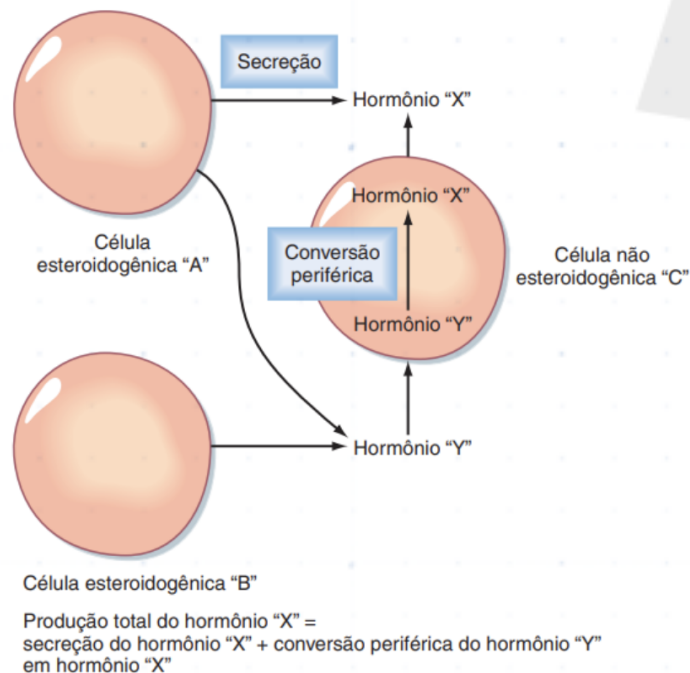
Neste momento, alguns pontos relacionados a produção de hormônios esteroides merecem ser destacados. Um deles é que os esteroides, por serem lipofílicos, podem facilmente atravessar membranas, tanto saindo da célula que os produz quanto penetrando nas células-alvo. Isso implica que as células não armazenam os hormônios esteroides em vesículas secretoras, mas, em vez disso, produzem-nos conforme necessário.

Quando um estímulo ativa uma célula esteroideogênica, os precursores presentes no citoplasma são rapidamente convertidos em hormônios ativos. Isso resulta no aumento da concentração desses hormônios no citoplasma e sua subsequente difusão para fora da célula, seguindo um processo de difusão simples.

Por fim, é fundamental destacar também que a produção de hormônios esteroides pode envolver mudanças após eles serem liberados pelas células originais. Alguns hormônios esteroides ativos podem atuar como pró-hormônios em determinados tecidos, onde sofrem a ação de enzimas e são convertidos em outros tipos de hormônios ativos. Este processo é conhecido também como conversão periférica.

O processo de conversão periférica pode gerar um hormônio mais ativo que o original, a exemplo da conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D. Pode fazer também com que um hormônio menos ativo seja ativado em outro tecido, como ocorre com a conversão de cortisol em cortisona nos rins seguida pela conversão de cortisona em cortisol no tecido adiposo, ou, pode até mesmo gerar um de hormônio de outra classe e funcionalidade, a exemplo da conversão de testosterona em estradiol que ocorre por ação da enzima aromatase.





Os hormônios amínicos constituem o terceiro grupo no qual os hormônios podem ser classificados. Os representantes dessa classe são pequenas moléculas criadas a partir de aminoácidos precursores específicos, como o triptofano e a tirosina. A melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal, é obtido a partir do triptofano, enquanto as catecolaminas e os hormônios tireoideanos são oriundos da tirosina.

A produção de catecolaminas ocorre em neurônios e nas glândulas adrenais. Estes hormônios constituem a forma modificada de uma única molécula de tirosina, enquanto os hormônios tireoideanos são produzidos pela glândula tireoide e constituem uma combinação de duas moléculas de tirosina com átomos de iodo.

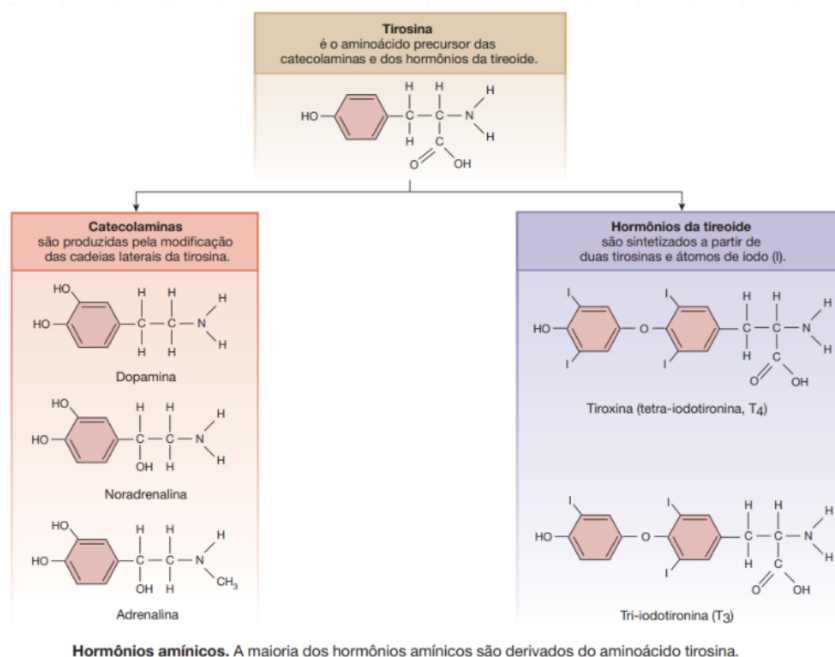
As catecolaminas, como a adrenalina e a noradrenalina, são guardadas em pequenas bolsas chamadas vesículas secretoras, que fazem parte de um sistema de liberação regulada. Elas são armazenadas junto com trifosfato de adenosina (ATP), cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e proteínas chamadas cromograninas. As cromograninas desempenham papel importante na criação destas bolsas secretoras e na organização dos seus conteúdos.

Assim como os hormônios peptídicos, as catecolaminas também não

atravessam facilmente as membranas celulares e agem através de receptores presentes na superfície das membranas. Elas têm um tempo de vida curto no organismo (cerca de 1 a 2 minutos) e são removidas do sangue principalmente pela absorção celular e por alterações enzimáticas.

A glândula tireoide, por sua vez, é responsável pela produção dos hormônios tireoideanos T3 (triiodotirona) e T4 (levotiroxina). A tireoide é regulada diretamente pelo eixo hipotalâmico-hipofisário. O hipotálamo secreta o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que por sua vez, atua estimulando a adeno-hipófise a produzir o hormônio estimulador da tireoide (TSH). O TSH se liga em receptores de membrana estimulando eventos celulares que vão culminar com a produção dos hormônios T3 e T4.

Os hormônios tireoideanos conseguem atravessar a membrana das células e se ligam em receptores que estão presentes na região do núcleo. Estes hormônios também apresentam um elevado tempo de permanência no organismo.

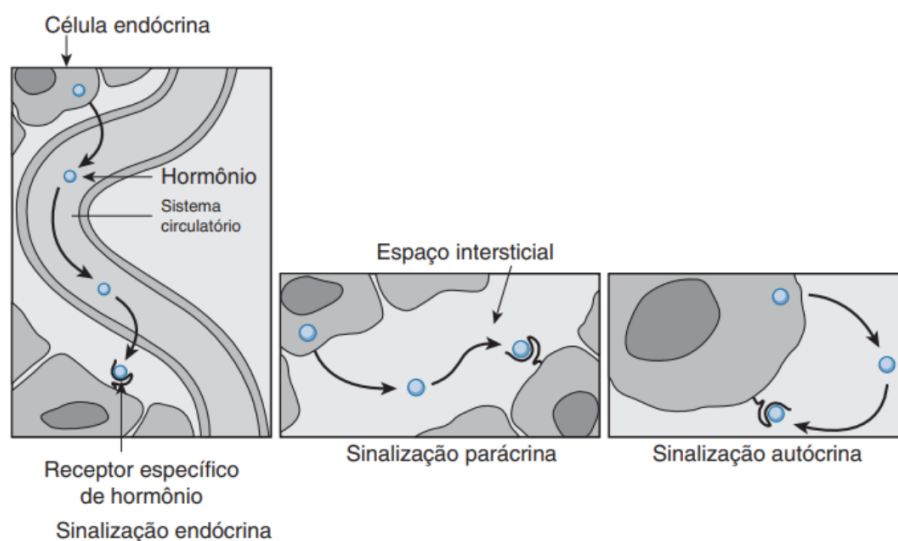


#### 4. TIPOS DE SINALIZAÇÃO, TRANSPORTE E METABOLIZAÇÃO

Além da estrutura química, os hormônios também podem ser classificados de acordo com o seu local de ação e mecanismo sinalizador. Uma sinalização é considerada endócrina quando o hormônio é liberado na corrente sanguínea e transportado para exercer seu efeito em células-alvo distantes. A sinalização parácrina ocorre quando um hormônio liberado por uma célula afeta a função outra célula próxima, frequentemente localizada no mesmo órgão ou tecido. Já a sinalização autócrina acontece quando o hormônio produz um efeito biológico sobre a mesma célula que o secretou.

Recentemente, foi proposto um mecanismo adicional de ação hormonal, conhecido como intrácrino, em que um hormônio é sintetizado e atua intracelularmente na mesma célula que o produz. Esse mecanismo foi identificado nos efeitos do Peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP) em células malignas, assim como em alguns dos efeitos dos estrogênios.

A imagem a seguir ilustra as diferenças entre as vias de sinalização endócrina, parácrina e autócrina:



Após serem liberados na corrente sanguínea, os hormônios podem circular de duas maneiras: na forma livre ou ligados a proteínas transportadoras, também chamadas de proteínas de ligação.

A maioria das proteínas carreadoras são globulinas sintetizadas no fígado. Algumas delas são específicas para determinados hormônios, como a globulina ligadora do cortisol (CBG), enquanto outras atuam de forma mais inespecífica e se ligam a uma variedade de hormônios, como a albumina.

É importante destacar que alterações na função hepática podem resultar em anormalidades nos níveis das proteínas transportadoras, afetando diretamente as proporções esperadas das frações de hormônios livres e ligados.

Via de regra, os hormônios hidrofílicos circulam na forma livre, já que são quimicamente compatíveis com o plasma sanguíneo. As catecolaminas e os hormônios peptídicos constituem exemplos de hormônios hidrofílicos. Por outro lado, os hormônios lipofílicos, como os hormônios esteroides e os tireoideanos, circulam ligados a proteínas de transporte específicas.

A tabela a seguir ilustra exemplos das principais proteínas transportadoras presentes na circulação:

PROTEÍNA TRANSPORTADORA	HORMÔNIO TRANSPORTADO
<b>Específicas</b>	
Globulina ligadora de <u>corticosteroides</u> ou transcortina (CBG)	Cortisol, aldosterona
Globulina ligadora dos hormônios tireoideanos (TBG)	T3 e T4
Globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG)	Hormônios <u>esteroides</u> sexuais (testosterona e estradiol)
<b>Não específicas</b>	
Albumina e transtiretina	Hormônios <u>esteroides</u> , T3 e T4

É importante destacar também que, por mais que alguns hormônios necessitem de transportadores para serem carreados, ainda sim existirá uma pequena fração deles que estará na forma livre ou não ligada, pois esta é a forma ativa dos hormônios responsável pela interação com os receptores e geração de respostas celulares.

Para trazer mais clareza a esta questão, pode-se utilizar de exemplo a testosterona. Pelo fato de ser um hormônio esteroide altamente lipofílico, a testosterona está na circulação em maior parte ligada a proteínas transportadoras, que são principalmente a SHBG e a albumina. Estima-se que cerca de 98% da testosterona esteja na forma ligada a estas proteínas (30-45% ligada a SHBG e 50-68% ligada a albumina). Porém, existe também uma pequena porcentagem que está na forma livre (2%) e é responsável por atravessar a membrana da célula e interagir com o seu receptor.

A ação biológica de um hormônio pode ser mitigada pela sua ligação a uma proteína transportadora através de alguns mecanismos possíveis. Por exemplo, a ligação de um hormônio a uma proteína transportadora faz com este complexo tenha maior hidrofiliabilidade e tamanho, o que irá prejudicar tanto a passagem do hormônio pelo endotélio dos vasos sanguíneos até um tecido-alvo, bem como sua a passagem pelas membranas células-alvo, caso o seu receptor seja do tipo intracelular.

Além disso, existem diferentes graus de afinidade de ligação dos hormônios com suas proteínas transportadoras, o que pode gerar ligações químicas mais ou menos estáveis. Seguindo o mesmo exemplo da testosterona, sabe-se que ela possui uma afinidade de ligação a SHBG muito maior quando comparada com a ligação a albumina. Por isso, a testosterona tem dificuldade de se dissociar da SHBG, mas consegue se desprender da albumina com facilidade. Pelo fato desse complexo testosterona-albumina ser instável, considera-se que essa fração ligada a albumina seja uma fração biodisponível, já que o hormônio pode facilmente se desprender do transportador e ficar na sua forma livre.

Neste momento, é importante pontuar que as interações entre hormônio e proteína transportadora existem em equilíbrio dinâmico, ou seja, à medida que o hormônio não ligado deixa a corrente sanguínea e entra nas células, mais proteínas transportadoras liberam os esteroides ligados, mantendo uma quantidade constante



de hormônio não ligado no sangue, pronto para entrar nas células.

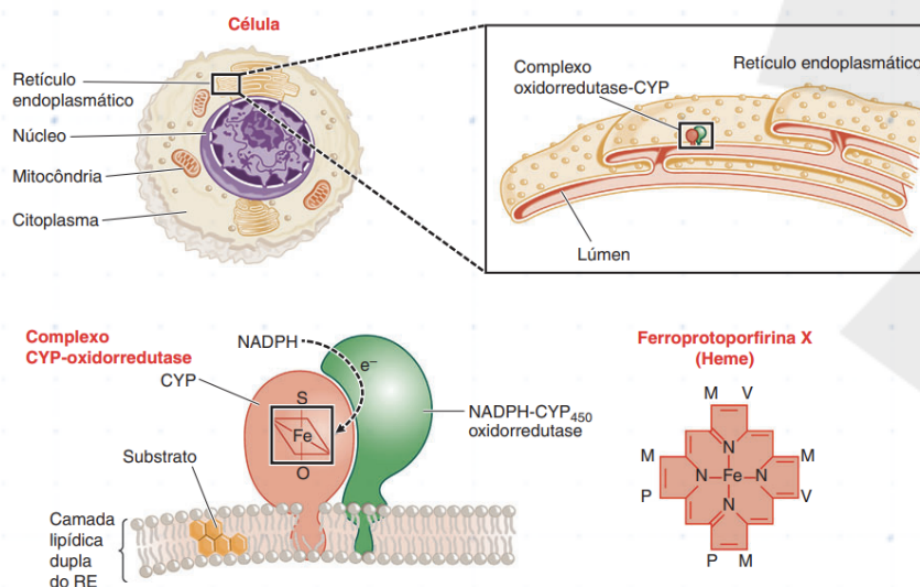
A secreção de hormônios é rapidamente regulada após mudanças nos níveis das proteínas transportadoras. Além disso, o tempo de meia-vida de um hormônio, que é o tempo necessário para que sua concentração inicial diminua em 50%, é prolongado pela sua ligação a um transportador, já que estas proteínas atuam como uma espécie de reservatório para os hormônios, aumentando o seu tempo de permanência na circulação.

A remoção dos hormônios da circulação ocorre quando os hormônios se ligam a receptores específicos em órgãos-alvo, sofrem transformações metabólicas no fígado ou são excretados de forma intacta na urina.

No fígado, ocorre o principal processo de metabolização dos hormônios, que é dividido em duas etapas fundamentais. Inicialmente, os hormônios podem ser inativados por reações enzimáticas de fase 1, que são caracterizadas por reações de hidroxilação, redução ou hidrólise.

O principal complexo enzimático que participa das reações de fase 1 consiste na superfamília de enzimas do citocromo P450, também conhecidas como CYPs. As CYPs estão localizadas principalmente no retículo endoplasmático do fígado, mas também estão presentes em outros órgãos como intestino, pulmões e rins.

A importância das CYPs reside na sua capacidade de atuarem como monoxigenases e realizarem reações de oxidação, onde adicionam um átomo de oxigênio às moléculas substrato. Essas reações são cruciais para a transformação dos hormônios em formas mais solúveis em água (hidrofílicas), permitindo sua excreção pela urina com maior facilidade.



Posteriormente, os hormônios são submetidos a reações de fase II, também chamadas de reações de conjugação. Neste caso, o produto gerado pelas reações de fase I é conjugado com uma molécula endógena, que pode ser o ácido glicurônico, sulfato, glutatona, entre outros. O objetivo das reações de fase II é tornar o metabólito ainda mais solúvel em água, para facilitar sua excreção.

Apenas uma pequena parte dos hormônios é degradada nas células-alvo, onde o complexo hormônio-receptor é internalizado e depois degradado nos lisossomos. Além disso, apenas uma ínfima fração dos hormônios é excretada de forma inalterada pela urina ou pelas fezes. A imagem a seguir ilustra as principais enzimas que participam do processo de metabolização dos hormônios e suas respectivas reações:

Quadro 6-1	
Enzimas metabolizadoras dos xenobióticos	
ENZIMAS	REAÇÕES
<i>"Oxigenases" da fase I</i>	
Citocromo P450 (P450 ou CYP)	Oxidação do C ou O, desalquilação, outras
Monooxigenases contendo flavina (FMO)	Oxidação do N, S ou P
Epóxido hidrolases (mEH, sEH)	Hidrólise dos epóxidos
<i>"Transferases" da fase II</i>	
Sulfotransferases (SULT)	Adição de sulfato
UDP-glicuronosiltransferases (UGT)	Adição de ácido glicurônico
Glutationa-S-transferase (GST)	Adição de glutatona
N-acetiltransferases (NAT)	Adição do grupo acetila
Metiltransferases (MT)	Adição do grupo metila
<i>Outras enzimas</i>	
Alcooldesidrogenases	Redução dos alcoóis
Aldeidodesidrogenases	Redução dos aldeídos
NADPH-quinona oxidorreductase	Redução das quinonas
mEH e sEH são epóxido hidrolases microssômicas e solúveis. UDP, difosfato de uridina; NADPH, fosfato dinucleotídico de adenina e nicotinamida reduzido.	

## 5. RECEPTORES CELULARES E TRANSDUÇÃO DE SINAIS

As ações biológicas dos hormônios são desencadeadas quando estes se ligam a receptores hormonais específicos nos órgãos-alvo. Pelo fato de circularem em concentrações muito baixas, é fundamental que os hormônios possuam alta taxa de afinidade e especificidade por receptores específicos, para que assim seja gerada uma resposta biológica.

A ligação dos hormônios aos seus receptores tem um limite de saturação, ou seja, existe um número limitado de receptores disponíveis onde um hormônio pode se ligar. Na maioria das células-alvo, a resposta biológica máxima pode ser alcançada sem ocupar todos os receptores, aqueles que não são ocupados são conhecidos como receptores de reserva.

Muitas vezes, apenas uma pequena ocupação do receptor é necessária para provocar uma resposta biológica em uma célula-alvo específica, logo, uma diminuição do número de receptores nos tecidos-alvo não resulta imediatamente em um comprometimento da ação hormonal.

Conforme mencionado nos tópicos anteriores, o tipo de receptor ao qual os hormônios se ligam é determinado, em grande parte, pela sua estrutura química. Os receptores hormonais podem ser classificados de acordo com sua localização celular em: receptores de membrana celular ou receptores intracelulares.

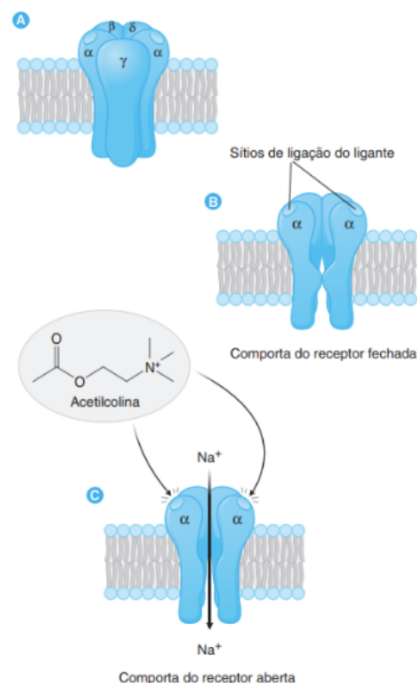
Os hormônios peptídeos e as catecolaminas não conseguem atravessar a bicamada lipídica presente nas membranas celulares pelo fato de serem hidrofílicos. Por isso, se ligam em receptores localizados na superfície da membrana, com exceção dos hormônios da tireoide, pois estes entram na célula e se ligam em receptores nucleares. Os hormônios esteroides, por sua vez, são hidrofóbicos e conseguem atravessar a membrana plasmática com facilidade através de difusão passiva, se ligando em receptores presentes no citoplasma da célula.

Os receptores de membrana celular são proteínas receptoras que residem na

bicamada fosfolipídica da membrana das células-alvo. Quando um hormônio se liga a esses receptores, forma-se o complexo hormônio-receptor, desencadeando uma sequência de eventos de sinalização intracelular que resulta em uma resposta biológica específica. Funcionalmente, esses receptores podem ser divididos em dois tipos principais, que são os canais iônicos regulados por ligantes e receptores que modulam a atividade de proteínas intracelulares.

Nos canais iônicos regulados por ligantes, os receptores estão funcionalmente acoplados a canais iônicos. Quando um hormônio (ligante) se liga a esse tipo de receptor, ocorre uma mudança conformacional que pode levar à abertura ou fechamento dos canais iônicos na membrana celular. Este efeito pode favorecer ou prejudicar o fluxo de íons para o interior da célula-alvo, gerando efeitos celulares que são rapidamente observados em alguns segundos após a ligação do hormônio.

Para exemplificar este conceito, a imagem a seguir ilustra o receptor nicotínico de acetilcolina regulado por ligante, que atua regulando o influxo de sódio ( $\text{Na}^+$ ) para o interior da célula:



**Legenda:** Receptor nicotínico de acetilcolina regulado por ligante. (A) O receptor de acetilcolina (ACh) da membrana plasmática é composto de cinco subunidades. (B) A subunidade gama foi removida para mostrar a estrutura esquemática interna do receptor, demonstrando que ele forma um canal transmembrana. Na ausência de ACh, a comporta do receptor está fechada, e os íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) são incapazes de atravessar o canal. (C) Quando a ACh liga-se às duas subunidades alfa, o canal se abre, e o sódio pode seguir ao longo de seu gradiente de concentração para dentro da célula.

A outra classe de receptores de membrana é constituída pelos receptores que regulam a atividade de proteínas intracelulares, que consistem em proteínas transmembrana que emitem sinais para o interior das células quando são ativadas. Quando um hormônio se liga a este tipo de receptor de membrana e o ativa, ocorre uma sequência de eventos de sinalização que ativam proteínas e enzimas no interior das células. Os principais tipos de receptores hormonais desta classe incluem os receptores acoplados à proteína G e os receptores de tirosina-quinases.

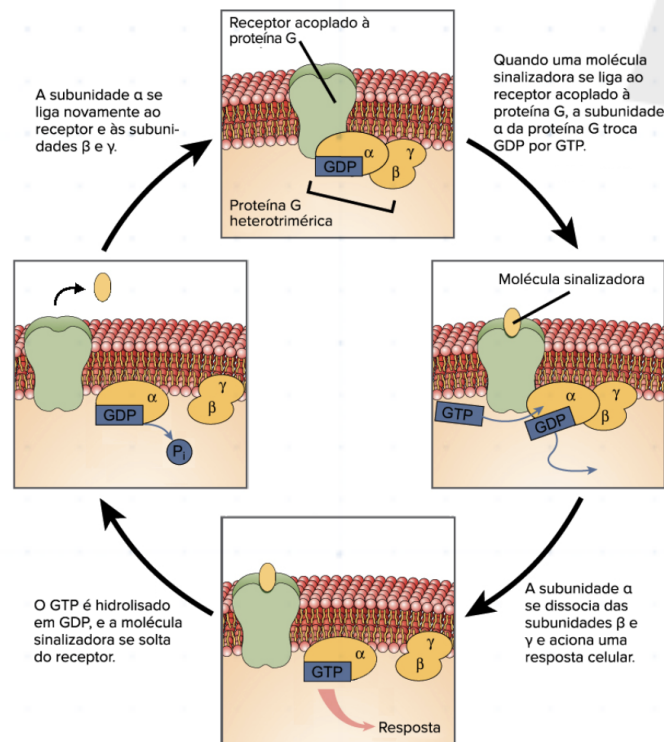
Os receptores acoplados à proteína G são estruturas polipeptídicas simples compostas por sete domínios transmembrana, que se ligam a proteínas heterotriméricas chamadas proteínas G, constituídas por três subunidades:  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .

Quando um hormônio se liga a um receptor acoplado à proteína G, ocorre uma alteração na sua conformação que facilita a interação do receptor com a proteína G reguladora, estimulando a troca do difosfato de guanosina (GDP) pelo trifosfato de guanosina (GTP), ativando assim a proteína G.

Uma vez ativada (ligada ao GTP), a proteína G separa-se do receptor, e ocorre uma dissociação da subunidade  $\alpha$  da subunidade  $\beta\gamma$ . Essas subunidades ativam moléculas efetoras no interior da célula, como canais iônicos ou enzimas. Hormônios como Glucagon, ACTH, LH, FSH, TSH, vasopressina e catecolaminas se ligam em receptores desta classe.

A imagem a seguir ilustra a sequência de eventos que ocorrem nos processos de ativação e desativação dos receptores acoplados à proteína G:





Existem duas principais enzimas interagem com as proteínas G, que são a adenilato-ciclase e a fosfolipase C (PLC). A especificidade dessa interação é determinada pelo tipo de proteína G à qual o receptor se associa. Considerando a subunidade  $G\alpha$ , as proteínas G podem ser classificadas em diferentes famílias, cada uma associada a diferentes proteínas efetoras. As principais famílias que merecem destaque são as proteínas  $G_{\alpha s}$  (estimulatória),  $G_{\alpha i}$  (inibitória) e a proteína  $G_{\alpha q}$ .

#### QUADRO 1.4 As Principais Proteínas G e Exemplos de suas Ações

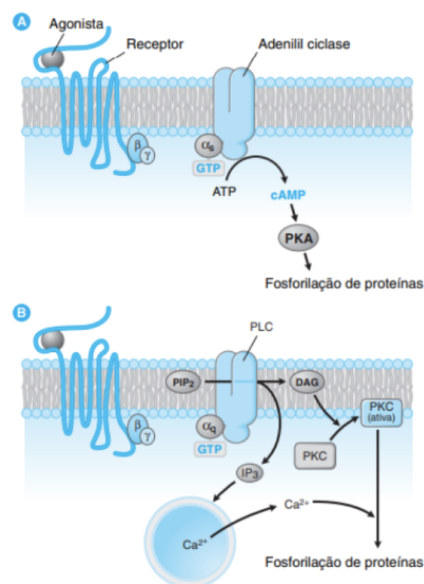
PROTEÍNA G	AÇÕES
$G_{\alpha s}$ (estimuladora)	Ativa os canais de $Ca^{2+}$ , ativa a adenilil ciclase
$G_{\alpha i}$ (inibitória)	Ativa os canais de $K^+$ , inibe a adenilil ciclase
$G_{\alpha o}$	Inibe os canais de $Ca^{2+}$
$G_{\alpha q}$	Ativa a fosfolipase C
$G_{12/13}$	Diversas interações com transportadores de íons

A interação da subunidade  $G_{\alpha s}$  com a adenilato-ciclase promove a ativação desta enzima e subsequente aumento na conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de 3',5'-adenosina cíclico (AMPc). A elevação do AMPc intracelular desencadeia a ativação da proteína-quinase A (PKA), responsável pela fosforilação das proteínas efetoras, resultando em respostas celulares específicas. A subunidade  $G_{\alpha i}$  atua de forma contrária a subunidade  $G_{\alpha s}$ , ou seja, promove a inibição da adenilato-ciclase e consequentemente, redução dos níveis de AMPc.

Por outro lado, a ativação da fosfolipase C (PLC) pela subunidade  $G_{\alpha q}$  resulta na hidrólise do fosfatidilinositol bifosfato (PIP<sub>2</sub>), gerando diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>). O DAG ativa a proteína-quinase C (PKC), que por sua vez fosforila proteínas efetoras. O IP<sub>3</sub> se liga aos canais de cálcio no retículo endoplasmático, levando ao aumento do influxo de íons  $Ca^{2+}$  para o citoplasma.

O  $Ca^{2+}$  também pode funcionar como um segundo mensageiro ao se ligar a proteínas no citosol. A calmodulina, por exemplo, é uma proteína crucial na mediação dos efeitos do  $Ca^{2+}$ . Quando o  $Ca^{2+}$  se liga à calmodulina, ocorre a ativação de várias proteínas quinases, iniciando uma cascata de fosforilação de proteínas efetoras e respostas celulares.

A imagem a seguir ilustra os eventos celulares que ocorrem quando um agonista (ativador) se liga em receptores acoplados à proteína  $G_{\alpha s}$  (A) e  $G_{\alpha q}$  (B):



Legenda: Ativação da adenilato-ciclase (AC) e da fosfolipase C (PLC) por proteínas G.

Além dos receptores acoplados à proteína G, existem também os receptores do tipo tirosina-quinase. Estes consistem em proteínas simples que estão incorporadas à membrana celular e que possuem atividade enzimática intrínseca.

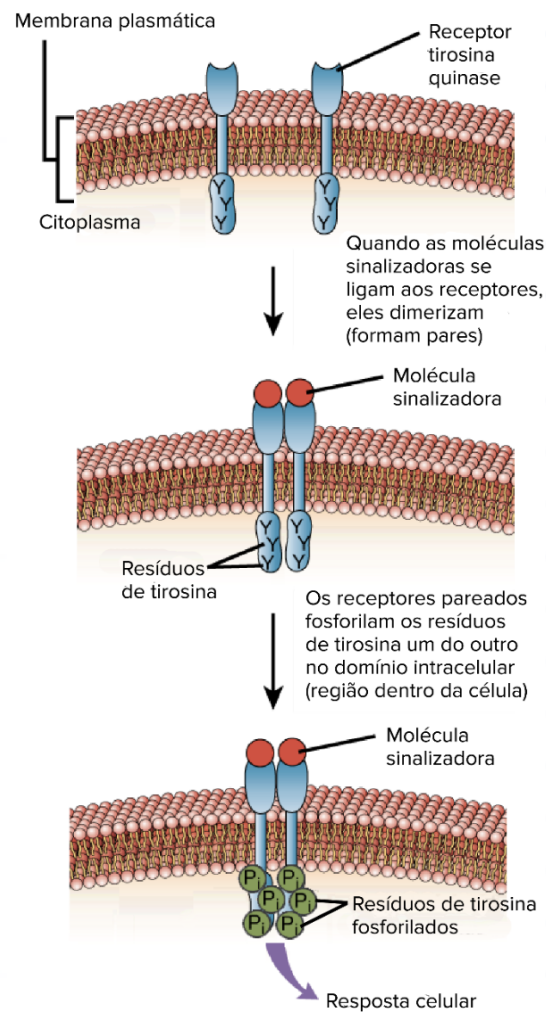
Quando um hormônio se liga nestes receptores, ocorre a ativação intracelular da função quinase. Isso resulta na fosforilação de resíduos de tirosina no domínio catalítico do próprio receptor, aumentando, por conseguinte, sua atividade quinase. A insulina e os fatores de crescimento são exemplos proeminentes de hormônios que se ligam receptores tirosina-quinase.

A fosforilação fora do domínio catalítico cria sítios específicos de ligação para proteínas adicionais, que são recrutadas e ativadas, iniciando uma cascata de sinalização distante. A maioria dos receptores tirosina-quinase são compostos por polipeptídeos simples, embora alguns, como o receptor de insulina, sejam formados por dímeros, compostos por dois pares de cadeias polipeptídicas.

A ligação de um hormônio a estes receptores desencadeia uma rápida ativação de proteínas citosólicas e respostas celulares imediatas. Além disso, a ligação do hormônio a esses receptores pode afetar a transcrição de genes específicos por meio da fosforilação dos fatores de transcrição. Um exemplo notável desse mecanismo de ação é a fosforilação do fator de transcrição, conhecido como proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB), pela proteína-quinase A em resposta à ligação do receptor e à ativação da adenilato-ciclase.

Adicionalmente, esse mesmo fator de transcrição (CREB) pode ser fosforilado pela cálcio-calmodulina após a ligação do hormônio ao receptor de tirosina-quinase e a ativação da PLC.

Assim, a ligação de um hormônio a receptores tirosina-quinase pode desencadear respostas imediatas se estiver associado a um canal iônico, bem como pode induzir rapidamente a fosforilação de proteínas citosólicas pré-existentes, influenciando a transcrição gênica por meio da fosforilação dos fatores de transcrição.



Todos os receptores mencionados até o momento fazem parte do grande grupo de receptores de membrana. Por fim, resta agora abordar os receptores intracelulares, que constituem outra classe importante.

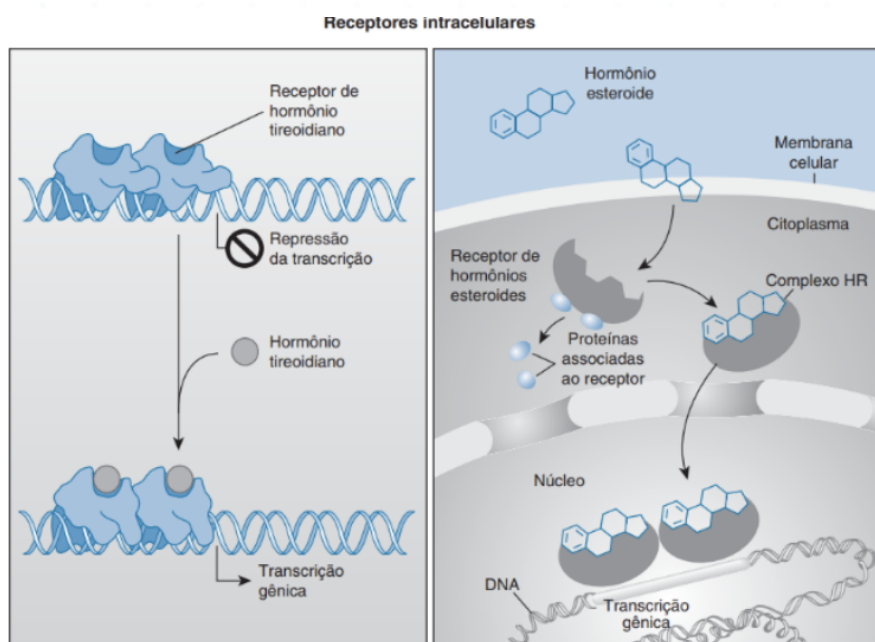
Os receptores intracelulares fazem parte de uma grande categoria chamada de superfamília dos receptores de esteroides. Eles são essencialmente fatores de transcrição, isto é, moléculas que se ligam tanto a hormônios quanto ao DNA e têm um papel fundamental na regulação da transcrição gênica quando ativados.

Quando um hormônio se liga a estes receptores, ocorre a formação de um complexo entre o hormônio e o receptor, que então se liga ao DNA e pode ativar ou reprimir a transcrição de genes.

Para um hormônio se ligar em receptores intracelulares, é necessário que ele seja hidrofóbico para que possa atravessar facilmente a membrana celular. Os hormônios esteroides e o derivado esteroide vitamina D3 são exemplos que atendem a esse critério. Os hormônios tireoidianos também se ligam em receptores intracelulares, embora precisem ser ativamente transportados para o interior da célula.

Os receptores intracelulares podem estar distribuídos no citoplasma ou no núcleo quando não estão ativados. Quando um hormônio se liga a um receptor citosólico, ocorre uma mudança na sua estrutura, permitindo que o complexo hormônio-receptor seja direcionado para o núcleo e se ligue a sequências específicas de DNA para controlar a transcrição dos genes.

No núcleo, os receptores regulam a transcrição se ligando, geralmente na forma de dímeros, a áreas específicas do DNA chamadas de elementos de resposta hormonal, que estão localizadas em regiões regulatórias de genes específicos.



**Legenda:** Podem ser identificados dois tipos gerais de receptores intracelulares. O receptor de hormônios tireoidianos não ocupado liga-se ao DNA e reprime a transcrição gênica. A ligação do hormônio tireoidiano ao receptor possibilita a ocorrência de transcrição de genes. O receptor de esteroides, como aquele usado por estrogênio, progesterona, cortisol e aldosterona, não é capaz de se ligar ao DNA na ausência do hormônio. Após a ligação do hormônio esteroide a seu receptor, forma-se o complexo hormônio-receptor (HR), que é translocado para o núcleo, onde se liga a seu elemento de resposta específico no DNA, dando início à transcrição gênica.



## 6. AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a você que chegou até o fim deste material e também pela oportunidade de compartilhar as informações deste ebook de fisiologia hormonal com você. Espero sinceramente que as informações fornecidas tenham sido esclarecedoras e úteis para ampliar seu conhecimento nessa área e auxiliar na sua atuação profissional. Qualquer comentário ou sugestão que possa oferecer para melhorar futuros materiais será muito bem-vindo. Obrigado pelo seu tempo e interesse em aprender mais sobre este tema fascinante!

*"A beleza da ciência está na exploração do desconhecido."*

Neil deGrasse Tyson.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019, 1376 p.
- BERNE, Robert M.; LEVY, Matthew N. (Ed.). **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara. Koogan, 2014.
- GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. e Hall J.E. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.
- MOLINA, P. **Fisiologia endócrina**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021.
- SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 7ª Edição, Artmed, 2017.




UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU

UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU

UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU



[uniguacu.com.br](http://uniguacu.com.br)

 [uniguacubrasil](https://www.instagram.com/uniguacubrasil)



UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU

UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU

UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU / UNIGUAÇU