

Capítulo

73

Crescimento e Desenvolvimento

Maria Tereza Nunes

- Introdução, 1220
- Período embrionário, 1220
- Período pós-natal, 1225
- Bibliografia, 1227

INTRODUÇÃO

Ao longo da vida, desde o momento da concepção, os processos de crescimento e desenvolvimento coexistem harmoniosamente, contribuindo para o estabelecimento de padrões de expressão de proteínas que conferem aumento de massa bem como especificidade aos diferentes tecidos e órgãos que, coordenadamente, garantem a manutenção da vida do organismo como um todo. Todavia, a contribuição de cada um desses processos varia em proporções diferentes nas diversas fases da vida, ora predominando o crescimento ora o desenvolvimento, com exceção ao período embrionário, quando ambos os processos cursam, praticamente, em proporções similares. O sistema endócrino participa ativamente de todos esses processos, coordenando-os e ajustando-os às necessidades de cada fase da vida, de modo a garantir sua continuidade e qualidade.

Crescimento, por definição, implica aumento de massa, o qual pode ocorrer por aumento do número de células (aumento do número de mitoses; hiperplasia) ou por aumento do conteúdo proteico por célula, o que é definido por hipertrofia. Um exemplo do primeiro caso é o que ocorre no período embrionário, no qual uma única célula, por meio de sucessivas divisões celulares, dá origem a um organismo, o feto; o segundo caso pode ser exemplificado pelo exercício físico continuado (treinamento físico), o qual, como se sabe, induz hipertrofia muscular. Estima-se que, da concepção ao nascimento, ocorra um aumento de massa da ordem de 440 milhões de vezes e um ganho do comprimento em torno de 3.850 vezes. Sem dúvida, é o período da vida em que ocorre a maior aquisição de massa, por aumento no número de células. O indivíduo após o nascimento, até tornar-se adulto, continua ganhando massa (em torno de 20 vezes) e comprimento (de 3 a 4 vezes), embora nesse período a obtenção de massa ocorra predominantemente por hipertrofia.

Desenvolvimento implica aquisição de funções, diferenciação dos tecidos e expressão de proteínas específicas que determinarão as características funcionais dos diferentes tecidos, processo que tem sua maior expressão também no período embrionário. Assim, o tecido ósseo apresenta células que expressam proteínas específicas que determinam sua característica ímpar de resistir às forças mecânicas que lhe

são aplicadas a cada movimento e pela força gravitacional. O tecido muscular expressa proteínas que determinam suas características mecânicas de contração e relaxamento. Quando nos referimos ao tecido muscular esquelético, essas características são fundamentais para o estabelecimento da postura e da movimentação do corpo no espaço. Entretanto, quando nos referimos ao músculo cardíaco, essas características são primordiais para o estabelecimento da diferença de pressão que possibilita a circulação sanguínea e a nutrição tecidual.

Vários fatores contribuem para o crescimento e o desenvolvimento do organismo; eles diferem dependendo da fase da vida em que o organismo se encontra, razão pela qual se torna importante discorrer sobre os principais determinantes do crescimento e do desenvolvimento no período pré- e pós-natal.

PERÍODO EMBRIONÁRIO

Conforme salientado, é no período intrauterino que ocorre o maior ganho de massa e desenvolvimento fetal, e a placenta é o órgão diretamente responsável pelo fornecimento de um ambiente que garante a harmonia desses processos. A placenta transfere nutrientes da mãe para o feto e produtos finais do metabolismo do feto para a mãe; age como uma barreira contra patógenos e células do sistema imune da mãe, é um órgão endócrino ímpar, que sintetiza e secreta hormônios proteicos, esteroides, fatores de crescimento e outras moléculas bioativas, que interferem tanto no metabolismo materno quanto no fetal. Dessa maneira, um retardo do crescimento intrauterino se deve, em geral, principalmente a fatores maternos, fetais ou placentários, enquanto os fatores endócrinos representam a grande minoria das causas do baixo peso e estatura ao nascer. Todavia, fatores endócrinos, maternos, nutricionais e genéticos contribuem, em graus variáveis, para o crescimento e o desenvolvimento normais do feto (Figura 73.1).

► Fatores endócrinos

Hormônio do crescimento (GH)

O conhecimento da importância do GH para o crescimento linear no período pós-natal fez com que esse hormônio fosse um dos primeiros a serem propostos como possível mediador do crescimento fetal, até porque se evidenciou que a concentração plasmática de GH encontra-se elevada no feto, alcançando o seu pico, aproximadamente, na metade da gestação. No entanto, a posterior constatação de que fetos anencefálicos, os quais não sintetizam GHRH nem GH, apresentam crescimento normal descartou a possibilidade de que este hormônio tivesse participação importante na fase de crescimento intrauterino.

No entanto, apesar de o GH plasmático fetal se apresentar elevado, os níveis plasmáticos de IGF-I não acompanham esse aumento, apresentando-se, inclusive, reduzidos. Acredita-se que nesse período do desenvolvimento fetal a expressão de receptores funcionais de GH (GHR) esteja comprometida, já que há evidências da existência de locais alternativos de iniciação da

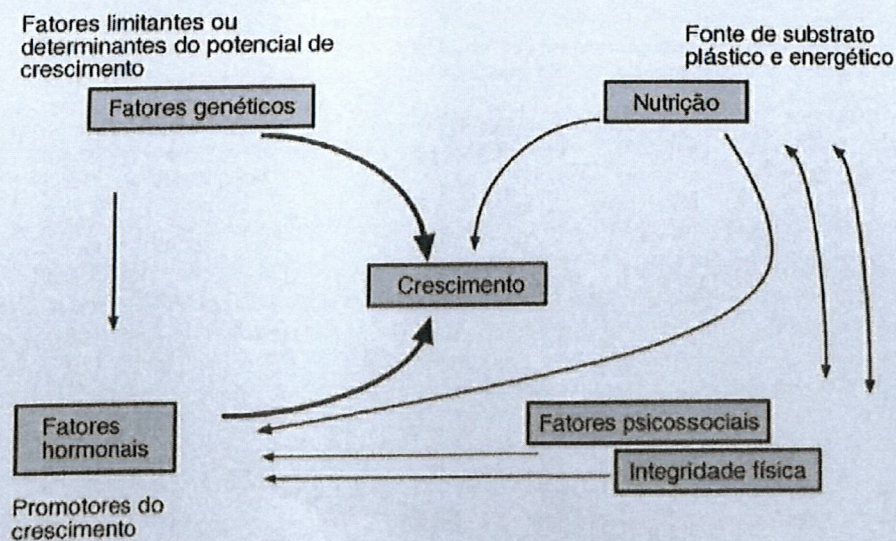


Figura 73.1 • Representação esquemática dos fatores determinantes do crescimento. A espessura das setas indica o grau de contribuição de cada componente neste processo. (Adaptada de Martinelli e Aguiar-Oliveira, 2005.)

tradução do mRNA que codifica o GHR, sugerindo que sejam produzidos fragmentos peptídicos menores, em vez de receptores funcionais. Porém, a expressão de GHR na hipófise é marcante no período fetal, o que sugere um papel ainda desconhecido deste hormônio no desenvolvimento desta glândula.

Nos estágios mais tardios da gestação, os níveis de GH do feto diminuem, o que parece se dever ao efeito de retroalimentação negativa exercida pelo IGF-I, que, conforme veremos adiante, é de origem parácrina, graças ao estímulo de sua síntese por outros hormônios que não o GH. Conclui-se, portanto, que o crescimento intrauterino independe de GH fetal. Para mais esclarecimentos da relação entre GH e IGF-I, consulte o Capítulo 66, *Glândula Hipófise*.

Prolactina (Prl)

A detecção de receptores de Prl na maioria dos tecidos fetais, já no início da gravidez, sugere a sua participação no crescimento fetal (ver adiante o item hPL); no entanto, a secreção de Prl pelo feto é significativa apenas no último terço da gravidez. O fato de o desenvolvimento e o ganho de massa do tecido adiposo ocorrerem em paralelo à expressão de receptores de Prl nesse tecido levanta a possibilidade de que a Prl exerça papel importante nesses processos (Figura 73.2).

Hormônios placentários | Somatotrofina coriônica/lactogênio placentário

Durante a gravidez a placenta elabora vários hormônios; alguns atuam no organismo materno e promovem ações fisiológicas de fundamental importância para o crescimento e desenvolvimento do feto, enquanto outros atuam mais especificamente sobre o feto,

promovendo o seu crescimento. Assim, temos a somatotrofina coriônica (hGH-V) e o lactogênio placentário (hPL) que apresentam parte da sequência de aminoácidos comum, o que lhes confere algumas ações fisiológicas semelhantes. Esses hormônios são provenientes de um gene ancestral comum, mas são codificados por genes distintos (ver boxe adiante). Dessa maneira, distúrbios na secreção destes hormônios durante a gravidez podem provocar repercussões adversas no crescimento fetal e na função metabólica do período pós-natal.

Somatotrofina coriônica (hGH-V)

A placenta produz uma gama de hormônios, dentre os quais uma variante do GH, o hGH-V, que é o principal hormônio somatotrófico da mãe, já que na gravidez a secreção hipofisária de GH encontra-se suprimida. O hGH-V apresenta semelhança estrutural com o GH e a Prl e atua no organismo materno promovendo aumento da síntese e secreção de IGF-I e modulando o metabolismo intermediário, uma vez que promove ativação da gliconeogênese e da lipólise, do que resulta um aumento da oferta de glicose, ácidos graxos e, também, de aminoácidos para o feto. O hGH-V não é liberado na circulação fetal e, portanto, não atua no feto, embora este dependa dos substratos energéticos liberados pela ação desse hormônio no organismo da mãe. A reduzida importância do hGH-V para o crescimento fetal é sustentada pelo fato de que a deleção do gene que codifica este hormônio não altera o crescimento fetal, já que nessa condição o recém-nascido apresenta peso e altura normais.

Lactogênio placentário (hPL)

O hPL pertence à família dos genes que codificam o GH e a Prl; no entanto, ao contrário do GH e da Prl, parece ter participação importante no crescimento fetal. Ele é secretado para a circulação materna e fetal, por meio da qual tem acesso aos tecidos, nos quais atua interagindo com receptores de Prl, e possivelmente com receptores específicos, promovendo efeitos tanto na mãe quanto no feto. Há evidências de que, no feto, o hPL seja importante para a síntese de IGF-I, cuja relevância para o crescimento foi demonstrada em experimentos com camundongos que apresentam deleção deste gene (camundongos *knockout* para IGF-I), conforme será explicitado adiante.

Na mãe, o hPL exerce efeitos anti-insulínicos, do que resulta o aumento da concentração de glicose, ácidos graxos livres e aminoácidos circulantes. Dessa maneira, ocorre maior aporte de substratos metabólicos para o feto, os quais são importantes estímulos para o seu crescimento.

No feto, o hPL estimula a síntese de IGF-I e de insulina, e o resultado dessa ação conjunta é a maior captação de aminoácidos e o estímulo da síntese proteica, o que é observado em células musculares e fibroblastos fetais. Nestes, a síntese de DNA também é incrementada graças aos efeitos mitogênicos do IGF-I. Ainda, o hPL é importante para a produção de hormônios adrenocorticais e de surfactante pulmonar (ver Figura 73.2). Adicionalmente, o hPL estimula a proliferação das células beta pancreáticas e estudos *in vitro* mostram que ele também inibe a apoptose em ilhotas pancreáticas humanas, o que indica o seu envolvimento na regulação da atividade das células beta pancreáticas. O atraso na ossificação da calvária em camundongos com deficiência de receptores de Prl indica que o hPL também participa da condrogênese fetal.

Acredita-se que o GHRH produzido pela placenta atue paracrinamente, controlando a secreção do hPL, uma vez que sua concentração plasmática se correlaciona positivamente com a concentração plasmática de hPL, no último trimestre da gravidez.

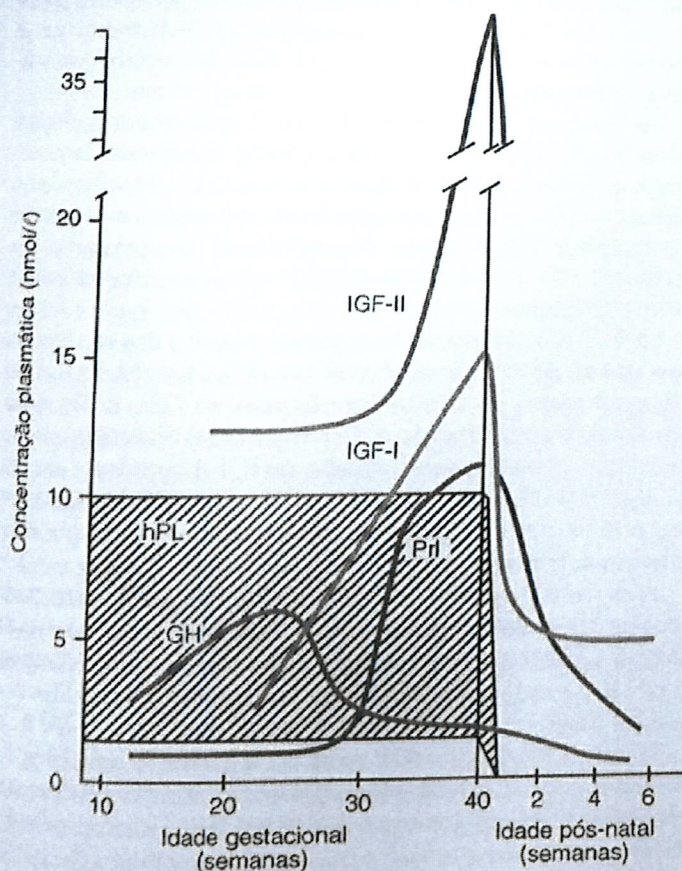


Figura 73.2 • Variações da concentração plasmática de IGF-II, IGF-I, lactogênio placentário (hPL), hormônio do crescimento (GH) e prolactina (Prl) no feto, durante a gestação e no período neonatal. As variações das concentrações fetais plasmáticas do hPL estão apresentadas na área hachurada. (Adaptada de Fisher, 2003.)

Os genes que codificam o hPL pertencem à família dos genes do GH e da Prl. Os que codificam o hPL e o hGH estão presentes no cromossomo 17, em um *cluster* de 55 kb que apresenta cinco genes, cada um composto de 5 éxons e 4 íntrons. Esse *cluster* de genes consiste em dois genes do GH e três de hPL na seguinte ordem: hGH-N, hPL1, hPL4, hGH-V e hPL3. Dos três genes hPL, apenas o hPL3 e hPL4 são transcricionalmente ativos na placenta. A diferença dos peptídeos codificados pelos genes hPL3 e hPL4 é de um único aminoácido presente no peptídeo sinal. O hGH-N é expresso na hipófise anterior, enquanto o hGH-V e os três hPL são expressos na placenta pelos sinciciotrofoblastos. Dois transcritos podem ser gerados do gene do hGH-V, os quais originam um polipeptídeo com peso molecular de 22.000 Da e outro que retém o intron 4 e codifica um polipeptídeo de 26.000 Da, que fica ancorado à membrana. As isoformas de hGH-N e V apresentam 22.000 Da de peso molecular e diferem entre si em 13 aminoácidos. O hGH-V apresenta ainda um local de glicosilação. Na 22ª semana de gestação essa é a isoforma mais abundante na circulação materna.

Grelina

A perda funcional do gene que codifica a grelina não afeta o peso ao nascer e nem as fases iniciais do crescimento pós-natal. Contudo, há evidências de que a grelina esteja envolvida com o processo de maturação de vias metabólicas relacionadas com o controle da homeostase energética.

O pâncreas é a principal fonte de grelina no período perinatal. Nesse órgão também se detecta a presença de seus receptores em células β pancreáticas, bem como na ilhota em geral, o que sugere que a grelina tenha alguma participação no desenvolvimento e na função da ilhota.

Insulina

A insulina passou a ser considerada um hormônio importante para o crescimento fetal, a partir da observação de que fetos de mães diabéticas são macrossômicos. Assim, a elevada glicemia da mãe diabética aumenta o aporte de glicose para o feto, que, em resposta, eleva a sua secreção de insulina. A hiperinsulinemia resultante leva ao aumento da captação de aminoácidos e da síntese proteica pelos tecidos fetais, tanto por interação direta da insulina com seus receptores, quanto por interação dela com os receptores de IGF-I, bem como por meio da estimulação da síntese de IGF-I, o que reforça os efeitos anabólicos sobre o metabolismo proteico e sobre o crescimento fetal.

Nessa fase de hiperinsulinemia, que ocorre nos dois primeiros trimestres de gestação, a sensibilidade à insulina encontra-se inalterada ou aumentada na mãe, sendo o resultado disso o aumento da lipogênese e da deposição de gordura. Nesta fase, os estrógenos parecem ter participação importante, pois aumentam a expressão do receptor de insulina (IR) em adipócitos, o que possivelmente aumenta a sensibilidade à insulina nesse tecido durante essa fase. Segue-se uma progressiva resistência insulínica, que leva, no último trimestre da gestação, ao aumento da lipólise, gliconeogênese hepática e cetogênese.

O crescimento excessivo do feto está associado a aumento da incidência de complicações perinatais e desenvolvimento de obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares na idade adulta. Estudos recentes, desenvolvidos em ratas grávidas com sobrepeso por ingestão de dieta rica em gordura, demonstraram que nessa condição dietética ocorre aumento da atividade da mTORC1 (*mTOR complex 1*) e diminuição da fosforilação do fator de iniciação da tradução, o eIF2 α , alterações que elevam a síntese proteica, contribuindo com o excessivo crescimento da placenta e do feto. O contrário ocorre quando há redução da atividade da mTORC1, situação em que ocorre redução do crescimento fetal, o que foi avaliado em humanos.

Insulin-like growth factors (IGF)

Como dito anteriormente, o crescimento fetal é influenciado pelo hPL, que atua na mãe e no feto, e pela insulina fetal. Ambos exercem seus efeitos, pelo menos em parte, por meio do estímulo da síntese e secreção de IGF-I, o que demonstra a importância deste peptídeo para o crescimento somático do feto (ver Figura 73.2).

A expressão do mRNA e da proteína IGF-I e II é detectada em praticamente todos os tecidos fetais, já nas fases iniciais da gestação, sendo o IGF-II a isoforma que predomina. Receptores de IGF encontram-se também largamente distribuídos nos tecidos fetais.

Os IGF pertencem a uma família de peptídeos que dependem, em parte, da ação do GH, mas também de outros hormônios, tais como os citados anteriormente (hPL e insulina). Eles foram, inicialmente, chamados de somatomedinas, pois sua concentração plasmática reflete a secreção de GH, promovem a incorporação de sulfato na cartilagem e estimulam a síntese de DNA e a multiplicação celular, promovendo assim o crescimento. Após o isolamento das somatomedinas, verificou-se que elas apresentam grande homologia estrutural com a proinsulina, razão pela qual hoje são denominadas fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF). De fato, elas têm uma atividade semelhante à insulina em vários tecidos e se ligam a receptores de insulina; do mesmo modo, a insulina também se liga aos receptores de IGF do tipo I, sob determinadas condições (ver adiante).

Há duas isoformas reconhecidas de IGF, IGF-I e IGF-II, que apresentam, respectivamente, 70 e 67 aminoácidos. Existem, contudo, algumas isoformas de IGF-II que são maiores e de significado funcional pouco conhecido; sabe-se que estas são produzidas por tumores mesenquimais e provocam hipoglicemia. De fato, o mRNA que codifica o IGF-II apresenta-se constitutivamente expresso em uma série de tumores mesenquimais e embrionários.

Os genes que codificam o IGF-I e o II apresentam múltiplos locais de iniciação da transcrição, *splicing* alternativo de vários éxons e vários locais de poliadenilação. Essas peculiaridades indicam o alto grau de complexidade existente na regulação da expressão desses genes e possibilitam compreender sua expressão diferencial nos tecidos do embrião, feto, criança e indivíduo adulto.

Os IGF são sintetizados na grande maioria dos tecidos em que atuam, principalmente, por via parácrina. Eles também são produzidos no fígado em resposta ao GH, no período pós-natal, e a maioria do IGF-I hepático é secretada para a circulação. Assim, a maior fração de IGF-I circulante resulta da ação hepática do GH, embora parte do IGF-I plasmático seja proveniente de tecidos em que é produzido e em que atua, sobretudo, paracrinamente.

A expressão do mRNA e da proteína IGF-I e II é detectada em praticamente todos os tecidos fetais já nas fases iniciais da gestação, sendo predominante a isoforma IGF-II. Os receptores de IGF encontram-se também largamente distribuídos nos tecidos fetais.

A importância dos IGF para o crescimento somático foi determinada em experimentos que demonstraram que a mutação inativadora do gene que codifica o IGF-I afeta profundamente o crescimento fetal e pós-natal, enquanto a do IGF-II afeta apenas o crescimento fetal, o que indica que ambos os IGF são essenciais para o crescimento no período intrauterino. O mesmo ocorre por ocasião da mutação do gene que codifica o receptor de IGF-I (cujos ligantes são o IGF-I e II).

Quanto ao IGF-II, sua expressão cai logo após o nascimento, exceto no cérebro, em que a expressão do mRNA do IGF-II permanece elevada até a vida adulta.

Tais mutações não resultam apenas em baixo peso e altura ao nascimento, mas também em hipoplasia de vários órgãos e atraso no desenvolvimento ósseo, com alterações na progressão da mineralização óssea. Ainda, na deficiência de IGF-I ou de seus receptores, alguns camundongos morrem ao nascer, o que reforça o conceito de que o IGF-I exerce um papel crítico no desenvolvimento fetal, e que os animais que sobrevivem apresentam déficit no crescimento pós-natal.

A mutação inativadora do gene que codifica o receptor de IGF-II (IGF-IIR) resulta em elevação do peso ao nascimento, mas também em morte, a qual ocorre no final da gestação ou ao nascimento. Na verdade, há evidências de que o receptor de IGF-II degrada o próprio IGF-II, regulando seus níveis plasmáticos. Sendo assim, na condição de mutação do IGF-IIR, os níveis de IGF-II apresentam-se elevados, o que resulta no aumento do peso ao nascimento, efeito decorrente da interação do IGF-II com o IGF-IR.

Os IGF circulam no plasma associados a proteínas, conhecidas como proteínas ligantes de IGF (*IGF-BP*). Seis isoformas de IGF-BP foram descritas, as quais são numeradas de I a VI. A IGF-BPI é a principal IGF-BP do soro fetal no início da gestação; sua concentração se eleva a um valor máximo no último trimestre da gravidez. Seus níveis circulantes, portanto, determinam a concentração de IGF livre no soro. Assim, elevações transitórias da sua concentração reduzem a disponibilidade de IGF-I livre para os tecidos. A IGF-BPII também é altamente expressa em tecidos fetais, principalmente no SNC, em que o seu papel não é ainda conhecido.

Hormônios tireoidianos (HT)

Os HT são importantes para o crescimento, o desenvolvimento e o metabolismo dos vertebrados. Sua participação no processo de *metamorfose* em anfíbios é fundamental, e essa talvez seja uma das ações mais explícitas deste hormônio sobre o desenvolvimento. A metamorfose ocorre em torno do 14º dia de vida do girino. Ela é retardada quando o girino é exposto a inibidores de síntese de HT (tais como propiltiouracila, metimazol e perclorato; ver Capítulo 68, *Glândula Tireoide*) e antecipada quando ocorre exposição ao T3 ou T4. Nesse estágio do desenvolvimento, o HT atua estimulando a expressão de genes específicos que induzem alterações drásticas, que incluem a reabsorção de órgãos e tecidos larvais, remodelamento dos órgãos larvais para a forma juvenil, e o desenvolvimento de novos órgãos e tecidos. Observa-se degeneração da cauda, em paralelo ao surgimento dos membros, processos que envolvem intensa proteólise e anabolismo proteico, respectivamente.

O SNC participa ativamente desse processo, uma vez que vias neuronais e prolongamentos neuríticos devem ser estabelecidos conjuntamente, para garantir a eficiência do processo.

HT e SNC

A observação de que crianças nascidas hipotireóideas não apresentam déficit de crescimento, mas sim um acentuado grau de retardo mental, demonstra que os HT são fundamentais para o desenvolvimento do SNC.

Os HT são essenciais para que ocorram adequadamente os processos de proliferação neuronal, sinaptogênese, desenvolvimento de dendritos, mielinização, migração celular e diferenciação de oligodendrócitos, dentre outros. Sabe-se que

esses processos dependem de proteínas tais como: o fator de crescimento neuronal (*NGF*), o fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*), e neurotrofina-3 (*NT-3*), cuja expressão é induzida pelos hormônios tireoidianos. Sabe-se também que os HT induzem a expressão de *IGF-I*, mecanismo pelo qual exercem seus efeitos sobre a vascularização do tecido nervoso. É por essa razão que, no hipotireoidismo congênito, o indivíduo apresenta reduzido número de neurônios ao nascimento, associado a uma organização deficitária da árvore neural e da vascularização do SNC, em decorrência do comprometimento de todos esses processos, quadro que caracteriza o *cretinismo*.

A identificação precoce do hipotireoidismo congênito, por meio da detecção de níveis séricos elevados de TSH (um dos hormônios avaliados no teste do pezinho, detalhes no Capítulo 68), e o tratamento imediato do recém-nascido com hormônio tireoidiano levam, praticamente, à reversão do quadro, já que a sinaptogênese, mielinização e vascularização do SNC podem ser induzidas após o nascimento.

Os principais hormônios produzidos pela tireoide são a tiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3). O T4 corresponde a aproximadamente 70% da secreção tireoidiana, e o T3, a cerca de 30% (ver Capítulo 68). A maior parte do T4 é convertida em T3 por ação de desidases e este dado, associado ao fato de que os receptores de HT (*THR*) têm 10 vezes mais afinidade para o T3 do que para o T4, fizeram com que o T4 fosse considerado um pró-hormônio, cujo papel principal seria o de gerar T3, o hormônio biologicamente ativo. Entretanto este conceito deve ser revisto, já que o T4 exerce ações não genômicas muito importantes, inclusive no período fetal, conforme será explicitado adiante.

Com relação ao T3, ainda não está claro se ele é o principal hormônio envolvido no desenvolvimento do SNC no período fetal, uma vez que nesta fase há elevada expressão tecidual da enzima desidase tipo III (D3), que converte os HT considerados de maior atividade biológica em produtos menos ativos (T3 a T2 e T4 a rT3, ver Capítulo 68), bem como de *THR α 2*, isoforma de receptor de HT (*THR*) que não apresenta domínio de ligação ao T3. Contudo, o *THR β* , principal isoforma presente no SNC, já se encontra bastante expresso nesse período

O desenvolvimento do SNC do feto se inicia por ação dos HT de origem materna. Embora o T3 seja considerado o principal HT a exercer um efeito nuclear, sabe-se que a fração de T4 transferida da mãe para o feto é até maior do que a de T3, o que coloca o T4 como o hormônio mais importante para esta ação fisiológica. O processo de desenvolvimento do SNC do feto prossegue à custa da sua própria produção hormonal. Porém, além de T3 e T4, o hormônio T3 reverso (rT3) também se apresenta em elevadas concentrações na circulação fetal, superando as de T3 e T4. Pouca consideração se deu à presença deste hormônio, uma vez que ele, até há pouco tempo, era considerado biologicamente inativo, em função da baixíssima afinidade dos *THR* a ele (ver Capítulo 68). No entanto, evidências atuais apontam que, em ratos, o rT3, assim como o T4, exercem ações não genômicas em células gliais e neurônios cerebrais, que promovem organização de microfilamentos que constituem o citoesqueleto, mecanismo pelo qual interferem com a migração neuronal e direcionamento de neuritos a diferentes locais (plasticidade neuronal), exercendo, dessa maneira, profundos efeitos no cérebro em desenvolvimento. Este dado é duplamente relevante, uma vez que revela uma ação importantíssima de um hormônio considerado inativo. o rT3, no desenvolvimento do SNC de ratos, e ainda, por um mecanismo não genômico, ou seja, independe da expressão de genes específicos. Reforça esse dado a observação de que camundongos *knockout* para os *THR* apresentam poucas anormalidades no desenvolvimento do SNC.

do desenvolvimento. Ainda, vale comentar que animais *knockout* para $THR\beta$, bem como para $THR\alpha$, não apresentam anormalidades morfológicas e funcionais significativas no desenvolvimento do cérebro nem alterações comportamentais ou na mielinização das fibras nervosas. Acrescenta-se a esses dados o fato de que é crescente na literatura o número de trabalhos que demonstram que os HT, principalmente T4 e rT3, exercem ações não genômicas, sendo uma delas a organização do citoesqueleto de actina, o que é fundamental para a formação de neuritos e, portanto, para a plasticidade neuronal.

HT e tecido muscular

O tecido muscular esquelético é um importante alvo do HT. O T3 age reprimindo ou induzindo a expressão de genes que codificam as diferentes isoformas da cadeia pesada de miosina (MHC), dentre outros, por meio da sua interação com THR específicos que são diferencialmente expressos nos tecidos (detalhes no Capítulo 68). Assim, o músculo extensor digital longo (EDL) apresenta fibras com elevada expressão da MHC-II (fibras rápidas) e poucas fibras que expressam MHC-I (fibras lentas), o que o caracteriza como um músculo de contração rápida. Demonstrou-se que camundongos que não expressam as isoformas $THR\alpha1$ e $THR\beta$, ou $THR\alpha1/\beta$ -, apresentam diminuição da expressão da MHC-IIB e aumento da MHC-I no EDL, o que altera o seu fenótipo, uma vez que ele se torna lento. O músculo sóleo, que expressa mais fibras lentas (MHC-I) e poucas rápidas (MHC-II), quando estudado nesses camundongos, apresenta hiperexpressão da MHC-I e redução da expressão da MHC-II, o que o torna ainda mais lento.

Essas alterações são semelhantes às que ocorrem na transição das isoformas de miosina de camundongos hipotireóides, que apresentam mutação autossômica recessiva com déficit de secreção de TSH, GH e Prl (anões). Nestes, o aparecimento das isoformas adultas de MHC no músculo esquelético é bastante retardado e as isoformas fetais de MHC não são totalmente eliminadas, e ocorre um aumento no número de fibras que expressam a MHC-I (lenta). No músculo cardíaco, onde as isoformas de MHC- α e β correspondem, respectivamente, às de MHC-II e I do músculo esquelético, o fenótipo adulto de expressão de MHC nunca é adquirido, de modo que a MHC- β permanece como a isoforma dominante. Contudo, a administração de uma única dose de T4 é capaz de provocar o aparecimento das isoformas adultas de MHC tanto no músculo esquelético (MHC-II), quanto no cardíaco (MHC- α), embora em tempos diferentes (no músculo esquelético o efeito do T4 aparece mais tardiamente), sugerindo que o mecanismo de ação do T4 é diferente nesses dois tecidos.

Outras ações

No período fetal, o HT, junto com a insulina e o cortisol, contribui para a síntese da substância surfactante, a qual desempenha importante papel no processo de expansão pulmonar, por ocasião do nascimento, por reduzir a tensão superficial da água nos alvéolos (ver Capítulo 42, *Mecânica Respiratória*).

Paratormônio (PTH) e calcitonina (CT)

A concentração de cálcio na circulação fetal é bastante elevada, graças ao seu transporte ativo através da placenta, por meio de uma Ca^{2+} -ATPase cuja atividade é estimulada por um peptídeo relacionado com o PTH (*PTHrP*), secretado pela paratireoide fetal e pela placenta. Acredita-se que esse peptídeo interaja com receptores de PTH do feto, e também module

o fluxo de cálcio do esqueleto, a excreção renal de cálcio, a produção renal de $1,25(OH)_2$ Vit D e, provavelmente, a reabsorção de cálcio do líquido amniótico.

A elevada calcemia do feto parece ser o fator desencadeador da secreção de CT, hormônio produzido pelas células C da tireoide (detalhes no Capítulo 76, *Fisiologia do Metabolismo Osteomíneral*) e também pela placenta e que apresenta importante papel no crescimento do esqueleto nesta fase do desenvolvimento, pois além de contribuir com a deposição de cálcio e fósforo no osso (mineralização), inibe o processo de reabsorção óssea. O papel importante desse hormônio no período embrionário contrasta com o papel limitado que apresenta no período pós-natal.

A ausência materna de CT ou do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*CGRP* α), em camundongo *knockout* para CT/*CGRP* α , leva à redução do número de fetos viáveis. A ausência fetal de CT e *CGRP* α reduz o conteúdo de magnésio no soro e no esqueleto, fatos que sugerem que esses peptídeos participem da regulação do metabolismo de magnésio no feto.

Na atualidade, o crescente número de casos de deficiência de vitamina D na gestante tem se constituído em um problema significativo. Estima-se que entre 18 e 84% das gestantes no mundo apresentem deficiência de vitamina D. Esse hormônio, que está envolvido com a manutenção da massa óssea e o controle da calcemia (ver Capítulo 76), participa de processos importantíssimos como: proliferação e diferenciação celulares, função vascular e regulação do sistema imunológico, sendo elemento-chave para a decidualização, modulação da função imunológica materna e formação óssea do feto. Nesse sentido, a deficiência de vitamina D nesse período pode levar a complicações na gestação, como pré-eclâmpsia, prematuridade e diabetes melito gestacional. Essa deficiência também está associada a restrição do crescimento intrauterino e complicações para a saúde do recém-nascido, como asma, hipertensão e atraso no desenvolvimento do SNC. A deficiência de vitamina D na gestante também altera parâmetros relacionados com os glicocorticóides, aumentando a exposição placentária e fetal a eles, o que pode promover disfunção placentária e restrição do crescimento fetal. Assim, precaução deve ser tomada com os filtros solares UV, que vêm sendo cada vez mais usados pelas gestantes, em função do possível impacto dos mesmos sobre o desenvolvimento fetal e a saúde das crianças.

Outros fatores

Angiotensina II (ANG II)

Duas evidências sugerem a participação da ANG II no crescimento fetal: (1) detecção de receptores de ANG II do tipo AT_2 no músculo esquelético e no tecido conectivo de embriões de ratos, no final da gestação, e (2) a administração de ANG II em fetos de ratos promove incorporação de aminoácidos em proteínas na pele. Acredita-se que a ANG II seja produzida a partir da renina placentária.

Glicocorticóides

As suprarrenais do feto secretam cortisol, que é convertido em cortisona pela 11β -hidroxiesteroide desidrogenase 11β -HSD, a qual é bastante expressa nos tecidos fetais. Essa conversão é fundamental neste período da vida, no qual o anabolismo deve predominar, considerando-se que a cortisona é um glicocorticoide relativamente inativo. Próximo ao nascimento, alguns tecidos fetais passam a expressar atividade 11 -cetoesteroide redutase, que promove conversão local da cortisona em cortisol. A importância dos glicocorticóides no período embrionário pode ser depreendida pelo fato de que camundongos que não expressam receptores de glicocorticóides

apresentam aumento do tamanho e desorganização do córtex das suprarrenais, atrofia da medula suprarrenal, hipoplasia do pulmão e gliconeogênese alterada; esses animais não sobrevivem sem tratamento adequado.

Mais recentemente, tem aumentado o número de estudos que tentam explorar se as questões de identidade ou orientação sexual estão relacionadas com fatores pre-natais que poderiam moldar o desenvolvimento do sistema nervoso central e a expressão de comportamentos sexuais em animais e humanos. Estudos buscando avaliar se a exposição hormonal nesse período influenciaria a identidade de gênero e orientação sexual têm aumentado consideravelmente. De fato, há evidências de que a identidade de gênero e orientação sexual podem ser alteradas (masculinizadas) pela exposição pré-natal à testosterona ou feminizadas na ausência desse hormônio. Contudo, há exceções, e muitas questões ainda estão a ser resolvidas.

PERÍODO PÓS-NATAL

Do nascimento até os 2 anos de vida, o crescimento ocorre em uma velocidade em torno de 15 cm/ano, reduzindo-se a cerca de 6 cm/ano até a metade da infância. Por ocasião da puberdade, há aumento da velocidade de crescimento, que ocorre mais precocemente (2 a 3 anos) no sexo feminino, embora apresente magnitude maior no sexo masculino. O crescimento linear cessa após a fusão das epífises com as diáfises, ou seja, quando ocorre ossificação do disco epifisário.

No entanto, logo após o nascimento (*período neonatal*), nem todos os tecidos apresentam o grau de maturação que terão na vida adulta. Neste período, o padrão de expressão de vários genes ainda está sendo estabelecido, de modo que qualquer interferência, seja hormonal, ambiental ou nutricional, é capaz de alterar esse padrão de expressão gênica, o qual persistirá na vida adulta, levando a repercussões fisiológicas permanentes, a que denominamos *reprogramação gênica*.

No período neonatal ocorre a transição de várias isoformas de proteínas para as isoformas que predominarão na vida adulta. Assim, dentre outras alterações, o trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, principal mantenedor da concentração intracelular de cálcio no período fetal, sofre redução da sua expressão, enquanto aumenta a expressão da SERCA; as miosinas fetais são substituídas pelas isoformas adultas; as desidases do tipo III (D3) apresentam redução da sua expressão, enquanto aumenta a expressão da D1 e D2, e os receptores de GH passam a ser funcionais.

Em ratos, a indução de hipertireoidismo transitório neste período leva a menor expressão gênica do GH, bem como à redução da massa magra e da densidade mineral óssea no animal adulto. Portanto, este período do desenvolvimento deve ser especialmente considerado, uma vez que representa uma janela passível de ser manipulada, com repercussões funcionais importantes na vida adulta. Assim, distúrbios nutricionais perinatais não apenas promovem consequências a curto prazo na velocidade de crescimento do feto, como também predis põem para o desenvolvimento de doenças metabólicas no adulto (detalhes no Capítulo 78, *Desreguladores Endócrinos*). Essas

alterações podem ser transmitidas por várias gerações, sugerindo que essas consequências a longo prazo podem ser herdadas por mecanismos epigenéticos.

Diversos hormônios participam, em graus variáveis, do processo de crescimento e desenvolvimento pós-natal, como descrito a seguir.

▶ Hormônio do crescimento (GH)

Conforme discutido no Capítulo 66, grande parte dos efeitos do GH sobre o crescimento ocorre por intermédio de sua ação estimulante da síntese e secreção hepática do fator de crescimento semelhante à insulina, o IGF-I, o qual atua na placa epifisária, promovendo multiplicação dos condrócitos. O GH também estimula a síntese de IGF-I na própria placa epifisária, na qual este também atua autocrinamente, reforçando os efeitos endócrinos do IGF-I circulante. Na infância, a deficiência de GH provoca o nanismo e a sua hipersecreção causa o gigantismo. Após a puberdade, a hipersecreção de GH determina o quadro de acromegalia (mais detalhes no Capítulo 66).

O GH exerce efeitos diretos nos tecidos (tais como gliconeogênese, lipólise e estímulo da síntese proteica) e indiretos, via IGF-I. Como os receptores de IGF-I apresentam-se expressos em praticamente todos os tecidos, os efeitos do GH/IGF-I são amplos e redundam em estímulo da síntese proteica, o que é benéfico para a manutenção da massa muscular esquelética e cardíaca. Por outro lado, a hipersecreção de GH leva à hipertrofia muscular esquelética e cardíaca, além de efeitos que estão apresentados em mais detalhes no Capítulo 66.

Ao contrário da insulina, os IGF circulam associados a proteínas transportadoras de IGF (*IGFBP*), as quais conferem maior meia-vida ($t_{1/2}$) aos IGF, possibilitam que os IGF atinjam todas as suas células-alvo e modulem a interação dos IGF com os seus receptores, regulando, portanto, a sua atividade biológica.

Em geral, as IGFBP inibem a ação dos IGF por competir com o seu receptor por esses fatores de crescimento. No entanto, há evidências de que as IGFBP também exercem ações próprias, independentes de sua interação com os IGF. Sabe-se, por exemplo, que a IGFBP3, principal ligante de IGF-I, e que depende de GH, interage com receptores presentes em vários tipos celulares, como células de câncer de mama e condrócitos, inibindo o crescimento delas (Figura 73.3); portanto,

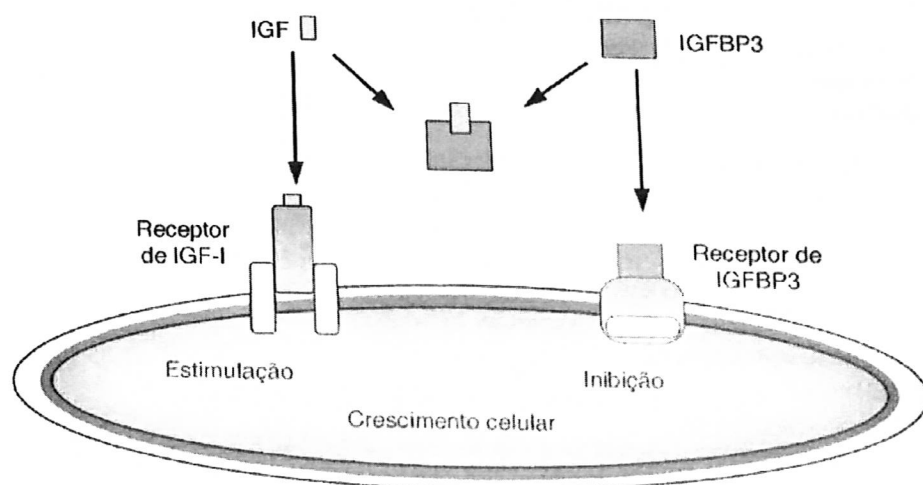


Figura 73.3 - Esquema da participação do IGF e da IGFBP3 no crescimento celular. Observe que a IGFBP3 participa duplamente desse processo, já que, além de controlar a disponibilidade de IGF para as células, é capaz de interagir com locais específicos (prováveis receptores) na membrana plasmática, por meio do que parece se contrapor às ações de estímulo do crescimento celular promovido pelo IGF. (Adaptada de Reiter e Rosenfeld, 2003.)

o estudo da regulação transcricional da IGFBP3 poderá trazer importante contribuição para os estudos de câncer. Sendo assim, é possível que os efeitos antiproliferativos do *transforming growth factor beta 2* (TGF β -2) e ácido retinoico sobre as células de câncer de mama sejam via ativação da transcrição do gene que codifica a IGFBP3.

A IGFBP1 tem sua expressão aumentada em estados catabólicos. Assim, o cortisol aumenta a sua expressão e a insulina a inibe, de modo que a elevação do cortisol reduz a disponibilidade de IGF-I para os tecidos, ocorrendo o contrário com a elevação da insulinemia.

► Tri-iodotironina (T3)

O T3 é um dos principais hormônios reguladores da expressão do gene do GH. Na infância, o hipotireoidismo leva a um déficit de crescimento, não só pela ausência das importantes ações do T3 sobre o anabolismo proteico, mas também pela reduzida expressão gênica do GH. O T3 também aumenta a expressão gênica de IGF-I em alguns tecidos, nos quais este fator de crescimento atua parácrina e autocrinamente.

T3 e desenvolvimento do sistema muscular esquelético

A aquisição de características específicas do tecido muscular, tais como velocidade de contração e tempo de relaxamento, também depende da ação dos HT. No tecido muscular esquelético, o T3 induz a expressão dos genes que codificam: (1) a isoforma II da cadeia pesada da miosina (MHC-II), a qual confere maior velocidade de contração a esse tecido, e (2) a isoforma I da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA I), a qual apresenta elevada atividade ATPásica e cujo papel é remover o cálcio do citosol, direcionando-o ao retículo sarcoplasmático e desencadeando, assim, o processo de relaxamento muscular. Ao mesmo tempo, o T3 inibe a expressão dos genes que codificam a MHC-I e a SERCA II, expressas predominantemente nos músculos de contração lenta, e a de fosfolambam (proteína que inibe a atividade da SERCA). Ainda, o T3 induz a expressão das enzimas oxidativas succinato desidrogenase (SDH) e citrato sintase (CS) e de mioglobina no músculo esquelético.

Assim, a presença de concentrações fisiológicas de T3 determina a composição de proteínas que conferirão as características funcionais deste tecido. Quando o T3 é encontrado em excesso, todavia, predomina seu efeito catabólico proteico, com perda de massa magra, o que se traduz em fraqueza muscular. É interessante que, no hipotireoidismo, a redução da síntese proteica também determina fraqueza muscular.

T3 e desenvolvimento do sistema muscular cardíaco

Da mesma maneira que no músculo esquelético, no músculo cardíaco o T3 induz a expressão da isoforma MHC- α e reprime a da MHC- β , que correspondem, funcionalmente, a MHC-II e MHC-I do músculo esquelético, respectivamente. O T3 também determina a expressão: (1) de canais de sódio de vazamento no nodo sinusal, conhecidos por causarem correntes denominadas *funny*, bem como (2) dos HCN-2 e 4 (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels*), proteínas que são essenciais para, respectivamente, conferir e controlar a atividade marca-passo do nodo sinusal do coração. Portanto, a elevação da expressão dos mesmos no hipertireoidismo é fator determinante do aumento da frequência cardíaca observada nesses estados. A SERCA II (única isoforma presente no músculo cardíaco) também tem sua expressão aumentada pelo T3. Assim, o T3 é um dos mais importantes

determinantes do débito cardíaco. Ele ainda induz a expressão de receptores β -adrenérgicos no coração, determinando, portanto, a responsividade deste órgão às catecolaminas.

► Hormônios sexuais

O estirão de crescimento que ocorre na puberdade revela a importância dos esteroides gonadais no crescimento puberal. Parte de sua ação ocorre por estímulo da secreção de GH e parte por propiciar aumento da síntese de IGF-I, por ação direta. No entanto, eles aceleram a maturação do esqueleto, de modo que a hipersecreção destes hormônios faz com que a fusão das epífises com as diáfises ocorra mais precocemente, fazendo com que a altura prevista pelo programa genético não seja alcançada (Figura 73.4). Essa ação depende dos estrógenos, os quais, no sexo masculino, são produzidos a partir da ação de aromatasas sobre os andrôgenos. A importância dessa ação pode ser evidenciada em indivíduos do sexo masculino portadores de mutação dos receptores de estrógenos, ou de aromatasas, os quais apresentam elevada estatura e deficiência da soldadura das epífises. Os estrógenos também são responsáveis pela deposição de cálcio no osso, o que propicia o aumento da massa óssea que ocorre por ocasião da puberdade. Assim, esses indivíduos apresentam reduzida massa óssea, alto *turnover* ósseo e epífises não soldadas. O atraso da menarca e da puberdade é considerado fator de risco para o desenvolvimento de osteopenia, na vida adulta. Todavia, a obtenção do pico de massa óssea depende não só dos esteroides gonadais, mas também do GH e do IGF-I.

► Cortisol

O cortisol reduz a taxa de crescimento, por sua potente ação indutora de catabolismo proteico, bem como por aumentar a expressão de IGFBP1, mecanismo pelo qual, conforme comentado, reduz a disponibilidade de IGF-I para os tecidos. Os glicocorticoides também estimulam a síntese de

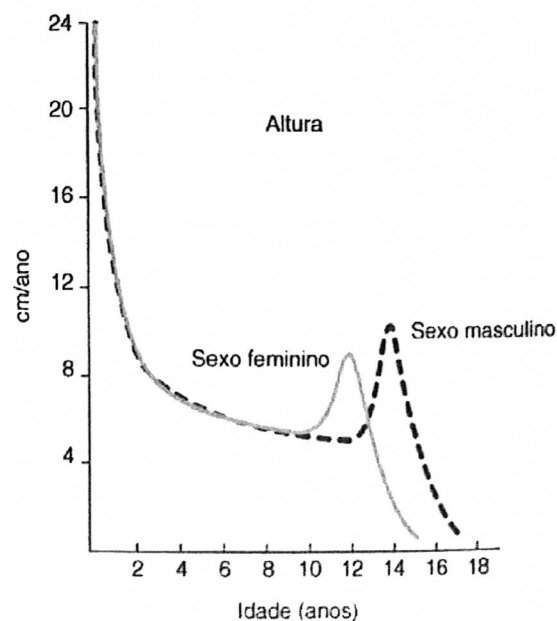


Figura 73.4 - Taxa de crescimento (altura em cm/ano) em função da idade (em anos) e do sexo. Observa-se que a taxa de crescimento decai ao longo do tempo de modo semelhante em ambos os sexos e que se eleva no sexo feminino ao redor dos 12 anos de idade, precedendo o ganho de altura do sexo masculino, que é um pouco maior e ocorre ao redor dos 15 anos de idade.

serotonostatina, e assim interferem negativamente no crescimento (mais detalhes no Capítulo 65, *Hipotálamo Endócrino*). Ainda, há evidências de que, *in vitro*, os glicocorticoides reduzem a secreção de IGF-1.

BIBLIOGRAFIA

- ANTHONY RV, PRATT SL, LIANG R *et al*. Placental-fetal hormonal interactions: impact on fetal growth. *J Anim Sci*, 73:1861-71, 1995.
- BARRELL AL, ALLEN DB. Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine*, 12:163-72, 2000.
- DEJAMMONS DR. Insulin-like growth factor-I and its binding proteins. In: DeGROOT LJ, JAMESON JL (Eds.). *Endocrinology*. 4. ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001.
- DUNWELL AP, DUBORD-TOMASETTI SA, PIETRZYKOWSKI AZ *et al*. Dynamic nongenomic actions of thyroid hormone in the developing rat brain. *Endocrinology*, 147(5):2567-74, 2006.
- FISHER DA. Endocrinology of fetal development. In: LARSEN PR, KRONENBERG HM, MELMED S *et al*. (Eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*. 10. ed. Saunders Company, Philadelphia, 2003.
- FISHER DA. Fetal and neonatal endocrinology. In: DeGROOT LJ, JAMESON JL (Eds.). *Endocrinology*. 4. ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001.
- GACCIOLE F, WHITE V, CAPOBIANCO E *et al*. Maternal overweight induced by a diet with high content of saturated fat activates placental mTOR and eIF2alpha signaling and increases fetal growth in rats. *Biol Reprod*, 89(4):96, 2013.
- GOTHE S, WANG Z, NG L *et al*. Mice devoid of all known thyroid hormones receptors are viable but exhibit disorders of pituitary-thyroid axis, growth and bone maturation. *Genes Devel*, 13:1329-41, 1999.
- HANDWERGER S, FREEMARK M. The role of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13(4):343-56, 2000.
- HILL DI, MILNER RDG. Insulin as a growth factor. *Pediatr Res*, 19:879-86, 1985.
- LUU A, DALGAARD P, BLUM WF *et al*. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: The relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:2534-42, 1995.
- KRAUSE M, FREDRIKSEN H, SUNDBERG K *et al*. Maternal exposure to UV filters and associations to maternal thyroid hormones and IGF-1/IGFBP3 and birth outcomes. *Endocr Connect*, 7(2):334-46, 2018.
- MARTINELLI Jr. AGUIAR OLIVEIRA MH. Crescimento normal: avaliação e regulação endócrina. In: ANTUNES RODRIGUES J, MOREIRA AC, ELIAS LK *et al* (Eds.). *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2005.
- MÉHIS O, TONSHOFF B, KOVÁCS G *et al*. Interaction between glucocorticoids and growth hormone. *Acta Paediatr Scand*, 388:77-82, 1993.
- MIAO D, HE B, KARAPIS AC *et al*. Parathyroid hormone is essential for normal fetal bone formation. *J Clin Invest*, 109(9):1173-82, 2002.
- MORISHIMA A, GRUMBACH MM, SIMPSON ER *et al*. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:3689-98, 1995.
- PETRAGLIA E, SANTUZ M, FLORIO P *et al*. Paracrine regulation of human placenta: control of hormonogenesis. *J Reprod Immunol*, 39:221-33, 1998.
- PIERSON M, DESCHAMPS JP. In: JOB JC, PIERSON M (Eds.). *Pediatric Endocrinology*. Wiley, New York, 1981.
- REITER EO, ROSENFELD RG. Normal and aberrant growth. In: LARSEN PR, KRONENBERG HM, MELMED S *et al*. (Eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*. 10. ed. Saunders Company, Philadelphia, 2003.
- ROSELI CE. Neurobiology of gender identity and sexual orientation. *J Neuroendocrinol*. 2017. doi: 10.1111/jne.12562. [Epub ahead of print]
- SMITH EP, BOYD J, FRANK GR *et al*. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Eng J Med*, 331:1056-61, 1994.
- SPAVENTI R, ANTICA M, PAVELIC K. Insulin and insulin-like growth factor I (IGF) in early mouse embryogenesis. *Development*, 108:491-5, 1990.
- STYNE D. Growth. In: GREENSPAN FS, STREWLER GJ (Eds.). *Basic & Clinical Endocrinology*. 5. ed. Appleton and Lange, Stamford, 1997.
- SUN LY, D'ERCOLE J. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) stimulates histone H3 and H4 acetylation in the brain *in vivo*. *Endocrinology*, 147(11):5480-90, 2006.
- THISSEN JB, PUCIŁOWSKA JB, UNDERWOOD LE. Differential regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 messenger ribonucleic acid by amino acid availability and growth hormone in rat hepatocytes primary culture. *Endocrinology*, 134:1570-6, 1994.
- WHITE P, BURTON KA, FOWDEN AL *et al*. Developmental expression analysis of thyroid hormone receptor isoforms reveals new insights into their essential functions in cardiac and skeletal muscles. *FASEB J*, 15(8):1367-76, 2001.
- YATES N, CREW RC, WYRWOLL CS. Vitamin D deficiency and impaired placental function: potential regulation by glucocorticoids? *Reproduction*, 153:R163-71, 2017.