

A homeostase do cálcio extracelular



regulação pela
calcitonina, paratormônio
e outros mensageiros



INTRODUÇÃO

Funções do cálcio ionizado em animais

1. Obtido através da alimentação.
2. Participação na função fisiológica-homeostática
 - Gastroenterica
 - Neuromuscular
 - cardiovascular
3. Permeabilidade da membrana celular: modulação de canais
4. Atua como mensageiro intracelular (segundos mensageiros)
5. Regulatório em sistemas de arthropoda e tetrapoda

DEFINIÇÕES



1. PTH
2. Calcitonina
3. Vitamina D



PTH

Atua sobre tecidos que são fortemente relacionados à necessidade da manutenção da $[Ca^{2+}]$, especialmente ossos, rins e intestino.

Ossos: Aumenta a atividade de osteoclastos, culminando na liberação de Ca^{2+} e fosfatos para a corrente sanguínea.

Rins: Aumenta a excreção de fosfatos no túbulo proximal (fosfatúria); aumenta a recaptação de íons Ca^{2+} nos túbulo distais; promove a produção da forma bioativa da vitamina D^3 (a.k.a $1,25(OH)^2D^3$).

Intestino: Aumenta a absorção de íons Ca^{2+} , provenientes da alimentação.

Ossos: Inibe a recaptação óssea dos osteoclastos; Em presença crônica, ou "de tratamento", efetivamente reduz o número de osteoclastos.

Rins: Promove a excreção de íons Ca^{2+} , Fósforo e Na^{+} .

A calcitonina pode ser entendida como uma molécula de atividade antagônica ao PTH. Basicamente, promove a "conservação" de íons Ca^{2+} pelos tecidos ósseos. Também de maneira oposta ao PTH, concentrações maiores de Ca^{2+} promovem concentrações maiores de calcitonina.

Calcitonina

Primeiramente, encontra-se presente em todos os vertebrados. É um polipeptídeo de 32 aminoácidos e possui atividade especialmente nos ossos e rins.

Vitamina D

1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)²D³)

Sua produção é estimulada pelo PTH e por maiores concentrações de cAMP - este, por sua vez, é inibido pela presença de ions fosfatos.

A calcitonina pode promover a produção de vitamina D³!!

Isso se daria de forma relativamente indireta, pois ao inibir a liberação de ions fosfato pelo tecido osseo, a calcitonina vem a promover a produção de vitamina D³ (em suma,

hiperfosfatemia inibe produção de D³; a calcitonina inibe a hiperfosfatemia).

MECANISMOS DE OSMORREGULAÇÃO

A elucidação de um dos principais componentes deste mecanismo veio em 1993

Descoberta do gene do receptor sensível ao cálcio extracelular (CaR)

mecanismo molecular pelo qual as células paratiroideanas e outras células reconhecem e respondem a pequenas, mas fisiologicamente, relevantes mudanças de Ca^{2+}

MECANISMOS DE OSMORREGULAÇÃO

A homeostase do Ca^{2+} em mamíferos é mantida por um complexo processo envolvendo:

Hormônios

1. PTH
2. Vitamina D
3. Calcitonina

Sistemas Orgânicos

1. Glândulas paratiróides
2. células-C tiroideanas
3. Rins, ossos e intestino

Alterações na concentração de Ca^{2+} são reconhecidas pelas células sensíveis a essas mudanças por intermédio do CaR

1993 → Brown et al.

**Ativação de
Curto prazo**

Minutos/Horas

**Ativação de
Longo prazo**

Dias/Semanas

MECANISMOS DE OSMORREGULAÇÃO

Os hormônios calciotrópicos agem em seus órgãos efetores, principalmente osso, intestino e rins, alterando o transporte dos íons cálcio para o interior ou para o exterior do fluido extracelular, modulando desta forma a manutenção da homeostase desse íon.

**Ciclo da
Hipocalcemia**

**Ciclo da
Hipercalcemia**

HIPOCALCEMIA

Diminuição do nível de cálcio no fluido extracelular.

Principal causa: hipoparatiroidismo → produção insuficiente de PTH pelas glândulas paratireóides.

Outras causas: pseudo-hipoparatiroidismo, deficiência e dependência de vitamina D, nefrites, entre outras.

Frequentemente assintomática.

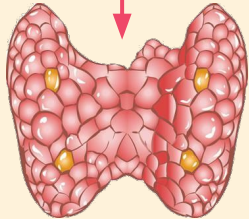
Principais manifestações clínicas: decorrentes de distúrbios de potencial de membrana celular, resultantes de irritação neuromuscular.

→ hiperreflexia, tetania, laringoespasma e convulsões generalizadas (quadro grave).

→ pele seca e descamativa, unhas quebradiças, cabelos ásperos, câibras, papiledema.

BAIXA
concentração de
 Ca^{2+} no sangue

Aumento da
secreção de
PTH



Cálcio ósseo é
mobilizado
para o sangue



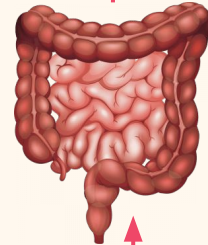
CONCENTRAÇÃO DE
 Ca^{2+} **AUMENTA**

Redução da
excreção renal de
cálcio e aumento
da absorção pelos
túbulos distais

Aumento da
produção de
vitamina D



Aumento da
absorção de cálcio
proveniente da
dieta



HIPERCALCEMIA

Aumento dos níveis de cálcio no fluido extracelular.

Principal causa: hiperparatireoidismo → liberação em excesso de PTH pelas glândulas paratireoides.

Outras causas: câncer, excesso de vitamina D, hipertireoidismo, insuficiência da glândula adrenal, excesso de cálcio, entre outros.

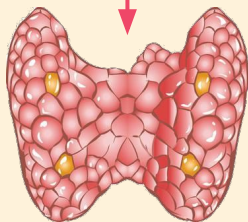
Assintomática em casos leves.

Principais manifestações clínicas: constipação, anorexia, náuseas e vômitos, dor abdominal, funcionamento alterado dos rins, sede constante, entre outros.

**ALTA
concentração de
 Ca^{2+} no sangue**

**Supressão da
secreção de
PTH**

**Aumento da
secreção de
Calcitonina**



**Diminuição da
mobilização do
cálcio ósseo
para o sangue**



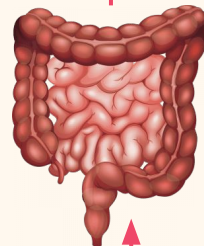
**CONCENTRAÇÃO DE
 Ca^{2+} DIMINUI**

**Aumento da
excreção de
cálcio**

**Redução da
produção de
vitamina D**



**Aumento da
absorção de cálcio
proveniente da
dieta**



EM PEIXES

A glândula pituitária aumenta os níveis de Ca no sangue, e também em alguns de fase larval, de água doce, ela é responsável por regular o nível de Ca no sangue.

Peixes de mandíbula, anfíbios, etc, usam a glândula ultimobrânquial que secreta calcitonina, como o órgão endócrino para baixar o nível de Ca no sangue.

Apenas em teleosteos, outra glândula endócrina, o corpúsculo de Stannius está presente. Este órgão secreta estaniocalcina e suprime o aumento excessivo de níveis de Ca no sangue.

Os peixes sem mandíbula possuem apenas a glândula pituitária, para manter o controle dos níveis de Ca no sangue. Eles são fundamentalmente filtradores. Como eles não têm estômago, pode não haver amplitudes claras dos níveis de Ca no sangue.

EM MAMÍFEROS

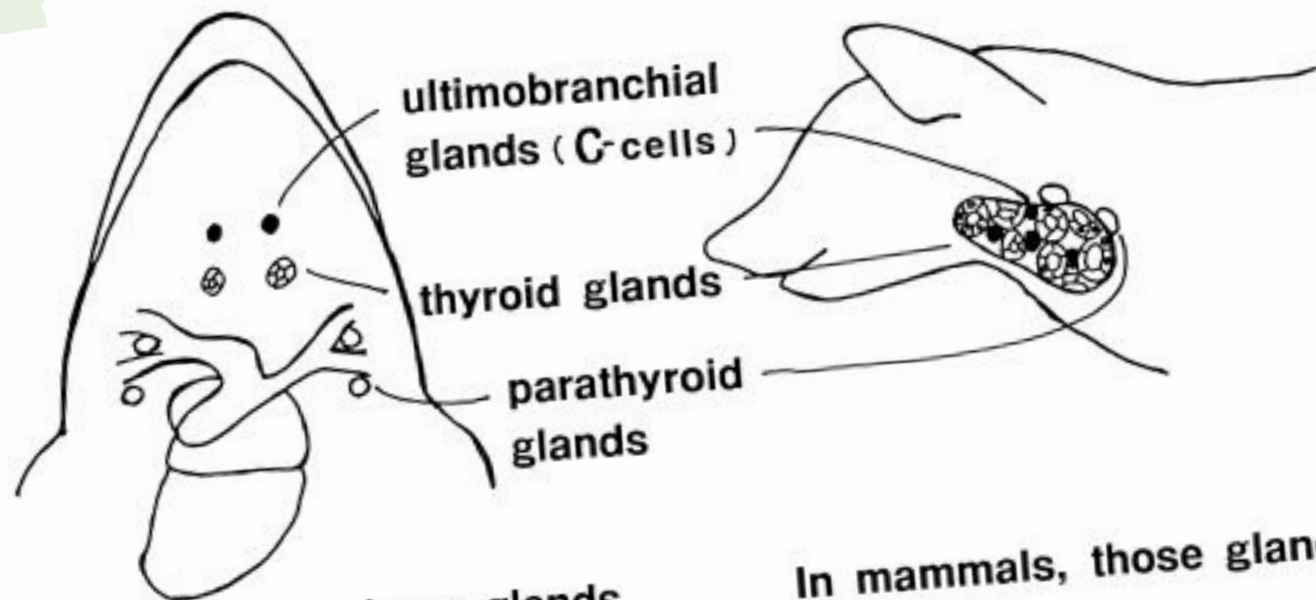
Glândula paratireoide: produz o hormônio da paratireoide o qual aumenta o nível de Ca no sangue.

Acelera a liberação de Ca dos ossos pela ativação de osteoclastos, seguido por aumentos dos níveis de Ca no sangue. No rim, esse hormônio promove a reabsorção de Ca.

Glândula ultimabranquial: produz o hormônio calcitonina o qual baixa os níveis sanguíneos de Ca.

Calcitonina impede a reabsorção de cálcio dos ossos, diminui a absorção de cálcio pelos intestinos e aumenta a excreção pelos rins.

Glândula ultimabranquial é separada da posição original e rompida durante os processos de desenvolvimento do embrião e então incorporada à glândula tireoide. As antigas células ultimabranquiais são chamadas de células C.



In non-mammals, those glands are independent.

In mammals, those glands are united.

CURIOSIDADES - Crustáceos

Metabolismo de cálcio muito mais ativo que em outros grupos de invertebrados

Cátion mais abundante em seus corpos

Localizado, comumente, em seus exoesqueletos como carbonato de cálcio

3 fases: Pré-muda, pós-muda, intermuda

Estágio de pré muda - Cálcio reabsorvido do exoesqueleto - pico da concentração na hemolinfa

Pós-muda - Formação do novo exoesqueleto

Acredita-se que o Ca liberado do antigo exoesqueleto entra passivamente pelas células epidérmicas e, então, é bombeado para a hemolinfa pelas bombas celulares de Ca das membranas basolaterais dessas células.

Table 3. Concentration of total calcium in the haemolymph (mmol/l) during the intermoult cycle of various crustaceans

(Concentrations of ionized calcium are shown in parentheses. Habitat as Table 2.)

Species	Stage				Source
	Intermoult	Premoult	Postmoult		
			A	B	
<i>Carcinus maenas</i> (M)	13.4 (9.5)	15.8	11.4	9.0	Robertson (1960); Greenaway (1976)
<i>Cancer pagurus</i> (M)	12.9 (9.0)	—	—	—	Greenaway (1976)
<i>Eriocheir sinensis</i> (FW/M; in FW)	11.5	17.4	—	9-10	de Leersnyder (1967a)
<i>Holthuisana transversa</i> (FW/T)	13.2 (10.6)	2000	120	—	Sparkes & Greenaway (1984)
<i>Sesarma dehaani</i> (M/T)	18.8	963	—	16.5	Numanoi (1939)
<i>Panulirus argus</i> (M)	11.3	20.5	11.5	11-12	Travis (1955b)
<i>Austropotamobius</i> <i>pallipes</i> (FW)	12.2 (6.3)	16.2 (7.4)	13.8 (6.7)	12 (7.3)	Greenaway (1972; 1974b; c)
<i>Macrobrachium</i> <i>rosenbergii</i> (FW/BW)	7.7	14.8	12.0	4.6	Fieber & Lutz (1982)
<i>Penaeus duorarum</i> (M/BW)	15.0	16.3	—	16.3	Bursey & Lane (1971)
<i>Crangon vulgaris</i> (M/BW; in 30 % SW)	13.5	9.0	—	8.5	Hagerman (1973)
<i>Gammarus pulex</i> (FW)	10.5 (5.6)	12.5	2.5	5.7	Wright (1979, 1980)
<i>Sphaeroma serratum</i> (BW)	11.4	15.6	8.5	9.7	Charmantier (1972)
<i>Armadillidium nasutum</i> (T)	9.1	10.3	10.1	9.0	Bohm & Eibisch (1976)

Crustáceos

Beta-Ecdisona

Ecdisteroide: hormônio responsável, principalmente, pela muda e desenvolvimento

Parece controlar a reabsorção de cálcio e a formação de estoques de cálcio durante a pré-muda

O mecanismo de controle do metabolismo do cálcio durante a pós muda e a intermuda ainda é desconhecido

"The requirement to store calcium in premoult has clearly arisen independently in various crustacean taxa and this has led to the development of a wide variety of storage organs. The major problem in storage of calcium salts is simply one of space."

REFERÊNCIAS

Greenaway, P. (1985). Calcium balance and moulting in the Crustacea. *Biological Reviews*, 60(3), 425-454.

GRÜDTNER, Vera; WEINGRILL, Pedro; FERNANDES, Antônio. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. *Revista Bras Reumatol*, [S. l.], p. 143-151, 3 maio 1997.

Evans, J. P.; Gruber, C. M.; Moseley, R. L.; Calcium and blood coagulation. *Royal society publishing*, [S. l.], p. 201-213, 4 jan. 1940.

Okabe, M., & Graham, A. (2004). The origin of the parathyroid gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(51), 17716-17719.

<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-eletrol%C3%ADticos/hipercalcemia>

<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-eletrol%C3%ADticos/hipocalcemia#:~:text=A%20hipocalcemia%20%C3%A9%20a%20concentra%C3%A7%C3%A3o,vitamina%20D%20e%20doen%C3%A7as%20renais>

MacIntyre, I. (1974). Parathyroid Hormone, Calcitonin, and Vitamin D. *Current Topics in Experimental Endocrinology*, 179-193.
doi:10.1016/b978-0-12-153202-4.50013-3 10.1016/b978-0-12-153202-4.50013-3

Fudge, N.J., Kovacs, G.S. Physiological studies in heterozygous calcium sensing receptor (CaSR) gene-ablated mice confirm that the CaSR regulates calcitonin release in vivo. *BMC Physiol* 4, 5 (2004).
<https://doi.org/10.1186/1472-6793-4-5>.

Sasayama, Y. (1979). Hormonal control of Ca homeostasis in lower vertebrates: considering the evolution. *Zoological Science*, 16(6), 857-869.

Agradecemos a Atenção

Aline Gibran
Caroline Vieira
Gabriel Pontes
Gabriel Chicória
Giovana Vieira Viais Zagatto
João Gabriel Silva
Samantha Giarola