

dentemente do cortisol. Assim, há outros fatores, ainda não conhecidos, além do ACTH, que regulam a secreção dos andrógenos adrenais.

FUNÇÕES DOS HORMÔNIOS ADRENOCORTICAIS

Glicocorticóides

Os glicocorticóides determinam respostas metabólicas e cardiovasculares apropriadas ao estresse e evitam reações inflamatórias e imunológicas exacerbadas (Tabela 51.2). Grande parte desses efeitos não é mediada pela ação direta dos glicocorticóides, mas deve-se ao seu papel "permissivo", ou seja, são hormônios que agem na maquinaria

enzimática intracelular, preparando os tecidos-alvo a responderem de forma mais eficiente a outros hormônios.

AÇÕES NO METABOLISMO DE CARBOIDRATOS.

Um dos efeitos mais importantes do cortisol no metabolismo de carboidratos é o estímulo da gliconeogênese hepática, ou seja, a conversão de derivados não-glicídicos em carboidratos. O cortisol também diminui a utilização periférica de glicose por inibir o transporte de glicose para o interior das células. O cortisol em excesso exerce ação antagonista à da insulina, inibindo o efeito estimulador deste hormônio na captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo branco e seu efeito supressor na produção hepática de glicose. Esses efeitos, em conjunto, resultam

Cortisol e suas manifestações clínicas, metabólicas e laboratoriais

Ações	Manifestações clínicas, metabólicas e laboratoriais	
	Deficiência de cortisol	Excesso de cortisol
Metabolismo de carboidratos Aumento da gliconeogênese Diminuição da utilização de glicose Diminuição da sensibilidade à insulina	↓ Glicemia no jejum	↑ Glicemia Resistência à insulina
Metabolismo de proteínas Aumento da degradação Diminuição da síntese	↓ Degradação de proteínas ↓ Gliconeogênese ↓ Glicemia no jejum	Perda de massa magra, balanço nitrogenado negativo
Metabolismo de lipídeos Aumento da lipólise Distribuição da gordura	Perda de peso	↑ Lipídeos no sangue Redistribuição da gordura corporal Obesidade
Sistema cardiovascular Manutenção do volume do fluido extracelular, integridade dos vasos capilares	Vasodilatação, hipotensão	Hipertensão
Mineralocorticóide Retenção de sódio Excreção de potássio	↓ Volume plasmático ↓ Sódio plasmático ↑ Potássio plasmático	↑ Volume plasmático ↑ Sódio plasmático ↓ Potássio plasmático
Respostas imunológica e inflamatória Estabilização dos lisossomas Diminuição da permeabilidade capilar Diminuição da fagocitose Supressão da síntese de anticorpos	Propensão a doenças auto-imunes	Resposta inflamatória reduzida Diminuição da formação de tecido fibroso Maior susceptibilidade a infecções
Sistema hematopoiético Produção de hemácias Lise de linfócitos Inibição da migração de neutrófilos para o local da inflamação	↓ Número de hemácias e ↑ linfócitos no sangue	↑ Número de hemácias, ↓ linfócitos e ↑ leucócitos no sangue
SNC Manutenção do tônus emocional	Anorexia Fadiga	Euforia Depressão
Eixo hipotálamo-hipofisário Controle do ACTH	Secreção de ACTH aumentada Pigmentação da pele	Secreção de ACTH reduzida Na doença de Cushing, ACTH aumentado

em aumento da glicemia plasmática e são importantes na prevenção da hipoglicemia do jejum. Embora a secreção de cortisol não se altere na fase inicial do jejum no homem, a sua secreção rítmica basal é essencial no desempenho de suas ações permissivas, possibilitando que a gliconeogênese e a lipólise sejam ativadas por outros hormônios como as catecolaminas e o glucagon.

AÇÕES NO METABOLISMO DE PROTEÍNAS. O excesso de cortisol plasmático está associado a fraqueza muscular, perda de massa magra, atrofia muscular e aumento da excreção de nitrogênio urinário (Quadro 51.4). Isto acontece porque o cortisol é um hormônio extremamente **catabólico** no metabolismo de proteínas. Seus efeitos consistem na estimulação da degradação de proteínas intracelulares e inibição da síntese protéica em praticamente todos os órgãos, à exceção do fígado. A maior disponibilidade de aminoácidos plasmáticos resultantes das ações catabólicas do cortisol contribuem para a ativação da gliconeogênese hepática e conseqüente aumento da glicemia.

AÇÕES NO METABOLISMO DE LIPÍDEOS. O cortisol aumenta diretamente a mobilização de ácidos graxos livres e glicerol do tecido adiposo branco e também favorece, indiretamente, a ação lipolítica de outros hormônios, como o glucagon e a adrenalina. Ao passo que o glicerol liberado é captado pela célula hepática e convertido à glicose na via da gliconeogênese, os ácidos graxos passam a ser utilizados como substratos energéticos pelos tecidos periféricos, poupando a glicose para os neurônios. Curiosamente, o cortisol também promove a síntese de lipídeos ou lipogênese. É bem conhecido que pacientes com hiper-cortisolismo (Quadro 51.4) apresentam perda de gordura nas extremidades do corpo e aumento da deposição de gordura em áreas centrais como o tronco e a face. Os mecanismos envolvidos na redistribuição da gordura promovida pelo cortisol em excesso ainda não são conhecidos.

AÇÕES NO METABOLISMO MINERAL. Os glicocorticóides em excesso na circulação causam osteopenia e osteoporose. Estes efeitos devem-se a suas ações inibitórias da função dos osteoblastos com conseqüente redução de colágeno e da matriz óssea. Além disso, os glicocorticóides induzem um balanço negativo de cálcio por inibirem a absorção de cálcio intestinal e aumentarem a sua excreção

renal. Nos rins também aumentam a retenção de sódio e a excreção de potássio.

AÇÕES NOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E RENAL. A manutenção do volume dos fluidos corporais depende da ação do cortisol, pois este hormônio é necessário para manter a integridade e a responsividade contrátil dos vasos sanguíneos às catecolaminas. Além disso, o cortisol é importante para a manutenção da função normal dos rins por estimular a filtração glomerular e a excreção de água livre. Em quadros de insuficiência adrenal ocorre diminuição da resistência periférica devido a vasodilatação generalizada e conseqüente queda da pressão arterial. O inverso ocorre em quadros de hiper-cortisolismo.

AÇÕES ANTIINFLAMATÓRIAS. Devido ao seu papel antiinflamatório os glicocorticóides sintéticos são empregados com bastante sucesso no tratamento da resposta inflamatória. O cortisol diminui as respostas celulares e vasculares do processo inflamatório: hiperemia, exsudação, dor e infiltração leucocitária. Nos focos infecciosos, as toxinas bacterianas estimulam a liberação de enzimas proteolíticas dos lisossomas, com conseqüente dano dos tecidos vizinhos ao processo inflamatório. Esta ação é bloqueada pelos glicocorticóides que estabilizam a membrana dos lisossomas. Um outro mecanismo envolvido na ação antiinflamatória dos glicocorticóides é a inibição da atividade da fosfolipase A₂, que é a enzima responsável pela formação do ácido araquidônico a partir da fosfatidilcolina. O ácido araquidônico é o precursor imediato de mediadores da resposta inflamatória aguda como as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos. Há evidências de que os glicocorticóides também reduzem a expressão de genes que codificam a síntese de diferentes citocinas e da ciclooxigenase 2, a enzima que orienta a síntese das prostaglandinas. Além disso, os glicocorticóides inibem a proliferação e a diferenciação dos mastócitos e o recrutamento de leucócitos para o local do traumatismo e/ou infecção, reduzindo, desse modo, o aumento na permeabilidade capilar que ocorre durante a inflamação. Embora os glicocorticóides, agudamente, estimulem a liberação de neutrófilos da medula óssea, eles inibem a atividade fagocítica e bactericida dessas células. Um dos efeitos mais benéficos no tratamento prolongado com glicocorticóides é a prevenção

Quadro 51.4 Síndrome de Cushing

A doença caracterizada pela secreção excessiva de cortisol endógeno é conhecida como síndrome de Cushing. Existem dois tipos principais desta síndrome, se levarmos em conta a causa do distúrbio. O tipo mais comum é conhecido como doença de Cushing e é causado pela secreção excessiva de ACTH pela hipófise ou por tumores ectópicos, como o carcinoma pulmonar. A síndrome de Cushing também pode ser devida a desordens da própria glândula adrenal, em geral causadas por tumores secretantes que produzem quantidades excessivas de cortisol. Os pacientes, freqüentemente, apresentam um padrão típico de obesidade com distribuição da gordura nas bochechas ("fácies lunar"), nas áreas supraclaviculares, bem como na junção cervico-torácica posterior, no tronco e abdome. A hipertensão é um reflexo da atividade mineralocorticóide dos glicocorticóides em excesso. As ações diretas do cortisol nos ossos resultam em perda de massa óssea, podendo manifestar-se como osteoporose, freqüentemente acompanhada por fraturas. Devido aos efeitos do cortisol no metabolismo de carboidratos e suas ações antagônicas às da insulina, freqüentemente se observa intolerância à glicose nesses pacientes, podendo evoluir ou não para o diabetes. A perda de massa muscular esquelética decorrente da ação proteolítica do cortisol resulta em fraqueza generalizada, principalmente dos músculos proximais das extremidades inferiores do corpo. Entre outros sinais e sintomas que compõem a síndrome de Cushing, podemos citar a amenorréia (ausência de menstruações) ou a impotência, o hirsutismo (aparecimento de pêlos), a facilidade para equimoses e infecções e os distúrbios de personalidade como a euforia e a depressão. Todas essas alterações patológicas podem ser produzidas também por altas doses terapêuticas de glicocorticóides sintéticos.

Na ausência do ACTH, as camadas fasciculada e reticular do córtex adrenal atrofiam. Isto é facilmente observado em pessoas que fazem uso prolongado de glicocorticóides sintéticos por estes inibirem a secreção e síntese do ACTH. Do ponto de vista clínico, essa atrofia é irrelevante, já que o paciente faz uso do hormônio exógeno. Mas, se por alguma razão, essa medicação for abruptamente suspensa, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal permanecerá, temporariamente, bloqueado e, conseqüentemente, o cortisol endógeno não será secretado. Isto acontece porque as células adrenocorticais não contêm quantidades suficientes de colesterol armazenado, permanecendo pouco responsivas à ação estimulatória do ACTH. Este quadro de insuficiência adrenal iatrogênica pode ser letal se o paciente vier a enfrentar situações de estresse agudo como, por exemplo, uma cirurgia, pois ele não conseguirá desenvolver respostas fisiológicas apropriadas dependentes da ação do cortisol. Por essa razão, é imperativo, na prática médica, que a suspensão do tratamento com glicocorticóides sintéticos seja feita de forma lenta e gradual.

da formação de paredes conjuntivas (tecidos de granulação) nos locais acometidos por irritantes ou microrganismos. Isto acontece porque os glicocorticóides reduzem a proliferação dos fibroblastos, sua síntese e a deposição de fibrilas, ou seja, todos os processos que constituem a base da resposta inflamatória crônica a uma lesão.

AÇÕES IMUNOSSUPRESSORAS. Os glicocorticóides são também utilizados como agentes imunossupressores no tratamento de diversos distúrbios alérgicos (asma brônquica, choque anafilático etc.), em alguns tipos de leucemia, na profilaxia da rejeição de órgãos e em algumas doenças auto-imunes como, por exemplo, a artrite reumatóide. Os glicocorticóides exercem efeitos inibitórios em vários aspectos da resposta imunológica. Uma de suas principais ações é a inibição da proliferação de linfócitos T circulantes, especificamente a proporção de linfócitos T₄ auxiliares. Além disso, esses hormônios inibem a apresentação inicial do antígeno por monócitos/macrófagos às células T e a produção de interleucinas (tipos 1, 2 e 6) por macrófagos e linfócitos. A produção de anticorpos também é inibida, indiretamente, pelos glicocorticóides, já que, ao inibirem a ativação das células T, os glicocorticóides acabam por bloquear a proliferação e a diferenciação dos linfócitos B. Se, por um lado, os glicocorticóides inibem as citocinas, como descrito anteriormente, as citocinas inflamatórias estimulam a liberação de cortisol. Por exemplo, é sabido que as interleucinas dos tipos 1 e 6 e o fator de necrose tumoral são capazes de estimular a secreção de CRH e, conseqüentemente, de ACTH. Este, por sua vez, estimula a secreção de cortisol, formando um sistema de retroalimentação negativa entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o sistema imune.

Deve-se ressaltar que, apesar de as ações antiinflamatórias e imunossupressoras dos glicocorticóides justificarem a sua utilização no tratamento de diversas patologias, a administração de altas doses destes pode trazer uma série de complicações para o paciente (Quadro 51.5). Entre os efeitos adversos podemos citar aumento da susceptibilidade do indivíduo a infecções, retardo da cicatrização normal de feridas pós-cirúrgicas e diabetes. Assim, a prescrição de glicocorticóides deve ser limitada a situações específicas ou quando qualquer outra forma de tratamento mais seguro não for eficaz.

AÇÕES NO DESENVOLVIMENTO FETAL. O cortisol é importante para o desenvolvimento normal de vários órgãos e tecidos como o sistema nervoso, a retina, a pele, os aparelhos digestório e respiratório. Está bem demonstrado que a maturação pulmonar do feto no terceiro trimestre da gravidez depende do cortisol. Este hormônio age em

células alveolares, os pneumócitos do tipo II, estimulando a síntese do surfactante, um fosfolípido que mantém a tensão superficial pulmonar, prevenindo, assim, o colapso dos pequenos alvéolos durante a expiração. Devido a esta ação, a administração de glicocorticóides sintéticos é utilizada para prevenir a síndrome da angústia respiratória em crianças prematuras que ainda não produziram quantidades suficientes de surfactante. Apesar deste efeito extremamente benéfico, estudos em animais têm demonstrado que a exposição fetal excessiva ao cortisol pode resultar no aparecimento de doenças na fase adulta como diabetes, hipertensão e obesidade.

Mineralocorticóides

AÇÕES NA REABSORÇÃO DE SÓDIO. A principal função dos mineralocorticóides é a regulação do balanço de sódio e do volume do fluido extracelular. A aldosterona aumenta a reabsorção ativa de sódio nos túbulos distais e nas células principais dos ductos coletores do néfron. Além dos rins, a aldosterona também age nas glândulas sudoríparas e salivares, estimulando o transporte ativo de sódio para o plasma. Uma vez que o sódio é um íon osmoticamente ativo, a sua presença no fluido extracelular retém água e, conseqüentemente, expande o volume deste compartimento, contribuindo para o aumento da pressão arterial. Assim, a aldosterona, por meio da reabsorção de sódio, é um hormônio importante na manutenção da pressão arterial. O mecanismo de ação da aldosterona no transporte de sódio na célula tubular renal envolve o aumento da atividade e expressão de canais de sódio que se incorporam à membrana apical da célula, tornando-a mais permeável ao íon. Há evidências de que a aldosterona também aumente a síntese da adenosina trifosfatase dependente de sódio e potássio (Na⁺-K⁺ ATPase) que fica localizada nas membranas basolaterais das células tubulares. A maior atividade desta enzima produz reabsorção de sódio para o interstício e aumento intracelular de potássio (Figura 51.10).

AÇÕES NA EXCREÇÃO DE POTÁSSIO. O aumento da reabsorção tubular de sódio promovido pela ação da aldosterona torna a luz tubular renal mais negativa, aumentando a força eletroquímica para o transporte passivo de potássio no sentido da célula para a luz tubular, levando a um aumento da excreção de K⁺ (Figura 51.10). Contudo, a excreção de potássio não depende apenas da presença de aldosterona, mas também da carga de sódio disponível no sítio de reabsorção do túbulo distal. Por exemplo, em situações de grande depleção de volume, a reabsorção de

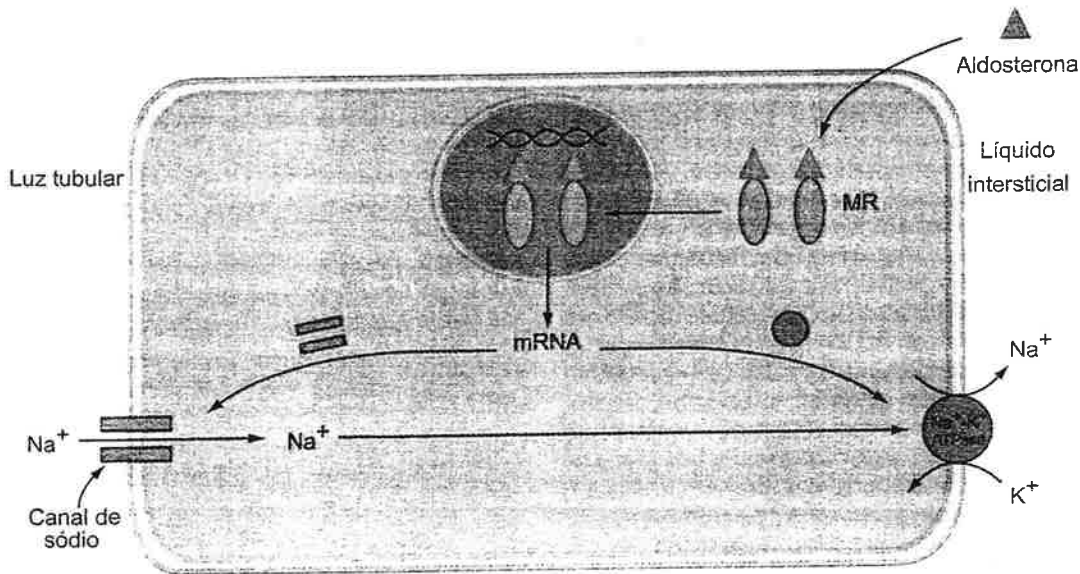


Fig. 51.10 Mecanismo de ação da aldosterona no rim. MR, receptor de mineralocorticóides.

sódio é tão intensa no túbulo proximal que a quantidade de sódio que chega nos segmentos mais distais do néfron é reduzida. Embora as concentrações de aldosterona estejam elevadas nessa condição, a excreção de potássio é mínima, já que não há formação de gradiente eletroquímico necessário para mover o potássio para dentro da luz tubular.

Os efeitos retentores de sódio e o conseqüente aumento do volume do fluido extracelular resultantes da ação prolongada da aldosterona estabilizam-se depois de alguns dias. Este fenômeno, conhecido como **escape renal** ou **escape da aldosterona**, deve-se a uma série de mecanismos compensatórios que visam a estabilizar o aumento da pressão. Entre esses mecanismos podemos citar a diminuição da reabsorção proximal de sódio, a redução da filtração glomerular e a supressão da atividade do SRA.

Além de aumentar a excreção de potássio, a aldosterona também estimula a secreção tubular de íons hidrogênio à medida que o sódio é reabsorvido. Em geral, esse efeito provoca leve grau de alcalose.

Andrógenos

A glândula adrenal fetal secreta grandes quantidades de DHEA, a qual é convertida em estrógenos pela placenta. Após o nascimento, a produção de DHEA cai dramaticamente e permanece assim durante a infância. Por volta dos 7 anos de idade, as concentrações plasmáticas de DHEA voltam a aumentar. Durante este período pré-puberal, conhecido como adrenarca, esses hormônios são convertidos em andrógenos ativos, os quais estimulam o crescimento de pêlos axilares e pubianos em meninos e meninas, antes da ativação da esteroidogênese gonadal. No homem adulto, os andrógenos adrenais exercem efeitos fisiológicos mínimos, pois são menos potentes quando comparados aos andrógenos produzidos pelos testículos. Por outro lado, nas mulheres, o córtex adrenal é a principal fonte de hormônios com atividade androgênica, uma vez que estes são convertidos em testosterona nos tecidos periféricos, sendo importantes para o desenvolvimento da libido e para a distribuição de pêlos axilares e pubianos. Nas mulheres meno-

pausadas, o estradiol secretado diretamente pela adrenal, ou com origem nos tecidos periféricos, é fonte importante de atividade estrogênica.

A MEDULA ADRENAL

A medula adrenal é a região mais interna da glândula adrenal e representa, aproximadamente, 15% da massa total da glândula. A porção medular é formada pelas células cromafins (do grego *chroma* = cor, e do latim *affinis* = afinidade), cujo nome deve-se à grande afinidade de coloração

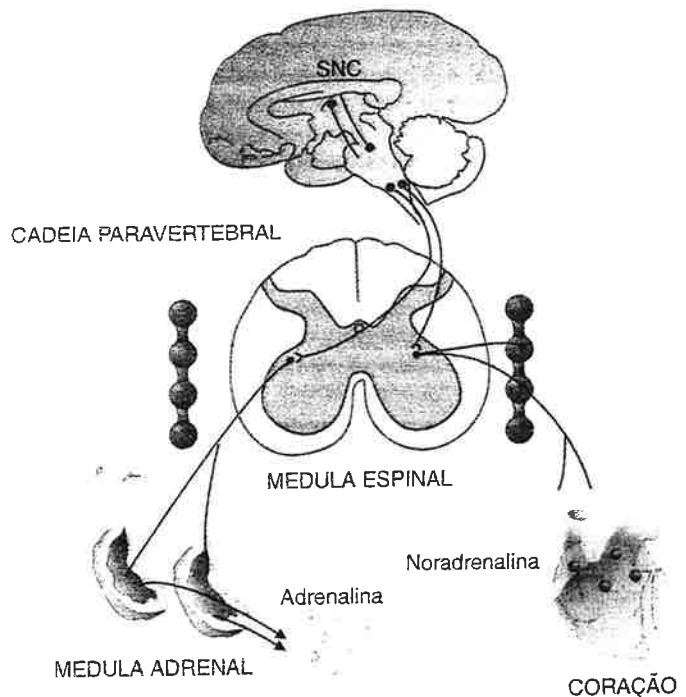


Fig. 51.11 Componentes do sistema simpatomedular.

destas células por agentes oxidantes. As células cromafins são estrutural e funcionalmente análogas aos neurônios simpáticos ganglionares. Juntos, constituem as vias eferentes finais do sistema nervoso simpático (SNS) também chamado de **sistema simpatomedular** (Figura 51.11).

HORMÔNIOS PRODUZIDOS PELA MEDULA ADRENAL

A principal função da medula é a síntese e secreção das catecolaminas plasmáticas. A **adrenalina**, também conhecida como epinefrina, é a principal **catecolamina** sintetizada pelas células cromafins, constituindo cerca de 80% do produto secretado no homem. Sob condições basais, apenas uma pequena quantidade de **noradrenalina** (ou norepinefrina) no sangue tem origem adrenal. A maior parte provém das fibras simpáticas pós-ganglionares que inervam diretamente os tecidos. A ativação da medula adrenal é de grande importância funcional porque a adrenalina plasmática prolonga e generaliza as ações locais da noradrenalina liberada na fenda sináptica pelas terminações simpáticas periféricas (Figura 51.11).

SÍNTESE E SECREÇÃO DAS CATECOLAMINAS

As enzimas responsáveis pela síntese das catecolaminas estão representadas na Figura 51.12. A velocidade de síntese das catecolaminas na medula é determinada pela atividade da **tirosina hidroxilase**, que é a enzima limitante deste processo. Inicialmente, a tirosina proveniente da dieta ou a tirosina formada a partir da fenilalanina (pela **fenilalanina hidroxilase**) é transportada para dentro da célula cromafim e então convertida a diidroxifenilalanina (DOPA), a partir da hidroxilação da posição 3 do anel fenólico. Em seguida, DOPA é descarboxilada em dopamina pela ação da dopa-decarboxilase. A dopamina é o precursor imediato da noradrenalina, a qual é sintetizada após a hidroxilação do carbono β da cadeia lateral da dopamina dentro dos grânulos secretórios pela enzima **dopamina beta-hidroxilase**. A noradrenalina, assim sintetizada, deixa o grânulo e no citossol transforma-se em adrenalina após a adição de um radical metil na porção aminoterminal da molécula. Essa reação é catalisada pela **feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT)**, enzima citossólica que se localiza apenas nas células produtoras de adrenalina na medula adrenal e em alguns poucos neurônios produtores de adrenalina no sistema nervoso central (SNC).

As catecolaminas são armazenadas nos grânulos cromafins em forma de um complexo divalente com ATP, juntamente com proteínas ácidas conhecidas como cromograninas, sendo a do tipo B a forma predominante no homem. A formação desses complexos evita a ruptura osmótica da membrana granular, o que poderia ocorrer caso concentrações elevadas de catecolaminas estivessem livres em solução. O processo de armazenamento das catecolaminas nos grânulos da medula é semelhante ao das terminações simpáticas e representa um mecanismo importante de reserva contra a inativação metabólica exercida pela enzima **monoaminoxidase (MAO)**.

A síntese das catecolaminas adrenais é ativada por terminações simpáticas de neurônios pré-ganglionares, cujo corpo celular encontra-se na medula espinal. A acetilcolina liberada pelo impulso nervoso na fenda sináptica acopla-se a receptores nicotínicos presentes nas células cromafins e estimula a atividade da tirosina hidroxilase, enzima limitante do processo de síntese, e da dopamina beta-hidroxilase.

Devido às alterações da permeabilidade da membrana, há um grande influxo de cálcio para o interior das células cromafins. O aumento da concentração intracelular deste íon resulta no deslocamento dos grânulos secretórios em direção à periferia e extrusão de seu conteúdo para o meio extracelular, por exocitose. Além da adrenalina e/ou noradrenalina, também há secreção simultânea de cromogranina, ATP, encefalinas, neuropeptídeo Y e outros peptídeos localizados nos grânulos, cujo papel fisiológico ainda é desconhecido.

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal também influencia a síntese da adrenalina de duas maneiras: Primeiro, o ACTH aumenta a atividade enzimática da tirosina hidroxilase e da dopamina beta-hidroxilase, estimulando a síntese de

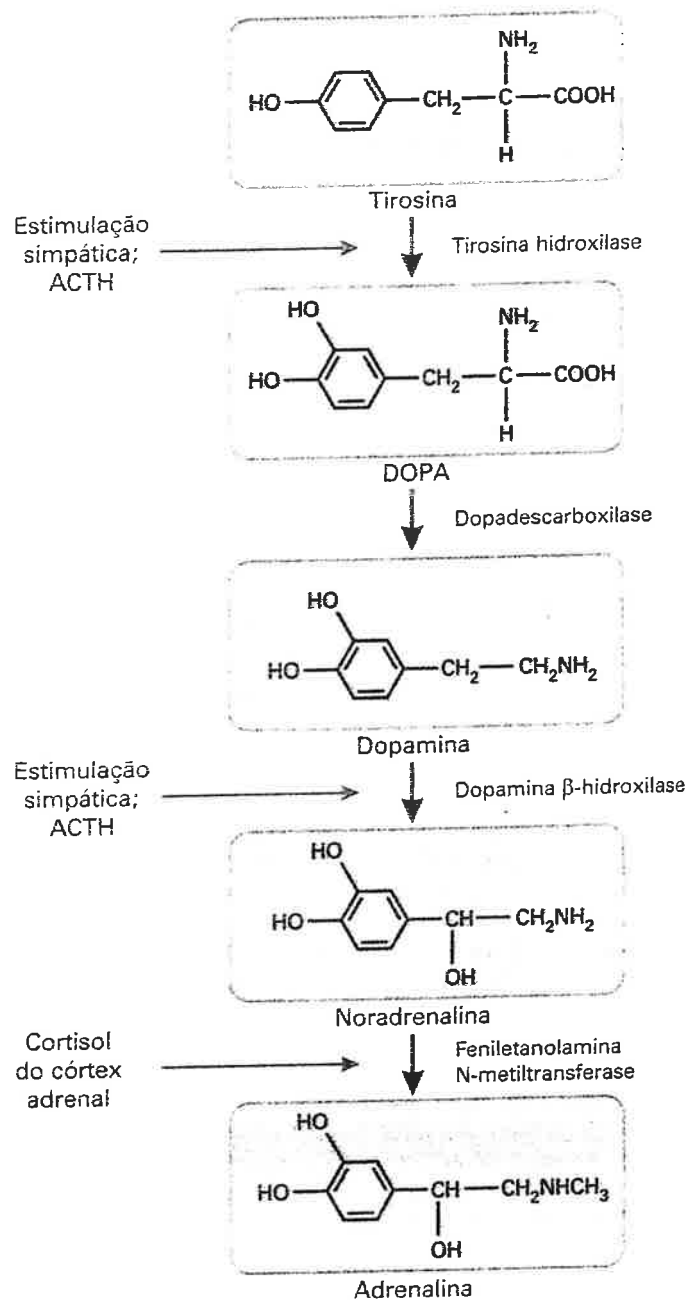


Fig. 51.12 Via de síntese das catecolaminas.

DOPA e noradrenalina, respectivamente. Segundo, o cortisol transportado das células corticais até as células cromafins estimula a PNMT e, conseqüentemente, aumenta a conversão de noradrenalina em adrenalina (Figura 51.12).

METABOLISMO E EXCREÇÃO

No plasma, as catecolaminas atuam livremente nos tecidos-alvo. As ações biológicas das catecolaminas são extremamente rápidas e duram cerca de 10 segundos no caso da adrenalina. Inicialmente, as catecolaminas circulantes são degradadas pela **catecolamina-O-metiltransferase (COMT)**, uma enzima que está presente em atividade elevada nas células endoteliais e em órgãos como fígado, rins e coração. Em seguida, a MAO converte esses metabólitos em **ácido vanil mandélico (AVM)**, o qual é excretado pelos rins na sua forma conjugada a sulfato ou ácido glicurônico. A determinação do AVM na urina pode ser utilizada como indicador da produção de catecolaminas pela medula adrenal e pelas terminações simpáticas.

MECANISMO DE AÇÃO

As células, em virtualmente todos os tecidos do corpo, possuem receptores para as catecolaminas na superfície de suas membranas plasmáticas. Os **receptores adrenérgicos**, também chamados de adrenoceptores, são dos tipos α e β . De acordo com a afinidade farmacológica os adrenoceptores podem constituir cinco subgrupos: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 .

Os adrenoceptores são formados por sete **domínios transmembrana**, com o grupo amino orientado para fora e o terminal carboxílico intracitoplasmático, como é comum para todo receptor acoplado à proteína G. O acoplamento das catecolaminas aos adrenoceptores β_1 e β_2 promove alteração conformacional do complexo hormônio-receptor. Esta modificação estrutural resulta na interação do domínio intracelular do receptor à proteína Gs, levando à ativação enzimática da adenilato ciclase. A adenilato ciclase catalisa a formação do AMPc a partir do ATP e aumenta a concentração citossólica deste segundo mensageiro, o qual é responsável pela ativação da PKA. Uma vez ativada, a PKA desencadeia uma cascata de fosforilações (adições de grupos fosfato) de proteínas intracelulares responsáveis pelos efeitos biológicos das catecolaminas (Figura 51.13).

O adrenoceptor α_1 está acoplado a uma proteína Gq que ativa a fosfolipase C. A ativação da fosfolipase C leva à hidrólise de fosfolípídeos de membrana, principalmente o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2), resultando na formação do inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) e do 1,2-diacilglicerol (DAG). Enquanto o IP_3 age em receptores do retículo sarcoplasmático aumentando as concentrações citossólicas do íon cálcio, o DAG ativa a proteína quinase C (PKC). Portanto, as respostas fisiológicas dependentes da ativação de adrenoceptores α_1 dependem da fosforilação de proteínas promovida pela PKC e por proteínas quinases dependentes de cálcio/calmodulina (Figura 51.13).

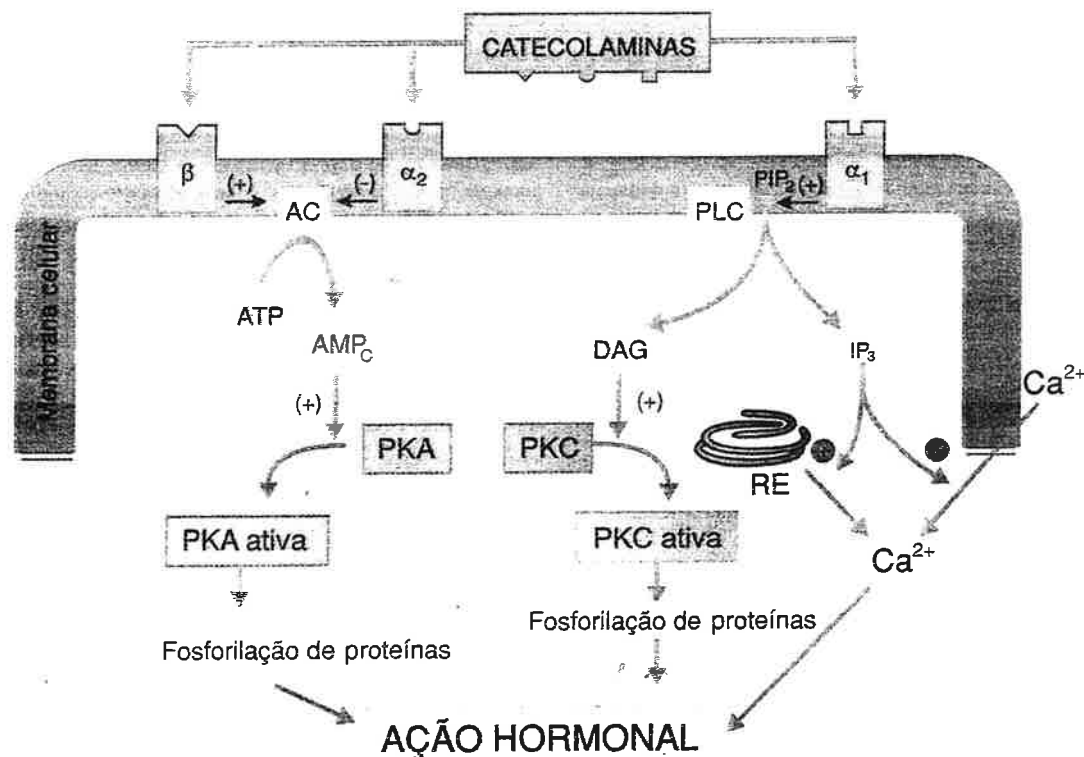


Fig. 51.13 Mecanismos de ação das catecolaminas nas células-alvo mediados pelos adrenoceptores β , α_2 e α_1 . PIP_2 , fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PLC, fosfolipase C; DAG, 1,2-diacilglicerol; IP_3 , inositol 1,4,5-trisfosfato; AC, adenilato ciclase; PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C; RE, retículo endoplasmático. (Modificado de De Hedge GA, Colby HD, Goodman RL. *Clinical endocrine physiology*. Saunders, 1987.)

No metabolismo intermediário	No sistema cardiovascular	Na musculatura lisa e glândulas
↑ Glicogenólise (α_1 e β_2)	↑ Contratilidade cardíaca (β_1)	↑ Relaxamento dos brônquios (β_2)
↑ Gliconeogênese (α_1 e β_2)	↑ Frequência cardíaca (β_1)	↑ Contração dos esfíncteres do intestino e bexiga (α_1)
↓ Utilização de glicose: músculo e tecido adiposo branco (β_2)	↓ Fluxo sanguíneo: pele, rins e área esplâncnica (α_1)	↑ Relaxamento muscular: intestino e bexiga (β_2)
↑ Lipólise (β_1 , β_2 e β_3)	↑ Dilatação das arteríolas musculares e coronárias (β_2)	↑ Dilatação pupilar (α_1)
↑ Termogênese (β_1 e β_3)	↑ Pressão arterial (β_1)	↑ Secreção de insulina e glucagon (β_2)
↑ Síntese de proteínas (β_2)	↑ Venocstrição e retorno venoso (α_1)	↓ Secreção de insulina (α_2)
↓ Proteólise muscular (β_2)		

Entre parênteses está indicado o tipo de receptor envolvido no efeito do hormônio.

O mecanismo de sinalização do adrenorreceptor α_2 envolve a ativação de proteínas G inibitórias (Gi). Estas proteínas são estruturalmente semelhantes à Gs e, quando ativadas, inibem a adenilato ciclase e reduzem a concentração de AMPc citossólico.

FUNÇÕES DAS CATECOLAMINAS

Os efeitos das catecolaminas no organismo fazem parte de um conjunto de respostas coordenadas pelo SNC que maximizam as contribuições de cada um dos vários tecidos para resolver os desafios da sobrevivência. A ação adrenérgica generalizada serve como fator homeostático preparador do organismo, principalmente, para os comportamentos de "luta ou fuga". Essa preparação envolve ajustes no (1) **metabolismo intermediário**, (2) sistema cardiovascular e (3) **musculatura lisa** visceral (Tabela 51.3).

Ações no metabolismo intermediário

Os principais efeitos metabólicos das catecolaminas são resultantes de suas ações nos tecidos hepático, adiposo e muscular. No fígado, as catecolaminas promovem aumento da produção de glicose pela ativação da **glicogenólise e da gliconeogênese**. Estas ações, associadas à inibição da utilização de glicose, resultam em hiperglicemia e ajudam a prevenir os danos irreversíveis aos neurônios resultantes de uma queda abrupta da glicose no sangue. Os mecanismos intracelulares envolvidos na resposta glicogenolítica são desencadeados, principalmente, pela ativação de adrenorreceptores β_2 e aumento das concentrações de AMPc. Assim, as catecolaminas, por mecanismos de fosforilação, promovem a ativação da glicogênio fosforilase e inibição da glicogênio sintetase, resultando na degradação do glicogênio e aumento da produção hepática de glicose. A estimulação de adrenorreceptores α_1 também promove aumento da glicogenólise hepática e facilita a captação de aminoácidos pelo fígado, aumentando a disponibilidade de substratos para a gliconeogênese. No tecido adiposo branco, as catecolaminas acoplam-se a adrenorreceptores

β (1, 2 e 3) e estimulam a lipase hormônio-sensível, que é a enzima responsável pela degradação de triacilgliceróis (TAG), aumentando a mobilização de AGL e glicerol para o plasma. Os AGL podem ser oxidados pelos tecidos, principalmente pelo músculo esquelético e coração, ou ainda serem utilizados como precursores para a cetogênese no fígado, enquanto o glicerol pode ser utilizado para a gliconeogênese.

No tecido muscular esquelético, o efeito **glicogenolítico** das catecolaminas é mediado por adrenorreceptores β_2 . Devido à ausência da glicose-6-fosfatase no músculo, a glicose-6-fosfato produzida pela glicogenólise é metabolizada pela via glicolítica em lactato, sendo este então liberado para a circulação, captado pelo fígado e transformado em glicose pela via da gliconeogênese.

As catecolaminas foram, por muito tempo, consideradas como hormônios **essencialmente catabólicos**, principalmente devido às suas ações no metabolismo de carboidratos e lipídeos. No entanto, o papel fisiológico das catecolaminas no metabolismo de proteínas da musculatura esquelética é anabólico. Em várias espécies de animais, a administração diária de agonistas adrenérgicos β_2 seletivos como o clenbuterol ou cimaterol promove hipertrofia da musculatura esquelética e cardíaca. Agonistas β_2 -adrenérgicos também têm sido utilizados, experimentalmente, na prevenção da atrofia muscular em determinadas situações patológicas como na distrofia muscular, trauma e câncer. Este efeito anabólico adrenérgico é resultante do aumento dos processos de síntese proteica na musculatura oxidativa e do efeito inibitório na velocidade de degradação de proteínas. Os mecanismos intracelulares envolvidos nesta ação adrenérgica na musculatura esquelética dependem do acoplamento das catecolaminas plasmáticas a adrenorreceptores β_2 e ativação do AMPc.

As catecolaminas **umentam o metabolismo basal**, independentemente da ação dos hormônios pancreáticos. Esta ação calorígenica está relacionada com o **aumento da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase**, bem como com a maior

mobilização de substratos energéticos. As catecolaminas, principalmente a noradrenalina, também exercem papel crítico na produção de calor endógeno em situações de frio intenso e em resposta à ingestão de alimentos. Esta ação termogênica é decorrente da ativação de adrenorreceptores β_3 no tecido adiposo marrom (TAM). Embora seu papel fisiológico em humanos adultos ainda seja controverso, este tecido é um local importante de produção facultativa de calor em mamíferos recém-nascidos e em animais hibernantes. Isto porque a gordura marrom possui uma proteína mitocondrial conhecida como **termogenina ou UCP** (*uncoupling protein*) que, uma vez ativada pela noradrenalina, desacopla a síntese do ATP da utilização de oxigênio. O resultado final é que todo o excesso de energia ingerida nos alimentos, em vez de ser estocado no tecido adiposo branco, é perdido na forma de calor no TAM.

Ações no sistema cardiovascular

A adrenalina e a noradrenalina, por meio da ativação de adrenorreceptores β_1 , **umentam a força de contração e a frequência cardíaca**. Por serem considerados potentes estimuladores cardíacos são freqüentemente utilizados no tratamento da parada cárdio-respiratória. Esses hormônios diferem em seus efeitos no controle do tônus vascular. A noradrenalina acopla-se, preferencialmente, a adrenorreceptores α_1 e desencadeia **constrição arteriolar**. Por outro lado, a adrenalina, agindo em adrenorreceptores β_2 , causa dilatação dos vasos sanguíneos coronários e da musculatura esquelética. Conseqüentemente, a adrenalina reduz a resistência periférica total, a qual, acompanhada pelo aumento da frequência cardíaca, resulta na elevação do débito cardíaco e ligeiro aumento da pressão arterial diastólica. Já a noradrenalina eleva as pressões arteriais sistólica e diastólica atribuíveis a seus efeitos nos adrenorreceptores α . As catecolaminas também reduzem o fluxo sanguíneo para pele, rins e área esplâncnica. Essas ações adrenérgicas são importantes nas hemorragias e em determinadas situações fisiológicas como, por exemplo, o exercício físico. Essas modificações garantem o aporte de substrato para a produção de energia a ser fornecida aos órgãos vitais.

Ações na musculatura lisa

Em conseqüência de suas interações com o adrenorreceptor β_2 , a adrenalina exerce **efeito relaxante na musculatura lisa dos brônquios**. Devido a esta função, agonistas β_2 -adrenérgicos seletivos como, por exemplo, o salbutamol, são empregados no broncoespasmo da crise asmática. No trato gastrointestinal (TGI), a ativação dos adrenorreceptores β_2 resulta em relaxamento da musculatura lisa visceral. Conseqüentemente, o tônus basal e a frequência das contrações espontâneas do TGI são reduzidos pela adrenalina. Já a ativação dos adrenorreceptores α aumenta a contração dos esfínteres. Na bexiga, o músculo detrusor contém, predominantemente, adrenorreceptores β_2 que desencadeiam relaxamento, enquanto o trígono e o colo vesical contêm, principalmente, adrenorreceptores α , que medeiam a contração. A adrenalina, portanto, tem a função de contrair a base da bexiga e relaxar seu corpo, contribuindo, assim, para a retenção urinária, a qual pode ser útil em situações de estresse agudo.

Nos músculos ciliares do olho, a ativação de adrenorreceptores β_2 causa **relaxamento e redução na curvatura do**

Fatores que estimulam a secreção

Hipoglicemia
Traumatismo ósseo
Dor
Hipóxia
Hemorragia
Exercício físico
Exposição ao frio

crystalino. Além disso, esse hormônio causa ativação de adrenorreceptores α_1 e contração dos músculos radiais da íris, resultando no aumento do diâmetro pupilar (midríase).

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DAS CATECOLAMINAS

Diferentemente de qualquer outro tecido endócrino, não existe um mecanismo de retroalimentação que regule a secreção das catecolaminas na medula adrenal. **O controle da secreção depende, principalmente, do SNC**, que age por meio de impulsos simpáticos do nervo esplâncnico para as células cromafins. O Quadro 51.6 apresenta algumas situações que produzem elevações na secreção das catecolaminas pela adrenal. Esses estímulos são detectados em várias áreas do SNC, com as respostas sendo iniciadas no hipotálamo e tronco cerebral.

Hipoglicemia

O SNC é capaz de perceber e corrigir alterações da glicemia, seja modulando a secreção de hormônios pancreáticos (insulina e glucagon) ou adrenomedulares (catecolaminas), seja atuando diretamente, por via neural, nos tecidos periféricos, como o hepático, o muscular e o adiposo.

A redução da glicemia pode aumentar a secreção de adrenalina em até 50 vezes. Este aumento é proporcional à gravidade e à duração da hipoglicemia. Os processos metabólicos dominantes durante o primeiro dia de jejum, no homem, mediados pela ação da adrenalina e outros hormônios, são a ativação da glicogenólise e a lipólise. Como as reservas de glicogênio hepático (cerca de 75 g) tendem a esgotar-se muito rapidamente, ocorre aumento da atividade gliconeogênica. Em músculos esqueléticos, o aumento da glicogenólise e da produção de lactato estimulados pela adrenalina proveniente da medula são componentes extremamente importantes na resposta contra-regulatória ao jejum. Além disso, a ativação da proteólise muscular resultante da redução das concentrações plasmáticas de insulina e do aumento do cortisol consiste em uma resposta metabólica eficaz para o fornecimento de substratos gliconeogênicos para o fígado. A ativação direta de fibras simpáticas do tecido adiposo branco leva à lipólise, que irá fornecer glicerol para a gliconeogênese e AGL para a circulação. Os AGL provocarão aumento de sua utilização pelos tecidos periféricos, principalmente pela massa muscular esquelética que representa cerca de 40% da massa corporal total. Uma vez que o tecido muscular passa a utilizar AGL como fonte de energia, há inibição da utilização de glicose pelo músculo, substituindo, dessa forma, o consumo de glicose pelo de AGL. A substituição do consumo de glicose pelo

de AGL no músculo é um dos mecanismos que reduz a velocidade da gliconeogênese, poupando, assim, a proteólise muscular. Ao contrário da ativação do tecido adiposo branco, a atividade simpática dos nervos periféricos do coração e do tecido adiposo marrom encontra-se deprimida na hipoglicemia. Essa resposta adrenérgica é importante para promover a diminuição do metabolismo basal resultante do menor consumo de oxigênio nesses órgãos.

Exercício físico

É bem conhecido que a secreção adrenomedular é estimulada pelo exercício. Durante a atividade física, é necessário aumentar o fluxo sanguíneo do músculo esquelético, suprindo-o de substratos energéticos adicionais, e, ao mesmo tempo, manter a pressão arterial e o fornecimento

adequado de glicose para o SNC. Essas ações são mediadas pelas catecolaminas. Além disso, a adrenalina aumenta a força e a frequência cardíaca, relaxa a musculatura da árvore brônquica e, com isso, aumenta o débito cardíaco, a ventilação pulmonar e a oferta de oxigênio para o músculo esquelético. Com o início do exercício, as catecolaminas estimulam a degradação de glicogênio muscular, aumentando o fluxo da via glicolítica e as vias seguintes de oxidação. O lactato liberado do músculo pelo efeito glicogenolítico é reciclado para glicose no fígado, via gliconeogênese. Após alguns minutos, o músculo aumenta a captação de glicose circulante por um mecanismo independente da insulina. Em períodos de atividade física mais prolongada, as catecolaminas ativam a lipólise e, com isso, aumentam a concentração plasmática dos AGL, os quais são usados preferencialmente como substrato energético pela célula muscular. Durante o exercício moderado, cerca de 2/3 da energia utilizada provém da oxidação de AGL e 1/3 da glicose. A disponibilidade de substratos energéticos mantidos pelas ações das catecolaminas no fígado, músculo e tecido adiposo é reforçada pelo efeito adrenérgico no pâncreas, onde a ativação de receptores α -adrenérgicos resulta em inibição da secreção de insulina e estimulação de glucagon.

Feocromocitomas

Feocromocitomas são tumores benignos ou malignos de origem neuroectodérmica do tecido cromafim restrito ou não à porção medular da adrenal. Estes tumores secretam catecolaminas de uma forma não regulada. A hipertensão arterial é a manifestação clínica mais comum dos feocromocitomas e está presente em 90% dos pacientes. Outros sintomas e sinais clínicos incluem taquicardia, cefaléia, episódios de sudorese excessiva, ansiedade, tremores e intolerância à glicose. O diagnóstico é feito com base na história clínica cuidadosa, em sinais de tônus adrenérgico aumentado (midríase, por exemplo) e na detecção laboratorial de quantidades urinárias elevadas de catecolaminas e de seus metabólitos. O tratamento é cirúrgico e consiste na ressecção da(s) adrenal(is). Em situações de adrenalectomia bilateral, o paciente precisa receber glicocorticóides e mineralocorticóides sintéticos, mas não necessita repor com fármacos a função medular perdida. Isto indica que as catecolaminas não são hormônios vitais. No entanto, esses pacientes podem apresentar uma resposta adaptativa menos eficaz frente a estímulos estressantes agudos como a hemorragia, a hipoglicemia e a hipotensão.

LEITURA ADICIONAL

1. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
2. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21:55-89.
3. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: action and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79:1-71.
4. Wasserman DH. Regulation of glucose fluxes during exercise in the postabsorptive state. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:191-218.
5. White PC, Speicer PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *Endocr Rev* 2000; 21:245-91.

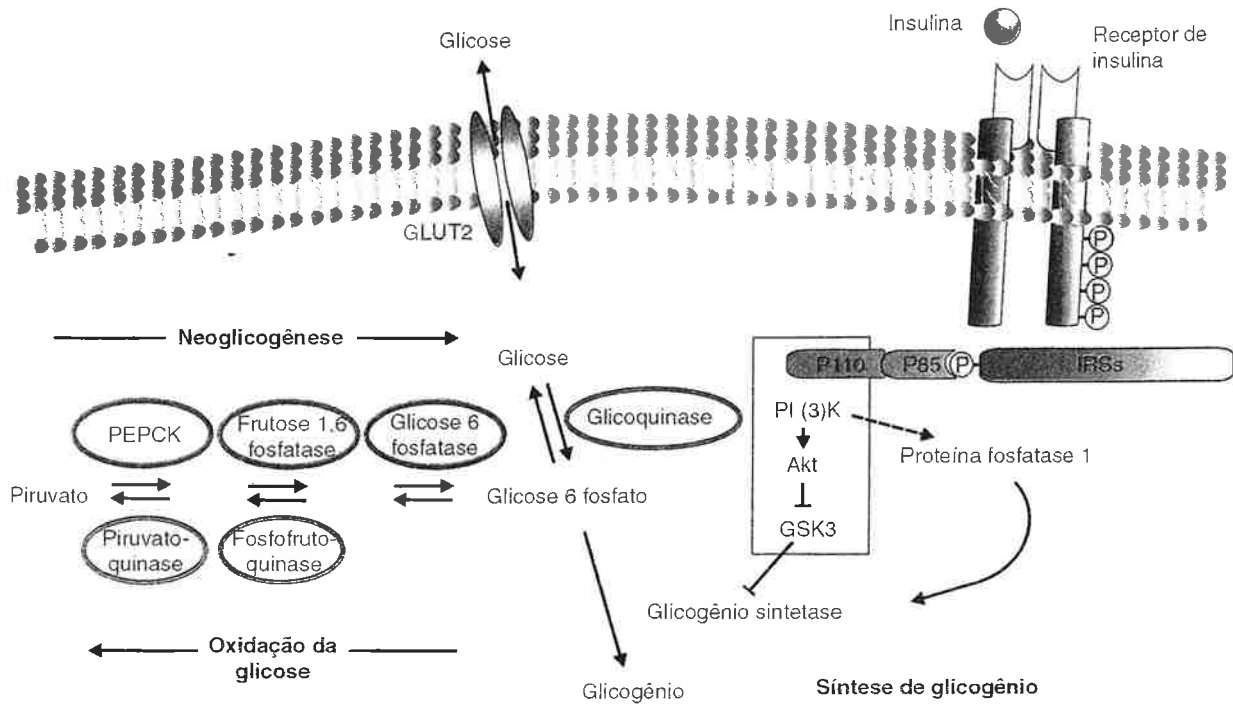


Figura 70.8 - Regulação do metabolismo de glicose no fígado. Descrição no texto.

explicar a desconexão entre a produção de glicose pelo fígado e o metabolismo de lipídios. Foi sugerido que, no diabetes tipo 2 com resistência à insulina moderada, a Foxo1 permanece no núcleo e ativa genes da produção hepática de glicose, ao passo que a Foxo2, mais sensível à insulina, migra para o citoplasma e é incapaz de ativar a oxidação de ácidos graxos, acarretando portanto ao acúmulo de lipídios no fígado (Figura 70.9). Em casos de resistência à insulina acentuada e no diabetes tipo 1 (com insulinopenia), tanto a produção hepática de glicose quanto a oxidação de ácidos graxos e a cetogênese estão elevadas.

- Regulação da síntese e degradação de lipídios

A homeostase de lipídios em células de vertebrados é regulada por uma família de fatores de transcrição designada SREBP (*sterol regulatory element-binding proteins*) (Figura 70.10). Estes fatores ativam diretamente a expressão de cerca de 30 genes implicados na síntese e captação de colesterol, ácidos graxos, triglicerídios e fosfolipídios, assim como de NADPH, um cofator necessário para a síntese dessas moléculas. No fígado, três SREBP regulam a produção de lipídios. A SREBP-1c aumenta preferencialmente a transcrição de genes envolvidos na síntese de ácidos graxos, entre eles a acetil-CoA carboxilase (ACC), que converte acetil-CoA em malonil-CoA, e a ácido graxo sintetase (FAS), que converte malonil-CoA em palmitato. Uma ação clássica da insulina é estimular a síntese de ácidos graxos no fígado em períodos de excesso de carboidratos. Várias evidências sugerem que esses efeitos da insulina são mediados pelo aumento do SREBP-1c. *In vivo*, a quantidade total de SREBP-1c no fígado é reduzida pelo jejum, que suprime a secreção de insulina, e cresce com a realimentação. De modo semelhante, os níveis de mRNA do SREBP-1c diminuem em animais com diabetes induzido por estreptozotocina e se elevam após tratamento com insulina. A hiperexpressão do SREBP-1c no fígado de ani-

mais transgênicos previne a redução do mRNA das enzimas lipogênicas. Muitos indivíduos com obesidade e resistência à insulina têm esteatose (degeneração de gorduras) hepática. As evidências indicam que a esteatose hepática da resistência à insulina é causada pelo acúmulo de SREBP-1c, que está elevado em resposta aos altos níveis circulantes de insulina. De maneira semelhante, os níveis de SREBP-1c estão aumentados no fígado de camundongos ob/ob (ou geneticamente obesos). Apesar da presença de resistência à insulina nos tecidos periféricos, a insulina continua a ativar a transcrição do SREBP-1c no fígado desses camundongos. O nível elevado de SREBP-1c nuclear faz crescer a expressão de genes lipogênicos, a síntese de ácidos graxos e o acúmulo de triglicerídios. Em adipócitos, a insulina também reduz a lipólise pela inibição da lipase hormônio-sensível. Esta enzima é ativada pela PKA. A insulina inibe a atividade da PKA, ativando a fosfodiesterase AMP cíclico específica (PDE3B), que diminui os níveis de AMP cíclico nos adipócitos. A ativação da PDE3B é dependente e distal à ativação da PI 3-quinase e Akt pela insulina.

- O que causa resistência à insulina?

A resistência à insulina da obesidade e do diabetes tipo 2 se caracteriza por alterações em diversos pontos da via de transmissão do sinal da insulina, com redução da concentração e da atividade quinase do IR, da concentração e da fosforilação do IRS-1 e 2, da atividade da PI 3-quinase, da translocação do GLUT4 e da atividade das enzimas intracelulares. Isso pode ocorrer em paralelo à manutenção da ativação normal da via mitogênica, representada pela MAP quinase.

Fatores genéticos e adquiridos podem influenciar a sensibilidade à insulina. Defeitos genéticos no IR são relativamente raros, mas representam as formas mais graves de resistência à insulina, e são exemplificados pelo leprechaunismo e pela síndrome de Robson Mendenhall, anomalias caracterizadas

por envelhecimento precoce. Diferenças na apresentação clínica podem decorrer da gravidade do defeito genético, da capacidade dos receptores mutantes de formar híbridos com outros receptores (p. ex., o de IGF-1), e outros fatores de base, genéticos e adquiridos, que modificam o estado de resistência à insulina. A síndrome de resistência à insulina e o diabetes tipo 2 são poligênicos e podem englobar polimorfismos em vários genes que codificam as proteínas envolvidas nas vias de sinalização da insulina, na secreção de insulina e no metabolismo intermediário.

Deleções selecionadas de componentes da sinalização de insulina *in vivo*, usando recombinação homóloga, permitiram novas interpretações sobre a complexidade destes mecanismos. Embora alguns defeitos únicos na via de sinalização da insulina possam resultar em diabetes (*knockout* do IR, do IRS-2 ou da Akt2), outros não (*knockout* da subunidade P85, da PI 3-quinase e do IRS-1). Além disso, em roedores obesos, *knockout* de genes que estão envolvidos em “desligar” o sinal de insulina, como a PTP1B e a SHIP2, melhoram o diabetes. Por outro lado, redução na expressão do gene do GLUT4, principalmente no tecido adiposo, é uma característica dos estados de resistência insulínica e diabetes tipo 2, e a superexpressão do GLUT4, mesmo que seletiva no tecido adiposo, induz aumento de sensibilidade insulínica em animais normais ou diabéticos.

Combinações de *knockouts* foram produzidas para mimetizar o diabetes tipo 2 poligênico, com deleções heterozigotas do IR e IRS-1; do IR e IRS-2; do IRS-1 e 2; do IRS-1 e glicocinase. Em algumas dessas combinações, houve clara evidência de *epistasia genética* (interação gene-gene). Por exemplo, embora o *knockout* heterozigoto do IR ou do IRS-1 isolados não acarretem diabetes, o *knockout* duplo-heterozigoto leva 50% dos camundongos a desenvolverem a doença. Este achado marcante propiciou novas possibilidades etiopatogênicas para o diabetes tipo 2, no qual alterações únicas na expressão do

IR ou do IRS-1 geram alterações modestas na capacidade de transmissão intracelular do sinal, mas, quando combinadas, podem conduzir à doença.

Um modelo genético que produziu um fenótipo intrigante com relação à homeostase de glicose surgiu a partir dos *knockouts* das subunidades regulatórias P85 α da PI 3-quinase. Embora a PI 3-quinase seja central nas ações metabólicas da insulina, o camundongo *knockout* heterozigoto para a P85 α exibe aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, quando essa mutação é produzida em conjunto com o duplo *knockout* heterozigoto IR/IRS-1, ela protege contra o diabetes. Esta surpreendente proteção parece decorrer de um fator único na via de sinalização da insulina, na qual o balanço estequiométrico entre a P85 α , a subunidade catalítica P110 e as proteínas IRS é crítico para a transmissão do sinal.

A participação de tecidos específicos na patogênese da resistência à insulina e do diabetes tipo 2 foi estudada usando a tecnologia de recombinação de DNA *Cre-lox*, para criar *knockouts* tecido-específicos do IR e do GLUT4. Apesar da ausência de diabetes em camundongos com *knockout* global de GLUT4, *knockouts* tecido-específicos do GLUT4 no músculo e tecido adiposo provocaram diminuição acentuada da tolerância à glicose. Os *knockouts* tecido-específicos do IR também produziram dados interessantes. Como antes observado, apesar do conhecimento prévio de que a insulina estimula a captação de glicose primariamente no músculo, camundongos com *knockout* do IR no músculo apresentam tolerância à glicose normal. Isso ocorre, ao menos parcialmente, como resultado do redirecionamento da captação de glicose para a gordura, com posterior aumento na massa de tecido adiposo, ácidos graxos livres circulantes e triglicerídios. Camundongos com *knockout* adiposo-específico do IR também apresentam tolerância à glicose normal, enquanto os com *knockout* fígado-específico do IR mostram diminuição da tolerância à glicose e redução do *clearance* de insulina, com acentuada hiperinsulinemia. Talvez

os resultados mais surpreendentes, entretanto, tenham surgido de estudos de camundongos com *knockout* tecido-específico do IR na célula beta e no sistema nervoso central. Os primeiros exibem acentuado defeito na secreção de insulina estimulada por glicose, semelhante ao observado no diabetes tipo 2, enquanto os últimos têm aumento da ingestão alimentar, adiposidade discreta, resistência à insulina e hipertrigliceridemia, assim como redução da fertilidade em decorrência de hipogonadismo hipotalâmico. Em conjunto, esses achados sugerem uma hipótese unificadora para o diabetes tipo 2, na qual a resistência à insulina em órgãos-alvo clássicos (fígado, músculo e tecido adiposo), combinada à resistência insulínica na célula beta, no cérebro e em outros tecidos, pode resultar no diabetes tipo 2.

Em síntese, o diabetes melito tipo 2 (DM2) resiste à ação da insulina nos tecidos muscular e adiposo e no fígado, com menor secreção de insulina. Nos últimos anos, ficou evidente que inúmeros fatores podem regular negativamente a ação insulínica,

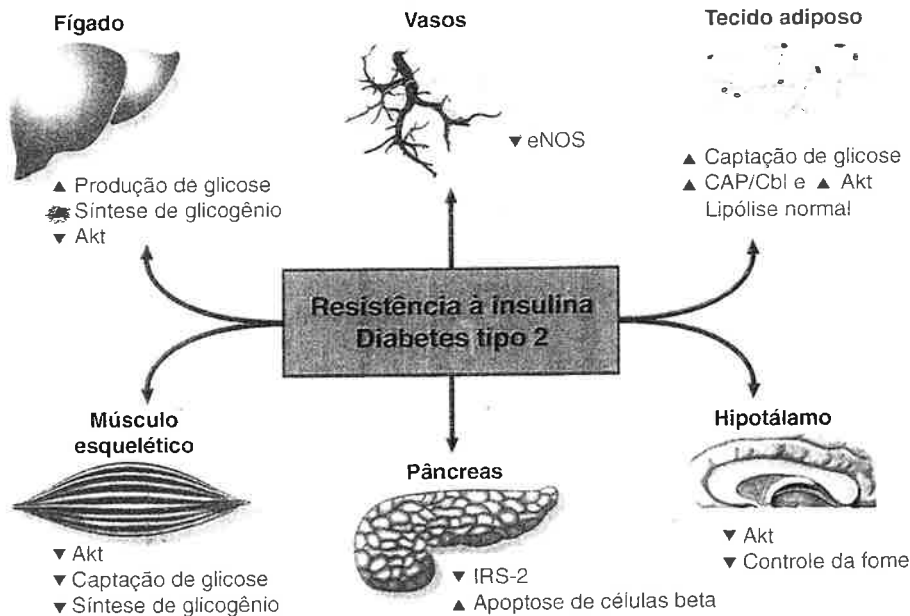


Figura 70.11 • Resistência à insulina tecido-específica. A fisiopatologia do diabetes melito tipo 2 (DM2, doença a ser descrita neste capítulo) envolve resistência à insulina e deficiência relativa da secreção de insulina. A desregulação das múltiplas etapas do controle glicêmico é decorrente de resistência à insulina no fígado, músculo esquelético, hipotálamo e pâncreas. No tecido adiposo, em uma fase do ganho de peso, pode haver maior captação de glicose. Em fases mais avançadas da obesidade, pode ocorrer resistência à ação da insulina. O desenvolvimento de resistência seletiva à insulina no endotélio vascular contribui para a redução da produção de óxido nítrico local e aceleração da aterosclerose.

agindo tanto no receptor de insulina quanto em moléculas pós-receptor. Assim, diversos fatores produzidos por adipócitos podem promover a ativação de serinas quinases, especialmente a IKK e a JNK, capazes de fosforilar moléculas da via em resíduos de serina, como IRS-1 e 2, inibindo a sinalização da insulina. Estas alterações podem explicar a resistência à insulina no fígado, músculo e tecido adiposo; na célula B, esta regulação acelera a apoptose, reduzindo a massa dessas células. Portanto, é possível que mecanismos comuns possam explicar a resistência e a alteração de secreção de insulina, processos essenciais na patogênese do DM2. Naturalmente, polimorfismos genéticos podem facilitar o efeito da obesidade, da inatividade física e do envelhecimento nessa regulação, justificando a base poligênica e ambiental do DM2. Apesar da necessidade de se definirem muitas outras etapas desta via, todas estas descobertas abrem novas perspectivas para o tratamento e para a prevenção da síndrome de resistência à insulina e do diabetes tipo 2.

► Efeitos biológicos dos hormônios pancreáticos

A insulina e o glucagon, de maneira integrada e por meio de um balanço equilibrado de secreção e ação (no geral, inversamente proporcional), são responsáveis pela manutenção da homeostasia do metabolismo intermediário, o que garante o estoque, a mobilização e o consumo de substratos energéticos no organismo. Para isso, esses hormônios agem primariamente em rotas metabólico-bioquímicas (detalhadas no Capítulo 74 – Controle Hormonal e Neural do Metabolismo Energético). Nesse processo, a glicose, principal substrato energético do organismo, ocupa um papel-chave e atua como principal regulador da secreção desses hormônios. Entretanto, os efeitos biológicos de tais hormônios não se restringem ao controle do metabolismo da glicose e da manutenção da concentração sanguínea do substrato, mas se estendem ao metabolismo de lipídios e proteínas.

A insulina é um hormônio universal, que age em praticamente todas as células do organismo. Tem muitos efeitos metabólicos (veja Capítulo 74, citado anteriormente), mas também atua sobre a expressão de genes e a síntese proteica, assim como na proliferação e diferenciação celulares. Outras funções da insulina incluem, ainda, o aumento da produção de óxido nítrico no endotélio e da atividade da Na^+/K^+ -ATPase, prevenção da apoptose (ou morte celular), além de controle hipotalâmico da ingestão alimentar.

Assim, em adição às ações no metabolismo, a insulina dispõe de potente efeito proliferativo, responsável, no período fetal, pelo crescimento do organismo e, na vida adulta, pela hiperplasia de alguns tecidos específicos. Essa ação depende de efeitos genômicos da insulina sobre a multiplicação de DNA e a proliferação celular, mas obviamente é garantida pelo conjunto dos efeitos anabólicos da insulina no metabolismo de lipídios e proteínas, gerando substratos para a síntese das estruturas (ou organelas) celulares, além de proporcionar a geração de energia (ATP) pela metabolização da glicose.

O Quadro 70.2 resume as principais ações metabólicas da insulina, a maioria delas regulada de maneira inversa pelo glucagon.

Quadro 70.2 • Principais efeitos metabólicos da insulina

No fígado

- Inibição da glicogenólise e da gliconeogênese
- Inibição da conversão de ácidos graxos e aminoácidos em cetoácidos
- Aumento da síntese de glicogênio
- Aumento da síntese de triglicerídios e das lipoproteínas VLDL

Nos músculos

- Aumento da captação de aminoácidos e da síntese proteica
- Aumento do transporte de glicose e da síntese de glicogênio

No tecido adiposo branco

- Aumento do armazenamento de triglicerídios
- Aumento do transporte de glicose e metabolização a glicerofosfato
- Aumento da hidrólise de triglicerídios extracelulares
- Aumento no influxo de ácidos graxos livres
- Aumento da esterificação dos ácidos graxos
- Inibição da hidrólise de triglicerídios intracelulares

Na maioria dos tipos celulares

- Aumento da atividade glicolítica
- Aumento da captação de aminoácidos e da síntese proteica
- Aumento da atividade da Na^+/K^+ -ATPase

• Homeostasia do estado alimentado e de jejum

É ação fundamental desses hormônios garantir a homeostasia dos macronutrientes (principalmente de seus substratos) nos distintos estados alimentares do indivíduo. Esse equilíbrio envolve, primariamente, a manutenção da concentração de glicose no plasma (glicemia) entre 70 e 100 mg/dl.

Uma importante conquista evolutiva dos mamíferos é a capacidade de estocar os nutrientes oriundos de uma refeição (aporte exógeno) para posteriormente, na ausência dela, mobilizar esses estoques, proporcionando substratos necessários para garantir a vida celular e com isso a sobrevivência do organismo. Nestes processos, a insulina desempenha papel-chave, auxiliada pela ação contrarreguladora do glucagon e ainda de outros hormônios, como catecolaminas, cortisol e GH. Dessa maneira, várias espécies animais, inclusive a humana, tiveram a oportunidade de sobreviver e evoluir durante milhares de anos, quando a oferta alimentar era escassa e intermitente, adquirindo relativa independência do meio externo.

Os macronutrientes são degradados durante o processo digestivo para posterior absorção, constituindo a fonte exógena de glicose, aminoácidos e ácidos graxos. A musculatura esquelética é o principal local de estoque de proteínas corporais. Representando cerca de 40% da massa corporal, o músculo esquelético contém grande quantidade de proteínas que podem ser degradadas, liberando aminoácidos utilizados por outras células orgânicas. O tecido adiposo, o fígado e as lipoproteínas circulantes constituem o estoque de lipídios do organismo, cuja mobilização e metabolização, bastante complexa, não apenas garantem os substratos lipídicos para a preservação das estruturas celulares, mas também contribuem para a geração de energia, desde que em alguns tecidos, como nos músculos esquelético e cardíaco, possa ocorrer oxidação de ácidos graxos com geração de ATP.

Finalmente, a glicose, principal substrato energético para a maioria dos tipos celulares, cuja fonte exógena são os polis-