

HORMÔNIOS DA GLÂNDULA ADRENAL*

Introdução

As glândulas adrenais, ou supra-renais, foram descritas por um anatomista italiano em 1563, Bartolomeu Eustachius, sob a denominação de *Glandulae renibus incumbentes*. Em 1628, Riolan modificou o nome para *capsulae suprarenales*. Em 1855, Addison descreveu a doença que hoje tem seu nome e somente em 1894, Oliver e Sharpey-Schafer relataram a ação fisiológica do extrato destas glândulas. São estruturas bilaterais situadas crânio-medialmente aos rins (Figura 1). Apresentam uma cápsula e estão divididas em duas zonas distintas: o córtex e a medula. O córtex adrenal é subdividido em 3 zonas (Figura 2), cada uma com características anatômicas específicas. A zona glomerulosa, mais externa, secreta um hormônio mineralocorticoide conhecido como aldosterona. A zona fasciculada vem logo a seguir e produz o glicocorticoide cortisol e, por fim, a zona reticular que produz os hormônios sexuais ou esteróides androgênicos. A medula adrenal é a região central da glândula e secreta os hormônios chamados de catecolaminas. A identificação das zonas é difícil em pequenos roedores. Nas aves as glândulas adrenais encontram-se encobertas pelas gônadas e os tecidos medular e cortical se apresentam entremeados.

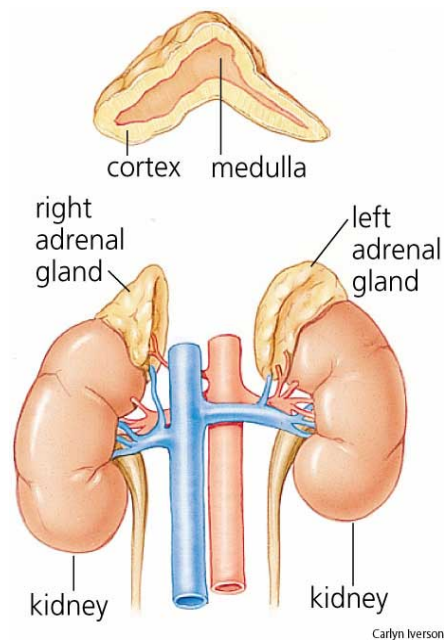


Figura 1. Localização das glândulas adrenais.

* Seminário apresentado pela aluna LUCIANA SULZBACH DA SILVA na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2005. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

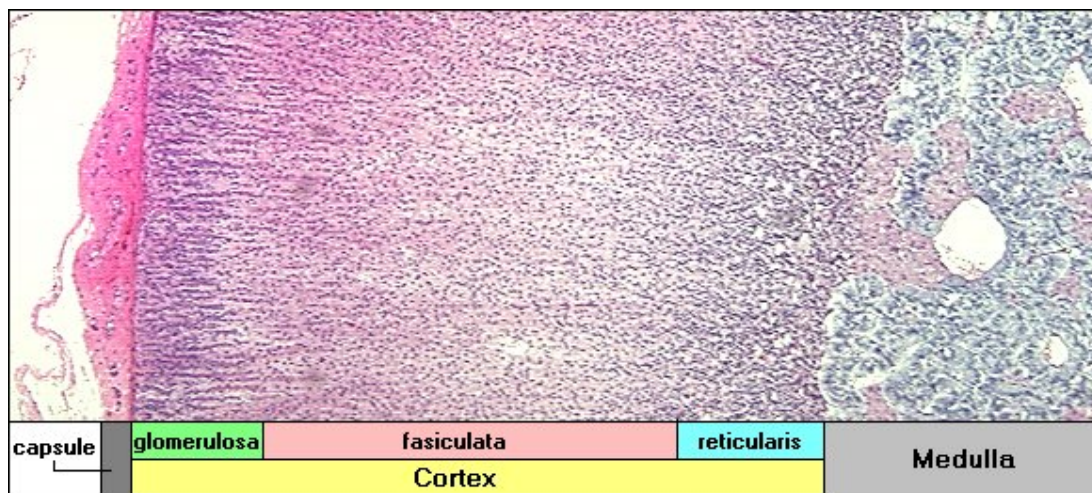


Figura 2. Apresentação histológica da glândula adrenal.

Fisiologia da adrenal

Estes órgãos estreitos têm uma grande influência no metabolismo de todo o organismo. Os hormônios adrenais atuam em vários órgãos e participam de todo o metabolismo, muitas vezes em associação com outros hormônios. O mecanismo de secreção obedece algumas vezes a uma retro-alimentação negativa, monitorada pelo cérebro.

Córtex adrenal

O córtex adrenal é de origem mesodérmica e subdividido em três zonas concêntricas conforme a disposição e aspecto de suas células. Os hormônios do córtex adrenal são sintetizados a partir do mesmo precursor, o colesterol. São compostos esteróides que têm ação sobre o metabolismo de proteínas, glicídios, lipídios e minerais.

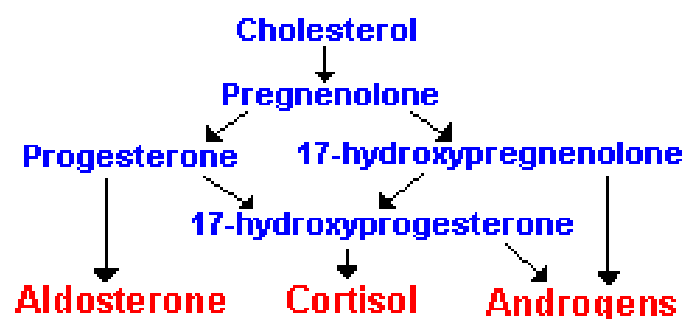


Figura 3. Rota esquemática da biossíntese dos esteróides.

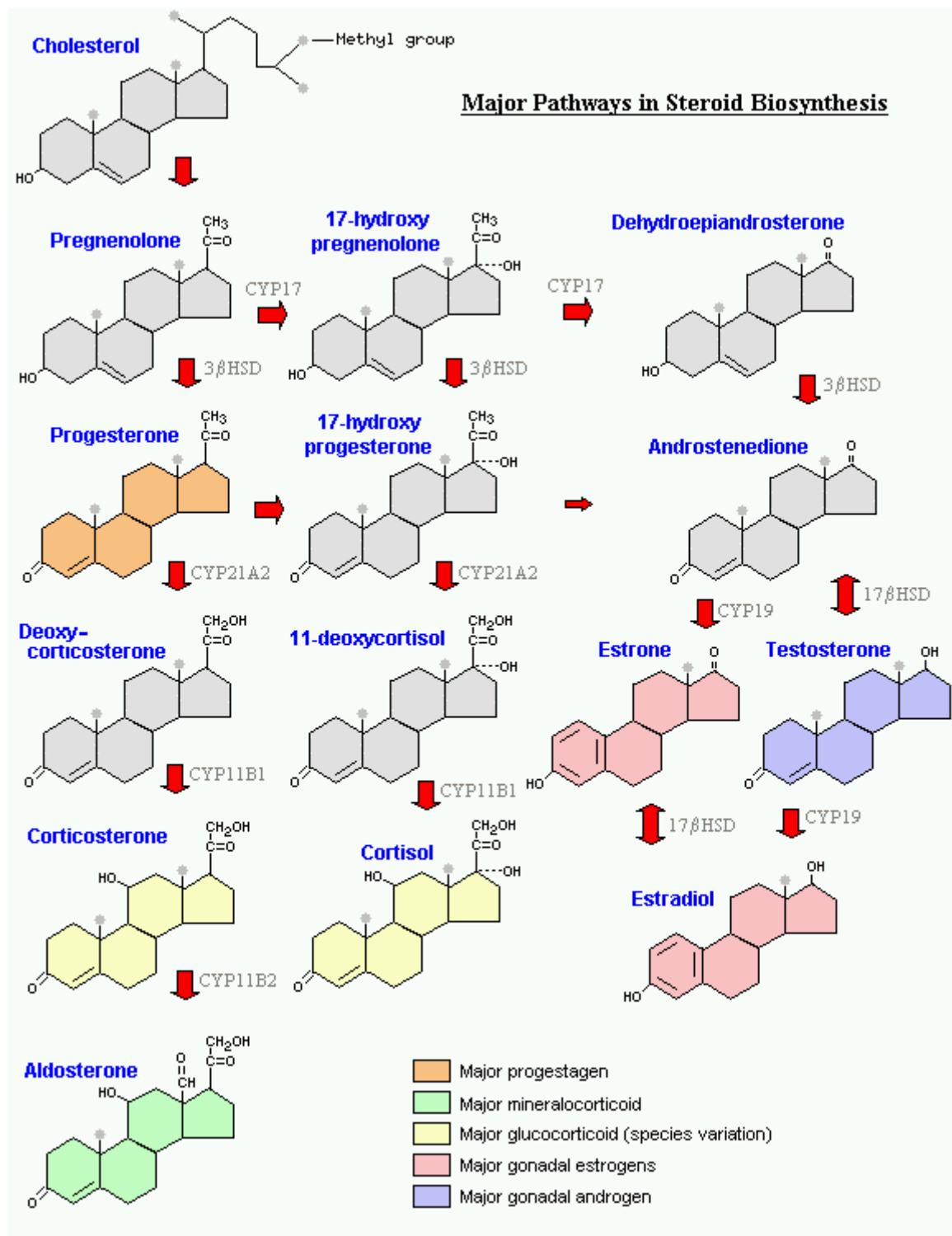


Figura 4. Biossíntese dos esteróides.

Biossíntese dos esteróides

O colesterol provém do plasma, transportado por lipoproteínas de baixa densidade (LDL), mas também pode ocorrer a partir do acetil-CoA. A aldosterona contém um grupo aldeído no C-13, que está em equilíbrio com um grupo hidroxila no C-11, formando uma estrutura hemiacetalica. Os demais hormônios são considerados como derivados da

corticosterona. A formação de pregnenolona é catalisada pela enzima mitocondrial conhecida por citocromo P450_{17α} ou 17-hidroxilase/liase, que causa a ruptura oxidativa do fragmento de 6 carbonos no C-17 colesterol, liberando isocaproaldeído e pregnenolona, a partir da qual pode ser formada a progesterona. A progesterona é o primeiro hormônio a ser produzido na rota de dos hormônios esteróides (Figuras 3 e 4).

Mineralocorticóides - Zona glomerulosa

A zona glomerulosa é a mais externa, estreita e imediatamente abaixo da cápsula, composta por células cubóides e colunares, com núcleo denso e citoplasma escasso com poucos lipídios, dispostas em agrupamentos aciformes de ninhos compactos. Esta seção sintetiza os mineralocorticóides: a aldosterona e desoxicorticosterona. A aldosterona (Figura 5) é o principal, agindo na regulação da homeostase dos eletrólitos no líquido extracelular, principalmente sódio (Na) e potássio (K). Exerce o seu efeito nos túbulos contorcidos distais e ducto coletor do néfron. A produção da aldosterona encontra-se sob o controle dos níveis séricos de renina, angiotensina e K.

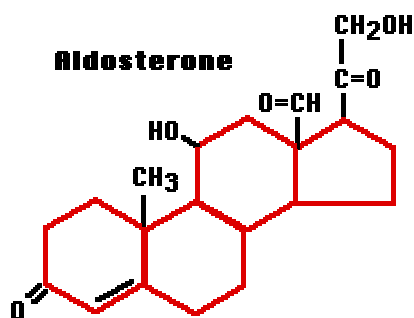


Figura 5. Molécula de aldosterona

As células da mácula densa dos túbulos distais do rim contêm quimio-receptores que detectam concentrações de Na⁺ no fluido do túbulo, sendo que o aumento da concentração de Na⁺ estimula a liberação de renina. A renina é uma enzima proteolítica produzida nas células justaglomerulares das arteríolas aferentes dos glomérulos do rim. Por ação de estímulos como baixa pressão sanguínea, diminuição do volume sanguíneo detectado por baro-receptores das próprias células justaglomerulares, hiponatremia, hiperpotassemia, estímulos de neurotransmissores β₁-adrenérgicos, vasopressina e prostaglandinas ocorre a produção de renina. No caso do ACTH, somente níveis elevados do mesmo induzem liberação de aldosterona. O angiotensinogênio, uma globulina α₁ do plasma, é sintetizado no fígado e é hidrolisado pela renina, produzindo um decapeptídeo, chamado angiotensina I. Esta sofre a remoção de 2 aminoácidos, por ação da enzima conversora, uma glicoproteína que encontra-se no plasma, nos pulmões e nas células endoteliais, formando a angiotensina II, que, por sua vez,

é um potente estimulador da síntese de aldosterona, além do seu efeito vasoconstritor e de elevação de pressão arterial. A angiotensina II tem um efeito de retro-alimentação negativa na síntese de renina, participando em dois diferentes pontos da biossíntese de aldosterona: na conversão de colesterol em pregnenolona e na oxidação de corticosterona para a produção de aldosterona. Com a secreção da aldosterona ocorre um aumento de reabsorção de Na⁺ e de excreção de K, levando a um aumento na reabsorção de água e conseqüente aumento de volume sanguíneo e do débito cardíaco, ocasionando um aumento de pressão arterial.

Glicocorticóides – Zona fasciculada

A zona fasciculada é uma camada espessa composta por cordões radiais de espongíócitos, que são células poliédricas de citoplasma claro com delicados vacúolos contendo lipídios (colesterol e ésteres de colesterol). É responsável pela produção dos glicocorticóides. O principal glicocorticóide é o cortisol. A síntese dos glicocorticóides é estimulada pelo ACTH (hormônio adrenocorticotrópico) hipofisário, que se encontra regulado pelo CRH hipotalâmico, estando relacionados por retro alimentação negativa com glicocorticóides. Os primeiros 23 dos 39 aminoácidos que compõe o ACTH são essenciais e têm a mesma seqüência em todos os mamíferos, enquanto os outros 16 variam conforme a espécie.

A duração de horas-luz, ciclo de alimentação, horas de sono e o estresse determinam o ritmo circadiano que envolve a liberação do CRH. Em geral a produção de glicocorticóides é maior pela manhã e menor à tarde e à noite, elevando-se novamente durante o sono. Ocorre a ativação dos centros hipotalâmicos por estresse inespecífico, como temperatura ambiente extrema, febre, hipoglicemia, inflamação, jejum, dor, trauma, medo, levando a um aumento e liberação de ACTH e conseqüente atividade adreno-cortical, principalmente da zona fasciculada.

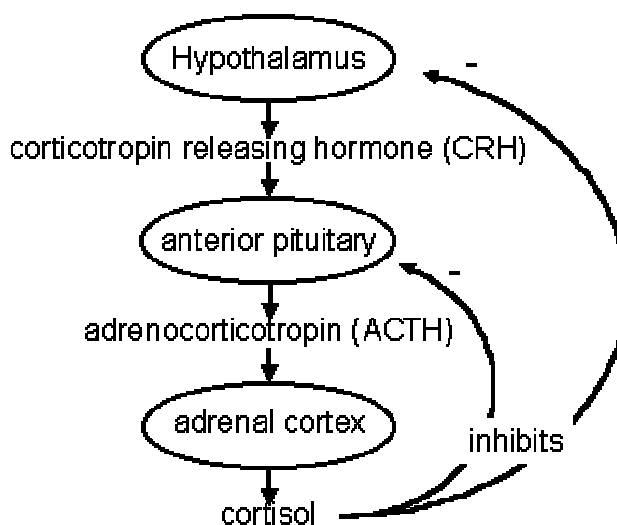


Figura 6. Controle da secreção do cortisol.

Os glicocorticóides atuam no núcleo das células alvo, unindo-se a uma proteína receptora no citosol, sofrendo uma translocação para o núcleo, onde estimula a transcrição de genes que codificam para enzimas específicas, incluindo enzimas da gliconeogênese. Podem interagir com receptores de membrana nos tecidos linfóides para exercer seus efeitos imunossupressores. Os seus efeitos podem ser impedidos por inibidores da transcrição (actinomicina D) ou da tradução (polimicina).

Os glicocorticóides, principalmente o cortisol, têm efeito metabólico sobre os glicídios, lipídios e proteínas. O efeito primário sobre os glicídios é o aumento da gliconeogênese e da síntese de glicogênio. O cortisol inibe a utilização da glicose pelas células e estimula o armazenamento de glicogênio, por estimular a enzima glicogênio sintetase. Causa uma hiperglicemia que pode levar a glicosúria, por ultrapassar o limiar renal. O aumento da glicemia obedece ao estímulo da gliconeogênese, pela ativação de enzimas desta via, a piruvato carboxilase e a fosfoenolpiruvato carboxiquinase.

O cortisol causa um aumento do catabolismo protéico, levando a um aumento no nitrogênio urinário. Ocorre um aumento de aminoácidos séricos com maior degradação dos mesmos, elevando a concentração de uréia plasmática. O anabolismo protéico é inibido, com depressão de crescimento. Baixos níveis de cortisol no fígado têm um efeito de aumento de síntese protéica e redução da lise, com aumento de concentração de proteínas plasmáticas.

No metabolismo dos lipídeos o cortisol estimula a lipólise, facilitando a ação dos hormônios ativadores da lipase, como o glucagon, a adrenalina e o GH. Ocorre a oxidação de ácidos-graxos e, portanto o aumento de acetil-CoA, que é uma ativadora da enzima piruvato carboxilase levando a gliconeogênese.

O cortisol tem efeito antiinflamatório e antialérgico, causando a redução da hiperemia, da resposta celular, da migração de neutrófilos e macrófagos ao lugar da inflamação, da exudação, da formação de fibroblastos e da liberação de histamina. Os glicocorticóides estabilizam a membrana dos lisossomos, impedindo a saída das enzimas hidrolíticas, que ocorre na inflamação.

Sobre as células sangüíneas, os glicocorticóides em geral induzem uma neutrofilia madura, descrita na maioria das espécies animais, sendo o resultado de diversos fatores como diminuição da migração de neutrófilos do sangue para os tecidos e para o pool marginal e aumento da liberação pela medula óssea. A elevação das concentrações de corticosteróides séricos gera uma resposta monocítica, mas diferenças são observadas entre as espécies animais. Em cães, geralmente, ocorre monocitose, mas não ocorre o mesmo em bovinos, eqüinos e em gatos. A monocitopenia pode ser encontrada em humanos e animais de laboratório e pode ser atribuída ao aumento do desvio de células para o compartimento marginal, inibição da liberação pela medula óssea ou a diminuição da produção, mas os mecanismos de monocitose ainda não

estão esclarecidos. Os mecanismos de eosinopenia induzida por corticosteróide não estão bem estabelecidos. Já a linfopenia pode ser atribuída à linfólise no sangue e nos tecidos linfóides, ao aumento do desvio de linfócitos do sangue para outros compartimentos do organismo ou ambos. Além disto, os corticosteróides inibem a síntese de algumas citocinas (IL-1 e IL-2) impedindo a resposta imune adequada, tendo assim um efeito imunossupressor.

O cortisol tem efeito sobre o trato gastrointestinal levando ao aumento de secreção de ácido clorídrico, pepsina e tripsina pancreática; diminui a secreção de muco, favorecendo o desenvolvimento de úlceras gastroduodenais.

Apresentam efeito sobre os ossos, se administrados de forma crônica, reduzindo a matriz óssea e a diminuição de absorção de Ca à nível intestinal e o aumento da excreção renal de Ca e P podem predispor o aparecimento de osteoporose e fraturas. Também sobre o equilíbrio hídrico têm efeito melhorando a diurese. Os glicocorticóides de origem fetal reduzem a síntese placentária de progesterona e aumentam a de estradiol, promovendo a síntese e liberação de PGF_{2α}, um hormônio que sensibiliza o útero à ocitocina provocando luteólise.

Andrógenos – Zona reticular

A zona reticular é uma camada estreita no limite com a medular, composta por agregados irregulares de células não-vacuolizadas. Produz os esteróides sexuais. São eles os andrógenos, como a dehidro-epiandrosterona (DHEA) e a androstenediona, os estrógenos e a progesterona. A síntese de androgênios (Figura 6) começa com a hidroxilação da progesterona no C₁₇. A cadeia lateral é clivada para fornecer androstenediona. A testosterona é formada pela redução do grupamento C-17- ceto da androstenediona. Os estrogênios são formados a partir dos androgênios pela perda da metila C-19 e a formação de um anel aromático. Os androgênios têm efeito sobre o anabolismo protéico, pela ação de retenção de nitrogênio. Também promovem retenção de P, K, Na e Cl.

Medula adrenal

A medula adrenal tem origem da crista neural e é composta por células especializadas neuroendócrinas produtoras das catecolaminas. As células cromafínicas são células ovais ricas em grânulos de secreção, arranjadas em ninhos ou trabéculas, sustentadas por um estroma escasso, porém intensamente vascularizado. Representa 10% da glândula. As catecolaminas são a dopamina, adrenalina e noradrenalina (epinefrina e norepinefrina). Também existe um sistema extra-adrenal, de grupos de células neuroendócrinas amplamente distribuídas: células do coração, fígado, rins, gônadas e neurônios adrenérgicos do sistema nervoso simpático pós-ganglionar e sistema nervoso central. Em conjunto com a medula constituem o sistema paraganglionar.

A Phe é convertida em Tyr por ação da enzima Phe-hidroxilase. A Tyr ingressa nas células cromafínicas, onde é hidroxilada por uma enzima alostérica conhecida como Tyr-hidroxilase, que tem como coenzima a tetrahidropteridina, para formar DOPA (dihidroxi-fenilalanina). A Tyr-hidroxilase é inibida pelas próprias catecolaminas. A DOPA é descarboxilada por uma enzima presente em todos os tecidos no compartimento citosólico, a DOPA-descarboxilase, que tem como coenzima o piridoxal-fosfato, para formar a dopamina. Por sua vez, esta necessita entrar nos grânulos cromafínicos de secreção, onde ocorre a conversão de dopamina em noradrenalina, pela ação catalítica da β -hidroxilase. Por fim a feniletanolamina-N-metil transferase, uma enzima presente no citosol, catalisa a N-metilação da noradrenalina, formando a adrenalina.

A adrenalina sintetizada pode armazenar-se nos grânulos de secreção. As catecolaminas são liberadas por exocitose estimulada por agentes colinérgicos e β -adrenérgicos e inibido por agentes α -adrenérgicos. Têm uma meia-vida de cerca de dois minutos.

A metabolização das catecolaminas ocorre pela ação da catecol-O-metil transferase e da monoamino oxidase (MAO). Quando transformadas, as catecolaminas são hidrossolúveis e excretadas na urina.

Mecanismo de ação das catecolaminas

Os diferentes mecanismos de ação são explicados pela presença de diferentes tipos de receptores encontrados nas células. Estes receptores encontram-se em vários tecidos e mediam diferentes respostas. Os receptores adrenérgicos podem ser de dois tipos: α e β . Os receptores α são mediadores de ações estimulatórias de adrenalina e noradrenalina sobre a musculatura lisa. São divididos em α_1 e α_2 . Os receptores β têm ação inibitória sobre a mesma musculatura e também se dividem : β_1 e β_2 .

Nos receptores α -adrenérgicos, a ativação dos mesmos leva a um aumento da concentração de Ca^{2+} citosólico nas células alvo, sendo que nos receptores α_1 pela liberação do Ca dos depósitos intracelulares e nos receptores α_2 pelo aumento do fluxo de Ca extracelular. A ativação dos receptores β -adrenérgicos está associada com a ativação da adenilciclase.

As catecolaminas adrenérgicas promovem a vasoconstrição por ativação dos receptores α_1 e α_2 . Podem causar vasodilatação em baixas doses, no músculo esquelético e no fígado, por ativação de receptores β . Estes, quando ativados também são responsáveis pelo aumento de frequência cardíaca por broncodilatação.

A dopamina tem ação sobre a adenilciclase. Os receptores dopaminérgicos D_1 ativam a adenilciclase, levando a um aumento do cAMP, enquanto que os receptores dopaminérgicos D_2 têm efeito inibidor, reduzindo o cAMP. A ativação de receptores D_1 leva à liberação do

hormônio paratireóide. A ativação dos receptores D2 leva a uma inibição de noradrenalina em neurônios adrenérgicos, inibição de aldosterona nas células da adrenal, inibição de prolactina na neurohipófise e da renina nas células justaglomerulares.

Ação das catecolaminas no metabolismo

As catecolaminas adrenérgicas estimulam a glicogenólise hepática e muscular, aumentando o nível de glicose plasmática. Estimulam também a lipólise no tecido adiposo, levando a um aumento dos níveis plasmáticos de ácidos-graxos, tendo, portanto, ação cetogênica. A adrenalina prepara os músculos, pulmão e coração para atividade mais intensa, em situações de estresse. Promove o aumento da força de contração dos músculos e aumento da frequência cardíaca. Leva também a um aumento de pressão sanguínea e a uma broncodilatação, para maior disponibilidade de O₂. A disponibilidade de glicose ocorre através do estímulo da glicogenólise e gliconeogênese. No estresse ocorre um aumento de produção de ATP no músculo e aumento de hidrólise dos triglicerídios pela ação da lipase.

Referências bibliográficas

- AYALA, A.R. Antagonistas do hormônio liberador da corticotrofina: atualização e perspectivas. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v.46, n. 6 São Paulo Dec. 2002..
- FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Schalm's Veterinary Hematology**. 5ª Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.1344 p.
- GONZÁLEZ, F.H.D & SILVA, S.C.da. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. Porto Alegre, UFRGS, 2003. 198 p.
- GRIFFIN, J.E. & Ojeda, S.R. **Textbook of endocrine physiology**. 2º Ed.; New York. Oxford University Press, 1992.
- GUYTON, A.C.; Hall, J. E. **Tratado de fisiologia médica**..10ª Ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002.

Referências da Internet

- Adrenal glands**. Disponível em <http://pathologyoutlines.com/adrenal.html>. Acesso em 01/06/2005.
- Adrenal gland biography.ms**. Disponível em http://www.biography.ms/Adrenal_cortex.html. Acesso em 01/06/2005.
- Hormônios esteróides**. Disponível em <http://www.icb.ufmg.br/~lbcd/prodabi3/grupos/grupo3/esteroides.html>. Acesso em 02/06/2005.
- Córtex da Supra Renal**. Disponível em <http://www.geocities.com/~malaghini/suprarenal.html>. Acesso em 01/06/2005.
- Suprarrenal**. Disponível em <http://usuários.cultura.com.br/jmrezende/suprarrenal.htm>. Acesso em 02/06/2005.
- Glândulas: Mecanismo da Secreção**. Disponível em <http://www.octopus.furg.br/ensino/Disciplinas/endocvertebrados/endocvertebrados.htm> . Acesso em 31/05/2005.
- Manual Teórico de Patologia do Sistema Endócrino**. Disponível em http://www.pucpr.br/saude/laboratorios/patologia/docs/LPE_endocrino.doc. Acesso em 01/06/2005.