

Egberto G. de Moura  
Carmen C. Pazos de Moura

### RESUMO

A secreção de tireotrofina (TSH) é determinada pelo efeito estimulatório do hormônio hipotalâmico estimulador de tireotrofina (TRH) e pela retroalimentação negativa exercida pelos hormônios tireóideos (HT). Superpostos, atuam outros reguladores e aferências do sistema nervoso central. Somatostatina e dopamina inibem a secreção de TSH, já as vias alfa-adrenérgicas centrais são predominantemente estimuladoras e participariam no estímulo da secreção de TSH pelo frio. O estado nutricional modula o eixo através da leptina, por vias diretas e indiretas. O estresse induz redução da secreção de TSH, e discute-se a participação dos glicocorticóides, citocinas e opiáceos. Recentemente, evidenciou-se que fatores locais produzidos na adenohipófise podem atuar de forma autócrina/parácrina, modulando a secreção de TSH. Dentre estes, destacam-se a neuromedina B e o peptídeo liberador de gastrina, que atuam como inibidores locais da secreção de TSH. Discute-se ainda, as alterações do TSH decorrentes da programação neonatal, por hormônios ou desnutrição. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:40 -52)

**Descritores:** Tireotrofina; Hormônios tireóideos; Leptina; Secreção; Biosíntese; Peptídeos reguladores

### ABSTRACT

#### Regulation of Thyrotropin Synthesis and Secretion.

The set point of thyrotropin (TSH) secretion is determined by the balance of a positive regulation of thyrotropin releasing hormone (TRH) and the strong negative regulation exerted by thyroid hormones. In addition, there are other regulators superimposed on this main axis such as somatostatin and dopamine, which act as inhibitors of TSH secretion, and central alpha-adrenergic pathways that are predominantly stimulatory and involved in the cold-induced thyroid activation. Nutritional status and leptin also regulate TSH by stimulating TRH neurons through direct and indirect mechanisms. Stress is also involved in lowering TRH/TSH secretion possibly through glucocorticoids, cytokines and opioids. Recently, a new regulatory pathway has been proposed, via peptides produced in pituitary, acting in an autocrine/paracrine manner. Among those, more consistent data are available on neuromedin B, gastrin-releasing peptide and pituitary leptin, which act as local inhibitors of TSH release. Neonatal programming of TSH secretion set point is also discussed. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:40 -52)

**Keywords:** Thyrotropin; Thyroid hormones; Leptin; Secretion; Biosynthesis; Regulatory peptides

Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Biologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (EGM); e Laboratório de Endocrinologia Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (CCPM), Rio de Janeiro, RJ.

Recebido em 22/10/03  
Aceito em 30/10/03

**A**TIREOTROFINA (TSH, *THYROID STIMULATING HORMONE*) é o principal regulador hormonal da produção e secreção de hormônios tireóideos (HTs). Por outro lado, os HTs são os principais reguladores da secreção de TSH, num sistema clássico de retroalimentação (*feedback*) negativa.

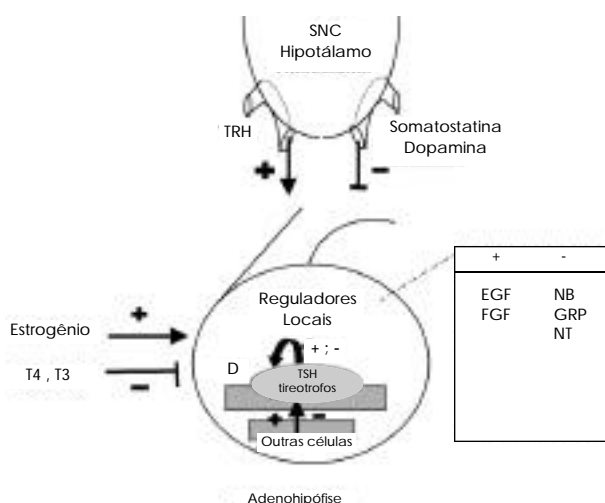


Figura 1. Principais reguladores endócrinos e autócrinos ou parácrinos da secreção de tireotrofina. SNC: Sistema nervoso central; EGF: fator de crescimento epidermal; FGF: fator de crescimento de fibroblastos; SP: Substância P; NB: Neuromedina B; GRP: peptídeo liberador de gastrina; NT: neurotensina; D2: desiodase do tipo 2.

Além dos HTs que inibem a síntese e secreção de TSH, o mais importante regulador vem a ser um hormônio hipotalâmico, o hormônio liberador de TSH, (TRH, *thyrotropin releasing hormone*), que estimula a síntese e secreção de TSH, sendo também inibido pelos HTs.

Outros hormônios, peptídeos e neurotransmissores produzidos no hipotálamo ou outras regiões do sistema nervoso central desempenham um papel modulador na regulação do TSH, como a somatostatina, a adrenalina e noradrenalina, a dopamina, a substância P. Outros peptídeos, produzidos na própria hipófise têm um papel parácrino ou autócrino sobre a secreção de TSH, tais como a neuromedina B e o peptídeo liberador de gastrina (GRP). Substâncias que são liberadas em situações de infecção e estresse, tais como as interleucinas, o cortisol, substância P, também influenciam a secreção de TSH. Moduladores da regulação da fome e saciedade, tais como a leptina, a galanina, a orexina, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), o hormônio estimulador dos melanócitos (MSH), também modulam a secreção desse hormônio.

Todas estas substâncias têm uma razão em modular a secreção de TSH, já que este é o principal regulador dos HTs e estes desempenham importante papel em basicamente todas as funções do organismo, tais como o crescimento e desenvolvimento somático e neural, a termogênese, o metabolismo intermediário e

a função sexual. Com tal abrangência de funções não é surpreendente que o principal determinante de sua produção, o TSH, possua uma multiplicidade de mecanismos regulatórios que permitam que a secreção dos HTs seja ajustada adequadamente em diferentes situações nas quais é exigida a sua atuação. Além disso, recentemente se tem demonstrado que a regulação hormonal pode ser programada em períodos críticos da vida de um organismo, especialmente na gestação, lactação e infância, predispondo o organismo a melhor se adaptar durante a vida, a situações nutricionais, emocionais ou físicas, encontradas no período neonatal.

### TSH – Características Bioquímicas

O TSH é produzido na adenohipófise em células denominadas tireotrofos, que correspondem, num indivíduo normal, a aproximadamente 5% do total de células adeno-hipofisárias. É um hormônio glicoprotéico com peso molecular de 28.000, constituído por duas sub-unidades,  $\alpha$  e  $\beta$ , unidas por ligações não covalentes. As sub-unidades  $\alpha$  e  $\beta$  são codificadas por genes distintos localizados nos cromossomas humanos 6 e 1, respectivamente. A sub-unidade  $\alpha$  é produzida em maior quantidade que o TSH, sendo, portanto, a sub-unidade que limita esta produção. Enquanto a sub-unidade  $\beta$  é comum ao hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e à gonadotrofina coriônica (hCG), a sub-unidade  $\beta$  do TSH é específica, sendo responsável pela especificidade imunológica e biológica deste hormônio (1). Apesar disto, os HTs inibem a síntese de ambas as sub-unidades e, desta forma, também podem regular a síntese de LH, FSH e hCG.

O TSH é glicosilado, e isto lhe confere uma proteção em relação à degradação intracelular, além de permitir que o mesmo se dobre adequadamente para permitir a formação de pontes dissulfeto, desta forma a glicosilação é importante para o efeito biológico do TSH (2). Em pacientes com hipotireoidismo primário, o TSH circulante tem maior conteúdo de ácido siálico, proporcionalmente à gravidade do hipotireoidismo. Estas moléculas de TSH têm maior meia-vida plasmática, com diminuição da depuração renal. Entretanto, sua atividade biológica intrínseca está reduzida, pois o maior teor de ácido siálico diminui a capacidade do TSH de ativar a cascata de sinalização pós-ligação ao receptor (2). Normalmente, o TSH hipofisário e circulante é heterogêneo na sua composição de carboidratos, o que faz com que estas isoformas de TSH circulante tenham diferentes atividades biológicas intrínsecas.

Em seres humanos, a concentração sérica de TSH varia entre 0,5 a 5mU/L. A sua meia-vida é de 30 a 50 minutos e a sua taxa de produção é de 40 a

150mU/dia ou 100 a 400mU/dia. Esta taxa de secreção pode aumentar em até 15 vezes em indivíduos hipotireóides (1,2).

A secreção de TSH é pulsátil e circadiana. A secreção pulsátil é caracterizada por flutuações no intervalo de 1 a 2 horas. Porém, devido à baixa amplitude destas secreções e ao fato de que a sua meia-vida é relativamente longa, as concentrações séricas de TSH variam muito pouco. Além disso, há uma secreção tônica de TSH, contribuindo para a sua concentração sérica. A magnitude desta flutuação está diminuída em caso de jejum, doenças ou cirurgias (2). A variação circadiana é caracterizada por um pico noturno que precede o início do sono e parece ser dependente do ritmo do cortisol e das flutuações dos HTs. Se o início do sono for retardado, o pico de TSH torna-se maior e mais prolongado. Efeito oposto ocorre quando se dorme mais cedo (3).

#### Regulação por HTs – *Feedback* Negativo

A diminuição da concentração sérica de  $T_3$  ou  $T_4$  leva a aumento na síntese e secreção de TSH, pois tanto o  $T_3$  sérico quanto o formado na hipófise ou hipotálamo pela conversão de  $T_4$  a  $T_3$  inibem a síntese e secreção de TSH ou TRH (2). Existe uma relação linear entre as concentrações séricas de  $T_4$  e o logaritmo das concentrações séricas de TSH (4). Portanto, as concentrações séricas de TSH podem ser utilizadas como um bom índice do estado tireoideano nos seres humanos.

Os HTs regulam diferentes etapas da síntese e secreção de TSH. A inibição da síntese de TSH pelos HTs resulta da diminuição dos níveis de RNA mensageiro para as sub-unidades  $\alpha$  e  $\beta$  do hormônio por diminuição da transcrição de seus genes (5). Esses efeitos são observados em tempo coincidente com a ligação de  $T_3$  aos seus receptores nucleares e são mediados, diretamente, por  $T_3$ , não sendo bloqueados por inibidores da síntese protéica. Na deficiência da produção de HTs ocorre grande aumento nos níveis de RNA mensageiro para as sub-unidades  $\alpha$  e  $\beta$  de TSH, com conseqüente aumento da síntese deste hormônio (5).

A regulação do processo de liberação do TSH pelos HTs ainda é pouco conhecida. Evidências experimentais *in vivo* e *in vitro* sugerem que a atuação mais rápida seja sobre o mecanismo celular de liberação do TSH, envolvendo a participação de intermediários protéicos, uma vez que inibidores de síntese protéica bloqueiam o efeito inibitório dos HTs sobre a liberação do TSH armazenado na adeno-hipófise (6).

Os HTs atuam, também, na resposta secretória do TSH ao TRH, estando esta aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo (7).

Em cultura de células, o  $T_3$  foi capaz de diminuir o número de receptores para TRH, após 48 horas, em cerca de 20% (8). Outra forma dos HTs regularem a ação do TRH é através do estímulo à síntese da ectoenzima que causa degradação do TRH. Os hormônios tireóides aumentam os níveis de RNAm para esta enzima presente nas membranas de células adeno-hipofisárias (9). Portanto, os HTs modulam o número de receptores para TRH nos tireotrofos e a degradação local do TRH, regulando, assim, a resposta hipofisária a este hormônio.

Além da atuação hipofisária, os HTs atuam no hipotálamo inibindo a síntese de TRH no núcleo paraventricular (7). Outro ponto de regulação hipotalâmica pelos HTs é o controle da somatostatina, que, como veremos a seguir, é um inibidor fisiológico da secreção de TSH. O conteúdo hipotalâmico de somatostatina encontra-se diminuído em ratos hipotireóides e é restaurado pelo tratamento com  $T_3$  (10).

#### A Importância da Desiodação Hipofisária

A inibição da secreção de TSH pelos HTs é dada, principalmente, pela conversão hipofisária (e talvez hipotalâmica) de  $T_4$  a  $T_3$ . Na adeno-hipófise, 50% do  $T_3$  ligado a receptores nucleares provém da conversão local de  $T_4$  a  $T_3$ , revelando a importância da atuação das desidases hipofisárias (11). Estudos pioneiros de Silva e Larsen (12) já sugeriam que a desidase do tipo 2 (D2) seria a principal responsável pela inibição da secreção de TSH pelos HTs. Estudos recentes demonstraram que, na ausência da D2 em animais geneticamente manipulados de forma que a expressão de D2 foi anulada (*knockout*), o TSH sérico está elevado (13). Já em animais com deficiência genética de desidase tipo 1, o TSH não está alterado (14). A D2 hipofisária é regulada pelos HTs; assim, no hipertireoidismo, diminui a expressão do RNAm para D2 e no hipotireoidismo encontra-se aumentada (15).

#### As Isoformas de Receptores para HTs no Eixo Hipotálamo-Hipófise e Sua Regulação

A ação dos HTs é fundamentalmente dependente dos seus receptores (TR), que são proteínas nucleares ligadoras de  $T_3$ , reguladoras da transcrição gênica. Na adeno-hipófise estão presentes as isoformas de TR: TR  $\alpha$  1 e 1, que são as expressas mais amplamente nos tecidos e, especialmente, há abundância na expressão da isoforma 2, cuja distribuição é mais restrita ao sistema nervoso central. Na hipófise, os HTs inibem as isoformas 2 e 1, enquanto estimulam a isoforma 1 (5).

A importância relativa das diferentes isoformas de TR no controle da secreção de TSH por hormônios

tireoideanos tem sido elucidada a partir de estudos utilizando modelos de animais transgênicos. Camundongos *knockout* para o gene do TR<sub>1</sub> (16), mas não para o gene do TR<sub>2</sub> (17), apresentam aumento de TSH e de HTs. Camundongos *knockout* apenas para o TR<sub>2</sub> apresentam fenótipo muito semelhante ao *knockout* para o gene do TR<sub>1</sub> (1 e 2), sugerindo fortemente que a isoforma TR<sub>2</sub> seja aquela que é a mais importante em intermediar o efeito de retroalimentação negativa dos HTs sobre o TSH (18). Entretanto, sabe-se que também a isoforma TR<sub>1</sub> participa neste efeito, uma vez que, na ausência do TR<sub>1</sub> normal, a inibição da atuação hipofisária do TR<sub>2</sub>, por expressão de um TR<sub>1</sub> mutado dominante negativo, levou a grande elevação do TSH sérico e dos HTs, com total resistência à ação dos HTs (19,20).

No *feedback* dos HTs no hipotálamo, também a isoforma TR<sub>2</sub> é aquela que participa de forma mais importante, como revelado pelos estudos com animais TR<sub>2</sub> *knockout* (21). Além disso, evidenciou-se que, para que ocorra o fenótipo característico da Síndrome Humana de Resistência aos Hormônios Tireoideanos, TSH normal ou aumentado com HTs elevados, é necessário que, além de resistência hipofisária, haja também resistência hipotalâmica nos neurônios de TRH (22). Tal achado ilustra a importância do *feedback* negativo dos HTs no hipotálamo.

#### TRH

O TRH é um tripeptídeo, piroglutamil histidil prolina, processado a partir de um grande precursor, o prepro-TRH, cuja estrutura é bastante conservada em mamíferos. O processamento e a clivagem do prepro-TRH dão origem a vários peptídeos, entre eles o TRH. O TRH e seu RNAm encontram-se amplamente distribuídos pelo organismo, no hipotálamo, medula espinhal, pâncreas, retina, entre outros órgãos, onde, na maioria das vezes, sua função é pouco conhecida (7).

O TRH responsável pelo estímulo à síntese e secreção do TSH é produzido por neurônios parvocelulares situados nos núcleos paraventriculares do hipotálamo médio basal. Estes neurônios se projetam até a eminência média, onde o TRH é liberado em capilares do sistema porta-hipofisário, através do qual chega à adeno-hipófise (2).

A meia-vida plasmática do TRH é muito curta, variando, aproximadamente, de 2 a 6 minutos em estados de hiper ou hipotireoidismo, respectivamente, uma vez que é rapidamente degradado nos tecidos-alvo e no sangue pela enzima piroglutamil aminopeptidase, que é altamente específica para o TRH. A atividade desta enzima na hipófise anterior é estimulada pelos HTs (9).

Na adeno-hipófise, o TRH atua através de receptores específicos na membrana plasmática. Estes fazem parte da grande família dos receptores ligados à proteína G e seu principal mediador intracelular é o cálcio iônico, que ativa a proteína cinase C (7).

O papel fisiológico do TRH pode ser demonstrado experimentalmente ao se provocar lesões na região tireotrófica do hipotálamo de ratos. Estas lesões resultam em TSH sérico diminuído, com conseqüente decréscimo da produção de HTs (23). Recentemente, demonstrou-se que camundongos com deleção do gene para TRH apresentam baixas concentrações de HTs (24). O mesmo ocorre em indivíduos com hipotireoidismo central.

O teste do TRH é um importante exame para se avaliar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e consiste na administração de 200 a 500µg de TRH por via endovenosa e medida do TSH 15 minutos antes da administração, no momento da administração e 15,30, 60 e 120 minutos após a injeção do TRH. O pico de TSH, que pode chegar a até 22 vezes a concentração sérica basal, ocorre aos 30 minutos em indivíduos eutireoideos. O T<sub>3</sub> e o T<sub>4</sub> sérico se elevam, após 3 a 8 horas, respectivamente (1).

Os HTs são mais importantes que o estímulo hipotalâmico pelo TRH, na regulação da secreção de TSH e, portanto, nos indivíduos hipertireoideos, o teste do TRH encontra-se suprimido. Nos pacientes com hipotireoidismo primário, devido à insuficiência tireoideia, o teste apresenta picos elevados, enquanto que no hipotireoidismo secundário, devido à falência hipofisária, não há resposta ao teste. Se a infusão do TRH for continuada, ocorrem dois picos de secreção de TSH. Um de liberação rápida, conseqüente ao TSH estocado na glândula e outro devido à síntese de TSH (1). Caso a infusão continue, o TSH aumenta a produção de T<sub>4</sub>, que, por sua vez inibe a secreção de TSH, mesmo que o TRH continue a ser infundido (25).

A síntese das sub-unidades do TSH é estimulada pelo TRH, observando-se aumento dos níveis de RNA mensageiro para as sub-unidades  $\alpha$  e  $\beta$  do TSH de forma bem rápida, após 30 minutos da administração do TRH (1).

O TRH tem importante papel na modulação da atividade biológica do TSH, uma vez que é capaz de modificar o processamento pós-tradução, alterando a composição dos carboidratos da molécula de TSH. Em alguns pacientes com hipotireoidismo central, assim como nos animais que não expressam TRH, o TSH sérico pode ser normal ou ligeiramente aumentado, porém a função tireoideana está deprimida, devido à baixa atividade biológica do TSH (2). O tratamento

crônico com TRH leva a aumento da bioatividade do TSH circulante, presumivelmente por alteração na composição glicídica.

### Somatostatina

A somatostatina, um tetradecapeptídeo hipotalâmico associado inicialmente à inibição do hormônio do crescimento (GH), inibe, também, a liberação de TSH tanto *in vivo* quanto *in vitro* (1), através do aumento dos níveis intracelulares da proteína G inibitória (Gi). O bloqueio da somatostatina endógena obtida pela administração de soro anti-somatostatina em ratos resultou em aumento da concentração sérica de TSH, o que demonstra ser a somatostatina um inibidor tônico da secreção de TSH (7). Porém, o tratamento crônico com seus análogos é incapaz de produzir hipotireoidismo, como no caso de tumores hipofisários produtores de TSH ou GH (26). Ela inibe a amplitude de pulso do TSH e seus picos de secreção noturna (27), diretamente na hipófise e através da inibição do TRH e do número de seus receptores hipofisários (28).

### Dopamina

Tanto a dopamina, quanto o seu agonista, a bromocriptina, inibem a secreção de TSH, através da inibição da adenilatociclase (7). Este bloqueio se dá pela inibição da expressão do gene para a sub-unidade do TSH, da amplitude dos picos de secreção e dos picos noturnos (1). O bloqueio dos receptores de dopami-

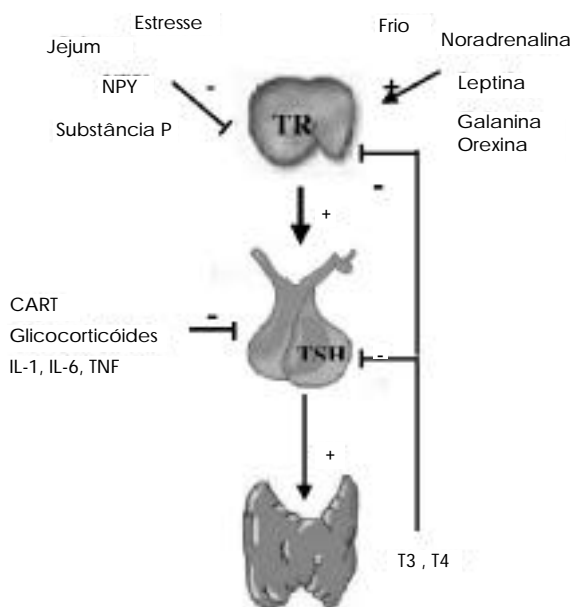


Figura 2. Fatores externos reguladores da secreção de TSH e seus hormônios mediadores.

na, pela metoclopramida, estimulam a secreção de TSH (7). Entretanto, a administração crônica dos agonistas dopaminérgicos para o tratamento de prolactinomas não está associada a hipotireoidismo (29).

### Regulação Autócrina e Parácrina

Recentemente, vários peptídeos e proteínas, tais como leptina, neurotensina, substância P, neuropeptídeo Y, galanina, opióides endógenos, fatores de crescimento, citocinas, peptídeos bombesina-símiles e outros, têm sido encontrados na hipófise. Estas substâncias são sintetizadas localmente, assim como seus receptores. Estes achados, aliados a estudos com a glândula isolada ou em cultura de células adeno-hipofisárias, têm sugerido a existência de uma regulação local de TSH, onde estes fatores atuam de forma autócrina e/ou parácrina, modulando a resposta a fatores extra-hipofisários. Entretanto, o papel funcional destes peptídeos encontrados na adeno-hipófise, na maioria das vezes, ainda é desconhecido.

Apenas poucos peptídeos preenchem todos os critérios necessários para serem considerados reguladores autócrinos ou parácrinos da secreção de TSH. A evidência mais direta para ação autócrina/parácrina é obtida através de estudos *in vitro* com as hipófises isoladas ou cultura de células usando duas metodologias com o objetivo de reduzir ou abolir os efeitos endógenos destes peptídeos: 1) o bloqueio do receptor, por um antagonista farmacológico, ou 2) a imunoneutralização do peptídeo, usando-se um anticorpo específico. Comprova-se a importância fisiológica quando o efeito do antagonista ou do anti-soro é contrário ao efeito do peptídeo (30).

A utilização de modelos de animais transgênicos, cujos genes são deletados (*knockouts*) ou hiperexpressos, podem ajudar muito na compreensão do papel fisiológico destes peptídeos, especialmente se puderem ser direcionados para os genes na hipófise.

Apesar de preencherem os critérios, alguns destes peptídeos, por serem produzidos em grande quantidade em tecidos extra-hipofisários, podem exercer ação hormonal sobre a hipófise, a qual pode ser muito mais importante que seu papel autócrino ou parácrino.

Alguns peptídeos da família das bombesinas, a Neuromedina B (NB) e o peptídeo liberador de gastrina (GRP, *gastrin releasing peptide*), parecem também exercer um controle autócrino ou parácrino sobre a secreção de TSH. A NB é encontrada em grande concentração na hipófise, onde é sintetizada e expressa seus receptores (31,32) e, em ratos, só foi detectada nos tireotrófos (33). O hipotireoidismo está associado a baixas concentrações de NB, enquanto o hiper-

tireoidismo aumenta sua concentração hipofisária, assim como a expressão do seu RNAm (32,33). Análogos da somatostatina, como o octeotride, que inibem o TSH, aumentam a concentração de NB (34). A NB encontra-se elevada em situações experimentais associadas com a redução da liberação de TSH, tais como jejum e diabetes mellitus (35), enquanto o TRH e o frio inibem sua expressão hipofisária (36). Todas estas modificações que relacionam inversamente as concentrações de NB e TSH estão relacionadas temporalmente e confirmam uma estreita relação entre estas duas substâncias.

A NB parece exercer seu efeito diretamente na hipófise, como demonstram os estudos com explantes hipofisários, tanto em condições basais quanto por estímulo com TRH (37,38). Além disso, a imunoneutralização da NB endógena aumenta a secreção de TSH por hipófises isoladas, comprovando o seu efeito fisiológico (39). Este efeito é bem maior nas hipófises de animais hipertireóides do que nas dos eutireóides, e está ausente nas hipófises de animais hipotireóides, mostrando que o aumento da NB, que ocorre no hipertireoidismo, pode ter um papel na inibição do TSH, nesta situação (39). Confirmando esta observação, um dos autores demonstrou que uma única injeção de  $T_3$  em animais hipotireóides é capaz de aumentar a secreção de NB e está relacionada no tempo à diminuição da concentração sérica de TSH (40,41). Tanto o incremento de NB quanto a queda de TSH dependem de síntese protéica e são bloqueados pela actinomicina D, que inibe a transcrição do DNA (36). Em 1981, Melmed e cols. propuseram um fator intermediário da ação dos HTs sobre a inibição da secreção rápida de TSH a partir do reservatório já sintetizado. Este fator poderia ser transferido entre tecidos hipofisários mantidos em cultura e a NB pode ser um bom candidato a ser este fator.

Os estudos *in vivo* também reforçam o papel da NB como intermediária da ação dos HTs na regulação do TSH. A NB diminui a concentração sérica de TSH, quer injetada no terceiro ventrículo cerebral quer endovenosamente (37). Este efeito inibitório foi demonstrado, mesmo em animais altamente hipotireóides (39). E assim, como *in vitro*, a administração do anti-soro contra NB no terceiro ventrículo cerebral aumenta a secreção de TSH, demonstrando o papel fisiológico da NB (37). Em animais hipertireóides, uma concentração maior de anticorpo é necessária para que este efeito seja observado, graças ao fato de que, provavelmente, a NB encontra-se em altas concentrações neste estado patológico (39).

O GRP, seu receptor, assim como a expressão do seu RNAm, também foi encontrado na adeno-hipófise, porém em menor concentração que a NB, e não foi encontrado nos tireotrófos, mas nas células produtoras de prolactina e de hormônio adrenocorticotrófico (31,42). O GRP apresenta atividade inibitória sobre o TSH tanto *in vivo* (43) quanto *in vitro* (44). Apesar dos receptores para GRP serem mais abundantes na hipófise do que os de NB (31), a dose empregada para inibir o TSH é maior para o GRP (44). A importância fisiológica do GRP, na inibição do TSH, foi demonstrada pelo efeito estimulatório da secreção de TSH por dois antagonistas do GRP (44). Não se pode, no entanto, descartar que este efeito se dê pelo bloqueio dos receptores de NB. Não foram feitos estudos com imunoneutralização do GRP. Apesar da maioria dos estudos terem sido realizados em ratos, pelo menos um estudo demonstra a atuação da bombesina no bloqueio da secreção de TSH estimulada por TRH em seres humanos (45).

A substância P (SP) foi evidenciada nos tireotrófos de seres humanos (46), através de imunohistoquímica, e o RNAm para seu precursor também foi encontrado na hipófise (47), assim como seu receptor (48). A tireoidectomia aumenta enquanto o hipertireoidismo diminui o conteúdo hipofisário de SP (49), o contrário do que ocorre com a NB. A SP age diretamente na hipófise estimulando a secreção de TSH por hipófises isoladas (50). Porém, quando injetada *in vivo*, diminui a concentração sérica de TSH e bloqueia a ação estimulatória do TRH ou do frio (51). Portanto, a SP apresenta um efeito inibitório no hipotálamo e estimulatório na hipófise. Há uma interação entre estes peptídeos, visto que o GRP é capaz de bloquear o efeito estimulatório da SP em hipófises isoladas (50).

A neurotensina foi localizada nos tireotrófos, através de imunocitoquímica (52), e seu RNAm na hipófise é positivamente regulado pelos HTs (53). Apresenta um efeito inibitório direto na secreção basal e, estimulada por TRH, *in vitro* (54) e *in vivo*, quando administrada no terceiro ventrículo cerebral de ratos (55). A administração crônica de neurotensina diminui a concentração sérica de  $T_4$ , mas não a de  $T_3$  (56).

O fator de crescimento epidermal (EGF, *epidermal growth factor*) foi detectado em tireotrófos de ratos, onde também foram encontrados receptores para EGF (57). EGF estimula a liberação de TSH em hipófises de ratos perfundidas e, quando injetado *in vivo* (58), o EGF pode ser um mediador da resposta do TSH ao frio, já que este estimula a expressão hipofisária de EGF e seu receptor (57).

O fator de crescimento de fibroblastos (FGF) também foi encontrado na hipófise (59), mas não foi comprovada a sua síntese hipofisária. O FGF também estimula a secreção basal de TSH e, estimulada por TRH, em cultura de células hipofisárias de ratos (60). Porém, ratos injetados com FGF apresentam uma pequena diminuição no seu TSH sérico, em 24 horas, mas o tratamento crônico leva a aumento da tireóide, da secreção de HTs e de TSH. O aumento da secreção de HTs não ocorre quando animais hipofisectomizados são tratados com FGF cronicamente, o que sugere que este efeito é através do aumento do TSH (61).

#### Reguladores da Ingestão Alimentar e do Peso Corporal e TSH

A regulação da ingestão alimentar e do peso corporal é bastante complexa, envolvendo a interação de vários hormônios, neurotransmissores e peptídeos diversos sobre diferentes tecidos. Entretanto, os HTs desempenham um papel importante na regulação do metabolismo e, por sua vez, é regulado por diversos fatores que participam deste complexo mecanismo de regulação na manutenção do peso corporal.

A leptina, inicialmente descoberta como um fator produzido pelo tecido adiposo que induz saciedade, é hoje considerada como um hormônio que informa o estado nutricional do organismo e, com isto, estabelece uma adaptação integrada do consumo alimentar e do metabolismo energético. A leptina, seu RNAm e seu receptor foram encontrados na hipófise humana, de camundongos e de ratos (62,63).

Está bem caracterizado que a deficiência de leptina no jejum está associada a diminuição da função tireoideana que ocorre nesta situação, sendo que a administração de leptina restaura a concentração sérica de hormônios tireoídeos, mesmo com a manutenção do jejum (64). Este efeito parece ocorrer através do estímulo da secreção de TRH, pois a leptina estimula a biossíntese de TRH por mecanismos diretos e indiretos através da modulação de neurônios aferentes aos de TRH e, através desta via, estimula a liberação de TSH em ratos em jejum (65).

Recentemente, um dos autores demonstrou que a leptina age diretamente na hipófise isolada, inibindo a liberação de TSH e a imunoneutralização da leptina endógena, aumenta a secreção de TSH (66). Seres humanos geneticamente deficientes em leptina podem ter hipotireoidismo central (67,68). A administração de leptina a mulheres com lipodistrofia causou diminuição da secreção de TSH (69). Reforçando uma relação entre leptina e TSH, há a sincronidade entre os padrões de secreção circadiana de leptina e de TSH

(70). Assim, o papel fisiológico da leptina em humanos sobre a secreção de TSH ainda está por ser definido.

A galanina tem sido estudada pelo seu efeito estimulatório do apetite, apesar de não ter efeito sobre a secreção basal de TSH, em estudos *in vitro*, estimula a liberação de TSH estimulada por TRH (71). Talvez este efeito não seja importante, pois, *in vivo*, injetado sistemicamente, não afeta a secreção de TSH em ratos (72). Porém, a administração do anticorpo para galanina no 3° ventrículo cerebral reduz a secreção de TSH (72). Assim, a galanina endógena pode exercer um efeito estimulador tônico da secreção de TSH, o qual é máximo e, portanto, não sofre alteração pela administração de galanina exógena.

O neuropeptídeo Y (NPY), que estimula a ingestão alimentar, parece inibir de forma significativa a secreção de TSH *in vivo* (73). Este efeito é predominantemente devido à atuação sobre o TRH, uma vez que numerosas fibras de NPY, principalmente originadas no núcleo arqueado, se projetam para os neurônios de TRH no PVN e poucas se projetam para a eminência média. As aferências de neurônios de NPY têm origem, principalmente, no núcleo arqueado, importante núcleo integrador de respostas de controle de ingestão alimentar e, assim, o NPY seria um dos fatores importantes para integrar a função tireoideia ao controle da ingestão alimentar. Assim, o efeito estimulatório da leptina sobre a secreção de TRH pode, em parte, ser indireto por sua ação inibitória do NPY.

Outros reguladores da ingestão alimentar também afetam a secreção de TSH, mas não foram devidamente estudados em todos os seus aspectos. O transcrito regulado por anfetamina e cocaína (CART, *cocaine-amphetamine regulated transcript*) diminui a secreção de TSH em células hipofisárias em cultura (74). Em ratos, a orexina-B, mas não a orexina-A, é capaz de estimular a liberação de TSH quanto injetada no terceiro ventrículo cerebral (75). Assim, não há uma regra lógica quanto ao efeito sobre o TSH em relação à regulação da ingestão alimentar, visto que agentes orexígenos podem inibir ou estimular a secreção de TSH, o mesmo se observando para os anorexígenos.

#### Hormônios Sexuais

Os efeitos dos hormônios esteróides sexuais sobre a secreção de TSH são controversos, dependendo da dose empregada, da espécie estudada e do modelo experimental utilizado. Já foram descritos efeitos tanto inibitórios quanto estimulatórios sobre a liberação de TSH, assim como sobre sua síntese (10). Em mulheres na menopausa, o estrogênio aumentou consideravelmente a secreção de TSH (76). Corroborando estes

achados, doses fisiológicas de estrogênio administradas a ratas ovariectomizadas aumentam o conteúdo hipofisário de TSH e sua resposta ao TRH (77). Entretanto, doses farmacológicas de estradiol causam diminuição do conteúdo intra-hipofisário de TSH e redução da resposta ao TRH (77), enquanto que a testosterona estimula vários parâmetros da secreção de TSH em ratos castrados (78). A progesterona não teve qualquer efeito sobre a secreção de TSH de ratas castradas (79). O provável mecanismo pelo qual o estrogênio facilita a ação do TRH envolve a diminuição da atividade da ectoenzima, que degrada o TRH na adeno-hipófise (9), assim como o aumento do número de receptores para o TRH.

A concentração sérica de estrogênio pode modular a resposta de outros reguladores da secreção de TSH, visto que a hiperestrogenização em ratas ovariectomizadas inibe a ação da NB sobre a secreção de hipófises isoladas (80).

#### Infecções e Estresse

Indivíduos em situações de estresse agudo, assim como em certas doenças, podem apresentar diminuição do TSH sérico, apesar de concomitante redução das concentrações séricas de  $T_3$  livre. Entretanto, hipotireoidismo verdadeiro é infrequente, uma vez que geralmente o  $T_4$  livre está normal. Estas alterações são geralmente transitórias e desaparecem quando os indivíduos se recuperam, caracterizando a síndrome do  $T_3$  baixo.

Estudos experimentais demonstraram a presença de vias alfa-adrenérgicas, que manteriam um efeito estimulatório tônico sobre a secreção de TSH. O aumento do TSH sérico em resposta à exposição aguda ao frio ou à hipovolemia seria mediado por ativação  $\alpha_2$ -adrenérgica de neurônios de TRH no PVN. Entretanto, sabe-se que vias  $\alpha_1$ -adrenérgicas com origem no *locus coeruleus* são inibitórias e podem ser ativadas em situações de estresse (7). Os dados em seres humanos são mais limitados. O emprego crônico de drogas bloqueadoras alfa-adrenérgicas, como fentolamina ou timoxamina, reduz a resposta do TRH ao TSH e o pico noturno de TSH. Já o propranolol e outras drogas beta-bloqueadoras não alteram de modo significativo a secreção de TSH (7). A administração crônica de agonistas adrenérgicos não produz alteração permanente na secreção de TSH (7).

O cortisol é o principal hormônio relacionado ao estresse e inibe agudamente a secreção de TSH, sua pulsatilidade e ritmo circadiano, porém, quando administrado cronicamente, este efeito não perdura (2). Da mesma forma, pacientes com doença de Cushing têm

uma produção subnormal de TSH, mas que não apresenta conseqüências sobre a produção de  $T_4$  (81). Por outro lado, na insuficiência adrenal sem doença autoimune tireóidea, as concentrações séricas de TSH e sua resposta ao TRH encontram-se elevadas (82).

Os efeitos dos opiáceos endógenos são contraditórios. *In vivo*, a met-enkefalina diminui a secreção basal de TSH quanto injetada no 3° ventrículo cerebral (83). Os resultados com  $\beta$ -endorfina são absolutamente conflitantes, sendo relatados tanto aumento (83) quanto diminuição (84). No entanto, a imunoneutralização da  $\beta$ -endorfina endógena e da met-enkefalina está associada ao aumento do TRH e à liberação de TSH em ratos, sugerindo um papel tônico inibitório destes opiáceos (85). Porém, em indivíduos com doença de Addison, normo ou hipocortisólicas, a naloxana, que é um antagonista opiáceo, inibe a secreção de TSH (82).

As citocinas, como interleucina 1- (IL-1) e 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF) têm efeitos inibitórios na secreção de TSH quando administrados em animais (86). Este efeito tem sido atribuído tanto a ações diretas na hipófise como indiretas no hipotálamo. As IL-1 e IL-6 são produzidas na hipófise, onde foram identificadas às proteínas e a seu RNAm, assim como os seus receptores e respectivos RNAm (87,88). Estas substâncias, potentes mediadores inflamatórios, têm sua produção aumentada em doenças sistêmicas agudas e estão associadas a ativação do eixo adrenal nestas situações. É possível que estas citocinas participem das alterações do eixo tireoideano observadas em doenças agudas, não tireoideanas, inclusive através do estímulo da atividade desidrase hipofisária (89). Porém, não é muito claro o efeito das interleucinas em seres humanos.

#### Frio

A exposição aguda ao frio, em ratos, ativa rapidamente o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide com aumento da liberação de TRH (7), porém não houve aumento significativo na concentração sérica de TSH quando a exposição ao frio é feita por períodos prolongados (90). Em seres humanos, estes efeitos não são observados em todas as situações. A exposição de neonatos humanos ao frio causa um aumento na liberação de TRH, enquanto em adultos isto não é observado (7).

#### Variações de TSH Durante a Vida

A idade é um fator que pode estar associado a modificações da secreção de TSH. Indivíduos idosos podem ter o seu TSH ligeiramente diminuído, apesar de terem níveis de HT normais, por um aumento na desidração hipofisária de  $T_4$ , ou na captação de HTs pelo tireotrófo (7).



Em ratos, apesar da diminuição das concentrações séricas de HTs, o TSH, geralmente, está normal, o que sugere uma desregulação na retroalimentação por HTs (91,92). Estas alterações parecem ser mais acentuadas no macho que na fêmea, havendo menor secreção basal e, estimulada por TRH, assim como no conteúdo de TSH, em explantes de hipófises de ratos machos velhos (78,91). As fêmeas velhas, pelo contrário, apresentaram maior secreção basal de TSH e nenhuma outra alteração para os outros parâmetros analisados (78). Este dimorfismo sexual quanto à preservação da secreção de TSH nas fêmeas, ao contrário do que ocorre no macho, foi relatado, também, para outras espécies, como macacos e cachorros (93,94).

É interessante que o número de receptores para TRH está aumentado, sem alteração na sua afinidade, em animais velhos, sugerindo um bloqueio pós-receptor (95) e que, portanto, haveria uma regulação do número de receptores por algum componente das vias de sinalização celular do TRH.

O efeito inibitório do  $T_3$  sobre a secreção de TSH também está diminuído em ratos velhos (96). Apesar disso, tanto sua concentração hipofisária quanto a de seus receptores encontram-se elevadas em ratos machos velhos, mas não nas fêmeas (95). Ambas as atividades das desidases do tipo 1 e do tipo 2 na hipófise encontram-se elevadas em ratos machos velhos (97), enquanto encontram-se diminuídas nas fêmeas (98).

Assim, tanto a estimulação quanto a inibição da secreção de TSH podem estar comprometidos no envelhecimento. Portanto, a ação de substâncias que regulam a secreção de TSH podem ser perdidas ou estarem diminuídas, como já comentado para o TRH e  $T_3$ . Corroborando esta hipótese, observamos ausência de efeito do GRP sobre a secreção de TSH em explantes hipofisários de ratos machos velhos, mas não nas fêmeas (91).

### Programação da Função Tireóidea

Os mamíferos desenvolveram mecanismos extremamente complexos de utilização de energia, que permitem a sobrevivência em situações de carência de nutrientes. Estes mecanismos podem perdurar por toda a vida, facilitando a adaptação a um ambiente de escassez. Entretanto, quando a situação nutricional muda, o que antes poderia significar uma adaptação vantajosa pode vir a se tornar inadequada. Este tipo de programação definida por Alan Lucas (99) estender-se-ia a outros fatores, não necessariamente nutricionais ou metabólicos, que, atuando numa etapa precoce da vida, produziriam mudanças permanentes na fisiologia do animal.

Está amplamente aceito que um maior risco para várias doenças crônicas pode ter sua origem antes do nascimento ou no período neonatal, tais como o diabetes melito tipo II, hipertensão e doença coronariana (100), associadas ao baixo peso ao nascimento. Coincidentemente, estas doenças caracterizam a chamada síndrome plurimetabólica ou síndrome X, cuja prevalência vem aumentando nos países industrializados e em desenvolvimento, em que se tem evidenciado a transição de desnutrição para obesidade (101).

Sabe-se que mudanças nas concentrações séricas de hormônios tireóideos em ratos no período neonatal alteram permanentemente a sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise a estes hormônios (102-104). Os animais tornados hipertireóideos no período neonatal apresentam baixas concentrações séricas de hormônios tireóideos na idade adulta, com diminuição na concentração de TSH e na sua resposta ao TRH. Esta diminuição na secreção de TSH pode ser explicada por uma programação da atividade da 5'-desidase hipofisária, que encontrou-se aumentada neste modelo experimental (105).

Recentemente, mostramos que ratos, cujas mães sofreram desnutrição protéica na lactação, na idade adulta apresentaram uma programação caracterizada por hiperfunção tireóidea e diminuição da secreção de TSH (106). Estes animais apresentaram ao final do período de lactação um aumento na concentração sérica de leptina (107). Assim, resolvemos administrar leptina durante o período de lactação e constatamos que esta programava a função tireóidea destes animais de forma similar ao que ocorria durante a desnutrição (108). Portanto, a regulação da secreção de TSH pode ser programada em períodos críticos e precoces da vida do animal, tanto por fatores nutricionais quanto hormonais.

### REFERÊNCIAS

1. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams' textbook of endocrinology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003.p.177-279.
2. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams' textbook of endocrinology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003.p.331-73.
3. Goichot B, Weibel L, Chapotot F, Gronfier C, Piquard F, Brandenberger G. Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock. *Am J Physiol* 1998;275:E243-E248.

4. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453-60.
5. Jameson JL. Mechanisms of thyroid hormone action. In: DeGroot LJP, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.p.1327-44.
6. Melmed S, Park J, Hershman JM. Triiodothyronine induces a transferable factor which suppresses TSH secretion in cultured mouse thyrotrophic tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1981;98:1022-8.
7. Scanlon MF. Thyrotropin-releasing hormone and thyroid-stimulating hormone. In: DeGroot LJP, Jameson JL, editors *Endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.p.1279-89.
8. Gershengorn MC. Bihormonal regulation of the thyrotropin-releasing hormone receptor in mouse pituitary thyrotrophic tumor cells in culture. *J Clin Invest* 1978;62:937-43.
9. Schomburg L, Bauer K. Thyroid hormones rapidly and stringently regulate the messenger RNA levels of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) receptor and the TRH-degrading ectoenzyme. *Endocrinology* 1995;136:3480-5.
10. Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev* 1981;2:396-436.
11. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiology roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002;23:38-89.
12. Silva JE, Larsen PR. Pituitary nuclear 3,5,3'-triiodothyronine and thyrotropin secretion: an explanation for the effect of thyroxine. *Science* 1977;198:617-20.
13. Schneider MJ, Fiering SN, Pallud SE, Parlow AF, St Germain DL, Galton VA. Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (DIO2) results in a phenotype of pituitary resistance to T4. *Mol Endocrinol* 2001;15:2137-48.
14. Berry MJ, Grieco D, Taylor BA, Maia AL, Kieffer JD, Beamer W, et al. Physiological and genetic analyses of inbred mouse strains with a type I iodothyronine 5' deiodinase deficiency. *J Clin Invest* 1993;92:1517-28.
15. Kim SW, Harney JW, Larsen PR. Studies of the hormonal regulation of type 2 5'-iodothyronine deiodinase messenger ribonucleic acid in pituitary tumor cells using semiquantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *Endocrinology* 1998;139:4895-905.
16. Forrest D, Hanebuth R, Smeyne RJ, Everds N, Stewart CL, Wehner JM, et al. Recessive resistance to thyroid hormone in mice lacking thyroid hormone receptor beta: evidence for tissue-specific modulation of receptor function. *EMBO J* 1996;15:3006-15.
17. Wikstrom L, Johansson C, Salto C, Barlow C, Campos-Barros A, Baas F, et al. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alfa 1. *EMBO J* 1998;17:455-61.
18. Abel ED, Boers M-E, Pazos-Moura CC, Moura EG, Kaulbach HC, Zakaria M, et al. Divergent roles for thyroid hormone receptor B isoforms in the regulation of the endocrine axis and auditory system. *J Clin Invest* 1999a;104:291-300.
19. Abel ED, Moura EG, Ahima RS, Campos-Barros A, Pazos-Moura CC, Boers ME, et al. Dominant inhibition of thyroid hormone action selectively in the pituitary of TR- null mice abolishes the regulation of thyrotropin by thyroid hormone. *Mol Endocrinol* 2003;17:1767-76.
20. Hashimoto K, Curty FH, Borges PP, Lee CE, Abel ED, Elmquist JK, et al. An unliganded thyroid hormone receptor causes severe neurological dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ;98:3998-4003.
21. Abel ED, Ahima RS, Boers ME, Elmquist JK, Wondisford FE. Critical role for thyroid hormone receptor beta2 in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons. *J Clin Invest* 2001;107:1017-23.
22. Abel ED, Kaulbach HC, Campos-Barros, Ahima RS, Boers M-E, Hashimoto K, et al. Novel insight from transgenic mice into thyroid hormone resistance and the regulation of thyrotropin. *J Clin Invest* 1999;103:271-9.
23. Martin JB, Boshans R, Reichlin S. Feedback regulation of TSH secretion in rats with hypothalamic lesions. *Endocrinology* 1970;87:1032-9.
24. Yamada M, Saga Y, Shibusawa N, Hirato J, Murakami M, Iwasaki T, et al. Tertiary hypothyroidism and hyperglycemia in mice with targeted disruption of the thyrotropin-releasing hormone gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:10862-7.
25. Samuels MH, Henry P, Luther M, Ridgway EC. Pulsatile TSH secretion during 48-hour continuous TRH infusions. *Thyroid* 1993;3:201-6.
26. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17:610-38.
27. Samuels MH, Henry P, Ridgway EC. Effects of dopamine and somatostatin on pulsatile pituitary glycoprotein secretion *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:217-22.
28. Siler TM, Yen SC, Vale W, Guillemin R. Inhibition by somatostatin on the release of TSH induced in man by thyrotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:742-5.
29. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2338-43.
30. Pazos-Moura CC, Ortiga-Carvalho TM, Gaspar de Moura E. The autocrine/paracrine regulation of thyrotropin secretion. *Thyroid* 2003;13:167-75.
31. Houben H, Vandenbroucke AT, Verheyden AM, Deneef C. Expression of the genes encoding bombesin-related peptides and their receptors in anterior pituitary tissue. *Mol Cell Endocrinol* 1993;97:159-64.
32. Jones PM, Withers DJ, Ghatei MA, Bloom SR. Evidence for neuromedin B synthesis in the rat anterior pituitary gland. *Endocrinology* 1992;130:1829-36.
33. Steel JH, Van Noorden S, Ballesta J, Gibson SJ, Ghatei MA, Burrin J, et al. Localization of 7B2, neuromedin B, neuromedin U in specific cell types of rat, mouse, and human pituitary, in rat hypothalamus, and in 30 human pituitary and extrapituitary tumors. *Endocrinology* 1988;122:270-82.

34. Curty FH, Lisboa PC, Ortiga-Carvalho TM, Pazos-Moura CC. The somatostatin analog, octreotide, modulates iodothyronine deiodinase activity and pituitary neuromedin B content. *Thyroid* 2000;10:647-52.
35. Ortiga-Carvalho TM, Curty FH, Nascimento-Saba CC, Moura EG, Polak J, Pazos-Moura CC. Pituitary neuromedin B content in experimental fasting and diabetes mellitus and correlation with thyrotropin secretion. *Metabolism* 1997;46:149-53.
36. Ortiga-Carvalho TM, Oliveira KJ, Morales MM, Martins VP, Pazos-Moura CC. Thyrotropin secretagogues reduce rat pituitary neuromedin B, a local thyrotropin release inhibitor. *Exp Biol Med* 2003;228:1083-8.
37. Rettori V, Milenkovic L, Fahin AM, Polak J, Bloom SR, McCann SM. Role of neuromedin B in the control of the release of thyrotropin in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:4789-92.
38. Pazos-Moura CC, Moura EG, Rettori V, Polak J, McCann SM. Role of neuromedin B in the *in vitro* thyrotropin release in response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) from anterior pituitaries of eu, hypo and hyperthyroid rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211:353-8.
39. Rettori V, Pazos-Moura CC, Moura EG, Polak J, McCann SM. Role of neuromedin B in the control of the release of thyrotropin in hypothyroid and hyperthyroid rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3035-9.
40. Ortiga-Carvalho TM, Curty FH, Pazos-Moura CC. Acute effect of thyroxine on pituitary neuromedin B content of hypothyroid rats and its correlation with thyrotropin secretion. *Braz J Med Res* 1995;28:667-71.
41. Ortiga-Carvalho TM, Polak J, McCann S, Pazos-Moura CC. Effect of thyroid hormones on pituitary neuromedin B and possible interaction between thyroid hormones and neuromedin B on thyrotropin secretion. *Regul Pept* 1996;67:47-53.
42. Houben H, Deneff C. Evidence for the presence of gastrin-releasing peptide immunoreactivity in rat anterior pituitary corticotrophs, AtT20 cells, and GH3 cells: failure to demonstrate participation in local control of hormone release. *Endocrinology* 1991;128:3208-18.
43. Gullner HG, Owenn WW, Yagima H. Effect of porcine gastrin releasing peptide on anterior pituitary hormone release. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;106:831-5.
44. Santos CV, Pazos-Moura CC, Moura EG. Effect of gastrin-releasing peptide (GRP) and GRP antagonists on TSH secretion from rat isolated pituitaries. *Life Sci* 1995;57:911-5.
45. Pontiroli AE, Scarpignato C. Effect of bombesin on basal and stimulated secretion of some pituitary hormones in humans. *Horm Res* 1986;23:129-35.
46. Roth KA, Krause JE. Substance P is present in a subset of thyrotrophs in the human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1089-95.
47. Jonassen JA, Mullikin-Kilpatrick D, McAdam JR, Leeman SE. Thyroid hormone status regulates preprotachykinin: A gene expression in the male rat anterior pituitary. *Endocrinology* 1987;121:1555-61.
48. Larsen PJ, Mikkelsen JD, Sæmark T. Binding of an iodinated substance P analog to a NK-1 receptor on isolated cell membranes from rat anterior pituitary. *Endocrinology* 1989;124:2548-57.
49. Aronin N, Morency K, Leeman SE, Braverman LE, Coslovsky R. Regulation by thyroid hormone of the concentration of substance P in the rat anterior pituitary. *Endocrinology* 1984;114:2138-41.
50. Moura EG, Santos CV, Santos RMM, Pazos-Moura CC. Interaction between substance P and gastrin-releasing peptide on thyrotropin secretion by rat pituitary *in vitro*. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:1155-60.
51. Mitsuma T, Nogimori T. Effects of substance P, angiotensin II, oxotremorine and prostaglandin D2 on thyrotropin secretion in rats. *Horm Res* 1984;19:176-84.
52. Bello AR, Hernandez G, Gonzalez M, Reyes R, Negrin I, Marrero A, et al. Immunoreactive neurotensin in gonadotroph and thyrotrophs is regulated by sex steroid hormones in the female rat. *J Neuroendocrinol* 1999;11:785-94.
53. Jones PM, Ghatei MA, Steel J, O'Halloran D, Gon G, Legon S, et al. Evidence for neuropeptide Y synthesis in the rat anterior pituitary and the influence of thyroid hormone status: comparison with vasoactive intestinal peptide, substance P and neurotensin. *Endocrinology* 1989;125:334-41.
54. Sheppard MC, Askew RD, Shennan KI, Franks S, Ramsden DB. Neurotensin regulation of TSH secretion in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;113:248-54.
55. Nemeroff CB, Bissette G, Manberg PJ, Osbahr AJ, Breese GR, Prange AJ. Neurotensin-induced hypothermia: evidence for an interaction with dopaminergic systems and the hypothalamic-pituitary-thyroid axes. *Brain Res* 1980;195:69-84.
56. Malendowicz LK, Miskowiak B. Effects of prolonged administration of neurotensin, arginine-vasopressin, NPY and bombesin on blood TSH, T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> levels in the rat. *In Vivo* 1990;4:259-61.
57. Fan X, Childs GV. Epidermal growth factor and transforming growth factor - a messenger ribonucleic acids and their receptors in the rat anterior pituitary: localization and regulation. *Endocrinology* 1995;136:2284-93.
58. Altshuler LR, Parisi MN, Cageo LF, Chiocchio SR, Fernandez-Pol JA, Zaninovich AA. Epidermal growth factor stimulates thyrotropin secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 1993;57:23-7.
59. Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G, Mitchell R, Gospodarowicz D. Pituitary follicular cells produce basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5773-7.
60. Baird A, Mormede P, Ying SY, Wehrenberg WB, Ueno N, Ling N, et al. A nonmitogenic pituitary function of fibroblast growth factor: regulation of thyrotropin and prolactin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:5545-9.
61. De Vito WJ, Chanonine JP, Alex S, Fang SL, Stone S, Huber CA, et al. Effect of *in vivo* administration of recombinant acidic fibroblast growth factor on thyroid function in the rat: induction of colloid goiter. *Endocrinology* 1992;131:729-35.
62. Jim L, Burguera BG, Couce ME, Scheithauer BW, Lamson J, Eberhardt NL, et al. Leptin and leptin receptor expression in the normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role of leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2903-11.

63. Jim L, Zhang S, Burguera BG, Couce ME, Osamura RY, Kulig E, et al. Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *Endocrinology* 2000;141:333-9.
64. Ahima RS, Prabakaran D, Christos Mantzoros, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of the leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-2.
65. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997;138:2569-76.
66. Ortiga-Carvalho TM, Oliveira KJ, Soares BA, Pazos-Moura CC. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in fed state: *in vivo* and *in vitro* studies. *J Endocrinol* 2002;174:121-5.
67. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3686-95.
68. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8.
69. Oral EA, Ruiz E, Andewelt A, Sebring N, Wagner AJ, Depaoli AM, et al. Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3110-7.
70. Mantzoros CS, Ozata M, Negrão AB, Suchard MA, Ziotopoulou M, Caglayan S, et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3284-91.
71. Ottlecz A, Snyder GD, McCann SM. Regulatory role of galanin in control of hypothalamic-anterior pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:9861-5.
72. Hooi SC, Maiter DM, Martin JB, Koenig JI. Galaninergic mechanisms are involved in the regulation of corticotropin and thyrotropin secretion in the rat. *Endocrinology* 1990;127:2281-9.
73. Nillni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjorbak C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000;275:36124-33.
74. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Chmielowska M, Martynska L, Baranowska-Bik A. Direct effects of cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART) on pituitary hormone release in pituitary cell culture. *Neuroendocrinol Lett* 2003;24:224-6.
75. Jones DN, Gartlon J, Parker F, Taylor SG, Routledge C, Hemmati P, et al. Effects of centrally administered orexin-B and orexin-A: a role for orexin-1 receptors in orexin-B-induced hyperactivity. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153:210-8.
76. Marqusee E, Braverman LE, Lawrence JE, Carroll JS, Seely EW. The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4407-10.
77. Moreira RM, Lisboa PC, Curty FH, Pazos-Moura CC. Dose-dependent effects of 17-beta-estradiol on pituitary thyrotropin content and secretion *in vitro*. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:1129-34.
78. Borges PP, Curty FH, Pazos-Moura CC, Moura EG. Effect of testosterone propionate treatment on thyrotropin secretion of young and old rats *in vitro*. *Life Sci* 1998;62:2035-44.
79. Moreira RM, Borges PP, Lisboa PC, Curty FH, Moura EG, Pazos-Moura CC. Effect of medroxyprogesterone acetate on thyrotropin secretion in adult and old female rats. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1111-8.
80. Moreira RM, Curty FH, Lisboa PC, Amaral D, Ortiga-Carvalho TM, Pazos-Moura CC. Estrogen modulates neuropeptide B effects on thyrotropin and prolactin release *in vitro*. *Life Sci* 2003;72:917-23.
81. Adriaanse R, Brabant G, Ender E, Wiersinga WM. Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Cushing's syndrome. *Metabolism* 1994;42:782-6.
82. Hangaard J, Andersen M, Grodum E, Koldkjaer O, Hagen C. The effects of endogenous opioids and cortisol on thyrotropin and prolactin secretion in patients with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1595-601.
83. Rauhala P, Tuominen RK, Mannisto PT. Opioid peptides in the regulation of TSH and prolactin secretion in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;114:383-8.
84. Judd AM, Hedge GA. The roles of opioid peptides in controlling thyroid stimulating hormone release. *Life Sci* 1982;31:2529-36.
85. Mitsuma T, Hirroka Y, Nogimori T. Effects of immunoneutralization of endogenous opioid peptides on the hypothalamic-pituitary-thyroid axes in rats. *Horm Res* 1993;39:77-80.
86. van Haasteren GA, van der Meer MJ, Hermus AR, Linkels E, Klootwijk W, Kaptein E, et al. Different effects of continuous infusion of interleukin-1 and interleukin-6 on the hypothalamic-hypophysial-thyroid axis. *Endocrinology* 1994;135:1336-45.
87. Cuningham ET Jr, Wada E, Carter DB, Tracey DE, Battey JF, De Souza EB. *In situ* histochemical localization of type I interleukin-1 receptor messenger RNA in the central nervous system, pituitary and adrenal gland of the mouse. *J Neurosci* 1992;12:1101-14.
88. Hanisch A, Dieterich KD, Dietzmann K, Ludecke K, Buchfelder M, Fahlbusch R, et al. Expression of member of the interleukin-6 family of cytokines and their receptors in human pituitary and pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4411-4.
89. Baur A, Bauer K, Jarry H, Kohrle J. Effects of proinflammatory cytokines on anterior pituitary 5'-deiodinase type I and type II. *J Endocrinol* 2000;167:505-15.
90. Pazos-Moura CC, Moura EG, Dorris ML, Rehnmark S, Melendez L, Silva JE, et al. Effect of iodine deficiency and cold exposure on thyroxine 5'-deiodinase activity in various rat tissues. *Am J Physiol* 1991;260:E175-82.
91. Moura EG, Santos CVM, Santos RMM, Pazos-Moura CC. Aging and gender affect the response of thyrotropin (TSH) to gastrin releasing peptide (GRP) in rats. *Life Sci* 2001;68:1899-904.

- 
92. da Costa VM, Moreira DG, Rosenthal D. Thyroid function and aging: gender-related differences. *J Endocrinol* 2001;171:193-8.
93. Yoshida T, Sato M, Ohtoh K, Cho F, Honjo S. Effects of aging on the in vivo release of thyrotropin (TSH), triiodothyronine, and thyroxine induced by TSH-releasing hormone in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Endocrinology* 1989;124:1287-93.
94. Gonzalez E, Quadri SK. Effects of aging on the pituitary-thyroid axis in the dog. *Exp Gerontol* 1988;23:151-60.
95. Donda A, Reymond MJ, Zurich MG, Lemarchand-Beraud T. Influence of sex and age on T3 receptors and T3 concentration in the pituitary gland of the rat: consequences on TSH secretion. *Mol Cell Endocr* 1987;54:29-34.
96. Szabolcs I, Schultheis H, Astier H, Hoster FA. Age-related decreases in the thyrotropin (TSH) responsiveness to thyrotropin-releasing-hormone (TRH) stimulation and to the inhibitory effect of triiodothyronine (T3); *in vitro* study on superfused rat pituitaries. *Exp Gerontol* 1991;26:347-55.
97. Donda A, Reymond MJ, Lemarchand-Beraud T. Influence of age on the control of thyrotropin secretion by thyrotropin-releasing hormone in the male rat. *Neuroendocrinology* 1989;49:389-94.
98. Correa da Costa VM, Rosenthal D. Effect of aging on thyroidal and pituitary T4-5'-deiodinase activity in female rats. *Life Sci* 1996;59:1515-20.
99. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child* 1994;71:288-90.
100. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol* 2003;18:733-6.
101. Sichieri R, Silva CV, Moura AS. Combined effect of short stature and socioeconomic status on body mass index and weight gain during reproductive age in Brazilian women. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1319-25.
102. Walker P, Curtin F. Transient neonatal hyperthyroidism results in hypothyroidism in the adult rat. *Endocrinology* 1985;116:2246-50.
103. Dussault JH, Coulombe P, Walker P. Effects of neonatal hyperthyroidism on the development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the rat. *Endocrinology* 1982;110:1037-42.
104. Pracyk JB, Seidler FJ, McCook EC, Slotkin TA. Pituitary-thyroid axis reactivity to hyper- and hypothyroidism in the perinatal period: ontogeny of regulation of regulation and long-term programming of responses. *J Dev Physiol* 1992;18:105-9.
105. Walker P. Increased pituitary thyroxine 5'-deiodinase activity in adult rats rendered hyper- or hypo-thyroid during perinatal life. *Can J Physiol Pharmacol* 1985;63:279-82.
106. Dutra SCP, Lisboa PC, Passos MCF, Santos RS, Cabanelas AP, Moura CCP, et al. Liver deiodinase activity is increased in adult rats whose mothers were submitted to malnutrition during lactation. *Horm Metab Res* 2003;35:268-70.
107. Teixeira CV, Passos MCF, Ramos CF, Dutra SCP, Moura EG. Leptin serum concentration, food intake and body weight in rats whose mothers were exposed to malnutrition during lactation. *J Nutr Biochem* 2002;13:493-8.
108. Teixeira CV, Ramos CF, Mouco T, Passos MCF, Moura EG. Leptin injection during lactation alters thyroid function in adult rats. *Horm Metab Res* 2003;35:367-71.

Endereço para correspondência:

Egberto Gaspar de Moura  
Departamento de Ciências Fisiológicas  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
Av. 28 de Setembro 87  
20550-030 Rio de Janeiro, RJ