

SINALIZAÇÃO POR HORMÔNIOS TIREOIDIANOS E CORTICOSTEROIDES NA METAMORFOSE DE ANFÍBIOS: MECANISMOS MOLECULARES E CONSERVAÇÃO EVOLUTIVA**THYROID HORMONE AND CORTICOSTEROID SIGNALING IN AMPHIBIAN METAMORPHOSIS: MOLECULAR MECHANISMS AND EVOLUTIONARY CONSERVATION** <https://doi.org/10.63330/aurumpub.071-001>**Keyla de Oliveira Gravelos**

Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Estácio de Sá

E-mail: keylagravelos68@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3833-6970>**Felipe Filgueiras Facklam**

Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Castelo Branco

Pós-graduação em Medicina Veterinária de Animais Silvestres, Faculdade Iguaçu

E-mail: fffacklam@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1235-6317>**Resumo**

O desenvolvimento pós-embriônico dos vertebrados depende da integração de dois eixos neuroendócrinos centrais: o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT), responsável pela produção de hormônios tireoidianos, e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal/interrenal (HPA/HPI), responsável pela produção de corticosteroides. Em anfíbios anuros, a metamorfose constitui o exemplo mais bem caracterizado dessa integração hormonal, permitindo a transição de uma larva aquática para um organismo adulto de hábito predominantemente terrestre. Este capítulo revisa, com base na síntese de Paul et al. (2022), os mecanismos moleculares pelos quais a triiodotironina (T3) e os corticosteroides (corticosterona e aldosterona) atuam de forma independente e sinérgica sobre os tecidos larvais, com ênfase no funcionamento dos receptores nucleares TR α , TR β , GR e MR. Discute-se também a conservação evolutiva desses mecanismos em outras transições pós-embriônicas de vertebrados — a metamorfose larval e a esmoltificação em teleósteos, a eclosão em sauropsídeos e o nascimento em mamíferos —, situando a metamorfose anfíbia como modelo para a compreensão da plasticidade do desenvolvimento diante de mudanças ambientais.

Palavras-chave: Desenvolvimento pós-embriônico; Endocrinologia comparada; Plasticidade do desenvolvimento; Receptores nucleares; *Xenopus*.

Abstract

Post-embryonic development in vertebrates relies on the integration of two central neuroendocrine axes: the hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT) axis, responsible for producing thyroid hormones, and the hypothalamus-pituitary-adrenal/interrenal (HPA/HPI) axis, responsible for producing corticosteroids. In anuran amphibians, metamorphosis represents the best-characterized example of this hormonal integration, enabling the transition from an aquatic larva to an adult organism with a predominantly terrestrial lifestyle. Based on the synthesis by Paul et al. (2022), this chapter reviews the molecular mechanisms by which triiodothyronine (T3) and corticosteroids (corticosterone and aldosterone) act both independently and synergistically on larval tissues, emphasizing the functioning of the nuclear receptors TR α , TR β , GR, and MR. It also discusses the evolutionary conservation of these mechanisms across other vertebrate post-embryonic transitions—such as larval metamorphosis and smoltification in teleosts, hatching in sauropsids, and birth in mammals—positioning amphibian metamorphosis as a model for understanding developmental plasticity in the face of environmental changes.

Keywords: Comparative endocrinology; Developmental plasticity; Nuclear receptors; Post-embryonic development; Xenopus.

1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história natural dos vertebrados, poucos fenômenos tornam tão visível a ação hormonal sobre a forma quanto a metamorfose dos anfíbios anuros. Em poucas semanas, um girino que respira por brânquias, nada por propulsão caudal e se alimenta de matéria vegetal em suspensão é reorganizado, célula a célula, em uma rã ou sapo de pulmões funcionais, membros articulados e dieta carnívora. Essa reorganização não é um evento isolado, mas o resultado da atuação coordenada de dois eixos neuroendócrinos amplamente conservados entre os vertebrados: o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, denominado hipotálamo-hipófise-interrenal (HPI) em peixes e anfíbios, nos quais o tecido produtor de corticosteroides não forma uma glândula adrenal individualizada como em amniotas (Paul et al., 2022).

O eixo HPT é composto pelos neurônios hipotalâmicos produtores do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), pelos tireotrofos hipofisários, que sintetizam o hormônio estimulante da tireoide (TSH), e pela glândula tireoide, que libera tiroxina (T4) e, em menor quantidade, triiodotironina (T3). O T4 é convertido periféricamente em T3 por desidases teciduais, e é essa forma hormonal que se liga aos receptores nucleares de hormônio tireoidiano (TRs) para regular a transcrição gênica. O eixo HPI, por sua vez, envolve o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), a corticotrofina hipofisária (ACTH) e a

produção, pelas células interrenais, de corticosterona (CORT) e aldosterona (ALDO), que atuam sobre receptores glicocorticoide (GR) e mineralocorticoide (MR) (Paul et al., 2022).

Uma peculiaridade fisiológica dos anfíbios é que, durante a fase larval, a secreção de TSH não é regulada pelo TRH, como ocorre nos demais vertebrados após a metamorfose, mas sim pelo CRH — o mesmo neuro-hormônio que comanda o eixo HPI. Essa arquitetura permite que fatores estressores ambientais, como a dessecação de corpos d'água temporários, a predação ou a escassez de alimento, acelerem simultaneamente a liberação de TSH e de ACTH, integrando a resposta ao estresse à velocidade do desenvolvimento (Denver, 2021; Paul et al., 2022). Compreender essa integração hormonal é relevante não apenas para a endocrinologia comparada, mas também para a medicina de conservação, na medida em que perturbadores endócrinos, alterações climáticas e degradação de habitats incidem diretamente sobre esses eixos e, por consequência, sobre a viabilidade das populações de anfíbios.

2 O HORMÔNIO TIREOIDIANO E SEUS RECEPTORES NO DESENVOLVIMENTO DE XENOPUS

Há mais de um século, Gudernatsch (1912) demonstrou, ao alimentar girinos com tecido de tireoide, que uma substância glandular era capaz de induzir precocemente a metamorfose. Estudos subsequentes identificaram a natureza hormonal dessa substância — a tiroxina (T4) foi isolada por Kendall (1915) e a triiodotironina (T3), por Gross e Pitt-Rivers (1953) — e estabeleceram que a supressão da síntese endógena do hormônio impede a metamorfose, produzindo girinos gigantes que permanecem indefinidamente na fase larval até que o T3 volte a estar disponível (Paul et al., 2022). O T3 atua principalmente por meio da ligação a receptores nucleares específicos, os TRs, codificados pelos genes TR α e TR β , amplamente conservados entre os vertebrados.

2.1 O MODELO DE DUPLA FUNÇÃO DO RECEPTOR DE HORMÔNIO TIREOIDIANO

Os TRs atuam como heterodímeros com os receptores de ácido retinoico 9-cis (RXRs), ligando-se de forma constitutiva a elementos responsivos ao T3 (TREs) nas regiões regulatórias dos genes-alvo, independentemente da presença do hormônio. Na ausência de T3, o complexo TR/RXR recruta correpressores e reprime a transcrição; na presença do hormônio, o mesmo complexo recruta coativadores e ativa a transcrição dos mesmos genes. Esse comportamento dual — repressor sem ligante, ativador com ligante — fundamenta o chamado modelo de dupla função do TR (Paul et al., 2022).

Esse modelo explica por que a metamorfose não se inicia precocemente durante a fase de girino de alimentação livre, mesmo havendo expressão basal de TR α : a ausência de T3 mantém os genes-alvo reprimidos, permitindo que o animal cresça até um tamanho suficiente antes de iniciar a reorganização morfológica. Estudos de nocaute gênico em *Xenopus tropicalis* confirmam essa lógica: girinos com nocaute

simultâneo de TR α e TR β iniciam a metamorfose precocemente, pois perdem a repressão basal exercida pelo receptor não ligado, mas, uma vez iniciado o processo, progridem mais lentamente, pois também perdem a ativação transcricional dependente de T3. Esses animais permanecem estagnados no clímax metamórfico e morrem sem completar a reabsorção da cauda, evidenciando que o TR ligado é indispensável para a conclusão da metamorfose (Paul et al., 2022).

2.2 ESPECIFICIDADE TEMPORAL E TECIDUAL DOS SUBTIPOS DE RECEPTOR

Os três principais tipos de órgãos submetidos à metamorfose — os membros, o intestino e a cauda — seguem cronogramas de transformação distintos e dependem de proporções diferentes entre TR α e TR β . Nos membros posteriores, órgãos formados inteiramente de novo no início da metamorfose, predomina a expressão de TR α , e o nocaute desse subtipo antecipa o desenvolvimento dos membros. Na cauda, órgão larval que é o último a ser reabsorvido, a expressão de TR β aumenta de forma acentuada durante o clímax metamórfico, e seu nocaute retarda especificamente a reabsorção caudal, particularmente da notocorda. No intestino, cujo epitélio larval é substituído por células-tronco adultas entre o início e o fim da metamorfose, o nocaute de qualquer um dos dois subtipos de TR atrasa a remodelação, indicando papéis parcialmente redundantes entre TR α e TR β nesse órgão (Wen et al., 2017; Paul et al., 2022). Esses achados demonstram que a temporização da metamorfose de cada órgão resulta da expressão diferencial dos subtipos de TR, e não de uma resposta uniforme dos tecidos ao pico circulante de T3.

3 OS CORTICOSTEROIDES E SEUS RECEPTORES NO DESENVOLVIMENTO DE XENOPUS

Mais de duas décadas após a descoberta do papel do hormônio tireoidiano, observou-se que a administração de esteroides adrenais em girinos acelerava a metamorfose já induzida por T3, sem, contudo, ser capaz de desencadear a metamorfose na ausência desse hormônio (Frieden; Naile, 1955). Esse achado fundamentou o entendimento atual de que os corticosteroides atuam sobre a metamorfose por duas vias principais: aumentando a sensibilidade dos tecidos ao T3 e modulando a atividade dos próprios eixos HPT e HPI (Paul et al., 2022).

3.1 PRODUÇÃO DE CORTICOSTEROIDES E SEUS RECEPTORES

As células interrenais dos girinos sintetizam predominantemente corticosterona (CORT), um glicocorticoide, e aldosterona (ALDO), um mineralocorticoide, ambas sob estímulo do ACTH hipofisário. Os níveis plasmáticos de CORT e ALDO atingem seu pico no clímax da metamorfose, coincidindo com o pico de T3 (Kulkarni; Buchholz, 2014). Esses hormônios atuam por meio de dois receptores nucleares: o receptor mineralocorticoide (MR), que se liga à CORT e à ALDO com alta afinidade semelhante, e o receptor glicocorticoide (GR), que se liga apenas à CORT e com afinidade mais baixa. Diferentemente dos

TRs, GR e MR permanecem sequestrados no citoplasma na ausência de ligante e não regulam a transcrição gênica até que o hormônio esteja presente (Paul et al., 2022).

3.2 A NECESSIDADE DOS CORTICOSTEROIDES PARA A CONCLUSÃO DA METAMORFOSE

Estudos com inibidores farmacológicos da síntese de corticosteroides e com antagonistas de GR mostraram, inicialmente, apenas um retardo da metamorfose, sugerindo que a sinalização por corticosteroides seria dispensável para sua conclusão. Essa interpretação foi revista com a geração de linhagens mutantes por edição gênica. Animais com nocaute do gene *pomc*, que codifica o precursor do ACTH, e portanto não produzem corticosteroides adrenais em níveis adequados, morrem próximo ao final da metamorfose, na fase de reabsorção da cauda. De forma semelhante, mutantes para o gene do GR morrem em fase ainda mais precoce do clímax metamórfico. Ambos os fenótipos podem ser revertidos pela administração exógena de T3, o que indica que a causa da letalidade não é a ausência de corticosteroides em si, mas a insuficiência da sinalização por T3 que resulta dessa ausência (Paul et al., 2022).

Esse resultado permite compreender a real função dos corticosteroides na metamorfose: mais do que desencadear diretamente as transformações morfológicas, eles amplificam a sensibilidade tecidual ao hormônio tireoidiano, garantindo que a sinalização por T3 atinja o patamar necessário para completar os eventos finais da reorganização anatômica, especialmente a reabsorção da cauda e das brânquias. A ação sinérgica entre corticosteroides e T3 já havia sido descrita em nível molecular, com os corticosteroides aumentando a quantidade de transcritos de TR e a capacidade de ligação nuclear de T3 nos tecidos-alvo (Bonett; Hoopfer; Denver, 2010; Paul et al., 2022).

Análises de transcriptoma e metiloma confirmaram que boa parte dos genes regulados durante a metamorfose de *Xenopus* responde de forma sinérgica à combinação de corticosterona e T3, e não apenas a cada hormônio isoladamente, reforçando a existência de um verdadeiro diálogo molecular entre os dois eixos neuroendócrinos ao nível da cromatina (Buisine et al., 2021).

4 CONSERVAÇÃO EVOLUTIVA NOS VERTEBRADOS

A metamorfose anfíbia não é um fenômeno isolado na história evolutiva dos vertebrados, mas uma entre várias transições pós-embrionárias regidas pelo mesmo par de eixos neuroendócrinos. Em todas essas transições, um pico simultâneo de hormônio tireoidiano e de corticosteroides acompanha a mudança de nicho ecológico ou de modo de vida do organismo (Paul et al., 2022; Rousseau; Dufour; Sachs, 2021).

4.1 TELEÓSTEOS: METAMORFOSE LARVAL E ESMOLTIFICAÇÃO

Em peixes teleósteos como os linguados, a metamorfose larval envolve transformações morfológicas marcantes, entre as quais a migração de um dos olhos para o outro lado da cabeça,

acompanhada por mudanças fisiológicas e comportamentais associadas à transição de um hábito pelágico para um hábito bentônico. Assim como em anfíbios, os níveis teciduais de T4 e T3 atingem seu pico no clímax metamórfico, e o tratamento com T3 ou com fármacos antitireoidianos acelera ou retarda, respectivamente, essas transformações. Os corticosteroides atingem igualmente um pico no clímax e contribuem para eventos específicos, como o encurtamento de raios de nadadeira e o desenvolvimento de padrões de pigmentação do tipo adulto, embora a interação direta entre corticosteroides e T3 nesse grupo ainda seja menos compreendida do que em anfíbios (Paul et al., 2022).

A esmoltificação dos salmonídeos, transição que permite a migração de peixes de água doce para o ambiente marinho, representa uma segunda forma de metamorfose em teleósteos. Esse processo envolve alterações morfológicas de coloração, comportamentais de deslocamento e migração, e fisiológicas de adaptação osmorregulatória à água salgada, sendo acompanhado por elevações plasmáticas tanto de T3/T4 quanto de cortisol (Paul et al., 2022).

4.2 SAUROPSÍDEOS: A ECLOSÃO EM AVES E RÉPTEIS

Em aves, a concentração plasmática de T3 aumenta durante o período que antecede a eclosão, com padrão temporal distinto entre espécies precociais, cujos filhotes já nascem aptos à locomoção independente, e espécies altriciais, que dependem de cuidado parental prolongado. Próximo à eclosão, observa-se também elevação dos corticosteroides embrionários, que atuam sobre o pulmão para estimular a síntese de surfactante pulmonar, processo essencial para a respiração aérea após a eclosão. Em répteis, um padrão semelhante de elevação de T3 e de corticosteroides ao redor da eclosão foi descrito em crocodilianos, quelônios e alguns lagartos, reforçando a atuação conjunta dos dois eixos na preparação do organismo para a vida terrestre (Paul et al., 2022).

4.3 MAMÍFEROS: O NASCIMENTO

Nos mamíferos, a concentração plasmática de T3 aumenta próximo ao termo da gestação ou logo após o parto, exercendo papel regulador sobre a maturação do sistema nervoso central, do sistema respiratório — incluindo a síntese dos componentes do surfactante pulmonar —, do esqueleto e do trato gastrointestinal. Paralelamente, observa-se um aumento na concentração plasmática fetal de corticosteroides próximo ao parto. A relevância clínica dessa sinalização é bem estabelecida: a administração de corticosteroides é rotineiramente utilizada para acelerar a maturação pulmonar em partos humanos prematuros, ao passo que a suplementação isolada de T3 não demonstrou o mesmo benefício terapêutico. Assim como em anfíbios, evidências indicam que parte da ação dos corticosteroides sobre a maturação de órgãos mamíferos decorre de seu efeito sinérgico sobre a biodisponibilidade local de T3 (Paul et al., 2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS: UMA PERSPECTIVA ECO-EVO-DEVO

A revisão dos mecanismos moleculares que regem a metamorfose anfíbia revela um princípio mais amplo da biologia do desenvolvimento dos vertebrados: as grandes transições pós-embrionárias — a metamorfose de anfíbios e teleósteos, a eclosão de sauropsídeos e o nascimento de mamíferos — compartilham uma mesma arquitetura hormonal, fundada na ação conjunta e sinérgica de hormônios tireoidianos e corticosteroides. A principal diferença evolutiva identificada entre esses grupos está na regulação da secreção de TSH: em anfíbios, teleósteos e sauropsídeos, o CRH atua como coordenador comum da ativação simultânea dos eixos HPT e HPI durante a transição desenvolvimental, ao passo que em mamíferos essa coordenação por um único neuro-hormônio não se verifica, com TRH e CRH regulando seus respectivos eixos de forma mais independente já nas fases iniciais do desenvolvimento (Paul et al., 2022).

Essa conservação evolutiva convida a uma leitura eco-evo-devo da metamorfose, na qual a integração entre os eixos hormonais não apenas orchestra a morfogênese, mas também constitui o mecanismo pelo qual o organismo em desenvolvimento responde a sinais do ambiente — disponibilidade de alimento, temperatura, risco de predação, qualidade da água — e ajusta o ritmo de sua própria transformação. Trata-se, portanto, de um sistema de plasticidade adaptativa moldado pela seleção natural para sincronizar a forma do corpo com as exigências do nicho ecológico em cada fase da vida (Denver, 2021; Rousseau; Dufour; Sachs, 2021).

Essa mesma sensibilidade ambiental, que por milhões de anos representou uma vantagem adaptativa, tornou os eixos HPT e HPI particularmente vulneráveis às perturbações antropogênicas contemporâneas. O aquecimento global, a destruição de habitats e a contaminação por desreguladores endócrinos incidem diretamente sobre esses sistemas hormonais, comprometendo o sucesso das transições desenvolvimentais em populações selvagens de anfíbios — grupo já reconhecido como um dos mais ameaçados entre os vertebrados terrestres. Compreender a fisiologia da metamorfose em profundidade, portanto, não é apenas um exercício de biologia comparada: é também uma ferramenta indispensável para o diagnóstico ambiental e para a conservação da biodiversidade, na medida em que a integridade desses eixos neuroendócrinos funciona como um sensível indicador da saúde dos ecossistemas aquáticos (Paul et al., 2022).

REFERÊNCIAS

BONETT, R. M.; HOOPFER, E. D.; DENVER, R. J. Molecular mechanisms of corticosteroid synergy with thyroid hormone during tadpole metamorphosis. **General and Comparative Endocrinology**, v. 168, n. 2, p. 209-219, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.03.014>. Acesso em: 29 set. 2026.

BUISINE, N.; GRIMALDI, A.; JONCHERE, V.; RIGOLET, M.; BLUGEON, C.; HAMROUN, J.; SACHS, L. M. Transcriptome and Methylome Analysis Reveal Complex Cross-Talks between Thyroid Hormone and Glucocorticoid Signaling at *Xenopus* Metamorphosis. **Cells**, v. 10, n. 9, p. 2375, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10092375>. Acesso em: 29 set. 2026.

DENVER, R. J. Stress hormones mediate developmental plasticity in vertebrates with complex life cycles. **Neurobiology of Stress**, v. 14, p. 100301, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100301>. Acesso em: 29 set. 2026.

FRIEDEN, E.; NAILE, B. Biochemistry of amphibian metamorphosis: I. Enhancement of induced metamorphosis by glucocorticoids. **Science**, v. 121, n. 3132, p. 37-39, 1955. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.121.3132.37>. Acesso em: 29 set. 2026.

GROSS, J.; PITT-RIVERS, R. 3:5:3'-Triiodothyronine. 1. Isolation from thyroid gland and synthesis. **Biochemical Journal**, v. 53, n. 4, p. 645-652, 1953. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/bj0530645>. Acesso em: 29 set. 2026.

GUDERNATSCH, J. F. Feeding experiments on tadpoles. I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation: a contribution to the knowledge of organs with internal secretion. **Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen**, v. 35, p. 457-483, 1912. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02277051>. Acesso em: 29 set. 2026.

KENDALL, E. C. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiologic activity. **Journal of the American Medical Association**, v. 64, n. 25, p. 2042-2043, 1915. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.1915.02570510018005>. Acesso em: 29 set. 2026.

KULKARNI, S. S.; BUCHHOLZ, D. R. Corticosteroid signaling in frog metamorphosis. **General and Comparative Endocrinology**, v. 203, p. 225-231, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.03.036>. Acesso em: 29 set. 2026.

PAUL, B.; STERNER, Z. R.; BUCHHOLZ, D. R.; SHI, Y.-B.; SACHS, L. M. Thyroid and Corticosteroid Signaling in Amphibian Metamorphosis. **Cells**, v. 11, n. 10, p. 1595, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11101595>. Acesso em: 29 set. 2026.

ROUSSEAU, K.; DUFOUR, S.; SACHS, L. M. Interdependence of Thyroid and Corticosteroid Signaling in Vertebrate Developmental Transitions. **Frontiers in Ecology and Evolution**, v. 9, p. 735487, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fevo.2021.735487>. Acesso em: 29 set. 2026.

WEN, L.; SHIBATA, Y.; SU, D.; FU, L.; LUU, N.; SHI, Y.-B. Thyroid hormone receptor α controls developmental timing and regulates the rate and coordination of tissue specific metamorphosis in *Xenopus tropicalis*. **Endocrinology**, v. 158, n. 6, p. 1985-1998, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1953>. Acesso em: 29 set. 2026.