

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS
VI JORNADA DE FARMACOLOGIA NA CLÍNICA

HORMÔNIO DE CRESCIMENTO: usos e abusos

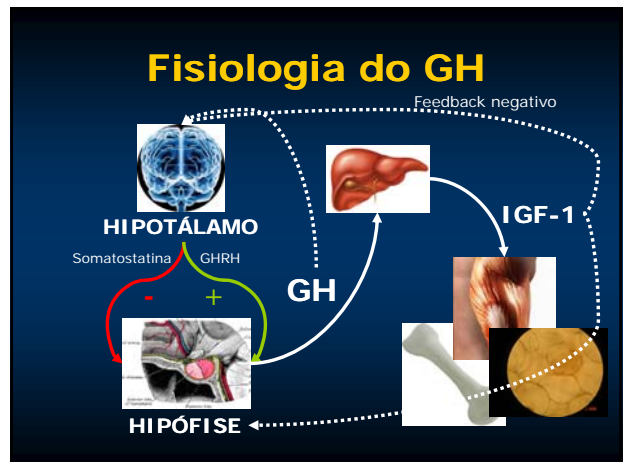


Luiza Paulino Guerra
Fabiana Lemos
Orientadora: Dr^a Luciana Sarmiento Drumond



FISIOLOGIA GH

- Produção na hipófise anterior (adeno-hipófise)
- Somatotropo: tipo celular específico (30% a 40% da hipófise)
- Controle da secreção pelo hipotálamo:
 - GHRH: liberação
 - Somatostatina: inibição

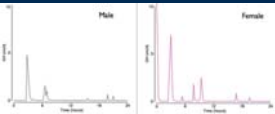



FUNÇÕES GH

- Efeitos diretamente sobre quase todos tecidos do organismo
- Aumento do tamanho das células e do número de mitoses
- Efeitos metabólicos específicos
 - ↑ síntese de proteína nas células
 - ↑ mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo (sangue)
 - ↓ utilização de glicose
- Estimula o crescimento das cartilagens e dos ossos

REGULAÇÃO SECREÇÃO GH

- Pico de secreção na adolescência, diminuição com os anos
- Secreção pulsátil, 6 a 10 picos/dia (3-4 h)
- Maior frequência e amplitude após o início do sono profundo
- Ritmo intrínseco modificado por fatores estimuladores externos e metabólicos



Fonte: <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo1/neuroendo1.html>

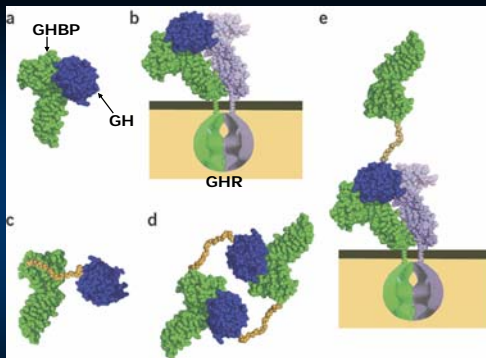
Fatores que estimulam ou inibem a secreção do GH

ESTIMULAM	INIBEM
Diminuição glicose no sangue	Glicose sérica aumentada
Diminuição ácidos graxos livres no sangue	Aumento ácidos graxos livres no sangue
Privação ou jejum, deficiência de proteínas	Envelhecimento
Traumatismo, estresse, excitação	Obesidade
Exercícios	Somatostatina
Testosterona, estrogênio	Hormônio do Crescimento (exógeno)
Sono profundo (estágios III e IV)	Somatomedinas (IGF)
GHRH	Glicocorticóides
Esteróides gonadais/Hormônios tireoidianos	Via beta adrenérgica
Via alfa 2 adrenérgica e colinérgica	

Fonte: adaptado de GUYTON, A. Hormônios hipofisários e seu controle pelo hipotálamo. In: **Tratado de Fisiologia Médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Cap 75, p.918-29.

MECANISMO DE AÇÃO GH

- Metade do GH ligado a proteína GHBP
- Ligação fraca com proteínas plasmáticas → liberação rápida do sangue para os tecidos (Meia vida < 20 min)
- Ação direta: receptor GHR membrana celular
- Ação indireta: estímulo da produção hepática de IGF-I (*insuline-like growth factor-I*) – IGFBPs – receptores teciduais específicos
- IGF/IGFBP: ligação forte (Meia vida ~ 20 h)



Fonte: Wilkinson, IR; Ferrandis, E; Artymiuk, PJ. Relationship between growth hormone, GHBP, the ligand-receptor (LR) fusion and the GHR on the basis of published structures. In: *Nature Medicine* 13, 1108 - 1113 (2007).

USOS TERAPÊUTICOS

- GH: ação espécie-específica
- Hormônio de origem pituitária (cadáveres)
- Suspenso em 1985 (doença de Creutzfeldt-Jacob, encefalopatia espongiiforme)
- Década de 80: engenharia genética (*Escherichia coli*)

GH RECOMBINANTE HUMANO (rhGH)



USOS TERAPÊUTICOS

- GH liofilizado ou preparações líquidas
- Administração via SC, diária, à noite
- Agulhas ultrafinas e seringas de insulina, canetas ou *jet injectors*
- Várias apresentações: Biotropin®, Genotropin®, Hormotrop®, Humatrope®, Nordiject®, Norditropin®, Norditropin Simplex®, Saizen®, Serostin® e Somatrop®.



USOS TERAPÊUTICOS

- Uso em crianças:
 - baixa estatura por deficiência de GH
 - outras causas de baixa estatura não-deficientes de GH
- Uso em adultos:
 - 1962: GH cadavérico em paciente 35 anos com hipopituitarismo → bem-estar psicológico e vigor físico
 - Somatopausa

USOS TERAPÊUTICOS

- ✓ Deficiência de GH (criança/adulto)
- ✓ Síndrome de Turner
- ✓ Pequeno para idade gestacional
- ✓ Baixa estatura idiopática
- ✓ Insuficiência renal crônica
- ✓ Puberdade precoce
- ✓ Acondroplasia
- ✓ Síndrome de Prader-Willi
- ✓ Caquexia associada à AIDS

DEFICIÊNCIA DE GH criança

- 1:3.000 a 1:4.000
- Isolada ou associada a outros hormônios
- Causas: idiopática/congênicas/adquiridas
- ¼ causas definidas
- Baixa estatura e/ou diminuição da velocidade de crescimento, bossa frontal e hipodesenvolvimento dos ossos da face, dentição atrasada, aumento da gordura subcutânea e diminuição da massa muscular

Deficiência de GH (GHD) em criança



Criança de 6 anos com GHD comparada com irmão gêmeo

Fonte: <http://dennisbrenner.com/pedsendo/growth%20hormone%20deficiency.htm>

DEFICIÊNCIA DE GH criança

- 1ºs dias de vida: icterícia, hipoglicemia e micropênis
- Teste provocativo: exercício, clonidina, ITT (> 5 ou 7 ng/mL) – 2 testes negativos
- Eficácia bem estabelecida
- Injeções SC diárias de 0,03 mg/kg/dia ao deitar
- Mantido pelo menos até desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (idade óssea 14-16 anos)

DEFICIÊNCIA DE GH criança

- Melhor resposta:
 - início precoce da terapia e uso regular
 - duração do tratamento
 - altura no início do tratamento e no início da puberdade
- Efeito no crescimento longitudinal e normalização da composição corporal
- Efeitos colaterais raros (*pseudotumor cerebri* – hipertensão intracraniana idiopática benigna)

DEFICIÊNCIA DE GH adulto

- Incidência não conhecida
- Não deve ser confundida com somatopausa
- Pode ter início na infância (DGHA-II) ou na idade adulta (DGHA-IA)
- DGHA-IA: tumores hipofisários (adenomas)
- DGHA-II: idiopático / craniofaringioma
- Clínica inespecífica: diminuição vitalidade, humor deprimido, ansiedade, distúrbios da função sexual, isolamento sexual, alterações da composição corpórea, aumento IMC, alteração lipídios

DEFICIÊNCIA DE GH adulto

- Suspeita clínica deve ser confirmada com teste bioquímico acurado (ITT, arginina)
- Variação internacional nas indicações clínicas para prescrição
- Início com doses pequenas (0,15 a 0,3 mg/dia) e aumento gradativo
- Dose de manutenção varia com sexo e idade (<1 mg/dia)
- Injeção diária, à noite, via SC
- IGF-I avalia resposta

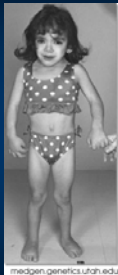
DEFICIÊNCIA DE GH adulto

- Benefícios na composição corporal e óssea, no risco cardiovascular e qualidade de vida
- Seguro e bem tolerado
- Efeitos colaterais: edema, artralgia, síndrome do túnel do carpo e mialgias
- Não há evidências conclusivas do aumento do risco de câncer
- Contra-indicações: neoplasias em atividade, distúrbio de retenção hídrica, retinopatia diabética e hipertensão endocraniana benigna

SÍNDROME DE TURNER

- Alteração cromossômica mais comum em mulheres
- Perda parcial ou completa do segundo cromossomo sexual (60% - 45,X)
- 1:1.500 a 1:2.500
- Baixa estatura importante e falência ovariana
- Início quando a velocidade de crescimento diminuir e a altura ficar abaixo do 5º percentil para população
- Quanto mais cedo, melhor resposta
- Dose: 0,05-0,07 mg/kg/dia

Síndrome de Turner



- ✓ Micrognatia
- ✓ Boca pequena
- ✓ Orelhas proeminentes
- ✓ Pescoço curto e alado
- ✓ Implantação baixa dos cabelos
- ✓ Anormalidades esqueléticas, CV, renais e cutâneas

CRIANÇAS PIG

- Crianças com peso abaixo do esperado para IG
- Peso < 2.500 g (acima 37 sem)
- Índice ponderal abaixo de 2 DP
- Maioria com recuperação até os 2 anos de idade
- 10% mantém baixa estatura
- Tratamento após 2 anos de idade
- Doses: 0,03 a 0,05 mg/kg/dia
- Tratamento seguro

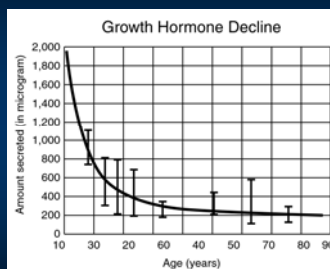
BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA

- Baixa estatura em que não se estabelece causa específica
- Eixo GH-IGF-I normal
- FDA (2003): DP -2,25, velocidade de crescimento inadequada e epífises ósseas abertas
- Riscos e benefícios não foram totalmente estabelecidos

SOMATOPAUSA

- Queda na secreção de GH e IGF-I
- Início aos 30 anos e evolução progressiva e gradual
- Processo fisiológico de origem hipotalâmica
- Após o pico puberal: secreção de GH declina em adultos normais cerca de 14% /década após os 20 anos de idade
- Acima 60 anos: secreção de GH nas 24 horas indistinguível da dos pacientes com DGHA, com amplitude dos pulsos muito reduzida

Diminuição fisiológica do GH na somatopausa



Fonte: <http://hgh.vespro.com/>

SOMATOPAUSA

- Década 90 - Rudman e cols.: 21 homens > 60 anos, rhGH (0,09mg/kg/semana) ou placebo
- Após 6 meses:
 - ✓ redução de 15% na massa adiposa
 - ✓ aumento de 9% na massa magra
 - ✓ aumento de 7% na espessura cutânea
 - ✓ incremento de 1,6% na densidade da coluna lombar
- Tratamento bem tolerado (elevação da PAs e dos níveis plasmáticos basais de glicose)
- Furor na imprensa leiga



SOMATOPAUSA

- Estudo estendido para 12 meses - não verificaram mudanças adicionais na composição corporal e na densidade óssea lombar, aumento efeitos colaterais
- Força muscular nos joelhos e mãos, consumo de oxigênio e capacidade física inalterados
- Benefício da reposição X custos materiais e efeitos colaterais
- Mais estudos são necessários
- Atividade intelectual, alimentação saudável, restrição de bebidas alcoólicas, eliminação do tabaco e exercícios físicos adequados



EFEITO DO GH NO ESPORTE

- Níveis aumentam logo após início do exercício
- Papel metabólico X importância no exercício
- 1980: capacidade e força muscular prejudicados na DGH, revertidos na reposição
- Uso por atletas antes da introdução do rhGH
- Estudos não evidenciam aumento da resistência muscular com GH isolado
- Há evidências de efeito aditivo entre GH e testosterona
- Força muscular em acromegálicos é reduzida

EFEITO DO GH NO ESPORTE

- rhGH: substância proibida (classe E) pelo Comitê Olímpico Internacional – *Doping*
- Fatores que complicam a detecção do GH:
 - Sequência de aminoácidos rhGH idêntica ao GH endógeno
 - Secreção pulsátil, estimulada por diversos fatores (exercício, nutrição e estresse)
 - Meia vida curta
 - Concentração urinária insensível
- Novos métodos de detecção promissores

Ben Johnson

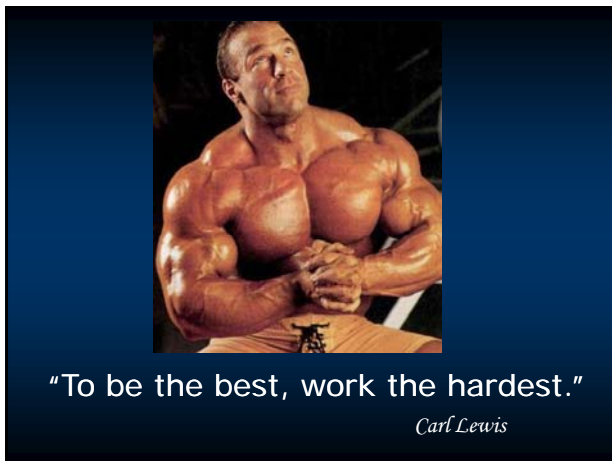


Olimpíadas de 1988

Lyle Alzado



- ✓ Jogador de futebol americano
- ✓ Aos 20 anos iniciou a usar anabolizantes esteróides
- ✓ Morte aos 43 anos por câncer cerebral



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- VILAR, L. Usos e abusos do hormônio de crescimento. In.: **Endocrinologia Clínica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap 15, p.178-188.
- GUYTON, A. Hormônios hipofisários e seu controle pelo hipotálamo. In.: **Tratado de Fisiologia Médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Cap 75, p.918-29.
- LIBERMAN, B; CUKIERT, A. Diagnóstico e tratamento da criança nascida pequena para idade gestacional. In.: **Fisiologia e fisiopatologia do hormônio de crescimento**. 1 ed. São Paulo, Lemos Editorial, 2004. Cap 6, p.149-158.
- LIBERMAN, B; CUKIERT, A. Emprego do hormônio de crescimento (GH) na baixa estatura por deficiência de GH. In.: **Fisiologia e fisiopatologia do hormônio de crescimento**. 1 ed. São Paulo, Lemos Editorial, 2004. Cap 7, p.159-194.
- LIBERMAN, B; CUKIERT, A. Emprego do hormônio de crescimento na baixa estatura não-deficiente de GH. In.: **Fisiologia e fisiopatologia do hormônio de crescimento**. 1 ed. São Paulo, Lemos Editorial, 2004. Cap 8, p.195-240.
- LIBERMAN, B; CUKIERT, A. Puberdade precoce e uso de GH. In.: **Fisiologia e fisiopatologia do hormônio de crescimento**. 1 ed. São Paulo, Lemos Editorial, 2004. Cap 9, p.241-248.
- LIBERMAN, B; CUKIERT, A. Emprego do GH em adultos com deficiência de hormônio de crescimento. In.: **Fisiologia e fisiopatologia do hormônio de crescimento**. 1 ed. São Paulo, Lemos Editorial, 2004. Cap 11, p.283-302.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LIBERMAN, B; CUKIERT, A. Emprego do hormônio do crescimento em idosos. In.: **Fisiologia e fisiopatologia do hormônio de crescimento**. 1 ed. São Paulo, Lemos Editorial, 2004. Cap 12, p.303-312.
- GIBNEY, J; HEALY, M-L; SONKSEN, PH, *et al*. The Growth Hormone/Insuline-Like Growth Factor-I Axis In Exercise and Sport. In.: **Endocrine Reviews** 28: 603-624, 2007.
- The Endocrine Society's Clinical Guidelines. **Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**.
- NELSON, AE; MEINHARDT, U; HANSEN, JL, *et al*. Pharmacodynamics of Growth Hormone Abuse Biomarkers and the Influence of Gender and Testosterone: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study in Young Recreational Athletes. In.: **J Clin Endocrinol Metab**. June 2008, 93(6):2213-2222.
- SPINOLA, AM; GUERRA-JUNIOR, CG. GH/IGF e Neoplasia: O Que Há de Novo Nesta Associação. In.: **Arq Bras Endocrinol Metab** vol 49 nº 5 Outubro 2005.
- HALPERN, A; MANCINI, MC; CERCATO, C, *et al*. Efeito do Hormônio de Crescimento Sobre Parâmetros Antropométricos e Metabólicos na Obesidade Andróide. In.: **Arq Bras Endocrinol Metab** vol 50 nº 1 Fevereiro 2006.
- BROSTEIN, MD. Reposição de GH na "Somatopausa": Solução ou Problema? In.: **Arq Bras Endocrinol Metab** vol 47 nº 4 Agosto 2003.