

TRATAMENTO COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO: BAIXA ESTATURA VERSUS ENVELHECIMENTO

GROWTH HORMONE TREATMENT: LOW STATURE VERSUS THE AGING

Amanda Hoppen¹
Magda Susana Perassolo²

RESUMO

O hormônio do crescimento recombinante humano (GHRh) vem sendo utilizado há anos para tratar a deficiência do hormônio do crescimento (GH) em crianças e estudos recentes revelam seu emprego em idosos “saudáveis”, com o intuito de verificar se os mesmos benefícios poderiam ser alcançados. Entre eles, a diminuição da gordura visceral e subcutânea, o aumento da massa magra e óssea e a diminuição dos distúrbios neuropsicológicos e psiquiátricos. A reposição do hormônio em crianças é feita através de injeções subcutâneas diárias; contudo, a expansão da terapêutica com GH, especialmente nos idosos, necessitará de outras preparações. Este trabalho apresenta uma revisão sobre o tratamento com GH na baixa estatura e no envelhecimento, analisando sua eficácia e seus efeitos adversos em ambas as situações. Por fim, é apresentado o papel do farmacêutico, com o objetivo de orientar sobre o tratamento, além de atentar para a utilização do medicamento pelo mercado da indústria.

Palavras-chave: Hormônio do Crescimento. Baixa Estatura. Envelhecimento.

ABSTRACT

The growth's hormone recombinant human (GHRh) has been used for many years to treat the hormone's growth deficiency (GH) in children and, the latest studies have revealed its usage in healthy old people with the intention to check that the same benefit would be reached. Among them there are the visceral and subcutaneous fat decrease, the increase of lean body mass and bone, and the decrease of neuropsychological and the psychiatric disorder. The replacement of hormone in children is made through daily subcutaneous injections; however, the therapeutic expansion with GH, especially for the old people, will need other preparations. This work shows a review about the treatment with GH in low stature and in aging, analyzing its effectiveness and adverse effect in both situations. Finally, it is showed the Pharmacist role in order to focus on treatment orientation and also, to consider the use of this medication by the industry market.

Keywords: Growth Hormone. Low Stature. Aging.

¹ Acadêmica do Curso de Ciências Farmacêuticas da Feevale; e-mail: amandahoppen@pop.com.br.

² Professora do Curso de Ciências Farmacêuticas da Feevale; farmacêutica; e-mail: magdaperassolo@feevale.br.

INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (*growth hormone* [GH]) é o peptídeo produzido em maior quantidade pela hipófise anterior. A secreção de GH ocorre de forma pulsátil, sendo que os picos de maior amplitude são observados nas fases três (3) e quatro (4) do sono profundo. A característica pulsátil é controlada por um mecanismo complexo, envolvendo principalmente duas proteínas hipotalâmicas, o hormônio liberador de GH (GHRH, *growth hormone releasing hormone*), que age estimulando a secreção, e a somatostatina, de ação inibitória. O GHRH e a somatostatina, por sua vez, são influenciados por vários fatores, como atividade física, nutrição, sono, estresse, esteroides sexuais e hormônios tireoidianos (SEICK; BOGUSZEWSKI, 2003).

Na circulação, o GH liga-se principalmente a uma proteína de alta afinidade (GHBP, *growth hormone binding protein*), idêntica ao domínio extracelular do receptor do GH. A ação do GH na célula tem início com a dimerização de dois receptores do GH. Na promoção do crescimento, a ação do GH se faz tanto direta, através de ligação aos seus receptores na placa de crescimento, quanto indiretamente, através do estímulo da produção hepática e tecidual do fator de crescimento insulina símile-1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). O IGF-1 tem ações autócrinas, parácrinas e endócrinas, agindo também no mecanismo de retroalimentação negativa sobre a hipófise. A ação do IGF-1 é modulada por proteínas ligadoras, dentre as quais, a mais abundante é a IGFBP-3 (*IGF binding protein-3*) (SEICK; BOGUSZEWSKI, 2003).

Em 1958, pela primeira vez, uma quantidade suficiente de hormônio de crescimento obtido de hipófises de cadáveres foi purificada e um paciente de 17 anos, que apresentava deficiência de GH (DGH), foi tratado com o GH hipofisário. Nos anos que se seguiram, vários grupos ao redor do mundo iniciaram programas de obtenção de GH de hipófise de cadáveres. Porém a limitação na quantidade de GH possível de ser obtido dessa forma restringiu o tratamento para poucas crianças com DGH grave (PORTES et al., 2008).

Em 1985, quatro casos da doença de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia espongiiforme subaguda transmissível mais frequente nos seres humanos, que é caracterizada por síndrome demencial e cerebelar, miofasciculação com arreflexia difusa e crises convulsivas do tipo tônico-clônico generalizada) (AZEVEDO et al., 2001) foram diagnosticados em pacientes tratados na década de 1960 com GH obtido de hipófise de cadáver. Após esses relatos, o uso do GH de cadáveres foi descontinuado em todo mundo e, na mesma época, o GH sintético, produzido por técnica de DNA recombinante humano (hrGH [do inglês *human recombinant*

GH]), passou a ser disponível. A produção ilimitada de GH permitiu estender o tratamento para um número maior de crianças com DGH e, rapidamente, o tratamento começou a ser proposto para crianças com baixa estatura por outras causas não associadas com DGH, assim como para adultos com DGH (PORTES et al., 2008).

Sabe-se que, após o pico puberal, ocorre um declínio progressivo na atividade do eixo GH/IGF-1 com o passar da idade, sendo que, acima dos 60 anos, muitos indivíduos normais apresentam secreção de GH nas 24 horas, indistinguível da dos pacientes adultos com deficiência de GH por lesões hipotálamo-hipofisárias (DGHA). Esse fenômeno fisiológico apresenta paralelo com vários aspectos clínicos encontrados na DGHA, tais como aumento da gordura visceral e subcutânea, redução da massa magra, osteoporose, distúrbios neuropsicológicos e psiquiátricos (BRONSTEIN, 2003).

Como a reposição de GH humano recombinante tem se mostrado útil na reversão dessa sintomatologia na DGHA, vários estudos direcionaram o uso de GH para o idoso "saudável", com o intuito de verificar se os mesmos benefícios poderiam ser alcançados (BRONSTEIN, 2003).

Portanto, este artigo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o tratamento com hormônio do crescimento na baixa estatura e no envelhecimento, analisando sua eficácia e os efeitos adversos em ambas as situações.

APRESENTAÇÃO DISPONÍVEL

A terapia de reposição de hormônio do crescimento tipicamente recomendada apresenta-se em solução injetável, administrada por via subcutânea, à noite; embora a meia-vida circulante do GH seja de apenas 20 minutos, sua meia-vida biológica situa-se na faixa de 9-17 h, sendo, portanto, suficiente sua aplicação uma vez ao dia. As formulações atuais são apresentadas em seringas contendo a solução do produto pronta para aplicação, o que pode ser conveniente para o paciente, visto que o GH não exige refrigeração e o diluente provoca menos irritação no local de injeção (PARKER; SCHIMER, 2003).

As injeções diárias de GH têm segurança e eficácia estabelecidas, porém podem se tornar estressantes e, conseqüentemente, limitantes para a aderência ao tratamento.

Para tornar mais fácil a aplicação diária do GH recombinante, preconiza-se o uso de um sistema de injeção por meio de canetas com agulhas menores. Esse tipo de aplicação é mais conveniente, mais barata e mais bem aceita pelos pacientes. Há menor desperdício da

medicação, menor chance de contaminação e preparo menos complexo. Ademais, a aplicação por meio da caneta estaria associada a menores dependências e erros de dosagem (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2008).

Assim como as canetas de injeção manual, a administração transdérmica de GH livre de agulhas foi introduzida em uma tentativa de melhorar a acurácia, a flexibilidade, a facilidade, a conveniência e a aderência ao uso, inclusive em crianças com aversão a agulhas. Ao acionar o gatilho, a solução de GH é expelida sob alta pressão pelo aparelho para o tecido subcutâneo (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2008).

Uma vez que a secreção de GH humano é pulsátil e com predomínio noturno, a reposição do GH exógeno deveria ser feita também de maneira pulsátil, por isso, as bombas de infusão portáteis, com administração contínua de GH, vêm sendo estudadas (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2008).

Novas preparações estão sendo estudadas, para evitar as injeções diárias subcutâneas de GH, que seriam o uso dos secretagogos orais e as formulações de depósitos de GH e de GHRH (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2008).

As doses recomendadas variam com a indicação e o produto; entretanto, administra-se tipicamente uma dose de 20-40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ via subcutânea (SC), diariamente ou seis vezes por semana; são empregadas doses diárias mais altas (p. ex., 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) para pacientes com síndrome de Turner, que apresentam resistência parcial ao GH. Embora o aumento mais pronunciado na velocidade de crescimento ocorra nos dois primeiros anos de terapia, o GH é mantido até o crescimento cessar (PARKER; SCHIMER, 2003).

Em adultos, o FDA recomenda uma dose inicial de 3-4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, administrada uma vez ao dia por injeção subcutânea, com dose máxima de 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ em pacientes com 35 anos de idade ou menos de 12,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ em pacientes com idade mais avançada (PARKER; SCHIMER, 2003).

USO PARA DÉFICIT DE CRESCIMENTO

A baixa estatura, quando presente, é motivo de angústia para muitas famílias. Descobrir o que acontece se torna fundamental, pois pode trazer de volta a tranquilidade. Como fazê-lo ainda é um grande desafio.

Define-se como baixa estatura a estatura abaixo do segundo desvio padrão (DP) negativo ou abaixo do terceiro percentil para idade cronológica e sexo, quando comparada a

referências obtidas por meio de amostras adequadas de uma população normal. Os problemas advindos dessa definição arbitrária envolvem principalmente crianças de etnias diferentes da população que deu origem à referência. Além disso, o fator hereditário não é considerado. A definição da estatura-alvo familiar e a construção de gráficos que avaliem a estatura da criança em relação à de seus pais contribuem para uma melhor avaliação (BARBARINI, 2004).

Como o controle do crescimento acontece por intermédio de um mecanismo complexo, as situações que podem levar à baixa estatura são muitas. Existem diferentes propostas de classificação para as causas de baixa estatura, podendo ser divididas, basicamente, em causas endócrinas, não endócrinas e a baixa estatura idiopática. A baixa estatura decorrente de causas não endócrinas pode ser consequente a defeitos intrínsecos na placa de crescimento (osteocondrodisplasias), a anormalidades cromossômicas (autossômicas ou de cromossomos sexuais) ou secundária a doenças crônicas, nutrição inadequada ou privação psicossocial. Entre as causas endócrinas de baixa estatura, encontram-se o hipotireoidismo, o excesso de glicocorticoides (como na síndrome de Cushing), o raquitismo, o pseudohipoparatiroidismo, as situações relacionadas à deficiência de hormônios sexuais (hipogonadismo) e as alterações envolvendo o eixo GH-IGF-I (BARBARINI, 2004).

As endocrinopatias podem levar à baixa estatura por reduzir a velocidade de crescimento, promover um avanço maior da idade óssea em relação à velocidade de crescimento ou por restringir o potencial ósseo de crescimento. Crianças com baixa estatura sem uma causa orgânica definida são classificadas como variantes do normal (atraso constitucional do crescimento e da maturação e a baixa estatura familiar) ou baixa estatura idiopática. Alguns autores, entretanto, incluem as chamadas variantes do normal no grupo com baixa estatura idiopática (PEREIRA et al., 2004).

Nas últimas duas décadas, ensaios clínicos, geralmente realizados por endocrinologistas pediátricos e patrocinados pelos fabricantes, mostraram que o tratamento com GH humano recombinante melhorou as taxas de crescimento e, eventualmente, a altura em crianças com baixa estatura idiopática ou secundária à síndrome de Turner, síndrome de Pradder-Willi, insuficiência renal crônica e baixo peso ao nascer desproporcional à idade gestacional com crescimento insuficiente até os dois anos de idade, todas essas situações sem deficiência de GH, além do benefício da reposição em crianças com deficiência hormonal. Tais condições foram consideradas indicações aprovadas para uso de GH (WANNMACHER, 2006).

Em 2003, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o tratamento de baixa estatura idiopática em crianças com GH biossintético. A maioria dessas crianças não tem defeito de secreção de GH, nem sinal algum de patologia, além de se mostrar bem adaptada psicologicamente. Apesar disso, continua a ser controversa a decisão de usar GH em crianças normais na prática médica, em que o benefício de maior altura deve ser contrabalanceado com riscos e custo. Dois estudos investigaram a segurança de GH em crianças com baixa estatura idiopática que usaram GH por quatro (QUIGLEY et al., 2005) e sete anos (KEMP et al., 2005), não encontrando efeitos adversos maiores com a terapia. Por vários outros estudos, evidencia-se eficácia que deve ser comparada à de alternativas ou a não tratamento, para definir o benefício clínico real. A questão de riscos não é absoluta, levando em conta se eles são aceitáveis em face da gravidade da condição a ser tratada. Na baixa estatura idiopática, não há doença, a morbidade decorrente é escassa e a qualidade de vida não parece ser afetada pela baixa estatura. Quando se considera o custo, ele se mostra muito alto. Considerar que essas crianças devam receber injeções de GH pode significar assumir que baixa estatura seja uma doença e que conduza à discriminação social. Além de o benefício mostrar-se marginal, desconhecem-se efeitos adversos de longo prazo. Assim, o fato de que baixa estatura idiopática possa ser tratada com GH não significa que deva ser necessariamente tratada em crianças definidas como normais. Com evidência de benefício clínico com baixa probabilidade de resultado, segurança de longo prazo não bem definida e alto custo, a indicação de tratamento deve ser reavaliada. A decisão final é controversa e individual (WANNMACHER, 2006).

Pacientes em que a deficiência se manifesta na infância mostram distúrbios cognitivos e de comportamento que podem ser resolvidos com a reposição hormonal. Ensaio clínico randomizado, duplocego e controlado por placebo avaliou a atividade cerebral de 13 pacientes com aquela condição por meio de ressonância magnética. Após seis meses de reposição hormonal, houve melhora de memória, associada à menor ativação cerebral em córtex pré-frontal (ARWERT et al., 2006).

A baixa estatura presente na insuficiência renal crônica (IRC) apresenta etiologia multifatorial. Um de seus componentes é o aumento da IGFBP (proteína carreadora do fator de crescimento insulina *like*). A análise de seis estudos clínicos randomizados e controlados, publicados entre 1990 e 2004, na faixa etária de 0 a 18 anos, compreendendo 278 pacientes (175 em uso de GH e 103 em uso de placebo ou sem tratamento), mostrou que o uso de GH teve uma eficácia superior ao placebo ou à ausência de tratamento, no sentido de acelerar a velocidade de crescimento e/ou a estatura de crianças com IRC (MARCHESE et al., 2007).

Pacientes com síndrome de Turner podem apresentar estatura extremamente baixa. Uma revisão sistemática Cochrane de quatro ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo ou não tratamento avaliou o tratamento mínimo por seis meses com GH (0,3 – 0,375 mg/kg/ semana) em 365 participantes. A velocidade de crescimento foi maior nos tratados do que nos não tratados após um ano (dois estudos; diferença média = 3 cm/ano) e dois anos (um estudo; diferença média = 2 cm/ano); bem como a altura final (um estudo; n = 61; diferença média = 7 cm). Ao final do tratamento, a altura ainda era inferior à faixa normal; também não foi observado efeito do tratamento sobre a maturidade óssea e os efeitos adversos foram mínimos (BAXTER et al., 2007).

A síndrome de Prader-Willi é um distúrbio neurogenético cujos sintomas decorrem de disfunção hipotálamo-hipofisária. Manifestam-se hipotonia muscular, retardo psicomotor, apetite insaciável, obesidade, baixa estatura, desenvolvimento sexual incompleto, distúrbios respiratórios e dismorfias. Em muitas características, a síndrome assemelha-se à deficiência de hormônio de crescimento. Um estudo randomizou 25 participantes (4-37 meses) para receber GH (1 mg/m²/dia) por dois anos ou observação por um ano seguida de GH (1,5 mg/m²/dia) por um ano. Após um ano, as crianças tratadas precocemente tiveram resultados significativamente superiores aos das que não foram tratadas nesse período nos seguintes desfechos: altura, crescimento cranial, aumento de massa magra e diminuição de gordura corporal ($P < 0,005$ para todos os parâmetros). Houve melhora de linguagem ($P = 0,05$) e de cognição ($P = 0,02$). Em geral, a terapia foi bem tolerada. Escoliose, efeito adverso comumente relatado, ocorreu em um paciente. No entanto, é preciso cautela ao tratar pacientes muito obesos e com distúrbios respiratórios pelo risco de apneia do sono (MYERS et al., 2006).

Aproximadamente 3% das crianças nascem pequenas para a idade gestacional, e 10% dessas mantêm o pequeno tamanho durante a infância e, algumas vezes, na vida adulta. Nas crianças com baixa estatura, o GH acelera o crescimento de maneira dose-dependente. Crianças com essa condição podem apresentar séria falta de apetite e baixa ingestão calórica. Um estudo investigou a ingestão de alimentos em 88 crianças (idade média = 5,9 anos) com baixa estatura, antes e depois de tratamento com GH (n= 62) por um ano em comparação com controles randomizados (n= 26). Em crianças de baixa estatura, inicialmente, a ingestão foi significativamente inferior à de controles pareados por idade. Um ano após o tratamento com GH, houve ganho calórico e de ingestão de nutrientes comparativamente à linha de base e aos controles randomizados. O tratamento resultou em um aumento de estatura (BOONSTRA et al., 2006).

USO COMO REJUVENESCEDOR

Porque a população está envelhecendo, cada vez mais se tenta entender o processo de envelhecimento e as maneiras de tentar retardá-lo. Tentativas para prolongar a juventude ou restaurar o vigor sexual e atividade física têm sido feitas há muitos séculos e ocorrem ainda hoje (TERRA; BOSCHIN, 2004).

O aumento nos níveis de GH até três vezes verificado na puberdade é seguido por um declínio gradual a partir da 3ª década. Mas, embora a redução seja marcante na velhice, nem sempre existe correlação entre os níveis de GH e IGF-1, à semelhança do que ocorre na DGHA (BRONSTEIN, 2003).

O declínio do eixo GH/IGF-1 no envelhecimento pode ser atribuído a diversos mecanismos potenciais: redução na secreção de GHRH, aumento no tônus somatostatinérgico, redução na resposta hipofisária ao GHRH, ou aumento da sensibilidade ao *feedback* negativo do IGF-1, como mostra a figura 1. Esse último mecanismo não encontra respaldo em estudos de infusão de IGF-1 em jovens e idosos saudáveis. Os estudos que atribuem ao aumento da secreção de somatostatina no envelhecimento esbarram com o fato de que essa elevação pode ser secundária ao aumento da adiposidade nos idosos. Finalmente, a possibilidade de redução da secreção de GHRH é levantada pela constatação, em idosos, de que a magnitude dos pulsos de GH é restaurada pela administração de GHRH e por estudo que utiliza infusões graduais de antagonista de GH, mostrando que menos antagonista é necessário para bloquear a secreção de GH em indivíduos idosos, em comparação com os mais jovens (BRONSTEIN, 2003).

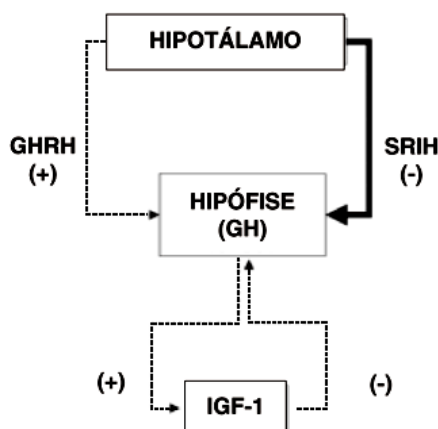


Figura 1 - Representação esquemática dos mecanismos na redução da atividade do eixo somatotrófico no envelhecimento
GHRH: hormônio liberador de GH; SRIH: somatostatina;
GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento insulina símile-1
 Fonte: Bronstein (2003)

A marcante redução da secreção de GH e as modificações somáticas e psíquicas do envelhecimento, que, à semelhança das do DGHA, possam ser atribuídas à deficiência do eixo GH/IGF-1, passaram a ser conhecidas como somatopausa (BRONSTEIN, 2003). Dentre essas modificações, estão incluídas: alterações da composição corporal do idoso, massa total reduzida, gordura corporal aumentada e massa magra diminuída (PEREIRA et al., 2004).

É sugerida a reposição hormonal, contudo, podem ocorrer efeitos colaterais, como artralgias, síndrome do túnel do carpo, hipertensão arterial, ginecomastia, descompensação do diabetes e edema. É comprovado, entretanto, o efeito para aumento de massa magra e diminuição da massa gorda, devido a alterações no metabolismo (PEREIRA et al., 2004). A tabela 1 mostra tanto os efeitos benéficos como adversos da reposição de GH no idoso.

Tabela 1 - Efeitos benéficos e adversos na reposição de hrGH no idoso

Benéficos	Adversos
Aumento da massa magra	Retenção hídrica
Redução da gordura	Artralgias
Aumento da força muscular (?)*	Síndrome túnel carpiana
Aumento da capacidade aeróbica (?)	Intolerância à glicose
Melhora no perfil lipídico (?)	Hipertensão arterial (?)
Melhora cognitiva (?)	Tumorigênese (?)

* Itens ainda não comprovados.

Fonte: Bronstein (2003).

Questões como a diferenciação definitiva das alterações próprias do envelhecimento com o quadro de deficiência orgânica, a secreção do GH, a dose ideal diária para reposição e o tempo de tratamento ainda permanecem sem resposta clara (PEREIRA et al., 2004).

Ao lado do tratamento sério dado ao tema ainda polêmico da somatopausa, a indústria de medicamentos, baseada em premissas pseudocientíficas, tem proliferado. Uma enxurrada de produtos proclamados como "GH" ou "estimulantes do GH" passou a ser anunciada, inclusive na *Web*, e vendida sem receita médica, por serem tais produtos considerados "suplementos para alimentação saudável". Obviamente, eles não foram testados em estudos bem desenhados, placebo-controlados. Incluem formulações de aminoácidos, principalmente contendo arginina (com o pretexto de estimular a secreção de GH), ervas "estimulantes" do GH, "secretagogos de GH" ativos por via oral ou *spray* nasal (não há

descrição de composição) e até peptídeos hipofisários ativos por via oral. A tônica da propaganda desses produtos baseia-se na inconveniência de o GH "original" ser injetável e no seu preço elevado (cerca de 10 a 15 mil dólares/ano). Nem todos os anúncios vinculados na *Web* ressaltam que esses produtos não foram aprovados pelo F.D.A. Torna-se difícil entender como as autoridades de saúde americanas, tão zelosas quanto ao uso de medicamentos, não proibem a veiculação desse engodo (BRONSTEIN, 2003).

EFEITOS ADVERSOS

Desde que o hormônio de crescimento recombinante humano foi disponibilizado no mercado, há uma grande preocupação das agências regulatórias em relação aos aspectos de segurança dessa medicação. Nos principais bancos de dados internacionais, os eventos adversos relatados são raros, principalmente em pacientes com deficiência isolada do hormônio de crescimento e na baixa estatura idiopática. Em relação à associação com risco de malignidade ou de recorrência tumoral, os dados sugerem que não há maior incidência em pacientes em uso de GH do que na população geral (KOCHI, 2008).

Como reação adversa pode ocorrer retenção de fluidos, com edema periférico e, especialmente em adultos, pode ocorrer síndrome de túnel do carpo. Esses efeitos normalmente são transitórios e dependentes da dose administrada, porém podem requerer a sua diminuição. Artralgia de intensidade leve, dor muscular e parestesia também podem ocorrer em adultos, mas, em geral, são autolimitadas. Reações adversas em crianças são raras. Foram relatadas resistência à insulina, ginecomastia, pancreatite. Alguns casos raros de hipertensão intracraniana benigna também foram citados. Cogita-se também que tenha um papel na transformação oncogênica e na progressão neoplásica (WANNMACHER, 2006).

O interesse em determinar se o GH pode desencadear uma neoplasia é muito antigo. Vários estudos clínicos foram feitos para avaliar se existe um risco dessa associação. Em 1988, Watanabe descreveu um aumento na incidência de leucemia em crianças japonesas durante o tratamento com GH e, nessa mesma época, a *Lawson-Wilkins Society for Pediatric Endocrinology* fez uma revisão de todos os casos semelhantes publicados, calculando o risco de os pacientes em uso de rhGH desenvolverem leucemia como sendo duas vezes maior do que o esperado para a população pediátrica (BLETHEN, 1998).

A relação entre GH e leucemia foi reavaliada por estudos mais recentes (envolvendo um número significativo de pacientes, acompanhados por tempo prolongado), os quais

concluíram que a ocorrência de leucemia ou da síndrome mielodisplásica, em pacientes tratados com GH, é comparável à da população geral, não se confirmaram, portanto, os achados anteriores. No entanto, identificou-se, nesses estudos, um grupo de pacientes considerados de risco para desenvolver leucemia, entre os quais se incluem os portadores de anemia de Fanconi, síndromes de Down e Bloom, histiocitose, anemia aplásica e neurofibromatose, assim como os pacientes tratados previamente com radioterapia. O uso de rhGH nessa população não é recomendado (CASTRO; GUERRA, 2005).

A hipertensão intracraniana benigna (HIC) é rara, porém sua incidência é maior em pacientes com IRC (WILTON, 2007). Estudos relataram a associação do hormônio do GH e pseudotumor cerebral (PTC) em 23 casos, sendo que a maioria dos pacientes eram crianças. Desordens como deficiência de GH, IRC, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi e atraso da puberdade estavam presentes dentre as crianças em estudo. A dosagem de GH utilizada variava entre 0,17 a 0,35 mg/kg/semana e o aparecimento dos sinais e sintomas de hipertensão intracraniana ocorria em média oito semanas após o início do tratamento (MALOZOWSKI et al., 1995). Esses autores concluíram também que doses agressivas de GH podem aumentar o risco de HIC e que o aumento progressivo das doses de GH, durante o tratamento, poderia eliminar esse risco (ANTONIUK et al., 2005).

Tem sido sugerido que o GH poderia causar alterações do metabolismo de carboidratos, visto que há alta incidência de diabetes melito em pacientes com acromegalia e pelo aumento da resistência insulínica causada pelo GH. No entanto, na maioria dos pacientes, a homeostase da glicose é mantida dentro do normal. O aumento de casos de diabetes do tipo 1 ou 2 não parece ser maior do que na população em geral. Porém, um subgrupo de pacientes, como síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi e restrição do crescimento intrauterino, tem maior risco de evolução para diabetes, devendo ser monitorado cuidadosamente em relação ao metabolismo de carboidratos (GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY, 2001). O diabetes não é contraindicação do uso do GH, visto que o controle glicêmico deve seguir as rotinas habituais de tratamento (KOCHI, 2008).

A concentração plasmática de insulina costuma estar aumentada tanto em jejum quanto após sobrecarga oral de glicose, mas esse aumento não piora após três anos de uso de GH. A hiperinsulinemia causada pelo tratamento com GH poderia, na verdade, amplificar a ação anabólica que a insulina normalmente promove no metabolismo protéico durante a puberdade (SAENGER, 2000).

Apesar de os eventos adversos serem raros, é importante manter a monitorização cuidadosa dos pacientes em uso do GH, principalmente aqueles em uso de doses

farmacológicas ou com patologias associadas que confirmam maior risco de complicação. Essa monitorização é realizada com dosagens séricas de IGF-1, IGFBP-3, glicemia e insulinemia, além de alguns aspectos clínicos (KOCHI, 2008).

PAPEL DO FARMACÊUTICO

A informação, por parte do profissional farmacêutico, a respeito de características pertinentes à determinada doença permite-lhe atender os pacientes de forma relevante, dentro da Atenção Farmacêutica. Esta compreende um trabalho profissional no qual se acompanha o tratamento farmacológico do paciente, orientando-o quanto à terapêutica e identificando problemas relacionados aos medicamentos utilizados, buscando saná-los por diversos meios. Sob essa ótica, espera-se desse profissional maior busca de informação, de modo a tornar seu atendimento aos pacientes mais relevante (OLIVEIRA et al., 2002).

Para tanto, faz-se necessário, além do conhecimento fisiológico e patológico das endocrinopatias que levam à baixa estatura, o conhecimento de tratamentos devidamente aprovados, aliado ao conhecimento de análises clínicas dentro da monitoração dos pacientes. Assim, o farmacêutico estará apto para realizar acompanhamento farmacoterapêutico completo e de qualidade, avaliando os resultados clínico-laboratoriais dos pacientes e interferindo diretamente na farmacoterapia (PEREIRA; FREITAS, 2008).

O farmacêutico é indicado como o profissional ideal a cumprir essa missão, por sua formação voltada ao fármaco e ao medicamento e pela acessibilidade aos pacientes durante a farmacoterapia, para melhor indicação do modo de aplicação das injeções, como dosagem correta nas seringas, locais de aplicação em via subcutânea e intervalos, sendo assim possível verificar as reais condições dos pacientes nesse momento (OLIVEIRA et al., 2002).

Nota-se, nesse sentido, a grande responsabilidade social do profissional, que deve, para cumpri-la efetivamente, estar em constante reciclagem e atualização sobre o tratamento correto para poder sanar todas as dúvidas dos pacientes. Orientar sobre as indicações aprovadas do uso do hormônio do crescimento e deixar claro que seu uso, no envelhecimento, ainda está sendo pesquisado, mas não foi confirmada sua eficácia na somatopausa.

Dentro dos sistemas de saúde, o profissional farmacêutico representa uma das últimas oportunidades de identificar, corrigir ou reduzir possíveis riscos associados à terapêutica, por isso, comentar sobre possíveis efeitos adversos também é importante, sempre

ressaltando a segurança do tratamento com hormônio, tanto na baixa estatura quanto no envelhecimento (NUNES et al., 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após 30 anos, o objetivo principal do tratamento com GH, em crianças e adolescentes, ainda é a promoção do crescimento estatural. Entretanto, após o início da utilização do GH recombinante, houve grande aumento nos trabalhos que avaliaram o impacto da reposição desse hormônio no organismo humano como um todo. Ficou demonstrado que, além de promover o crescimento estatural, a reposição de GH altera a composição corporal, aumentando a massa muscular, a massa óssea e o volume de líquido extracelular e diminui o percentual do tecido adiposo (PORTES; BARBOSA, 2008).

Diferente de outras situações tradicionais em endocrinologia, em que apenas o hormônio deficiente deve ser repostado, a indicação do tratamento com GH pode acontecer mesmo em não deficientes. A somatória dos achados clínicos, psicológicos, laboratoriais, radiológicos e evolutivos do paciente deveria nortear o diagnóstico e a indicação de tratamento em uma criança que, mesmo sem a chamada deficiência clássica de GH, não está crescendo bem (SEICK; BOGUSZEWSKI, 2003).

Não há provas definitivas de que indivíduos idosos realmente se beneficiem do tratamento com GH ou secretagogos. Estratégias destinadas a aumentar a secreção espontânea de GH, como sono e exercício, são mais seguras e certamente menos caras do que esquema de suplementação com GH (FANCIULLI et al., 2009).

A adoção de um estilo de vida saudável ao longo da vida, primando por medidas simples, como dieta variada e balanceada, controle de peso, atividade física regular, lazer e diversão, entre outras medidas, pode promover uma velhice com menos problemas de saúde e melhor qualidade de vida (TERRA; BOSCHIN, 2004).

O elevado custo do tratamento, cerca de US\$ 1.300 por mês, para três injeções semanais, e a falta de evidências científicas consistentes sobre os reais ou potenciais benefícios dessa terapia em idosos são as principais limitações, pelo menos por enquanto, para o uso clínico nessa população (SILVA et al., 2006).

Independentemente da indicação do tratamento com GH, uma constante observada em todos os estudos é a grande variabilidade de resposta individual (PORTES et al., 2008).

Sendo assim, o profissional farmacêutico tem uma missão importante no tratamento com hormônio do crescimento. Além do conhecimento do medicamento, faz-se necessária a compreensão, inicialmente, das patologias envolvidas, principalmente na baixa estatura. A orientação compreende tanto o modo de aplicação do fármaco, a dosagem, o local adequado, quanto armazenagem. Os efeitos adversos devem ser citados, assim como a segurança do tratamento correto. Deve-se salientar os usos aprovados do hormônio do crescimento e os não aprovados, como é o caso do uso na somatopausa, porque o mercado da indústria de “medicamentos” está repleto de propagandas enganosas a respeito da administração em idosos.

REFERÊNCIAS

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; MENEGUZ-MORENO, R. A.; NASCIMENTO-JUNIOR, A. C. Novas opções e preparações na terapia com hormônio de crescimento. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 5, São Paulo, July 2008.

ANTONIUK, S. A.; SANDRINI N. R.; COSTA, M. A. G.; ALBUQUERQUE, R. M. L.; ALMEIDA, C. P. K. D. Pseudotumor Cerebral associado ao Hormônio de Crescimento. Topiramato: Nova opção terapêutica. **Jornal Paranaense de Pediatria**, vol. 6, n. 4, 2005.

ARWERT L.I.; VELTMAN D. J.; DEIJEN J. B.; VAN DAM P. S.; DRENT M. L. Effects of growth hormone substitution therapy on cognitive functioning in growth hormone deficient patients: a functional MRI study. **Neuroendocrinology**, 2006; 83:12-19.

AZEVEDO, M. F. A.; NASCIMENTO, F.; QUINTELLA, L.; ROSSO, A. L. Z.; FILHO, P. A. M.; CORRÊA, R. B.; CHIMELLI, L.; VINCENT, M.; NOVIS, S. A. P. Doença de Creutzfeld-Jakob: a propósito de um caso com comprometimento medular. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 59, n. 4, 2001.

BARBARINI, D. S. **Resposta do hormônio de crescimento durante testes provocativos: correlação com o crescimento de crianças com baixa estatura.** 2004. Dissertação (Curso de Pós-graduação - Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

BAXTER L.; BRYANT J.; CAVE C.; MILNE R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2007, 24; (1).

BLETHEN S. L. Leukemia in children treated with growth hormone. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, 1998; 9:367-70.

BOONSTRA V. H.; ARENDS N. J.; STIJNEN T., BLUM W. F.; AKKERMAN O.; HOKKEN-KOELEGA A. C. Food intake of children with short stature born small for gestational age before and during a randomized GH trial. **Hormone Research in Paediatrics** 2006; 65(1): 23-30.

BRONSTEIN, M. D. Reposição de GH na "somatopausa": solução ou problema? **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 4, 2003.

CASTRO, A. M. S.; GUERRA, J. G. GH/IGF e neoplasia: o que há de novo nesta associação. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 5, Oct. 2005.

FANCIULLI, G.; DELITALA, A.; DELITALA, G. Growth hormone, menopause and ageing: no definite evidence for 'rejuvenation' with growth hormone. **Dipartimento-Struttura Clinica Medica-Patologia Speciale Medica**, Istituto di Clinica Medica, University of Sassari, Viale San Pietro 8, 07100 Sassari, Italy, 2009.

GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY. Consensus: critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2001; 86:1868-70.

KEMP S. F.; KUNTZER J.; ATTIE K. M.; MANEATIS T.; BUNTNER S.; FRANE J.; LIPPE B. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2005; 90 (9): 5247-5253.

KOCHI, C. Aspectos de segurança do tratamento com hrGH. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 5, jul. 2008.

MALOZOWSKI, S; TANNER L. A.; WYSOWSKI D. K.; FLEMING G. A.; STADEL B. V. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. **Journal of Pediatrics**, 1995 Jun; 126(6): 996-9.

MARCHESE, L. D.; BELTRAMMI, D. G. M.; NOGUEIRA, P. C. K. Eficácia do hormônio de crescimento recombinante humano em crianças com insuficiência renal crônica: análise dos estudos controlados e randomizados. **Pediatria moderna**, 43(5): 237-240, set/out 2007.

MYERS S. E.; WHITMAN B. Y.; CARREL A.; MOERCHEN V.; BEKX M. T.; ALLEN D. B. Two years of growth hormone therapy in young children with prader-willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. **American journal of medical genetics**, 2006.

NUNES, P. H. C.; PEREIRA, B. M. G.; NOMINATO, J. C. S.; ALBUQUERQUE, E. M.; SILVA, L. F. N.; CASTRO, I. R. S.; CASTILHO, S. R. Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 4, out./dez., 2008.

OLIVEIRA, A. B.; OLIVEIRA, A. O.; MIGUEL, M. D.; ZANIN, S. M. W.; KERBER, V. A. O Hipotireoidismo sob a Ótica Farmacêutica Generalista. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 3, n. 2, p. 109-118, Jul.-Dez./2002.

PARKER, K. L.; SCHIMER, B. P. Hormônios hipofisários e seus fatores de liberação hipotalâmicos. In: HARDMAN, J. G.; LIMBRID, L. E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003, p.1159-1174.

PEREIRA, D. A.; TONON, D.; HEIDEN, G. I.; MANARA, L. M.; HOFFMANN, R. B.; MARTENDAL, S.; CHEREM, S. **Envelhecimento Normal**. Trabalho apresentado com parte da avaliação na disciplina: “Introdução ao estudo da Medicina II” (MED-7002), em 22/outubro/2004. Universidade Federal de Santa Catarina.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 4, out./dez., 2008.

PORTES, E. S.; BARBOSA E. Condução do tratamento com hormônio de crescimento (GH) nos pacientes com diagnóstico de deficiência GH (DGH) durante o período de transição da criança para o adulto. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 5, 2008.

PORTES, E. S.; JORGE, A. A. L.; MARTINELLI Jr., C. E. Tratamento com hormônio de crescimento - aspectos moleculares, clínicos e terapêuticos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 5, 2008.

QUIGLEY, C. A.; GILL, A. M.; CROWE, B. J.; ROBLING, K.; CHIPMAN, J. J.; ROSE, S. R. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2005; 90 (9):5188-5196.

SAENGER P. Metabolic consequences of growth hormone treatment in paediatric practice. **Hormone Research in Pediatrics**, 2000; 53 Suppl 1:60-9.

SEICK, D.; BOGUSZEWSKI, M. C. S. Testes de secreção de hormônio de crescimento e suas implicações no tratamento da baixa estatura. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 47 n. 4, ago. 2003.

SILVA, T. A. A.; FRISOLI, A. J.; PINHEIRO, M. M.; SZEJNFELD, V. L. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 46, n. 6, nov./dec. 2006.

TERRA, N. L.; BOSCHIN, R. C. Mitos e verdades sobre terapias antienvhecimento. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, 48 (4): 285-290, out./dez. 2004.

WANNMACHER, L. **Hormônio de crescimento**: uma panacéia? Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Brasil. v. 3, n. 8, Brasília, julho de 2006.

WILTON, P. Adverse events reported in KIGS. In: RANKE, M. B.; PRICE D. A.; REITER E. O. **Growth hormone therapy in pediatrics - 20 years of KIGS**. Basel: Karger; 2007.