

28 de agosto de 2007.

Professor José Guilherme Pires.

Somatostatina e análogos

Peptídeo endógeno produzido no hipotálamo e encontrado em outras partes do sistema nervoso.

Foi inicialmente identificada como hormônio inibidor do hormônio do crescimento.

Estudando-se melhor, percebeu-se que ela não é um inibidor apenas do GH. Ela também inibe o glucagon e a insulina.

Existe uma pró-somatostatina e as clivagens geram a somatostatina.

A somatostatina em si, como molécula, pode ser usada como medicamento. Mas, na medicina se utiliza análogos para se conseguir uma duração maior.

Octreotida (Sandozdatin)

Lanreotida (Somatuline LP).

Vapreotida.

Vias de ADM: SC e IM (vias parenterais).

Efeitos

Diminuição do GH: na maioria das vezes o TTM é cirúrgico (exérese de um adenoma).

Diminuição do glucagon.

Diminuição da insulina.

Diminuição da gastrina.

Diminuição da motilidade GI.

Vasoconstrição (principalmente na área visceral): especialmente nos vasos do intestino. De tal forma que se o paciente possui uma hemorragia digestiva aguda do trato alto (acidentes de carro, helicóptero) e está longe do centro cirúrgico, uma das possibilidades é uso da somatostatina. Assim, as unidades que prestam socorro em áreas remotas devem contar com esse tipo de medicação.

Há 7 subtipos de receptores de somatostatina: SS-1 a SS-7.

A pesquisa está tentando fabricar moléculas que sejam seletivas (antagonistas e agonistas) para cada um desses subtipos e a fisiologia busca saber o que cada receptor faz.

Usos

Acromegalia.

Insulinoma.

Diarréia severa por Vipoma (tumores que reproduzem células VIP – peptídeo vasoativo intestinal).

Diarréia severa por carcinóide.

Hemorragia aguda do trato intestinal alto.

Hormônios da adeno-hipófise: GH, ACTH, TSH, LH, FSH, prolactina

GH

É modulado por vários sistemas de controle. O principal sistema considerado é a somatostatina (inibitória).

Na maioria das vezes atuam no tecido alvo através de proteínas que fazem intermediação entre o hormônio e seus efeitos finais. Uma dessas proteínas é o fator de crescimento tipo insulina (IGF-1) que é produzido pelo fígado e age nos alvos secundários (ossos). O GH promove crescimento vertical dos ossos longos (as epífises ainda devem estar abertas).

Outro hormônio do hipotálamo que controla o GH é o hormônio liberador do GH (GHRH).

Existe um terceiro sistema de controle do GH: são os hormônios secretagogos do GH. Alguns deles são produzidos no TGI. É um tema novo. Esses peptídeos do TGI fazem intercâmbio entre a ingesta alimentar e a liberação de GH. Ghrelin é um peptídeo produzido no estômago e em outros tecidos (hipotálamo) e é um secretagogo de GH. Ele também aumenta apetite e ingesta alimentar.

O hormônio do crescimento atua em receptor próprio. Trata-se de um receptor de membrana. Este se dimeriza quando a molécula do GH se liga. Essa dimerização-ligação com GH aciona o sistema enzimático JAK 2 que

realiza uma série de reações tendo algumas proteínas como substrato (ex. IRS) e isso vai interferir na entrada de glicose na célula. A ativação desse sistema enzimático também ativa uma cascata de proteínas que mexe com a regulação gênica, possibilitando a disponibilização de uma série de enzimas.

Antigamente o GH era obtido da hipófise de cadáveres. Hoje ele é produzido a partir da técnica do DNA recombinante (ele é sintético).

Indicações

Nanismo hipofisário.

Baixa estatura sem déficit quantitativo de GH: o problema é qualitativo.

Em adultos (uso experimental): no grande queimado, como anabolizante, para retardar o envelhecimento.

Outros: Turner.

Contraindicações

No jovem, após o fechamento das epífises ósseas.

Tumor intracraniano.

Diabetes melito não-controlado: o GH é diabetogênico.

O indivíduo pode manifestar acromegalia, ou despertar um tumor in situ, ou ainda, gerar um desequilíbrio hormonal.

Apresentações (nomes comerciais)

Saizen, Genotropin, Humatrope, Norditropin, Norditropin SimpleX.

Dose usual

Aproximadamente 65 ug/kg (= 0,2 UI/kg), vias **SC ou IM**, em dias alternados.

Tirotrofina (TSH)

Também é um peptídeo. Praticamente sem uso clínico.

Usos

Testes diagnósticos de hipotireoidismo:

Associada ao Iodo¹³¹, no tratamento paliativo do CA metastático de tireóide. Aumenta a sobrevivência do paciente se não puder ser operado. Você usa o Iodo e quer que ele chegue em maior quantidade ao tecido tumoral, daí a necessidade de associá-lo ao TSH, já que as metástases são captantes.

Corticotrofina (ACTH)

O ACTH aumenta a síntese e liberação de hormônios adrenocorticais, em especial do cortisol (cortisol > hormônios sexuais > mineralocorticóides).

O ACTH humano é um peptídeo de 39 aminoácidos, sendo o trecho -124 essencial à atividade hormonal.

Apresentação

Cossintropina ou tetracosactida (Cortrosina): trata-se do ACTH₁₋₂₄ humano sintético.

Usos

Testes diagnósticos da função adrenal.

Como alternativo aos corticosteróides, na terapia antiinflamatória. Pouco utilizado.

Hormônios Gonadotróficos

Hormônio Luteinizante

LH e FSH = hormônios gonadotrópicos.

Homens e mulheres possuem LH e FSH, apesar de o homem não possuir corpo lúteo ou folículo.

Estes hormônios são produzidos por células da adeno-hipófise e o grande hormônio estimulador – GnRH) é produzido por neurônios hipotalâmicos. O que determina se é FSH ou LH que vai ser liberado é o perfil de disparo do neurônio hipotalâmico. Parece que a adeno-hipófise está mais regulada a liberar FSH.

Hormônio Luteinizante**Fisiologia**

Na mulher: atua sobre o folículo maduro, induzindo a ovulação; estimula a produção hormonal pelo corpo lúteo.
No homem: estimula a produção hormonal pelas células intersticiais (estimula a produção de testosterona).

Efeitos farmacodinâmicos: semelhantes aos fisiológicos.

Via de administração: intramuscular.

Usos

Sexo feminino: infertilidade por deficiência na maturação folicular (após FSH). Usa os dois hormônios: FSH e depois LH.

Sexo masculino: hipogonadismo hipogonadotrófico, criptorquidismo pré-puberal.

Contraindicação

Neoplasia dependente de andrógeno (também estrógenos, na mulher).

Apresentação

hCG (gonadotrofina coriônica humana): efeito quase igual ao do LH.

Preparados: Pregnyl, Profasi HP (amp. 1000, 2000, 5000 e 10000 UI).

Hormônio folículo-estimulante**Fisiologia**

Na mulher: desenvolvimento folicular (oogênese).

No homem: atua sobre as células de Sertoli, estimulando a espermatogênese.

Efeitos farmacodinâmicos: semelhantes aos fisiológicos.

Vias de administração: IM, SC.

Usos

a) para estímulo da maturação folicular.

b) condições associadas a uma elevada relação LH/FSH.

Contraindicações

Insuficiência ovariana primária: quando a carência é localizada no ovário em si. Não há sentido em estimular o ovário.

Sangramento vaginal (ou uterino) de causa indeterminada: na eventualidade pode ser causado por um tumor.

Gravidez.

Tumor intracraniano: esses hormônios podem aumentar o tamanho da massa tumoral.

Apresentação

Folitropina alfa (=FSH humano recombinante): Gonal-f (amp. 75 UI e 150 UI).

Obs: um produto obsoleto é a urofolitropina (FSH urinário humano purificado).

FSH mexe com gameta e LH com hormônios.

Gonadotrofina menopáusica humana ou menotrofina (hMG)**Definição**

Hormônio com efeitos FSH-LH, obtido da urina da mulher pós-menopausa.

Via de administração

IM.

Usos

Casos de infertilidade.

Efeitos adversos

Hiper-estimulação ovariana.

Apresentação: Menogon, Menopur (amp. 75 UI).

Esses remédios são utilizados em substituição às técnicas de reprodução assistida que não são cobertas por planos de saúde. Atualmente com a queda destes serviços, o uso da mHG tem diminuído.

Farmacologia da prolactina

Não existem doenças em que você deva administrar prolactina e sim quando esta está aumentada.

A hiperprolactinemia é uma disfunção endócrina geralmente causada por um prolactinoma; às vezes é iatrogênica (fármacos antidopaminérgicos – haloperidol, domperidona, plazolil, etc).

A dopamina é um hormônio que inibe a prolactina.

Quadros clínicos associados à hiperprolactinemia:

Prolactinomas: tumores de 1mm na hipófise podem causar hiperprolactinemia.

Infertilidade (masculina e feminina);

Síndrome do ovário policístico (aproximadamente 30%);

Distúrbios do ciclo menstrual.

Ginecomastia.

Agonistas dopaminérgicos centrais são usados no tratamento da hiperprolactinemia. Exs: bromocriptina, cabergolina.

Bromocriptina (Parlodel) x Cabergolina (Dostinex)

A cabergolina é agonista seletivo de receptores D2 (inibidor da prolactina), enquanto a bromocriptina não é seletiva.

Quimicamente, a cabergolina é um derivado do ergot (pode dar um quadro de vasoconstrição agravando hipertensão), enquanto a bromocriptina não é.

Os efeitos adversos da bromocriptina são geralmente mais severos.

Hoje, prefere-se a cabergolina, exceto nos pacientes que não toleram bem a droga.

Bromocriptina	Cabergolina
Distúrbios psíquicos.	
Confusão mental	Astenia.
Tonteira, cefaléia, vômitos	Tonteira, cefaléia, náusea.
Hipotensão arterial.	
Câimbras dos MMII	Câimbras dos MMII.
Extremidades frias, xerostomia.	
Fibrose retroperitoneal e derrame pleural (uso crônico)	

Essas drogas são utilizadas para retardar uma possível cirurgia.

Contraindicações

Bromocriptina: psicoses, tumores intracraniano, coronariopatia.

Cabergolina: hipertensão arterial, história prévia de alergia.

Metoclopramida (plazolil) é um antagonista dopaminérgico e pode provocar aumento de prolactina. Também promove acatisia (comportamento repetitivo e desconexo).

O tratamento do Parkinson (L-DOPA) pode promover alucinação ou delírio.

Agonista dopaminérgico causa alucinação e delírio.

Antagonista dopaminérgico causa síndromes extra-piramidal.

A prolactina possui papéis muito mais importantes do que estimular a glândula mamária: efeitos cardiovasculares, neurológicos, etc.