



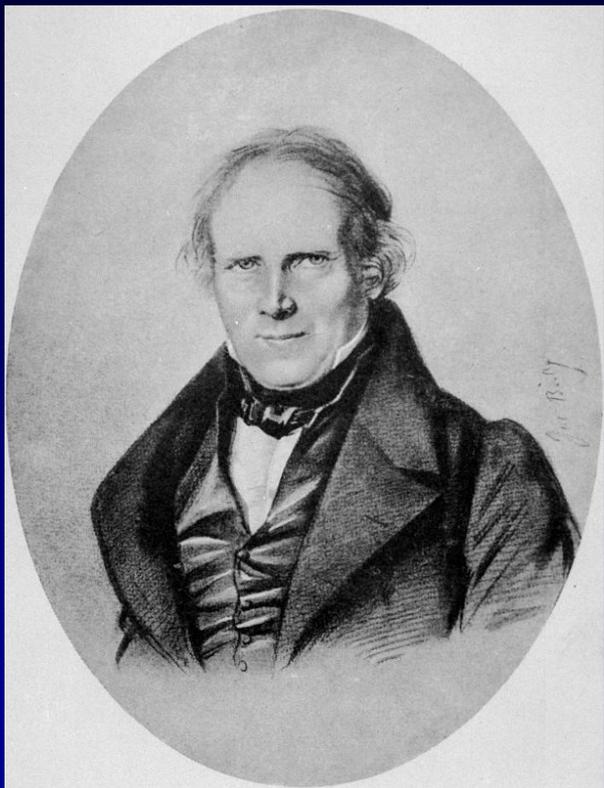
Programa de Pós-Graduação em Fisiologia RFI – 5776



Crescimento e Desenvolvimento

Prof. Dr. Luiz Carlos Carvalho Navegantes

**Department of Physiology
Ribeirão Preto Medical School
University of São Paulo
2019**



Louis-René Villermé
1782-1863

Crescimento **X** **Desenvolvimento**

Fatores Genéticos

Nutrição

CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Fatores Hormonais

Fatores Psicossociais
Integridade Física

HORMONIOS DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

GH/IGF-I

Somatotrofina Coriônica (hGH-V)

Lactogênio Placentário

Prolactina

Cortisol

Hormônios Tireoidianos

Esteroides Sexuais

Insulina

Crescimento



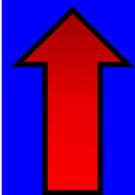
Intra-Uterino



Pós-Natal

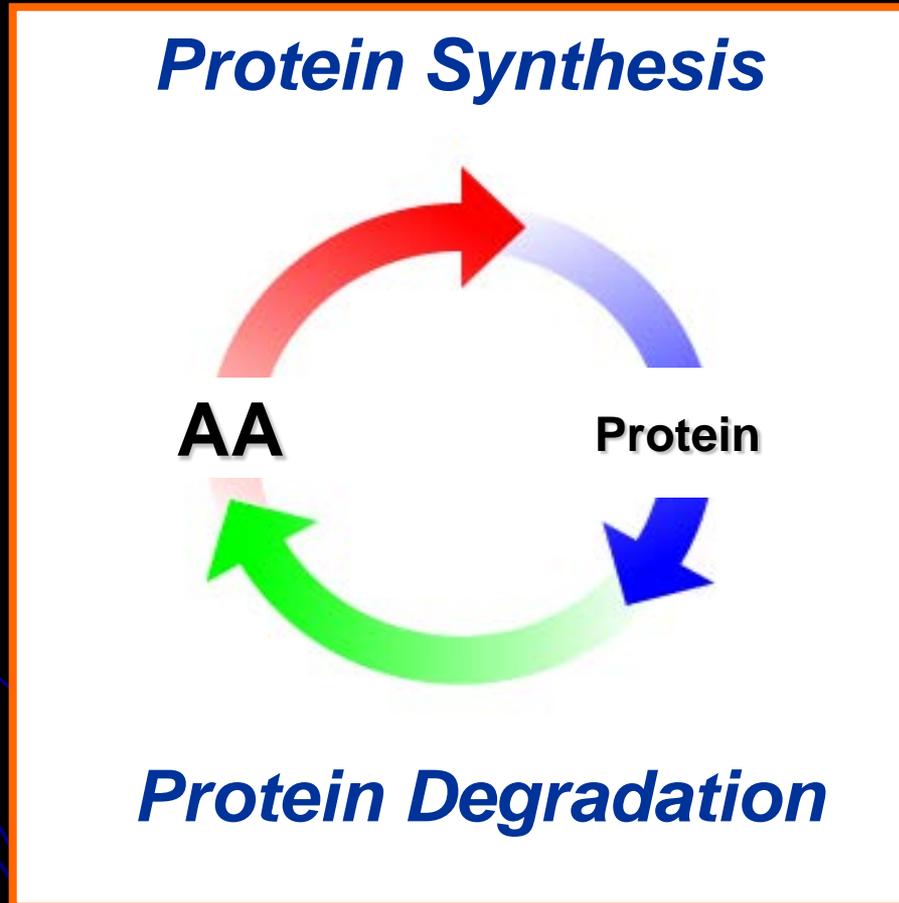
HIPERTROFIA

HIPERPLASIA



Crescimento

O Balanço de Proteínas

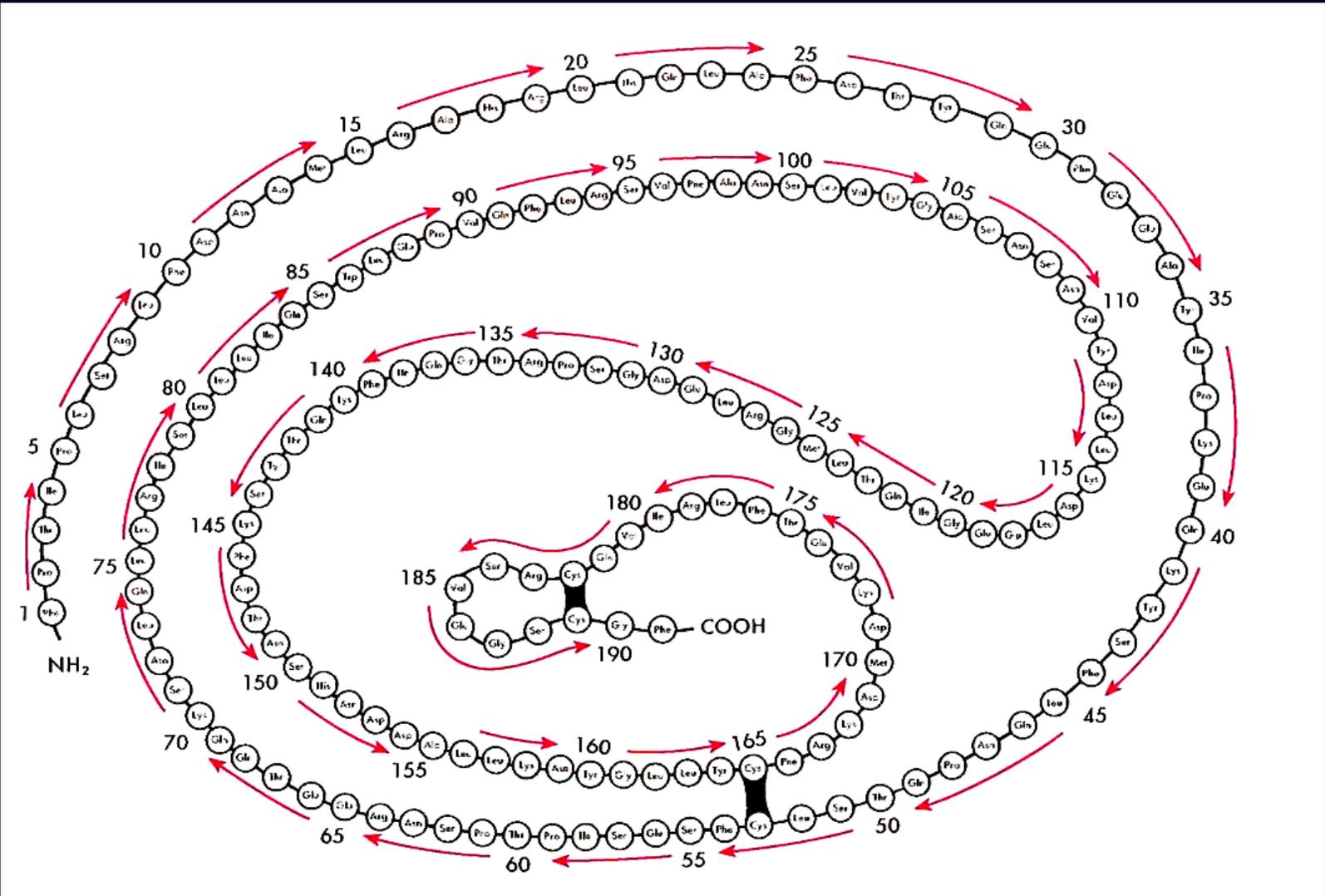




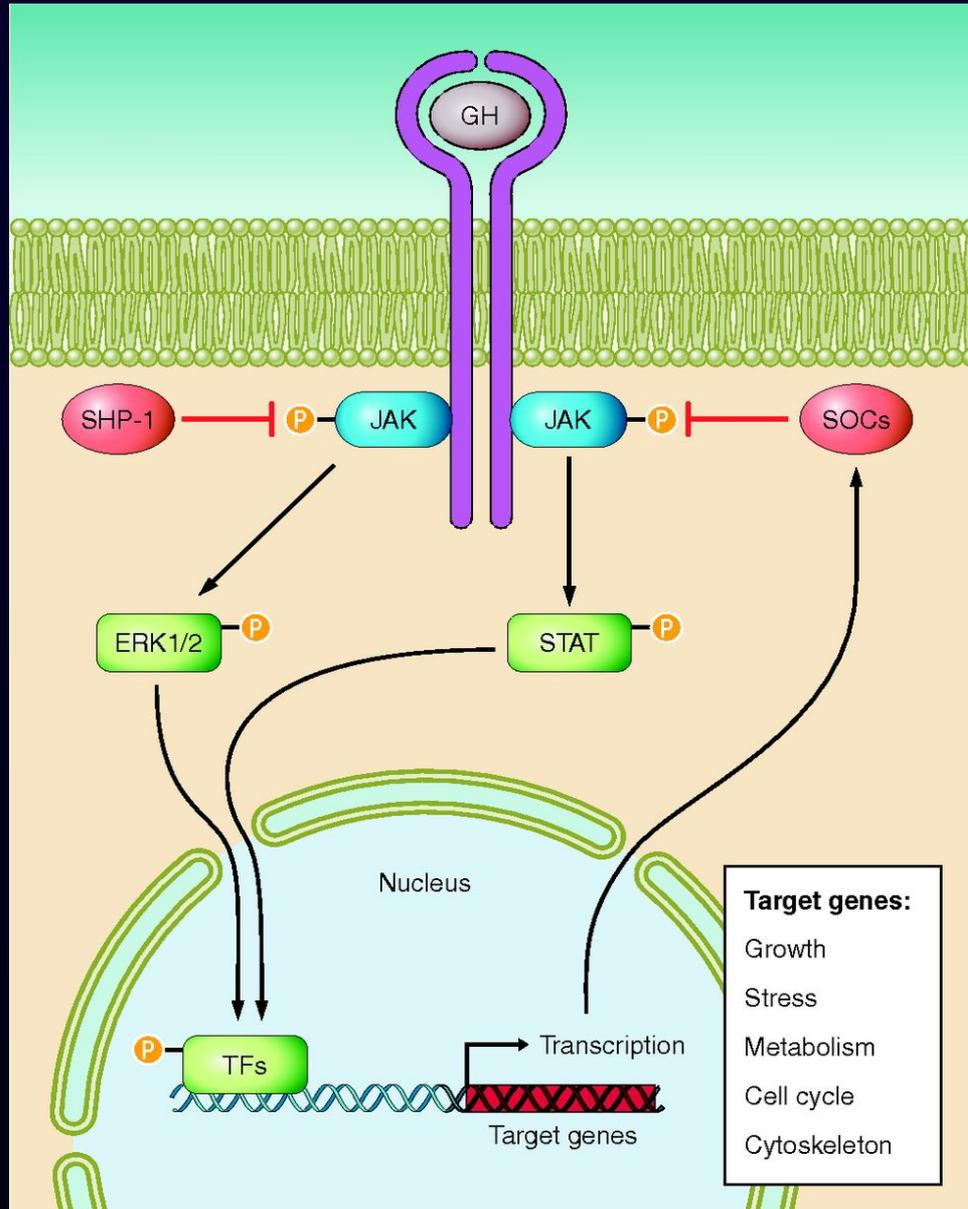
Classificação de hormônios com relação aos seus efeitos no balanço proteico

| Ação Anabólica | Ação Catabólica |
|--|-----------------------------------|
| Insulina | Glicocorticóides (e.g., Cortisol) |
| GH (hormônio do crescimento) | |
| IGF-1 (Fator de crescimento semelhante a insulina) | Hormônios tireoidianos |
| Andrógenos (e.g., Testosterona) | Miostatina |
| Adrenalina | |

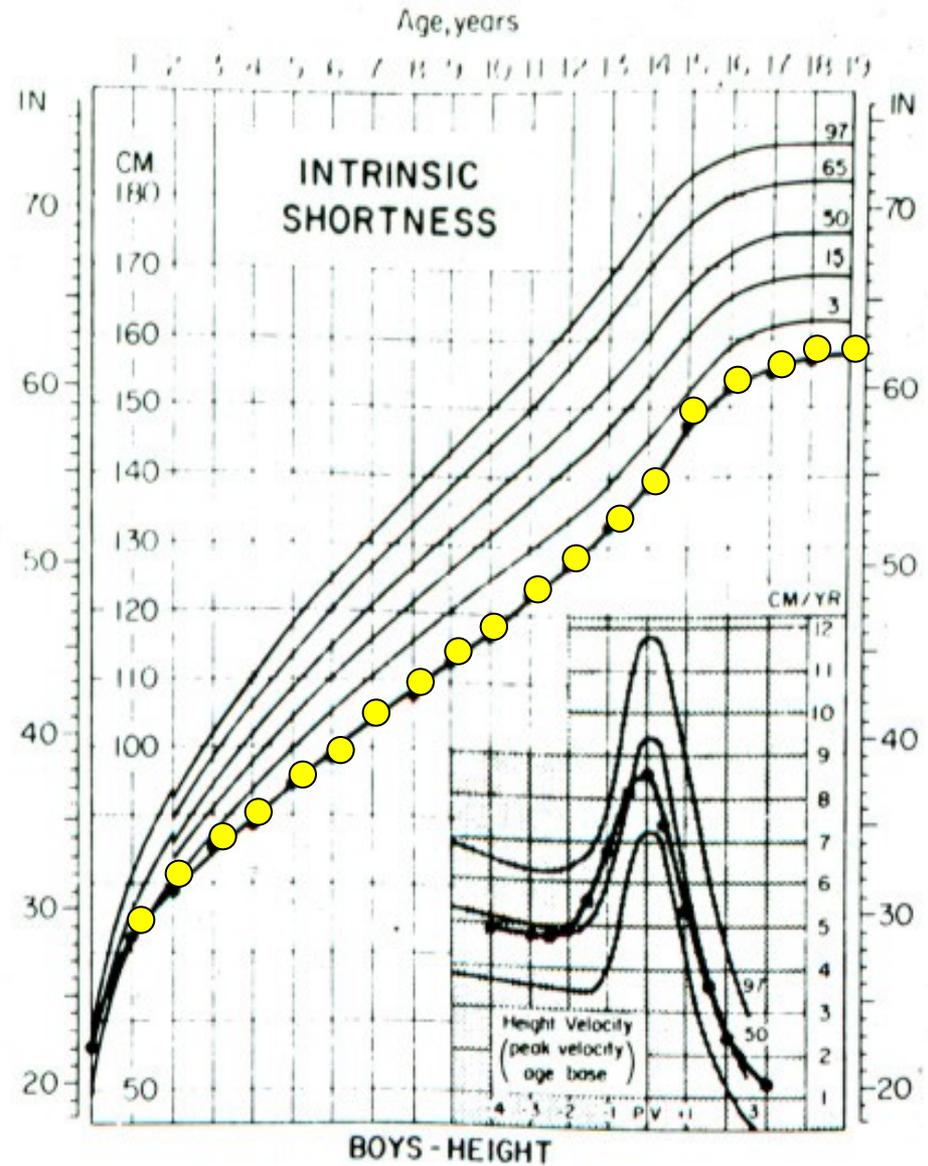
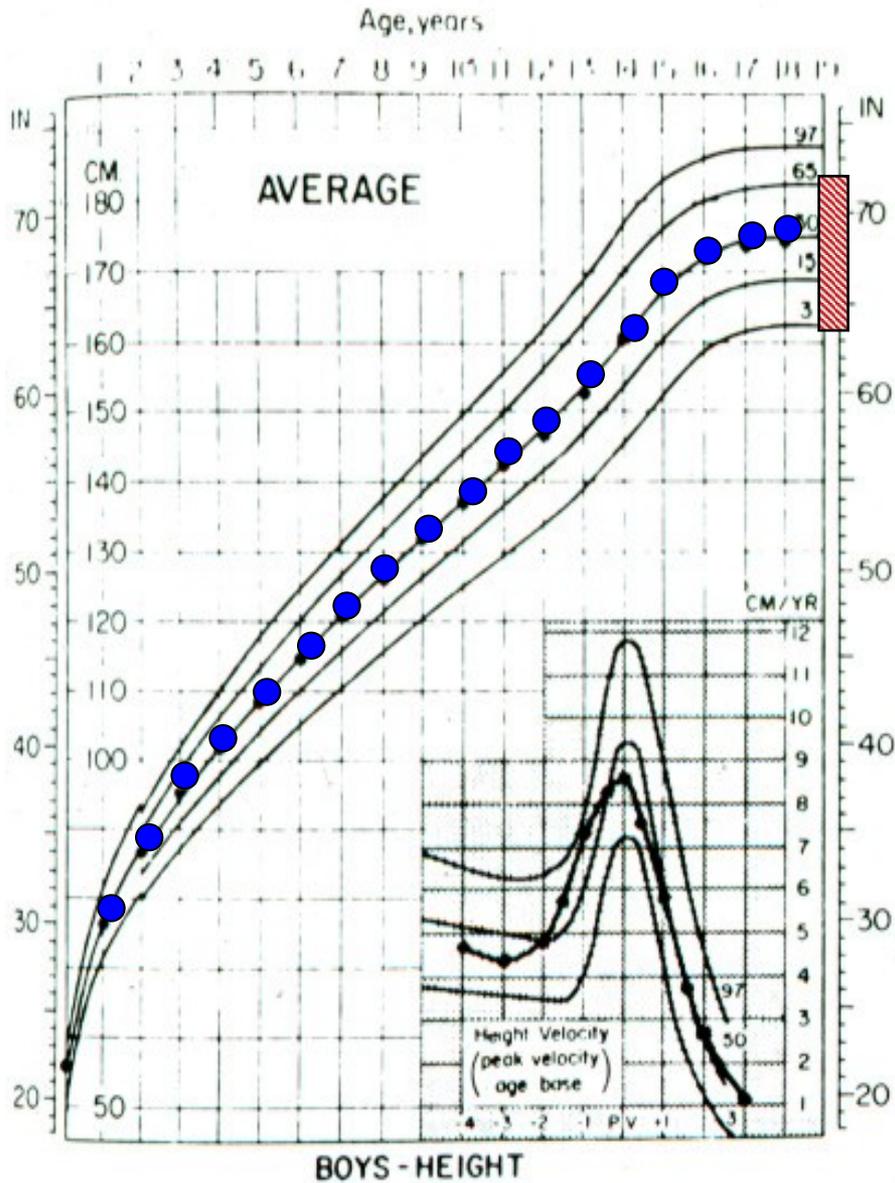
Hormônio do Crescimento (GH)



Transdução do sinal do GH



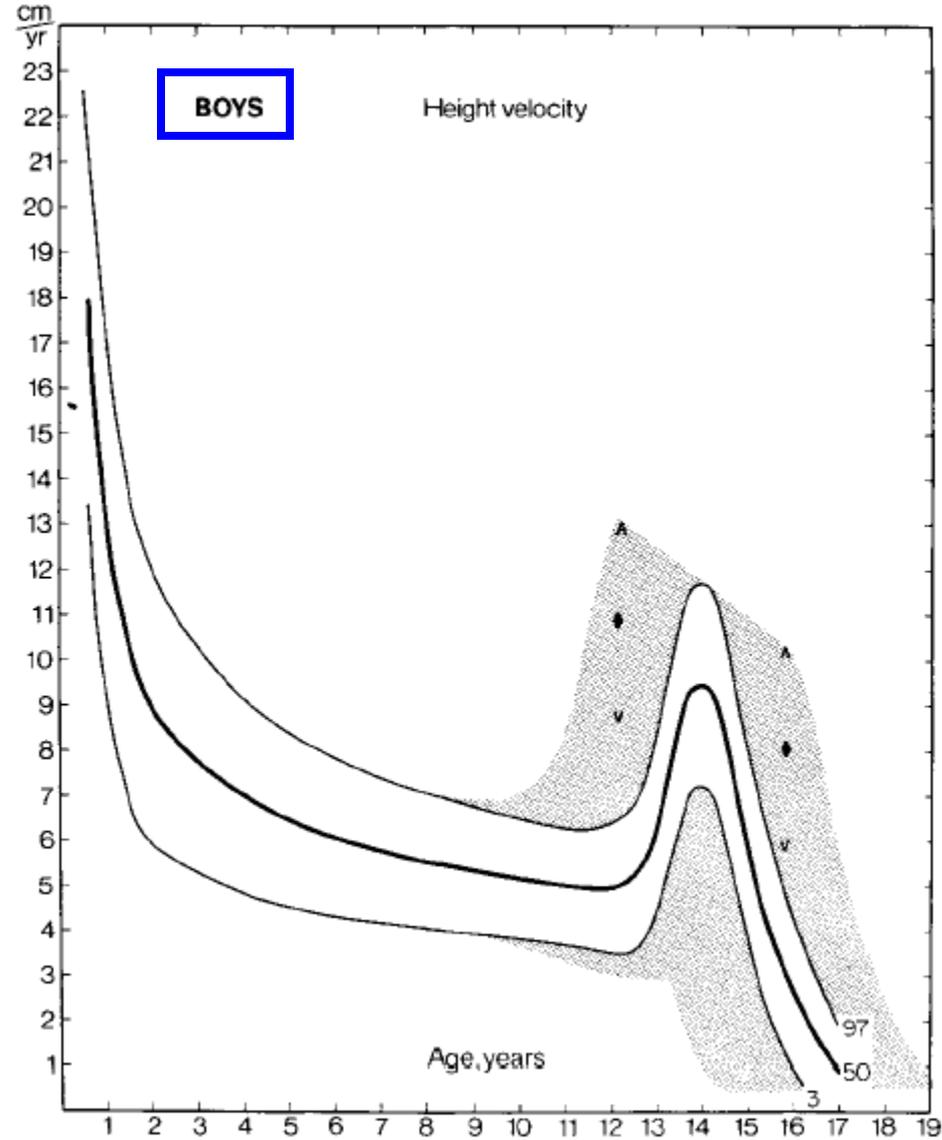
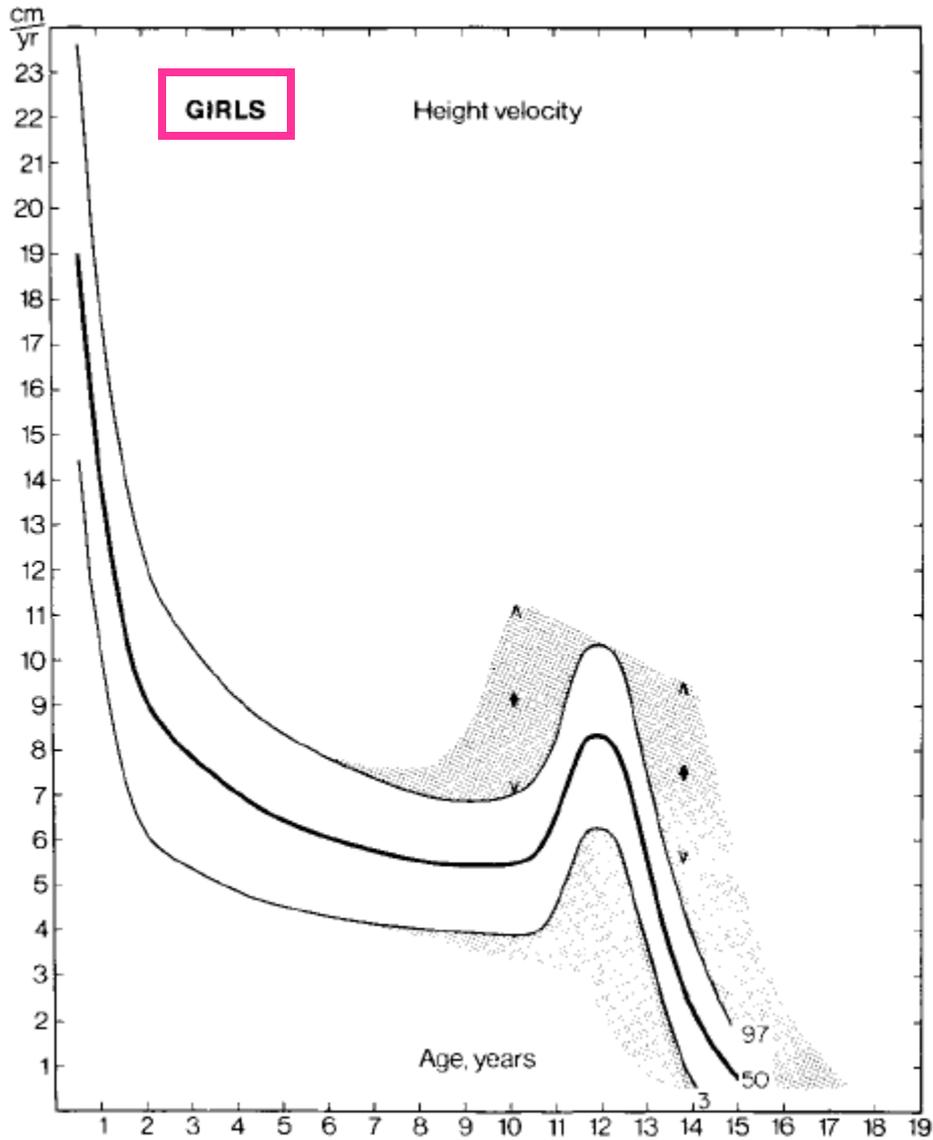
CURVAS DE CRESCIMENTO



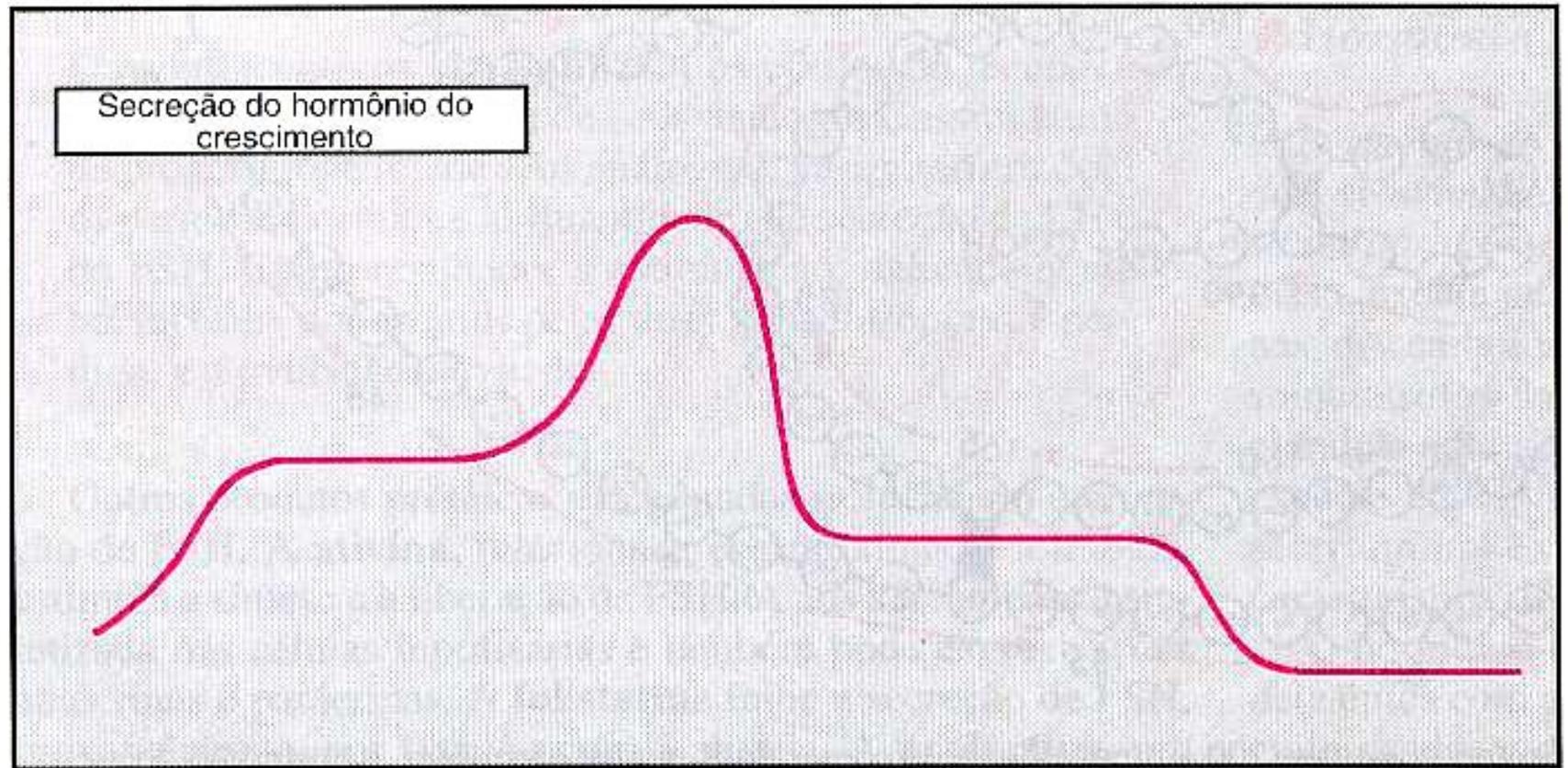
VELOCIDADE DE CRESCIMENTO

Percentil médio
Percentil 97
Percentil 3

Maior velocidade de
Crescimento:
Primeiros 2 anos de vida
Puberdade (estirão)



Secreção do hormônio do crescimento



Nascimento

Infância

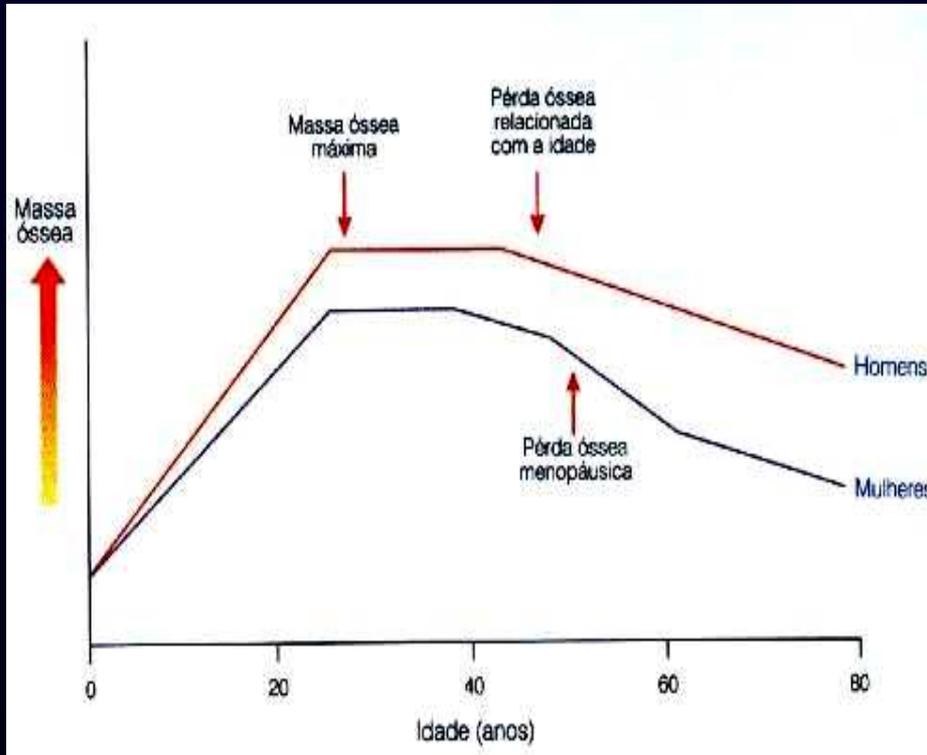
Puberdade

Vida adulta

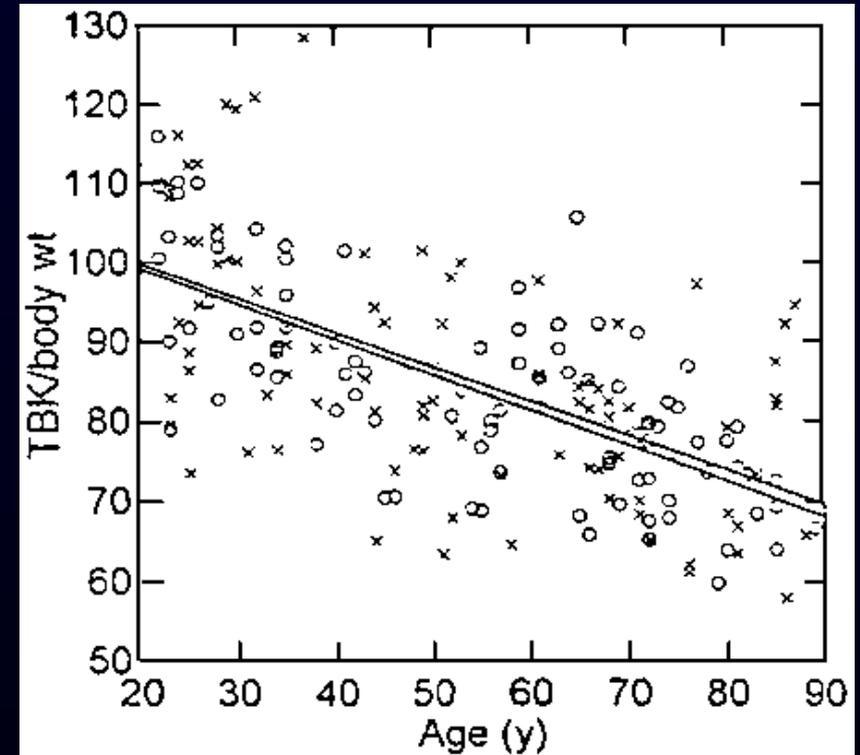
Senescência

DECLÍNIO DA MASSA AO LONGO DO TEMPO

ÓSSEA



MUSCULAR



Kehayias et al. 1997

Efeitos fisiológicos do GH

Efeitos no crescimento corporal

*Efeitos no metabolismo intermediário
(proteínas, carboidratos e lipídeos)*

COMPOSIÇÃO DO OSSO

Matriz Inorgânica: 70% (Cristais de Hidroxiapatita)

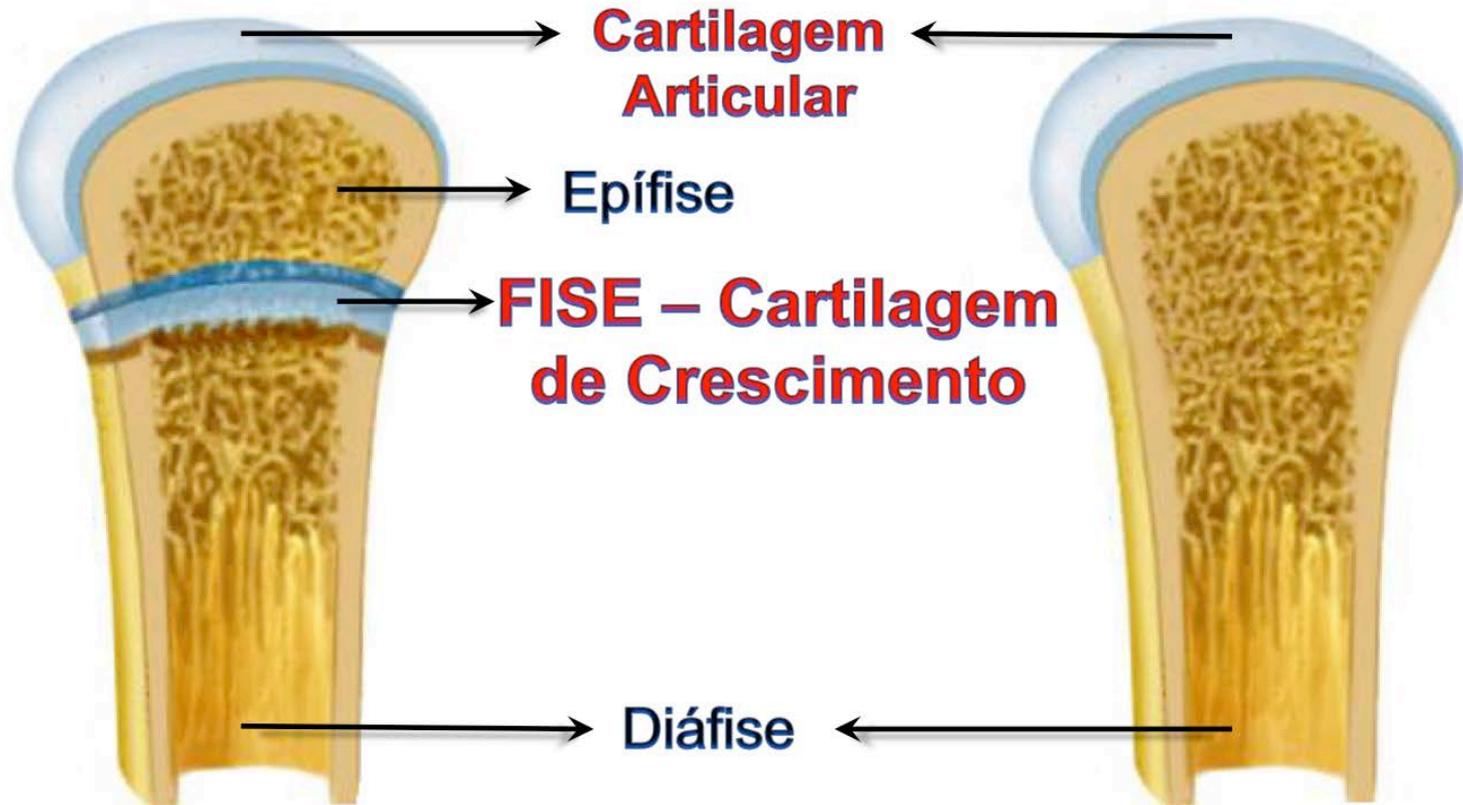
Matriz Orgânica: 20% (Colágeno)

Água: 10%

Ossificação Endocondral

Osso Infantil

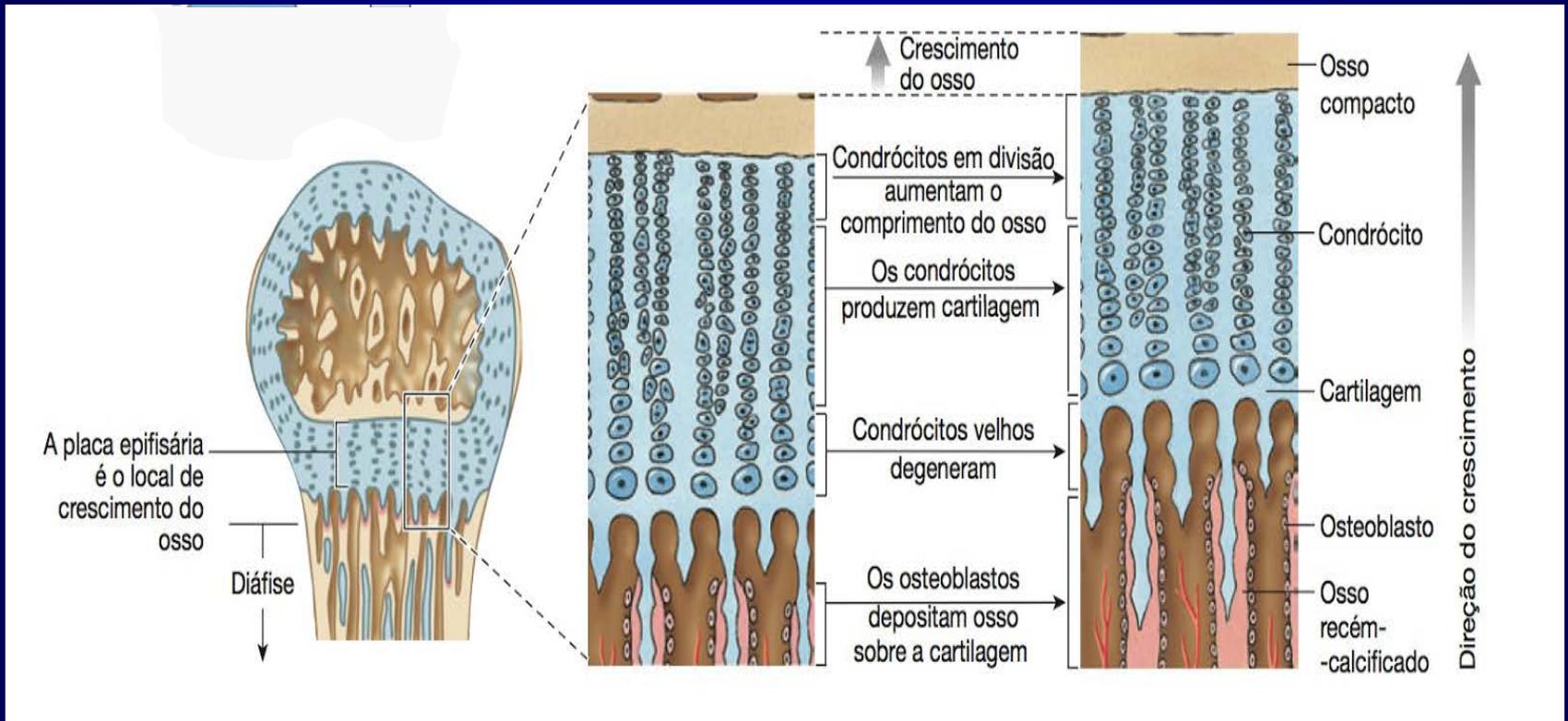
Osso Adulto



Linha Epifisária

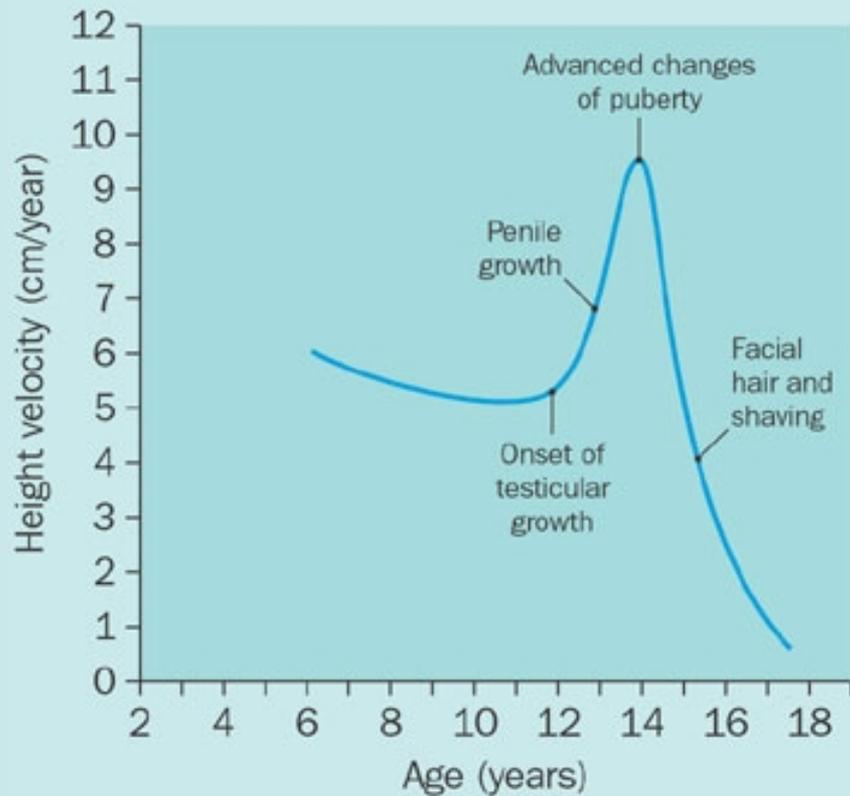


O Crescimento Linear Ósseo

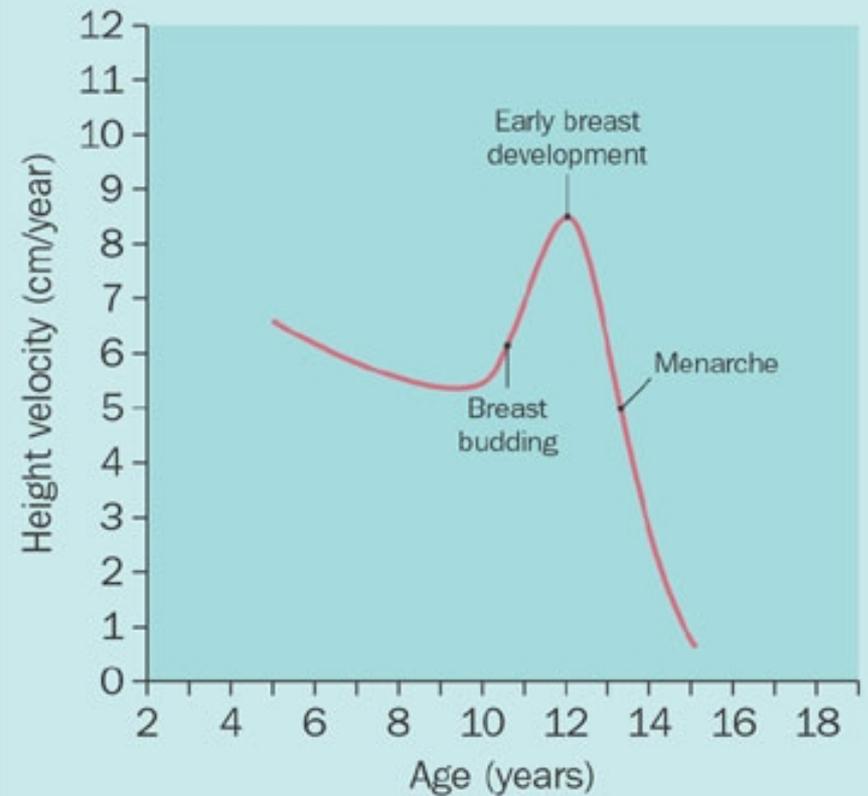


Relationship between growth and other changes in puberty

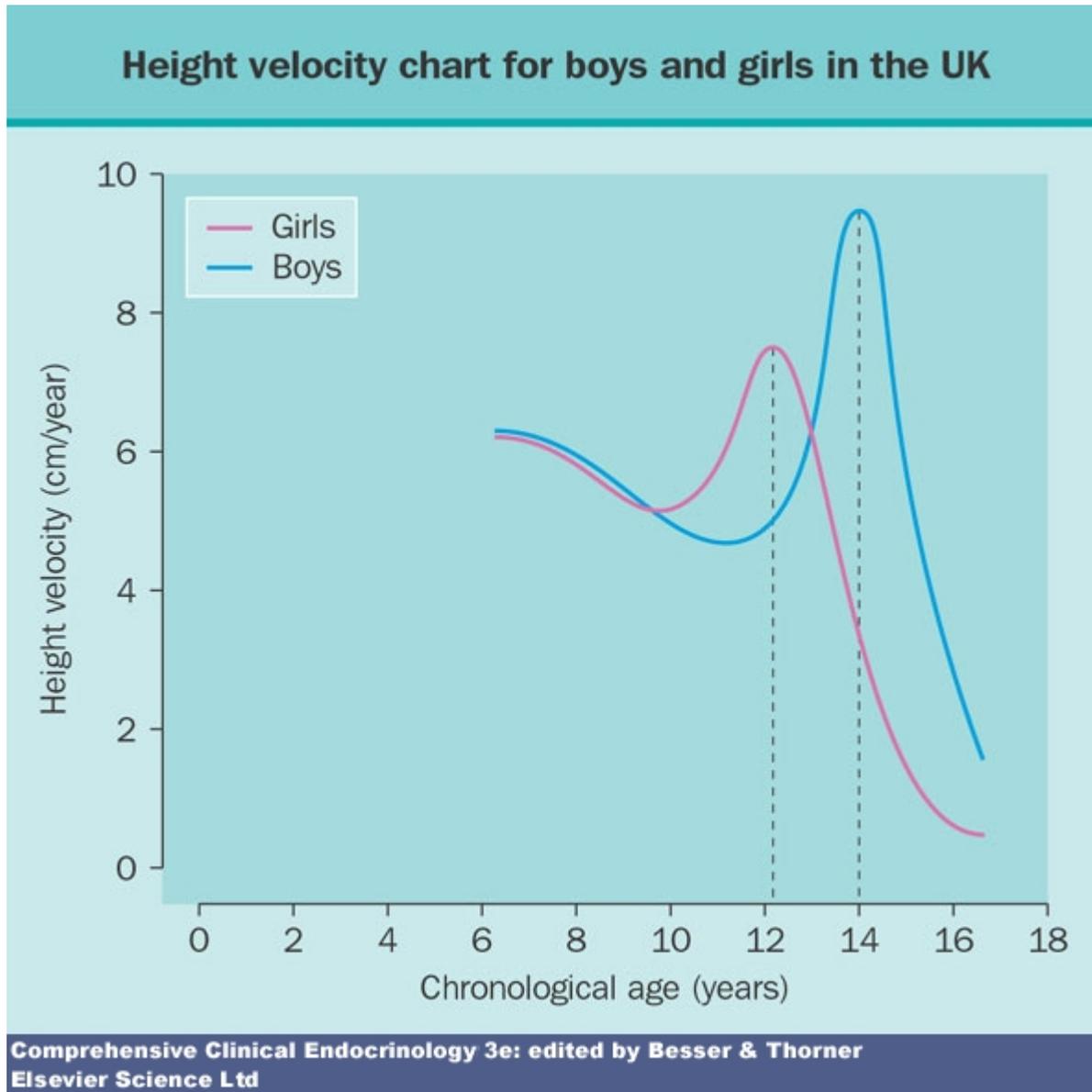
Male



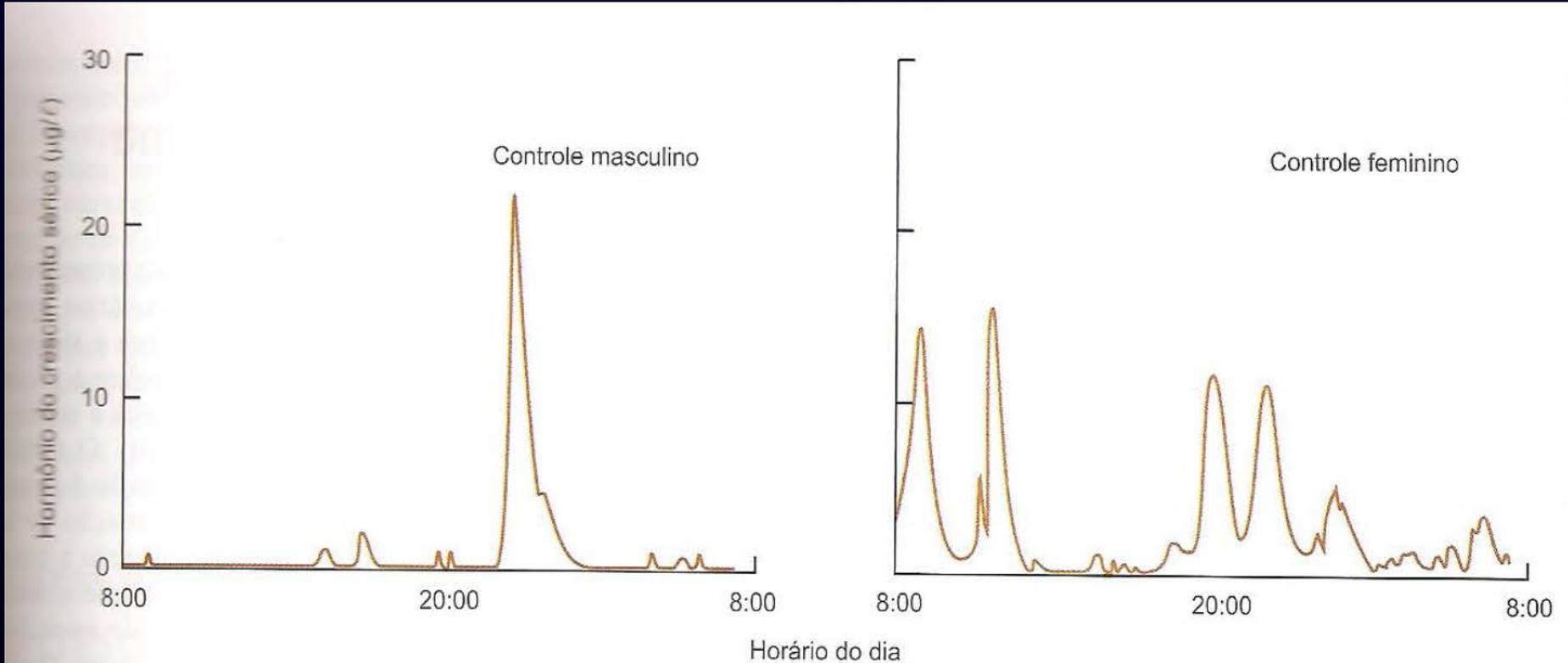
Female

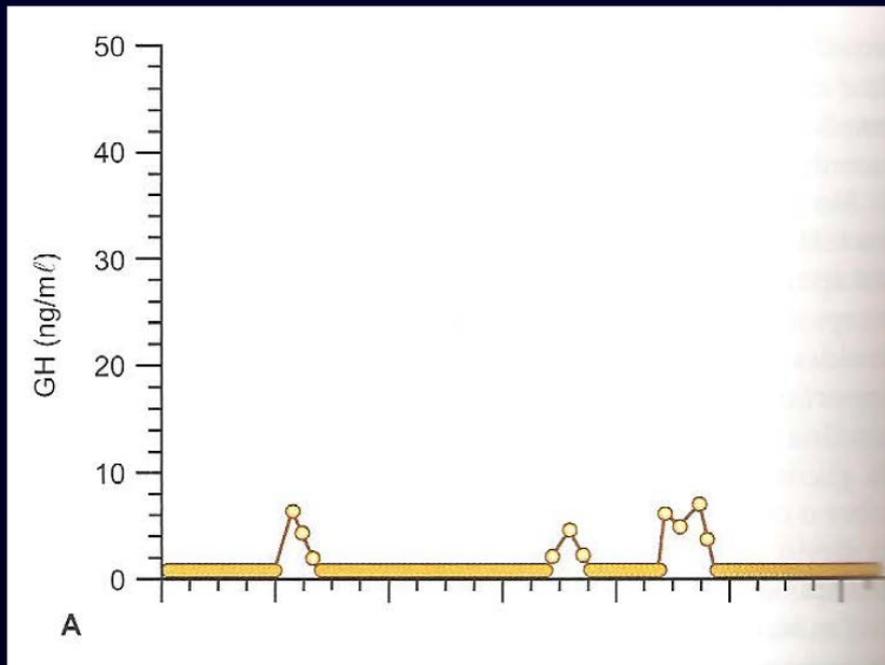


ESTIRÃO DE CRESCIMENTO DURANTE A PUBERDADE

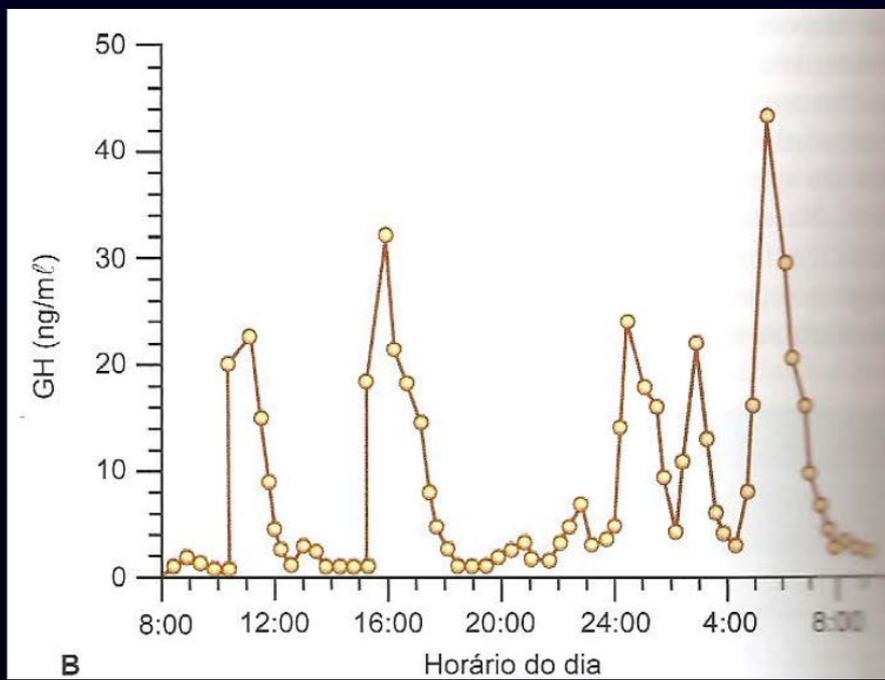


Ritmo de secreção do GH



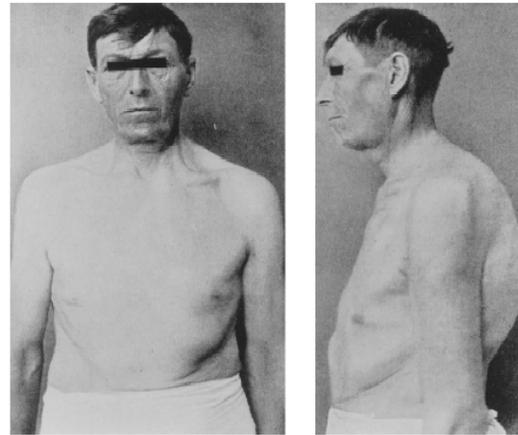


A



B

The medical consequences of long term castration in male



Enlargement of the pituitary.

Skeletal changes: severe osteoporosis, eunuchoidism, kyphosis, fractures

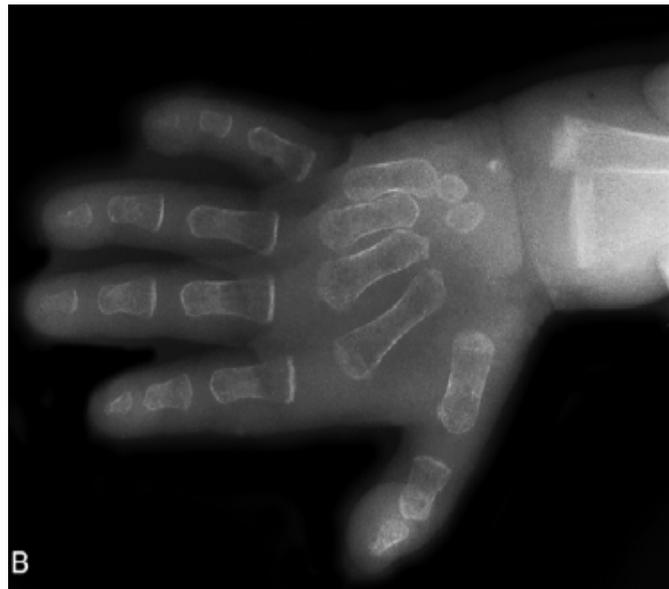
Gynecomastia: (estrogen formed by extraglandular aromatization of adrenal androgens)

Figure 5. Photograph demonstrating kyphosis and gynecomastia in eight Chinese eunuchs. The average age of these men was 56 yr, and the average time lapsed since castration was 38 yr. Reprinted from Wagenseil

Hipotireoidismo congênito não tratado



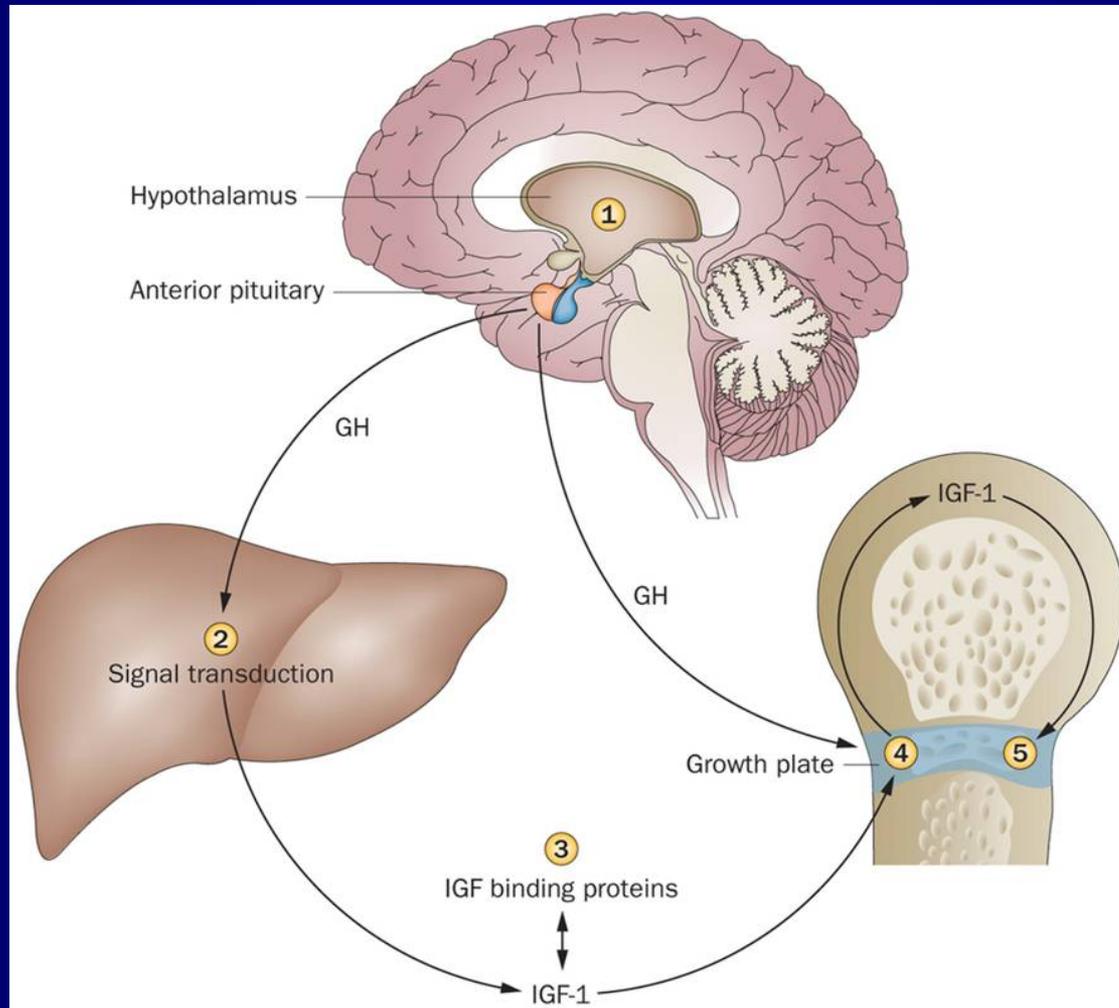
Sexo feminino, 17 anos



Cretenismo
Fontanelas abertas
Alteração dentição
Baixa estatura
Idade óssea atrasada
(9 meses)

*Willians Textbook
of Endocrinology, 2004*

Ações do GH no Osso são indiretas



Ações do IGF-1 no condrócito

↑ Mitogênese

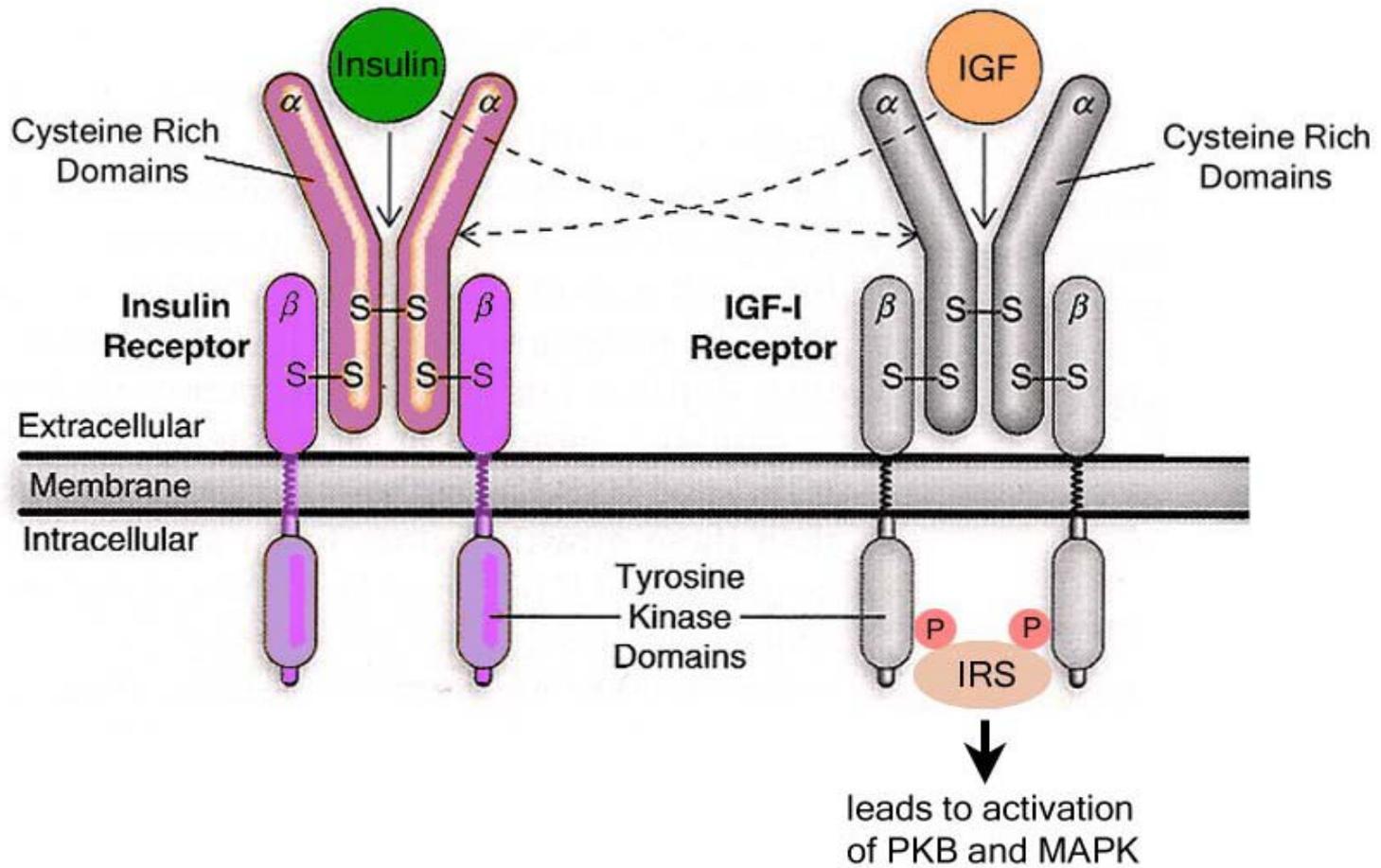
↑ Captação de aa

↑ Síntese de DNA, RNA e proteínas

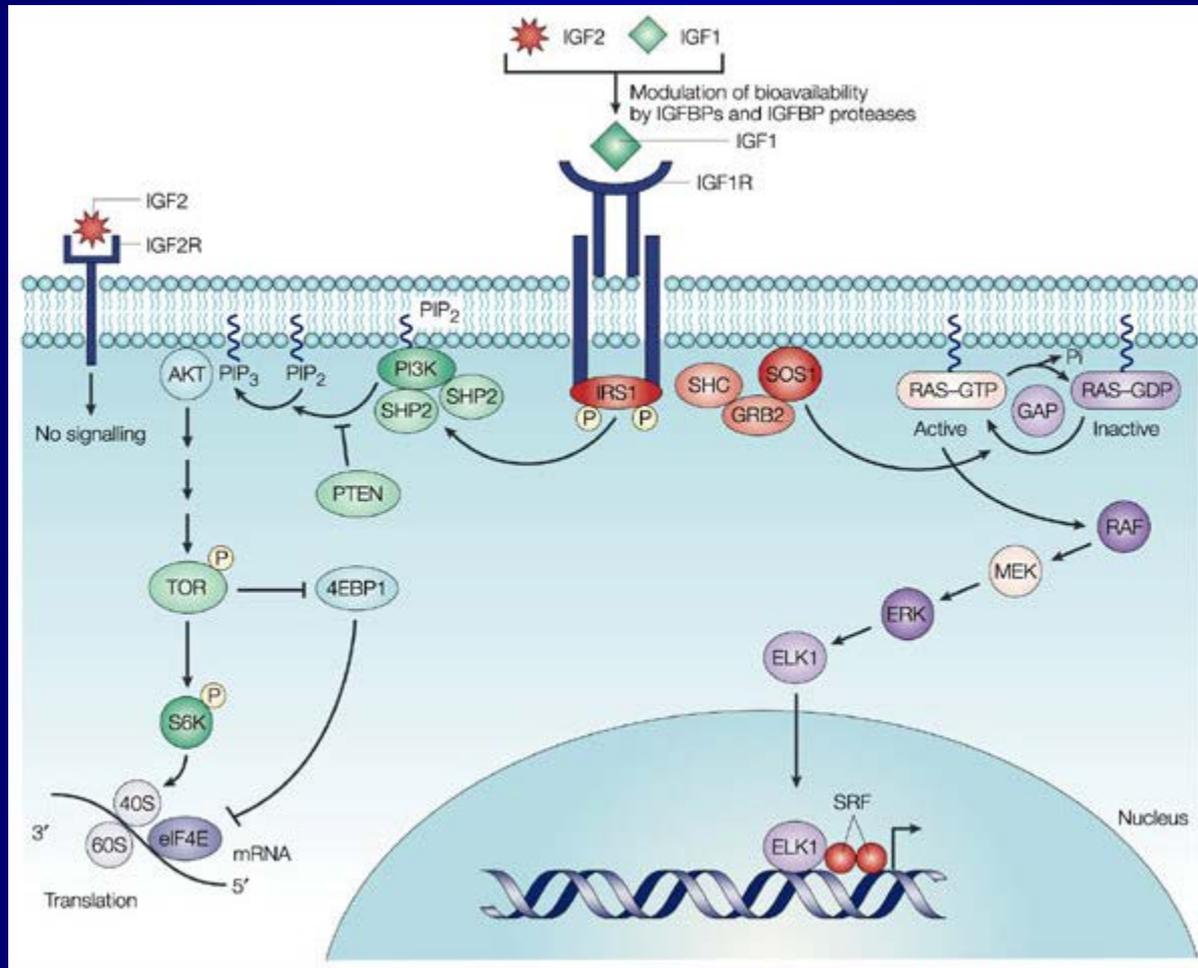
**↑ Incorporação de prolina em
colágeno**

↑ Sulfatação de condroitina

Os receptores para o IGF-1 e insulina são estruturalmente relacionados



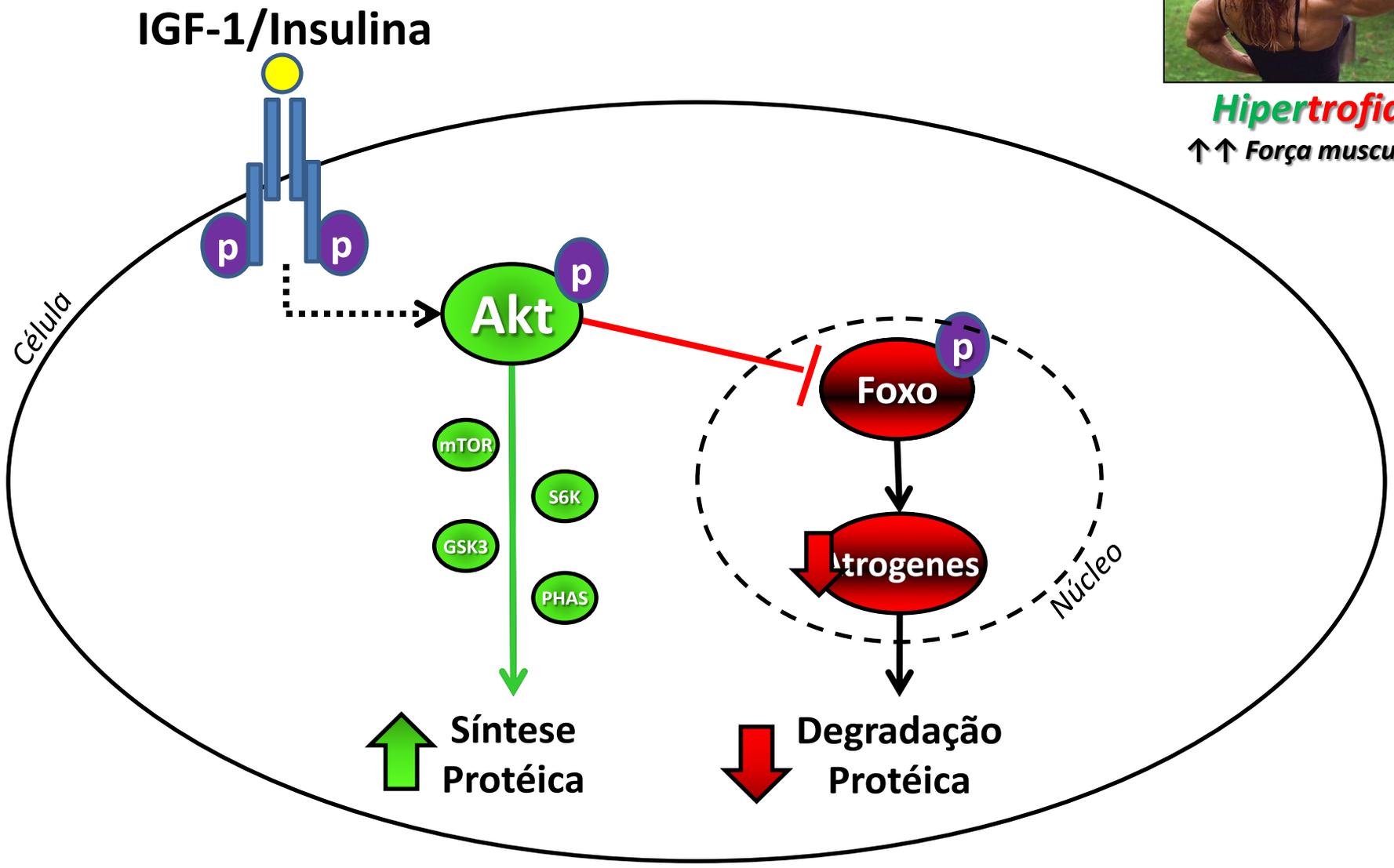
Ações bioossintéticas e proliferativas do IGF-1



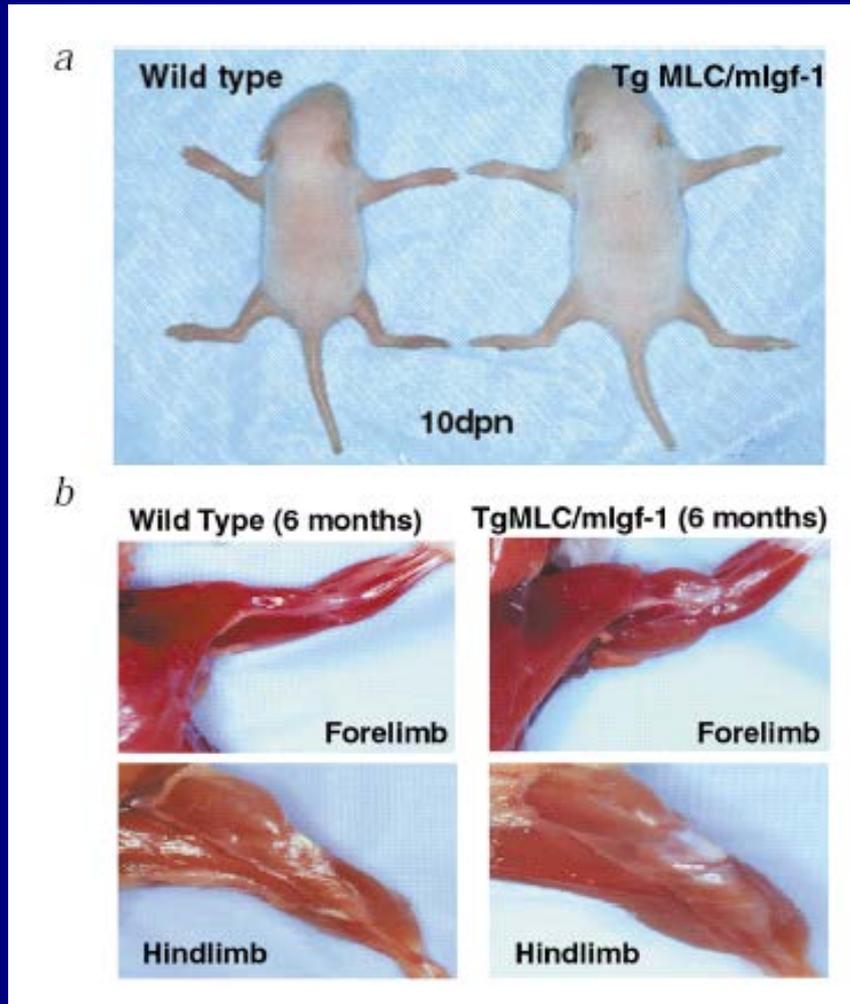


Hipertrofia

↑↑ Força muscular



Hipertrofia em animais transgênicos que hiperexpressam IGF-1 no músculo



Ações do GH no metabolismo intermediário (diretos):

Efeitos anabolizantes:

↑ Síntese proteica muscular

Efeitos diabetogênicos:

↑ Lipólise e ↓ lipogênese

↑ Oxidação de AGL

↓ Captação e oxidação de glicose

↑ Neoglicogênese (PEPCK)

↑ Fome

HORMÔNIOS CONTRARREGULATÓRIOS

Glucagon

Catecolaminas

Cortisol

GH

**Produção hepática
de glicose**

Glucagon

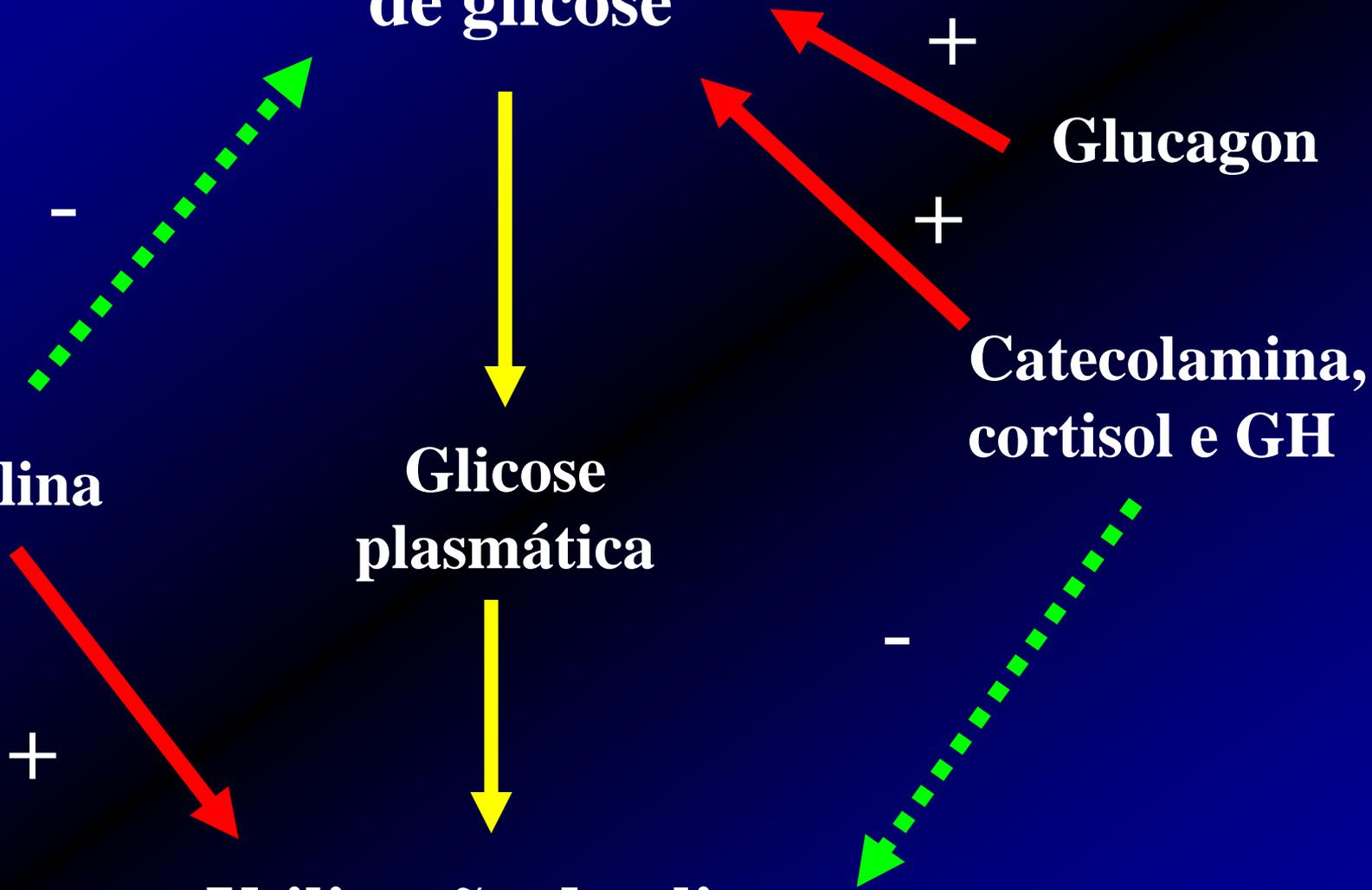
**Catecolamina,
cortisol e GH**

**Glicose
plasmática**

Insulina

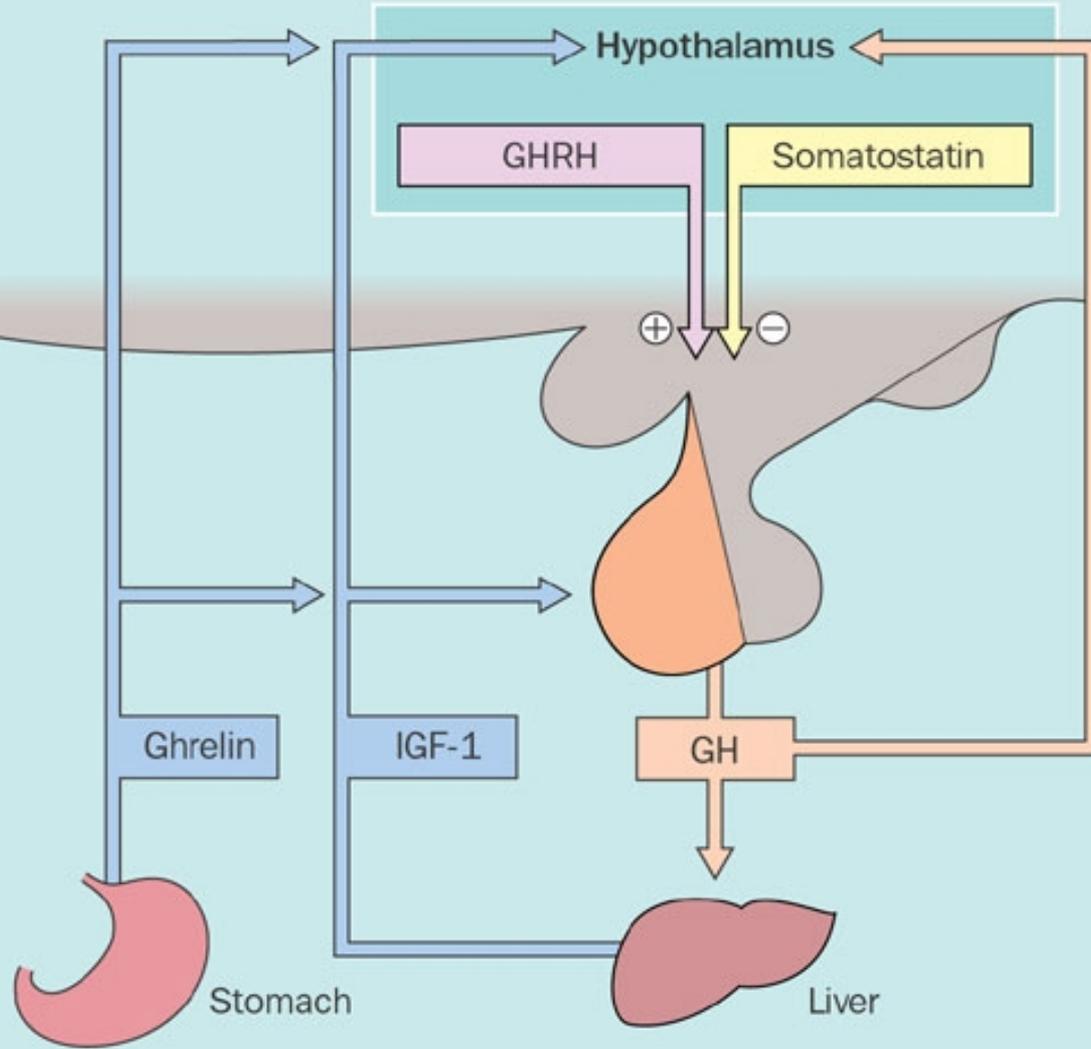
Utilização de glicose

(Músculo e tecido adiposo)

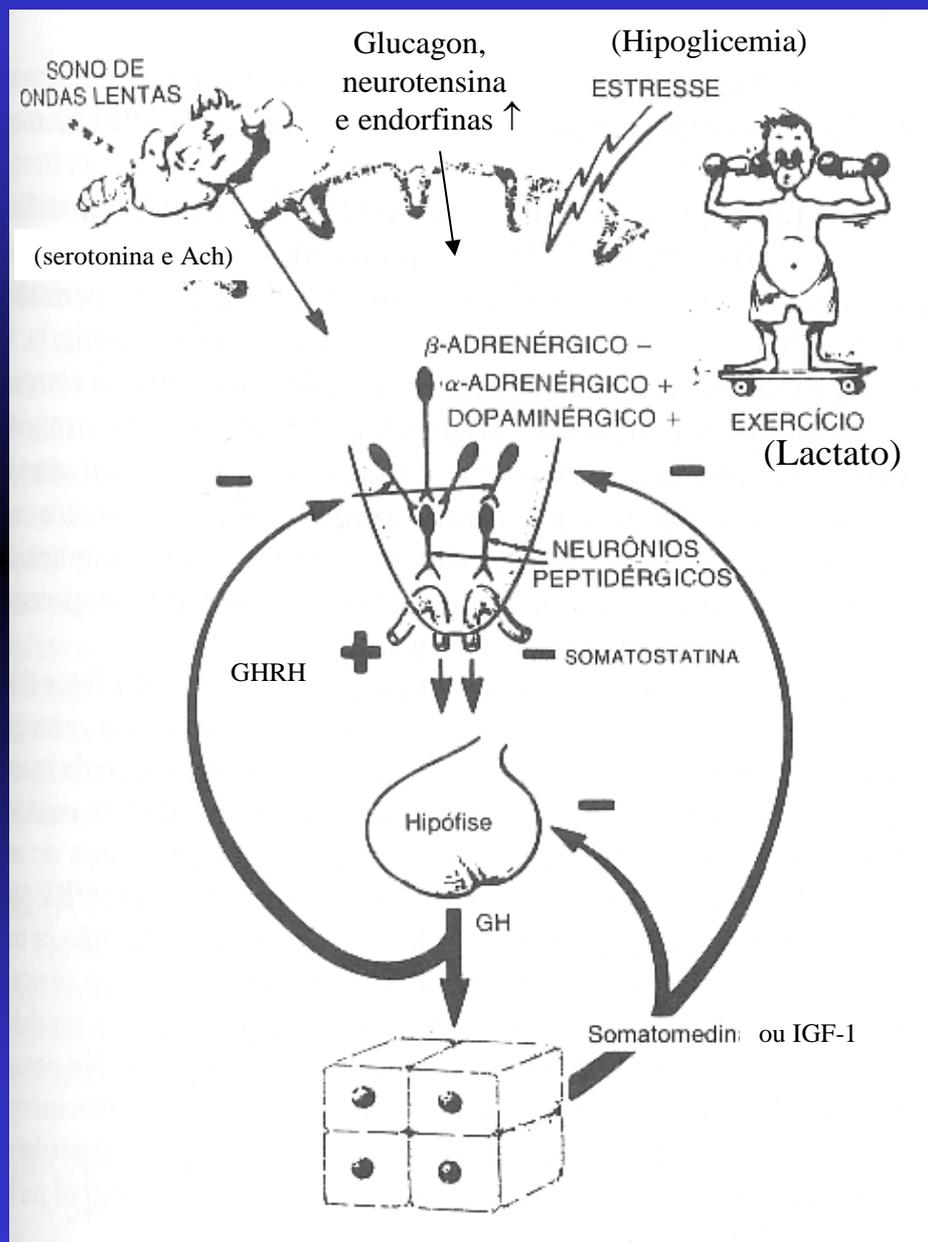




Regulation of growth hormone secretion



Regulação da Secreção do GH



Fatores que afetam a secreção de GH

| Aumento | Diminuição ² |
|---|--|
| Fisiológico | |
| Sono | Hiperglicemia pós-prandial |
| Exercício | Elevação dos ácidos graxos livres |
| Estresse (físico ou psicológico) | |
| Pós-prandial: | |
| Hiperaminoacidemia (Arginina) | |
| Hipoglicemia (relativa) | |
| Farmacológico | |
| Hipoglicemia: | Hormônios: |
| Absoluta: insulina ou 2-desoxiglicose | Somatostatina |
| Relativa: pós-glucágon | Hormônio do crescimento |
| Hormônios: | Progesterona |
| GRH | Glicocorticóides |
| Peptídio (ACTH, α -MSH, vasopressina) | Neurotransmissores etc.: |
| Estrogênio | Antagonistas alfa-adrenérgicos (fentolamina) |
| Neurotransmissores etc.: | Antagonistas beta-adrenérgicos (isoproterenol) |
| Agonistas alfa-adrenérgicos (clonidina) | Antagonistas da serotonina (metisergida) |
| Antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol) | Antagonistas da dopamina (fenotiazinas) |
| Precusores da serotonina | |
| Agonistas da dopamina (levodopa, apomorfina, bromocriptina) | |
| Agonistas do GABA (muscimol) | |
| Infusão de potássio | |
| Pirogênios (endotoxina da <i>Pseudomonas</i>) | |
| Patológico | |
| Depleção das proteínas e inanição | Obesidade |
| Anorexia nervosa | Acromegalia: agonistas da dopamina |
| Produção ectópica de GRH | Hipo- e hipertireoidismo |
| Insuficiência renal crônica | |
| Acromegalia: | |
| TRH | |
| GnRH | |

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-08637-1>

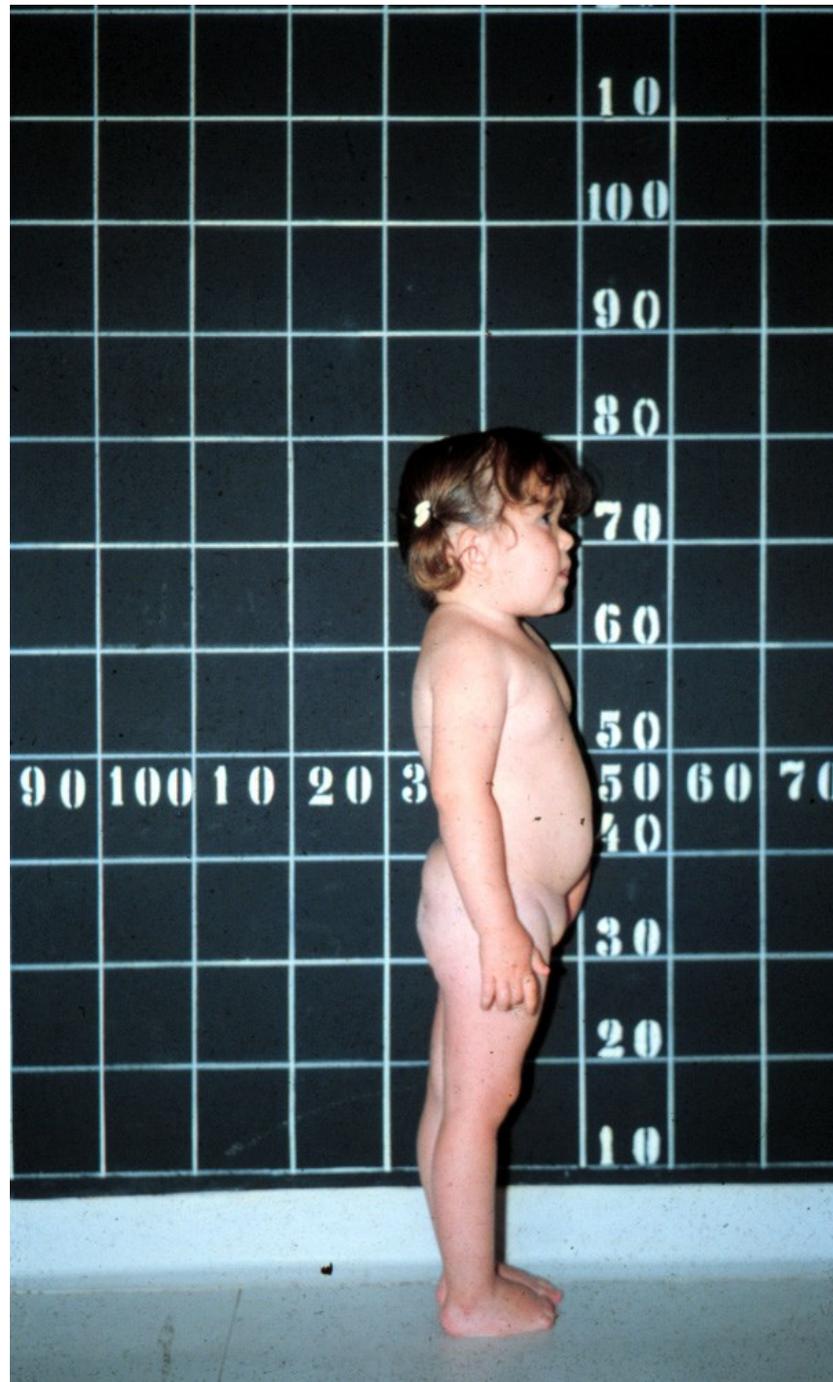
OPEN

Growth hormone regulates neuroendocrine responses to weight loss via AgRP neurons

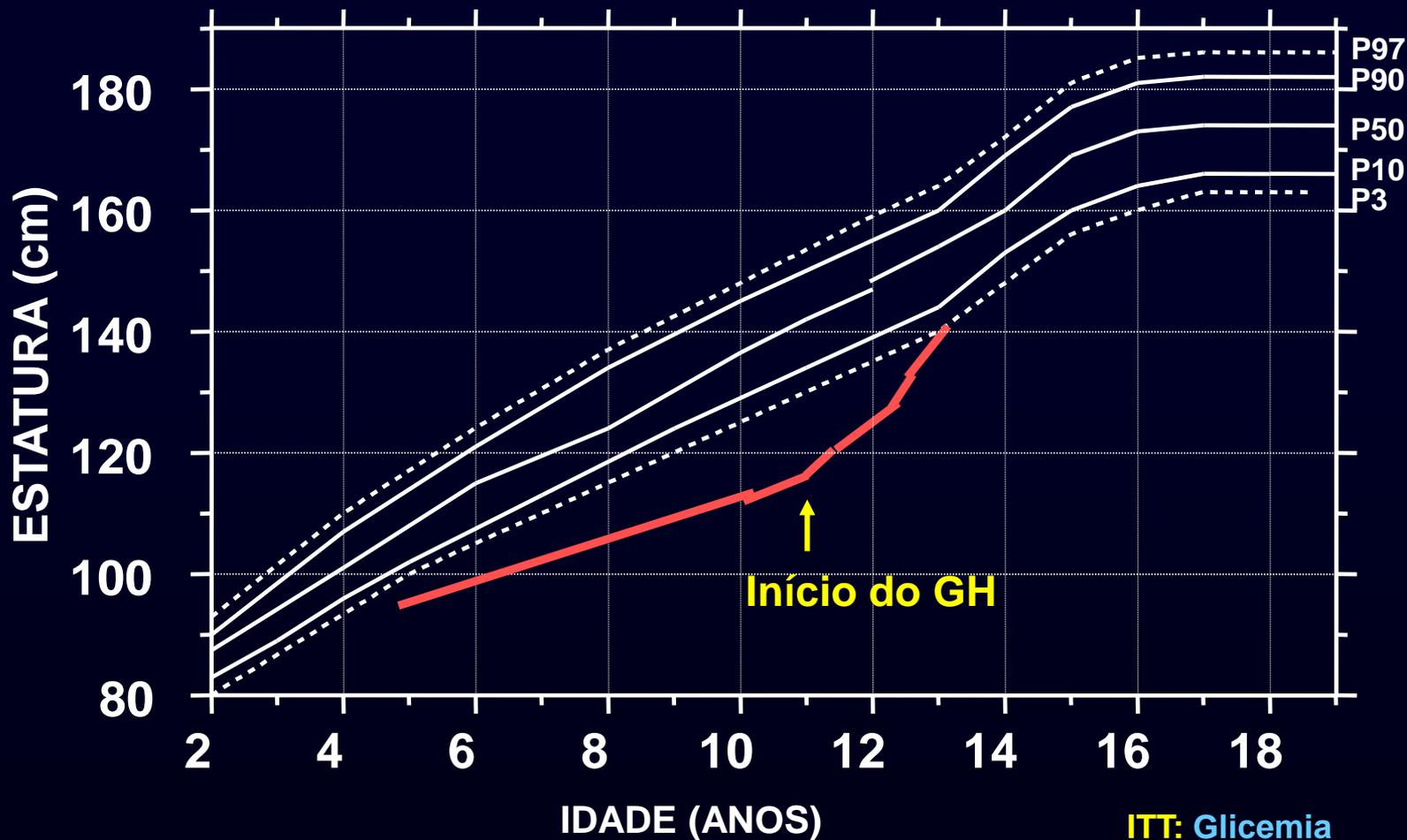
Isadora C. Furigo¹, Priscila D.S. Teixeira¹, Gabriel O. de Souza¹, Gisele C.L. Couto¹,
Guadalupe García Romero^{1,2}, Mario Perelló², Renata Frazão³, Lucila L. Elias⁴, Martin Metzger¹, Edward O. List⁵,
John J. Kopchick⁵ & J. Donato Jr¹

DEFICIÊNCIA DE GH

3 anos e 6 meses



Evolução Estatural (J.P.V.)

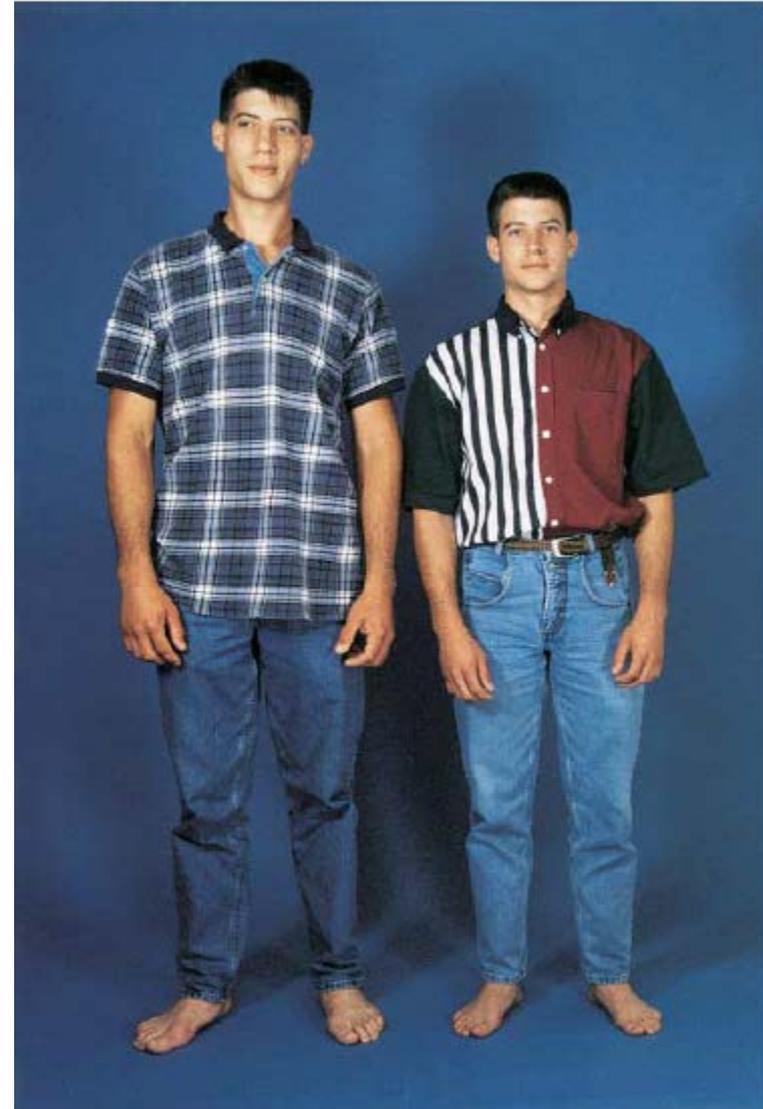


| ITT: Glicemia | GH |
|---------------|-------|
| 100 | <0,19 |
| 96 | <0,19 |
| 31 | 1,6 |
| 12 | 0,7 |
| 53* | 1,5 |
| 58 | 1,8 |

Excesso de hormônio de crescimento (Gigantismo)

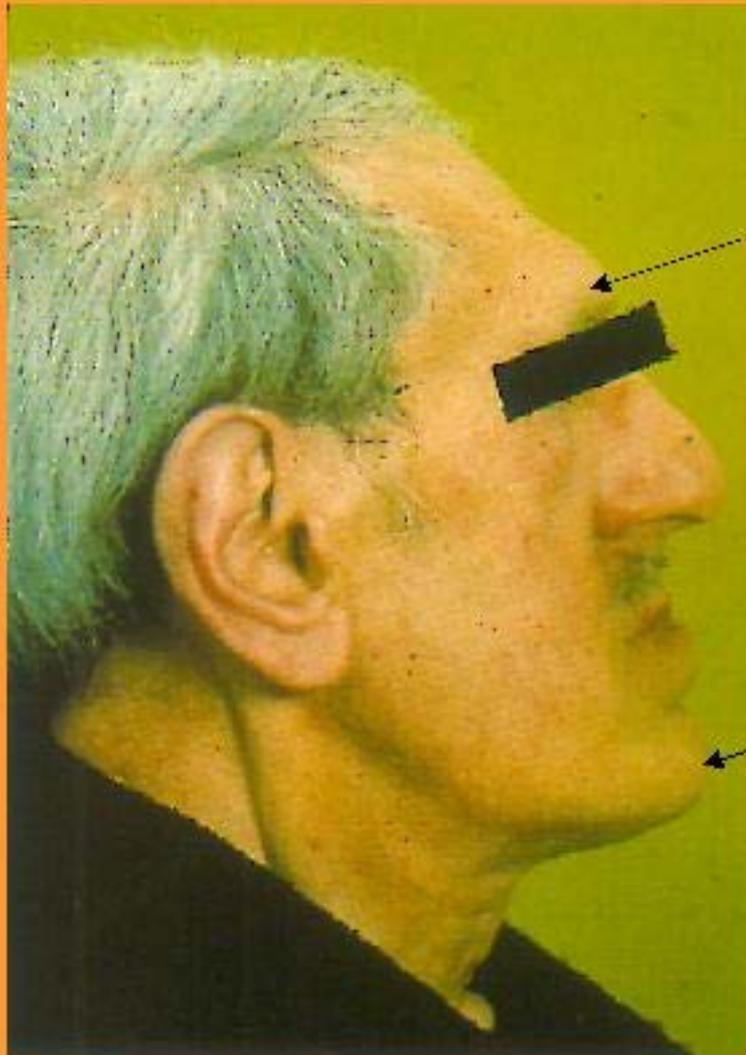


Wass, 2002



^A
Gagel & McCutcheon, 1999

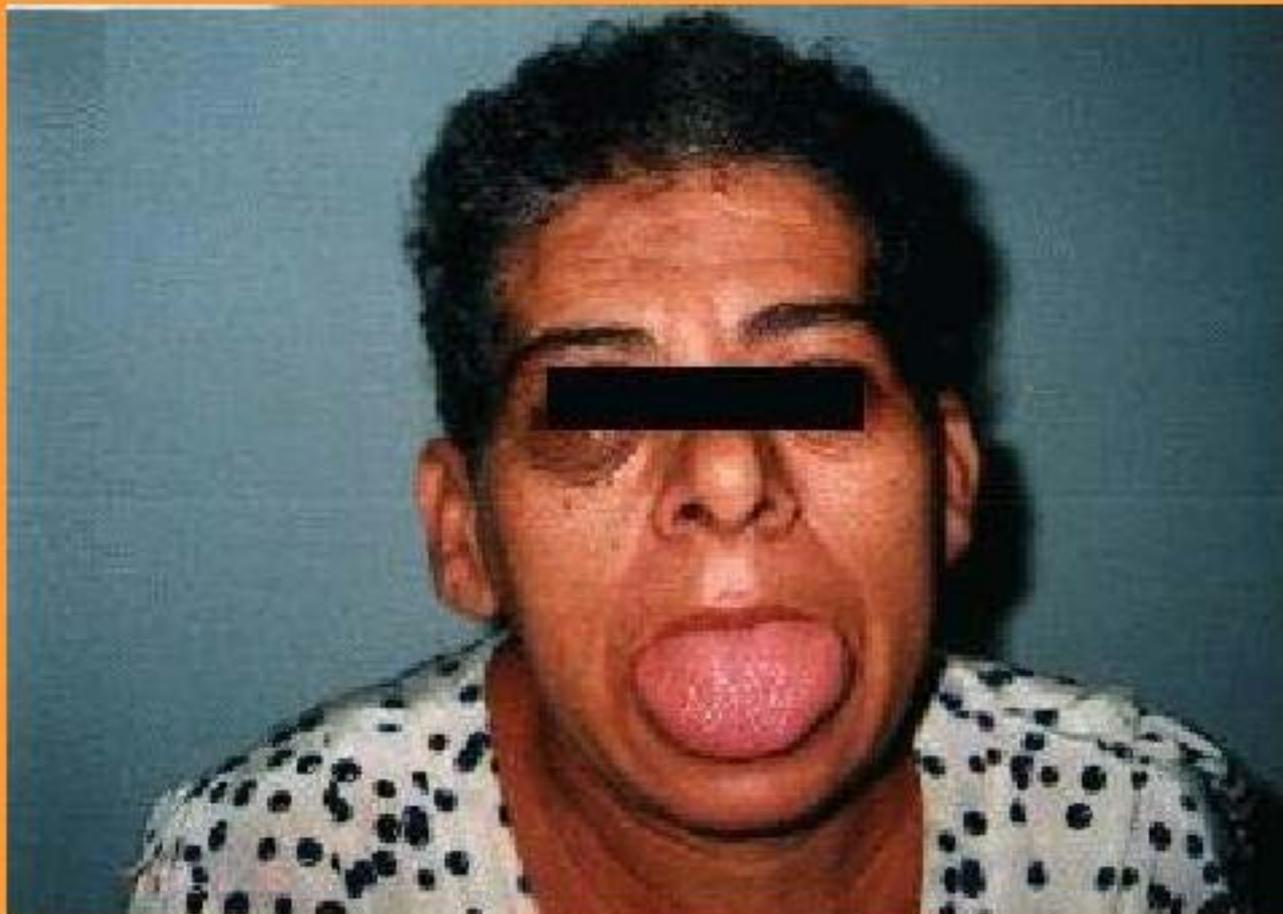
Acromegaly



Frontal Bossing

Chin Protrusion

Acromegaly



A patient with marked macroglossia. This can cause severe sleep apnea which can be associated with cardiac arrhythmias and sudden death.



1-Analise na figura abaixo o ritmo de secreção do GH e do Lactogênio Placentário e com base na leitura do Capítulo do Livro: Crescimento e Desenvolvimento (Fatores Endócrinos; pag. 1220-1221) explique qual deles participa efetivamente do crescimento intra-uterino e seu mecanismo de ação.

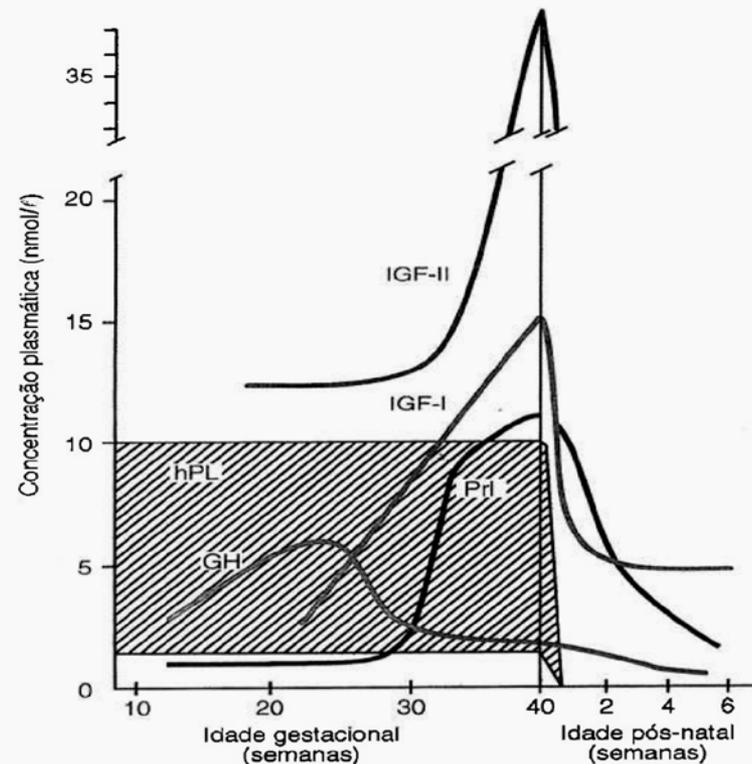


Figura 73.2 - Variações da concentração plasmática de IGF-II, IGF-I, lactogênio placentário (hPL), hormônio do crescimento (GH) e prolactina (Prl) no feto, durante a gestação e no período neonatal. As variações das concentrações fetais plasmáticas do hPL estão apresentadas na área hachurada. (Adaptada de Fisher DA. Endocrinology of fetal development. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S & Polansky KS (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 101, 2003.)

2-Paciente do sexo feminino de 9 anos é portadora da forma clássica da Síndrome de Laron, uma doença autossômica recessiva caracterizada pela insensibilidade ao GH, geralmente causada por uma mutação no gene que codifica o receptor para este hormônio. Pergunta-se:

2.1-Como, provavelmente, estariam as concentrações plasmáticas de GH e de IGF-1 ? E a glicemia ?

2.2-Explique como ficaria a estatura final desta paciente sem tratamento.

2.3-Qual estratégia você utilizaria para tratar a paciente ? Em que momento este tratamento seria mais eficiente ? Por que ?

SÍNDROME DE LARON



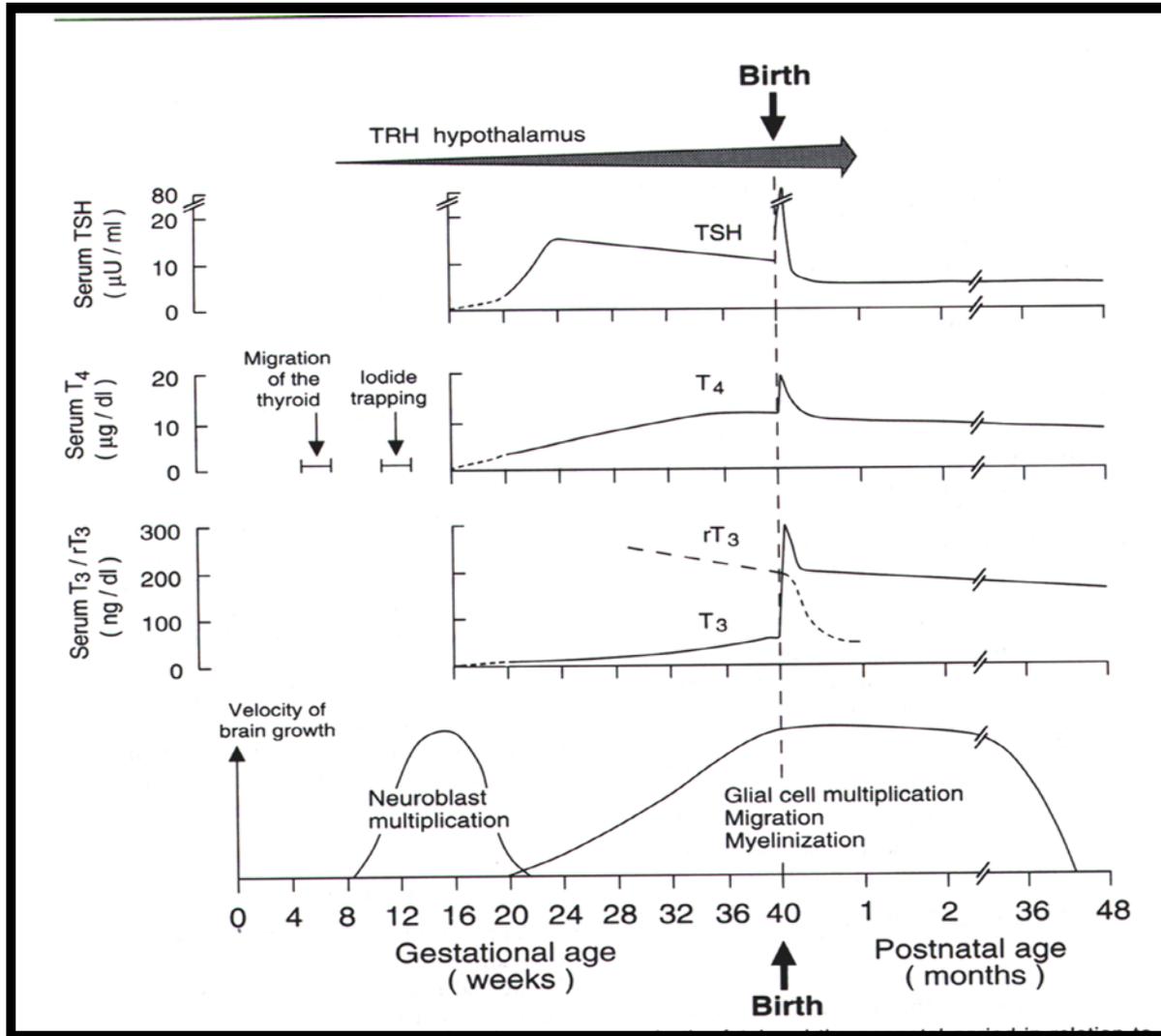
3-Com base na leitura do Capítulo do Livro: Crescimento e Desenvolvimento (HT e SNC; pag. 1223), explique a base fisiológica que justifica a realização do teste do Pezinho em recém-nascidos. De acordo com o texto, qual dentre os hormônios tireoidianos parece ser o mais importante para esta função ?

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Cretinismo

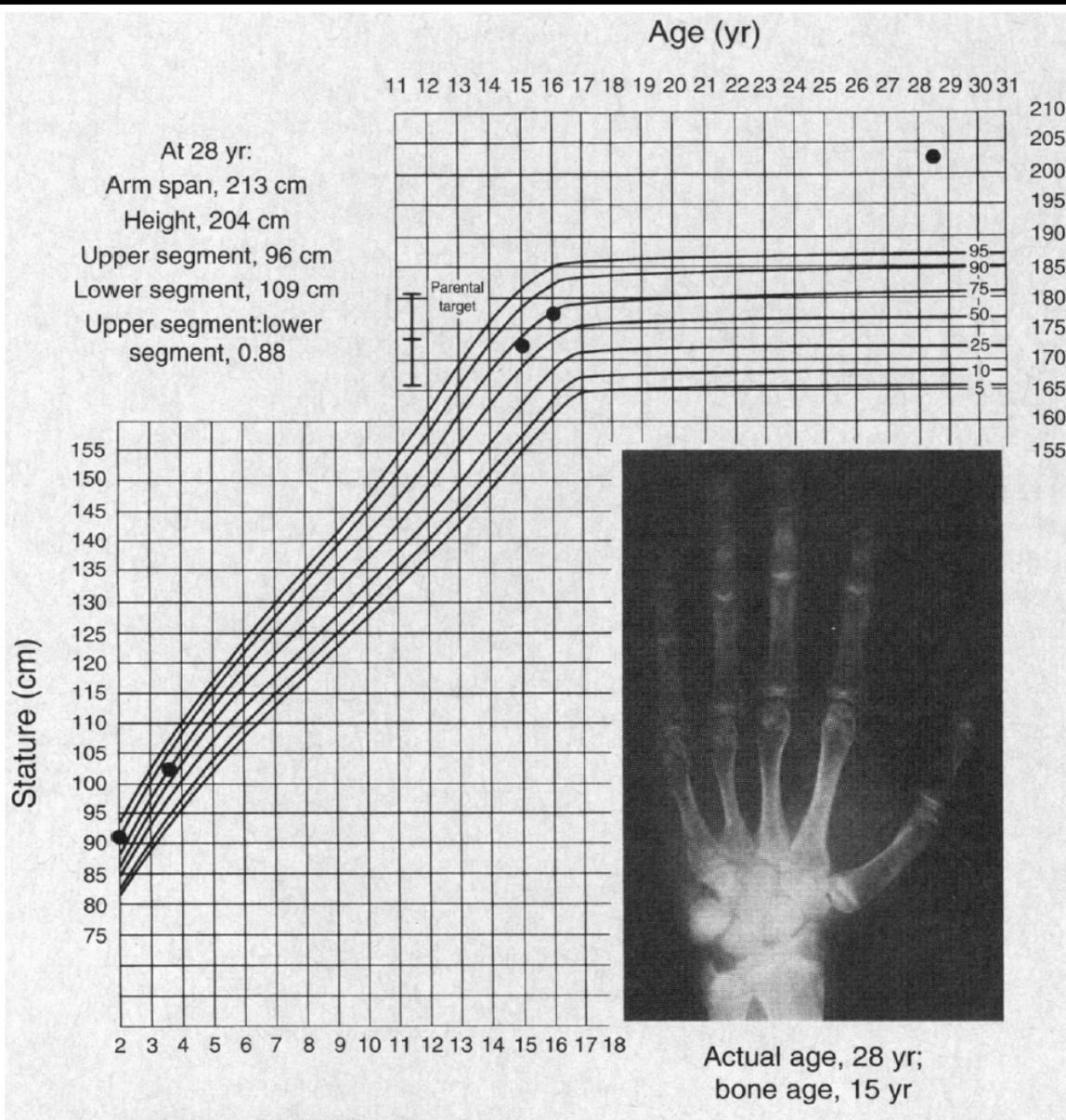


MATURAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA NOS PERÍODOS FETAL E NEONATAL



4-Leia o Tópico A. *GH/IGF-1 axis*, na página 694 da Revisão que trata da Interação Estrógeno e GH e responda o que se pede sobre este Caso Clínico: Paciente do sexo masculino, 28 anos, portador de uma mutação gênica que resultou em alterações do crescimento. Os exames laboratoriais mostraram concentrações plasmáticas normais de andrógenos, mas níveis elevados de estrógenos. Características sexuais secundárias e orientação sexual masculina preservadas. Analise a curva de crescimento e a radiografia de punho/mãos abaixo e conclua onde estava localizada a mutação. Qual outra situação (clínica ou experimental) poderia reproduzir este quadro ?

Caso Clínico



Paciente do sexo masculino, 28 anos, portador de uma mutação gênica que resultou em alterações do crescimento.

Os exames laboratoriais mostraram concentrações plasmáticas normais de andrógenos, mas níveis elevados de estrógenos. Características sexuais secundárias e orientação sexual masculina preservadas.

Analise a curva de crescimento e a radiografia de punho/mãos ao lado e conclua o fenótipo apresentado e onde estava localizada a mutação.