

Deficiência de GH na Vida Adulta: Como Diagnosticar e Quando Tratar?

RESUMO

A deficiência de hormônio do crescimento (DGH) na vida adulta (DGHA) é entidade clínica bem estabelecida, com características heterogêneas e na qual as principais etiologias são as neoplasias da região hipotálamo-hipofisária e/ou seus tratamentos. O seu diagnóstico deve ser considerado em indivíduos com evidência de comprometimento na região hipotálamo-hipofisária, e naqueles com DGHA de início na infância. Nos indivíduos que preencham estes critérios, o diagnóstico bioquímico é realizado por meio de testes dinâmicos de estímulo da secreção de GH, uma vez que seus marcadores de ação: IGF-1 e IGFBP-3 podem não distinguir indivíduos normais e pacientes com DGH. Comparado à reposição de GH realizada com dose calculada, segundo o peso ou a superfície corpórea, o tratamento atual, usando dose inicial baixa seguida pelo ajuste individualizado da dose de acordo com os níveis séricos de IGF-1, determina efeito benéfico similar com incidência menor de efeitos colaterais, melhor tolerância ao tratamento e menor dose de manutenção. Os potenciais benefícios da reposição devem ser analisados de maneira crítica e individualizada, pois nem todo o paciente apresentará benefício suficiente para justificar o tratamento. A disponibilidade de alternativas terapêuticas igualmente eficazes deve ser levada em consideração. A atividade física programada pode ocasionar melhora na composição corpórea, na capacidade cardiovascular e no bem-estar psicológico de indivíduos com DGHA sem reposição. O impacto do tratamento com hrGH sobre a qualidade de vida do paciente é importante por tornar o indivíduo mais apto social e economicamente. Os dados epidemiológicos indicam redução na expectativa de vida em pacientes com DGHA, mas a sua normalização com hrGH permanece questionável. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/5:861-871)

Descritores: GH; Deficiência de GH; Deficiência de GH no adulto; hipopituitarismo; tratamento com hrGH

ABSTRACT

Growth Hormone Deficiency in Adulthood: how to diagnose and when to treat?

Adult growth hormone deficiency (AGHD) is a well-established clinical entity with heterogeneous characteristics, in which the main causes are hypothalamus-pituitary tumors and/or their treatment. The diagnosis of ADGH should be considered in patients with a prior history of childhood-onset GH deficiency or a history of organic hypothalamus-pituitary disease. In these patients diagnosis is performed biochemically by provocative tests of GH secretion, once the measurement of the biological markers for GH action: IGF-1 and IGFBP-3 levels, can be in the normal range in an important percentage of AGHD patients. The current treatment using an initial low dose of hrGH followed by individualised dose titration adjusted according to serum IGF-1 levels, leads to similar beneficial effects with less incidence of side effects,

revisão

RAQUEL S. JALLAD
MARCELLO D. BRONSTEIN

Unidade de
Neuroendocrinologia da
Disciplina de Endocrinologia e
Metabologia do Hospital das
Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade
de São Paulo (FMUSP), SP, Brasil.

Recebido em 16/6/2008
Aceito em 20/6/2008

improved tolerance to treatment and a lower stable GH dose as compared to hrGH replacement therapy based on body weight or body surface area. As some patients might not profit from hrGH therapy, the potential beneficial effects of hrGH replacement therapy should be analyzed on individualized basis. Alternative available therapies with similar efficacy should be taken into consideration. Physical activity may improve body composition, cardiovascular performance and well being in ADGH subjects not submitted to hrGH treatment. An important target of hrGH replacement therapy is its impact on quality of life, leading to social and professional improvement. Epidemiological evidence points to a decreasing life expectancy in ADGH patients but data regarding the impact of hrGH replacement on life expectancy are still lacking. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/5:861-871)

Keywords: GH; Growth hormone deficiency; Adult growth hormone deficiency; Hypopituitarism; hrGH replacement therapy

INTRODUÇÃO

A DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO de crescimento (DGH) na vida adulta (DGHA) é entidade clínica bem estabelecida, porém com características heterogêneas, o que determinou posicionamentos diversos em termos de diagnóstico e tratamento (1-5). Em 1997, a Growth Hormone Research Society (GHRS) instituiu o primeiro consenso para a abordagem do DGHA (6).

Em 2007, este consenso foi revisado e os avanços dos últimos dez anos nesta área foram incorporados e publicados (7-9). O consenso da GHRS, em muitos países, tem sido usado como referência científica no mundo acadêmico e na prática clínica. No entanto, o diagnóstico e a conduta terapêutica, com base em características e política de saúde vigentes em diferentes países têm gerado consensos com pequenas diferenças em relação ao consenso da GHRS. Em agosto de 2003, o National Institute for Clinical Excellence (NICE) estabeleceu para o National Health Service (NHS) da Inglaterra e de Wales recomendações para diagnóstico e tratamento de DGHA (10). Em 2006, o subcomitê de consensos clínicos da Endocrine Society publicou as orientações na prática clínica para identificação e tratamento de pacientes adultos com DGHA (11). Nesta revisão, procurou-se expor condutas comuns a todos estes consensos.

EPIDEMIOLOGIA

Há carência de informações epidemiológicas adequadas relacionadas à DGHA. As possíveis explicações são: a avaliação diagnóstica por meio de teste de estímulo para

GH passou a ser realizada apenas após a disponibilidade de hormônio do crescimento recombinante humano (hrGH) para tratamento em adulto; e adicionalmente, o número de pacientes portadores de DGH na infância não pode ser automaticamente convertido para adultos, uma vez que um percentual destes pacientes, na retestagem, não apresenta confirmação da DGH. A avaliação da GHRS estima que a incidência anual da DGHA é de cerca de 1/100.000 (6-8).

CLASSIFICAÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

A DGHA pode ser classificada usando critérios como época de início da deficiência, etiopatogenia, grau de deficiência de GH no teste de estímulo e presença concomitante de outras deficiências hipofisárias (6-8).

A DGHA pode ter tido início na infância (DGHA-I) ou se desenvolver na vida adulta (DGHA-A). Ela pode ser isolada DGHA (DGHA isolada) ou ser associada à deficiência de outros hormônios hipofisários (DGHA combinada). Por meio dos testes de estímulo para GH, pode-se classificá-la em DGHA parcial ou grave. No entanto, há necessidade de mais estudos clínicos que possam caracterizar a DGHA parcial como entidade clínica, diferenciando-a das causas fisiológicas de redução da secreção de GH (por exemplo, idade). A DGHA pode ser de origem hipofisária, hipotalâmica ou ambas. Em relação às suas causas, as neoplasias da região hipotálamo-hipofisária (adenomas hipofisários, craniofaringeomas, meningiomas etc.) e/ou seus tratamentos (cirurgia, radioterapia) permanecem como as causas mais prevalentes. Entre outras etiologias, podem ser ci-

Tabela 1. Prevalência da deficiência hipofisária (DH) em pacientes com história de traumatismo craniocéfálico (TCE).

Autor/ano	N°	Idade (anos)	Tempo do TCE	Prevalência DH (%)	Deficiência hipofisária (%)						HiperPRL (%)
					H/FSH	GH	TSH	ACTH	PRL	ADH	
Kelly, 2000	22	20-52	3 m a 23 a	36,4	22,7	18,2	4,5	4,5	0	0	0
Lieberman, 2001	70	18-58	1 m a 23 a	68,5	1	14,6	21,7	17,1-45,7	0	0	10
Bondanelli, 2004	50	20-87	1-5 a	54	14	28	10	0	8	0	8
Aimaretti, 2004	100	37±2	3 m	35	17	37	5	8	NR	4	10
Agha, e cols. 2004	102	15-65	6-36 m	28,4	11,8	17,6	1	12,7-22,5	NR	NR	11,8
	344			42,7							

NR: não referido; m: meses; a: anos. Adaptado de Bondanelli M e cols., Eur J Endocrinol., 2005 (12).

tadas as doenças infecciosas, as infiltrativas, as inflamatórias e as vasculares da região hipotálamo-hipofisária, a lesão cerebral (traumatismo craniocéfálico, hemorragia subaracnóidea, tumores do sistema nervoso central), as alterações congênitas da linha média, a agenesia hipofisária e as doenças genéticas, como mutações no gene do GH, nos genes responsáveis pela ativação de fatores de transcrição hipofisários (PIT-1 PROP-1 Rpx, Lhx3 e Lhx4) e no gene do receptor do GHRH. Quando não se identifica a causa específica, diz-se tratar de DGHA idiopática.

Os estudos epidemiológicos americanos estimam que anualmente cerca de 80 mil a 90 mil indivíduos apresentam morbidade conseqüente a traumatismo craniocéfálico. No que diz respeito ao comprometimento endocrinológico, o eixo somatotrófico e o gonadotrófico são os mais freqüentemente comprometidos (12) (Tabela 1).

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da DGHA inclui sintomas e sinais clínicos inespecíficos, como fadiga, anormalidades da composição corpórea (aumento da massa gorda, diminuição da massa muscular e diminuição da densidade mineral óssea), alteração na mineralização óssea, no metabolismo dos lipídios, na intolerância à glicose e na qualidade de vida. A síndrome também tem sido associada com a diminuição do desempenho cardíaco, a disfunção endotelial, o aumento dos fatores pró-coagulantes e a redução da expectativa de vida (6-8,10,11) (Tabela 2).

Tabela 2. Manifestações clínicas da DGHA.

Alteração da composição corpórea
Aumento da gordura corporal
Redução da massa muscular
Redução do volume líquido extracelular
Diminuição da densidade óssea
Comprometimento do bem-estar psicológico
Diminuição da função renal
Diminuição da taxa metabólica basal
Diminuição da capacidade de exercício
Aumento da resistência à insulina
Aumento dos fatores de risco cardiovascular
Alterações da estrutura e função cardíaca

DIAGNÓSTICO

Pacientes que devem ser submetidos à avaliação

O diagnóstico de DGHA deve ser considerado em indivíduos com evidência de doença, trauma e/ou cirurgia na região hipotalâmica-hipofisária, nos pacientes submetidos à radioterapia craniana e naqueles com DGHA-I. Em pacientes portadores de microadenomas sem evidência de outra deficiência hormonal hipofisária associada e/ou de suspeita clínica de DGHA, a avaliação para DGH pode ser dispensada. Em pacientes com história de traumatismo craniocéfálico ou hemorragia subaracnóidea, deve-se fazer a reavaliação do eixo GH/IGF-1 após, pelo menos, um ano do evento, pela possibilidade de recuperação da função somatotrófica a longo prazo.

A interação entre o eixo somatotrófico e os outros hormônios hipofisários apresenta repercussões clínicas e laboratoriais. Portanto, a avaliação da normalidade dos outros eixos hipofisários deve ser averiguada antes do início da investigação da DGHA.

Método de avaliação

Quando indicado e conforme as recomendações anteriormente mencionada, o diagnóstico de DGH deve ser caracterizado bioquimicamente por meio de testes dinâmicos de estímulo que avaliem a secreção de GH (6-8,10,11). Isso se deve ao fato de que a dosagem de GH e/ou de seus marcadores de ação, IGF-1 e IGFBP-3, poderem não distinguir indivíduos normais de pacientes com DGH. O IGF-1 é o melhor marcador bioquímico da ação de GH, sendo mais específico e sensível do que o IGFBP-3. No entanto, em qualquer idade, a presença de IGF-1 normal não distingue indivíduos normais de DGH, tornando-se necessária, em cerca de 50% dos casos, a realização de teste de estímulo para diagnóstico de DGHA. Por outro lado, os níveis de IGF-1 poderão estar baixos, em condições sistêmicas, como doenças crônicas, estado nutricional e outros hormônios (tireoideanos, esteróides sexuais e insulina). Excluídas estas causas de deficiência de IGF-1, a presença de valores abaixo de -2 desvios-padrão para idade e sexo sugere, fortemente, anormalidade no eixo somatotrófico, aumentando a probabilidade de DGH. Assim, em indivíduos com forte suspeita de DGHA (DGHA-I severa e deficiência hipofisária múltipla) tem sido sugerido que níveis baixos de IGF-1 sejam considerados como evidência definitiva da deficiência, dispensando a necessidade de teste de estímulo. Como, em geral, existe padrão seqüencial de aquisição das deficiências hormonais: GH \rightarrow FSH/LH \rightarrow TSH \rightarrow ACTH, pacientes com doenças hipotálamo-hipofisárias apresentam maior probabilidade de DGH, à medida que aumenta o número de deficiências hormonais hipofisárias associadas, variando de 45%, com outra deficiência associada, até 97% quando três ou mais deficiências hormonais estão presentes (11,13,14).

Testes de estímulo

Na avaliação da DGHA, o teste hipoglicemia induzida por insulina (ITT) é considerado o padrão-ouro pelo consenso da GHRS (6,7,9,10). O ITT distingue, de maneira acurada e precisa, a DGH de outras causas de redução da secreção de GH, como envelhecimento e

obesidade, além de permitir a avaliação da integridade hipotálamo-hipofisária somatotrófica e também do eixo corticotrófico. No entanto, o ITT, pela hipoglicemia, está contra-indicado em pacientes idosos e/ou portadores de cardiopatias e disritmias cerebrais. Na impossibilidade de sua realização, ou quando uma segunda prova de estímulo for necessária, outro teste de liberação pode ser usado, desde que com os valores de corte apropriados. O teste provocativo com GHRH e arginina (GHRH-arginina) é considerado a alternativa de escolha (6,7,9,10). A combinação GHRH e secretagogo de GH também tem sido sugerida. Os valores de corte para o teste do glucagon têm sido validados, tornando-os opção adicional no diagnóstico. Já a confiabilidade da utilização da arginina isolada tem sido questionada, e a clonidina não é recomendada na avaliação de adultos. O uso de outros testes de estímulo requer validação dos valores de corte.

Deve-se ressaltar a variabilidade intra-individual na resposta aos testes de estímulo. Em pacientes com suspeita de lesão hipotalâmica, causando deficiência do GHRH e da SST, o ITT é preferível para o diagnóstico precoce de deficiência de GH do que o teste de estímulo GHRH-arginina. A realização deste teste, que estimula o hipotálamo e a hipófise, pode resultar falso-negativo para DGH. Isso também se aplica a pacientes submetidos à radioterapia, nos quais a lesão hipotalâmica preceda a hipofisária, que ocorre mais tardiamente. Portanto, para pacientes submetidos à radioterapia craniana o teste indicado para diagnosticar o DGH é o ITT. Em adultos, os valores de corte normativos do pico de resposta de GH nos testes de estímulo dependem do índice de massa corporal (IMC). Os pacientes com sobrepeso ou com obesidade podem apresentar resultados falso-positivos para DGHA e pacientes magros resultados falso-negativos.

Embora os indivíduos com DGHA-I de causa orgânica ou secundária à RT provavelmente persistam com DGH na idade adulta, eles devem ser retestados, exceto os casos com níveis de IGF-1 baixos, como sugere o consenso (6,7,9,10). Já indivíduos com suspeita de DGHA-A isolado requerem dois testes de estímulo para que o diagnóstico seja estabelecido.

Valores de corte nos testes de estímulo

Os valores de corte validados e o pico da resposta de GH para diagnóstico de DGHA grave nos testes de estímulo indicados encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3. Valores de corte validados o pico da resposta de GH nos testes de estímulo para diagnóstico de DGHA grave.

Teste	Observação	Pico de resposta de GH
ITT	Não deve ser realizado paciente cardiopatas, convulsivos e idosos	< 3 (µg/L)
Glucagon	-	< 3 (µg/L)
GHRH + arginina	IMC < 25 kg/m ²	< 11 (µg/L)
	25-30 kg/m ²	< 8 (µg/L)
	> 30 kg/m ²	< 4 (µg/L)

A caracterização de DGHA parcial não está bem estabelecida. Considerando o ITT, um pico de GH entre 3 e 7 ng/mL no ITT sugere diagnóstico de DGH parcial. Os testes cujos resultados não permitam diagnóstico conclusivo devem ser correlacionados com o quadro clínico e, eventualmente, repetidos.

Período de transição

Em relação aos pacientes com DGHA-I, o consenso GHRS preconiza que, uma vez atingido o desenvolvimento estatural completo, o tratamento com hrGH seja descontinuado pelo período de pelo menos um mês, e o paciente submetido a teste de estímulo para confirmação da DGH, já que estes indivíduos podem exibir resposta normal de GH na retestagem (7,8). Os pacientes portadores de mais de três deficiências hormonais hipofisárias associadas, doenças genéticas (mutação do fator de transição [(POU1F1(Pit-1), PROP-1, HESX-1, LHX-3, LHX-4)] e portadores de DGH isolado decorrente de mutação (GH-1, GHRH-R) podem ser excluídos desta retestagem (7,8), sendo o diagnóstico estabelecido pela presença de níveis baixos de IGF-1. No que diz respeito aos pacientes que fizeram uso de GH durante a infância por indicação outra que não o DGH (síndrome de Turner, pequeno para idade gestacional), os estudos não mostram evidência de benefício com tratamento com GH na vida adulta. Dessa forma, não há indicação de retestagem destes pacientes após o término do desenvolvimento somático.

No período de transição, não há dados sobre os valores de corte normativos do pico resposta de GH nos testes de estímulo (7,8). Embora menos específico do que o ITT, o teste da arginina pode ser usado em adolescentes com IMC normal. Em pacientes com sobrepeso ou com obesidade, o valor de corte sugerido no teste de

estímulo ITT é um pico de resposta de GH < 6 mg/L, sendo, no entanto, necessária sua validação.

Pacientes portadores de DGHA-I idiopático isolado e pacientes que ao atingir o crescimento estatural completo apresentarem à reavaliação resposta discordante (resposta normal de GH ao teste de estímulo e IGF-1 abaixo do limite normal para idade e sexo) devem ser reavaliados ao completar o desenvolvimento somático (aproximadamente aos 25 anos). Esta reavaliação se torna necessária antes de indicar reposição hormonal a longo prazo (7,8).

Dosagens de GH e IGF-1

Além da eventual discussão a respeito do tipo de teste a ser empregado, existem controvérsias na sua interpretação, principalmente pelo fato de que há diversos métodos de dosagens disponíveis para determinação das concentrações séricas de GH. O valor de referência do resultado de GH para um teste de estímulo pode variar de acordo com o método utilizado. As respostas consideradas normais foram estabelecidas utilizando radioimunoensaios policlonais cujos valores são maiores dos que os obtidos com ensaios mais sensíveis e monoloniais (enzimaimunoensaios, ensaios quimiluminescentes e imunofluorimétricos). A disponibilidade de calibradores de GH com diferentes características, o uso de duas unidades para GH (mU/L e µg/L), a utilização de diferentes fatores de conversão de unidade e a variabilidade na especificidade dos anticorpos usados são fatores adicionais que contribuem para os diferentes resultados de GH. Visando à padronização dos resultados de GH pelos diferentes métodos, a GHRS recomenda que se deve preferir ensaios da forma GH – 22 kDa, utilizando anticorpos específicos e o hrGH 22 kDa (*International Reference Preparation* (IRP) 98/574) com pureza de mais de 95%, como padrão de referência. Os níveis de GH seriam expressos em microgramas por litro (µg/L) do IRP 98/574 (1 mg corresponde a 3 unidades internacionais (UI) de somatotropina). A padronização do anticorpo monoclonal usado também contribuiria para resultados de GH mais uniformes. Idealmente, um valor de corte de GH específico para cada método de dosagem deve ser definido para cada teste de estímulo. Problemas similares existem quanto à determinação do IGF-1, também se tornando necessário calibrador universal com IGF-1 recombinante e a comparação dos resultados com valores de referência padronizados para idade e sexo.

Idoso

O envelhecimento está associado com mudanças físicas similares às observadas em indivíduos com DGH. Em paralelo com a queda fisiológica na secreção de GH e IGF-1, que se inicia ao redor dos 30 anos e evolui gradual e progressivamente com a idade, está o processo conhecido como “somatopausa”. Conseqüentemente, o diagnóstico de DGHA é particularmente difícil de se estabelecer em indivíduos idosos, uma vez que o ITT, considerado padrão-ouro no diagnóstico laboratorial, é muitas vezes contra-indicado nesta faixa etária (especialmente naqueles que apresentam cardiopatias ou que têm doenças neurológicas associadas), e os valores de IGF-1 estão dentro da faixa normal em até 60% dos casos. Uma alternativa proposta é o teste da arginina, com valor de corte de 2 ng/mL. Entretanto, estudos controlados demonstram que idosos com DGHA apresentam aumento de gordura corporal (principalmente abdominal), alterações metabólicas e redução nos níveis de GH e IGF-1, que são significativamente mais graves do que as alterações decorrentes da somatopausa, e similares às encontradas em indivíduos mais jovens com DGHA. Uma diferença notável refere-se à massa óssea, que é reduzida em jovens com DGHA, mas que pode ser normal em idosos com DGHA. O tratamento com hrGH pode ser indicado em idosos com DGHA, salientando que as doses são usualmente mais baixas do que aquelas utilizadas em indivíduos mais jovens. Como este grupo tem maiores riscos de apresentar efeitos adversos, recomenda-se monitoramento cuidadoso para complicações decorrentes de retenção de fluidos, desenvolvimento de intolerância à glicose, diabetes e tumores.

TRATAMENTO

O GH foi isolado e usado pela primeira vez como tratamento em 1956, sendo sua estrutura identificada em 1972. Todavia, até meados dos anos 1980, a única fonte para obtenção de GH era a hipófise, extraída de cadáveres humanos. Como a disponibilidade hormonal era pequena, o tratamento era restrito às crianças com DGH e grave problema de crescimento. Somado a isso, o aparecimento de casos de Creutzfeld-Jacob, possivelmente relacionados à contaminação hipofisária, contribuiu para restringir o seu uso. Desde 1989, o GH tem sido produzido em larga escala por técnica de engenharia genética recombinante (hrGH). Foram desenvolvidos protocolos clínicos para o uso não convencional do

hormônio, que vieram a demonstrar a sua eficácia em outras situações além do DGHA-I.

Candidatos para tratamento com hrGH

Todos os pacientes com DGHA grave (definição bioquímica) são elegíveis para reposição com hrGH. O tratamento visa corrigir ou melhorar as anormalidades metabólicas, funcionais e neuropsicológicas decorrentes da deficiência somatotrófica. Apesar das evidências concretas dos benefícios clínicos da reposição com GH, ainda não é consenso, na prática clínica, a sua prescrição para todo paciente com DGH severa, fundamentando-se na premissa de que ele tenha ou que possa desenvolver a síndrome da DGHA. O custo elevado do tratamento, os seus potenciais efeitos colaterais, a ausência de benefício estabelecido sobre os índices de mortalidade e a possibilidade de alternativas terapêuticas direcionadas para as manifestações clínicas da DGH – por exemplo, estatinas para dislipidemias e bifosfonatos para osteoporose – são fatores que corroboram a conduta de que a administração de hrGH não deve ser feita de maneira aleatória, mas sim individualizada às necessidades e às condições clínicas de cada paciente. Portanto, geralmente, o tratamento é indicado apenas para o subgrupo de pacientes com DGHA grave, que apesar da reposição adequada das outras deficiências hipofisárias, apresenta conseqüências clínicas resultantes da DGHA. Entre estas, talvez, as mais importantes e de maior peso na indicação da terapêutica sejam as alterações referentes à qualidade de vida, incluindo aspectos neuropsicológicos e até psiquiátricos, freqüentemente melhoradas com a reposição de hrGH.

No que diz respeito aos pacientes com DGHA parcial, alguns estudos mostram que estes também apresentam alteração da qualidade de vida, do metabolismo dos lipídios e da função cardiovascular. No entanto, neste grupo de pacientes, os benefícios da reposição com hrGH não estão completamente estabelecidos.

Dose

À semelhança do uso de GH em crianças, os estudos iniciais utilizavam doses calculadas consoante o peso corporal, com grande incidência de efeitos colaterais, geralmente relacionados à retenção de líquidos. Avaliando os pacientes em quem os efeitos colaterais foram mais freqüentes ou intensos, foi observado que os indivíduos mais suscetíveis eram os do sexo masculino, mais idosos, com maior IMC, com maior pico de resposta de GH no teste de estímulo e os portadores de DGHA-A

(15-17). Estes achados estavam em concordância com o perfil de secreção GH fisiológica em adultos saudáveis, nos quais a secreção do GH declina com o avançar da idade e é inversamente proporcional ao percentual de gordura corporal, resultando necessidade de menores doses quando os indivíduos são mais idosos e apresentam maior IMC (5,18). O GH tem importante ação antinatriurética, determinando retenções de sódio e água, expansão do espaço extracelular e aumento da água intracelular. Em relação ao sexo masculino, a literatura mostra que, por meio de mecanismo não completamente estabelecido, o GH e a testosterona apresentam efeitos aditivos e independentes na retenção hídrica (19), e que os indivíduos do sexo masculino respondem melhor ao tratamento com hrGH (20,21).

Adicionalmente, foi observado que o tratamento em pacientes DGH elevava os níveis séricos de IGF-1, mas com diferenças entre os sexos (20,21). As mulheres ao serem comparadas com os homens, especialmente em terapia estrogênica, eram cerca de duas vezes menos responsivas a qualquer ajuste de dose de GH relacionada ao peso, e exibiam menor aumento do IGF-1 sérico (22). O tratamento com estrogênio oral leva à acentuação do decréscimo do IGF-1 e à elevação nos níveis séricos das IGFbps. O decréscimo do IGF-1 parece ser dependente da inibição de sua produção hepática e do aumento da IGFbp-1 pelo estrógeno, o que pode ser minimizado por baixas doses de EC, que, apesar de ainda ter efeito hepático, poderiam causar menor redução no IGF-1 do que outras preparações de estrógeno oral, como o etinilestradio (23). A redução do IGF-1 também pode estar associada ao aumento da secreção do GH nas 24 horas, o que seria explicado pela redução da retroalimentação negativa pelo IGF-1 e pela ação central dos estrogênios na restauração da reserva e na liberação do GH, resultando alteração do eixo GH/IGF-1 (24). A via transdérmica parece evitar o efeito hepático dos estrogênios na inibição hepática do IGF-1 na elevação dos níveis séricos das IGFbps (24). No que diz respeito aos progestágenos, não é claro o seu papel em relação ao decréscimo do IGF-1 causado pelos estrogênios. Portanto, como a sensibilidade ao tratamento com hrGH varia consideravelmente entre os indivíduos, principalmente em relação a sexo, idade e IMC, preconiza-se que a dose seja individualizada, a fim de maximizar os benefícios do tratamento e minimizar os efeitos colaterais.

O início do tratamento com dose fixa baixa e titulada em função da resposta clínica-laboratorial apresen-

ta benefícios similares, com menos efeitos colaterais. Apesar de alguns trabalhos preconizarem a reposição em dias alternados ou durante apenas cinco a seis dias da semana, o consenso recomenda a administração diária, por via subcutânea à noite, buscando mimetizar a secreção fisiológica de GH. A dose inicial em adultos jovens do sexo masculino e feminino deve ser 0,2 mg/dia e 0,3 mg/dia (0,6 a 0,9 UI/dia), respectivamente, porquanto indivíduos de maior faixa etária podem iniciar com doses tão baixas quanto 0,1 mg/dia (0,3 UI/dia). A dose deve ser gradualmente ajustada a intervalos de, pelo menos, um mês. A dose de manutenção não deve ser superior a 1 mg/dia (3 UI/dia).

Parâmetros de eficácia bioquímica

O melhor parâmetro de monitorização bioquímica é a dosagem do IGF-1. Inicialmente ela deve ser realizada nas primeiras 4 a 12 semanas e, posteriormente, a cada seis meses. A dose de hrGH deve ser ajustada, a fim de que os níveis de IGF-1 sejam mantidos na média da faixa de normalidade para idade e sexo. Cerca de 20% a 50% dos pacientes com IGF-1 aumentado não apresentam sinal clínico de excesso de hrGH, ressaltando a importância da sua dosagem. Por outro lado, a monitorização com IGF-1 sérico apresenta limitações, entre elas: a) casos de DGHA com IGF-1 normal ao diagnóstico, aproximadamente 30% a 40% dos pacientes, nos quais não há definição do valor em que se deva manter o IGF-1; b) como a faixa de normalidade para idade e sexo do IGF-1 é ampla, a obtenção de níveis normais de IGF-1 durante o tratamento não exclui a possibilidade de excesso hormonal. Uma vez que a terapêutica de reposição com hrGH, quando indicada, será, provavelmente, para o resto da vida, estes aspectos devem ser levados em consideração e deve-se proceder à titulação da dose ao longo do tempo. A suspensão do tratamento deve ser considerada nos pacientes em que os benefícios não sejam palpáveis ou suplantados pelos efeitos colaterais.

Parâmetros de eficácia clínica

A resposta ao tratamento clínico também varia dependendo da época de início da deficiência, se DGHA-I ou DGHA-A, do grau de deficiência de GH no teste de estímulo, se grave ou parcial, da etiologia da deficiência, da alteração hipotálamo-hipofisária subjacente e da presença concomitante de outras deficiências hipofisárias. Por exemplo, pacientes com craniofaringioma respondem bem ao tratamento com reposição de hrGH

em termos de massa magra, perfil lipídico e qualidade de vida. Todavia, às vezes, a perda de massa adiposa não é satisfatória.

Entre os parâmetros de eficácia clínica, tem-se a avaliação da composição corpórea, da densidade mineral óssea (DMO), do desempenho cardíaco, de fatores de risco cardiovascular e da qualidade de vida. A maioria dos pacientes refere benefícios após três meses de tratamento.

Composição corpórea

A avaliação de composição corpórea, por meio de dados antropométricos, pregas cutâneas, BIA (*bioimpedance analysis*) ou DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*), confirma que no DGHA há aumento da gordura corporal total com predomínio de gordura no tronco, diminuição da massa magra, da força muscular e da água corporal total (25). A massa gorda nestes pacientes geralmente é cerca de 6,5 kg maior do que a observada em adultos controles normais pareados para sexo e idade, representando excesso de 8% no DGHA.

Por meio da DEXA, observa-se distribuição seletiva de gordura visceral intra-abdominal, e também que a deficiência de massa magra, em torno de 7 kg em média, é localizada principalmente no tronco e nos membros inferiores. Estes achados da DEXA são confirmados pelos dados antropométricos, que mostram aumento da relação cintura-quadril, que não acompanha aumento na circunferência de braços, quando comparado com adultos controles normais pareados para sexo e idade. Em estudo recente (23), observou-se que mesmo na DGHA parcial existem anormalidades de composição corpórea, características da DGHA grave (aumento de massa gorda, principalmente abdominal, em torno de 3,5 kg, e redução de massa magra, em torno de 5,5 kg). O grau de alteração corpórea foi intermediário entre adultos saudáveis e adultos com DGHA grave, e correlacionou-se inversamente com o nível de IGF-1. Assim, nesse aspecto, pacientes com DGHA parcial podem beneficiar-se da reposição com GH.

Uma metanálise recente (23) confirma os achados prévios de melhora na composição corpórea de pacientes com DGHA grave após reposição com hrGH. Geralmente, há redução da massa gorda, principalmente visceral, aumento da massa magra, principalmente em sítios proximais, e manutenção do IMC. A melhora na composição corpórea independe do método de avalia-

ção empregado. Embora, este influencie no percentual de melhora. Por meio da DEXA, a redução da massa adiposa é menos marcante do que por outros métodos (23). Em estudo com 118 pacientes com DGHA, o tratamento com GH durante cinco anos reduziu a massa adiposa em 1,2 kg quando avaliado pela DEXA, 2,7 kg quando estimada pelo modelo de *four-compartment model*, e 1,9 kg quando medido pelo modelo de cinco compartimentos (23).

Além do efeito lipolítico do GH, outros mecanismos têm sido propostos para explicar a melhora da composição corpórea observada com a reposição de hrGH, quais sejam, a redução da resistência à leptina no tecido adiposo e a queda dos níveis de ghrelina e de seu efeito orexígeno e lipogênico.

Entre outros fatores, o aumento da atividade física determina a liberação de GH. Portanto, os pacientes DGHA podem beneficiar-se com o treinamento de exercícios físicos, como demonstrado em estudo, com aumento de força, aumento de massa muscular e diminuição de gordura total durante quatro meses de um programa de exercícios intensivo. Todavia, exercícios intensivos em homens e mulheres idosos são menos efetivos em estimular a liberação de GH que em indivíduos mais jovens.

Densidade mineral óssea

O GH é importante na remodelação óssea. Em DGHA, os marcadores bioquímicos de remodelação óssea estão normais ou diminuídos e há diminuição do *turnover* ósseo (26). A redução de densidade mineral óssea em DGHA é provavelmente resultado de diminuição de formação óssea. Esta redução é referida em pacientes com DGHA-II e DGH-IA, seja com DGHA isolada ou com deficiência hipofisária múltipla (26).

Durante tratamento com hrGH a curto prazo (< 12 meses), a massa óssea fica inalterada ou até diminui. Isso está em concordância com o modelo bifásico de ação de GH no osso. Inicialmente, há predomínio da reabsorção sobre a formação, com concomitante perda de massa óssea. Após isso, a formação aumenta e, quando excede a reabsorção (ponto de transição, geralmente em torno de seis meses), ocorre o aumento do osso. Portanto, o ganho líquido de massa óssea pelo GH pode levar tempo, pois a perda inicial precisa ser repostada. Em DGHA, o efeito no conteúdo mineral ósseo (BMC) é mais marcante do que o efeito na densidade mineral óssea (BMD) (26).

Uma metanálise recente dos efeitos da reposição de GH a curto prazo (26) mostra pequeno efeito de GH na BMD de coluna lombar. Esta aumentou cerca de 0,01 g/cm² após 12 meses de tratamento, 0,02 g/cm² após 18 meses e 0,03 g/cm² após 24 meses. Na avaliação entre 12 e 18 meses, já se observa maior aumento de densidade mineral óssea. Em pacientes submetidos a tratamento com hrGH a longo prazo se observa aumento progressivo do BMC e da BMD, com efeito regional do GH no esqueleto. Ao final dos cinco anos de tratamento, o BMC e a BMD de coluna lombar (L2-L4) aumentaram em média 7% e 5%, respectivamente, e o BMC e a BMD de colo femoral aumentaram em média 6% e 3%, respectivamente. Uma possível explicação para o maior aumento ósseo em coluna pode ser o aumento do peso corporal, observado nos pacientes, estimulando a formação óssea em coluna lombar. Os efeitos no BMC e na BMD corporal total foram menos marcantes após cinco anos de tratamento, quando o BMC total aumentou cerca de 2%, enquanto a BMD corporal total não aumentou significativamente (26). Este achado favorece a hipótese de que após quatro a cinco anos de reposição há estabilização da BMD, não havendo acréscimo de massa óssea, sendo os valores mantidos por sete a dez anos. (26). A base fisiopatológica para este fato é desconhecida.

Os aumentos na BMD foram mais marcantes em homens do que em mulheres com DGHA. A associação do alendronato pode determinar maior aquisição de massa óssea, favorecendo a idéia da associação ao atingir platô com a reposição isolada hrGH (27). A redução na BMD de coluna lombar e de colo femoral, associados com o aumentar da idade, parece não acontecer em pacientes com DGHA em reposição com hrGH, favorecendo a idéia de efeito protetor do hrGH na perda de massa óssea na idade relacionada (27).

Alguns estudos observam aumento contínuo de massa óssea por, pelo menos, um a dois anos após a suspensão do tratamento com hrGH, sugerindo efeito residual do hormônio no osso (30).

Foi observado em adultos com DGHA não-tratados quando comparados com controles saudáveis aumento da prevalência de fraturas (27). A incidência de fraturas diminui com o tratamento com GH (27). Os pacientes com DGHA apresentam, além de diminuição da BMD, outros fatores de risco para fraturas, como redução da massa e da força muscular e redução da capacidade de exercício e da vitalidade. Todos estes fatores associados podem explicar o risco aumentado de

fraturas em DGHA. O tratamento, reduzindo estes fatores de risco, pode diminuir a incidência de fraturas, embora isso necessite de confirmação.

Desempenho cardíaco e fatores de risco cardiovascular

Uma metanálise recente (29) avaliou 16 estudos clínicos (9 cegos e 7 abertos), envolvendo 468 pacientes, sobre os efeitos da reposição de GH sobre os parâmetros cardíacos por meio do ecocardiograma Doppler. A reposição com hrGH determinou aumento no índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE) e no volume sistólico. Em virtude do número limitado de estudos que avaliaram a função diastólica, não foi possível fazer conclusões. Neste estudo (30), envolvendo 16 pacientes com DGHA-II, no ecocardiograma Doppler, observa-se menor IMVE e disfunção diastólica em comparação com o grupo controle normal pareado para sexo e idade. O tratamento com hrGH durante 12 meses determinou a normalização destes parâmetros.

Também foi observada melhora no desempenho físico com o tratamento com hrGH (29), a qual decorre de vários fatores associados, como melhora na função cardíaca, na composição corpórea, na musculatura esquelética, na função pulmonar e no bem-estar psicológico.

Os efeitos da reposição com hrGH nos níveis de colesterol-LDL e colesterol total são variáveis. De modo geral, em metade dos estudos há melhora e em metade não se verifica diferença entre placebo e tratamento com GH nestes fatores de risco. Em contraste, não foram observadas alterações nos triglicérides e no colesterol-HDL (29).

Qualidade de vida

O comprometimento da qualidade de vida de pacientes com DGHA tem sido averiguado em relatos de pacientes portadores de hipopituitarismo sem reposição com hrGH. Raben (31) tratou o primeiro adulto, 35 anos, com GH e observou melhora do vigor físico e do bem-estar, associando estas mudanças à reposição hormonal introduzida. Na última década, estudos comparando indivíduos adultos saudáveis com pacientes com DGHA têm comprovado comprometimento na disposição física, na qualidade do sono, irritabilidade, cansaço, falta de iniciativa, dificuldades de concentração e de memorização e dificuldade no convívio social em pacientes com DGHA (32).

Adicionalmente, por meio de métodos validados para depressão, como a escala de depressão de Hamilton e o inventário de depressão de Beck, observou-se que os pacientes com DGHA apresentavam sintomas depressivos, que melhoram com a reposição com hrGH (33). Os métodos genéricos de avaliação de qualidade de vida, como o Nottingham Health Profile e a escala *psychological general well-being*, foram utilizados em vários estudos. A crítica é que eles podem não detectar as alterações específicas na qualidade de vida em DGHA. Assim, recentemente foi validado o *quality of life assessment of gh deficiency in adults* (QoL-AGHDA), questionário específico recentemente desenvolvido para DGHA (34).

Cada vez mais a qualidade de vida tem se firmado como parâmetro a ser avaliado durante a reposição com hrGH. Para alguns autores, a melhora na qualidade de vida constitui o principal parâmetro, tanto para indicação quanto meta a ser alcançada no tratamento.

A reposição com hrGH, mesmo em doses baixas, ocasiona melhora do bem-estar psicológico destes pacientes. Os mecanismos responsáveis por esta melhora permanecem desconhecidos, mas parecem ser multifatoriais. Os fatores contribuintes incluem melhora na composição corpórea, na capacidade de exercício, mudanças metabólicas e efeito central do GH/IGF-1, seja direto, por meio de sua ação no cérebro, seja indireto, por meio da estimulação da produção de substâncias que atravessam a barreira hematoencefálica, como peptídeo intestinal vasoativo, [beta]-endofinas e ácido homovanílico (31).

A melhora na qualidade de vida e o bem-estar geral podem ser observados, por alguns pacientes, após três a seis meses de tratamento. Assim, preconiza-se a reposição por, pelo menos, seis meses, antes que uma nova avaliação seja realizada. A melhora psicológica geralmente se mantém no tratamento a longo prazo, como observado em estudos de dez anos de seguimento dos pacientes (32). Este dado é relevante, porque isso pode determinar menores gastos com cuidados de saúde em DGHA (32).

Todavia, os estudos sobre reposição com GH e melhora na qualidade de vida não são uniformes. Meta-análise recente (26), envolvendo 15 estudos no período de 1985 a 2004 (830 pacientes, seguimento de 3 a 50 meses), não observou evidência de que o tratamento com GH melhora a qualidade de vida e o bem-estar dos pacientes. Em relação à função cognitiva, a limitação dos dados (apenas quatro estudos) não permitiu

conclusão sobre o impacto do tratamento com GH. Uma possível explicação para estes resultados contraditórios é a heterogeneidade dos pacientes com DGHA. Apenas cerca de 30% a 40% dos pacientes com DGHA grave apresentam comprometimento subjetivo ou objetivo na qualidade de vida, estando o restante na variação normal esperada para a população geral saudável. Assim, alguns estudos podem ter incluído apenas pacientes com qualidade de vida relativamente preservada. Sabe-se que os pacientes com maior grau de redução de qualidade de vida são os que mais se beneficiam do tratamento com GH (34,35). Brooke e Monson (36) referem que cerca de 80% dos pacientes selecionados com redução importante da qualidade de vida apresentaram melhora subjetiva da qualidade de vida com o tratamento com GH.

REFERÊNCIAS

1. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 1990;336:285-8.
2. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlans Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*. 2001;357:425-31.
3. Besson A, Salemi S, Gallati S, Jenal A, Horn R, Mullis PS, et al. Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3664-7.
4. Svensson J, Bengtsson B-Å, Rosén T, Odén A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* Svensson. 2004;89(7):3306-12.
5. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimising GH therapy in adults and children. Review. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *Pharmacia and Upjohn International Metabolic Database*. *Endocr Rev*. 2001;22:425-50.
6. GHRS: consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society (GHRS) workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83: 379-81.
7. Ken KY. Ho on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(6):695-700.
8. Ghigo E, Aimaretti G, Cornelli G. The diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2007;18:1-16.
9. Nilsson A, Svensson J, Johannsson G. The management of growth hormone deficiency in adults. *Growth Horm IGF Res*. 2007;17:441-62.
10. Doga M, Bonadonna S, Gola M, Solerte SB, Amato G, Carella C, et al. Current guidelines for adult GH replacement. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005;6(1):63-70.

11. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1621-34.
12. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, De Marinis L, Degli Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(5):679-91.
13. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:511-6.
14. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ on behalf of the HypoCCS Advisory Board and the U.S. HypoCCS Study Group. Which Patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):477-85.
15. Holmes SJ, Shalet SM. Which adults develop side-effects of growth hormone replacement? *Clin. Endocrinol (Oxf).* 1995;43:143-9.
16. Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. 2007 A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1442-5.
17. Attanasio AF, Lamberts SWJ, Matranga AMC, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):82-8.
18. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1081-8.
19. Johannsson G, Gibney J, Wolthers T, Leung KC, Ho KKY. Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3989-94.
20. Johannsson G, Bjarnason R, Bramnert M, Carlsson LM, Degerblad M, Manhem P, et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1575-81.
21. Vahl N, Moller N, Lauritzen T, Christiansen JS, Jorgensen JOL. Metabolic effects and pharmacokinetics of a growth hormone pulse in healthy adults: relation to age, sex, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1-7.
22. Weissberger AJ, Ho KKY, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:374-81.
23. Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ, et al. Effects of different oral oestrogen formulations on insulin-like growth factor-I, growth hormone and growth hormone binding protein in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39:561-7.
24. Murray RD, Adams JE, Shalet SM. Adults with partial growth hormone deficiency have an adverse body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1586-91.
25. Bosaeus I, Johannsson G, Rosén T, et al. Comparison of methods to estimate body fat in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44:395-402.
26. Davidson P, Milne R, Chase D, Cooper C. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:92-8.
27. Biermasz NR, Hamdy NA, Pereira AM, Romijn JA, Roelfsema F. Long-term skeletal effects of recombinant human growth hormone (hrGH) alone and hrGH combined with alendronate in GH-deficient adults: a seven-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:568-75.
28. van der Sluis I, Boot AM, Hop WC, De Rijke YB, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term effects of growth hormone therapy on bone mineral density, body composition, and serum lipid levels in growth hormone deficient children: a 6-year follow-up study. *Horm Res.* 2002;58:207-14.
29. Maison P, Griffin S, Nicoué-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2192-9.
30. Jallad RS, Liberman B, Vianna CB, Vieira ML, Ramires JA, Knoepfelmacher M. Effects of growth hormone replacement therapy on metabolic and cardiac parameters, in adult with childhood-onset growth hormone deficiency. *Growth Hormon IGF Res.* 2003;13(2-3):81-8.
31. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol.* 1958;18:901-3.
32. Arwert LI, Deijen JB, Witlox J, Drent ML. The influence of growth hormone (GH) substitution on patient-reported outcomes and cognitive functions in GH-deficient patients: a meta-analysis. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15(1):47-54.
33. Soares CN, Musolino NR, Cunha Neto M, Caires MA, Rosenthal MC, Camargo CP, et al. Impact of recombinant human growth hormone (RH-GH) treatment on psychiatric, neuropsychological and clinical profiles of GH deficient adults: a placebo-controlled trial. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999; 57(2A):182-9.
34. Koltowska-Hägström M, Kind P, Monson JP, Jonsson B. Growth hormone (GH) replacement in hypopituitary adults with GH deficiency evaluated by a utility-weighted quality of life index: a precursor to cost-utility analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(1):122-9.
35. Arwert LI, Roos JC, Lips P, Twisk JWR, Manoliu RA, Drent ML. Effects of 10 years of growth hormone (GH) replacement therapy in adult GH-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(3):310-6.
36. Brooke AM, Monson JP. Do all adults with growth hormone deficiency require growth hormone treatment? *Ann Med.* 2003;35(6):419-24.

Endereço para correspondência:

Marcello D. Bronstein
 Av. Nove de Julho, 3858
 01406-100 – São Paulo, SP
 e-mail: mdbronstein@uol.com.br