

**Julio Abucham
Teresa C. Alfinito Vieira
Erika Ribeiro Barbosa
Rogério Silicani Ribeiro
Manoel R. Alves Martins**

*Unidade de Neuroendocrinologia,
Disciplina de Endocrinologia,
Departamento de Medicina,
Universidade Federal de São
Paulo, São Paulo, SP.*

*Recebido em 12/06/03
Aceito em 18/06/03*

RESUMO

Esse artigo traz uma revisão do hipopituitarismo com ênfase na terapia de reposição hormonal. O conhecimento das bases fisiológicas da terapia de reposição hormonal, assim como dos aspectos práticos do tratamento, constitui o suporte racional para tratar esses pacientes. Essa revisão foi organizada por deficiência hormonal e cada um desses tópicos inclui epidemiologia, etiologia, apresentação clínica, diagnóstico, preparações hormonais disponíveis para o tratamento de cada deficiência, dosagens, vias de administração, efeitos colaterais e monitorização clínico-laboratorial durante os diferentes períodos da vida para cada reposição hormonal: hormônio de crescimento na criança e no adulto, hormônios tireoideanos no hipotireoidismo central, glicocorticóides no hipoadrenalismo central, análogos de vasopressina no diabetes insipidus central, esteróides sexuais no homem e na mulher, da puberdade à senescência e gonadotrofinas no tratamento da infertilidade. As informações aqui contidas resultam de uma revisão crítica da literatura aliada à nossa experiência de mais de duas décadas no diagnóstico e tratamento do paciente hipopituitário na Unidade de Neuroendocrinologia da Universidade Federal de São Paulo. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:492-508**)

Descritores: Hipopituitarismo; GH; Gonadotrofinas; TSH; ACTH; Infertilidade; Diabetes insipidus; Reposição hormonal

ABSTRACT

Hormone Replacement Therapy in Hypopituitarism

This article brings an updated review of hypopituitarism with emphasis in hormone replacement therapy. The physiological basis of hormone replacement therapy and practical aspects of treating hypopituitary patients were both taken into account to provide a rational strategy for treatment. The review is organized by individual pituitary hormone deficiency and covers epidemiology, etiology, clinical presentation, and diagnosis of hypopituitarism, as well as the most relevant hormone preparations currently available for treating each hormone deficiency. Practical guidelines to hormone dosing, routes of administration, side effects and clinical and laboratory monitoring during the entire lifespan are given for each individual hormone replacement therapy: growth hormone in GH-deficient children and adults, thyroid hormone in central hypothyroidism, glucocorticoid in central hypoadrenalism, vasopressin analogs in diabetes insipidus, sex hormones in man and women from puberty to senescence, and gonadotropins for treating infertility. In addition to the literature review, we took into account our own experience of more than two decades in investigating, diagnosing, and treating hypopituitary patients at the Universidade Federal de São Paulo. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:492-508**)

Keywords: Hypopituitarism; GH; Gonadotropins; TSH; ACTH; Infertility; Diabetes insipidus; Hormonal replacement therapy

O DIAGNÓSTICO E A TERAPÊUTICA DO PACIENTE hipopituitário representam um considerável desafio para o endocrinologista. Envolvem uma grande amplitude de conhecimentos e práticas, desde a fisiologia endócrina, o exercício clínico do diagnóstico das diversas deficiências hormonais hipofisárias, que freqüentemente coexistem em graus variados, a indicação e interpretação criteriosas de inúmeros testes laboratoriais pretensamente precisos, mas muitas vezes inexatos ou inadequados para a detecção dos casos menos óbvios, o conhecimento das inúmeras preparações e análogos hormonais disponíveis no mercado, a utilização do medicamento na dose mais adequada para cada paciente, a monitorização do tratamento a curto e a longo prazo, até o enorme desafio que é educar e conquistar a aderência do paciente hipopituitário para uma terapêutica complexa, dispendiosa e, em geral, para toda vida. Nesse artigo, procuramos transmitir informações úteis para o manejo do hipopituitarismo na prática clínica, tendo sempre em vista as bases fisiológicas da endocrinologia, a opinião da literatura especializada, e nossa experiência de mais de duas décadas estudando, diagnosticando e tratando pacientes hipopituitários, adultos e crianças, na Unidade de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP. Esperamos que esse artigo traga uma real contribuição para aprimorar o cuidado desses pacientes em nosso meio.

DEFICIÊNCIA SOMATOTRÓFICA NA INFÂNCIA

Epidemiologia e Etiologia

A deficiência de hormônio de crescimento (DGH), ou hipossomatotrofismo, é um distúrbio raro, constituindo-se numa das causas menos freqüentes de baixa estatura na população infantil. Pode ocorrer de forma isolada (DIGH) ou combinada com deficiências de outros hormônios hipofisários (DCHH) devido a lesões compressivas, destrutivas, infiltrativas, degenerativas ou moleculares que afetam o desenvolvimento, a integridade anatômica e/ou a produção hormonal do hipotálamo e/ou da hipófise. Na infância, tumores como craniofaringeomas e germinomas supra-selares, a granulomatose de células de Langerhans (Histiocitose X), a anóxia perinatal, o traumatismo crânio-encefálico, as infecções do sistema nervoso central, assim como a neurocirurgia e a radioterapia craniana podem causar DGH. Entre os defeitos genéticos conhecidos estão as mutações em genes de expressão hipofisária (genes do GH, do receptor do GHRH, e dos fatores de transcrição hipofisários: Pit-1, PROP-1, Rpx, Lhx3, e Lhx4) (1-8), as alterações congênicas da linha

média e a agenesia hipofisária, cujas bases moleculares ainda são desconhecidas.

Quadro Clínico e Diagnóstico

O diagnóstico da DGH na criança é clínico-laboratorial, envolvendo história, antecedentes, exame físico, auxologia, estudo radiológico e exames laboratoriais. No entanto, a DGH é um distúrbio raro na população geral (entre 1:4.000 e 1:10.000), contrastando com a freqüência populacional da baixa estatura normal, de 3% (ou 300:10.000) por definição estatística, e com a freqüência do retardo constitucional do crescimento, cerca de 1% (ou 100:10.000). Assim, excetuando-se os casos mais óbvios, tanto a estratégia de investigação clínica como a interpretação dos dados auxológicos e laboratoriais devem levar em conta a baixa probabilidade pré-teste desse diagnóstico e contrabalançar o alto índice de falsos positivos no diagnóstico de DGH.

Na auxologia, a criança com DGH estabelecida apresenta estatura abaixo da esperada pela altura dos pais, segmentos corpóreos proporcionais, e uma velocidade de crescimento (VC) baixa para sua idade cronológica. Nesses casos, sempre se observa um retardo significativo ($>2DP$) na maturação esquelética (idade óssea atrasada). A baixa estatura por DGH pode ser a única manifestação clínica, mesmo quando associada a outras deficiências hipofisárias, em geral menos evidentes, como o hipotireoidismo central ou o hipogonadismo hipogonadotrófico, cujo diagnóstico, na ausência de micropênis e/ou criptorquidia, não pode ser estabelecido na criança pré-púbere.

Uma avaliação inicial do eixo somatotrófico pode ser feita simplesmente pelas dosagens séricas de IGF-1 e de IGFBP-3, já que seus níveis refletem os efeitos biológicos do GH e também se correlacionam com o pico de GH estimulado (9). Valores de IGF-1 e IGFBP-3 abaixo de $-2 DP$ do valor de referência aumentam a probabilidade de hipossomatotrofismo e demandam a realização de um primeiro teste provocativo para avaliar a reserva secretória de GH. Entretanto, como esses testes apresentam altos índices de falso positivos para DGH, um teste não responsivo demandará um segundo teste com um estímulo diferente, sobretudo quando o diagnóstico em questão for o de DGH idiopática. É importante observar que os níveis de corte tradicionais para definir uma resposta normal nesses testes são inadequados para as dosagens de GH com os imunoenaios atualmente disponíveis. Além disso, existe grande variação entre os resultados obtidos através de diferentes ensaios, cujos valores individuais de normalidade geralmente não são conhecidos. Num estudo recente, observou-se que o pico de GH

após arginina e L-dopa pode não ultrapassar 3µg/L em algumas crianças normais em diferentes imunoenaios com anticorpos monoclonais, o que é substancialmente menor do que o valor de corte mais utilizado atualmente (5µg/L para ensaios com anticorpos monoclonais e 10µg/L para ensaios com anticorpos policlonais) (10-11). Por último, é importante lembrar que fatores como obesidade, desnutrição, uso de glicocorticóides e distúrbios psicossociais podem interferir com o eixo somatotrófico e dificultar a interpretação dos exames laboratoriais.

Dada a imprecisão freqüentemente inerente ao diagnóstico hormonal de DGH, sobretudo quando manifestação isolada, a imagem da região selar pela ressonância magnética é de grande auxílio tanto para favorecer o diagnóstico de DGH, quando alterada, como para considerá-lo um diagnóstico menos provável ou um falso-positivo. Com efeito, a maioria das crianças com DGH permanente apresenta alguma alteração morfológica na região hipotálamo-hipofisária (neuro-hipófise ectópica, hipoplasia de adeno-hipófise, ausência, afilamento ou espessamento da haste hipofisária, ou tumor). Excetuando-se os casos clínicos ou epidemiologicamente óbvios de DGH, a ausência de alterações na RM em crianças com auxologia e dosagens hormonais sugestivas de DGH, sobretudo quando parcial, remetem esse diagnóstico para o campo hipotético sob diversas denominações como deficiência neuro-secretória de GH, deficiência transitória de GH, deficiência parcial de GH etc. Na realidade, a maioria das crianças assim diagnosticadas e temporariamente tratadas com GH apresentará respostas normais do GH quando novamente testadas na idade adulta. Dessa forma, é provável que essa condição represente apenas um prolongamento, indesejável do ponto de vista psicossocial, de uma situação fisiológica transitória que pode ocorrer no final da infância, antes da puberdade, quando o crescimento linear é mínimo e a secreção de GH pode estar atenuada.

Reposição de GH na Infância

Crianças diagnosticadas com DGH devem receber GH humano obtido por tecnologia do DNA recombinante, estando proscrito o uso de GH obtido de hipófise de cadáver. O objetivo principal do tratamento é normalizar a VC linear durante a infância e adolescência e atingir uma estatura final dentro do alvo esperado. O resultado do tratamento depende da dose de GH usada, do estado nutricional do paciente, da resposta do IGF-1, bem como da época do início do tratamento. O prognóstico de estatura final será tanto melhor quanto mais alta a criança estiver ao iniciar a puberdade.

O GH deve ser administrado por via subcutânea, diariamente. As doses atualmente utilizadas na infância são variáveis, entre 25 e 50µg/kg/dia nos EUA, entre 25 e 35µg/kg/dia na Europa e menores do que 25µg/kg/dia no Japão (12). No ambulatório da Unidade de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP, utilizamos uma dose padrão de 35µg/kg/dia (equivalente a 0,1U/kg/dia).

O monitoramento da reposição com GH na infância é feito, principalmente, através da VC, que deve ser determinada a cada 4 meses. Observa-se uma grande aceleração da VC nos primeiros 2 anos de tratamento com GH, que declina a partir do 3º ano, mas a VC se mantém normal para a idade cronológica e superior à VC anterior ao tratamento. Assim, a criança tratada com doses apropriadas de GH melhora sua posição relativa na curva de crescimento (reduzindo seu déficit em DP de estatura), chegando finalmente à sua estatura alvo. A dosagem de IGF-1 durante o tratamento pode ser útil para verificar se a dose de GH é excessiva, insuficiente, ou mesmo para verificar a aderência, mas, na prática, pode ser dispensável quando a VC obtida for satisfatória. Alguns raros pacientes, geralmente portadores de deleção do gene do GH (DGH tipo IA), podem deixar de responder ao tratamento devido ao desenvolvimento de anticorpos bloqueadores contra o GH.

O uso do GH em crianças com hipossomatotrofismo pode, em alguns pacientes, desmascarar ou descompensar o hipotireoidismo central por seu efeito em aumentar a conversão periférica de T4 em T3, podendo reduzir os níveis séricos de T4 livre para valores de hipotireoidismo (13). Além disso, a insuficiência adrenocorticotrófica não tratada ou tratada com doses insuficientes de cortisona ou hidrocortisona pode descompensar devido ao efeito inibitório do GH na 11-beta-hidroxisteróide dehidrogenase tipo 1, uma enzima que transforma a cortisona em cortisol (14).

Durante o tratamento com GH, a puberdade ocorrerá espontaneamente nos casos que não apresentam deficiência gonadotrófica associada, em geral com algum retardo ou, mais raramente, de forma antecipada, sobretudo em crianças submetidas a radioterapia craniana. Nessa ocasião, estando a altura do paciente muito defasada em relação à altura esperada para o final da infância, deve-se considerar o uso temporário de um análogo do GnRH para bloquear a puberdade e otimizar a altura final (15,16). Ao contrário, nos casos onde houver deficiência gonadotrófica associada ao hipossomatotrofismo, a puberdade não ocorrerá espontaneamente, devendo ser induzida pela reposição

com esteróides sexuais em doses crescentes, na época mais adequada, de acordo com critérios cronológicos, auxológicos e psicossociais.

O uso do GH para o tratamento da baixa estatura por DGH termina no final da puberdade, quando cessa o crescimento linear devido à completa fusão epifisária. A continuidade do uso do GH na vida adulta, em doses menores, tem amplo fundamento fisiológico e, na prática, tem demonstrado benefícios que deverão torná-la mais rotineira num futuro próximo (ver em *Reposição do GH em adultos com DGH*). Finalmente, cabe lembrar que o tratamento com GH tem um custo alto, mas é o único tratamento efetivo para a DGH. No Brasil, serviços públicos credenciados podem prescrever o hormônio de crescimento fornecido gratuitamente pelo Estado para pacientes com diagnóstico bem definido de DGH que sejam acompanhados regularmente nestes serviços.

Complicações da Terapia com GH em Crianças

O tratamento com GH recombinante na criança deficiente acarreta poucos efeitos colaterais, geralmente locais, por falhas na técnica de aplicação (equimose, dor e hipertrofia). O uso de GH aumenta o risco de deslizamento da cabeça do fêmur em crianças e adolescentes. Assim, o surgimento de dores no joelho ou no quadril exige um exame clínico-ortopédico e estudo radiológico (17). Meninos que recebem GH podem apresentar ginecomastia transitória com resolução espontânea na maioria dos casos (18). A possibilidade do GH induzir intolerância à glicose ou diabetes mellitus em crianças é muito pequena, mas pode ocorrer na presença de fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2, o que recomenda a determinação periódica da glicemia de jejum nesses pacientes (19).

A hipertensão intracraniana benigna, ou pseudotumor cerebral, é uma complicação rara que ocorre, geralmente, nas primeiras semanas de tratamento (20). O crescimento de tumores pré-existentes na região hipotalâmica-hipofisária deve ser monitorado durante o uso de GH, mas não existem evidências convincentes de que o crescimento desses tumores seja induzido pelo GH. No passado, um maior risco para tumores ou leucemia nos anos subseqüentes ao tratamento com GH foi observado por alguns autores (21), mas esses resultados não foram confirmados por outros (22). Finalmente, como alguns estudos têm demonstrado que crianças com fatores de risco para câncer (como câncer prévio e radioterapia) apresentam risco aumentado para desenvolver outros tumores durante o uso de GH (17), esses pacientes, mesmo considerados curados, devem ser monitorados durante a reposição com GH.

DEFICIÊNCIA SOMATOTRÓFICA NO ADULTO

Epidemiologia e Etiologia

A DGH é a deficiência adeno-hipofisária mais prevalente em pacientes portadores de lesões hipotálamo-hipofisárias, tanto crianças como adultos, mas seu reconhecimento clínico é mais difícil na idade adulta. A DGH está quase sempre presente em pacientes com pan-hipopituitarismo, independente da causa, estando associada à diminuição da qualidade e da expectativa de vida desses pacientes.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Pacientes adultos com DGH freqüentemente apresentam um conjunto de sintomas e sinais recentemente denominado síndrome da DGH (23): fadiga, intolerância ao exercício, distúrbios do sono, alterações psicológicas e sociais como humor depressivo, ansiedade, labilidade emocional e isolamento social. A composição corporal na DGH do adulto está caracteristicamente alterada, com aumento da massa gorda, sobretudo visceral, e diminuição da massa magra, o que eleva o risco de doença cardiovascular. A redução da massa magra decorre da diminuição da água corporal total, da hipotrofia muscular e da redução da massa óssea. O perfil lipídico é aterogênico, com aumento do colesterol total, da fração LDL e dos triglicérides, e redução do HDL-colesterol. Fatores trombogênicos circulantes como o fibrinogênio e o PAI-1 também estão elevados, contribuindo para aumentar a morbimortalidade por doença cardiovascular e cérebro-vascular. Além disso, as alterações ósseas na DGH, com redução na formação e reabsorção ósseas, levam à osteoporose e a um maior risco de fraturas.

É razoável considerar o diagnóstico de DGH em adultos com quaisquer lesões hipotalâmicas ou com lesões hipofisárias de tamanho superior a 1,0cm, sobretudo após cirurgia e/ou radioterapia. No entanto, esse diagnóstico apresenta dificuldades clínico-laboratoriais consideráveis, uma vez que o quadro sintomático é pouco específico e que os testes de reserva de GH apresentam inúmeros problemas de padronização e interpretação, conforme já discutido. A probabilidade de DGH (critério de pico de GH utilizado variando de <2,3 a <5,0µg/L) em pacientes com hipopituitarismo acometendo os eixos gonadotrófico, tirotrófico e adrenocorticotrófico, com ou sem diabetes insipidus, é extremamente elevada, situando-se entre 91% e 100% (24-27). Nesses casos, o diagnóstico pode ser estabelecido pelo achado de níveis séricos baixos de IGF-1, sem recorrer a testes de secreção do GH (28). Por outro lado, na ausência de outras defi-

ciências hipofisárias, a probabilidade de DGH cai para cerca de 25% (24), o que demanda maior cuidado com falsos positivos tanto na dosagem da IGF-1, baixa na desnutrição, no diabetes mellitus descompensado, na doença hepática, como nos testes de reserva de GH. Nesses pacientes, o diagnóstico de DGH requer a comprovação de reserva de GH baixa em dois testes distintos (que não o da clonidina) (29).

Reposição de GH em Adultos

Tem sido proposto que adultos com DGH recebam reposição hormonal com GH. Contudo, ainda não existe um consenso sobre seu uso em todos os pacientes adultos com DGH ou quais pacientes deveriam receber esse tratamento, sendo provável que os maiores benefícios da reposição se dêem nos casos onde a deficiência de GH seja mais severa. Os custos dessa terapia são extremamente elevados para a grande maioria dos pacientes hipopituitários, bem como para os sistemas de saúde pública em todo o mundo.

A dose de reposição de GH em adultos deve ser sempre a mínima efetiva, já que os efeitos colaterais são dose-dependentes e costumam preceder o aparecimento dos efeitos benéficos, os quais podem levar mais de 6 meses para se manifestar. A resposta ao hormônio é altamente individual, sendo os pacientes obesos e idosos mais sensíveis, e as mulheres mais resistentes aos efeitos do GH (26). Recomenda-se iniciar a reposição com doses relativamente baixas de GH (150-300µg/dia ou 0,45-0,90UI/dia), administradas pela via subcutânea, à noite. A dose de GH pode ser aumentada mensalmente de acordo com parâmetros clínicos e bioquímicos, procurando-se chegar a uma dose de manutenção que é a menor dose de GH que mantém níveis de IGF-1 no meio da faixa normal sem causar efeitos colaterais. Na prática, essa dose raramente ultrapassa 1mg/dia (ou 3UI/dia) (27). Atingindo-se a dose de manutenção do GH, o acompanhamento pode ser feito a cada 6-12 meses, com dosagem de IGF-1 sérica a cada visita. A eficácia do tratamento deve ser avaliada após 6 meses ou mais do uso de GH através de medidas antropométricas (circunferência abdominal, peso e composição corporal por bioimpedância ou DEXA), avaliação da densidade mineral óssea e perfil lipídico.

Benefícios da Reposição de GH em Adultos

A reposição do GH causa redução da massa gorda em 7-15%, principalmente pela redução da adiposidade visceral. A massa magra aumenta em 5-10%, pelo aumento da massa de músculo esquelético e da água corporal. A maioria dos estudos não mostra alterações no peso cor-

poral, apenas troca de massa gorda por massa magra. Estas alterações na composição corporal são mais acentuadas nos homens e nos mais jovens (28,29).

O GH atua no osso, ativando as unidades de remodelação. Este processo tem início com aumento da reabsorção óssea, seguido de aumento da formação. Assim, a densidade mineral óssea pode diminuir nos primeiros 6 a 8 meses de tratamento, seguindo-se um ganho progressivo que só é observado após 18 meses. Apesar de vários estudos terem comprovado ganho de massa óssea com reposição de GH, não existem dados conclusivos quanto à redução na incidência de fraturas (30).

Os pacientes com DGH têm acúmulo de gordura visceral abdominal, que promove aumento da resistência à insulina. Nas primeiras semanas de reposição com GH, pode haver deterioração da resistência à insulina, cuja ação é antagonizada pelo GH. No entanto, esse efeito se reverte após 3 a 6 meses de tratamento, quando a redução da adiposidade visceral pelo GH melhora a resistência insulínica e sobrepuja seu efeito antagonístico em relação à insulina (27,29).

Outros fatores associados ao aumento do risco cardiovascular também são minimizados com o tratamento com GH. A maioria dos estudos mostra diminuição (nem sempre significativa) do colesterol total, do LDL-colesterol e dos triglicérides (27,29). Alguns marcadores de atividade inflamatória, como TNF- α e interleucina-6, freqüentemente elevados em adultos com DGH, também se reduzem após 3 meses de tratamento (31). A espessura da camada íntima-média das carótidas, aumentada em adultos com DGH, se reduz após 6 meses de reposição com GH, apesar da melhora apenas discreta das alterações lipídicas (28,32). Ainda não existem estudos conclusivos acerca da redução da morbidade e da mortalidade com a reposição de GH em adultos deficientes.

Quando comparados com pacientes recebendo placebo, pacientes adultos usando GH relatam melhora no humor, na energia, no bem estar, na qualidade do sono e na qualidade de vida em geral (33). Existe melhora também na tolerância ao exercício, por incremento da massa e força muscular e por melhora da capacidade cardíaca em decorrência do aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, do débito cardíaco e da redução da resistência vascular periférica (27).

Efeitos Colaterais e Contra-indicações do GH em Adultos

O efeito adverso mais freqüente da reposição do GH é a retenção hídrica, conseqüente ao efeito anti-natriurético do GH, que se manifesta por artralgia, mialgia,

síndrome do túnel do carpo e/ou edema de extremidades. Esses efeitos são dose-dependentes e reversíveis com a redução da dose de GH ou com sua suspensão. Pode também ocorrer piora transitória da resistência à insulina no início do tratamento com GH, justificando a necessidade de monitorização dos níveis glicêmicos nesta fase.

Ainda não existem dados suficientes acerca do risco do desenvolvimento de neoplasias durante o tratamento prolongado com GH em adultos deficientes. Recentemente, alguns estudos epidemiológicos em pacientes com câncer de mama (34), próstata (35) e cólon (36) demonstraram níveis séricos "normais elevados" de IGF-1, porém não está ainda claro se a IGF-1 seria apenas um marcador tumoral ou se estaria relacionada ao aparecimento ou progressão da neoplasia nesses pacientes. De qualquer maneira, deve-se enfatizar a necessidade de avaliações periódicas com exames de próstata e dosagem de PSA nos homens e mamografia nas mulheres sob tratamento com GH, o que já seria recomendação rotineira para grande parte desses pacientes em decorrência da própria idade. Como a cefaléia e a hipertensão intracraniana benigna foram descritas em crianças usando doses altas de GH, esses efeitos também poderiam se desenvolver em adultos recebendo doses altas de GH. Muito raramente, a fibrilação atrial e a ginecomastia podem ser observadas durante o tratamento com GH em pacientes hipopituitários. As contra-indicações atuais para o uso do GH são doença maligna ativa, hipertensão intracraniana benigna e retinopatia diabética (23).

DEFICIÊNCIA GONADOTRÓFICA

Epidemiologia e Etiologia

O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) é uma condição muito rara na população geral, mas altamente prevalente em pacientes portadores de afecções hipotálamo-hipofisárias, sendo, após a DGH, a deficiência mais prevalente em pacientes com hipopituitarismo. O HH pode ocorrer de forma isolada ou, mais freqüentemente, associada a outras deficiências de hormônios hipofisários, congênicas ou adquiridas (37).

Uma forma mais freqüente de HH isolado resulta de disfunção hipotalâmica, sem substrato anatômico ou defeito molecular subjacente, acometendo sobretudo mulheres sob estresse psíquico ou orgânico intensos (infecções ou queimaduras graves), com anorexia nervosa, atletas, ou logo após a suspensão do uso de esteróides sexuais com finalidade anti-

concepcional ou anabolizante. O HH pode também ser decorrente da hiperprolactinemia causada por um adenoma hipofisário produtor de prolactina. Nessas circunstâncias, a reposição hormonal é geralmente desnecessária, e o HH tende a reverter com a correção do distúrbio causador (37).

Nas formas congênicas, inúmeras mutações em diversos genes têm sido reconhecidas como causadoras do HH isolado (*Kal-1*, *GnRH-R*, *Dax-1*, *PC-1*, *Lep*, *Lep-R*), associado a outras deficiências hipofisárias (*Prop-1*, *Hesx-1*, *Lhx-3*), ou na síndrome de Prader-Willi e Laurence-Moon-Biedl. Nas formas adquiridas, o HH é freqüentemente determinado pela presença de lesões tumorais na região hipotálamo-hipofisária ou do tratamento dessas pela cirurgia e/ou radioterapia. Além disso, o HH pode decorrer de lesões granulomatosas (histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose), que comprometem a região hipotálamo-hipofisária, da hipofisite autoimune, do traumatismo crânio-encefálico ou da necrose hipofisária pós-parto ou síndrome de Sheehan. É interessante observar que, enquanto a necrose hipofisária pós-parto tem se tornado uma causa cada vez mais rara de hipopituitarismo devido à melhora do atendimento pré-natal e obstétrico, o HH por traumatismo crânio-encefálico em acidente de automóvel tem aflorado como uma causa cada vez mais freqüente e pouco reconhecida de HH nos homens (38).

Quadro Clínico e Diagnóstico

Na mulher, as gonadotrofinas hipofisárias (LH e FSH) estimulam a produção e secreção ovariana de estrógenos, progesterona, andrógenos e a ovulação. Os estrógenos são responsáveis pela maturação uterina, diferenciação dos caracteres sexuais secundários e maturação óssea. Os estrógenos e a progesterona, de forma coordenada, regulam os ciclos menstruais e o desenvolvimento mamário. Dessa forma, no HH da mulher, a deficiência estrogênica impede o desenvolvimento puberal normal ou, incidindo após a puberdade, causa amenorréia, redução da libido, alterações do sono, fenômenos vasomotores (fogachos), involução de caracteres sexuais secundários, redução da lubrificação vaginal, dispareunia, sintomas urinários, redução de massa muscular e de densidade óssea e mudança do perfil lipídico (39,40). Como os andrógenos circulantes na mulher provêm tanto dos ovários como das adrenais, as manifestações do hipoandrogenismo no HH isolado são menos acentuadas do que no HH associado à deficiência adrenocorticotrófica do pan-hipopituitarismo (41,42).

No homem, o estímulo gonadotrófico determina a produção androgênica testicular e a espermatogênese. No adulto, cerca de 6 a 7mg de testosterona são sintetizados diariamente, sendo 95% de origem testicular, sob estímulo do LH. Além dos efeitos diretos da testosterona e dos efeitos mediados após sua conversão periférica em dihidrotestosterona (DHT), os andrógenos também são aromatizados a estrógenos, e estes regulam alguns efeitos teciduais, sobretudo o fechamento epifisário e a densidade mineral óssea. Assim, no HH do homem, a deficiência de testosterona impede o desenvolvimento puberal e, quando incide na idade adulta, causa redução da libido, impotência, infertilidade, diminuição de pêlos, perda de massa muscular, mudança do perfil lipídico, redução da densidade óssea, alterações do sono, fenômenos vasomotores (fogachos) e alterações do comportamento (39,40).

O diagnóstico laboratorial de HH é estabelecido pelas dosagens de estradiol na mulher, de testosterona no homem, e de LH e FSH em ambos. Na mulher, a amenorréia é um dado clínico frequentemente mais confiável do que a dosagem do estradiol, cuja determinação por radioimunoensaio nem sempre apresenta sensibilidade adequada, e cujos níveis séricos apresentam flutuações importantes. Na mulher com HH, o nível sérico de estradiol pode estar reduzido ou normal para a fase folicular precoce. No homem com HH, o nível sérico de testosterona (total e livre) encontra-se tipicamente baixo ou na faixa normal baixa. É importante observar que a dosagem de testosterona total sofre influência da concentração sérica da globulina transportadora de esteróides sexuais (SHBG) circulante, a qual está frequentemente reduzida na obesidade, na resistência insulínica, no hipotireoidismo e na acromegalia. Nessas circunstâncias, o ideal é determinar a concentração de SHBG por radioimunoensaio e calcular a fração livre de testosterona no soro, a qual reflete mais precisamente a fração biologicamente ativa desse hormônio.

As gonadotrofinas hipofisárias são atualmente quantificadas por ensaios imunoradiométricos ou imunofluorométricos utilizando anticorpos monoclonais, o que tem melhorado a sensibilidade e a especificidade dessas dosagens. No HH, encontramos níveis séricos de LH e FSH baixos ou normais, apesar dos níveis séricos reduzidos de esteróides sexuais. A resposta das gonadotrofinas ao estímulo com GnRH, sobretudo do LH, encontra-se geralmente diminuída, mas pode ser normal no HH adquirido por lesão hipotalâmica (37,41).

Reposição de Esteróides Sexuais na Mulher

Uma vez estabelecido o diagnóstico de HH, a reposição com esteróides sexuais deve ser implementada em todas as pacientes com até 50 anos, sendo que, a partir dessa idade, o tratamento deverá ser individualizado. A reposição com esteróides estrogênicos e progestogênicos é feita, tradicionalmente, pela via oral. As vantagens da administração oral têm sido o custo relativamente baixo, a longa experiência acumulada e a comodidade da paciente. No entanto, após a absorção intestinal, a passagem dos estrógenos pelo fígado induz aumento da síntese de várias proteínas, incluindo fatores da coagulação, angiotensinogênio e SHBG, o que pode causar, respectivamente, hipercoagulabilidade, aumento de pressão arterial e diminuição da fração livre dos estrogênios circulantes. Por outro lado, a passagem hepática pode melhorar o perfil lipídico pelo aumento do HDL e redução do LDL colesterol. Quando administrados por via transdérmica, todos esses efeitos não são observados, o que torna essa via de administração mais atraente do ponto de vista fisiológico.

Formulações de Estrógeno Oral

Os estrogênios utilizados por via oral podem ser constituídos por apenas um composto (por exemplo, valerato de estradiol) ou, mais frequentemente, por uma mistura de vários conjugados que são convertidos predominantemente em estrona, cuja atividade biológica é menor do que a do estradiol. Nessa via de reposição hormonal, a formação de estradiol depende fortemente da conversão da estrona em tecidos periféricos (40). As formulações estrogênicas mais utilizadas via oral são os estrogênios conjugados e o etinilestradiol.

O estradiol natural (17-beta-estradiol) tem baixa absorção e é inativado na passagem pelo fígado. Para uso em preparações orais, deve ser micronizado para melhorar sua absorção ou administrado em compostos derivados como o etinil, o valerato, o enantato e o cipionato de estradiol. Após a absorção, estes compostos são metabolizados a estradiol, convertidos a estrona e sulfato de estrona, em menor proporção que os estrogênios conjugados, e servirão de estoque para a conversão final a estradiol. Desses, o etinil estradiol é o composto de maior potência por sofrer menor conversão a estrona. A indução de síntese protéica no fígado pelas diferentes formulações de estradiol é menor do que a observada com o uso de estrogênios conjugados (39). Os estrogênios conjugados são uma mistura de estrogênios obtida da urina de éguas prenhas, contendo 52 a 62% de estrona, 22 a 31% de equilina, 14 a 20% de 17-alfa-dihidroequilina

e 2,5% de estradiol. A equilina causa mais efeitos de primeira passagem hepática do que as outras formas de estrogênio (39).

A dose de estrogênio oral deve ser individualizada buscando evitar efeitos colaterais, bem como atingir os objetivos da reposição, seja a feminização plena ou o controle sintomático do hipoestrogenismo. Para tanto, as doses variam de 0,3 a 1,25mg para os estrógenos conjugados, de 1,0 a 2,0mg para o estradiol micronizado, de 0,01 a 0,02mg para o etinil estradiol e está em torno de 2,0mg para o valerato de estradiol. Em geral, essas doses determinam níveis séricos de estradiol entre 30 e 50pg/mL, que correspondem aos níveis observados no início da fase folicular (39,40).

Progestágenos

A reposição cíclica de progesterona, associada à reposição estrogênica, evita a hiperplasia endometrial e induz a menstruação. Assim, além dos estrogênios nos primeiros 15 a 21 dias do ciclo, associam-se 2,5 a 10mg de acetato de medroxiprogesterona (MPA) ou derivado progestogênico sintético nos últimos 7 a 10 dias, com ou sem sobreposição temporária de estrogênio e progestágeno. Alternativamente, pode-se utilizar estrógenos e progestágenos simultaneamente, de forma contínua, o que induz maior frequência de amenorréia sem elevar o risco de hiperplasia endometrial em comparação com o tratamento cíclico (39,40). Outras alternativas ao uso associado do MPA são a progesterona micronizada (100 a 200mg diariamente) e os progestágenos tipo 19-nor [noretindrona (0,35mg), gestodeno (0,75mg) ou levonorgestrel (0,075mg)], sendo a escolha individualizada de acordo com a tolerância do paciente. O controle da proliferação endometrial pode ser feito através de ultrasonografia e biópsia endometrial. Em casos de retardo puberal, a reposição de progesterona deve ser iniciada após um período de 1 a 2 anos de estimulação estrogênica, em doses crescentes, para permitir a completa maturação uterina antes do início dos ciclos menstruais (39).

Reposição Parenteral de Esteróides Sexuais

A administração de estrogênios via transdérmica, seja por adesivos ou gel, propicia concentrações plasmáticas mais estáveis de estradiol e reduz sua conversão a estrona quando comparada às formulações de uso oral. Por não apresentar uma primeira passagem pelo fígado, o uso de estrogênio transdérmico evita os efeitos indesejáveis na coagulação e pressão arterial, embora não favoreça o perfil lipídico. Além disso, por interferir

menos nos níveis de SHBG, permite que uma maior fração de hormônio circulante esteja na forma livre e biologicamente ativa. A aplicação de uma dose de 50 a 100mg de etinil estradiol em adesivo duas vezes por semana ou de 1,5g de gel contendo 1,5mg de estradiol hemi-hidratado, equivale à ingestão oral de 0,625 a 1,25mg de estrogênio conjugado, sendo que a adição de progestágenos ao adesivo não altera a absorção do estrogênio. Alguns sistemas de aplicação utilizam adesivos contendo quantidades variáveis de estradiol, que mimetizam as variações fisiológicas de seus níveis ao longo do ciclo menstrual. Alguns pacientes podem apresentar alergia no local de aplicação do adesivo ou mesmo queda dos níveis estrogênicos antes do previsto (39,40). Mais recentemente, uma formulação de estradiol hemi-hidratado para instilação nasal, cujo perfil farmacológico é semelhante ao das preparações transdérmicas, encontra-se disponível.

Reposição Androgênica na Mulher

No pan-hipopituitarismo, quando se associam as deficiências gonadotrófica e adrenocorticotrófica, o hipoandrogenismo resultante é mais acentuado do que na menopausa (41-43). Com efeito, a produção androgênica ovariana após a menopausa ainda está relativamente preservada, devido aos elevados níveis circulantes de LH, enquanto a produção adrenal está intacta. Alguns estudos em mulheres hipopituitárias observaram melhora da libido, da sensação de bem estar e da densidade mineral óssea após adição de dehidroepiandrosterona (DHEA, 25 a 50mg VO ao dia) à reposição estrogênica (44,45). Embora faltem estudos utilizando a testosterona na reposição androgênica de mulheres hipopituitárias, o uso da testosterona transdérmica (adesivos com 150 a 300µg de testosterona diariamente) em mulheres ooforectomizadas, assim como da metil-testosterona via oral (2,5mg/dia) em menopausadas, têm mostrado benefícios e efeitos semelhantes aos observados com DHEA no hipopituitarismo (45-47).

A reposição de andrógenos na mulher pode trazer efeitos masculinizantes indesejáveis, como alopecia, mudança no timbre da voz, hirsutismo, clitoromegalia e acne. Outros problemas relacionados ao uso de andrógenos são: elevação do hematócrito, alterações hepáticas e mudanças desfavoráveis no perfil lipídico. A intensidade destes efeitos é variável e pode ocorrer mesmo com a utilização de doses relativamente baixas de andrógenos, impondo uma monitorização clínica e laboratorial cuidadosa nessas pacientes. Na menopausa, a incidência de efeitos desfavoráveis na associação de estrógenos e andrógenos é cerca de 5% (39).

Reposição de Esteróides Sexuais no Homem

O uso de testosterona e de seus derivados via intramuscular é a forma mais comum e de menor custo para a reposição androgênica em homens hipogonádicos. Quando administrados via oral ou sublingual, esses andrógenos apresentam baixa biodisponibilidade e grande inativação hepática, excetuando-se os andrógenos 17-alfa-alkilados, como a metiltestosterona, que são melhor absorvidos mas apresentam maior hepatotoxicidade. Tradicionalmente, utiliza-se uma injeção contendo um ou mais ésteres de testosterona associados a ácidos graxos diluídos em óleo vegetal, em intervalos individualizados de 2 a 4 semanas, o que determina níveis séricos mais elevados de testosterona na primeira semana após a aplicação, frequentemente supra-fisiológicos, seguidos por um declínio mais ou menos lento que, dependendo do intervalo entre doses, pode atingir níveis baixos no final desse intervalo (48,49). Esta flutuação pode, frequentemente, ser percebida pelo paciente através de alterações correspondentes da libido, do comportamento sexual e da disposição geral. Assim, tanto a dose como a frequência de administração, devem ser individualizadas de acordo com a preparação e para cada paciente a partir dos dados clínicos, idade e dos resultados das dosagens seriadas (semanais) da testosterona. Após os 40 anos de idade, recomenda-se acrescentar o exame prostático e a dosagem do PSA no seguimento desses pacientes (48,49).

Dentre os derivados de testosterona disponíveis para uso clínico, o propionato apresenta curta duração de efeito e requer injeções a cada 1 ou 2 dias, sendo pouco prático para uso isolado. O enantato e o cipionato de testosterona apresentam absorção e duração mais prolongadas, entre 10 e 14 dias após a aplicação de 200mg IM, enquanto o caproato e o isocaproato de testosterona apresentam maior duração, entre 14 e 21 dias. Novos ésteres de testosterona, como o undecanoato em veículo oleoso e o buclato de testosterona em veículo aquoso, podem durar ainda mais, entre 2 e 4 meses, respectivamente, após uma única injeção IM. Os implantes de liberação prolongada proporcionam níveis mais estáveis de testosterona por até 6 meses, mas apresentam complicações como extrusão, sangramento e infecção local em cerca de 5% dos usuários (39).

A aplicação transdérmica de testosterona, através de adesivos ou de gel, é uma alternativa atraente por propiciar níveis circulantes mais estáveis de testosterona e evitar a dor no local da aplicação. Contudo, tanto o adesivo como o gel de testosterona, apresentam custo bem mais elevado do que a injeção. Os adesivos de aplicação escrotal requerem depilação e

podem causar efeitos deletérios na próstata devido ao aumento excessivo da produção de DHT local. Os adesivos de aplicação não escrotal têm eficácia semelhante, são mais práticos e não geram um aumento excessivo dos níveis de DHT. A dermatite de contato pode ocorrer em até 10% dos usuários desses adesivos. O gel de testosterona (1%) para aplicação diária, em doses de 5 a 10g, em ombros, braços e/ou abdome, apresenta eficácia semelhante aos adesivos (48,49).

A reposição de testosterona, sobretudo em doses suprafisiológicas, pode causar retenção hídrica, ginecomastia, icterícia colestática, lesões hepáticas, acne, priapismo, comportamento agressivo e aumento do hematócrito. O uso da testosterona pode estar contra-indicado em pacientes hipogonádicos portadores de carcinoma de próstata ou de mama (48,49).

Terapia da Infertilidade

A fertilidade pode ser induzida com o uso de gonadotrofinas exógenas na época adequada, dissociada do tratamento crônico de reposição hormonal. Na maior parte das vezes, apenas o LH pode ser suficiente para induzir espermatogênese, mesmo com volume testicular pequeno para o adulto. Na prática, o LH pode ser substituído pela gonadotrofina coriônica humana, cuja atividade biológica é muito semelhante. A gonadotrofina coriônica, em doses de 1000 a 2000U IM, deve ser administrada 3 vezes por semana por 9 a 12 meses, com monitorização mensal de testosterona, seguida do espermograma após normalização da testosterona sérica. Em deficiências mais severas, após o tratamento com gonadotrofina coriônica, deve-se adicionar 75U de FSH IM (obtido de mulheres menopausadas ou por DNA recombinante), 3 vezes por semana (37,39).

Na mulher, administra-se 75U de FSH e 75U de LH (obtido da urina de mulheres menopausadas) diariamente, até que os níveis de estrogênio estejam entre 600 a 1000pg/mL, monitorizando o crescimento dos folículos com ultra-sonografia. Após a maturação folicular, administra-se 5000 a 10000U de hCG IM para indução da ovulação e depois para a manutenção do corpo lúteo. Esta fase não deve ser realizada se os níveis de estrogênio estiverem elevados, para evitar a síndrome de hiperestimulação, que se caracteriza pelo aumento súbito dos ovários, dor pélvica, permeabilidade vascular aumentada e níveis elevados de estrogênio. A paciente apresenta-se com ascite, derrame pleural, hemoconcentração e aumento do peso, e o quadro se desenvolve rapidamente em 3 a 4 dias, na segunda semana após a indução da ovulação (37,39).

O acetato de clomifeno via oral, de 50 a 100mg ao dia, por 5 a 7 dias interrompe o *feedback* negativo do estrógeno na hipófise, estimulando a secreção de gonadotrofinas. Pode ser uma alternativa para amenorréia após uso de anticoncepcional oral ou para a impotência após abuso de esteróides anabolizantes, condições em que há integridade anatômica do eixo com desarranjo funcional (50). A administração de pulsos de GnRH (5 a 20mg) a cada 60-120min através de uma bomba de infusão estimula a liberação de LH e FSH em pacientes com HH de causa hipotalâmica, com resultados semelhantes aos obtidos com o uso de gonadotrofinas (37,39).

A indução de fertilidade através do uso de gonadotrofinas, sobretudo em mulheres hipogonádicas, é um tratamento dispendioso que apresenta riscos, devendo ser implementado por profissionais familiarizados com o tratamento da infertilidade.

DEFICIÊNCIA TIROTÓFICA

Epidemiologia e Etiologia

A deficiência tirotrófica, ou hipotiroidismo central, compreende o hipotiroidismo hipotalâmico ou terciário, causado pela deficiência de TRH, o hipotiroidismo hipofisário ou secundário, causado por redução da reserva tirotrófica, assim como o hipotiroidismo determinado por ambos componentes concomitantemente. Na forma isolada, o hipotiroidismo central é muito mais raro do que associado a outras deficiências adeno-hipofisárias, quando freqüentemente é uma das manifestações mais tardias no curso do pan-hipopituitarismo. Pode se desenvolver por um ou mais mecanismos, como redução da população de tirotrofos funcionantes, redução da síntese/secreção hipotalâmica do TRH, diminuição do aporte de TRH à hipófise, e diminuição da potência biológica do TSH (51,52). As causas mais comuns do hipotiroidismo central adquirido são as lesões tumorais da região hipotálamo-hipofisária e o tratamento cirúrgico e/ou radioterápico dessas lesões. Outras causas de hipotiroidismo central incluem granulomatoses, e a necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan). Nas formas congênitas, está freqüentemente associado a outras deficiências, conforme observado no pan-hipopituitarismo associado à neuro-hipófise ectópica e no pan-hipopituitarismo causado por mutações inativadoras em genes que codificam determinados fatores de transcrição hipofisários, como Pit-1 e Prop 1.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Nas formas mais leves, muitos dos sinais e sintomas do hipotiroidismo central são, em geral, pouco específicos, sobretudo pela presença de outras deficiências hipofisárias. Nas formas mais acentuadas, o quadro clínico é semelhante ao do hipotiroidismo primário: fadiga, sonolência, baixa disposição geral, ganho de peso, intolerância ao frio, obstipação intestinal, pele seca e bradicardia, em graus variáveis.

O diagnóstico laboratorial é tradicionalmente baseado na demonstração de níveis séricos baixos de tiroxina livre (T4 L), estando os níveis séricos de TSH normais ou mesmo discretamente aumentados (em geral <10mU/L) (53) e, menos freqüentemente, reduzidos. A resposta do TSH à administração exógena de TRH é, freqüentemente, pouco informativa para o diagnóstico, podendo estar quantitativamente normal, reduzida ou exagerada, ou simplesmente deslocada no tempo (prolongada ou retardada).

Reposição Tiroideana no Hipotiroidismo Central

O hipotiroidismo central, assim como o primário, é tratado com levotiroxina via oral. Na presença de insuficiência adrenocorticotrófica associada, o tratamento com levotiroxina não deve ser iniciado antes da reposição glicocorticóide devido ao risco de crise de insuficiência adrenal. A dose da medicação no adulto jovem varia de 0,7 a 1,5µg/kg/dia (54), sendo geralmente mais baixa nos idosos. Nas crianças, a dose de levotiroxina varia de acordo com a faixa etária: de 8 a 10µg/kg/dia até os 6 meses, de 6 a 8µg/kg/dia dos 6 aos 12 meses, de 5 a 6µg/kg/dia de 1 a 5 anos, de 4 a 5µg/kg/dia dos 6 aos 12 anos (55). Essas doses devem ser ajustadas individualmente através da monitorização clínica e laboratorial a cada 6 semanas até se atingir uma dose de manutenção, após o que a monitorização poderá ser feita a cada 6 meses. Doses excessivas de levotiroxina podem causar sintomas de tirotoxicose (taquicardia, sudorese, intolerância ao calor, insônia, irritabilidade), desencadear crise de insuficiência adrenal, bem como favorecer o desenvolvimento da osteoporose, principalmente quando em associação com deficiência gonadotrófica e de GH. Da mesma forma, doses inadequadamente baixas podem elevar o risco cardiovascular, que já pode ser mais elevado pela deficiência de GH coexistente.

Monitorização da Reposição Tiroideana

Tradicionalmente, a monitorização laboratorial da reposição de tiroxina é feita com dosagens séricas de T4L (56), pela manhã, sem ingestão do medicamen-

to antes da coleta de sangue. Os níveis séricos de T4 livre deverão ser mantidos no meio da faixa normal, evitando-se valores normais baixos ou normais elevados, que são os menos freqüentes na população geral. Adicionalmente, pode-se utilizar os níveis séricos de T3 livre para se evitar o uso de doses excessivas, já que alguns pacientes podem apresentar T3L elevado mesmo com o T4L normal (57). O TSH não pode ser utilizado como parâmetro de adequação terapêutica no hipotireoidismo central da mesma maneira que é utilizado no hipotireoidismo primário, porém sua dosagem pode oferecer algumas indicações adicionais para orientar a reposição tiroideana. Devido à redução da massa tirotrófica e/ou da secreção de TRH, a secreção de TSH no hipotireoidismo central é mais sensível à inibição pelo T4 circulante do que no hipotireoidismo primário. Assim, espera-se que os níveis de TSH estejam baixos ou mesmo indetectáveis no paciente com hipotireoidismo central, recebendo reposição de tiroxina em doses adequadas, enquanto níveis normais de TSH indicariam reposição insuficiente (58). A maior parte dos índices de ação periférica do hormônio tiroideano, como colesterol, SHBG, telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I, osteocalcina, proteína GLA óssea, e receptor solúvel da interleucina 2 (sIL-2R), tem disponibilidade e/ou especificidade inadequadas para uso clínico. Entre estes parâmetros, destaca-se o sIL-2R, que tem forte correlação positiva com T4L e T3L, independente do *status* gonadal ou da reposição de glicocorticóide, mas essa dosagem não é amplamente disponível para uso clínico (57). Mais recentemente, nossa experiência com o uso de determinados parâmetros ecocardiográficos que refletem a ação dos hormônios tiroideanos no coração mostrou-se útil no diagnóstico e na monitorização terapêutica do hipotireoidismo central. Acreditamos que, no futuro, esses parâmetros poderão ser mais amplamente utilizados, em conjunto com as dosagens hormonais, para um ajuste mais fisiológico das doses de reposição de levotiroxina nesses pacientes (59).

INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICOTRÓFICA

Epidemiologia e Etiologia

Excetuando-se os pacientes em uso prolongado ou crônico de glicocorticóide, que freqüentemente desenvolvem insuficiência adrenal após a suspensão do tratamento, a insuficiência adrenal por deficiência de ACTH é um distúrbio que raramente se apresenta de forma isolada (autoimune, genética, ou idiopática)

(60-62), sendo mais freqüentemente associada a outras deficiências adeno-hipofisárias e decorrente das mesmas causas (tumores, lesões granulomatosas da região selar, necrose hipofisária pós-parto, tratamento cirúrgico e/ou radioterápico de lesões hipotálamo-hipofisárias, mutações inativadoras de PROP-1 etc). Ocorre, em geral, mais tardiamente do que outras deficiências, seja por radioterapia da região hipotálamo-hipofisária ou por deficiência de PROP-1, quando seu desenvolvimento pode ocorrer décadas após o diagnóstico das deficiências de GH, prolactina e TSH. Juntamente com a deficiência tirotrófica, é a menos prevalente das deficiências adeno-hipofisárias, mas é a que traz o maior risco de mortalidade.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A maioria dos pacientes portadores de deficiência adrenocorticotrófica pode se manter pouco sintomática na maior parte do tempo e passar despercebida pelo exame clínico rotineiro. Contudo, ao exame físico mais cuidadoso, pode-se observar diminuição de pêlos axilares e pubianos, palidez cutânea, descoloramento de mucosa, despigmentação da aréola mamária e hipotensão postural. No paciente ambulatorial mais sintomático, fadiga, anorexia, náusea, vômito e perda de peso são dados clínicos que podem chamar a atenção e gerar extensa investigação à procura de neoplasias, sobretudo do trato gastrointestinal. Em situações de estresse (por infecção, cirurgia ou traumatismo), pacientes portadores de insuficiência adrenocorticotrófica, previamente sintomáticos ou não, podem evoluir com descompensação grave, chegando ao choque e ao óbito (63).

Dada a gravidade potencial da insuficiência adrenocorticotrófica, esse diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes portadores de lesões na região hipotálamo-hipofisária, excetuando-se os portadores de microadenomas hipofisários, que muito raramente podem apresentá-la. A probabilidade desse diagnóstico aumenta com a presença de outras deficiências adeno-hipofisárias, sobretudo após cirurgia e/ou radioterapia da região hipotálamo-hipofisária.

A dosagem do cortisol basal é, geralmente, de pouca utilidade para exclusão da insuficiência adrenocorticotrófica. Aceita-se um valor de cortisol basal (colhido às 8:00 horas da manhã) acima de 10mg/dL como indicativo de provável normalidade do eixo adrenocorticotrófico (68). No entanto, considerando que essa deficiência é potencialmente fatal, principalmente em situações de estresse, esses pacientes são geralmente submetidos a um dos vários testes de estímulo desse eixo. Os mais usados no nosso meio são o teste da hipoglicemia insulínica (ou da tolerância a

insulina, ITT) e o teste de estímulo com cortrosina, sendo que em ambos a resposta é tradicionalmente avaliada pelo cortisol sérico e não pelo ACTH. O teste de tolerância à insulina (ITT) é considerado, com algumas reservas, o “padrão ouro” da integridade do eixo adrenocorticotrófico. Para sua validação, é imprescindível que a hipoglicemia (glicemia abaixo de 40mg/dl) tenha ocorrido, sendo que o eixo é considerado íntegro quando o cortisol sérico ultrapassa a concentração de 18µg/dL. O teste com cortrosina é realizado com a aplicação em bolus de 250µg (dose convencional) ou, mais recentemente, de 1µg. Embora o uso da dose mais baixa torne o teste mais sensível, ambas as doses podem gerar falsos positivos quando a deficiência adrenocorticotrófica é relativamente recente (64-68). Na insuficiência corticotrófica, o pico de cortisol sérico após cortrosina não ultrapassa 18µg/dL.

Reposição de Glicocorticóide

A reposição da insuficiência adrenocorticotrófica com glicocorticóide é sempre indicada e indispensável em situações de estresse. Contudo, pode não ser necessária no dia a dia de pacientes selecionados que, mesmo “falhando” nos testes de reserva adrenocorticotrófica, apresentam níveis séricos basais normais de cortisol e podem se manter assintomáticos, necessitando de reposição apenas em situações de estresse. No paciente mais sintomático, a reposição diária de glicocorticóide é claramente benéfica e deve ser instituída, mas em muitos casos, devido à inespecificidade de certos sintomas e à freqüente coexistência de deficiência sintomática de GH não tratada, a necessidade de reposição diária deve ser avaliada pelo benefício obtido com o tratamento. Nesse sentido, é importante iniciar a reposição de glicocorticóide com pequenas doses e fazer o ajuste por acréscimo, uma vez que o uso de doses maiores, acima do necessário, pode trazer melhora sintomática inicial, mas acarretará efeitos colaterais mais tardiamente.

É importante que todos os pacientes com insuficiência adrenocorticotrófica, em uso diário ou não de reposição, sejam orientados para ter em casa preparações de glicocorticóide para uso oral e parenteral, que deverão ser utilizadas em intercorrências hipovolêmicas (hemorragia, vômitos, diarreia), infecciosas, cirúrgicas, traumáticas e neurológicas (rebaixamento de consciência, convulsão). A orientação de familiares próximos também é fundamental, uma vez que muitas dessas intercorrências cursam com confusão mental ou rebaixamento de consciência, incapacitando o paciente para identificar o quadro e/ou para se auto-administrar o

glicocorticóide. Todos esses pacientes deveriam portar, em lugar visível, uma identificação alertando para sua condição de insuficiente adrenal junto com uma orientação terapêutica para situações de urgência.

Na crise aguda de insuficiência adrenal, não se deve esperar os resultados das dosagens hormonais para iniciar o tratamento com glicocorticóide. Nas primeiras 24 horas, são utilizadas doses altas de glicocorticóide e hidratação parenteral com solução fisiológica. Tradicionalmente, utiliza-se a hidrocortisona EV (100mg em bolus, seguida por 50 a 100mg a cada 8 horas), mas qualquer outro glicocorticóide disponível, em doses equivalentes, será igualmente efetivo. Em situações de estresse moderado, sem impedimento da via oral, o paciente deve estar orientado para aumentar sua dose diária de glicocorticóide (ou aquela que seria sua dose diária) cerca de 2 a 4 vezes, durante 2 a 4 dias, reduzindo-a gradualmente à medida que houver melhora sintomática. Mesmo nessas situações menos severas, deverá sempre se comunicar com o médico e procurar atendimento caso não ocorra a melhora clínica esperada.

A reposição diária tradicionalmente preconizada para a insuficiência adrenocorticotrófica é com o acetato de hidrocortisona via oral. Apesar da hidrocortisona (cortisol) ser o hormônio glicocorticóide fisiologicamente mais importante, sua utilização no tratamento ambulatorial da insuficiência adrenal pode ser problemática devido à sua meia vida curta. Assim, uma dose equivalente à produção adrenal diária, cerca de 20mg no adulto, necessita de fracionamento em 3 tomadas ao dia (50% pela manhã, 25% à tarde e 25% à noite) para propiciar uma cortisolemia próxima aos níveis fisiológicos ao longo das 24 horas. Na prática, essas 3 tomadas determinam a ocorrência de picos de cortisolemia, que freqüentemente ultrapassam a capacidade de ligação da CBG (em torno de 25µg/dl), resultando em níveis excessivos de cortisol. Esses picos são seguidos por períodos de cortisol sérico normal e baixo, antes da próxima dose (69), especialmente pela manhã, podendo causar sintomas como fraqueza, astenia, náusea e cefaléia no início da manhã. Além disso, a necessidade de múltiplas doses diárias pode diminuir a aderência dos pacientes ao tratamento e, em nosso meio, o acetato de hidrocortisona para administração oral só é disponível comercialmente através de formulação.

Em nossa experiência de mais de duas décadas, o uso de uma dose única de prednisona via oral, ao acordar, tem sido um tratamento efetivo para a insuficiência adrenocorticotrófica. A meia vida mais longa da prednisona quando comparada à hidrocortisona permite que a maioria dos pacientes a utilize numa única dose mati-

nal, cujo efeito biológico é decrescente ao longo do dia, à semelhança do que ocorre fisiologicamente com o cortisol. A dose equivalente a 20mg de hidrocortisona seria cerca de 4mg de prednisona. Na prática, essa dose é acertada empiricamente, tendo-se em conta que o metabolismo desse glicocorticóide apresenta considerável variação individual, podendo ser modificado pelo uso de outras drogas ou hormônios (barbitúricos, hidantoinatos, levotiroxina). Além disso, os efeitos de doses levemente excessivas podem levar meses ou mesmo anos para se manifestar (ganho de peso, acúmulo truncal de gordura, fâcies pletórica, pele fina, fragilidade capilar, hipertensão arterial e hiperglicemia). Assim, o tratamento deve ser iniciado com doses entre 1,25 e 2,5mg, sendo que essa última é freqüentemente eficaz em grande parte dos pacientes. Alguns pacientes poderão necessitar de 5mg ou, mais raramente, de 7,5mg ao dia, sendo que a divisão dessa dose em duas tomadas diárias, de 5mg e 2,5mg, é excepcional.

DIABETES INSIPIDUS

Epidemiologia e Etiologia

O diabetes insipidus central (DIC) é um distúrbio relativamente raro, causado pela secreção insuficiente de Hormônio Anti-Diurético (ADH) pela neuro-hipófise, o que resulta na produção de uma grande quantidade de urina hipotônica em relação ao plasma (volume urinário superior a 3L/dia ou 40mL/kg/dia em adultos, ou 100mL/kg/dia em crianças).

O desenvolvimento do DIC requer a destruição de pelo menos 80% dos neurônios hipotalâmicos produtores de ADH do núcleo supra-óptico. Assim, pode ser causado por diminutas lesões que acometem esse núcleo, bem como por lesões mais extensas da região hipotálamo-hipofisária. O DIC pode preceder o aparecimento de outras deficiências hipotalâmicas quando determinado por lesões supraselares, como carcinomas metastáticos, craniofaringeomas, germinomas, sarcoidose e granulomatose de células de Langerhans (Histiocitose X). O desenvolvimento do DIC é relativamente comum durante o pós-operatório de neurocirurgia, sendo freqüentemente transitório nestes casos. Por outro lado, o DIC tem uma prevalência muito baixa em pacientes com adenomas hipofisários, mesmo nos macroadenomas com extensão supra-selar, no hipopituitarismo por necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan) e, ao contrário das deficiências adeno-hipofisárias, não é observado após a radioterapia da região hipotálamo-hipofisária, embora o prin-

cipal mecanismo do hipopituitarismo nessa condição seja por lesão hipotalâmica (70). As formas genéticas do DIC geralmente são herdadas de forma autossômica dominante, causadas por mutações no gene da neurofisiina-vasopressina (71).

Quadro Clínico e Diagnóstico

As principais queixas do paciente com DIC são a poliúria e a polidipsia. Em pacientes portadores de lesões radiologicamente visíveis na região hipotalâmica, a presença de poliúria hipotônica, descartadas outras etiologias através de dados clínicos e/ou laboratoriais (diabetes mellitus com glicosúria significativa, diabetes insipidus nefrogênico, hipocalcemia e hipercalcemia), é, em geral, suficiente para o diagnóstico de DIC, podendo-se dispensar o teste de restrição hídrica (72). Esse teste está formalmente contra-indicado em pacientes cuja osmolalidade plasmática já se encontra elevada, o que freqüentemente ocorre devido à orientação médica para o paciente não ingerir água na noite que precede o teste. Nesses casos, deve-se proceder diretamente à segunda parte do teste que é a da administração de DDAVP (72). No paciente com panhipopituitarismo não tratado, a presença de poliúria hipotônica é muito sugestiva de DIC severo, uma vez que a deficiência do setor corticotrófico, por reduzir a excreção de água livre, freqüentemente mascara ou atenua a manifestação poliúrica do DIC. A ressonância magnética da região hipotálamo-hipofisária é necessária na investigação, tanto para ajudar a elucidação etiológica, quanto para reforçar a hipótese de DI em casos menos evidentes pela ausência do hipersinal da neuro-hipófise em T1 (73).

Tratamento

O DIC é, geralmente, uma condição benigna, mas pode causar grande transtorno na vida diária quando não tratado. Assim, devido à poliúria e à necessidade de ingerir grandes quantidades de líquido, pacientes com DIC têm sono interrompido com prejuízo de suas atividades diurnas. Por outro lado, havendo hipodipsia associada ou rebaixamento de consciência, restrição hídrica por acesso prejudicado à água ou por conta de jejum oral prolongado para a realização de exames, aumento das perdas hídricas (febre, diarreia, vômitos, cirurgia), o paciente com DIC pode sofrer desidratação hipertônica grave com risco elevado de mortalidade.

O tratamento de reposição do ADH deve ser feito, preferivelmente, com um análogo sintético do ADH, o acetado de desmopressina (DDAVP®), que apresenta maior potência antidiurética, maior duração

de efeito e mínima atividade vasopressora quando comparada com o próprio ADH (74,75). A forma mais disponível do DDAVP® pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é a líquida, numa concentração de 100µg/mL, para uso intranasal através de um pequeno cateter graduado em décimos de mililitro (de 0,025 até 0,2mL). O DDAVP® também é encontrado na forma de spray nasal, para administração em “puffs” (1 “puff” = 10µg) e, mais recentemente, na forma de comprimidos com 100 e 200µg de DDAVP® para uso oral. A forma líquida também é disponível em ampolas de 1mL contendo 4µg de DDAVP® para uso parenteral (endovenoso ou subcutâneo), destinada para procedimentos diagnósticos ou terapêuticos em ambiente hospitalar.

Considerando que a intensidade e a duração do efeito biológico do DDAVP® é individual, o tratamento deve ser iniciado com uma única dose noturna (2,5 a 5,0µg via intranasal, 30 a 60 minutos antes de deitar, com o paciente orientado para esvaziar a bexiga imediatamente antes de deitar), com o objetivo de permitir um sono ininterrupto até a manhã seguinte. Essa dose deverá ser posteriormente aumentada, se necessário, se a duração do seu efeito não cobrir todo o período de sono. Frequentemente, muitos pacientes necessitarão de uma segunda e, mais raramente, de uma terceira dose diurna de DDAVP® para controlar a poliúria. Para diminuir o risco de intoxicação hídrica (hiponatremia dilucional), deve-se recomendar ao paciente que tolere um curto período de poliúria precedendo uma das aplicações do dia. No caso do DDAVP® via oral (dose inicial entre 50 e 100µg), essa recomendação pode resultar em períodos de poliúria mais prolongados porque o início de ação do DDAVP® oral é mais tardio do que o intranasal. Nessa situação, pode-se optar por um esquema com horários mais fixos e monitorização mais frequente do volume urinário, o qual deve ser mantido um pouco acima do normal. O uso do DDAVP® por via nasal é bem tolerado, mas pode ser mal absorvido devido à rinite e à congestão nasal causadas pelo próprio medicamento ou, mais comumente, por infecções virais e alergias respiratórias. O tratamento do DIC com DDAVP® durante a gestação tem-se mostrado efetivo e seguro, sendo a única forma de tratamento efetivo do DI gestacional (76,77). A passagem para o leite materno parece ser mínima e, dada sua baixa absorção pelo trato gastrointestinal, é pouco provável que afete o metabolismo hídrico do lactente.

O risco de intoxicação hídrica durante a terapia com DDAVP® aumenta em pacientes com pan-hipopituitarismo que, inadvertidamente, interrompem a reposição de glicocorticóide e/ou de levotiroxina, no

pós-operatório de neurocirurgia ou no traumatismo crânio-encefálico, nos quais a deficiência é frequentemente transitória e pode ser seguida de uma secreção inapropriada de ADH (70).

Apesar do tratamento de escolha ser o DDAVP®, pode-se utilizar a clorpropamida (78,79), os diuréticos tiazídicos (80), e mais raramente, a carbamazepina e o clofibrato. A clorpropamida atua sensibilizando os túbulos renais para o efeito antidiurético do ADH, sendo efetiva somente em formas parciais de DIC onde ainda persiste alguma secreção residual de ADH. A dose usual de clorpropamida varia de 125 a 500mg ao dia, e o efeito máximo é obtido após quatro dias de tratamento. A clorpropamida pode causar hipoglicemia, sobretudo em crianças, idosos e pacientes com outras deficiências adeno-hipofisárias, recomendando-se que o paciente sempre faça um lanche ao deitar. A clorotiazida promove redução significativa do volume urinário quando administrada cronicamente a pacientes portadores de DIC (assim como no DI nefrogênico, onde é a droga de escolha), sendo seu efeito terapêutico relacionado à contração do volume circulante pela depleção de sódio, resultando em diminuição do ultrafiltrado e aumento da reabsorção tubular proximal de sal e água. A dose usualmente utilizada de clorotiazida é de 50-100mg ao dia, via oral, sendo recomendável a reposição e a monitorização do potássio para prevenir hipocalemia nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev* 2002; 23(4):431-42.
2. Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 1992;257(5073):1115-8.
3. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147-9.
4. Dattani M, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998;19(2):125-33.
5. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25(2):182-6.
6. Machinis K, Pantel J, Netchine I, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM Homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001;69:961-8.

7. Asteria C, Oliveira JHA, Abucham J, Beck-Peccoz P. Central hypocortisolism as part of combined pituitary hormone deficiency due to mutations of PROP-1 gene. **Eur J Endocrinol** 2000;143:347-52.
8. Vieira TC, Dias da Silva MR, Cerutti JM, Brunner E, Borges M, Arnaldi LT, et al. Familial combined pituitary hormone deficiency due to a novel mutation R99Q in the hot spot region of Prophet of Pit-1 presenting as constitutional growth delay. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(1):38-44.
9. Attie KM, Julius JR, Stoppani C, Rundle AC. The clinical utility of Growth Hormone Binding Protein, Insulin-like growth factor-I and Insulin-like growth factor binding protein 3 measurements. **J Pediatr** 1997;131:S56-S60.
10. Mauras N, Walton P, Nicar M, et al. Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of immunofunctional assay. **Pediatr Res** 2000;48:614-8.
11. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. **Endocr Rev** 1998;19(2):203-23.
12. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld R. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:90-8.
13. Portes E, Oliveira JHA, Maccagnan P, Abucham J. Changes in serum thyroid hormones levels and their mechanisms during long-term growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient children. **Clinical Endocrinol** 2000;53:183-9.
14. Toogood AA, Taylor NF, Shalet SM, Morson JP. Modulation of cortisol metabolism by low-dose growth hormone replacement in elderly hypopituitary patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(4):1727-30.
15. Meric Q, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(2):569-73.
16. Mul D, Wit JM, Oostdijk W, Van den Broeck J. The effect of pubertal delay by GnRH agonist in GH-deficient children on final height. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(10):4655-6.
17. Allen DB. Safety of human growth hormone therapy: current topics. **J Pediatr** 1996;28:S8-S13.
18. Wilson DM. Clinical actions of growth hormone. **Endocrinol Metabol Clin N Am** 1992;21(3):519-37.
19. Cutfield WS, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth hormone treatment. **Lancet** 2000;255:610-3.
20. Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor I and benign intracranial hypertension. **N Engl J Med** 1992;329:665-6.
21. Watanabe S, Tsunematsu Y, Fllujimoto J, et al. Leukemia in patients treated with human growth hormone (letter). **Lancet** 1988;331:1159-60.
22. Allen DB, Rundle AC, Graves DA, et al. Risk of leukemia in patients treated with human growth hormone: Review and re-analysis. **J Pediatr** 1997;131:S32-S36.
23. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. **Clin Endocrinol** 1992;37:387-97.
24. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:379-81.
25. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. **Lancet** 1994;343:1064-8.
26. Bengtsson B, Johannsson G, Shalet SM, Simpson H, Sonksen PH. Treatment of growth hormone deficiency in adults. **J Clin Endocrinol Metabol** 2000;85(3):933-42.
27. Cummings DE, Merriam GR. Growth hormone and growth hormone secretagogues in adults. In: Meikle AW. **Hormone replacement therapy**. 1st ed. New Jersey. Humana Press, 1999. p. 61-103.
28. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Clemons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:382-95.
29. Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(10):3762-9.
30. Cook DM. Shouldn't adult's growth hormone deficiency be offered growth hormone replacement therapy? **Ann Intern Med** 2002;137:197-201.
31. Serri O, St-Jaques P, Sartippour M, Reiner G. Alterations of monocyte function in patients with growth hormone (GH) deficiency: effect of substitutive GH therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:58-63.
32. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezeli J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:453-7.
33. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Enfurth EM, Hagg E, et al. Quality of life in adults with growth hormone deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3585-3590.
34. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. **Lancet** 1998;351:1393-6.
35. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. **Science** 1998;279:563-6.
36. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF-binding protein-3. **J Natl Cancer Inst** 1999;91:620-5.
37. Abboud CF. Anterior pituitary failure. In: Melmed S, editor. **The pituitary**. New York: Blackwell. 1995:241-410.
38. Benvenega S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1353-61.

39. Patterson CM, Udoff LC. Primary and secondary hypogonadism in women. In: Meikle AW. editor. **Hormone replacement therapy**. 1st ed. New Jersey: Humana Press, 1999.
40. AACE. AACE Medical guidelines for clinical practice for management of menopause. **Endocr Pract** 1999;5(6):354-66.
41. Miller KK, Sesmilo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S, Klibanski A. Androgen Deficiency in Women with Hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86(2):2561-7.
42. Miller KK. Androgen Deficiency in Women. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:2395-401.
43. Miller KK, Biller BMK, Hier J, Arena JE, Klibanski A. Androgens and Bone Density in Women with Hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87(6):2770-6.
44. Johannsson G, Burman P, Wirén L, Engström BE, Nilsson AG, Ottosson M, et al. Low Dose Dehydroepiandrosterone Affects Behavior in Hypopituitary Androgen-Deficient Women: A Placebo-Controlled Trial. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:2046-52.
45. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone Replacement in Women with Adrenal Insufficiency. **N Engl J Med** 1999;341:1013-20.
46. Burger HG. Androgen Production in Women. **Fertil Steril** 2002;77(Suppl 4):3-5.
47. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. **N Engl J Med** 2000;343:682-8.
48. AACE Hypogonadism Task Force. AACE Medical Guidelines For Clinical Practice For Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients – 2002 Update. **Endocr Pract** 2002;8(6):439-56.
49. Shalet S, Howell S. Testosterone Deficiency and Replacement. **Horm Res** 2001;56:86-92.
50. Tan RS, Vasudevan D. Use of clomiphene citrate to reverse premature andropause secondary to steroid abuse. **Fertil Steril** 2003;79(1):203-5.
51. Faglia G, Betensky L, Pinchera A, et al. Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. **J Clin Endocrinol Metab** 1979;48:989-98.
52. Oliveira JHA, Persani L, Beck-Peccoz, Abucham J. Investigating the paradox of high serum thyrotropin levels in patients with central hypothyroidism due to postpartum pituitary necrosis (Sheehan's syndrome): Evaluation of TSH bioactivity and oligosaccharide content. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1694-9.
53. Abucham J, Castro V, Maccagnan P, Vieira JGH. Increased thyrotropin levels and loss of the nocturnal thyrotropin surge in Sheehan's syndrome. **Clin Endocrinol** 1997;47:515-22.
54. Martino E, Bartalena L, Faglia G, Pinchera A. Central hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. **Werner and Ingbar's the thyroid**, 7th ed. Philadelphia: Lippincott. 1996. p.779-91.
55. Foley TP. Hypothyroidism in infants and children. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. **Werner and Ingbar's the thyroid**, 7th ed. Philadelphia: Lippincott. 1996. p 984-99.
56. Carrozza V, Csako G, Yanovski JA, Skarulis MC, Nieman L, Wesley R, et al. Levothyroxine replacement therapy in central hypothyroidism: A practice report. **Pharmacotherapy** 1999;19:349-55.
57. Ferretti I, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of the levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84(3):924-9.
58. Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, Olchovsky D. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in central hypothyroidism. **Thyroid** 2002;12(9):823-7.
59. Borges MR. Hipotiroidismo central subclínico. Universidade Federal de São Paulo; Tese para obtenção de Título de Mestre em Medicina, 2002.
60. Ferreira JG, Baima J, Tavares EF, Abucham J. Deficiência isolada de adrenocorticotrofina. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1997;41(3):148-51.
61. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, et al. Pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. **Cell** 2001;104:849-59.
62. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Couture C, et al. Human and mouse TPIT gene mutations cause early onset pituitary ACTH deficiency. **Genes Dev** 2003;17(6):677-82.
63. Abucham J. Hipófise e hipotálamo. In: Valle LBS, Oliveira Fº RM, DeLucia R, Oga S, eds. **Farmacologia integrada**. Vol. II. Fundamentos farmacológicos da terapêutica. 1ª ed. São Paulo: Atheneu. 1991. p.865-93.
64. Thaler LM, Blevins LS Jr. The low dose (1µg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2726-9.
65. Murkherjee JJ, de Castro JJ, Afshan KF, et al. A comparison of the insulin tolerance/ glucagon test with the short ACTH stimulation test in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the early post-operative period after hypophysectomy. **Clin Endocrinol** 1997;47:51-60.
66. Zarkovic M, Ciric J, Stojanovic M, et al. Optimizing the diagnostic criteria for standard (250µg) and low dose (1µg) adrenocorticotropin test in the assessment of adrenal function. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3170-3.
67. Broid J, Soferman R, Kivity S, et al. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1243-6.
68. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, et al. Low dose (1 microgram) adrenocorticotropin (ACTH) stimulation test as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. **Clin Endocrinol** 2000;52:633-40.
69. Scott RS, Donald RA, Espiner EA. Plasma ACTH and cortisol profiles in Addisonian patients receiving conventional substitution therapy. **Clin Endocrinol** 1978;9:571-6.
70. Abucham JZ, Matsumura LK, Chacra AR. Diabetes insipidus. In: Borges DR, Rothschild, editores. **Atualização terapêutica**. 20ª. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p.338-40.

71. Baylis PH, Cheetham T. Diabetes insipidus. **Arch Dis Child** 1998;79:84-9.
72. Abucham J, Matsumura LK. Diabetes insipidus. In: Guimarães RX, Guerra CCC, eds. **Clinica e laboratório: Interpretação clínica das provas laboratoriais**. 4ª ed. São Paulo: Sarvier, 1990. p.126-9.
73. Elster A. Modern imaging of the pituitary. **Radiology** 1993;187:1-14.
74. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. **Ann Intern Med** 1985;103(2):228-39.
75. Matsumura LK, Czepielewski MA, Abucham J. Tratamento do diabetes insipidus central com um análogo da arginina-vasopressina (DDAVP). **Rev Bras Med** 1988;45:331-5.
76. Abucham J. Diabetes insipidus e gravidez. In: Lima GR, Baracat EC, eds. **Ginecologia endócrina**. São Paulo: Atheneu, 1995. p.481-4.
77. Macedo CLD, Matsumura LK, Abucham JZ. Diabetes insipidus transitório da gestação. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1993;37:23-6.
78. Webster B, Bain J. Antidiuretic effect and complications of chlorpropamide therapy in diabetes insipidus. **J Clin Endocrinol Metab** 1970;30(2):215-27.
79. Rocha AS, Ping WC, Kudo LH. Effect of chlorpropamide on water and urea transport in the inner medullary-collecting duct. **Kidney Int** 1991;39(1):79-86.
80. Earley LE, Orloff J. The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes insipidus. **J Clin Invest** 1962;41:1988-97.

Endereço para correspondência:

Julio Abucham
Disciplina de Endocrinologia, UNIFESP
Rua Pedro de Toledo, 910
04039-002 São Paulo, SP
e.mail: julioabucham@nw.com.br