

Reposição de GH na “Somatopausa”: Solução ou Problema ?

revisão

RESUMO

Marcello D. Bronstein

O prolongamento da expectativa de vida tem levado a esforços para que a qualidade de vida e a produtividade dos idosos tornem-se cada vez melhores. Sabe-se que, após o pico puberal, ocorre um declínio progressivo na atividade do eixo GH/IGF-1 com o passar da idade, sendo que, acima dos 60 anos, muitos indivíduos normais apresentam secreção de GH nas 24 horas, indistingüível da dos pacientes adultos com deficiência de GH por lesões hipotálamo-hipofisárias (DGHA). Este fenômeno fisiológico apresenta paralelo com vários aspectos clínicos encontrados na DGHA, tais como aumento da gordura visceral e subcutânea, redução da massa magra, osteoporose, distúrbios neuropsicológicos e psiquiátricos. Como a reposição de GH humano recombinante tem se mostrado útil na reversão desta sintomatologia na DGHA, vários estudos direcionaram o uso de GH para o idoso “saudável”, com o intuito de verificar se os mesmos benefícios poderiam ser alcançados. Nesta revisão, procurei analisar os potenciais mecanismos relacionados com o hipo-somatotropismo do idoso, as manifestações clínicas do mesmo, e o resultado dos estudos mais relevantes publicados sobre a reposição de GH no envelhecimento, avaliando os benefícios e os efeitos colaterais. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:323-330**)

Descritores: Hormônio de crescimento; IGF-1; Somatopausa

*Unidade de Neuroendocrinologia,
Disciplina de Endocrinologia e
Metabologia, Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, SP.*

ABSTRACT

Growth Hormone Replacement for “Somatopause”: Solution or Problem?

The extension of the life expectancy led to strategies aimed at improving the quality of life and productivity of aging persons. It is well known that, after the pubertal peak, the activity of the GH/IGF-1 axis progressively declines. Consequently, many normal individuals older than 60 years have 24-hour GH secretion indistinguishable from that of an adult patient with GH deficiency due to hypothalamic-pituitary lesions (ADGH). This physiological phenomenon is paralleled with many clinical aspects of ADGH, such as increased visceral and subcutaneous fat, decreased lean mass, osteoporosis, neuropsychological and psychiatric disorders. Since human recombinant GH administration was able to revert such conditions in AGHD, many studies have addressed the issue of GH replacement therapy to the “healthy” elderly in order to assess its potential benefits. This review aims at describing the potential mechanisms related to the somatotrophic axis decline with aging, its clinical manifestations, and the literature addressing GH replacement for the elderly, assessing benefits and side effects. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:323-330**)

Keywords: Growth hormone; IGF-1; Somatopause

*Recebido em 22/05/03
Aceito em 30/05/03*

COM A REDUÇÃO DA NATALIDADE em paralelo ao prolongamento da expectativa de vida, espera-se que a população idosa (acima de 65 anos) cresça cerca de 82% nos próximos 25 anos. Treze países europeus terão mais do que 10% de sua população acima de 80 anos de idade. Espera-se que, por volta do ano 2050, perto de 25% da população européia tenha mais do que 65 anos (1). Desta forma, todos os esforços devem ser feitos para que a qualidade de vida e a produtividade dos idosos sejam otimizadas. Medidas como alimentação saudável, abolição do tabagismo e moderação do consumo alcoólico, e estímulo à prática de exercícios físicos pelos idosos são importantes e devem ser incentivados. Adicionalmente, a reposição hormonal no envelhecimento "normal" é assunto de grande impacto entre médicos e leigos. Há muito, a menopausa é considerada um exemplo de que vários achados físicos e mentais do envelhecimento se assemelham a situações clínicas de deficiência hormonal, e que podem ser revertidos, pelo menos em parte, pela sua reposição. Embora sem o desenvolvimento abrupto verificado na menopausa, a deficiência androgênica no homem (a assim chamada andropausa) e o declínio do eixo somatotrófico em ambos os sexos (somatopausa) têm merecido destaque na pesquisa médica como potenciais situações clínicas nas quais a terapêutica de reposição hormonal possa auxiliar, na linguagem de Lunenfeld (2), a prevenir o que é passível de prevenção e adiar o inevitável.

O hormônio de crescimento humano, obtido a partir de hipófises de cadáveres, tinha como única indicação terapêutica a reposição de crianças com baixa estatura devido à deficiência do hormônio (DGHI). Com o advento de quantidades potencialmente ilimitadas do hormônio de crescimento humano obtido pela técnica de DNA recombinante (rhGH), esta indicação foi estendida a outras situações clínicas que pudessem beneficiar-se deste tratamento. Entre elas, emergiu como uma das mais evidentes a síndrome da deficiência de GH na idade adulta (DGHA) (3). Embora não tendo a objetividade que a auxologia confere à DGHI, um conjunto de sinais e sintomas, tais como aumento da gordura corporal, redução da massa magra, densidade óssea diminuída, aumento de fatores de risco cardiovascular, comprometimento das funções cardíaca e renal, redução da capacidade física e do bem estar psicológico, incluindo quadros depressivos, fazem parte da DGHA. Este quadro tem como base laboratorial a deficiência de GH, melhor evidenciada pelo teste de tolerância à insulina, e valores baixos de IGF-1 em 50% dos casos (4). Assim, pacientes com DGHI que se tornam adultos, e aqueles com DGH

adquirido na idade adulta por comprometimento hipotálamo-hipofisário tumoral, actínico, inflamatório ou traumático, são candidatos e realmente se beneficiam da reposição com rhGH (3).

As semelhanças das manifestações físicas e mentais do DGHA com as que ocorrem no envelhecimento humano "normal" são patentes. A massa magra reduz-se e a adiposa aumenta com o avançar da idade, e ocorre cerca de 30% de atrofia do fígado, rins, cérebro e pâncreas dos 30 aos 60 anos (5). A perda de massa óssea predispõe a fraturas. A redução da capacidade funcional de vários órgãos leva a alteração basal ou na magnitude da resposta a estímulos pelos músculos, rins, coração, pulmões, trato gastrointestinal, fígado e cérebro. Em paralelo, sabe-se que após o pico puberal, a secreção de GH declina em adultos normais cerca de 14% por década após os 20 anos de idade, sendo que acima dos 60 anos muitos adultos apresentam secreção de GH nas 24 horas indistinguível da dos pacientes com DGHA (6). Embora o padrão secretório do GH seja similar ao do jovem, a amplitude dos pulsos é dramaticamente reduzida. Também ocorre uma redução progressiva na liberação de GH induzida pelo sono (7). No entanto, ao contrário dos pacientes DGHA, tanto o sono e, principalmente, exercícios físicos (8) persistem como estímulos fisiológicos para a secreção de GH no idoso sadio.

As mudanças nos níveis de IGF-1 no decorrer da vida acompanham as do GH. O aumento de até 3 vezes verificado na puberdade é seguido por um declínio gradual a partir da 3ª década. Mas, embora a redução seja marcante na velhice, nem sempre existe correlação entre os níveis de GH e IGF-1, à semelhança do que ocorre na DGHA (4,7). Estudo recente (9) sugere que polimorfismo no gene que codifica o IGF-1 pode influenciar na redução dos níveis circulantes de IGF-1 dependentes da idade.

O declínio do eixo GH/IGF-1 no envelhecimento pode ser atribuído a diversos mecanismos potenciais: redução na secreção de GHRH e/ou Grelina, aumento no tônus somatostatinérgico, redução na resposta hipofisária ao GHRH ou à Grelina, ou aumento da sensibilidade ao *feedback* negativo do IGF-1 (figura 1). Este último mecanismo não encontra respaldo em estudos de infusão de IGF-1 em jovens e idosos saudáveis (10). Os estudos que favorecem o aumento da secreção de somatostatina no envelhecimento esbarram com o fato de que esta elevação pode ser secundária ao aumento da adiposidade nos idosos (11,12). Finalmente, a possibilidade de redução da secreção de GHRH é levantada pela constatação em idosos de que a magnitude dos pulsos de GH é restau-

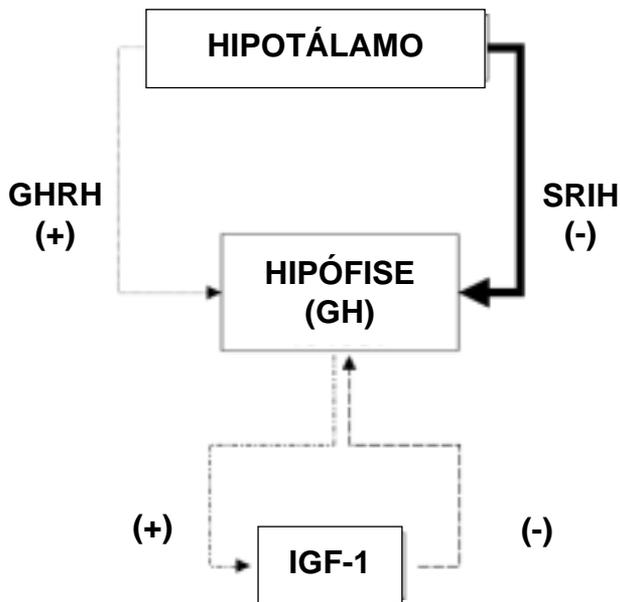


Figura 1. Representação esquemática dos mecanismos potencialmente envolvidos na redução da atividade do eixo somatotrófico no envelhecimento.

Redução da secreção do hormônio liberador do GH (GHRH)

Aumento da secreção da somatostatina (SRIH)

Aumento da sensibilidade hipofisária à retroalimentação negativa do IGF-1

rada pela administração de GHRH (13) e por estudo que utiliza infusões graduais de antagonista de GH, mostrando que menos antagonista é necessário para bloquear a secreção de GH em indivíduos idosos, em comparação com os mais jovens (14). Adicionalmente, estudo recente do grupo de Manchester (15) sugere, através do teste de geração do IGF-1, que, embora a atividade do eixo GH/IGF-1 decline com o envelhecimento, a resposta periférica ao GH não é atenuada.

A marcante redução da secreção de GH e as modificações somáticas e psíquicas do envelhecimento, que, à semelhança com as do DGHA, possam ser atribuídas à deficiência do eixo GH/IGF-1, passou a ser conhecida como somatopausa. A pergunta que aflora é evidente: serão as alterações da somatopausa revertidas com a reposição de rhGH, como já se verificou no DGHA?

No início dos anos 90, Marcus e cols. (16) administraram, de forma randomizada a 16 homens e mulheres acima de 60 anos, três diferentes doses de rhGH (30, 60 e 120µg/kg) diariamente por 7 dias. O IGF-1 elevou-se de forma dose dependente, chegando a níveis no limite superior do normal para a faixa etária, ou mesmo atingindo valores normais para jovens.

Sendo muito curto, este estudo não serviu para avaliar modificações na composição corporal, mas foi capaz de avaliar outros parâmetros, indicando efeito anabólico pela redução da excreção nitrogenada e de sódio. Também ocorreu aumento do *turnover* ósseo, evidenciado por elevação de osteocalcina e aumento da excreção urinária de hidroxiprolina. No entanto, mesmo sendo breve, a reposição de rhGH foi acompanhada de intolerância à glicose, redução da sensibilidade à insulina e edema de tornozelos.

Apenas 5 meses após, Rudman e cols. (17) publicaram o primeiro estudo, e até hoje o de maior impacto, dirigido à somatopausa e reposição de GH. Estudaram 21 homens com mais de 60 anos, recebendo rhGH (0,09mg/kg/semana) ou placebo. Durante o protocolo, os indivíduos que receberam GH tiveram elevação de IGF-1 para níveis de adultos jovens, e ao final de seis meses, o grupo tratado apresentou redução de 15% na massa adiposa, aumento de 9% na massa magra e de 7% na espessura cutânea, e incremento de 1,6% na densidade da coluna lombar (mas não da do rádio e fêmur proximal). O mesmo não ocorreu no grupo controle. O tratamento foi bem tolerado, mas o grupo em rhGH apresentou, em média, elevação da PA sistólica e dos níveis plasmáticos basais de glicose. Esta publicação motivou verdadeiro furor na imprensa leiga, com alguns jornais e revistas de grande impacto alardeando a descoberta do "elixir da juventude" (18). Estaríamos frente a uma realidade?

Os mesmos autores estenderam o desenho de estudo para 12 meses (19). Os níveis de IGF-1 mantiveram-se na faixa normal para adultos jovens. Não verificaram mudanças adicionais na composição corporal e na densidade óssea lombar. Os efeitos colaterais foram mais frequentes e intensos nos indivíduos com valores de IGF-1 mais próximos do limite superior de adultos jovens: nove homens desenvolveram síndrome túnel-carpal e artralgias, sendo retirados do protocolo.

Estudos em mulheres normais na pós-menopausa foram menos alentadores: Holloway e cols. (20) mostraram que, mesmo com a reposição de rhGH em doses elevadas (0,3mg/kg/semana) em 27 mulheres menopausadas, oito delas também em reposição de hormônios sexuais, a massa adiposa reduziu-se em apenas 9%. Grande parte apresentou efeitos colaterais como edemas, artralgias e síndrome túnel carpal, sendo que oito das 12 em reposição com GH abandonaram o tratamento. Thompson e cols. (21) estudaram 16 mulheres menopausadas (média de idade 71,9 anos) recebendo rhGH 0,18mg/kg/semana em associação com doses baixas ou altas de rhIGF-1 por 4 semanas. Houve redução da massa adiposa nos dois grupos, e

aumento significativo na massa magra e retenção nitrogenada no grupo em dose alta de IGF-1. Estes efeitos anabólicos foram, no entanto, acompanhados de efeitos colaterais no grupo em dose elevada: cefaléia, letargia, edema e dores articulares. Outro estudo que utilizou apenas rhIGF-1 não mostrou, apesar da elevação dos níveis plasmáticos deste peptídeo, qualquer alteração na composição corporal e outros parâmetros (22). Estes achados foram atribuídos a uma possível retro-alimentação negativa do IGF-1 sobre a secreção de GH. Adicionalmente, o estudo também reforça a idéia de que alguns dos efeitos fisiológicos do GH sejam independentes do IGF-1.

As publicações citadas mostram claramente a melhora na composição corporal de idosos em reposição com rhGH. No entanto, algumas têm sido criticadas pelos estudos não terem sido duplo-cegos, utilizarem bioimpedância, levando à valorização excessiva do aumento da massa magra em função da retenção hídrica GH induzida, e não verificarem o impacto funcional das alterações morfológicas, já que parece existir influência dos níveis de IGF-1 na força muscular. Com efeito, Cappola e cols. (23), em estudo populacional incluindo mulheres entre 70 e 79 anos, mostraram associação entre níveis séricos de IGF-1 mais baixos e fraqueza do extensor do joelho, lerdeza e dificuldade em executar tarefas que requerem mobilidade. A busca da relação entre a elevação do IGF-1 e melhora da composição corporal com a força muscular e capacidade aeróbica foi motivo de estudo muito bem desenhado por Pappadakis e cols. (24). Eles avaliaram 52 homens saudáveis entre 70 e 85 anos, metade deles recebendo rhGH 0,09mg/kg/semana, e a outra metade injeções com o mesmo volume de placebo. No final de seis meses, o grupo tratado aumentou em média a massa magra em 4,3% (*versus* redução de 0,1% no grupo placebo) e a massa adiposa reduziu em 13,1% (*versus* 0,3% no grupo placebo). No entanto, a falta de diferença estatística entre os dois grupos foi desapontadora no que se refere à força muscular nos joelhos e mãos, no consumo de oxigênio e na capacidade física. Apesar da dose considerada fisiológica, ocorreram 48 episódios de efeitos colaterais no grupo rhGH contra apenas 14 no grupo placebo. Outros estudos corroboram a falta de efeito da reposição de GH na melhora funcional de idosos. Blackman e cols. (25), em protocolo randomizado, duplo-cego e placebo controlado que envolveu 57 mulheres e 74 homens, 68-88 anos, estudaram os efeitos da reposição de rhGH (0,09mg/kg/semana no início, com redução para 0,08mg/kg/semana) associado ou não a esteróides sexuais, *versus* placebo por 24

semanas, e também mostraram os efeitos benéficos do GH na composição corporal, sem ocorrência de diferenças na força muscular e no consumo de oxigênio durante exercício em ambos os grupos. Apenas o subgrupo de homens com GH + testosterona apresentou aumento discreto da força muscular e do consumo de oxigênio. Apesar da dose relativamente baixa de rhGH, ocorreu edema, principalmente no grupo de mulheres em GH com ou sem reposição esteróide, além de artralguas e síndrome túnel carpal em homens em GH e GH + testosterona. Diabetes mellitus ou intolerância à glicose foram verificados em 18 homens em GH *versus* sete em placebo. Também Taaffe e cols. (26), estudando 18 homens entre 60 e 79 anos em treinamento físico progressivo por 14 semanas, com 10 semanas adicionais de exercícios mais rhGH ou placebo, não mostraram efeito aditivo da reposição somatotrófica. Apenas um estudo, utilizando inclusive dose baixa de rhGH (0,03mg/kg/semana), mostrou aumento da força muscular associado a incremento da massa magra (27). Por outro lado, existem evidências de que o exercício físico isolado é capaz de aumentar a força muscular em 24% a 97% em idosos (28,29). Adicionalmente, o ganho de massa muscular (60%) foi muito superior ao obtido com a reposição de GH. Concluímos que, em idosos "saudáveis" em reposição com rhGH, os efeitos positivos na composição corporal parecem não se acompanhar de melhora funcional, diferentemente do verificado em adultos com DGH (3), ao passo que o exercício físico é determinante desta melhora.

Uma vez que o envelhecimento está associado com alterações no metabolismo das lipoproteínas, e efeitos benéficos no perfil lipídico foram verificados na reposição de rhGH em adultos com DGH (30), alguns estudos procuraram verificar os efeitos da administração de GH em idosos. Em mulheres em pós-menopausa sem reposição esteróide, a reposição de rhGH reduziu as LDL-colesterol (20). Em contraste, dois outros estudos em homens idosos não verificaram efeitos do tratamento com rhGH tanto no colesterol total como nas suas frações (17,24). Por outro lado, como já referido, o metabolismo glicídico pode ser negativamente afetado pela reposição de GH em idosos.

O eixo GH/IGF-1 exerce importante influência na remodelação óssea (31). O envelhecimento é associado com perdas ósseas, para as quais diversos tratamentos, hormonais ou não, são direcionados. Existem evidências da influência da queda de IGF-1 nas alterações ósseas do idoso (32). Também foi demonstrado, em estudo envolvendo 178 homens entre

20 e 79 anos (cerca de 30 por década), que o declínio do eixo somatotrófico com o envelhecimento tem um grande impacto na absorção mineral (33). No entanto, embora os protocolos de reposição de GH mostrem elevação dos níveis dos marcadores de formação e de reabsorção óssea, a maior parte dos estudos não demonstra efeitos benéficos desta reposição na massa óssea dos idosos (27,34). Existem ainda evidências de que a combinação de rhGH com pamidronato prejudicou o efeito deste agente anti-reabsortivo na densidade óssea (35), e que GH associado à calcitonina mostrou efeito deletério no osso cortical de mulheres menopausadas (36).

Sabe-se que adultos com DGH apresentam distúrbios neuropsiquiátricos que comprometem sua qualidade de vida, podendo chegar a quadros depressivos importantes (37). A reposição destes pacientes com rhGH aumenta sua energia e vitalidade, humor, memória, e concentração (37,38). Estas alterações estão freqüentemente presentes em idosos normais. Existem evidências do envolvimento do eixo somatotrófico em distúrbios cognitivos. Estudos em animais e *in vitro* mostram que o IGF-1 aumenta a sobrevivência neuronal e inibe apoptose (39). Exerce também atividade neurotrófica no hipocampo, que é envolvido no aprendizado e memória (40). Kalmijn e cols. (41), em estudo prospectivo populacional, mostraram que valores mais elevados de IGF-1 total estão relacionados com menor declínio cognitivo no envelhecimento. No entanto, não existem até o presente, evidências de que a reposição com rhGH reverta estes sintomas (24).

Uma vez que os mecanismos ligados à redução da secreção do GH no envelhecimento estão substancialmente ligados à disfunção hipotalâmica, têm sido estudadas alternativas mais cômodas e eventualmente menos onerosas para a ativação do eixo somatotrófico no envelhecimento. Assim, GHRH 1-29 administrado por via subcutânea duas vezes ao dia por 14 dias a homens saudáveis na faixa dos 70 anos, trouxe GH e IGF-1 para níveis encontrados em homens jovens (42). Estudo mais prolongado com o mesmo peptídeo (injeção diária por quatro meses) em homens idosos e mulheres menopausadas mostrou aumento da secreção pulsátil de GH e dos níveis de IGF-1 sem evidência de efeitos colaterais (43). Os homens, mas não as mulheres, apresentaram mudanças na composição corporal similares às verificadas com rhGH e melhora da sensibilidade à insulina, do bem-estar e da libido. Os secretagogos do GH, peptídicos (GHRP's) ou não peptídicos, de reconhecida potência na liberação de GH (44), também são agentes promissores para uso

no envelhecimento. O análogo não peptídico MK-677 é de particular interesse: sua administração oral em idosos aumentou a secreção pulsátil de GH e elevou IGF-1. Murphy e cols. (45) conduziram um estudo randomizado e duplo-cego envolvendo 187 adultos acima de 65 anos, que receberam por via oral MK-667 ou placebo por até nove semanas. O grupo tratado mostrou aumento significativo dos níveis de IGF-1 e do *turnover* ósseo. Em publicação mais recente (46), o mesmo grupo, estudando 18 mulheres osteoporóticas na pós-menopausa, demonstrou que a combinação de MK-677 e alendronato produziu incremento maior da densidade óssea femoral do que a obtida com alendronato em monoterapia. Por outro lado, o mesmo não foi verificado na coluna lombar. Os efeitos colaterais incluíram retenção hídrica, aumento das transaminases em dois casos, e elevação da glicemia em três indivíduos. Os efeitos dos secretagogos do GH na composição corporal e outros parâmetros metabólicos ainda não foram convenientemente avaliados.

É de extrema importância ressaltarmos que o idoso faz parte de um grupo particularmente suscetível a neoplasias. Adicionalmente, existem evidências associando IGF-1 e risco de câncer. Chan e cols. (47), acompanhando 152 homens saudáveis, verificaram que o risco relativo para o desenvolvimento de câncer de próstata foi 4,3 vezes maior nos indivíduos que apresentavam níveis de IGF-1 no quartil mais elevado, comparados com aqueles cuja concentração do peptídeo encontrava-se no quartil mais baixo. Embora não se tenha demonstrado maior prevalência de câncer em indivíduos repostos com rhGH, devemos considerar que a ativação do eixo somatotrófico nos idosos possa ter papel potencial na tumorigênese.

Ao lado do tratamento sério dado ao tema ainda polêmico da somatopausa, a indústria de "medicamentos" baseada em premissas pseudo-científicas tem proliferado. Desde a publicação de Rudman e cols. no *New England Journal of Medicine* (17), com o seu já citado alarde pela imprensa leiga como sendo a descoberta da fonte da juventude que Ponce de Leon tanto procurou no início do século XVI, uma enxurrada de produtos proclamados como "GH" ou "estimulantes do GH" passou a ser anunciado, inclusive na Web, e vendidos sem receita médica, por serem considerados "suplementos para alimentação saudável" (48). Obviamente estes produtos não foram testados em estudos bem desenhados, placebo-controlados. Incluem formulações de aminoácidos, principalmente contendo arginina (com o pretexto de estimular a secreção de GH), ervas "estimulantes" do GH, "secretagogos de GH" ativos por via oral ou *spray* nasal (não

Tabela 1. Efeitos benéficos e adversos da reposição de rhGH no idoso.

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

* Itens ainda não comprovados

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

Em resumo, existem dados conclusivos da redução fisiológica da secreção de GH/IGF-1 ao longo do envelhecimento. Este declínio, à maneira do que ocorre em adultos com DGH, é associado com mudanças adversas na composição corporal, tais como redução da massa muscular e óssea, e aumento da gordura subcutânea e visceral, que são associados à osteoporose, fraqueza muscular, obesidade, dislipidemia e diabetes mellitus (tabela 1). Adicionalmente, o idoso é propenso a distúrbios cognitivos e do humor. O comprometimento da função somatotrófica com a idade pode ser visto através de duas perspectivas não necessariamente excludentes: 1) representa um quadro de deficiência hormonal passível de tratamento; 2) seja uma resposta de adaptação ao envelhecimento, no sentido de proteger o idoso da crescente susceptibilidade a distúrbios da homeostase, que potencialmente poderiam manifestar-se como doença, tais como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e neoplasias malignas. Assim, é imperativo estabelecer um equilíbrio entre os dois pontos de vista, selecionando rigorosamente o idoso a ser repositado com GH, como, por exemplo, aquele em estado catabólico e sem possibilidade de exercitar-se. Como exemplo, estudo do grupo de Lamberts (49) avaliou o efeito da reposição de rhGH versus placebo na recuperação de pacientes com mais de 75 anos com fratura de quadril: aqueles repositados mostraram uma significativa redução no tempo necessário para reassumir vida independente após a fratura. Johannsson e cols. (50), também em estudo placebo controlado, mostraram efeito benéfico do rhGH em parâmetros metabólicos e na força muscular de pacientes urêmi-

cos em hemodiálise com idade entre 53 e 92 anos. Adicionalmente, esta reposição poderia ser substituída por agentes liberadores de GH peptídicos ou não, alguns ativos por via oral. Desta forma, estaremos avaliando o real benefício da reposição *versus* os custos materiais e os potenciais efeitos colaterais. Até então, atividade intelectual, alimentação saudável, restrição de bebidas alcoólicas, eliminação do tabaco e exercícios físicos adequados são as medidas que dispomos para que a qualidade de vida e a longevidade dos indivíduos na 3ª idade sejam otimizadas.

REFERÊNCIAS

1. Diczfalusy E. An aging humankind: is our future behind us? *The Aging Male* 1998;1:8-19.
2. Lunenfeld B. Hormone replacement therapy in the aging male. *The Aging Male* 1999;2:1-6.
3. 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.
4. Musolino NR, Da Cunha Neto MB, Marino Junior R, Giannella-Neto D, Bronstein MD. Evaluation of free insulin-like growth factor-I measurement on the diagnosis and follow-up treatment of growth hormone-deficient adult patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(4):441-9.
5. Rudman D. Growth hormone, body composition and aging. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:800-7.
6. 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(5):1081-8.
7. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(1):51-8.
8. Hurel SJ, Koppiker N, Newkirk J, Close PR, Miller M, Mardell R, et al. Relationship of physical exercise and ageing to growth hormone production. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51(6):687-91.
9. Rietveld I, Janssen JA, Hofman A, Pols HA, van Duijn CM, Lamberts SW. A polymorphism in the IGF-1 gene influ-

- ences the age-related decline in circulating total IGF-1 levels. **Eur J Endocrinol** 2003;148(2):171-5.
10. Chapman IM, Hartman ML, Pezzoli SS, Harrell FE Jr, Hintz RL, Alberti KG, et al. Effect of aging on the sensitivity of growth hormone secretion to insulin-like growth factor-I negative feedback. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(9):2996-3004.
 11. Arvat E, Gianotti L, Grottoli S, Imbimbo BP, Lenaerts V, Deghenghi R, et al. Arginine and growth hormone-releasing hormone restore the blunted growth hormone-releasing activity of hexarelin in elderly subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79(5):1440-3.
 12. Ghigo E, Goffi S, Nicolosi M, Arvat E, Valente F, Mazza E, et al. Growth hormone (GH) responsiveness to combined administration of arginine and GH-releasing hormone does not vary with age in man. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71(6):1481-5.
 13. Pavlov EP, Harman SM, Merriam GR, Gelato MC, Blackman MR. Responses of growth hormone (GH) and somatomedin-C to GH-releasing hormone in healthy aging men. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;62(3):595-600.
 14. Russell-Aulet M, Jaffe CA, Demott-Friberg R, Barkan AL. *In vivo* semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) output in humans: evidence for relative GHRH deficiency in aging. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84(10):3490-7.
 15. Lissett CA, Shalet SM. The insulin-like growth factor-I generation test: peripheral responsiveness to growth hormone is not decreased with ageing. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2003;58(2):238-45.
 16. Marcus R, Butterfield G, Holloway L, Gilliland L, Baylink DJ, Hintz RL, et al. Effects of short-term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70(2):519-27.
 17. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. **N Engl J Med** 1990;5:323(1):1-6.
 18. Klatz R. **Grow young with HGH: The amazing medically proven plan to reverse aging**. New York: Harper, 1997.
 19. Rudman D, Feller AG, Cohn L, Shetty KR, Rudman IW, Draper MW. Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. **Horm Res** 1991;36 Suppl 1:73-81.
 20. Holloway L, Butterfield G, Hintz RL, Gesundheit N, Marcus R. Effects of recombinant human growth hormone on metabolic indices, body composition, and bone turnover in healthy elderly women. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79(2):470-9.
 21. Thompson JL, Butterfield GE, Marcus R, Hintz RL, van Loan M, Ghiron L, et al. The effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and growth hormone on body composition in elderly women. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80(6):1845-52.
 22. Friedlander AL, Butterfield GE, Moynihan S, Grillo J, Pollock M, Holloway L, et al. One year of insulin-like growth factor I treatment does not affect bone density, body composition, or psychological measures in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(4):1496-503.
 23. Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-1 levels with muscle strength and mobility in older women. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(9):4139-46.
 24. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. **Ann Intern Med** 1996;124(8):708-16.
 25. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. **JAMA** 2002;288(18):2282-92.
 26. Taaffe DR, Cooper CS, Holloway L, Duret C, Marcus R. Lack of association of anabolic hormone status and muscle strength with regional and whole body bone mineral density in healthy men aged 60-79 years. **Aging (Milano)** 1999;11(1):4-11.
 27. Cuttica CM, Castoldi L, Gorrini GP, Peluffo F, Delitala G, Filippa P, et al. Effects of six-month administration of recombinant human growth hormone to healthy elderly subjects. **Aging (Milano)** 1997;9(3):193-7.
 28. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. **N Engl J Med** 1994;23:330(25):1769-75.
 29. Pyka G, Lindenberger E, Charette S, Marcus R. Muscle strength and fiber adaptations to a year-long resistance training program in elderly men and women. **J Gerontol** 1994;49(1):M22-M27.
 30. Beshyah SA, Henderson A, Niththyananthan R, Skinner E, Anyaoku V, Richmond W, et al. The effects of short and long-term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on lipid metabolism and carbohydrate tolerance. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80(2):356-63.
 31. Parfitt AM. Growth hormone and adult bone remodeling. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1991;35(6):467-70.
 32. Boonen S, Lesaffre E, Aerssens J, Pelemans W, Dequeker J, Bouillon R. Deficiency of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis potentially involved in age-related alterations in body composition. **Gerontology** 1996;42(6):330-8.
 33. Fatayerji D, Mawer EB, Eastell R. The role of insulin-like growth factor I in age-related changes in calcium homeostasis in men. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(12):4657-62.
 34. Christmas C, O'Connor KG, Harman SM, Tobin JD, Munzer T, Bellantoni MF, et al. Growth hormone and sex steroid effects on bone metabolism and bone mineral density in healthy aged women and men. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 2002;57(1):M12-M18.
 35. Erdtsieck RJ, Pols HA, Valk NK, van Ouwerkerk BM, Lamberts SW, Mulder P, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with a combination of growth hormone and pamidronate: a placebo controlled trial. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1995;43(5):557-65.
 36. Aloia JF, Vaswani A, Kapoor A, Yeh JK, Cohn SH. Treatment of osteoporosis with calcitonin, with and without growth hormone. **Metabolism** 1985;34(2):124-29.

37. 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.
38. Rosen T, Johannsson G, Johannsson JO, Bengtsson BA. Consequences of growth hormone deficiency in adults and the benefits and risks of recombinant human growth hormone treatment. A review paper. **Horm Res** 1995;43(1-3):93-9.
39. Connor B, Beilharz EJ, Williams C, Synek B, Gluckman PD, Faull RL, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-1) immunoreactivity in the Alzheimer's disease temporal cortex and hippocampus. **Brain Res Mol Brain Res** 1997;3:49(1-2):283-90.
40. Dore S, Kar S, Quirion R. Insulin-like growth factor I protects and rescues hippocampal neurons against beta-amyloid- and human amylin-induced toxicity. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997;29:94(9):4772-7.
41. Kalmijn S, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Breteler MM. A prospective study on circulating insulin-like growth factor I (IGF-1), IGF-binding proteins, and cognitive function in the elderly. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(12):4551-5.
42. Corpas E, Harman SM, Pineyro MA, Roberson R, Blackman MR. Growth hormone (GH)-releasing hormone-(1-29) twice daily reverses the decreased GH and insulin-like growth factor-I levels in old men. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75(2):530-5.
43. Khorram O, Laughlin GA, Yen SS. Endocrine and metabolic effects of long-term administration of [Nle27]growth hormone-releasing hormone-(1-29)-NH2 in age-advanced men and women. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(5):1472-9.
44. Laron Z. Growth hormone secretagogues: clinical experience and therapeutic potential. **Drugs** 1995; 50(4):595-601.
45. Murphy MG, Bach MA, Plotkin D, Bolognese J, Ng J, Krupa D, et al. Oral administration of the growth hormone secretagogue MK-677 increases markers of bone turnover in healthy and functionally impaired elderly adults. The MK-677 Study Group. **J Bone Miner Res** 1999;14(7):1182-8.
46. Murphy MG, Weiss S, McClung M, Schnitzer T, Cerchio K, Connor J, et al and the MK-677/Alendronate Study Group. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(3):1116-25.
47. 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(5350):563-6.
48. Drazen JM. Inappropriate advertising of dietary supplements. **N Engl J Med** 2003;348:777-8.
49. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. **Science** 1997;17:278 (5337):419-24.
50. Johannsson G, Bengtsson BA, Ahlmen J. Double-blind, placebo-controlled study of growth hormone treatment in elderly patients undergoing chronic hemodialysis: anabolic effect and functional improvement. **Am J Kidney Dis** 1999;33(4):709-17.

Endereço para correspondência:

Marcelo D. Bronstein
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255 - 7° andar, sala 7037
05403-000 São Paulo, SP
e.mail: mdbronstein@uol.com.br