

Autora: Cristina Mariana Almendra da Cunha Marques; natural de Coimbra, nascida a 19 de Setembro de 1992; aluna de 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Contato: cristinacunhamarques@gmail.com

RESUMO

A somatropina (vulgarmente designada hormona do crescimento) é uma hormona hipofisária conhecida pela sua importância na infância e puberdade devido ao seu envolvimento no crescimento e maturação. No entanto, esta hormona está presente durante toda a vida. No adulto, são as suas funções metabólicas que se destacam, otimizando também a composição corporal e a capacidade física. A sua deficiência causa um espectro variado de sintomas. Neste inclui-se diminuição da qualidade de vida e do bem-estar geral, diminuição da tolerância ao exercício e da massa muscular, aumento da massa gorda, diminuição do volume de líquido total e extracelular, alterações ósseas, insensibilidade à insulina, alterações do perfil lipídico e promoção de um estado pró-inflamatório e de hipercoagulabilidade. Assim, hoje em dia, nas crianças e jovens com deficiência de somatropina mantida é continuado o tratamento após a fase de transição. Por base, consideram-se diversos trabalhos científicos que estabelecem um favorável custo-benefício da terapêutica com somatropina na idade adulta. No entanto, existem alguns pontos controversos sobre esta temática que devem ser analisados. O objetivo deste trabalho será um aprofundamento do conhecimento sobre a problemática da deficiência de somatropina na vida adulta e seu tratamento.

Palavras-Chave: *somatropina; deficiência de somatropina no adulto; terapêutica com somatropina*

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	5
Capítulo I	7
SOMATROPINA.....	7
• Secreção.....	7
• Transporte.....	12
• Ações.....	13
Capítulo II.....	16
DEFICIÊNCIA DE SOMATROPINA NO ADULTO	16
• Epidemiologia	16
• Etiologia.....	17
• Diagnóstico	19
• Clínica.....	23
○ Qualidade de Vida	24
○ Composição Corporal	25
○ Capacidade Física.....	26
○ Saúde Óssea	26
○ Metabolismo dos Hidratos de Carbono.....	27
○ Perfil Lipídico	28
○ Marcadores de Inflamação e Coagulação	30
○ Fatores de Risco Adicionais.....	30
○ Mortalidade.....	31
○ Sintomatologia Adicional em Estudo.....	33
Capítulo III	34
TERAPÊUTICA.....	34
• Indicações.....	35

• Contra-Indicações	37
• Dosagens	37
• Resultados	41
○ Qualidade de Vida	41
○ Composição Corporal	43
○ Capacidade Física	43
○ Saúde Óssea	44
○ Metabolismo dos Hidratos de Carbono	46
○ Perfil Lipídico	47
○ Marcadores de Inflamação e Coagulação	48
○ Fatores de Risco Adicionais	49
○ Mortalidade	49
• Efeitos Secundários	50
• Idosos e Atletas	52
• Custo-Benefício	53
CONCLUSÃO	55
AGRADECIMENTOS	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

INTRODUÇÃO

Deve ou não tratar-se todos os adultos afetados, incluindo aqueles que desenvolveram a doença já depois da fase de transição?

A deficiência de somatropina no adulto é um problema que demorou algum tempo a ser valorizado. Contudo, a diversidade de sintomas que esta patologia provoca é já designada por síndrome e afeta a qualidade de vida e vários metabolismos. Atendendo aos elevados custos que a terapêutica acarreta, está em discussão a modificação das condições da sua comparticipação pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS). Constatar estas consequências em vários doentes e a ausência de terapêutica de substituição hormonal, levou-me a escolher o tema. Optei por abordar sucintamente a doença em termos epidemiológicos, etiológicos e a forma como afeta quem dela sofre, assim como refletir sobre os benefícios e eventuais efeitos adversos do tratamento de substituição.

A bibliografia foi escolhida dentro do tema proposto, por pesquisa em Julho de 2015 com as palavras-chave *Growth Hormone*, *Adult Growth Hormone Deficiency*, *Growth Hormone Treatment* e *Growth Hormone Replacement Therapy*. Foram excluídos todos os artigos que datavam de anos anteriores a 2010 e privilegiados artigos originais em detrimento de artigos de revisão. De entre os estudos existentes, foram selecionados aqueles que utilizavam a administração clássica (diária) da hormona, ao invés daqueles que investigavam uma nova forma de administração (semanal) de somatropina de libertação prolongada. Além de artigos, foram utilizados o *William's Textbook of Endocrinology* de Melmed S *et al.* na sua 12^a edição, as diferentes diretrizes internacionais em vigor relativas ao uso de somatropina em adultos com deficiência de somatropina, alguns documentos legislativos portugueses, a base de dados Infomed pertencente ao Infarmed e um livro publicado pela *Pfizer*, gentilmente cedido pela Dr.^a Margarida Bastos e relacionado a um simpósio recente que abordou a temática. As figuras, gráficos e tabelas exibidas são adaptações de figuras, gráficos e tabelas existentes nas

referências bibliográficas ou criadas de novo com base em informação recolhida nestas mesmas fontes.

Capítulo I

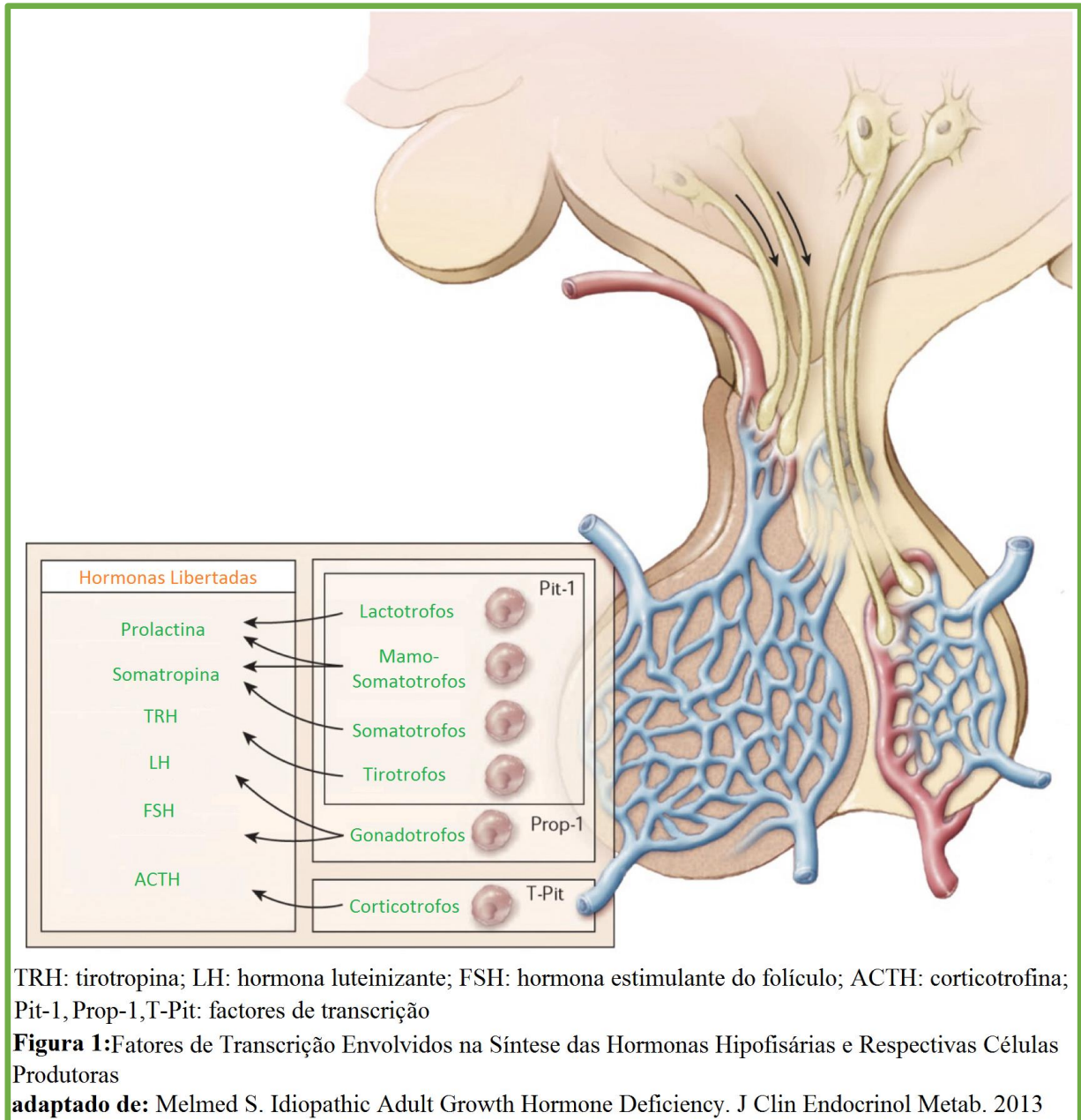
SOMATROPINA

A somatropina, habitualmente designada por hormona do crescimento, é uma hormona conhecida pela sua importância na infância e puberdade devido ao seu envolvimento no crescimento e maturação. Até recentemente, era impensável atribuir-lhe um papel fisiopatológico de relevo na vida adulta. De tal forma assim era, que foi desvalorizada informação outrora relatada sobre alguns casos de regressão de sintomatologia relacionada com o bem-estar geral em resposta à sua administração até 1989, ano de publicação dos primeiros ensaios sobre o tratamento de adultos com hipopituitarismo utilizando somatropina¹. Apenas em 2005, foram reconhecidos os seus efeitos somáticos globais no indivíduo, em todas as fases da vida².

- **Secreção**

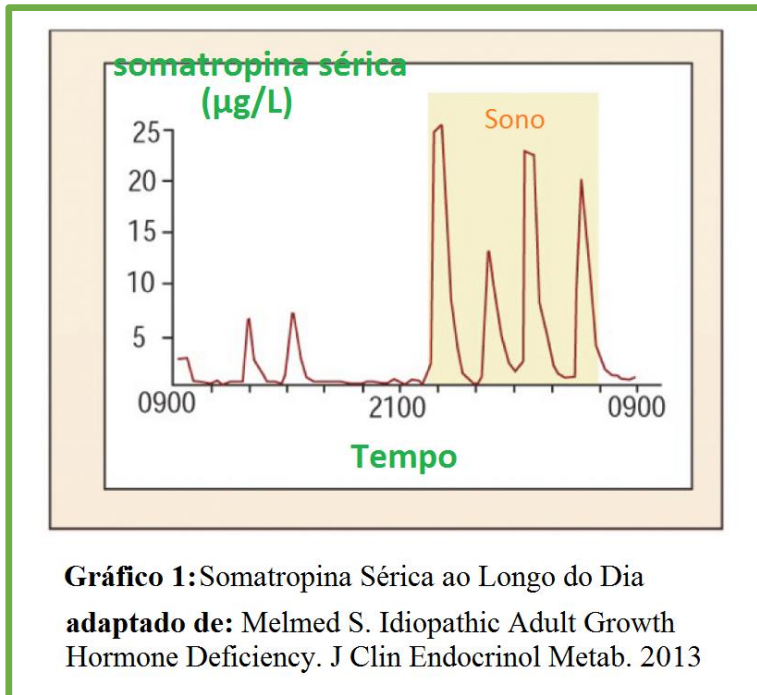
Esta hormona é uma das hormonas sintetizadas e libertadas pela hipófise anterior ou adeno-hipófise, existindo na glândula num total de 5 a 15 mg³⁻⁴. Todo o seu processo de síntese, armazenamento e libertação acontece sob influência de complexos meios e nele estão envolvidas diversas substâncias que atuam no hipotálamo ou diretamente na hipófise. Mais especificamente, as células responsáveis pela somatropina são os somatotrofos (figura 1), constituindo estes 35% a 45% das células hipofisárias³⁻⁴. Estas células, em oposição a outras células glandulares, são bastante vulneráveis a lesão⁵ devido à sua localização posterior². Nelas, existem recetores específicos para a *growth hormone-releasing hormone* (GHRH), dois subtipos de recetores para a somatostatina e ainda recetores para outros secretagogos da somatropina⁴. Como o nome indica, a GHRH estimula a secreção de somatropina, enquanto a somatostatina a inibe³. Assim sendo, a produção e ação destas hormonas pelo hipotálamo é dos

principais mecanismos de regulação dessa secreção. Têm também influencia fatores nutricionais, metabólicos, hormonais, a função renal e a função hepática².



Desta forma, nos adultos saudáveis, a secreção oscila **ao longo do dia, ao longo da vida** e apresenta **variação interindividual**.

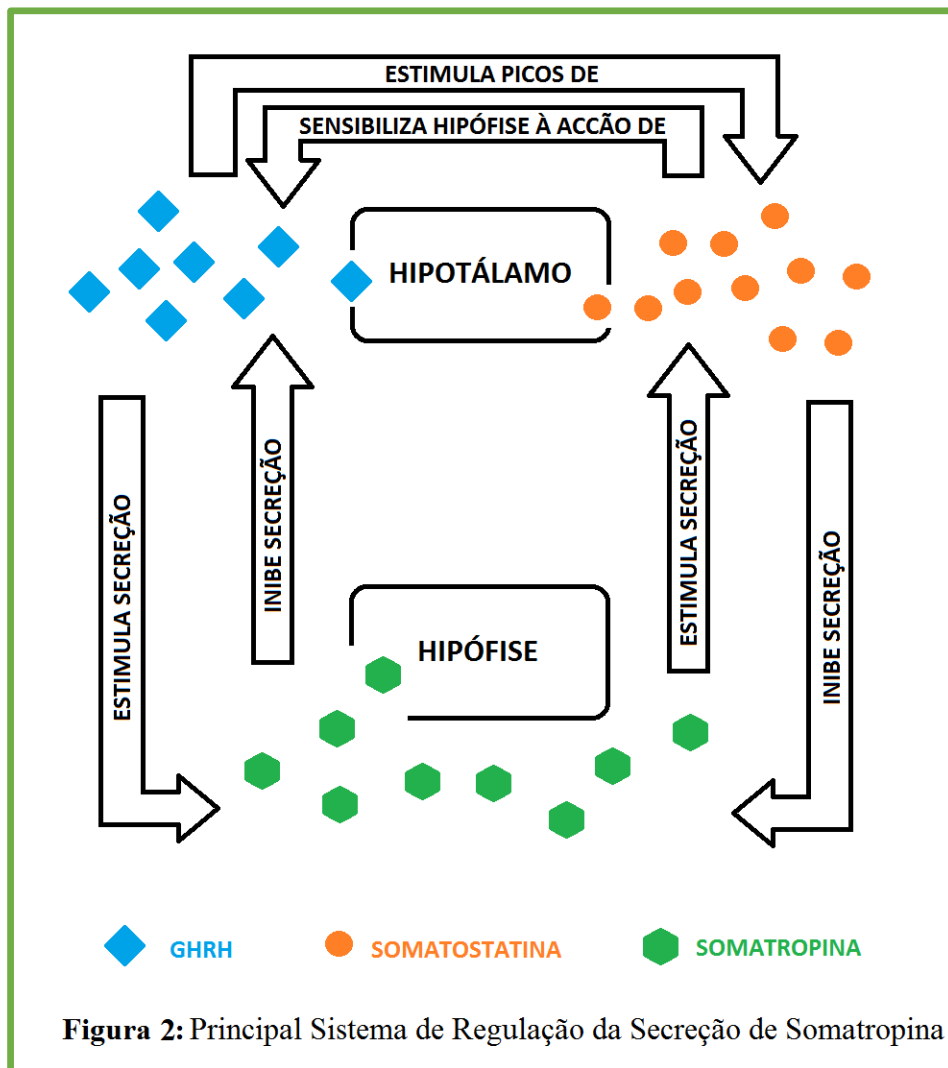
Num período de 24 horas (gráfico 1), esta é pulsátil: é máxima durante a noite, na fase inicial de sono profundo (quando é secretada cerca de 70% da hormona diária) e existem períodos em que a hormona é praticamente indetectável³.



Como já referido, a pulsatilidade é influenciada pela GHRH, pela somatostatina (figura 2)⁴. São funções da GHRH estimular os picos de somatostatina, induzir a transcrição do gene da somatropina, estimular a sua secreção e levar à biossíntese e proliferação dos somatotrofos⁴.

Por sua vez, é função da somatostatina sensibilizar os somatotrofos à ação da GHRH⁴. O *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF1) – principal efector da ação da somatropina⁶ – estimula igualmente a libertação de somatostatina e inibe o gene de transcrição e secreção da somatropina^{2-4,7}. Desta forma, o eixo – designado hipotálamo-hipófise-somatropina-IGF1 – funciona por *feedback* negativo^{2,4}.

Este eixo é ainda influenciado por outros secretagogos, tais como a grelina. Esta, principalmente a produzida pelo hipotálamo, induz a libertação de GHRH e de somatropina. Por esse motivo, encontra-se em estudo para utilização no diagnóstico da deficiência da hormona⁴.



Ao longo da vida, há fases em que a secreção de somatotropina é mais elevada. Nomeadamente, após níveis estáveis durante a infância, ocorre um aumento no início da puberdade e posterior diminuição até à fase de transição para a idade adulta (gráfico 2)⁴. Esta fase corresponde ao período de 6 ou 7 anos que cursa com diversas alterações não só físicas mas também psíquicas e que cessa com estabelecimento do desenvolvimento somático global. Nesta altura o crescimento linear termina, sendo atingidos valores mais baixos de hormona nos homens que nas mulheres²⁻⁴. Na vida adulta, a secreção continua a diminuir³⁻⁴ aproximadamente 14% por década^{1,8}.

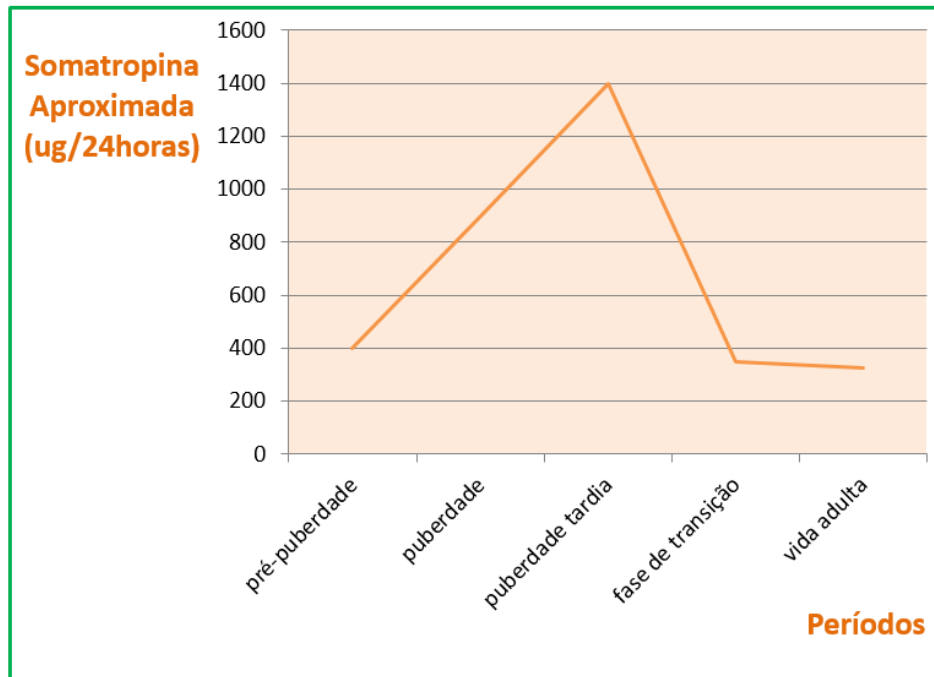


Gráfico 2: Somatropina Diária ao Longo da Vida (valores de William's Textbook of Endocrinology, 12 edition 2011)

Por fim, existem fatores que fazem diferir a secreção de somatropina entre indivíduos da mesma idade (tabela 1), revelando-se a nutrição um dos mais importantes. Deste modo, a desnutrição ou o jejum prolongado aumentam a secreção, muito provavelmente por diminuição do IGF1 e do *feedback* negativo²⁻⁴. Por outro lado, a obesidade diminui-a^{3,9-10}, mesmo se induzida, podendo levar a falsos positivos no diagnóstico da deficiência de hormona¹¹ – fenómeno totalmente reversível com a perda de peso¹. Em adição à percentagem de massa gorda, a sua localização preferencialmente central influencia de igual forma negativamente a secreção da hormona. Mesmo em pessoas saudáveis não-obesas, o pico máximo de somatropina diminui em 1,02 ng/mL por cada centímetro ganho em perímetro abdominal^{3,9}. Além do estado nutricional, há também que considerar a flutuação da glicémia, tomando em consideração que a hipoglicémia estimula a secreção, acontecendo o oposto com a hiperglicemia, sem todavia a diabetes *mellitus* ser associada a valores aumentados de hormona^{1,4}.

Tabela 1: Exemplos de Fatores que Influenciam a Secreção de Somatropina	
Aumenta a Secreção de Somatropina	Diminui a Secreção de Somatropina
Sono Profundo	Perturbações Emocionais (depressão)
Exercício Físico	Obesidade
<i>Stress</i> Físico (choque hipovolêmico, sépsis)	Hiperglicemia
Jejum Prolongado	
Desnutrição	
Hipoglicemia Induzida por Insulina	
Aminoácidos Séricos	

Outro fator importante é interação da somatropina com as outras hormonas do organismo. Esta interação não é simples e foge do âmbito do trabalho. Como exemplo, repare-se apenas que os casos de hipo e de hipertireoidismo apresentam níveis séricos baixos de somatropina, uma vez que são necessárias hormonas da tiroide em valores de eutiroidismo para uma produção normal desta^{2,4}.

- **Transporte**

Depois de libertada, 60% da somatropina circula ligada às *growth hormone binding proteins* (GHBPs)². Estas proteínas têm como função tamponar variações séricas agudas de somatropina, constituindo uma reserva hormonal. Além disso, aumentam o seu tempo de semivida, que normalmente varia entre 20 a 50 minutos, em consequência da diminuição da *clearance* renal da somatropina ligada^{2,4}. Tal como a concentração de somatropina, a

concentração das proteínas de ligação sofre influência de diversos parâmetros e circunstâncias (tabela 2)³⁻⁴.

Tabela 2: Exemplos de Fatores que Alteram a Concentração das Proteínas de Ligação da Somatropina		
Aumenta Concentração das GHBP	Mantém Concentração das GHBP	Diminui Concentração das GHBP
Obesidade	Hipopituitarismo	Desnutrição
Gravidez	Acromegalia	Cirrose
Realimentação Após Restrição Alimentar		Hipotireoidismo
Glucocorticoides		Estrogénio oral
Androgénios		

GHBP: proteínas de ligação da somatropina

- **Ações**

Como já referido, a somatropina medeia o crescimento, maturação e tem um papel essencial nas funções metabólicas do indivíduo ao longo de toda a vida. Como fatores influenciadores destas ações temos o padrão de secreção hormonal e as suas concentrações⁴.

A atuação depende da ativação de recetores específicos que estão presentes em todo o organismo, nomeadamente em grande número no fígado e mais moderadamente noutros locais incluindo o músculo, a gordura e diversas zonas do cérebro^{2,4,12,13}. Por outro lado, relaciona-se com a indução da síntese e secreção do IGF1 (que exerce funções de forma parácrina e autócrina em vários tecidos^{2,4}) e de outros fatores de crescimento semelhantes à insulina, tais como o IGF2, a relaxina e a insulina.

Estes peptídeos têm síntese essencialmente hepática, sendo que os seus níveis séricos seguem o padrão dos da somatropina. A semivida de 12 a 20 minutos aumenta quando circulam ligados às *insulin-like growth factor-binding proteins* (IGFBP1-6). Já foram identificadas seis destas proteínas. Especificamente, o IGF1 circula em 80% ligado à IGFBP3, igualmente sintetizada por influência da somatropina².

Assim, do primeiro ano de vida até à puberdade, o efeito mais marcado da somatropina é precisamente o crescimento com aumento da formação de osso e cartilagem². Posteriormente, na adolescência tardia, realça-se o seu papel no atingimento do pico de massa óssea e manutenção da microarquitetura trabecular¹⁴. No adulto, contribui para a remodelação óssea¹⁴⁻¹⁶ mas são as suas funções metabólicas que se destacam, otimizando a qualidade de vida, a composição corporal, a capacidade física e regulando diversos metabolismos^{4,10}.

Relativamente aos lípidos, a somatropina promove a lipólise e a oxidação dos ácidos gordos, com maior relevância durante o jejum^{10,17}. Nestas condições, o aumento da hormona permite que seja utilizada a gordura como fonte de energia em detrimento das proteínas. Além disto, regula as lipoproteínas e o seu perfil aterogénico através da sua ação nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL), potenciando a sua *clearance* por ativação da expressão dos seus recetores a nível do fígado⁴.

Em oposição, a somatropina promove o anabolismo proteico, reduzindo a oxidação e estimulando síntese de proteínas^{4,17}. Desta maneira, a hormona reduz a síntese de ureia, a sua concentração no sangue e a sua excreção urinária e, como já referido, gera um perfil de poupança proteica e utilização aumentada de ácidos gordos livres^{4,17}.

Por fim, a somatropina – em conjunto com o IGF1 – exerce efeitos significativos no metabolismo dos hidratos de carbono e na regulação da sensibilidade à insulina¹⁸. Há evidência, portanto, de que esta a diminui^{10,17-19}, reduzindo a oxidação e a utilização da glicose ao mesmo tempo que promove a sua produção hepática⁴. Desta forma, gera um excedente de glicose cujos

alvos e funções ainda se desconhecem, embora se suspeite que possam proteger contra a hipoglicémia⁴. O IGF-1 aumenta esta sensibilidade^{10,18}, promovendo a entrada da glicose nas células e a sua utilização essencialmente no músculo^{4,10,18}, tendo por sua vez uma ação promotora de hipoglicémia.

Adicionalmente, este protege o endotélio através da sua função anti-apoptótica e anti-inflamatória, da interação com locais de ligação de alta afinidade que levam à produção de óxido nítrico – um vasodilatador –, da promoção da abertura dos canais de potássio e da melhoria das vias metabólicas com prevenção da dislipidemia pós-prandial e da insensibilidade à insulina, tendo um papel importante no desenvolvimento das células β -pancreáticas¹⁸⁻¹⁹.

Hoje em dia são ainda reconhecidas funções adicionais da somatropina. De entre estas, destaca-se o facto de reduzir a atividade da cortisona redutase. Esta enzima converte cortisona inativa em cortisol, especialmente no fígado e no tecido adiposo^{1,10}. Além disso, o eixo somatropina-IGF1 foi reconhecido como um dos principais indutores da neuroplasticidade e da neurogênese no adulto¹³. Ambos passam a barreira hematoencefálica e vão atuar em vários locais do sistema nervoso central e também do sistema nervoso periférico, tendo diversas funções relacionadas com a sobrevivência e proliferação das células nervosas²⁰. Ao mesmo tempo, o IGF1 é essencial na diferenciação e sobrevivência neuronal e na maturação das células do ouvido interno, com encargos múltiplos na função auditiva⁶.

Capítulo II

DEFICIÊNCIA DE SOMATROPINA NO ADULTO

A deficiência de somatropina acontece nos casos em que há diminuição da sua secreção pela hipófise anterior¹. Quando acontece na infância, desperta atenção devido à limitação no crescimento pela qual é responsável. No entanto, desde 1992³, esta situação no adulto é também valorizada pois causa um quadro clínico que constitui uma síndrome bem caracterizada^{3,21-22}. Nesta faixa etária, há que considerar dois tipos de etiologia – aquelas com início na infância mantidas na idade adulta e as que se instalam já depois da fase de transição^{3,8}. Normalmente, apresenta-se em contexto de hipopituitarismo. Contudo, em qualquer situação, a somatropina é geralmente a primeira hormona a ser afetada^{3,9}, podendo fazer-se um diagnóstico de défice isolado em até 25% dos casos da patologia no adulto².

- **Epidemiologia**

A verdadeira prevalência do défice com início na idade adulta é difícil de determinar. Contudo, a estimativa é feita considerando a prevalência do macroadenoma da hipófise, sendo de 1:10000^{1,8}. Se se adicionarem os casos infantis que persistem depois da fase de transição, a prevalência aumenta^{1,8}. Assim, o total dos casos na população em geral correspondem a aproximadamente 2,775 doentes por cada 10000 pessoas¹¹. Em termos de incidência, estima-se o aparecimento de 1 caso para 100000 pessoas anualmente^{7,11}, subindo este número para 2 quando se consideram os casos com início na infância⁷.

- **Etiologia** (tabela 3)

Estatisticamente, os adenomas da hipófise são a causa mais frequente do déficit no adulto¹. Estes tumores e o seu tratamento^{7-8,11} (cirurgia, irradiação) constituem quase $\frac{2}{3}$ de todos os casos^{3,7}. Ao mesmo tempo, os tumores peri-hipofisários – como os craniofaringiomas – constituem a segunda causa mais comum⁷⁻⁸.

Por outro lado, os traumatismos crânio-encefálicos (TCEs) moderados ou severos e as hemorragias subaracnóideas têm sido um fator etiológico crescente^{1,5,13,23,24}. Apesar de terem incidência variável^{1,5}, há que considerar que os défices hormonais podem aparecer até muitos anos depois dos traumas. Por esse motivo, é necessário ser cuidadoso na entrevista clínica, sob pena de rotular erradamente muitos dos casos como idiopáticos^{3,13}. De facto, Tanriverdi *et al.*²⁴ reportaram os casos de dois pugilistas reformados há 8 e 10 anos de uma carreira com sucessivos traumatismos, que foram diagnosticados com deficiência severa de somatropina após serem investigados por sintomatologia característica. Concluindo, são encontrados défices

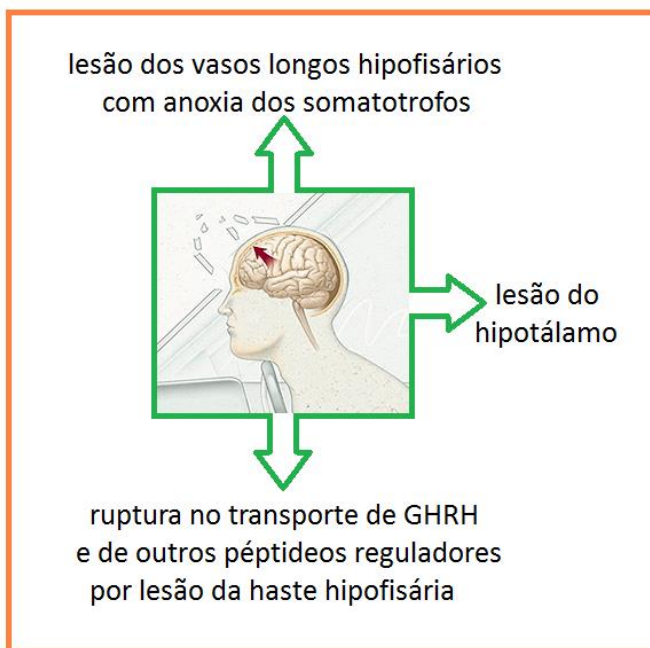


Figura 3: Mecanismos que Resultam em Deficiência de Somatropina Após Traumatismo Craniano

hipofisários complexos em 35 a 40%¹³ dos traumatismos, deficiência severa de somatropina em 8 a 15%¹³ e deficiência parcial em 15%¹³. Os mecanismos que levam aos défices é ainda mal compreendido, contudo acredita-se que derivem de uma de três situações que são detetadas em 26 a 86% das vítimas mortais de TCEs na autópsia (figura 3)⁷.

Por fim, outras causas possíveis do déficit hormonal são lesões inflamatórias ou infiltrativas que podem, igualmente, manifestar-se somente anos mais tarde.

A deficiência idiopática isolada de somatropina, surgida *de novo* em idade adulta, não é uma entidade reconhecida^{1,25}. A alguns casos – raramente descritos – de etiologia desconhecida, tem-se atribuído uma causa autoimune com níveis séricos elevados de anticorpos contra a membrana da hipófise^{3,11}.

Tabela 3: Etiologias da Deficiência de Somatropina em Adultos Consecutivamente		
Inscritos na Base de Dados KIMS		
Diagnóstico	n	%
Adenoma Hipofisário	1461	53
Craniofaringioma	357	13
Cirurgia	25	0,9
Irradiação Craniana Primária	54	2,0
Idiopático	353	12,8
Trauma	55	2,0
Outros	448	16,3
Total	2753	100

KIMS: *Kabi International Metabolic Surveillance – Pfizer International Metabolic Database* – base de dados multinacional da *Pfizer Inc.*, para vigilância da fármaco-epidemiologia em pacientes adultos com hipopituitarismo que receberam tratamento com somatropina; Outros: causas raras de hipopituitarismo tais como hipofisite linfocítica, germinomas intracranianos, histiocitose de células de Langerhans e doenças granulomatosas

adaptado de Monson JP, Brooke AM, Akker S. Adult Growth Hormone Deficiency [electronic article]. May 2015

Como já referido, há défices de somatropina com início na infância podem manter-se na vida adulta. Isto acontece sempre que se devem a doenças genéticas e muitas vezes quando estão subjacentes a alterações estruturais da hipófise ou quando advêm de precedente irradiação do crânio. Algumas destas causas constituem quase $\frac{1}{4}$ ¹¹ de todos os casos da deficiência no adulto. Contudo, o mais usual é os casos infantis terem sido devidos a um défice de secreção (total ou parcial) de GHRH que, em 30 a 70% das vezes, se corrige na vida adulta quando se dá a maturação do eixo hipotálamo-hipófise¹.

- **Diagnóstico**

Desta forma, o diagnóstico vai depender da deficiência ser conhecida de infância ou se ter estabelecido apenas na idade adulta.

No primeiro caso, faz-se uma confirmação de um diagnóstico já definido anteriormente. Esta reavaliação deve ser feita em todos os doentes na fase de transição, depois de terminar o crescimento estatural, e após suspender a terapêutica com somatropina durante pelo menos um mês^{2,8,22,25}. Também nesta fase, avalia-se a restante função hipofisária e a densidade mineral óssea². Os doentes são divididos em dois grupos: doentes com elevada probabilidade de deficiência permanente e doentes com probabilidade de terem recuperado (tabela 4)².

Os primeiros não necessitam de testes de estimulação uma vez que níveis baixos de IGF1 (inferiores a -2 desvio-padrão (DP) ou inferiores ao percentil 2,5 da referência do laboratório) confirmam o diagnóstico¹⁻². Os últimos necessitam sempre de fazer o teste de estimulação além do doseamento do IGF1². No caso da existência de défice, deve ser efetuada uma ressonância magnética crânioencefálica².

Tabela 4: Probabilidade de Manter a Deficiência de Somatropina após a Infância	
Elevada	Reduzida
Doentes com Deficiências Hormonais Múltiplas Graves Congénitas Adquiridas	Doentes com Deficiência de Somatropina Isolada
Doentes Submetidos a Radioterapia de Altas Doses na Região Hipotálamo-Hipofisária	Doentes Sem Alterações Genéticas ou Estruturais
Doentes com Lesões Infiltrativas	
Doentes com Causas Genéticas	

No caso de se iniciar na idade adulta, pode ser difícil distinguir entre uma verdadeira deficiência de hormona e o processo normal de envelhecimento que cursa com diminuição dos valores de somatropina^{1,7,26}. Todavia, na presença de doença orgânica com 3 ou mais défices hormonais associados, a probabilidade de haver deficiência de somatropina aumenta substancialmente³. Assim, continua a considerar-se que um IGF1 abaixo do percentil 2,5 (na ausência de outra causa para tal – hormonal, nutricional ou doença crónica) é critério suficiente para estabelecer o diagnóstico com precisão de 95%^{7,11}. Por outro lado, se existe doença orgânica com menos de 3 défices associados e o IGF1 é inferior ao percentil 50, o teste de estimulação é necessário². Para valores de IGF1 acima de do percentil 50 considera-se a patologia pouco provável.

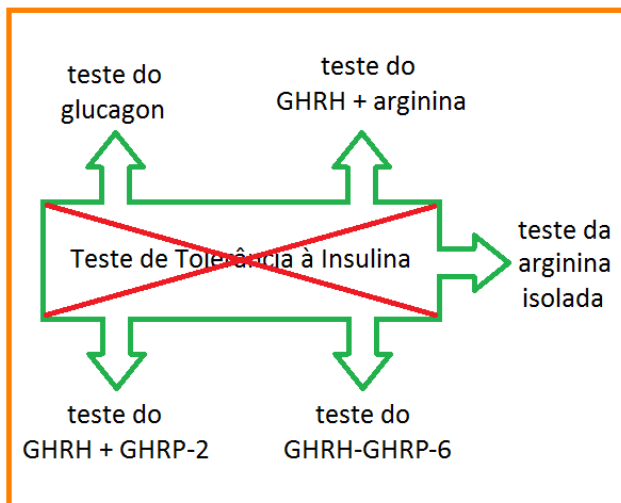
Nos casos de doença hipotalâmica, TCE ou hemorragia subaracnóidea, faz-se o teste de estimulação quando há critérios de suspeição (clínica, défices múltiplos, IGF1 baixo), devendo ter passado um ano do acontecimento². Os doentes sujeitos a irradiação, a inflamação ou a infiltração devem ser acompanhados a longo prazo, sendo repetidos os exames se necessário, pois a deficiência pode estabelecer-se vários anos depois².

Os testes de estimulação são utilizados devido à pulsatilidade da secreção de somatropina e ao facto do valor integrado de concentração em teste de urina de 24 horas não ter valor diagnóstico^{1,11,27}; um único é suficiente para diagnosticar a deficiência de somatropina².

O teste de estimulação de eleição é o teste de hipoglicemia insulínica, considerado o *gold standard*^{3,8}, com 96% de sensibilidade e 92% de especificidade³. Este avalia a integridade do eixo hipotálamo-hipófise, estimulando a somatropina e a corticotrofina. No entanto, apresenta algumas desvantagens e contra-indicações por induzir hipoglicémia (tabela 5)^{1-3,7,27}.

Tabela 5: Contra-Indicações do Teste de Tolerância à Insulina	
Contra-Indicações	Desvantagens
Epilepsia	Dependência do Sexo, da Idade e da Adiposidade
Doença Cardiovascular	Necessidade de Monitorização Constante
Idade Avançada	Necessidade de Realização em Unidades com Experiência no Procedimento
	Elevado Risco de Efeitos Secundários

Em alternativa, podem ser usados outros testes^{3-4,11}. Todos têm igualmente vantagens e desvantagens (figura 4). O teste do GHRH + arginina é normalmente bem tolerado³ e costuma ser usado em alternativa ao teste de tolerância à insulina por apresentar similar sensibilidade (95%) e especificidade (91%)². No entanto, a resposta direta ao GHRH pode resultar em falsos negativos nos casos de doença hipotalâmica². Nesses casos, pode recorrer-se à arginina isoladamente². O teste do glucagon é também usado nas contra-indicações do teste de tolerância à insulina. Todavia, é dependente do sexo, da idade e do índice de massa corporal (IMC)². Em



GHRH: *growth hormone-releasing hormone*;
 GHRP: *growth hormone-releasing peptide*

Figura 4: Testes Alternativos ao Teste de Hipoglicemia Insulinica

adição e como já referido, atualmente encontram-se em estudo alguns secretagogos da somatropina, tais como a grelina e seus miméticos. De entre estes, destaca-se a macimorelina. Esta é bem tolerada, pode ser administrada oralmente – ao contrário de todos os outros agentes – e provoca uma resposta rápida. A sua sensibilidade é de 82%, a especificidade de 92% e a precisão de 87%⁷.

Assim, os valores de corte estabelecidos para o diagnóstico de deficiência de somatropina dependem do teste utilizado. No teste de tolerância à insulina e do glucagon o valor de corte corresponde a um pico de resposta inferior a 3 ng/mL; no teste de arginina isolado é de 1,4 ng/mL; e para o teste GHRH + arginina, da grelina e seus miméticos varia em função do IMC¹⁻². Considera-se deficiência de somatropina parcial quando os valores da hormona se encontram entre os considerados normais e estes valores de corte.

Na realização dos doseamentos há que ter prudência relativamente aos fatores adicionais que influenciam os níveis de IGF1 e de somatropina. Por esse motivo, os valores de IGF1 devem ser ajustados à idade e ao sexo, ao mesmo tempo que se garante que os indivíduos apresentam valores normais de hormonas tiroideias, corticoides e sexuais. Os valores de somatropina necessitam de ser interpretados em função da faixa etária e do IMC²⁻³. Há ainda que valorizar o facto de que valores normais de IGF1 não significam obrigatoriamente normalidade nos valores de somatropina^{2-3,25}. Na realidade, existe elevada sobreposição dos valores deste parâmetro entre doentes e indivíduos saudáveis, principalmente nos idosos¹¹. Deste modo, o doseamento de IGF diminui a sensibilidade diagnóstica com o aumento da idade, sendo

especialmente sensível nos jovens adultos com o início da patologia em criança⁹. Na meia-idade, 50% dos casos em que se documentam défices nos testes de estimulação já não apresentam níveis patologicamente reduzidos de IGF1⁹.

Todos estes procedimentos diagnósticos apenas devem ser realizados em doentes previamente triados^{3,9} (tabela 6) e quando há intenção de realizar tratamento²⁵. Quando os resultados são inconclusivos mas o contexto é significativo é obrigatório manter os doentes sobre vigilância².

Tabela 6: Indicações para Proceder a Investigação de Deficiência de Somatropina no Adulto
Adultos jovens com deficiência de somatropina durante a infância, que receberam tratamento.
Adultos com uma conhecida lesão hipotálamo-hipofisária.
Adultos que fizeram cirurgia ou irradiação do crânio por uma lesão hipofisária ou cerebral.
Adultos com hipopituitarismo por TCE ou hemorragias subaracnóideas.
Adultos com uma doença sistémica que se conhece ter impacto no eixo hipotálamo-hipofisário*.

TCE: traumatismo crânio-encefálico; AVC: acidente vascular-cerebral; *: doença granulomatosa, viral, bacteriana, fúngica ou maligna.

- **Clínica**

Os sintomas principais da síndrome de deficiência de somatropina no adulto envolvem a diminuição da qualidade de vida e do bem-estar geral, alterações da composição corporal, da função e do perfil de risco cardiovascular (figura 5). Outros sintomas encontram-se em estudo,

mais especificamente na deficiência isolada, severa e congênita de somatropina, em indivíduos que nunca fizeram tratamento.

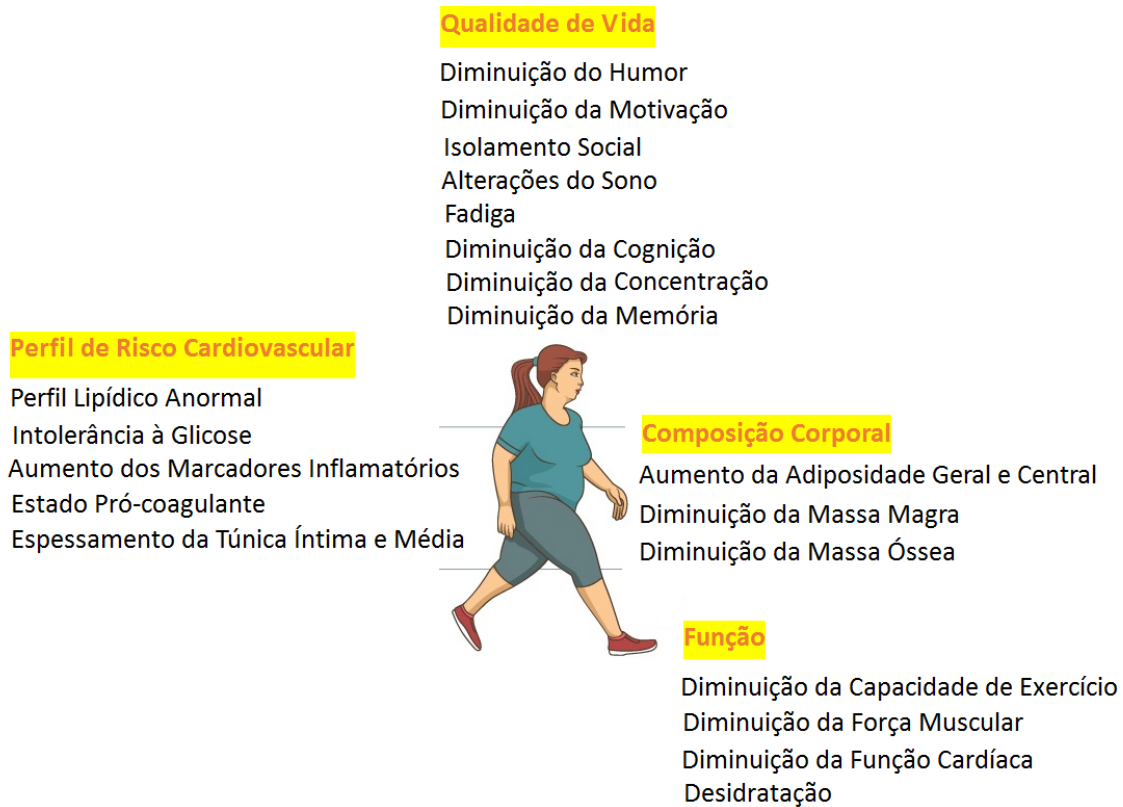


Figura 5: Algumas Consequências Clínicas da Deficiência de Somatropina no Adulto

adaptado de William's Textbook of Endocrinology, 12 edition 2011

○ **Qualidade de Vida**

A diminuição da qualidade de vida prende-se com um espectro variável de sintomas. Incluem-se sintomas neuropsiquiátricos e sintomas que provocam diminuição do bem-estar psicológico. Entre os primeiros contam-se diminuição da concentração, da memória, da velocidade de percepção, processamento e reação a estímulos, da noção espacial e alterações do vocabulário^{13,23}. Os segundos constituem alterações do humor (depressão²³, ansiedade¹³), do sono, fadiga e isolamento social¹³.

Inicialmente, estes aspetos eram avaliados com escalas genéricas. Analisando as avaliações, verificou-se que as alterações eram mais notórias nos doentes adultos com o défice *de novo* do que naqueles que tiveram início da patologia na infância. Por este motivo, suspeitou-se de uma insensibilidade dos testes em populações mais jovens ou da existência de uma adaptação psicológica com diminuição das expectativas relativas ao bem-estar geral quando a doença começa precocemente^{1,7}. Para melhorar estes estudos, foram criadas escalas com especificidade para a deficiência de somatropina, das quais a mais utilizada é a *Quality of Life Assessment in Growth Hormone Deficient Adults (QoL-AGHDA)*^{1,11}.

Etiologicamente, os sintomas parecem ser mais francos quando a deficiência de somatropina se deveu ao tratamento da acromegalia²⁸. Considera-se que este facto se deve à persistência de comorbilidades relacionadas com aquela patologia. Nestes casos, a gravidade do prejuízo na qualidade de vida parece ser maior nas mulheres²⁸.

○ **Composição Corporal**

O aumento de massa gorda é um dado consistentemente confirmado por medição do perímetro abdominal, bioimpedância, absorptometria radiológica de dupla energia^{1,10,20,29-32} e, mais recentemente, medição ecocardiográfica da espessura da gordura epicárdica³³. Este está presente mesmo em doentes com défice parcial²⁹ e foi estimado em de cerca de 7% num estudo antigo⁷.

Por outro lado, um estudo de 2011¹⁹ revelou um perímetro abdominal mais elevado nos doentes com défice de somatropina em comparação com indivíduos saudáveis do mesmo sexo, idade e IMC. Os doentes apresentaram ainda rácio cintura/anca muito superior tanto aos controlos saudáveis como a indivíduos com incidência de diabetes *mellitus* e hipertensão a si similares. Noutro estudo¹⁰, foi comparado o rácio tronco/extremidade que se apresentou igualmente aumentado. Estas conclusões fazem notar que a adiposidade acrescida é essencialmente central, sendo que este acréscimo é notório mesmo nos doentes não obesos⁷.

Outro dado interessante é que, quando ajustados também ao perímetro abdominal, a gordura total, visceral e subcutânea não é significativamente diferente²⁰ à de controlos saudáveis.

Como causa para o acréscimo de massa gorda aponta-se a diminuição da lipólise. Contudo, mais recentemente, começou a considerar-se também o aumento do cortisol e do rácio cortisol/cortisona encontrado nestes doentes¹⁰, consequência do aumento da atividade da enzima cortisona redutase.

A redução da massa magra parece ser proporcional às alterações da gordura⁷, embora valores exatos sejam de difícil determinação. Em consequência de modificações na hidratação dos tecidos, devido à perda concomitante de água, as medições podem sobrestimar o decréscimo^{1,7,20}.

○ **Capacidade Física**

Segundo alguns estudos, diminuição da tolerância ao exercício é de 20 a 25% em comparação com pares saudáveis⁷. Esta parece ser resultado de vários fatores, entre os quais a redução da massa e da força muscular¹ isométrica¹¹. Este decréscimo cursa com efeitos a nível de todo o organismo incluindo o coração, com redução da massa do ventrículo esquerdo e da sua função^{1,7}. Em adição, a redução do líquido extracelular e do sódio total que também acontece na deficiência de somatropina podem igualmente contribuir para um mau desempenho físico^{1,34}. Um estudo publicado em 2011 na *European Journal of Endocrinology*²⁰ constatou, ainda, uma diferença nos picos da capacidade aeróbia (volume de oxigénio máximo) de doentes e controlos, embora não estatisticamente significativa.

○ **Saúde Óssea**

Apesar da heterogeneidade nos estudos¹⁴, as alterações ósseas incluem modificações na remodelação óssea e diminuição da densidade mineral com aumento do risco de osteoporose e fratura^{1,11,14,26,35-37}.

Os marcadores de formação e reabsorção de osso revelam um baixo *turnover* em todos os doentes, enquanto os problemas da redução da massa óssea são mais importantes nos casos com início na infância. Esta disparidade considera-se sequela de não se atingir o pico máximo geneticamente determinado^{1,14,16}.

O risco de fratura é cerca de 3 vezes superior aos dos controlos, sendo mais evidente nos homens¹¹. Os doentes podem ainda ter gravidade acrescida nestes aspetos se tiverem concomitante défice de esteroides sexuais e falência da suprarrenal sob terapêutica com corticoides, apesar de serem registados igualmente na deficiência isolada de somatropina¹.

○ **Metabolismo dos Hidratos de Carbono**

Inicialmente, a deficiência de somatropina associava-se a hipoglicémias em recém-nascidos e crianças^{18,38}. Mais tarde, foram feitos estudos em adultos que demonstraram resultados diferentes. Portanto, a insensibilidade à insulina é um sintoma praticamente exclusivo da patologia em idade adulta e pode cursar com intolerância à glicose e até mesmo com diabetes *mellitus*^{1,21,38}. De facto, em 2013, uma análise da base de dados *Kabi International Metabolic Surveillance* (KIMS)³⁸ mostrou um rácio casos observados/expectáveis de 1,13. Apesar de se ter verificado maior incidência em indivíduos mais velhos, o rácio diminuiu em 36% por cada década. Por outro lado, aumentou 56% por cada categoria de IMC (apenas sendo elevado acima dos 30 kg/m²).

Em estudos de 2011^{20,30}, contudo, os marcadores de insensibilidade à insulina não revelaram um acréscimo desta morbilidade relacionados com o défice hormonal. Um estudo do ano seguinte¹⁸ corroborou este achado, destacando que doentes com deficiência isolada de somatropina severa, congénita e não tratada aparentemente também não apresentavam maior frequência da alteração; quando esta existia era associada a elevação no IMC. Mais consistentemente, foi verificada disfunção das células β -pancreáticas nestes indivíduos¹⁸. O mesmo estudo¹⁸ revelou, assim, prevalência superior de intolerância à glicose nestes indivíduos

sem chegar a estabelecer diagnóstico de diabetes *mellitus*, em comparação com um grupo de controlos saudáveis com antecedentes genéticos e ambientais equivalentes. Os valores de hemoglobina glicada mostram-se também aparentemente idênticos aos dos controlos¹⁹.

Em conclusão, foi verificado que as alterações do metabolismo dos hidratos de carbono são mais comuns nos doentes obesos e verificam-se nos doentes com IMC normal de forma proporcional à adiposidade central¹. Deste modo, o excesso de massa gorda parece ser a principal causa destas disfunções^{1,18}. De facto, na categoria mais elevada de IMC, atingem-se 25% de doentes com diabetes *mellitus*³⁸. Na categoria mais elevada de perímetro abdominal, atingem-se os 15%³⁸. No entanto, o facto de doses baixas de somatropina melhorarem a insensibilidade à insulina, sem alteração na composição corporal, é contra esta assunção¹⁸.

Outro fatores que mostram influenciar a prevalência de diabetes *mellitus* são a história familiar de doença e o país de origem (com menos predominância em países europeus que nos Estados Unidos da América)³⁸.

○ **Perfil Lipídico**

O perfil lipídico é adverso. Este parece alterar-se com aumento dos triglicéridos, do colesterol total, das LDL e da apolipoproteína B (apo-B), ao mesmo tempo que há diminuição moderada das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e da apolipoproteína A (apo-A)^{1,7,11}. No entanto, os dados têm sido registados de diversas maneiras na literatura²¹.

Estas alterações acontecem em ambos os sexos mas são mais significativas nas mulheres^{1,19}. Estão presentes tanto no jejum como em fase pós-prandial^{19,32}. Algumas são já notórias, em valores intermédios, na deficiência parcial³⁹.

De facto, Murray e seus colegas²⁹ constataram que o colesterol total e o colesterol LDL apresentavam concentrações séricas mais elevadas em doentes com deficiência de somatropina; doentes com déficit parcial registavam valores intermédios entre o primeiro grupo e os controlos. O mesmo acontecia com o decréscimo de colesterol HDL, que era mais acentuado

nos doentes com deficiência total do que nos com parcial e nestes que nos controlos. Os triglicéridos não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos.

Resultados semelhantes foram obtidos em 2012³⁰, tendo os doentes em estudo registado níveis mais elevados de colesterol total e LDL que controlos ajustados ao sexo, idade e IMC. Em oposição, as concentrações de colesterol HDL e de triglicéridos não mostraram diferenças importantes³⁰. Nesta investigação³⁰, direcionada às subfrações de LDL, não se verificaram disparidades no tamanho das partículas desta lipoproteína entre os dois grupos, opondo-se a estudos mais antigos²¹.

Um estudo já referido¹⁹ não mostrou diferenças significativas no colesterol total e LDL entre doentes e indivíduos saudáveis, sendo apenas notórios níveis superiores de triglicéridos e inferiores de HDL e apo-A. Entre os indivíduos com défice de somatropina e controlos mórbidos com hipertensão arterial e diabetes *mellitus*, apenas se registaram valores mais elevados de triglicéridos¹⁹.

Apesar das divergências, estas alterações são usadas para explicar o aumento da espessura da túnica íntima e média dos vasos. Também justificam a formação de placas de ateroma que refletem uma predisposição acrescida para a aterogénese^{1,7,11,19}. Estes achados, encontrados por ecografia carotídea^{29,39}, também se verificam em doentes com deficiência parcial³⁹. Em adição, o rácio apo-B/apo-A, um importante preditor do risco cardiovascular, aumenta inversamente aos níveis de somatropina³⁹.

Em 2012, Gardner *et al.*⁴⁰ estudaram 28 indivíduos com deficiência de hormona e 24 controlos saudáveis de equivalentes idades, géneros, perfis lipídicos, sensibilidade à insulina e gordura corporal. Contradizendo descrições anteriores, concluíram que não havia diferenças significativas na prevalência de esteato-hepatite não alcoólica entre os dois grupos. Em ambos, estas variáveis aumentavam com o IMC⁴⁰.

○ **Marcadores de Inflamação e Coagulação**

Também os marcadores de inflamação estão elevados nos indivíduos com deficiência de somatropina. Na verdade, foram demonstrados valores aumentados de proteína C reativa (PCR) nestes doentes em comparação com indivíduos saudáveis^{19,21,31} e indivíduos com morbidades como diabetes *mellitus* e hipertensão¹⁹. De igual forma, foram encontrados valores aumentados de interleucina 6 (IL-6)^{12,21}. Ambas as alterações sem relação com o IMC²¹. Por outro lado, muitos estudos fazem referência a alterações na imunidade celular e mediada por anti-corpos¹². Assim, foi aferida uma tendência ao aumento de monócitos nesta patologia²⁹ – eles próprios responsáveis pela produção de IL-6.

Relativamente à hipercoagulabilidade, verificou-se um idêntico aumento dos valores de antitrombina III¹⁹. Em adição, há também aumento da concentração do fibrinogénio e do inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 (PAI-1)^{1,7,11,21,29}, sendo que este último se encontra já elevado quando a deficiência é somente parcial³⁹. Estas alterações levam a uma diminuição da atividade fibrinolítica¹⁹ (mesmo a estimulada por oclusão venosa⁴¹) que parece sofrer influência negativa das alterações metabólicas presentes na deficiência de somatropina⁴¹ ou estar diretamente relacionada com a atuação da somatropina nas células endoteliais.

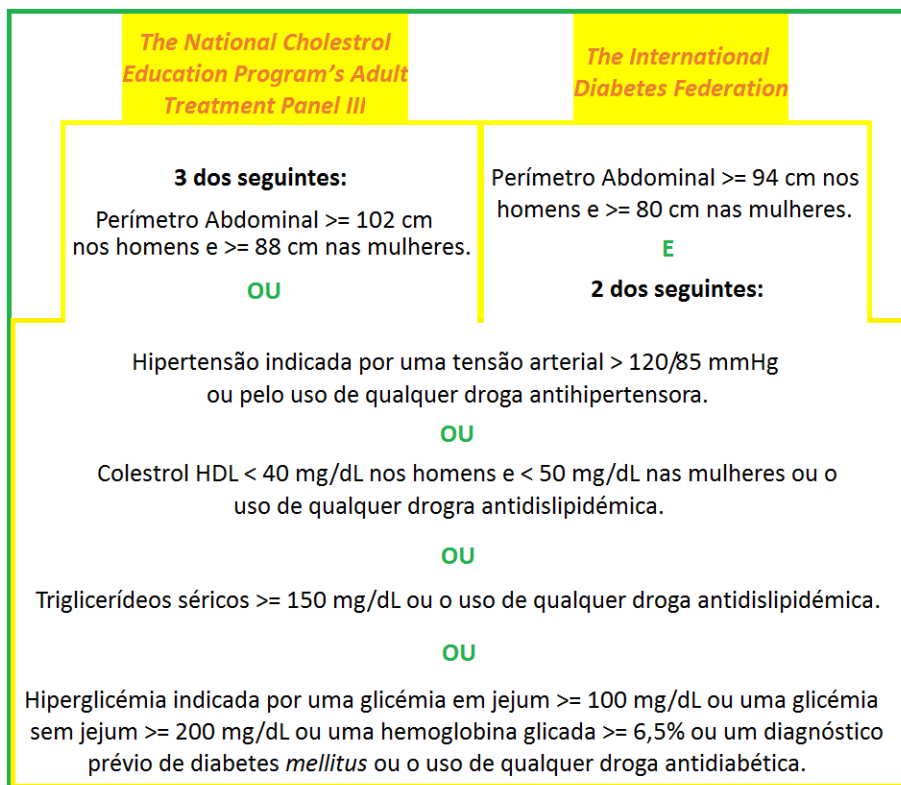
○ **Fatores de Risco Adicionais**

Outros dados relevantes foram recentemente estudados. Desta maneira, conforme verificaram Murray *et al.*²⁹, há elevação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) sérico, embora haja manutenção das metaloproteinases de matriz (MMPs) 2 e 9. O VEGF trata-se de uma glicoproteína que parece estar envolvida na ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC).

Foi verificado um aumento da prevalência de hipertensão arterial na deficiência de somatropina^{1,34}. Este crê-se estar relacionado com a reduzida atividade do óxido nítrico sintetase e conseqüente aumento da resistência vascular periférica¹.

Por outro lado, segundo o ensaio mais actual³⁰, não parece haver alterações relevantes nas adipocinas (leptina, resistina e adiponectina). Estas hormonas encontram-se envolvidas na síndrome metabólica.

Contudo, como seria de suspeitar e considerando as suas definições mais amplamente usadas (figura 6), os doentes com deficiência de somatropina têm uma prevalência desta síndrome cerca de 15 a 20% superior à da população geral⁴². Enquanto as etiologias mais



HDL: lipoproteínas de elevada densidade

Figura 6: Definições de Síndrome Metabólico

propícias a este quadro são os craniofaringiomas, os adenomas da hipófise e a deficiência de somatropina congénita, a irradiação do crânio parece não o influenciar. O número de hormonas afetadas nos quadros de hipopituitarismo e a severidade do défice hormonal expressa pelos valores de IGF1 são outros fatores que não interferem na prevalência da síndrome. O maior preditor deste parece ser, então, a duração da deficiência.

○ Mortalidade

As morbidades que constituem a síndrome metabólica e muitos dos outros fatores constatados no défice hormonal funcionam como fatores de risco cardiovascular. De facto, baixos níveis de IGF1 associaram-se a risco aumentado de doença isquémica cardíaca mesmo

em indivíduos saudáveis^{19,43}. Foram demonstrados eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em números superiores nos doentes com deficiência de somatropina não tratada^{11,21,29,39}, e ainda maiores se estes sofrerem da síndrome referido⁴².

Pela escala de risco de Framingham, o risco de enfarte agudo do miocárdio em 10 anos foi considerado intermédio ou alto num maior número de doentes com deficiência de somatropina (4,6%⁴⁴) do que em indivíduos saudáveis com características semelhantes^{19,44} (3,7%⁴⁴), sendo inversamente dependente dos níveis de somatropina e de IGF1¹⁹. Segundo a *Prospective Cardiovascular Muster Heart Study* (PROCAM) os resultados foram idênticos⁴⁴. Além disso, o risco de doença coronária a médio termo foi também significativamente superior quando calculado por avaliação dos depósitos calcificados nestas artérias, em tomografia computadorizada¹⁹. Os depósitos não foram detetados em indivíduos hipertensos ou diabéticos na ausência de deficiência da hormona¹⁹. Em resumo, 58% de todos os doentes com défice de somatropina aparentam estar em risco de sofrer doença coronária de algum tipo¹⁹.

Na realidade, há evidências de mortalidade aumentada e prematura nos doentes com esta patologia^{1,30,42}, especialmente no sexo feminino. No entanto, algumas das etiologias podem aumentar a mortalidade por si só, de forma independente do défice hormonal²¹. A favor da deficiência de somatropina como causa para o acréscimo de mortes, registam-se estudos com doentes que sofrem de hipopituitarismo mas não fazem reposição desta hormona¹¹. Embora poucos destes doentes tenham sido formalmente testados para o défice referido¹¹, apresentam maior mortalidade que doentes tratados para a deficiência de somatropina. Estes últimos, registados na base de dados KIMS, apresentam mortalidade semelhante à da população geral¹¹. Somando a estes dados, o risco de os doentes terem um evento cardiovascular fatal durante a década subsequente (2,3%⁴⁴), calculado pela escala de risco da *European Society of Cardiology* (ESC), é superior ao de controlos saudáveis⁴⁴ (1,9%⁴⁴). Mesmo assim, ainda não se confirmou esta patologia como preditor de aumento da mortalidade^{11,21}.

- **Sintomatologia Adicional em Estudo**

Em adição, vários estudos pioneiros do Brasil¹² pretenderam investigar sintomatologia possível de ocorrer na condição de uma deficiência de somatropina isolada, severa, congênita e nunca tratada.

Um desses estudos registou uma prevalência acrescida de periodontite nos indivíduos com o déficit em relação a um grupo de controlo. No entanto, mais investigação é necessária nesta área.

Outro estudo⁶ analisou a condição auditiva destes indivíduos através de diversas técnicas e abordagens. Foi possível concluir que estes apresentam maior prevalência de perda auditiva leve para as altas frequências, com início mais precoce e sem antecedentes de exposição a poluição sonora ou drogas ototóxicas. Outras queixas, apontadas por inquérito, incluíram a presença acrescida de tonturas e de misofonia – condição relacionada com o sistema límbico ou com o sistema nervoso autónomo que pode ter grande influência na qualidade de vida⁶.

Capítulo III

TERAPÊUTICA

Atualmente há aprovação generalizada da terapêutica com somatropina nos adultos com deficiência desta hormona^{11,22}. Em Portugal, são devidamente autorizados e comercializados diversos medicamentos contendo somatropina humana recombinante⁴⁵ (tabela 7), não havendo evidência de diferenças importantes entre si². Em todos os casos, estes devem ser prescritos e usados nas indicações e dosagens específicas indicadas no Resumo de Características do Medicamento. São administrados diariamente por via subcutânea^{8,45} e tomando em consideração a situação clínica, idade e resposta do doente. Formulações de somatropina de libertação prolongada, com administração semanal, encontram-se atualmente em estudo. No entanto, parecem registar-se resultados positivos, particularmente em relação à redução da massa gorda⁴⁶⁻⁴⁷.

Tabela 7: Comparação dos Medicamentos Contendo Somatropina Autorizados e Comercializados em Portugal Indicados no Adulto		
Nome Comercial	Titular	Biossimilar
Genotropin	Pfizer Lda	não
Humatrope	Lilly-Portugal Lda	não
Norditropin SimpleXx	Novo Nordisk, A/S	não
NutropinAq	Ipsen Pharma SAS	não
Omnitrop	Sandoz GmbH	sim
Saizen	Merck, S.A.	não
Saizen “Click Easy”	Merck, S.A.	não
Zomacton	Ferring Portuguesa Lda	não

adaptado de Pesquisa de Medicamentos - Infomed – Infarmed (pesquisa por DCI da Substância Ativa – Somatropina) [document on the Internet]. (cited 2015 Dec 28) Available from: <https://www.infarmed.pt/infomed/>

De país para país, a prática clínica varia, sendo influenciada pelo financiamento disponível⁷. Desta maneira, destacam-se dois tipos de abordagem: a indicação holística e a indicação específica⁹. A indicação holística consiste na oferta de tratamento a todos os adultos com deficiência severa de somatropina a fim de evitar a síndrome que o déficit causa; em oposição, um bom exemplo de indicação específica é a do Reino Unido, que implica a presença de diminuição da qualidade de vida para a atribuição de tratamento^{1,9,11,48-49}. Esta última abordagem coloca algumas questões discutíveis, nomeadamente o facto de se poder optar por tratar um indivíduo com níveis séricos de hormona e de IGF1 mais elevados que outro, cuja qualidade de vida não esteja afectada⁹.

- **Indicações**

Em 2003, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁸ recomendou que o tratamento com somatropina fosse apenas prescrito a adultos que, simultaneamente, tenham deficiência de somatropina severa comprovada, comprometimento da qualidade de vida e façam tratamento para todas as outras deficiências hormonais associadas. Por sua vez, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE)²² sugere que se prescreva a terapêutica apenas a doentes com características clínicas e bioquímicas que provem a deficiência de somatropina. A *GH Research Society* em consenso com a *European Society of Endocrinology*, a *European Society for Pediatric Endocrinology*, a *Lawson Wilkins Society*, a *Japan Endocrine Society* e a *Endocrine Society of Australia*²⁵ defende que todos os indivíduos com déficit documentado e severo são elegíveis para a reposição hormonal. Os médicos devem

usar estas diretrizes meramente como orientações, fazendo o seu próprio juízo clínico em cada situação.

Em Portugal, a abordagem utilizada inclui, desde Agosto de 2010, comparticipação total da somatropina nos casos de défice na criança. No adulto apenas é comparticipada na situação de uma deficiência isolada e com início na infância⁵⁰. Nestes casos, diversas investigações^{1,7,16} realçam as vantagens de um intervalo sem terapêutica o mais reduzido possível, de modo a minimizar os prejuízos para os doentes. De facto, uma extensa revisão de literatura defende que a descontinuação da terapêutica após a fase de transição resulta em diversos prejuízos a nível da composição corporal, do perfil metabólico e da saúde óssea^{1,21}. Por outro lado, parece não haver dano na qualidade de vida e pode ainda haver ligeira e transitória melhoria da insulinoresistência¹.

Além disso, o estado português comparticipa a somatropina no Síndrome de Turner e de Prader-Willi, assim como nas “perturbações do crescimento em crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional e que não conseguiram uma recuperação do crescimento até aos 4 anos ou mais de idade”⁵⁰. Todas estas situações correspondem a doentes que beneficiam da terapêutica mesmo sem défice hormonal associado. Nestas patologias não há benefício comprovado do tratamento em adultos^{22,25}.

Muito recentemente⁴⁹, foi estudada a utilidade da reposição precoce com somatropina em doentes com deficiência após cirurgia a macroadenomas hipofisários. Foi verificado um aumento da massa magra e da água corporal, benefícios a nível da qualidade de vida e melhorias não estatisticamente significativas no perfil lipídico. Concentrações superiores de hormona luteinizante (LH) e de hormona estimulante do folículo (FSH)⁴⁹, relativamente a doentes nas mesmas condições sem a reposição precoce, fizeram ponderar o papel da terapêutica com somatropina na regeneração das células da hipófise anterior. Embora se deva tomar em consideração que os défices podem ser transitórios, esta situação é outra indicação a ponderar.

- **Contra-Indicações**

As mais importantes contra-indicações à administração de somatropina são a hipersensibilidade conhecida⁴⁵ e as neoplasias ativas ou massas tumorais residuais^{7,49}. No caso de tumores intracranianos, apenas se deve iniciar a terapêutica após estes serem considerados inativos e a terapêutica antineoplásica estar concluída^{7,45}. O tratamento deve ser descontinuado se houver evidência de reativação ou desenvolvimento tumoral^{7,45}. São igualmente contra-indicações doenças associadas ao aumento do risco neoplásico, assim como microangiopatia diabética avançada e hipertensão craniana benigna².

Cautelosamente, não devem ser tratados com somatropina doentes agudos graves, nomeadamente com sépsis ou outros quadros clínicos semelhantes^{2,45}.

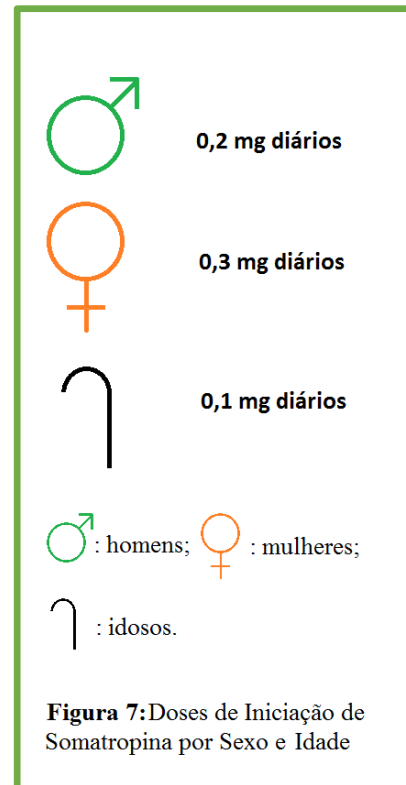
- **Dosagens**

Quando se iniciou o tratamento de adultos com reposição de somatropina, eram usadas doses ajustadas ao peso corporal^{1,11,21-22,51} com base nos esquemas pediátricos^{1,7,22}. Estes regimes são agora desaconselhados. De facto, exigiam concentrações elevadas que geravam muitos efeitos secundários, essencialmente ao nível da retenção de líquidos^{11,21-22}. Hoje em dia, as doses são ajustadas ao IGF1^{8,11,21-22}, que se pretende elevar aos limites superiores da normalidade para idade e sexo^{7,11,22,25}. Assim, é possível o uso de concentrações mais baixas, que registam menores efeitos secundários mas os mesmos benefícios^{1,7,11,21-22}.

Segundo o consenso da *GH Research Society*, para mimetizar a secreção fisiológica, o tratamento inicia-se com aproximadamente 0,3 mg nas mulheres, 0,2 mg nos homens e 0,1 mg nos idosos^{7,11,22,25,51} (figura 7). Pelo mesmo motivo, é recomendado que a administração seja

feita à noite²⁵. Por outro lado, a AACE recomenda doses de iniciação exclusivamente baseadas na idade, salientando que nos doentes obesos ou com alterações do metabolismo dos hidratos de carbono estas deverão ser mais baixas que o espectável². Nos adolescentes são tipicamente intermédias entre as requeridas nos adultos e as doses pediátricas^{22,25}.

A cada duas semanas a dose é revista de acordo com a resposta à terapêutica, avaliada por novo doseamento do IGF1. Avaliam-se também os efeitos secundários¹. A cada quatro semanas – ou de forma mais lenta em idosos² e portadores de diabetes *mellitus*⁷, é aumentada até se atingir a dose de manutenção¹. Em média, esta é de 0,4 mg^{1,8}.



- **Monitorização** (tabela 8)

Tabela 8: Parâmetros a Monitorizar na Terapêutica com Somatropina	
Parâmetro	Frequência
Qualidade de Vida	No final de 9 meses, depois anualmente.
Perfil Lipídico	Anualmente e antes de qualquer aumento de dose.
Glicémia	Semestralmente e antes de qualquer aumento de dose.
Hemoglobina Glicada	Semestralmente e antes de qualquer aumento de dose
Tensão Arterial	Anualmente.
Dados Antropométricos	Anualmente.
Função Cardíaca	Anualmente.
Densidade Mineral Óssea	De 2 em 2 anos.
IGF1	Inicialmente a cada 2 meses, depois semestral ou anualmente.

Durante o tratamento, é necessária a monitorização dos parâmetros clínicos, antropométricos e cardiovasculares¹¹. Esta deve ser realizada por um endocrinologista experiente em deficiência de somatropina⁸. A história clínica dos doentes deve ser cuidadosamente elaborada, tomando especial atenção à alteração nos sintomas prévios e a possíveis efeitos secundários¹¹.

Por recomendação da NICE, a escala QoL-AGHDA deve ser usada depois de 9 meses de tratamento e este suspenso se não houver melhoria de pelo menos 7 pontos⁸. Depois disso, a qualidade de vida deve ser reavaliada todos os anos, com a mesma escala⁷. Em oposição, a

*GH Research Society e a European Society of Endocrinology*²⁵ desvalorizam a utilização desta escala em países em que ainda não foi validada, como é o caso de Portugal.

A cada dois anos deve ser realizada uma osteodensitometria^{7,11,25} e anualmente um electrocardiograma¹¹. Também anualmente e antes de qualquer aumento de dose⁷, deve ser feita avaliação do perfil lipídico^{11,25}. Com pelo menos a mesma frequência, deve ser medidos os dados antropométricos e a tensão arterial. No entanto, estes aspetos podem ser avaliados em todas as consultas^{7,11,25}. Por outro lado, a glicémia em jejum e a hemoglobina glicada devem ser determinadas semestralmente¹¹ e igualmente sempre que se pensar em alterar dosagens⁷. Para todos estes parâmetros os valores de referência usados são os mesmos da população geral²⁵.

O IGF1 é doseado no início do tratamento, depois a cada 1 a 2 meses e uma ou duas vezes por ano após atingida a dose de manutenção¹¹.

Outro aspeto a ter em consideração na monitorização da terapêutica é a interação da somatropina com outras hormonas hipofisárias¹. De facto, a somatropina – pela sua influência na atividade da cortisona redutase – pode desmascarar uma deficiência parcial de cortisol. Isto acontece em doentes com níveis reduzidos de ACTH ou com doses subótimas de reposição hormonal relativamente a este eixo^{1-2,25}. Por outro lado, por mecanismos desconhecidos, alguns doentes mostram uma ligeira redução da tiroxina (T4) sérica após iniciar a terapêutica com somatropina. No entanto, mantêm níveis de liotironina (T3) estáveis¹. Acredita-se que a razão seja num aumento da conversão de T4 em T3 ou um efeito inibidor central da libertação de TSH, já demonstrado em crianças¹. Por este motivo, poderá ser necessário aumentar a dose das hormonas tiroideias em doentes com hipotiroidismo sob terapêutica¹⁻². Adicionalmente, mulheres a fazer estrogénio oral podem necessitar de doses mais elevadas de somatropina, caso não seja possível administra-lo por outra via^{1-2,7,11,25}. Pelo contrário, doentes a fazer tratamento com testosterona poderão necessitar de doses mais baixas².

- **Resultados** (figura 8)

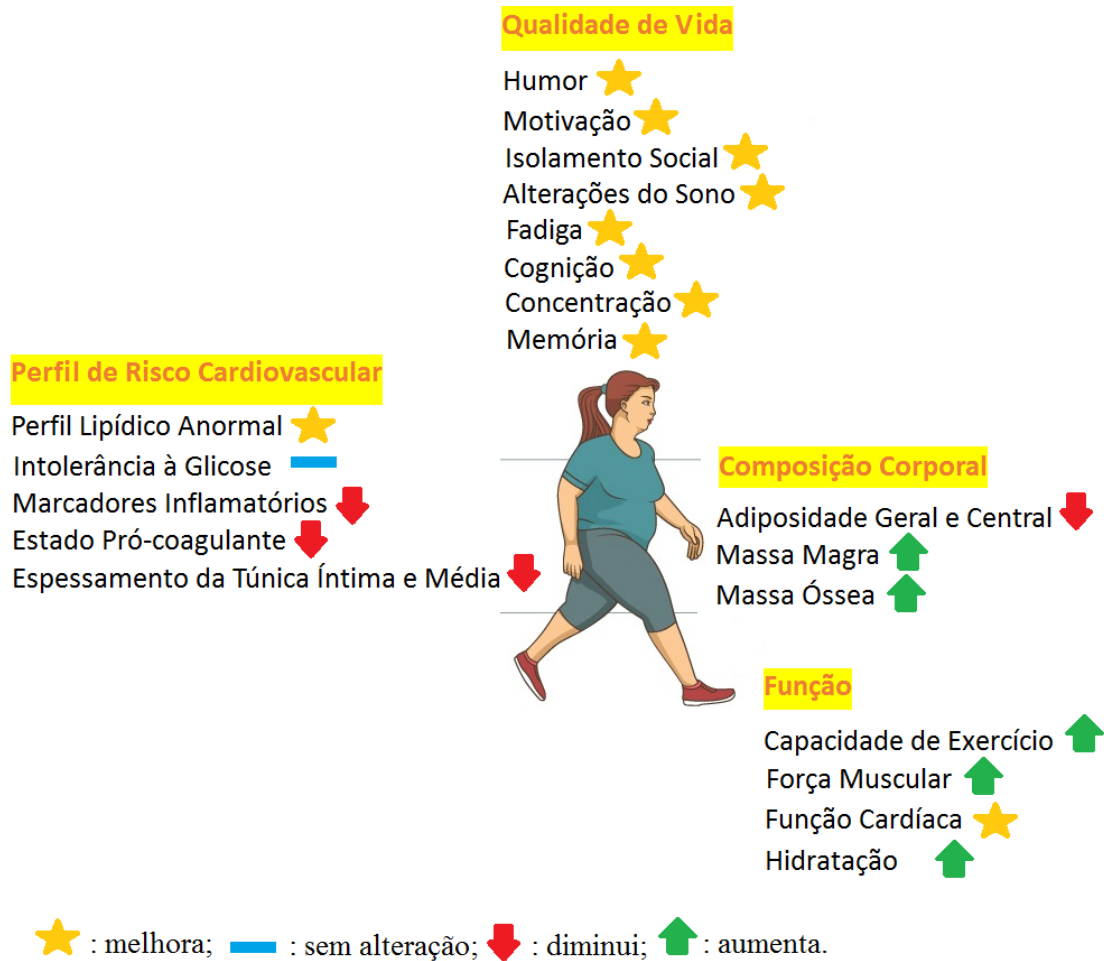


Figura 8: Resultado da Terapêutica com Somatropina em Alguns Parâmetros Afectados na Deficiência de Somatropina no Adulto

adaptado de William's Textbook of Endocrinology, 12 edition 2011

- **Qualidade de Vida**

A reposição hormonal com somatropina tem mostrado melhorar progressivamente as áreas afetadas da qualidade de vida^{1,33}. Os resultados persistem a longo prazo^{3,11}, levando a que mais de 90% dos doentes desejem manter o tratamento¹. Para justificar estas alterações, foram postuladas modificações nas concentrações de neurotransmissores no líquido cefalorraquídeo e considerado o efeito direto da somatropina na neuroplasticidade^{13,23}.

Num estudo⁵² que se focou em doentes com deficiência de somatropina desenvolvida após tratamento de acromegalia ou após cirurgia de adenomas hipofisários não-funcionantes, o tratamento contribuiu para uma melhoria significativa da qualidade de vida. Estes resultados foram evidentes tanto a curto como a longo prazo. Outro estudo²⁸, feito em mulheres com deficiência severa de somatropina e antecedentes de acromegalia, veio corroborar estes resultados. De facto, mostrou que diversos parâmetros avaliados (incluindo a existência de ansiedade e depressão) apresentavam melhorias após 6 meses de terapêutica com somatropina. Por outro lado, mostrou que as doentes com tais antecedentes reagiram de forma mais evidente ao tratamento que doentes com diferentes etiologias. Esta investigação acrescentou que quanto mais afetada estiver a qualidade de vida inicialmente maior é a recuperação^{1,28}. Nenhuma destas análises explorou dados anteriormente descritos sobre a resposta ser reduzida antes dos 6 meses de tratamento¹.

Relativamente à área cognitiva, um estudo piloto espanhol¹³ comparou indivíduos com deficiência de somatropina em consequência de TCE com indivíduos que sofreram o trauma mas não desenvolveram o défice. Esta comparação foi feita três meses após o primeiro grupo iniciar tratamento com somatropina. Durante esse período, todos os elementos receberam equivalente reabilitação cognitiva. Os resultados mostraram que, partindo de níveis semelhantes, os doentes tratados com a hormona melhoraram em mais parâmetros cognitivos. Notou-se essencialmente diferença na evolução do vocabulário e nas funções que requerem memória, compreensão e capacidade associativa. Outros estudos^{5,23} reforçaram a melhoria em termos de memória (verbal e não-verbal) e funções executivas, mesmo em défices parciais. Num deles, esta evolução era já evidente após 6 meses de terapêutica e houve retorno ao estado mórbido após suspensão. Progressos verificados na motricidade grossa da mão dominante (mas não na outra)⁵ fizeram conjecturar que algumas das melhorias cognitivas podem depender de que a função seja estimulada.

Estes resultados recentes vieram opor-se a estudos mais antigos que referiam a inexistência de evidência de melhoria nestas áreas.

○ **Composição Corporal**

Com a terapêutica, pode haver regressão das alterações na composição corporal provocadas pela deficiência de somatropina. De facto, regista-se aumento da massa magra^{3,11,33}, diminuição da gordura corporal e consequentemente do rácio cintura/anca^{11,21}.

Após 6 meses de tratamento, doentes estudados recentemente²⁰ apresentaram significativo aumento da massa magra com paralela redução da massa gorda total. Esse mesmo estudo indicou que o decréscimo de gordura visceral (17%) é semelhante ao decréscimo de gordura subcutânea (12%). No mesmo período de tempo, investigadores da Universidade de Liverpool⁴⁰ e de Milão³² constataram proporções idênticas do decréscimo da gordura em ambos os compartimentos, analisados por ressonância magnética e tomografia axial computadorizada respetivamente. Medições por ecocardiograma da espessura da gordura epicárdica, depois de 6 e 12 meses de tratamento, realçaram a diminuição da adiposidade central ao longo do tempo³³. No final, os valores atingidos eram semelhantes aos de controlos saudáveis, com resposta mais marcada nas mulheres³³. Outro estudo⁵² sustentou estes resultados, verificando um decréscimo na percentagem de tecido adiposo no final de 36 meses; literatura mais antiga refere manutenção destes resultados depois de 10 anos²¹. Entre doentes jovens e idosos (com mais de 60 anos), a diminuição destes parâmetros^{26,53} é similar. Assim, há continua diminuição do perímetro abdominal e do rácio cintura/anca ao longo de 36 meses²⁶. Após estas alterações, uma vez que há equilíbrio, o IMC parece manter-se estável após o início da terapêutica³²⁻³³.

○ **Capacidade Física**

Foi demonstrada uma lenta e progressiva melhoria da massa e da força muscular com o tratamento. Estes benefícios são agora descritos a longo-termo^{3,11,53}. Todavia, um estudo mostrou retorno dos sintomas entre o quinto e o décimo ano de reposição hormonal⁵³.

Por outro lado, foi evidenciada melhoria da função diastólica aos 6 meses de tratamento, sem posterior alteração³³. O mesmo estudo falhou em demonstrar alteração da massa do ventrículo esquerdo quando este parâmetro se encontra previamente normal³³. Adicionalmente, um seguimento a longo prazo⁵⁴ corroborou este achado, mostrando que a reposição hormonal não modifica a morfologia e a função do ventrículo esquerdo quando estas são normais. Este estudo indicou que o ventrículo esquerdo pode mesmo sofrer hipertrofia sob terapêutica, quando coexiste hipertensão arterial sistémica⁵⁴. Em oposição, ao fim de um ano, um ensaio de 2014³⁴ verificou significativas melhorias quando há patologia a este nível. Nomeadamente, registou aumento da massa do ventrículo esquerdo e melhoria da fração de ejeção, indo de encontro a estudos anteriores²¹. Ambas as modificações atingiram valores mais altos nos homens. Todavia, não se verificaram diferenças significativas em termos de evolução, uma vez que estes já tinham valores de base mais elevados³⁴.

Foi demonstrado ainda aumento do volume de oxigénio máximo (VO2 max)^{1,21}.

Em doentes idosos (cuja idade por si só acarreta maior risco de sarcopenia), um ensaio de 2010⁵³ mostrou que a terapêutica leva também a um aumento sustentado da *performance* muscular e tem um efeito protetor da função neuromuscular. Estas alterações são semelhantes em ambos os géneros e são também mais notórias quanto pior é o estado inicial⁵³. Intuitivamente, julgava-se que as melhorias dependiam das alterações provocadas pela terapêutica na composição corporal e no volume sanguíneo¹ e que, reciprocamente, estariam relacionadas com a melhoria do bem-estar geral¹. Contudo, não se provou haver relação entre o aumento de massa magra e as alterações descritas nesta investigação⁵³.

○ **Saúde Óssea**

Está demonstrada uma alteração da densidade mineral óssea durante os primeiros 5 anos de terapêutica e sua posterior manutenção^{3,11,14}. Contudo, esta alteração ocorre de forma bifásica: nos primeiros 3 meses, há reabsorção óssea; posteriormente, há osteoformação. Assim,

o aumento da densidade apenas é notado em seguimentos com duração mínima de 12 meses^{14,36-37}.

Um estudo de 2014¹⁴ registou, após 24 meses de tratamento, um aumento de 14% na densidade mineral óssea da coluna lombar e de 7% no fémur. O mesmo estudo confirmou um decréscimo inicial nos 3 primeiros meses em ambos os sexos. Estes valores foram mais elevados do que os encontrados em estudos anteriores³⁷. Em termos dos marcadores de formação e reabsorção óssea, este estudo registou um aumento bastante significativo, essencialmente durante o primeiro ano¹⁴. Em oposição, um estudo de Itália³⁵ registou aumento da osteocalcina apenas durante os primeiros 6 meses com posterior diminuição. Por fim, houve registo de um aumento do *score* de osso trabecular¹⁴, refletindo aumento da qualidade da microarquitetura óssea.

O estudo mais longo nesta área³⁶, com duração de 15 anos, corroborou estes achados. Desta maneira, registou um aumento total do conteúdo mineral ósseo e da densidade de 5% e 2%³⁶, respetivamente, com estabilização a partir dos 10 anos de terapêutica. Registou, ainda, um aumento considerável de indivíduos com densidade mineral óssea adequadas para a idade e género (*z-score*>0) no final do seguimento.

Além disto, num último estudo, pareceu haver aumento da espessura do osso cortical (com possível benefício na sua robustez) quando se continua a reposição hormonal após a fase de transição, em doentes com deficiência de somatropina com início na infância¹⁵.

Nesta área, de forma genérica, o tratamento é mais eficaz no género masculino⁵⁵. De facto, há um ensaio italiano³⁵ a registar a ausência de benefício nas mulheres após 3 anos de reposição hormonal. Além disto, segundo alguns estudos^{14,35-36} mas não todos⁵⁵, os efeitos são mais marcados quando o défice começou na infância. Outros fatores possivelmente influenciadores da eficácia do tratamento são a idade atual do doentes^{35,37}, o seu IMC³⁵, a condição prévia do osso^{35,37} e a duração do tratamento³⁷. A melhor resposta nas vértebras da

coluna em detrimento do colo do fémur^{14,36,55} pode ser explicada pelo facto do osso trabecular que a constitui responder simultaneamente a esteroides sexuais muitas vezes administrados em simultâneo à somatropina.

Em termos do risco acrescido de fratura, os dados obtidos continuam muito limitados³⁷. Estes restringem-se a um estudo que demonstrou diminuição da prevalência de fraturas vertebrais detetadas por radiografia com a terapêutica¹¹. Algumas publicações referem informalmente que não registaram^{14,26} ou registaram um número reduzido³⁶ deste tipo de lesão no decorrer dos estudos.

A contribuição do tratamento com somatropina para o bem-estar geral e para a melhoria da capacidade física torna-se um fator indireto para a possibilidade de manter a massa óssea^{14,26,36}. A melhoria dos sintomas é igualmente significativa em indivíduos com mais de 65 anos²⁶.

○ **Metabolismo dos Hidratos de Carbono**

O efeito do tratamento com somatropina sobre o metabolismo dos hidratos de carbono é contraditório em estudos de curto e de longo prazo^{11,21}.

Há ensaios em que a sensibilidade à insulina se manteve idêntica antes e após 3 anos de tratamento⁵². Também a glicémia em jejum^{33,52}, os resultados no teste de tolerância oral à glicose⁵² e a hemoglobina glicada⁵² se mantiveram constantes. Por outro lado, segundo outras investigações^{21,33}, existe a possibilidade de haver uma alteração transitória dessa sensibilidade até aos 6 meses, depois dos quais esta retorna à normalidade.

Em 2011, a *European Society of Endocrinology* publicou os resultados de uma investigação²⁰ que mostrou um aumento da resistência à insulina com o tratamento, sem atingir níveis estatisticamente significativos. No ano anterior, tinha sido registado um aumento semelhante em doentes tratados durante 4 meses, com elevação tanto da glicose como da insulina sérica pós-pandrial³¹. Noutra perspetiva, em 6 meses de reposição hormonal,

investigadores italianos³² registaram um aumento da glicemia após prova de tolerância oral e intravenosa à glicose. Nesse estudo, 4 de 9 doentes desenvolveram intolerância à glicose. Outro ensaio¹⁷ registou o desenvolvimento de diabetes *mellitus* em 10,2% de 523 doentes sob terapêutica. Todavia, os doentes que desenvolveram a patologia eram significativamente mais velhos, tinham maior IMC, perímetro abdominal, rácio cintura/anca, mais elevada tensão arterial, concentração de triglicéridos e mais baixa concentração de colesterol HDL¹⁷. A incidência foi igual em ambos os sexos¹⁷.

No geral, a literatura leva a crer que pode haver melhoria do metabolismo dos hidratos de carbono em consequência da diminuição da massa gorda corporal, conjugada com alterações do estilo de vida, que resultam do tratamento. No caso de surgimento ou agravamento de intolerância à glicose, as doses devem ser reduzidas².

○ **Perfil Lipídico**

O risco cardiovascular aumentado dos doentes com deficiência em somatropina é multifatorial e o tratamento parece ter efeitos benéficos em todas as causas^{11,21}.

Com a terapêutica, há diminuição do colesterol total e LDL^{11,21,52} de forma sustentada por 10 anos, mesmo excluindo doentes a fazer antilipidémicos⁴³. No entanto, não parece haver efeitos sobre os triglicéridos^{11,21,31,43,52}, mesmo na sua concentração pós-pandrial³². Os resultados sobre o colesterol HDL são variáveis¹¹.

Quanto às alterações ateroscleróticas, parece haver reversão lenta com terapêutica a longo prazo¹¹, principalmente em doentes com deficiência de somatropina surgida em idade adulta⁵⁶. Controversamente, indivíduos com deficiência congénita e severa por mutação genética demonstraram aumento da espessura da túnica íntima e média dos vasos, assim como da aterosclerose, depois de 6 meses de tratamento⁵⁶. Esta população demonstrou também aumento da pressão arterial sistólica⁵⁶. Após suspender a terapêutica, a espessura da parede vascular e a tensão arterial retornaram aos valores iniciais⁵⁶. O número de doentes com placas

de ateroma manteve-se sem regressão⁵⁶. Estes achados realçam as diferenças que existem em termos de tratamento na doença com início na infância e na idade adulta.

Noutra perspetiva, num seguimento de curta duração, Gardner *et al.*⁴⁰ verificaram que a terapêutica com somatropina não reduziu significativamente a prevalência de esteatose hepática não alcoólica detetada por ressonância magnética. No entanto, houve uma resposta mais significativa nos doentes com valores de gordura hepática superiores no início do tratamento⁴⁰. Deste modo, mais estudos são necessários para entender os efeitos da reposição hormonal a longo termo.

○ **Marcadores de Inflamação e Coagulação**

A resposta dos marcadores de inflamação à terapêutica com somatropina não é concensual²¹. No entanto, parece haver uma diminuição destes, nomeadamente da PCR, de forma independente das modificações na composição corporal²¹. Há também evidência da diminuição da produção de IL-6 pelos monócitos e conseqüentemente dos seus valores²¹.

Os resultados da terapêutica no estado pró-coagulante ainda foram pouco estudados mas indicam alguma melhoria. Em doentes com valores normais antes do início da terapêutica não se registaram alterações nos níveis fibrinogénio depois de 6 meses⁵⁷. Nos mesmos doentes, os níveis de proteína C encontravam-se ligeiramente elevados. No entanto, os de proteína S estavam diminuídos, gerando risco trombótico⁵⁷. Ambos estes parâmetros atingiram valores normais após o tratamento⁵⁷. Os valores de antitrombina III registaram um decréscimo significativo dentro do intervalo da normalidade⁵⁷. Somando, alguns estudos demonstraram a uma melhoria no excesso de fibrinogénio e de PAI-1²¹. Contudo, estes dados não são constantes. Por outro lado, depois de 1 ano de tratamento, demonstrou-se diminuição da concentração da forma inativa do ativador do plasminogénio tecidual (t-PA), aumento da sua ativação e resposta ao estímulo de oclusão venosa⁴¹. Estas alterações relacionaram-se com o IMC, tendo sido mais

notórias em doentes previamente obesos. Além disso, foram mais marcadas naqueles com menor duração e grau de deficiência hormonal⁴¹.

- **Fatores de Risco Adicionais**

Com a terapêutica, verificam-se melhorias na disfunção endotelial¹⁹. Num ensaio, houve diminuição do VEGF em 21% e também das MMPs²⁹. Todavia, não se concluiu se as alterações se deveram diretamente à ação do eixo somatropina-IGF1 ou à melhoria dos parâmetros metabólicos²⁹. Em adição, verificou-se diminuição dos níveis de dimetilarginina assimétrica (ADMA) – um inibidor endógeno da enzima óxido nítrico sintetase, considerado um marcador de disfunção endotelial e fator de risco potencial para aterotrombose.

Estudos recentes mostram ainda redução da tensão arterial diastólica^{19,43}.

- **Mortalidade**

Atualmente há evidência limitada sobre o efeito da terapêutica na mortalidade dos doentes com deficiência de somatropina^{21,48}. No entanto, as melhorias verificadas nos parâmetros acima descritos fazem crer que esta será reduzida com o tratamento de reposição hormonal.

Na realidade, alguns estudos demonstraram que o risco de eventos cardíacos calculado pela escala de Framingham^{19,44}, pela PROCAM⁴⁴ e pela escala de risco da ESC⁴⁴ é substancialmente menor após a terapêutica de substituição da hormona. Por outro lado, um estudo do perfil metabólico em doentes tratados durante 15 anos registou um aumento da prevalência de síndrome metabólico de maneira superior à esperada somente pelo aumento na idade⁴³. Este facto deveu-se ao aumento da obesidade abdominal, da hipertrigliceridemia e da hiperglicemia na população em estudo⁴³.

Em particular, está demonstrado que doentes com deficiência de somatropina e insuficiência cardíaca beneficiam do tratamento a curto e a longo prazo⁵⁸, o que pode traduzir redução de complicações neste subgrupo vulnerável. De facto, em comparação com doentes

tratados de forma *standard* para a patologia, os doentes tratados com a hormona demonstraram melhorias mais notórias em termos de eficiência ventilatória, com aumento da fração de ejeção⁵⁸. Foi registada também menor necessidade de diuréticos e internamentos, o que resultou numa melhoria da qualidade de vida⁵⁸. Após 4 anos de seguimento, houve decréscimo na classe da *New York Heart Association* para a insuficiência cardíaca⁵⁸.

- **Efeitos Secundários**

Apesar de algumas questões sobre a terapêutica a longo prazo continuarem em aberto, a evidência atual não levanta grandes conflitos em termos de segurança¹¹. Alguns dos ensaios abordados neste trabalho referiram a inexistência de efeitos secundários de relevo em todos os doentes estudados, durante os diferentes períodos de seguimento^{32,58}.

No início da prática de reposição hormonal, uma das principais questões que se colocou foi a possibilidade da somatropina⁷ ou do próprio IGF1¹ agirem como mitogénicos. Isto aumentaria a probabilidade dos doentes tratados desenvolverem neoplasias *de novo* ou sofrerem recidiva de malignidades prévias^{1,7}, nomeadamente de tumores hipofisários, parasselares ou craniofaringiomas^{1,11}. Estas crenças muito se deveram a resultados contraditórios registados em estudos, feitos na idade adulta, a doentes que teriam recebido a hormona durante a infância. Contudo, tal não se verificou nos estudos mais recentes^{11,25,49}, mesmo em doentes adultos tratados com somatropina⁷ por mais de 10 anos¹. Numa revisão de literatura de 2013³, Shlomo Melmed refere que estudos adicionais de vigilância a longo prazo continuam em curso.

Por outro lado, apesar de ligeiras alterações no metabolismo da glicose poderem acontecer durante o tratamento, não foi notado aumento na prevalência de diabetes *mellitus* em doentes sem fatores de risco conhecidos^{11,25,59}. Desta forma, é nos doentes com fatores de risco que a monitorização é particularmente importante^{11,17,25}. De facto, um estudo já referido¹⁷ registou um aumento do rácio casos observados/expectáveis da patologia nestes doentes em

particular. Neste estudo, as mulheres apresentaram um aumento superior em relação aos homens, assim como os doentes mais jovens em relação aos mais idosos¹⁷. É necessário realçar que a incidência da diabetes *mellitus* não se mostrou relacionada com a dose de somatropina^{17,59} e decresceu com o aumento da duração desta¹⁷. Segundo uma análise da base de dados internacional *Hypopituitary Control and Complications Study* (HypoCCS)⁵⁹, a prevalência de diabetes *mellitus* em doentes a fazer reposição de somatropina é de 8,2% (5,7% na Europa) e a incidência de 9,7% (7% na Europa) – valores não significativamente diferentes das populações usadas como referência.

De forma provada, complicações raras do tratamento nos adultos^{1,8} incluem edema macular em não-diabéticos e a hipertensão intracraniana benigna. Por este motivo, dores de cabeça severas e persistentes devem levar à investigação cuidadosa dos doentes¹.

Efeitos secundários simples, que ocorrem em cerca de 30% dos tratados com a hormona³, incluem artralguas, mialgias, edemas, hipertensão ligeira, parestesias e Síndrome do Túnel Cárpico, problemas visuais, náuseas e vômitos, insónia, apneia do sono, dispneia, formação de anticorpos e reações no local da injeção^{1,3,7-8}. A maioria destes efeitos está relacionada com a correção da depleção de sódio e água e é rapidamente reversível com a diminuição da dose de somatropina^{1,7}. Estes são mais frequentes nos homens¹, nos doentes obesos e mais velhos⁷.

Por fim, é importante referir que um estudo em doentes idosos demonstrou que a relação entre os valores de IGF1 e de mortalidade, por eventos cardiovasculares, se caracteriza por uma curva em U^{21,29}. Além disso, doses altas de somatropina em indivíduos severamente doentes cursaram com maior morbidade e mortalidade^{7,29}. Estes dados implicam um ajustamento rigoroso das doses nestes subgrupos.

- **Idosos e Atletas**

Segundo algumas fontes³ mas não todas⁷, uma vez administrada a indivíduos saudáveis, a somatropina melhora moderadamente a força muscular, a capacidade aeróbia, anaeróbia e aumenta a capacidade de *sprint* em 4%. Além disso, tem vindo a ser apontada como potenciadora da recuperação em lesões⁷. Por este motivo, esta hormona tem sido extensivamente usada por atletas com o objetivo de melhorar a *performance* desportiva³. Nestes casos, esta hormona é considerada *doping*. Os efeitos secundários podem incluir edemas, sudação, fadiga e, em última instância, sintomatologia semelhante à de um quadro de acromegália³. De facto, doses elevadas podem estar na origem de diabetes *mellitus* ou doença cardíaca. Em contrapartida, parece haver evidência de que a somatropina é vantajosa para a saúde de desportistas ativos com deficiência da hormona²⁴. Para estes são necessárias disposições diferentes.

Por outro lado, a somatropina tem um importante papel na neuroplasticidade. Como já referido, estão provadas melhorias induzidas por esta em parâmetros cognitivos como a memória, que comumente estão reduzidos nos idosos¹³. Além disso, alguns estudos registaram também diminuição da massa gorda, aumento da massa muscular e da densidade mineral óssea em idosos saudáveis, depois de 6 meses de administração de somatropina⁷. Estes resultados, levaram a questionar a sua utilização nesta faixa etária, mesmo na ausência do défice hormonal^{7,13}. Contudo, uma revisão mais extensa da literatura demonstra que os resultados não são tão significativos quanto seria de esperar, enquanto os efeitos secundários são bastante prevalentes⁷. Por esta razão, é essencial que haja cuidado exímio no diagnóstico de deficiência idiopática de somatropina no adulto, que pode justificar prescrições inapropriadas, pouco seguras e não aprovadas da hormona³. A somatropina não deve ser usada como elixir da juventude.

- **Custo-Benefício**

O custo do tratamento depende da dose⁸. No entanto, embora esta possa ser enviesada por doentes com contra-indicações ou que recusem a terapêutica, facilmente se elabora uma estimativa tomando em consideração a prevalência da deficiência de somatropina e o requisito médio em termos de dosagem¹. Por outro lado, o custo da doença tem sido estabelecido como elevado em termos médicos e sociais, muito para além do tratamento inicial das causas etiológicas¹. Neste sentido, há custos adicionais associados a desemprego, reformas precoces, pensões por incapacidade e doença depressiva e também relacionados com prevalência aumentada de doença isquémica cardíaca e de fraturas¹. Ponderar o benefício económico do tratamento é mais difícil¹.

Por enquanto, apesar de haver boas razões para acreditar nas vantagens da terapêutica de reposição hormonal nos adultos, é complexo providenciar dados que o provem concretamente^{1,7,48}. O facto da somatropina atuar em diversos sistemas do organismo dificulta o uso de formas simples para medir a sua eficácia⁴⁸. Na verdade, salienta-se a quantidade de informação e conclusões contraditórias fornecidas por diferentes estudos, cada um com as suas vantagens e limitações. Assim, atualmente são usados “objetivos” para justificar os benefícios do tratamento⁷. Um dos mais importantes é a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Por fim, avaliando o ganho por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o custo-benefício parece ser verossímil⁷. Um estudo recente baseado em pacientes incluídos na base de dados KIMS demonstrou redução estatisticamente significativa das necessidades de assistência nas atividades de vida diária, uma diminuição do consumo de cuidados médicos e dos períodos de internamento, após 24 meses de terapêutica¹. Somando, o decréscimo no colesterol total e LDL observado durante o tratamento pode resultar numa diminuição de 20 a 30% dos eventos isquémicos cardíacos e consequentes custos, por comparação com outras

drogas antilipídicas. Igual decréscimo pode ser verificado na frequência de fraturas, que têm elevados custos de tratamento e subsequente reabilitação.

Paradoxalmente, houve estudos que associaram níveis reduzidos de IGF1 e da sua função a maior longevidade. Na realidade, foi registado maior número de mutações que afetam estes parâmetros em indivíduos centenários⁴³. Também um estudo em ratos mutantes com deficiência no recetor da somatropina registou aumento do tempo de vida. Este aumento reverteu com tratamento. Assim, salienta-se que otimizar o eixo somatropina/IGF1 de modo a obter os melhores resultados pode ser mais complexo que o pensado⁴³. Todos estes dados devem ser tomados em conta numa análise integrada.

CONCLUSÃO

Este trabalho suporta a ideia da instituição de terapêutica com somatropina a longo termo em adultos, seguindo as diretrizes atuais, sem prejuízo do custo-benefício. Contudo, realça também diversas falhas e faltas que existem na literatura atual, nomeadamente no efeito da reposição hormonal na sensibilidade à insulina, na coagulação, na mortalidade, entre outros parâmetros. Deste modo, é demonstrado que determinar quem deve ou não ser tratado é complexo e precisa ser feito de forma informada e cuidadosa. Todos os doentes devem ser acompanhados em centros especializados.

Por outro lado, a alta prevalência de síndrome metabólica nos doentes com deficiência de somatropina, não só requer uma terapêutica de substituição hormonal eficaz mas também chama a atenção para outras necessidades. Na realidade, é necessária uma correção do excesso de peso com as medidas tradicionais (mudanças no estilo de vida) e a introdução de medicação para correção das dislipidemias, da intolerância à glicose e da hipertensão.

Uma das dificuldades na elaboração foi a seleção bibliográfica. Há que tomar em consideração que a população deficiente em somatropina é limitada, o que dificulta sempre a investigação científica. Por norma, privilegiam-se grupos de estudo grandes para que sejam retiradas conclusões fidedignas. Neste caso, alguns dos grupos estudados eram pequenos. Além disso, cada estudo registou as suas limitações específicas que, não sendo abordadas aqui, podem ter impacto relevante nas conclusões registadas. De facto, défices hormonais adicionais nos indivíduos analisados e as respetivas terapêuticas podem por si só explicar algumas das alterações; as diversas durações de seguimento influenciam os resultados; a divergência das características sociodemográficas das populações impede a direta comparação entre os ensaios. Todos estes fatores devem ser considerados. Para este trabalho, foram apenas considerados estudos em populações maioritariamente caucasianas e com características biológicas semelhantes às de Portugal. Contudo, nenhum estudo português foi utilizado. Desta maneira,

há que se ser cuidadoso com extrapolações precipitadas e recordar que a decisão de tratar com somatropina deve ser individualizada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, ao Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e à minha orientadora, assistente graduada da faculdade e endocrinologista mestre no serviço supracitado, a Dr.^a Margarida Bastos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Monson JP, Brooke AM, Akker S. Adult Growth Hormone Deficiency [electronic article]. May 2015 [cited Dec 2015 Dec 1-27]. Available from: MDText.com, Inc.
- ² Bastos M¹, et al. *Somatropina no adulto - Porquê, quando e como tratar a deficiência*. Porto Salvo, Laboratórios Pfizer, Lda. Destribuído no Simpósio Somatropina no adulto - Porquê, quando e como tratar a deficiência realizado no Hotel Vila Galé, Coimbra a 7 de Maio de 2011.
- ³ Melmed S. Idiopathic Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2187-2197.
- ⁴ Melmed S, Kleinberg D, Ho K. Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. In Melmed S, et al. *William's Textbook of Endocrinology*. 12 edition 2011. Philadelphia, Elsevier. cap. 8, p.186-197.
- ⁵ Jr. High WM, Briones-Galang M, Clark JA, Gilkison C, Mossberg KA, Zgaljardic DJ, et al. Effect of Growth Hormone Replacement Therapy on Cognition after Traumatic Brain Injury. *JOURNAL OF NEUROTRAUMA*. 2010;27:1565-1575.
- ⁶ Prado-Barreto VM, Salvatori R, Júnior RCS, Brandão-Martins MB, Correa EA, Garcez FB, et al. Hearing Status in Adult Individuals with Lifetime, Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2014;150(3):464-471.
- ⁷ Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult Growth Hormone Deficiency – Benefits, Side Effects, and Risks of Growth Hormone Replacement [electronic article]. Jun 2013 [cited 2015 Dec 1-27]. Available from: *Frontiers in Endocrinology*, Frontiers Media SA.
- ⁸ Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency, NICE technology appraisal guidance 64. National Institute for Health and Care Excellence. 2003.
- ⁹ Shalet SM. Partial growth hormone deficiency in adults; should we be looking for it?, *Clinical Endocrinology*. 2010;73:432-435.

- ¹⁰ Gomes-Santos E, Salvatori R, Ferrão TO, Oliveira CRP, Diniz RDCA, Santana JAM, et al. Increased Visceral Adiposity and Cortisol to Cortisone Ratio in Adults With Congenital Lifetime Isolated GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3285-3289.
- ¹¹ Capatina C, Wass JAH. Hypopituitarism: Growth Hormone and Corticotropin Deficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015;44:127-141.
- ¹² Britto IMPA, Aguiar-Oliveira MH, Oliveira-Neto LA, Salvatori R, Souza AHO, Araujo VP, et al. Periodontal disease in adults with untreated congenital growth hormone deficiency: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2011;38:525-531.
- ¹³ Reimunde P, Quintana A, Castañón B, Casteleiro N, Vilarnovo Z, Otero A, et al. Effects of growth hormone (GH) replacement and cognitive rehabilitation in patients with cognitive disorders after traumatic brain injury. *Brain Injury.* 2011;25(1):65-73.
- ¹⁴ Kuzma M, Kuzmová Z, Zelinková Z, Killinger Z, Vanuga P, Lazurová I, et al. Impact of the growth hormone replacement on bone status in growth hormone deficient adults. *Growth Hormone & IGF Research.* 2014;24:22-28.
- ¹⁵ Hyldstrup L, Conway GS, Racz K, Keller A, Chanson P, Zacharin M, et al. Growth hormone effects on cortical bone dimensions in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *Osteoporos Int.* 2012;23:2219-2226.
- ¹⁶ Tritos NA, Hamrahian AH, King D, Greenspan SL, Cook DM, Jonsson PJ, et al. A longer interval without GH replacement and female gender are associated with lower bone mineral density in adults with childhood-onset GH deficiency: a KIMS database analysis. *European Journal of Endocrinology.* 2012;167:343-351.
- ¹⁷ Luger A, Goth M, Mattsson AF, Verhelst J, Koltowska-Haggstrom M, Abs R, et al. Incidence of Diabetes Mellitus and Evolution of Glucose Parameters in Growth Hormone-Deficient Subjects During Growth Hormone Replacement Therapy. *Diabetes Care.* 2012;35:57-62.

- ¹⁸ Oliveira CRP, Salvatori R, Barreto-Filho JAS, Rocha IES, Mari A, Pereira RMC, et al. Insulin Sensitivity and β -Cell Function in Adults with Lifetime, Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):1013-1019.
- ¹⁹ Cannavò S, Marini F, Curtò L, Torre ML, Gregório C de, Salamone I, et al. High prevalence of coronary calcifications and increased risk for coronary heart disease in adults with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:32-37.
- ²⁰ Egger A, Buehler T, Boesch C, Diem P, Stettler C, Christ ER. The effect of GH replacement therapy on different fat compartments: a whole-body magnetic resonance imaging study. *European Journal of Endocrinology.* 2011;164:23-29.
- ²¹ Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A. Cardiovascular Risk in Adult Patients With Growth Hormone (GH) Deficiency and Following Substitution With GH—An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):18-29.
- ²² Cook DM, Yuen KCJ, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. Guidelines for Use of Growth Hormone in Clinical Practice. *AACE. Endocr Pract.* 2009;15(2).
- ²³ Maric NP, Doknic M, Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Jasovic-Gasic M, et al. Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone-deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:770-775.
- ²⁴ Tanriverdi F, Unluhizarci K, Karaca Z, Casanueva FF, Kelestimur F. Hypopituitarism due to sports related head trauma and the effects of growth hormone replacement in retired amateur boxers. *Pituitary.* 2010;13:111-114.
- ²⁵ Ho KKY. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *European Journal of Endocrinology.* 2007;157:695–700.

- ²⁶ Elbornsson M, Gotherstrom G, Franco C, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Effects of 3-year GH replacement therapy on bone mineral density in younger and elderly adults with adult-onset GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166:181-189.
- ²⁷ Mustafa-Kutana SN. Physician Frustrations and the “Economics” of Growth Hormone Therapy Prior-Authorization Requests and Their Denial by Insurance Payers. *N A J Med Sci*. 2010;3(1):36-38.
- ²⁸ Valassi E, Brick DJ, Johnson JC, Biller BMK, Klibanski A, Miller KK. Effect Of Growth Hormone Replacement Therapy On The Quality Of Life In Women With Growth Hormone Deficiency Who Have A History Of Acromegaly Versus Other Disorders. *Endocr Pract*. 2012;18(2):209-218.
- ²⁹ Murray RD, Randeva HS, Lewandowski KC, Komorowski J, Lawrance JA, Adams JE, et al. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) is elevated in GH deficient adults. *Growth Hormone & IGF Research*. 2011;21:96-101.
- ³⁰ Salman S, Uzum AK, Telci A, Alagol F, Ozbey NC. Serum adipokines and low density lipoprotein subfraction profile in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2012;15:386-392.
- ³¹ Trepp R, Stettler C, Diem P, Christ ER. Effect of Growth Hormone (GH) on Fasting and Postprandial Metabolism in GH Deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118:596-601.
- ³² Perotti M, Caumo A, Brunani A, Cambiaghi N, Casati M, Scacchi M, et al. Postprandial triglyceride profile after a standardized oral fat load is altered in growth hormone (GH)-deficient adult patients and is not improved after short-term GH replacement therapy. *Clinical Endocrinology*. 2012;77:721-727.
- ³³ Ferrante E, Malavazos AE, Giavoli C, Ermetici F, Coman C, Bergamaschi S, et al. Epicardial fat thickness significantly decreases after short-term growth hormone (GH) replacement

therapy in adults with GH deficiency. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2013;23:459-465.

³⁴ Dlesk A, Kamenský G, Lazúrová I, Kuzma M, Payer J. The effect of growth hormone replacement therapy on the morphological and functional changes in the left ventricle in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126:480-484.

³⁵ Rossini A, Lanzi R, Losa M, Sirtori M, Gatti E, Madaschi S, et al. Predictors of Bone Responsiveness to Growth Hormone (GH) Replacement in Adult GH-Deficient Patients. *Calcif Tissue Int* 2011;88:304-313.

³⁶ Elbornsson M, Gotherstrom G, Bosaeus I, Bengtsson BA, Joahnsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166:787-795.

³⁷ Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density in Adults With Growth Hormone Deficiency: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):852-860.

³⁸ Abs R, Mattsson AF, Thunander M, Verhelst J, Góth MI, Wilton P, et al. Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2013;168:297-305.

³⁹ Murray RD, Wieringa G, Lawrance JA, Adams JE, Shalet SM. Partial growth hormone deficiency is associated with an adverse cardiovascular risk profile and increased carotid intima-medial thickness. *Clinical Endocrinology*. 2010;73:508-515.

⁴⁰ Gardner CJ, Irwin AJ, Daousi C, McFarlane IA, Joseph F, Bell JD, et al. Hepatic steatosis, GH deficiency and the effects of GH replacement: a Liverpool magnetic resonance spectroscopy study. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166:993-1002.

- ⁴¹ Miljic D, Miljic P, Doknic M, Pekic S, Stojanovic M, Cvijovic G, et al. Growth hormone replacement normalizes impaired fibrinolysis: New insights into endothelial dysfunction in patients with hypopituitarism and growth hormone deficiency. *Growth Hormone & IGF Research*. 2013;23:243-248.
- ⁴² Verhelst J, Mattson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Haggstrom M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165:881-889.
- ⁴³ Claessen KMJA, Appelman-Dijkstra NM, Adoptie DMMM, Roelfsema F, Smit JWA, Biermasz NR, et al. Metabolic Profile in Growth Hormone-Deficient (GHD) Adults after Long-Term Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):352-361.
- ⁴⁴ Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU, Stalla GK, Schopohl J, Kann PH, et al. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology*. 2011;75:825-830.
- ⁴⁵ Pesquisa de Medicamentos - Infomed – Infarmed (pesquisa por DCI da Substância Ativa – Somatropina) [document on the Internet]. (cited 2015 Dec 28) Available from: <https://www.infarmed.pt/infomed/>.
- ⁴⁶ Biller BMK, Ji HJ, Ahn H, Savoy C, Siepl EC, Popovic V, et al. 12-Month effects of once-weekly sustained-release growth hormone treatment in adults with GH deficiency. *Pituitary*. 2013;16:311-318.
- ⁴⁷ Biller BMK, Ji HJ, Ahn H, Savoy C, Siepl EC, Popovic V, et al. Effects of Once-Weekly Sustained-Release Growth Hormone: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1718-1726.

- ⁴⁸ Lipworth WL, Ho K, Kerridge IH, Day RO. Drug policy at the margins: the case of growth hormone replacement for adults with severe growth hormone deficiency. *MJA*. 2012;197(4):204-205.
- ⁴⁹ Sauer N, Flitsch J, Doeing I, Dannheim V, Burkhardt T, Aberle J, et al. Non-function pituitary macroadenomas: Benefit from early growth hormone substitution after surgery. *Growth Hormone & IGF Research* 2014;24:71-75.
- ⁵⁰ Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho. Diário da República, n.º 148, 2.ª série, de 2 de Agosto de 2010. Ministério da Saúde. Lisboa.
- ⁵¹ Gasco V, Prodam F, Grottoli S, Marzullo P, Longobardi S, Ghigo E, et al. GH therapy in adult GH deficiency: A review of treatment schedules and the evidence for low starting doses. *European Journal of Endocrinology*. 2013;168:R55-R66.
- ⁵² Giavoli C, Profka E, Verrua E, Ronchi CL, Ferrante E, Bergamaschi S, et al. GH Replacement Improves Quality of Life and Metabolic Parameters in Cured Acromegalic Patients with Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3983-3988.
- ⁵³ Gotherstrom G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K, Bengtsson BA, Joahnnsson G, Svensson J. Muscle strength in elderly adults with GH deficiency after 10 years of GH replacement. *European Journal of Endocrinology*. 2010;163:207-215.
- ⁵⁴ Gregorio C, Curtò L, Marini F, Andò G, Trio O, Trimarchi F, et al. Systemic hypertension counteracts potential benefits of growth hormone replacement therapy on left ventricular remodeling in adults with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:243-248.
- ⁵⁵ Tritos NA, Hamrahian AH, King D, Greenspan SL, Cook DM, Jonsson PJ, et al. Predictors of the effects of 4 years of growth hormone replacement on bone mineral density in patients with adult-onset growth hormone deficiency – a KIMS database analysis. *Clinical Endocrinology*. 2013;79:178-184.

- ⁵⁶ Araujo VP, Aguiar-Oliveira MH, Oliveira JLM, Rocha HMN, Oliveira CRP, Rodrigues TMA, et al. Arrest of atherosclerosis progression after interruption of GH replacement in adults with congenital isolated GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166:977-982.
- ⁵⁷ Cakir I, Tanriverdi F, Karaca Z, Kaynar L, Eser B, Unluhizarci K, et al. Evaluation of coagulation and fibrinolytic parameters in adult onset GH deficiency and the effects of GH replacement therapy: A placebo controlled study. *Growth Hormone & IGF Research*. 2012;22:17-21.
- ⁵⁸ Cittadini A, Marra AM, Arcopinto M, Bobbio E, Salzano A, Sirico D, et al. Growth Hormone Replacement Delays the Progression of Chronic Heart Failure Combined With Growth Hormone Deficiency. *JACC: Heart Failure*. 2013;4(1):325-330.
- ⁵⁹ Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KKY, et al. Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in Adult Patients on Growth Hormone Replacement for Growth Hormone Deficiency: A Surveillance Database Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2255-2261.