



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Revisão

Défice da Hormona do Crescimento no Adulto: Indicações e Posologia



Sara Correia ^{a,*}, José Diogo Silva ^a, Patrícia Tavares ^a, Gustavo Rocha ^a, Maria João Oliveira ^a

^a Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-05-01

Accepted/Aceite: 2022-09-29

Publicado / Published: 2023-01-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Hormona do Crescimento/administração e dosagem;
Hormona do Crescimento/deficiência;
Perturbações do Crescimento/tratamento farmacológico.

Keywords:

Growth Disorders/drug therapy;
Human Growth Hormone/administration & dosage;
Human Growth Hormone/deficiency.

R E S U M O

A deficiência da hormona do crescimento pode desenvolver-se durante a infância ou a idade adulta, resultante de uma variedade de causas. Na infância tipicamente resulta num crescimento anormalmente lento e baixa estatura. Por sua vez, na idade adulta é caracterizada por alterações do metabolismo, da composição corporal, da função física e psicossocial, diminuição da qualidade de vida e um aumento da morbilidade e mortalidade cardiovascular. O tratamento com a reposição da hormona do crescimento melhora a maioria destas alterações. Em Portugal, os doentes adultos elegíveis para tratamento abrangem aqueles com uma deficiência isolada em somatotropina com início na idade pediátrica e adultos com deficiência grave de somatotropina no contexto de uma insuficiência hipofisária múltipla. O tratamento é fornecido gratuitamente pelo Sistema Nacional de Saúde. A aprovação para a prescrição hospitalar passa obrigatoriamente pelo parecer da Comissão Nacional para a Normalização da Hormona do Crescimento. Os riscos e benefícios da terapêutica devem ser sempre discutidos com cada doente.

Growth Hormone Deficiency in Adults: Indications and Dosage

A B S T R A C T

Growth hormone deficiency can develop during childhood or adulthood, resulting from a variety of causes. In childhood it typically results in abnormally slow growth and short stature. In turn, in adulthood it is characterized by changes in metabolism, body composition, physical and psychosocial function, decreased quality of life and an increase in cardiovascular morbidity and mortality. Treatment with growth hormone replacement improves most of these changes. In Portugal, adult patients eligible for treatment include those with an isolated somatotropin deficiency with pediatric onset and adults with severe somatotropin deficiency in the context of multiple pituitary insufficiency. Treatment is provided free of charge by the National Health System. Approval for hospital prescriptions must be submitted by the National Commission for the Normalization of Growth Hormone. The risks and benefits of therapy should always be discussed with each patient.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: saracostacorreia@live.com.pt (Sara Correia)

Rua Conceição Fernandes, S/N, 4434-502, Vila Nova de Gaia, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar220024>

1646-3439/© 2022 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introdução

Até 1985, a hormona do crescimento (HC) era escassa e somente usada para o tratamento de crianças com problemas de crescimento, sendo suspensa quando se atingia a estatura alvo pretendida.¹ Nos adultos, a reposição da HC permaneceu um tema alvo de controvérsia durante vários anos. O elevado custo da terapia, a disponibilidade reduzida, a dificuldade na realização de testes de estimulação e as preocupações inerentes a possíveis efeitos adversos a longo prazo foram alguns dos obstáculos que limitaram o seu uso.² Contudo, a evidência acumulada de benefícios na reversão de várias alterações metabólicas, fez com que se pensasse na sua reposição em determinados contextos.² Atualmente, o défice da HC no adulto é uma entidade clínica bem reconhecida com consequências adversas à saúde, que inclui alterações do metabolismo, da composição corporal, da função psicossocial e um aumento da morbilidade e mortalidade cardiovascular.²⁻⁶ Em Portugal, desde 2017, a HC pode ser fornecida gratuitamente a adultos com défice da HC isolado de início na idade pediátrica e em indivíduos com défice da HC, no contexto de uma insuficiência adenohipofisária múltipla, após o parecer favorável da Comissão Nacional para a Normalização da Hormona do Crescimento (CNNHC).⁷ Esta comissão foi criada em 1992 e compete-lhe a definição e a individualização das condições de administração da HC.⁸

Síntese da HC

A HC ou somatotrina é uma proteína com 191 aminoácidos, produzida pelas células somatotróficas na adeno-hipófise, sob influência de estímulos com origem no hipotálamo, no intestino, no fígado e nas gónadas.⁹⁻¹² A secreção da HC é caracterizada por pulsos episódicos ao longo do dia, intercalados com uma secreção basal mínima.^{6,13} O principal pulso ocorre à noite, durante o sono profundo.^{6,10} A nível do hipotálamo, são dois os peptídeos principais que a regulam: a hormona hipotalâmica estimuladora da HC (GHRH) ou somatostatina e a hormona inibidora da libertação da HC ou somatostatina.^{9,12} A síntese destas hormonas é influenciada por diversos neurotransmissores, tais como a serotonina, a dopamina, a acetilcolina e a noradrenalina e por hormonas periféricas, como a insulina e os glicocorticóides.^{11,12} A grelina, oriunda do trato gastrointestinal e do núcleo ventromedial e arqueado do hipotálamo, vai atuar a nível do seu recetor hipotalâmico

e em sinergismo com a GHRH, induzir a secreção da HC.^{6,12,13} A maioria da HC circula ligada a proteínas de transporte específicas e apenas 20% circula na forma monomérica.¹² Os efeitos da HC podem resultar de uma ação direta, desencadeada pela sua ligação ao respectivo receptor na membrana plasmática ou serem mediados indirectamente pelo IGF-1.^{11,12,14,15} Tanto o IGF-1 como a HC, exercem um mecanismo de *feedback* negativo a nível do hipotálamo, regulando a sua síntese. Outros fatores como a idade, o sexo, a puberdade, a alimentação, a atividade física, o estado nutricional e o índice de massa corporal também influenciam a sua secreção.⁹⁻¹² As mulheres apresentam níveis superiores de HC comparativamente a indivíduos do sexo masculino da mesma idade e estes são ainda afetados pela fase do ciclo menstrual, sendo mais elevados na fase lútea.^{11,16} As concentrações da HC são mais elevadas no período neonatal imediato, diminuem ao longo da infância e aumentam novamente na puberdade, em consequência do aumento da amplitude dos pulsos. Posteriormente, há um decréscimo ao longo do processo de envelhecimento.^{12,14}

Ação da HC

Os efeitos da HC são mediados essencialmente pelo IGF-1, produzido a nível hepático e que atua nos tecidos periféricos como cartilagem, músculo e osso, promovendo o crescimento linear (ação anabólica) (Tabela 1).¹³ Os efeitos metabólicos ocorrem sobretudo pela ação direta da HC sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas.^{9,10,11,13,15}

Descoberta da HC

O estudo da hipófise iniciou-se pela curiosidade inerente à descrição de pessoas com gigantismo e características acromegálicas. Em 1912, Harvey Cushing concebe a existência da HC, descrevendo-a pela primeira vez no livro da sua autoria “A glândula hipofisária” e promovendo a partir daí, mais investigação nesta área.⁶ A primeira metade do século XX é pautada por observações clínicas e estudos anatómicos e bioquímicos que permitiram formar a base para o entendimento da estrutura da HC e o conhecimento dos seus efeitos metabólicos.¹⁷ Em 1922 é descrita por Evans e Long, o papel da glândula pituitária no crescimento, após observação de um crescimento excessivo em ratinhos, aos quais foi fornecido extracto de HC de origem bovina.¹⁹ Este período, foi

Tabela 1. Efeitos fisiológicos da HC e do IGF-1.

	Ação da HC	Ação do IGF-1
Composição corporal	Diminuição da massa gorda, aumento da massa magra	Evidência conflituante- pode ter efeitos similares à HC
Desempenho físico	Aumento da massa e força muscular, aumento do VO2 máximo e da frequência cardíaca máxima	Aumento do VO2 máximo,
Efeito anabólico nos músculos respiratórios	Aumento da massa ventricular esquerda com aumento correspondente no débito cardíaco	Regulação dos tónus vascular. Níveis correlacionam-se com hemoglobina, potenciando a entrega de oxigénio
Alterações cardiovasculares	Aumento da massa ventricular esquerda com aumento correspondente no débito cardíaco	Regulação dos tónus vascular. Níveis correlacionam-se com hemoglobina, potenciando a entrega de oxigénio
Metabolismo da glicose	Induz insulinoresistência, reduz a captação periférica da glucose	Aumenta a sensibilidade à insulina a nível muscular e do tecido adiposo
Gordura	Lipólise com o aumento de ácidos gordos livres e glicerol	---
Proteínas	Aumenta síntese proteica	Aumenta síntese proteica
Osso	Aumento do crescimento longitudinal do osso, aumento da densidade mineral óssea	Aumento do crescimento longitudinal do osso

dedicado à purificação de preparações da HC de diferentes espécies e à sua testagem em animais e humanos. Em 1932, Engelbach inicia a reposição com HC de origem animal em crianças, contudo sem sucesso, dada a especificidade da HC humana, que apenas foi reconhecida anos mais tarde, em 1956, por Ernest Knobil. Nesse ano, a HC humana é isolada no laboratório pela primeira vez por Li e Papkoff na Califórnia e por Raben em Massachusetts.¹⁷ O período seguinte (1958-1985), durante o qual a HC humana derivada da hipófise foi usada, gerou um conhecimento mais aprofundado sobre o seu papel fisiológico e permitiu o seu uso em crianças.^{6,17} Contudo, dada a sua disponibilidade reduzida, o seu uso era limitado e as crianças não podiam ser tratadas continuamente, definindo-se um limite de altura de 152 cm.^{17,18} Em 1961, é fundada nos Estados Unidos da América, a Agência Nacional da Hipófise, uma organização responsável por colectar as glândulas pituitárias a partir de cadáveres e pela sua distribuição, combatendo assim o mercado negro que havia surgido. Outros países seguiram este exemplo.¹⁸ Entre 1963 e 1985, 27 000 crianças foram tratadas a nível mundial com HC humana, com excelentes resultados. Porém em 1985, a Food and Drug Administration (FDA) foi notificada de quatro casos de jovens adultos com doença de Creutzfeldt Jacob, receptores de HC de origem humana na década de 1960.¹⁷ A conexão com a toma da HC na infância foi reconhecida e a sua distribuição suspensa.¹⁷ A era seguinte caracterizou-se pela identificação da estrutura bioquímica da HC e pelo surgimento da tecnologia recombinante que permitiu a simplificação da sua produção, a distribuição em larga escala e eliminou os riscos inerentes ao uso de derivados da hipófise humana.^{6,20} É também reconhecido o benefício da HC recombinante em distúrbios que não o déficit da HC. O tratamento com HC para adultos foi aprovado pela FDA em 1996.^{6,17} Em Portugal em 2010, foi aprovada a indicação para adultos com déficit da HC diagnosticada na infância e em 2017, foi revisto o seu uso na população adulta.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do déficit da HC são variáveis e dependem de vários fatores: a idade de início, a intensidade do déficit hormonal, o tempo decorrido desde o início da patologia, a etiologia e a concomitância com outros défices hormonais.

No período neonatal o sintoma mais frequente é a hipoglicemia, que pode associar-se a convulsões. O recém-nascido pode apresentar-se hipotérmico, com hiperbilirrubinemia conjugada e prolongada e os meninos podem apresentar um micropénis.²¹

Na criança e adolescente pode manifestar-se por diminuição na velocidade de crescimento, baixa estatura, implantação anómala dos dentes e adiposidade troncular.^{13,14}

No adulto caracteriza-se por sintomas e sinais inespecíficos: astenia, depressão, labilidade emocional, redução da massa magra, da força muscular, aumento da massa gorda, osteoporose, esteatose hepática, aumento do colesterol total, das lipoproteínas de

baixa densidade (LDL) e diminuição moderada das lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Tabela 2).^{3,19,22} A maior morbimortalidade cardiovascular relaciona-se, pelo menos em parte, à alta prevalência da síndrome metabólica.¹³ As alterações do metabolismo dos hidratos de carbono são mais comuns em indivíduos obesos e verificam-se nos indivíduos com índice de massa corporal (IMC) normal de forma proporcional à adiposidade central. O excesso de massa gorda parece ser a principal causa destas disfunções.²² Apesar da heterogeneidade nos estudos, as alterações ósseas incluem modificações na remodelação óssea e diminuição da densidade mineral com aumento do risco de osteoporose e fratura.^{22,23} Os doentes auto-percepcionam terem menos saúde e menos energia do que os indivíduos saudáveis da mesma idade e aqueles com início na infância e persistência na idade adulta têm manifestações clínicas geralmente mais acentuadas.^{24,25}

Etiologia

O déficit da HC no adulto é frequentemente associado a lesões ocupantes de espaço na região hipotálamo-hipofisária e/ou relaciona-se com o tratamento desses tumores, na sequência de cirurgia ou radioterapia.^{2,4,10,26} Outras causas encontram-se descritas na Tabela 3. A secreção da HC é tipicamente a primeira a ser afetada na maioria dos casos de hipopituitarismo.^{26,27} Quando a deficiência ocorre na infância devido a uma causa orgânica, esta quase sempre persiste no adulto.²⁸ Em contraste, a deficiência idiopática raramente persiste, não estando claro se o diagnóstico foi erróneo ou se tratou de uma forma parcial ou transitória de déficit da HC.^{28,29} Podemos assim estabelecer três grupos de indivíduos adultos: aqueles com diagnóstico prévio de déficit da HC de início na infância, déficit da HC adquirido e secundário a lesões estruturais ou trauma e aqueles com déficit idiopático.

Diagnóstico

Dada a inespecificidade da sintomatologia no adulto, o diagnóstico pode ser um desafio.¹⁰ A decisão de testar para o déficit da HC deve ser baseada num contexto clínico apropriado, com uma elevada probabilidade pré teste e quando existe intenção de tratamento.^{2,16,30} O diagnóstico requer assim a integração da história clínica e de parâmetros laboratoriais e imagiológicos. O indivíduo deve ser questionado sobre o seu crescimento (observando-se se possível o boletim infantil de saúde) e sintomas sugestivos de outros défices hormonais.³¹ Antecedentes de exposição a radiação craniana, déficit da HC na infância, história de traumatismo craniano ou infeção do sistema nervoso central, consanguinidade e/ou um membro da família afetado devem também ser inquiridos. Características dismórficas, particularmente defeitos da linha média craniofacial, podem alertar para o atingimento da hipófise.^{14,21} Mas o exame físico pode não revelar nenhum achado significativo.¹⁶ A investigação laboratorial baseia-se na determinação do

Tabela 2. Manifestações clínicas da deficiência da HC.

Deficiência hormonal de HC	Sinais e sintomas
Período neonatal	Micropénis, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia conjugada e prolongada
Crianças	Atraso na velocidade de crescimento, atraso na maturação óssea, baixa estatura, implantação anómala dos dentes, adiposidade abdominal, hipotrofia muscular.
Adultos	Fraqueza, depressão, osteoporose, labilidade emocional, redução na massa magra e na capacidade para o exercício, aumento da massa gorda (com distribuição predominantemente troncular), esteatose hepática, aumento do colesterol LDL e aumento do risco de doença cardiovascular

Tabela 3. Causas de deficiência da HC.

Congênita
<ul style="list-style-type: none"> • Defeitos dos fatores de transcrição (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX-1, PITX-2), mutações nos genes da HC, do receptor do GHRH • Mutações no receptor da HC <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Laron (Nanismo por insensibilidade à hormona do crescimento) • Defeitos estruturais: agenesia do corpo caloso, displasia septo-óptica, hidrocefalia, quisto aracnóide, Síndrome da sela turca vazia
Adquirida
<ul style="list-style-type: none"> • Tumores da região hipotálamo-hipófise <ul style="list-style-type: none"> - adenoma hipofisário - craniofaringeoma - quisto da bolsa de Rathke - glioma/astrocitoma - germinoma - cordoma - meningioma - metástase • Doenças infiltrativas/granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, hemocromatose, histiocitose de células de Langerhans) • Doenças inflamatórias (hipofisite) • Induzida por fármacos (inibidores do checkpoint imunitário, interferon-α, quimioterápicos) • TCE • Hemorragia subaracnoideia • Acidente vascular cerebral • Infecções do sistema nervoso central (meningite, encefalite) • Síndrome de Sheehan • Pós-cirurgia da região hipotálamo-hipófise • Pós-radioterapia • Apoplexia hipofisária • Idiopática

Adaptada de Yuen KC, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult Care. *Endocr Pract.* 2019;25:1191-232.2
 HC: hormona do crescimento; GHRH: hormona hipotalâmica estimuladora da secreção da hormona do crescimento; TCE: traumatismo crânio-encefálico.

IGF-1 e nos testes de estimulação da HC.^{13,19} Os níveis basais de HC são pouco úteis, dada a sua secreção pulsátil e semivida curta.^{9,32} Por sua vez, o IGF-1 varia relativamente pouco ao longo do dia e a interpretação do seu nível deve ser adaptada ao género e à idade.^{2,8} A presença de um IGF-1 baixo aumenta a probabilidade de défice da HC, mas não confirma o diagnóstico, uma vez que pode ser encontrado perante outras condições (desnutrição, doença hepática, hipotiroidismo, doença sistémica ou diabetes *mellitus* (DM) mal controlada).^{4,10,11,13} O IGF-1 tem também um baixo valor diagnóstico particularmente em adultos acima de 40 anos, dada a sobreposição dos níveis entre indivíduos saudáveis e com défice da HC.^{2,14,22} Por outro lado, em até 30% dos casos de défice da HC, o IGF-1 pode ser normal.^{4,13,32} Mas se a suspeita clínica permanecer alta, os testes diagnósticos devem ser realizados. Perante um indivíduo bem nutrido e sem doença hepática, um IGF-1 baixo (< -2 desvio padrão) e pelo menos três deficiências hormonais pituitárias (não incluindo a HC), existe uma forte evidência de défice da HC. Neste contexto, alguns autores, consideram a realização de testes de estimulação opcionais, enquanto outros defendem a realização de pelo menos um teste para confirmar o diagnóstico.¹⁶ No caso de suspeita de défice isolado da HC ou hipopituitarismo parcial (uma suspeita de défice da HC mais um défice hormonal hipofisário adicional), os doentes devem ser submetidos a dois testes provocativos para estabelecer o diagnóstico, particularmente se o IGF-1 não for baixo.^{16,50} Estas provas devem ser efetuadas numa unidade de Endocrinologia com experiência

na sua realização.^{4,10} Para indivíduos com diagnóstico de défice da HC “de novo”, o passo seguinte consiste na realização de uma RM da hipófise.²⁹ A investigação genética não é realizada por rotina, à excepção de um quadro clínico característico: uma falha no crescimento precoce, história familiar positiva, altura mais do que 3 desvio padrão abaixo da média, valores de resposta aos testes de estimulação da HC e níveis de IGF-1 muito baixos.¹⁴

Testes de estimulação

O diagnóstico do défice da HC exige a demonstração de um aumento subnormal do pico sérico da HC em resposta a um ou mais testes de estimulação. Atualmente, são vários os testes disponíveis, enfatizando a complexidade envolvida na realização de um diagnóstico preciso.¹⁶ Nenhum deles é ideal e a escolha deve ter em consideração características individuais e a sua validade.^{10,16,33} O teste de tolerância à insulina (TTI) é considerado o teste de eleição pelas principais directrizes internacionais.^{10,16} Caso contra-indicação, o teste com glucagon pode ser utilizado como alternativa.^{16,32} O teste combinado de GHRH e arginina, foi no passado também realizado, contudo a descontinuação da produção do análogo GHRH em 2008, levou à sua suspensão.³⁰ O teste de clonidina não é útil nos adultos, dado ser um secretagogo fraco.¹⁶ Os testes de estimulação apresentam várias ressalvas: a variabilidade inter-individual, os diferentes pontos de corte da HC dependendo do teste usado, a relativa falta de dados normativos validados com base na idade, no sexo, no IMC, na homeostase da glicose e para as diversas etiologias do défice da HC.^{2,29} Falsos positivos podem ser observados em indivíduos obesos e idosos.¹⁰ Com a idade, há um declínio na produção da HC. No caso da obesidade, esta corresponde a um estado de défice da HC funcional, caracterizando-se por uma diminuição da secreção espontânea e estimulada da HC, pelo que devem ser considerados pontos de corte específicos de acordo com o IMC. A patogénese da redução da secreção da HC na obesidade é desconhecida.¹⁶ Os níveis de IGF-1 não são afetados, e acredita-se que essa discordância entre HC e IGF-1 seja o resultado do aumento da sensibilidade hepática à HC. Os testes de estimulação devem ser assim evitados em indivíduos obesos com baixa probabilidade pré-teste. A questão sobre qual o teste de estimulação que deve ser usado num indivíduo obeso não pode ser respondida de forma geral. O Endocrinologista deve ter em consideração as ressalvas de cada teste e interpretar os resultados, contextualizando com outros parâmetros, nomeadamente com os valores IGF-1 ou a presença ou ausência de outras deficiências hormonais pituitárias. Caso deficiência de uma ou mais hormonas hipofisárias, é necessário a sua reposição antes da realização de qualquer teste.¹⁶ Foi também descrita uma variabilidade significativa entre os doseamentos da HC obtidos com diferentes imunoensaios.^{16,34} A HC circulante está presente em várias isoformas, incluindo a variante mais comum de 22 kDa e outras moléculas menores, como a variante de 20 kDa.³³ Um método analítico específico para a deteção da isoforma de 22 kDa é recomendado, mas muitos ensaios ainda contêm anticorpos que detectam outras formas circulantes.¹⁶ Outras moléculas semelhantes, como a HC placentária e a prolactina podem reagir cruzadamente e afetar o doseamento da HC. Neste sentido, todos os métodos analíticos devem especificar a validação do seu ensaio, incluindo a especificação das isoformas detectadas, as especificidades dos anticorpos utilizados e a presença ou ausência de interferência proteica.^{16,33}

Teste de tolerância à insulina

A fundamentação deste teste reside no facto da insulina, ao provocar hipoglicemia, desencadeia por estimulação α -adrenérgica, a secreção de GHRH e HC, ACTH e cortisol. O procedimento exige jejum de pelo menos 8 horas e consiste na administração endovenosa de insulina regular: indivíduos saudáveis: 0,10 U/kg; estados de insulinoresistência, como na obesidade: 0,2 U/kg. Deve efetuar-se colheita de sangue aos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos e avaliar a glicemia capilar, HC e cortisol séricos em todos os tempos.

Interpretação:

- Estimulo válido de secreção HC: glicemia <40 mg/dL.
- Défice de HC nos adultos: pico de resposta [HC] ≤ 5 $\mu\text{g/L}$.^{2,10}
- Défice da HC grave: [HC] ≤ 3 $\mu\text{g/L}$

Limitações: Perante uma DM descompensada, a prova não é interpretável. Pode ocorrer hipoglicemia tardia.^{10,30} Dada a hipoglicemia e o risco de convulsão, há necessidade de supervisão médica.¹⁶ Está contra-indicada se antecedentes de convulsão/epilepsia, patologia cardíaca isquémica ou cerebrovascular, gravidez e nos idosos.¹⁶ Na maioria dos estudos realizados com o TTI, nunca foi proposto um ponto de corte da HC relacionado com o IMC.³⁵ Nalguns estudos, foi demonstrado que um *cut off* de 3 $\mu\text{g/L}$ permite a distinção entre indivíduos saudáveis e com défice da HC, mesmo perante condições que resultem numa redução da sua secreção, como a idade e a obesidade.¹⁶ Em 2020, o Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Turin publicou um estudo com doentes com antecedentes de doença hipotálamo-hipofisária em que definiu o ponto de corte da HC no TTI de acordo com o IMC: 3,5 $\mu\text{g/L}$ em indivíduos com IMC < 25 kg/m^2 (sensibilidade 82,1%, especificidade 85,7%), 1,3 $\mu\text{g/L}$ em indivíduos com excesso de peso (sensibilidade 74,1%, especificidade 85,7%) e 2,2 $\mu\text{g/L}$ em indivíduos obesos (sensibilidade 90,0%, especificidade 50,0%).³⁵ Os autores ressaltam contudo que o ponto de corte identificado em indivíduos com excesso de peso e obesos é caracterizado por uma acuidade diagnóstica muito reduzida, pelo que consideram que o TTI pode não representar a ferramenta diagnóstica de primeira escolha nestes indivíduos.³⁵ Mais estudos são necessários nesta área.

Teste de estimulação com glucagon

O mecanismo pelo qual o glucagon estimula a secreção de HC é mal compreendido.³⁴ O procedimento deve ser realizado em jejum de pelo menos 8 horas e consiste em colher sangue aos 0 minutos, seguida da administração intramuscular de 1-1,5 mg de glucagon (≤ 90 kg: 1 mg; >90 kg: 1,5 mg). De seguida, devem ser efetuadas colheitas aos 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 e 240 minutos e avaliação da glicemia capilar, cortisol e HC séricos em todos os tempos.³⁴

Considera-se défice de HC nos adultos²:

- [HC] <3 $\mu\text{g/L}$
 1. IMC <25 kg/m^2 ;
 2. 25 $\text{kg/m}^2 \leq$ IMC ≤ 30 kg/m^2 se elevada suspeita clínica.
- [HC] <1 $\mu\text{g/L}$
 1. 25 $\text{kg/m}^2 \leq$ IMC ≤ 30 kg/m^2 se baixa suspeita clínica;
 2. IMC >30 kg/m^2 .

Este teste tem uma sensibilidade e especificidade de 100% em indivíduos normo- ponderais, é mais seguro nos idosos e tem uma menor variabilidade com o género e o ciclo menstrual.³⁰ Limitações: Necessidade de múltiplas colheitas. Pode desencadear cefaleias, diaforese, cólicas abdominais, náuseas, vômitos,^{10,16} hipotensão grave, hipoglicemia e convulsões.³⁰ A resposta da HC ao glucagon pode ser mais atenuada pela idade e pela obesidade

em comparação com o TTI.¹⁶ Em pacientes com intolerância à glicose, a precisão diagnóstica deste teste permanece incerta.² A hiperglicemia foi associada com uma menor resposta de pico da HC, mas mais estudos prospectivos são necessários.³⁴

Teste de estimulação com macimorelina

A macimorelina é um agonista sintético do receptor da grelina, capaz de estimular a secreção da HC.^{10,32,36} Está disponível na forma de grânulos que são dissolvidos em água e tomados por via oral. A dose recomendada é de 0,5 mg/kg. De seguida, são recolhidas quatro amostras de sangue aos 30, 45, 60 e 90 minutos.^{10,33} Um aumento subnormal na concentração sérica da HC ($<2,8$ $\mu\text{g/L}$) confirma o défice da HC.³³ Este parece ser um teste promissor e atraente pela simplicidade na sua realização, alta reprodutibilidade, segurança e melhor tolerabilidade.^{33,36,37} Limitações: Os efeitos secundários incluem um sabor amargo/metálico, cefaleias, náuseas, tonturas e diarreia.³³ Deve evitar-se o uso concomitante com indutores do CYP3A4 e fármacos que prolonguem o intervalo QT.^{10,33} Mais estudos com idosos, obesos, DM e doenças renais ou hepáticas, são necessários para determinar a sua sensibilidade e especificidade nestas populações.^{34,37} Uma saqueta de macimorelina de 60 mg custa aproximadamente 4150 euros.^{13,33} Ainda não se encontra disponível em Portugal.

Quem deve ser avaliado

Segundo as recomendações do Consenso para o Diagnóstico e Tratamento com Défice da HC no Adulto de 2007, os indivíduos que devem ser testados incluem aqueles com evidência de doença hipotálamo-hipofisária e nos quais há intenção de tratar.^{4,10}

1. Indivíduos com sinais e sintomas de doença hipotálamo-hipofisária
2. Indivíduos que realizaram radioterapia craniana ou cirurgia envolvendo a região hipotálamo-hipofisária
3. Indivíduos com TCE ou hemorragia sub-aracnóide
4. Indivíduos com antecedentes de défice da HC na infância, na fase de transição para a idade adulta

A directriz da Endocrine Society de 2011 para a avaliação e tratamento do défice da HC no adulto recomenda que indivíduos com défice da HC prévio na infância sejam submetidos a uma reavaliação do eixo somatotrófico na fase de transição, após suspensão da terapêutica pelo menos um mês. Perante a combinação de uma doença hipofisária ou hipotalâmica ou com uma causa genética conhecida, múltiplas (≥ 3) deficiências hormonais hipofisárias e uma concentração subnormal do IGF-1 (< -2 Z score do desvio padrão), pode estabelecer-se o diagnóstico de défice da HC, sem necessidade de realizar os testes adicionais.^{5,9,19,29,38} Caso etiologia idiopática, são recomendados dois testes para corroborar o diagnóstico.¹⁰ A maioria das crianças quando retestadas têm uma função somatotrófica normal, sem a necessidade de manter a reposição.¹⁶ Para indicações pediátricas não- défice da HC, incluindo a deficiência do gene *SHOX*, tamanho pequeno para idade gestacional em pacientes que não alcançam os percentis normais de crescimento, insuficiência renal crónica, síndrome de Turner ou Noonan e baixa estatura idiopática, a HC é geralmente interrompida quando o crescimento linear é atingido, com excepção do síndrome de Prader Willi (SPW), que pode apresentar um défice de HC. No caso do SPW, os adolescentes que param o tratamento pioram ao longo do tempo relativamente aos parâmetros de composição corporal. Assim, se com o tratamento com somatofina se notarem melhorias, ou pelo menos estabilização, o tratamento é mantido na idade adulta para regular a composição corporal.^{39,40}

Indicações e contra-indicações para o uso da HC

Segundo as indicações da CNNHC de 2020, a HC pode ser fornecida a doentes com défice da HC grave e com repercussão na qualidade de vida (QV).⁴¹

Com base na evidência disponível, a definição de deficiência grave deve ser estabelecida de acordo com os seguintes pressupostos:

1. Na presença de lesões estruturais irreversíveis hipotálamo-hipofisárias acompanhadas de hipopituitarismo, com pelo menos 3 défices estabelecidos das hormonas segregadas na hipófise (da HC e outras duas hormonas) e níveis de IGF-1 inferiores aos valores de referência para a idade e género (< -2DP).
2. Perante um quadro clínico compatível com défice da HC na sequência de traumatismo crânio-encefálico ou hemorragia sub-aracnoideia.
3. Existência de défice da HC diagnosticado na infância e persistente na idade adulta.

A terapêutica está contraindicada se doença maligna ativa, retinopatia diabética proliferativa ou não proliferativa, hipertensão intracraniana benigna, DM mal controlada, obesidade grau 3, apneia do sono não tratada, psicose ativa, insuficiência hepática ou renal, gravidez e nos idosos (estas duas últimas não são consensuais na literatura).^{4,13,41}

Benefícios e riscos

Em vários estudos, a reposição da HC demonstrou efeitos benéficos a nível da composição corporal, da QV, da capacidade de exercício, na integridade esquelética e na melhoria dos biomarcadores cardiovasculares.^{2,4,5,38} Polimorfismos a nível do recetor da HC podem influenciar a resposta individual ao tratamento.³⁷ O seu uso é considerado seguro.^{2,4} Dado o risco da HC induzir insulino-resistência, em doentes diabéticos pode ser necessário proceder ao ajuste da terapêutica hipoglicemiante.³⁸ A decisão de iniciar/manter a terapêutica deve ser partilhada com o doente, equacionando sempre os benefícios e riscos (Tabela 4).³⁸ Em países como

a Alemanha, Brasil, Dinamarca e Holanda, a melhoria da QV foi quantificada através da aplicação de um questionário – “Avaliação da QV no défice da HC do Adulto” (QOL-AGHDA).⁴²⁻⁴⁴ Em Portugal, não existe nenhum questionário validado na língua portuguesa para avaliar a QV nestes pacientes. A adição destes questionários seria uma mais-valia na prática clínica.

Formulações da HC

Em Portugal, são comercializadas soluções injetáveis de HC de administração diária (Tabela 5), não havendo diferenças entre si. A toma deve ser à noite, de forma a simular a maior secreção fisiológica da HC.⁴ Os custos podem alcançar os 6800 a 9 104 euros/ano para um doente com uma dose média de 0,5 mg/dia.^{2,46} Apesar da elevada quantia, um estudo realizado na Suécia em 2013 relata que esta é uma terapia economicamente rentável, quando se considera a morbilidade e a mortalidade associadas ao défice da HC.⁴⁷ O facto da injeção ser diária pode tornar-se inconveniente a longo prazo.^{37,45} Nos últimos anos, alguns laboratórios têm-se dedicado à síntese de formulações da HC de longa duração que vão permitir reduzir a frequência da toma para semanal, quinzenal ou mensal e desta forma, melhorar a adesão terapêutica.⁴⁵⁻⁴⁹

Dose e titulação

Segundo as indicações da CNNHC, a dose inicial de HC deve ser:

- a) > 60 anos: 0,1- 0,2 mg/dia;
- b) 30-60 anos: 0,2- 0,3 mg/dia;
- c) < 30 anos: 0,4- 0,5 mg/dia;
- d) Em doentes com DM ou anomalia da glicemia em jejum, iniciar com 0,1-0,2 mg/dia.

A dose é titulada gradualmente, a cada 4-6 semanas, até à normalização de IGF-1 sérico para a idade e sexo e posteriormente a avaliação é semestral.^{20,38} Alguns estudos indicam que este deve ser mantido entre o valor médio e o limite superior da normalidade.^{4,5} Em média, indivíduos do sexo masculino necessitam de 0,43 mg/dia e do sexo feminino de 0,53 mg/dia.¹³ A dose de

Tabela 4. Benefícios e riscos associados à terapêutica com HC.

	Benefícios	Riscos
Composição corporal	Redução da massa gorda, aumento da massa magra, aumento da força muscular	Aumento do IMC, perímetro abdominal e aumento do índice cintura-anca
Metabolismo ósseo	Aumento da DMO	Efeito sobre incidência de fraturas não foi demonstrado
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Melhor em questionários de qualidade de vida	Não há melhoria em todos os parâmetros relacionados com a qualidade de vida. Provável ausência de efeitos em doentes com qualidade de vida normal.
Marcadores de risco cardiovasculares	Aumento do colesterol HDL Redução do colesterol total e LDL Redução da pressão arterial diastólica Redução da PCR Redução da espessura da íntima-média carotídea	Redução da sensibilidade à insulina Aumento da glicemia e insulinemia Tendência a aumento da síndrome metabólica Aumento da lipoproteína (a)
Eventos cardiovasculares	Redução da incidência de enfartes agudos do miocárdio	Tendência a um aumento dos AVC
Neoplasias	Não aumenta a taxa de recidiva ou progressão dos tumores hipotálamo-hipofisários. Não aumenta o risco global de neoplasias.	Tendência a um aumento do risco de neoplasias em sobreviventes de cancro infantil tratados com HC na infância.
Mortalidade	Tendência a diminuição da mortalidade global e cardiovascular	Persistência de maior mortalidade em relação à população geral em alguns estudos

Tabela 5. Formulações disponíveis em Portugal.

	Titular	Dosagens disponíveis	Frequência da administração	Via de administração	Apresentação	Custos por caneta
Genotropin®	Laboratórios Pfizer, Lda.	5; 5,3; 12 mg/1 mL	Diária	Subcutânea	Caneta pré cheia; cartucho	130,08€
Norditropin Nordiflex®	Novonorisk A/S	10; 15 mg/1,5 mL	Diária	Subcutânea	Caneta pré cheia	250,60€; 369,69€
Saizen® Saizen “Click Easy”®	Merck, S.A.	5,83; 8 mg/mL 8 mg/1,37 mL	Diária	Subcutânea; via intramuscular	Cartucho	138.71 €- 264.69 €
Humatrope®	Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda.	12; 24 mg/3,15 mL 6 mg/3,17 mL	Diária	Subcutânea; via Intramuscular	Cartucho	369,69€
Omnitrope®	Sandoz GmbH	5; 10 mg/1,5 mL	Diária	Subcutânea	Caneta pré cheia	111,88€; 209,54€
Zomacton®	Ferring Portuguesa Lda	4 mg/3,5 mL	Diária	Subcutânea	Frasco	271,87 €
NutropinAq®	Ipsen TLD	10 mg/2 mL	Diária	Subcutânea	Cartucho	363,92€

manutenção raramente excede 1 mg/dia.¹³ Não é recomendada a determinação da dose baseada no peso corporal, dada a variabilidade inter-individual na absorção, na sensibilidade à HC e na falta de evidências de que uma dose de reposição maior seja necessária em indivíduos com um maior IMC.^{2,45} Os efeitos secundários do uso de HC recombinante incluem: edemas periféricos, cefaleias, artralgias, síndrome do túnel cárpico, mialgias e parestesias. São geralmente auto-limitados, dose dependentes e podem requerer redução da dose.^{3,13} As mulheres devem preferir preparações transdérmicas ou transvaginais de estrogénio, pois a toma oral antagoniza os efeitos da HC, sendo necessário o uso de doses mais elevadas, o que aumenta o custo do tratamento.¹³

Monitorização

No caso de ajuste da dose da HC, a avaliação deve ser realizada não antes de 6 semanas após a alteração.⁴ Deve também ser monitorizada a glicose em jejum, a hemoglobina glicada e o perfil lipídico periodicamente (a cada 6-12 meses) ou após alteração da dose.⁵ As funções tiroideia e adrenal devem também ser vigiadas.^{13,38} A HC causa redução da T4 livre, associada ou não à elevação dos níveis de T3. Assim, 36% a 47% dos pacientes previamente eutiroideus podem necessitar da reposição de levotiroxina após a introdução da HC.¹³ No défice da HC observa-se um aumento da atividade da 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (HSD11B1), enzima que converte a inativa cortisona em cortisol. Com a reposição da HC, cessa a hiperatividade da HSD11B1 e o hipocortisolismo pode tornar-se evidente.¹³ A avaliação da composição corporal através de medidas antropométricas deve ser realizada pelo menos anualmente. A densitometria óssea deve ser realizada no início do estudo e a cada 2 anos.⁴ Em doentes com história prévia de tumores da região hipotálamo-hipófise e com doença residual, a ressonância magnética (RM) deve ser realizada 6 meses após o início da terapêutica. Na ausência de tumor residual, a RM deve ser realizada 12 meses após.⁵

Conclusão

O diagnóstico de défice da HC na população adulta é um desafio. A decisão de testar deve ser baseada num contexto clínico apropriado, com uma elevada probabilidade pré teste e quando existe intenção de tratamento. O diagnóstico requer a integração da história clínica e de parâmetros laboratoriais e imagiológicos. Esta terapêutica está associada a um custo elevado para o sistema

de saúde, devendo ser equacionados os benefícios e riscos para o indivíduo.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

SC: Pesquisa de literatura e escrita do texto.

JDS: Revisão crítica.

PT, GR e MJO: Revisão crítica e aprovação final.

Todos os autores aprovaram a versão final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Vageesh SA. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15:162-5. doi: 10.4103/2230-8210.84852.
2. Yuen KC, Biller BM, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult Care. *Endocr Pract.* 2019;25:1191-232. doi: 10.4158/GL-2019-0405.
3. Diez JJ, Cordido F. Benefits and risks of growth hormone in adults with growth hormone deficiency. *Med Clin.* 2014; 21;143:354-9. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.026.
4. Ho KK, 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association

- with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia, European Journal of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2007;157: 695-700. doi: 10.1530/EJE-07-0631.
5. Diez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018;19(3):893. doi: 10.3390/ijms19030893.
 6. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:285-300. doi: 10.1038/nrendo.2018.22.
 7. Dre.pt [homepage na Internet]. Portugal: Diário da República n.º 75/2019, Série I de 2019-04-16. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/port/117/2019/04/16/p/dre/pt/html>.
 8. Dre.pt [homepage na Internet]. Portugal: Diário da República n.º 32/2018, Série II de 2018-02-14. Disponível em: <https://dre.tretas.org/dre/3244182/despacho-1569-2018-de-14-de-fevereiro>.
 9. Olarescu NC, Gunawardane K, Hansen TK, Møller N, Jørgensen JO. Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000. [consultado 2021 Apr 22]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279056/>.
 10. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. *New Engl J Med.* 2019; 380: 2551-62. doi: 10.1056/NEJMr1817346.
 11. Cruzat VF, Júnior JD, Tirapegui J, Schneider CD. Hormônio do crescimento e exercício físico: considerações atuais. *Rev Brasil Ciências Farmacêuticas.* 2008;44:549-62. doi: 10.1590/S1516-93322008000400003.
 12. Nicholls AR, Holt RI. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. *Front Horm Res.* 2016; 47:101-14. doi: 10.1159/000445173.
 13. Vilar L. *Endocrinologia Clínica.* 7ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2020.
 14. Jantarada CP. Deficiência da hormona de crescimento- Análise retrospectiva da casuística da Consulta de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar do Porto. 2015 [consultado 2022 Abr 22]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/81742/2/37487.pdf>.
 15. Bidlingmaier M, Strasburger CJ. Growth hormone. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;195:187-200. doi: 10.1007/978-3-540-79088-4_8.
 16. Glynn N, Agha A. Diagnosing growth hormone deficiency in adults. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:972617. doi:10.1155/2012/972617.
 17. Ayyar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15 :162-5. DOI:10.4103/2230-8210.84852.
 18. Cohen LE. Discovery of Growth Hormone and Synthesis of Recombinant Human Growth Hormone. In: Cohen LE, editor. *Growth Hormone Deficiency: Physiology and Clinical Management.* 1st ed. Zurich: Springer; 2016. p.1-4.
 19. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Hassan MM, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:3888-921. doi: 10.1210/jc.2016-2118.
 20. Cai Y, Xu M, Yuan M, Liu Z, Yuan W. Developments in human growth hormone preparations: sustained-release, prolonged half-life, novel injection devices, and alternative delivery routes. *Int J Nanomed.* 2014; 9:3527-3538. doi: 10.2147/IJN.S63507.
 21. Ogilvy-Stuart A. Growth Hormone Deficiency from Birth to 2 Years of Age: Diagnostic specifics of GHD during the early phase of life. *Horm Res.* 2003; 60: 2-9. doi: 10.1159/000071219.
 22. Marques CM. Tratamento da deficiência de somatotropina no adulto. 2016 [consultado 2022 Abr 22]. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/33571/1/Trabalho%20Final%20de%206%C2%BA%20Ano%20%20com%20refer%20C3%Aancias%20bibliogr%C3%A1ficas.pdf>.
 23. Rosén T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997; 137:240. doi: 10.1530/eje.0.1370240.
 24. McGauley GA. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand.* 1989;356:70. doi: 10.1111/j.1651-2227.1989.tb11249.x.
 25. Koranyi J, Svensson J, Götherström G, Sunnerhagen KS, Bengtsson B, Johannsson G. Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *The J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4693. doi: 10.1210/jcem.86.10.7896.
 26. Tanriverdi F, Kelestimur F. Classical and non-classical causes of GH deficiency in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31:3-11. doi: 10.1016/j.beem.2017.02.001.
 27. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Bernadette MB. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev.* 1998; 19: 203-23. doi: 10.1210/edrv.19.2.0329.
 28. Penta L, Cofini M, Lucchetti L, Zenzeri L, Leonardi A, Lanciotti L, et al. Growth Hormone Therapy During the Transition Period: Should We Think About Early Retesting in Patients with Idiopathic and Isolated GH Deficiency? *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:307. doi: 10.3390/ijerph16030307.
 29. Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Current Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:47-52. doi: 10.1097/MED.0b013e32834ec952.
 30. Yuen KC, Tritos NA, Samson SL, Hoffman AR, Katznelson L. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical review: Update on growth hormone stimulation testing and proposed revised cut-point for the glucagon stimulation test in diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Endocr Pract.* 2016; 22:1235-44. doi: 10.4158/EP161407.
 31. Boguszewski MC. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22:101-8. : 10.1007/s11154-020-09604-2.
 32. Tritos NA, Biller BM. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22:109-16. doi: 10.1007/s11154-020-09594-1.
 33. Hoeck HC, Vestergaard P, Jakobsen PE, Laurberg P. Test of growth hormone secretion in adults: poor reproducibility of the insulin tolerance test. *Eur J Endocrinol.* 1995;133:305-12. doi: 10.1530/eje.0.1330305.
 34. Yuen KC. Growth Hormone Stimulation Tests in Assessing Adult Growth Hormone Deficiency. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth: MDText.com; 2000 [consultado 2021 Apr 22]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395585/>.
 35. Gasco V, Ferrero A, Bisceglia A, Principe N, Cambria V, Bioletto F, et al. The Cut-off Limits of Growth Hormone Response to the Insulin Tolerance Test Related to Body Mass Index for the Diagnosis of Adult Growth Hormone Deficiency. *Neuroendocrinology.* 2021; 111:442-450. doi: 10.1159/000508103.
 36. Piccoli F, Degen L, MacLean C, Peter S, Baselgia L, Larsen F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of an oral ghrelin agonist in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1814. doi: 10.1210/jc.2006-2160.
 37. Yuen KCJ, Llahana S, Miller BS. Adult growth hormone deficiency: clinical advances and approaches to improve adherence. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14:419-36. doi: 10.1080/17446651.2019.1689119.
 38. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1587-1609. doi: 10.1210/jc.2011-0179.
 39. Piloto E. Tratamento da Síndrome de Prader-Willi com Somatotropina Recombinante: Uma Revisão da Literatura. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2017; 12:206-14. doi: 10.1016/j.rpedm.2016.10.011.
 40. Deal CL, Tony M, Høybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888.
 41. Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento. Tratamento com somatotropina no adulto. Lisboa: CNNHC; 2020.
 42. Koltowska-Haggstrom M, Hennessy S, Mattsson AF, Monson JP, Kind P. Quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA): comparison of normative reference data for the general population of England and Wales with results for adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2005;64:46-54. doi: 10.1159/000087444.
 43. Webb SM. Measurements of quality of life in patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:52-5.
 44. McKenna SP, Wilburn J, Twiss J, Crawford SR, Hana V, Karbownik-Lewinska M, et al. Adaptation of the QoL-AGHDA scale for adults with growth hormone deficiency in four Slavic languages. *Health Qual Life Outcomes.* 2011 2;9:60. doi: 10.1186/1477-7525-9-60.
 45. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-Acting Growth Hormone Preparations - Current Status and Future Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105:e2121-33. doi: 10.1210/clinem/dgz149.
 46. Vance ML. Can growth hormone prevent aging? *New Engl J Med.* 2003; 348:779-80. doi: 10.1056/NEJMp020186.
 47. Bolin K, Sandin R, Koltowska-Haggström M, Loftus J, Prütz C, Jonsson B. The cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy

- (Genotropin®) in hypopituitary adults in Sweden. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11:24. doi: 10.1186/1478-7547-11-24.
48. Johansson JO, Wirén L, Oscarsson J, Bengtsson BA, Gudmundur J. Growth hormone (GH) replacement in GH-deficient adults: a crossover trial comparing the effect on metabolic control, well-being and compliance of three injections per week versus daily injections. *Growth Horm IGF Res*. 2003; 13: 306-15. doi: 10.1016/S1096-6374(03)00041-8.
49. Yuen K, Bradley M, Boguszewski Cesar L and, Hoffman AR. Usefulness and Potential Pitfalls of Long-Acting Growth Hormone Analogs. *Front Endocrinol*. 2021; 12: 1664-2392. doi:10.3389/fendo.2021.637209.