



## DISTURBANCE OF GROWTH RETARDATION DUE TO ENDOGENOUS HORMONE- - A LITERATURE REVIEW

BY

Rogério Henrique Tozzo<sup>1</sup>, Vinicius Donda Pedrini<sup>2</sup>, Dr. Sebastião Camargo Schmidt Neto<sup>3</sup>, Ana Beatriz de Barros Boton<sup>4</sup>, Yannina Zanella<sup>5</sup>, Livia Busnardo Louzada<sup>6</sup>

<sup>1,2,3,4,5,6</sup>Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil.



### Article History

Received: 20/10/2023

Accepted: 24/10/2023

Published: 26/10/2023

Vol – 1 Issue – 4

PP: -11-16

### Abstract

*The individual whose height is below the 3rd percentile for the mean of his chronological age, or also the one whose growth velocity is below the 25th percentile, is considered to have short stature or growth deficit. Among all the possible endocrine causes for growth deficiency, GH hormone (growth hormone) deficiency is the most prevalent and may have consequences such as anomalous implantation of teeth, micropenis, hypoglycemia, and muscle hypotrophy, among others. In adult patients, a variety of symptoms are identified, such as fatigue, exercise intolerance, sleep disorders, psychological and social changes, among other manifestations. The present study aims to organize knowledge regarding the subject of growth disorders, especially the disorders and impact caused by growth hormone (GH) deficiency, especially in individuals in the childhood age group. The methodology chosen for this study was a literature review, including articles in Portuguese, English, and Spanish.*

**Keywords:** Disability; hormones; disturbance; growth.

## INTRODUCTION

É considerado portador de baixa estatura ou o déficit de crescimento o indivíduo cuja altura, quando comparada com curvas analíticas do padrão de crescimento, se localiza abaixo do percentil 3 ou abaixo de 2 desvios padrões para a média de sua idade cronológica, ou também aquele indivíduo cuja velocidade de crescimento se apresenta abaixo do percentil 25, necessitando a ser acompanhada por pelo menos 6 meses para ser diagnosticado<sup>1</sup>.

As causas de baixa estatura são diversas, e são divididas em 4 grandes grupos: variantes da normalidade, causas patológicas não endócrinas, causas endócrinas e causas idiopáticas<sup>2</sup>. Entre as causas endócrinas, estão: diabete melito, hipotireoidismo, excesso de glicocorticoides, deficiência de GH, resistência ao GH e desordens do metabolismo do cálcio e da Vitamina D<sup>2</sup>. Dentre todas as possíveis causas endócrinas, a deficiência do hormônio GH (hormônio do crescimento) figura como a mais prevalente, sendo responsável pela maior parte das queixas iniciais, representando um importante elemento de alerta para a investigação da deficiência dos demais hormônios hipofisários. A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) é um distúrbio pouco frequente, constituindo-se, porém, na principal causa endócrina de baixa estatura<sup>3</sup>.

Dentre as características que permeiam a deficiência do GH, a faixa etária, o fator desencadeante e as consequências da deficiência do hormônio do crescimento variam. Em crianças, observa-se principalmente estatura abaixo do alvo parental e uma velocidade de crescimento baixa para idade cronológica. Podem, ainda, em casos mais graves, ser encontrados implantação anômala dos dentes, micropênis, hipoglicemia e hipotrofia muscular. Em pacientes adultos é identificada uma variedade de sintomas que caracterizam a “Síndrome da DGH”: fadiga, intolerância ao exercício, distúrbios do sono, alterações psicológicas e sociais, entre outras manifestações<sup>4</sup>.

Esse estudo tem como objetivo, por meio da realização de uma revisão de literatura criteriosa, organizar e facilitar o acesso ao conhecimento no que tange ao tema de distúrbios de crescimento, em especial os distúrbios e o impacto causados pela deficiência do hormônio do crescimento (GH), em especial em indivíduos na infância.

## MATERIAL E METODO

A metodologia escolhida foi uma revisão da literatura disponível, onde foram utilizadas as bases de dados: PubMed, SciELO e sites governamentais, bem como o site da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo



(SBEM). Os artigos e dados disponíveis foram organizados de acordo com sua data de publicação, título e relevância de seus dados para o tema proposto, visando especialmente a área médica. Foram utilizados os descritores de busca Deficiência; hormônios; distúrbio; crescimento, bem como seus respectivos equivalentes na língua inglesa. Foram incluídas publicações em inglês, português e espanhol, publicadas entre os anos de 1993 a 2023. Não foi aplicado limite de país de estudo ou área de conhecimento. Foram excluídos artigos e dados que fossem contraditórios com informações publicadas por instituições de prestígio científico.

Dos 21 artigos presentes nesse trabalho, 81% (17/21) foram publicados originalmente no inglês, sendo os demais, 19% (4/21) publicados originalmente em português. Dos artigos, 15% (3/21) abordam direta e exclusivamente os efeitos do uso do hormônio GH em crianças que possuem deficiência do mesmo. Os demais 85% (18/21) abordam o uso de GH em indivíduos em demais faixas etárias, bem como em crianças, porém não de forma exclusiva.

A tabela abaixo contém, na ordem respectiva em que aparecem no texto, todos os artigos utilizados, bem como seus títulos, autores, uma breve descrição dos mesmos e os resultados obtidos pelos autores, quando disponíveis.

## RESULTADOS

Artigo	Descrição	Resultados
Brook CGD. Clinical Paediatric Endocrinology. Blackwell Science Ltd, London, UK, 3rd edition, 1995, reprinted 1996.	Livro de endocrinologia pediátrica clínica.	N/A
Pedroso PD. SHORT STATURE: INVESTIGATION AND DETECTION OF GROWTH-HORMONE-DEFICIENCY. Revista HCPA 2003; 23 (1/2).	Estudo sobre a investigação e detecção da deficiência de hormônio do crescimento em baixa estatura.	N/A
Abucham J, Vieira TCA, Barbosa ER, Ribeiro RS, Martins MRA. Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo. ArqBrasEndocrinolMetab 2003; 47(4): 492-508.	Estudo sobre a terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo.	N/A
Price DA, Thaker H, James A, Snow MH. Hypopituitarism in a patient with intravascular lymphomatosis. Haematologica 2002; 87: ECR 36.	Relato de caso de hipopituitarismo em um paciente com linfomatose intravascular.	N/A
Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. J ClinEndocrinolMetab 2000; 85(10):3762-9.	Estudo sobre os efeitos de 7 anos de terapia de reposição de hormônio do crescimento em adultos hipopituitários.	Resultados demonstraram melhora na composição corporal e na qualidade de vida dos pacientes.
GH deficiency. The Endocrinologist 2003; 13:422-7.	Revisão sobre deficiência de hormônio do crescimento.	N/A
Barretto ESA, Gill MS, Freitas MES, Magalhães MG, Souza AHO, Aguiar-Oliveira MH, et al. Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. Clin Endocrinol 1999; 51:559-64.	Estudo sobre a composição corporal e os níveis de leptina em crianças com deficiência familiar de hormônio do crescimento devido a uma mutação no receptor de hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH).	Resultados mostraram alterações na composição corporal e nos níveis de leptina nessas crianças.
Gleeson HK, Souza AOH, Gill MS, Wieringa GE, Barretto ESA, Barretto-Fillho JAS, et al. Lipid	Estudo sobre o perfil lipídico em pacientes não tratados com deficiência grave de hormônio do	Resultados mostraram alterações na composição corporal e nos níveis de

profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan. Clin Endocrinol 2002; 57:89.	crescimento congênita isolada ao longo da vida.	leptina nessas crianças.
Hew FL, Koschmann M, Christopher M, Rantza C, Vaag A, Ward G, et al. Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:555-64.	Estudo sobre a resistência à insulina em adultos com deficiência de hormônio do crescimento: defeitos na utilização de glicose e na atividade do glicogênio sintase.	Resultados mostraram a presença de resistência à insulina nesses pacientes.
Gola M, Bonadonna S, Doga M, Guistina A. Clinical review. Growth hormone and cardiovascular risk factor. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:1864-7.	Revisão clínica sobre hormônio do crescimento e fatores de risco cardiovascular.	Resultados indicaram uma associação entre hormônio do crescimento e fatores de risco cardiovascular.
Sneppen SP, Hoeck HC, Kollerup G, Sorensen OH, Laurberg P, Rasmussen UF. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults – an 18-month randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Eur J Endocrinol. 2007; 146:187-95.	Estudo sobre o conteúdo mineral ósseo e o metabolismo ósseo durante o tratamento fisiológico com hormônio do crescimento em adultos deficientes de hormônio do crescimento - um ensaio randomizado, controlado por placebo, duplo-cego de 18 meses.	Resultados mostraram melhorias na densidade mineral óssea e no metabolismo ósseo nesses pacientes durante o tratamento com hormônio do crescimento.
Gleeson HK, Barreto ESA, Salvatori R, Costa L, Oliveira CRP, Pereira RMC, et al. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66:466-74.	Estudo sobre os efeitos metabólicos da reposição de hormônio do crescimento em crianças e adolescentes com deficiência grave isolada de hormônio do crescimento devido a uma mutação no receptor de GHRH.	Resultados mostraram melhorias nos parâmetros metabólicos desses pacientes durante a reposição de hormônio do crescimento.
Menezes M, Salvatori R, Oliveira CRP, Pereira RMC, Souza AHO, Nobrega LMA, et al. Climacteric in untreated isolated growth hormone deficiency. Menopause. 2007. [Epub]	Estudo sobre o climatério em pacientes com deficiência isolada de hormônio do crescimento não tratados.	N/A
Barreto-Filho JAS, Alcântara MRS, Salvatori R, Barreto MA, Sousa ACS, Bastos V, et al. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002; 87:2018-23	Estudo sobre a deficiência isolada de hormônio do crescimento familiar e sua associação com aumento da pressão arterial sistólica, obesidade central e dislipidemia.	Resultados mostraram uma correlação entre a deficiência de hormônio do crescimento e esses fatores de risco cardiovascular.
Holmes SJ, Shalet SM. Which adults develop side-effects of growth hormone replacement? Clin. Endocrinol (Oxf). 1995; 43:143-9.	Estudo sobre os efeitos colaterais da reposição de hormônio do crescimento em adultos.	Resultados indicaram que a ocorrência de efeitos colaterais da reposição de hormônio do crescimento variava entre os indivíduos.

<p>Jorgensen JO, Mooller J, Jensen FS, Joergensen JT, Christiansen JS. Growth hormone administration by means of an injection pen. <i>Pharmacol Toxicol</i> 1989; 65:96-9</p>	<p>Estudo sobre a administração de hormônio do crescimento por meio de uma caneta de injeção.</p>	<p>Resultados mostraram a eficácia da administração de hormônio do crescimento por meio da caneta de injeção.</p>
<p>Attanasio AF, Lamberts SWJ, Matranga AMC, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1997;82(1):82-8.</p>	<p>Estudo sobre a deficiência de hormônio do crescimento em adultos e a heterogeneidade entre os pacientes com início da deficiência na infância e na idade adulta antes e durante o tratamento com hormônio do crescimento.</p>	<p>Resultados mostraram diferenças na resposta ao tratamento com hormônio do crescimento entre os pacientes com deficiência na infância e na idade adulta.</p>
<p>Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ, et al. Effects of different oral estrogen formulations on insulin-like growth factor-I, growth hormone, and growth hormone binding protein in postmenopausal women. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 1993; 39:561-7.</p>	<p>Estudo sobre os efeitos de diferentes formulações de estrogênio oral no fator de crescimento semelhante à insulina-I, hormônio do crescimento e proteína de ligação do hormônio do crescimento em mulheres pós-menopáusicas.</p>	<p>Resultados mostraram alterações nos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-I, hormônio do crescimento e proteína de ligação do hormônio do crescimento em resposta às diferentes formulações de estrogênio oral.</p>

Fonte: o próprio autor.

## DISCUSSÃO

A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) pode ocorrer de forma isolada ou combinada com outros hormônios, devido a lesões compressivas, destrutivas, infiltrantes, degenerativas ou congênitas, capaz de resultar em defeitos moleculares que afetam o desenvolvimento, a integridade anatômica e/ou a produção hormonal do hipotálamo e/ou hipófise<sup>5</sup>. Temos ainda, dentre as possíveis causas de deficiência do hormônio de crescimento na infância, tumores como os craniofaringiomas, germinomas, agranulocitose de células de Langerhans, anoxia perinatal, o traumatismo craneoencefálico e as infecções que afetam o sistema nervoso central. O diagnóstico de deficiência hormonal do GH é considerado em indivíduos com evidência de comprometimento na região hipotálamo-hipofisária, e naqueles com DGHA de início na infância. Nos indivíduos que preencham estes critérios, o diagnóstico é realizado por meio de testes dinâmicos de estímulo da secreção de GH, uma vez que seus marcadores de ação: IGF-1 e IGFBP-3 podem não distinguir indivíduos normais e pacientes com deficiência de GH<sup>4</sup>. Dentre as possíveis causas iatrogênicas, temos a neurocirurgia e radioterapia craniana como potenciais causadores de DGH. Além dos citados acima, o distúrbio hormonal pode ter causas genéticas, decorrentes de mutações nos genes de expressão hipofisária, nos genes do GH, do receptor de GHRH e dos fatores de transcrição hipofisários<sup>3,5</sup>.

### Possíveis distúrbios e consequências

A deficiência do GH é capaz de provocar importantes modificações metabólicas e na composição corporal, especialmente em crianças. Os indivíduos nessa faixa etária

apresentam uma redução da massa magra, que persiste na puberdade e na fase adulta<sup>6</sup>. Estudos demonstraram que os níveis de colesterol total e LDL, bem como a prevalência da obesidade central são mais elevados em crianças e adultos que, em algum momento, desenvolveram deficiência na produção do hormônio do crescimento do que em indivíduos que nunca apresentaram tal afecção<sup>7,8</sup>. Também foi demonstrada em estudo que a deficiência de GH no início da idade adulta está associada à insulino-resistência, o que predispõe esses indivíduos a um maior risco de desenvolvimento de diabetes na idade adulta<sup>9,10</sup>. No que tange à questão de metabolismo, especialmente o metabolismo ósseo, a deficiência de GH está associada com menor densidade mineral óssea, o que acarreta maior risco para eventuais fraturas<sup>11</sup>. Quanto a possíveis impactos na vida reprodutiva, os indivíduos com essa deficiência apresentam a puberdade moderadamente atrasada e o climatério com início mais precoce<sup>12,13</sup>. Além dos fatores supracitados, os indivíduos apresentam menor massa magra, maior percentual de gordura, com predisposição a distribuição central de gordura, aumento do colesterol total e, na idade adulta, pressão arterial sistólica mais elevada, embora com índice de massa ventricular esquerda menor<sup>14</sup>.

### Do tratamento

Atualmente, todos os pacientes com deficiência do hormônio do crescimento grave são elegíveis para reposição com hrGH, exceto pacientes com tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), que devem ter seu uso adiado para após uma eventual resolução da lesão que causou a deficiência do hormônio. O tratamento visa corrigir ou melhorar as anormalidades

metabólicas, funcionais e neuropsicológicas que são ocasionadas pela deficiência somatotrófica<sup>15</sup>.

Desde 1989, com o objetivo de tornar mais fácil para os pacientes e seus pais lidarem com o grande número de injeções necessária no tratamento, que consiste em na aplicação diária do hrGH, foi estudado um sistema de injeção através de canetas com agulhas menores, inicialmente usado para aplicação de insulina. No mesmo estudo, foi observado que crianças maiores de 10 anos eram mais aptas a auto aplicar a medicação na forma de caneta<sup>16</sup>. Atualmente, a aplicação em forma de canetas é o sistema mais usado nos países desenvolvidos, porém no Brasil, a forma de aplicação do hrGH pela rede pública é feita através de frascos/seringas. Apesar das evidências sólidas dos benefícios clínicos da reposição com GH, o elevado custo do tratamento, os seus potenciais efeitos colaterais, a ausência de benefício estabelecido sobre os índices de mortalidade e a possibilidade de alternativas terapêuticas direcionadas para as manifestações clínicas da DGH são fatores que fazem com que a administração de hrGH não deva ser feita de maneira aleatória, mas sim individualizada às necessidades e às condições clínicas de cada paciente, sendo que em crianças a dose específica é de 0,1UI/Kg de peso ao dia, aplicada no período noturno, por via subcutânea<sup>17</sup>.

É recomendado que o início do tratamento seja realizado com dose fixa baixa, com o intuito de gerar menos efeitos colaterais<sup>18</sup>. O consenso recomenda também a administração diária, por via subcutânea, preferencialmente à noite, buscando mimetizar a secreção fisiológica de GH<sup>19</sup>. A dose inicial em adultos jovens do sexo masculino e feminino deve ser 0,2 mg/ dia e 0,3 mg/dia (0,6 a 0,9 UI/dia), respectivamente. Indivíduos de maior faixa etária podem iniciar com doses tão baixas quanto 0,1 mg/dia (0,3 UI/dia). Recomenda-se que a dose deve ser gradualmente ajustada em intervalos de pelo menos um mês. A dose de manutenção não deve ser superior a 1 mg/dia (3 UI/dia)<sup>20</sup>.

É válido ressaltar ainda que o Gh é utilizado também no tratamento de inúmeras síndromes, como a Síndrome de Prader- Willi, uma condição genética causada pela ausência da expressão dos genes localizados no cromossomo 15 paterno. É caracterizada por hipotonia, baixa estatura, déficit cognitivo, dismorfismos faciais, múltiplas anormalidades endócrinas e obesidade grave<sup>21</sup>. Além da síndrome de Prader-Willi, outra síndrome onde o uso de GH apresenta grande valia é a síndrome de Turner (ST). A ST tem como principal característica a baixa estatura, afetando indivíduos do sexo feminino. Ainda que a maioria das pacientes com ST não apresente deficiência de hormônio de crescimento, a terapia com GHr, quando utilizada de maneira adequada, melhora a altura final destas pacientes<sup>22</sup>.

## CONCLUSÃO

Com os dados obtidos nessa revisão, é possível elucidar que a deficiência do hormônio GH, seja ela manifesta em quaisquer períodos da vida do indivíduo, possui inúmeras consequências, e culmina em um desafio diário nos

consultórios endocrinológicos, que pode se estender por toda a vida do paciente, inclusive afetando sua vida reprodutiva.

No quesito tratamento, é possível notar uma enorme progressão ao longo dos últimos anos, sendo esse um parâmetro que evolui diariamente e está em constante mudança. Aachamos válido ressaltar ainda que, atualmente, vem sendo estudado e desenvolvido o uso semanal do GH, porém o mesmo ainda não se encontra disponível comercialmente, e está em fases clínicas de teste.

Por último, é de extrema importância exaltar o fato de que a reposição do GH não é utilizada apenas para suprir a deficiência direta do mesmo, mas também é grande aliada no tratamento de inúmeras outras condições, como as citadas no artigo.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Brook CGD. Clinical Paediatric Endocrinology. Blackwell Science Ltd, London, UK, 3rd edition, 1995, reprinted 1996.
2. Pedroso PD. SHORT STATURE: INVESTIGATION AND DETECTION OF GROWTH-HORMONE-DEFICIENCY. Revista HCPA 2003; 23 (1/2).
3. Abucham J, Vieira TCA, Barbosa ER, Ribeiro RS, Martins MRA. Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo. ArqBrasEndocrinolMetab 2003; 47(4): 492-508.
4. Price DA, Thaker H, James A, Snow MH. Hypopituitarism in a patient with intravascular lymphomatosis. Haematologica 2002; 87: ECR 36
5. Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. J ClinEndocrinolMetab 2000; 85(10):3762-9
6. GH deficiency. The Endocrinologist 2003; 13:422-7.
7. Barretto ESA, Gill MS, Freitas MES, Magalhães MG, Souza AHO, Aguiar-Oliveira MH, et al. Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone releasing hormone (GHRH) receptor. Clin Endocrinol 1999; 51:559-64.
7. Gleeson HK, Souza AOH, Gill MS, Wieringa GE, Barretto ESA, Barretto-Filho JAS, et al. Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan. Clin Endocrinol 2002; 57:89
8. Barretto-Filho JA, Alcântara MR, Salvatori R. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2018
9. Hew FL, Koschmann M, Christopher M, Rantza C, Vaag A, Ward G, et al. Insulin resistance in growth

- hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:555-64.
10. Gola M, Bonadonna S, Doga M, Guistina A. Clinical review. Growth hormone and cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1864-7
  11. Sneppen SP, Hoeck HC, Kollerup G, Sorensen OH, Laurberg P, Rasmussen UF. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults – an 18-month randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur J Endocrinol.* 2007; 146:187-95.
  12. Gleeson HK, Barreto ESA, Salvatori R, Costa L, Oliveira CRP, Pereira RMC, et al. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66:466-74
  13. Menezes M, Salvatori R, Oliveira CRP, Pereira RMC, Souza AHO, Nobrega LMA, et al. Climacteric in untreated isolated growth hormone deficiency. *Menopause.* 2007. [Epub]
  14. Barreto-Filho JAS, Alcântara MRS, Salvatori R, Barreto MA, Sousa ACS, Bastos V, et al. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:2018-23
  15. Holmes SJ, Shalet SM. Which adults develop side effects of growth hormone replacement? *Clin. Endocrinol (Oxf).* 1995; 43:143-9.
  16. Jorgensen JO, Mooller J, Jensen FS, Joergensen JT, Christiansen JS. Growth hormone administration by means of an injection pen. *Pharmacol Toxicol* 1989; 65:96-9
  17. Attanasio AF, Lamberts SWJ, Matranga AMC, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):82-8.
  18. Kelly JJ, Rajkovic IA, O’Sullivan AJ, et al. Effects of different oral oestrogen formulations on insulin-like growth factor-I, growth hormone and growth hormone binding protein in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 39:561-7.
  19. Arwert LI, Deijen JB, Witlox J, Drent ML. The influence of growth hormone (GH) substitution on patient-reported outcomes and cognitive functions in GH-deficient patients: a meta-analysis. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15(1):47-54.
  20. Vahl N, Moller N, Lauritzen T, Christiansen JS, Jorgensen JOL. Metabolic effects and pharmacokinetics of a growth hormone pulse in healthy adults: relation to age, sex, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1-7
  21. NUSSDORFER, Laurie. Florence Ducal Capital, 1530–1630. By R. Burr Litchfield (New York, ACLS Humanities E-Book, 2008) Permanent URL: <http://hdl.handle.net/2027/heh.90034>. **The Journal of Interdisciplinary History**, v. 41, n. 2, p. 294-295, set. 2010. Disponível em: [https://doi.org/10.1162/jinh\\_r\\_00073](https://doi.org/10.1162/jinh_r_00073). Acesso em: 17 maio 2023.
  22. Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr.* 2006; 148(1):95-101