

DANIELE CRISTINA TOKARS ZANINELLI

**EFEITOS DE 4 ANOS DE TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO
EM PACIENTES ADULTOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. César Luiz Boguszewski

Co-Orientador: Prof.^a Dr.^a Rosana Bento Radominski

**CURITIBA
2006**

Aos meus pais, Mário e Marilda, que sempre me apoiaram em todos os meus projetos, e são meu exemplo de Amor, Dedicação e Perseverança

Ao meu marido, Ed, que sempre me incentivou e permitiu que mais esse passo fosse possível, e ao nosso filho, Giovani, que está prestes a iluminar nossas vidas

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor César Luiz Boguszewski pelo estímulo à pesquisa científica, pela amizade e paciência, e pela brilhante orientação, trazendo todo o incentivo necessário para o “nascimento” deste projeto.

À Professora Doutora Rosana Bento Radominski, responsável pela realização da avaliação corporal de todos os pacientes, nesses quatro anos de estudo.

À amiga, Doutora Ludimyla Meister, com a qual venho caminhando desde o início deste projeto, agradeço pela amizade incondicional, apoio e disposição ao longo desses últimos oito anos de convívio.

Ao Professor Doutor José Gastão Rocha de Carvalho, exemplo de dedicação às atividades acadêmicas.

Ao Professor Dr Admar Moraes de Souza pelo desprendimento na realização dos exames de ecocardiografia.

A todos os professores do SEMPR pela enorme colaboração em minha formação.

À equipe do Metabolismo ósseo pela amizade e apoio.

Aos funcionários do Laboratório Central, e do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas pela ajuda nas coletas, armazenamento e processamento dos exames realizados.

À equipe do Laboratório Champagnat e da Clínica Champagnat, pelo apoio no atendimento aos pacientes.

À secretária Elisabete Konfidia Coelho pelo carinho com que sempre me recebeu, estando sempre disponível, inclusive auxiliando diretamente no atendimento desses pacientes.

À Dra Adriane Rodrigues e à Dra Elisa Brunner, médicas do Ambulatório de Neuroendocrinologia, e a todos os residentes da Endocrinologia, que de alguma forma auxiliaram no atendimento a esses pacientes, e continuam fazendo seu acompanhamento ambulatorial.

Ao Dr Gilberto Paez Filho, pelo auxílio na fase final do estudo.

Ao Laboratório NOVO NORDISK A/S pelo fornecimento do hormônio de crescimento (Norditropin® e Noeditropin Simplexx®), e pelo apoio para a realização final deste estudo.

Aos pacientes pela disponibilidade para a realização de todos os procedimentos necessários para a conclusão desse estudo.

À minha família, em especial aos meus pais e irmãos, dos quais sempre recebi incentivo, e com os quais aprendi a valorizar o convívio em família, que é a base de nossa formação, e que nos traz muita satisfação pessoal.

À minha avó, que sempre esteve ao meu lado, pessoa que irradia amor, delicadeza e força impressionantes, aos seus 83 anos de vida.

Ao meu marido, que ilumina e traz sentido à minha vida, e ao nosso filho, que completa nossa alegria de viver!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS.....	4
2 REVISÃO DE LITERATURA	5
2.1 ESTRUTURA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO.....	5
2.2 EIXO GH-IGF-1.....	5
2.3 HIPOPITUITARISMO.....	7
2.4 HIPOPITUITARISMO E AUMENTO DA MORTALIDADE CARDIOVASCULAR..	8
2.5 SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM ADULTOS (DGHA).....	9
2.6 ASPECTOS CLÍNICOS DA DGHA E EFEITOS A LONGO PRAZO DA REPOSIÇÃO DE GH.....	12
2.6.1 Composição corporal.....	12
2.6.2 Densidade Mineral Óssea.....	13
2.6.3 Força muscular.....	15
2.6.4 Aterosclerose e Fatores de Risco Relacionados.....	15
2.6.4.1 Sensibilidade à insulina.....	15
2.6.4.2 Lipoproteínas.....	16
2.6.5 Estrutura e Função Cardíaca.....	17
2.6.6 Qualidade de vida.....	18
3 PACIENTES E MÉTODOS	19
3.1 PACIENTES.....	19
3.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	21
3.3 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL e DMO.....	22
3.4 DOSAGENS LABORATORIAIS.....	22
3.5 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA.....	24

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
4 RESULTADOS.....	26
4.1 VARIAÇÃO DA DOSE DE GH UTILIZADA.....	26
4.2 VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IGF-1.....	26
4.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH.....	27
4.4 AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA	31
4.5 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS.....	32
4.6 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	39
4.7 EFEITOS COLATERAIS.....	39
5 DISCUSSÃO.....	40
6 CONCLUSÕES.....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
ANEXOS.....	64
ANEXO 1 - CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA.....	65
ANEXO 2 – DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO.....	67
ANEXO 3 - DADOS INDIVIDUAIS.....	70

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	NÍVEIS DE IGF-1 ANTES E APÓS 1, 2, 3 E 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA.....	27
FIGURA 2	GORDURA CORPORAL TOTAL ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA EM PORCENTAGEM (A) E EM QUILOGRAMAS (B).....	28
FIGURA 3	GORDURA EM TRONCO (%) ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA EM PORCENTAGEM (A) E EM QUILOGRAMAS (B).....	29
FIGURA 4	MASSA MAGRA CORPORAL TOTAL (Kg) ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA EM PORCENTAGEM (A) E EM QUILOGRAMAS (B).....	30
FIGURA 5	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA...	32
FIGURA 6	NÍVEIS DE INSULINA ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA.....	34
FIGURA 7	HOMA-IR ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA.....	34
FIGURA 8	CORRELAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO DA GORDURA TOTAL EM PORCENTAGEM E A VARIAÇÃO DA INSULINEMIA.....	35
FIGURA 9	NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA.....	35
FIGURA 10	NÍVEIS DE LDL COLESTEROL TOTAL ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA.....	36
FIGURA 11	CORRELAÇÃO ENTRE O LDL BASAL E SUA VARIAÇÃO FINAL.....	36
FIGURA 12	CORRELAÇÃO ENTRE O HDL BASAL E SUA VARIAÇÃO FINAL.....	37

FIGURA 13	NÍVEIS DE TSH ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA.....	38
FIGURA 14	NÍVEIS DE T4 LIVRE ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA.....	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS SUGESTIVAS DE DGHA.....	10
TABELA 2	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS.....	20
TABELA 3	PROTOCOLO DO ESTUDO.....	21
TABELA 4	DADOS ANTROPOMÉTRICOS E COMPOSIÇÃO CORPORAL ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA.....	28
TABELA 5	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR (CL), FÊMUR TOTAL (FT) E COLO DE FÊMUR (CF), ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA.....	31
TABELA 6	AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH.....	33
TABELA 7	AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DOS PACIENTES COM DGH ANTES E APÓS 1, 2, 3 E 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	- Vasopressina
AE	- Dimensão de Átrio Esquerdo
CA	- Circunferência Abdominal
CF	- Colo de Fêmur
CL	- Coluna Lombar
CT	- Colesterol Total
DDPVE	- Dimensão Diastólica da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo
DDVD	- Dimensão Diastólica do Ventrículo Direito
DDVE	- Dimensão Diastólica Final do Ventrículo Esquerdo
DGH	- Deficiência de Hormônio de Crescimento
DGHA	- Síndrome da Deficiência de Hormônio de Crescimento em Adultos
DM	- Diabetes Melito
DMO	- Densidade Mineral Óssea
DNA	- Ácido desoxi ribonucleico
DP	- Desvio Padrão
DSVE	- Dimensão Sistólica do Ventrículo Esquerdo
DXA	- <i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i> (medida da absorção de raio-X de dupla energia)
EDSV	Espessura Diastólica do Septo Ventricular
EP	- Encurtamento Percentual do Ventrículo Esquerdo
FE	- Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FT	- Fêmur Total
GH	- <i>Growth Hormone</i> (hormônio de crescimento)
GHBP	- <i>GH Binding Protein</i> (proteína transportadora do hormônio de crescimento)
GH-N	- Gene Codificador do hormônio de crescimento
GHRH	- <i>Growth Hormone Releasing Hormone</i> (hormônio liberador do hormônio de crescimento)
GRS	- <i>Growth Hormone Research Society</i>
HbA1c	Hemoglobina Glicada

HDL	- <i>High Density Lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR	- <i>Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance</i>
IGF-1	- <i>Insulin-like Growth Factor-I</i> (fator de crescimento insulina-símile do tipo 1)
IGFBP-3	- <i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3</i> (proteína transportadora tipo 3 do IGF-1)
IMC	- Índice de Massa Corporal
IMVE	- Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo
LDL	- <i>Low Density Lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)
MG	- Massa Gorda
MM	- Massa Magra
MVE	Massa do Ventrículo Esquerdo
RA	- Dimensão de Raiz Aórtica
RIA	- Radioimunoensaio
RNA _m	- <i>Ribonucleic Acid Messenger</i> (ácido ribonucléico mensageiro)
SAL	- Subunidade Ácido-Lábil
SI	Sensibilidade à Insulina
SEMPR	- Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
T3	- Triiodotironina
T4T	- Tiroxina total
T4L	- Tiroxina livre
THI	- Teste de Hipoglicemia Insulínica
TSH	- Hormônio Tireoestimulante
TG	- Triglicérides
VE	- Ventrículo Esquerdo

RESUMO

A síndrome da deficiência de hormônio de crescimento em adultos (DGHA) se caracteriza por mudanças na composição corporal, alterações no perfil lipídico, resistência insulínica, redução da força muscular, redução da densidade mineral óssea (DMO), pior qualidade de vida, e possivelmente, aumento da mortalidade cardiovascular. O objetivo deste estudo foi avaliar um grupo de pacientes com DGHA antes e quatro anos após iniciar o tratamento com GH, com relação aos seguintes aspectos: avaliação antropométrica, massa gorda (MG) e massa magra (MM) através de medida da absorção de raio-X de dupla energia (DXA), DMO, perfil lipídico, glicemia, insulinemia, índice de resistência insulínica (HOMA-IR), provas de função tireoideana e parâmetros ecocardiográficos. Dezoito pacientes (12 mulheres e 6 homens; idade $50,5 \pm 13,2$ anos), foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial antes e após quatro anos de tratamento com GH. A terapia de reposição foi realizada com dose fixa de 0,6 UI/dia (0,2 mg/dia) no primeiro ano, sendo que nos anos subsequentes as doses foram ajustadas individualmente de acordo os níveis de IGF-1. Após quatro anos de tratamento não houve variação significativa de peso, índice de massa corporal ou circunferência abdominal. Observou-se redução do percentual de MG total de $34,8 \pm 10,5\%$ para $31,8 \pm 10,3\%$ ($p < 0,01$), com perda média de 2,8 Kg, e de MG em tronco de $36,7 \pm 10,0\%$ para $33,1 \pm 9,4\%$ ($p < 0,01$). Houve aumento médio da MM corporal total de 0,8 kg ($p < 0,01$). Houve aumento significativo da DMO em coluna lombar ($p = 0,03$). Não houve mudança significativa dos níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicada, mas a insulinemia teve redução significativa após quatro anos de tratamento ($p = 0,05$), enquanto o HOMA-IR demonstrou uma tendência à redução. Houve redução significativa dos níveis de TSH ($p < 0,01$) e aumento dos níveis de T4 livre ($p < 0,01$). A terapia com GH resultou em redução significativa dos níveis de colesterol total ($p < 0,01$) e LDL colesterol ($p < 0,01$), enquanto não houve alteração dos níveis de HDL ou triglicerídeos. Não observamos alterações significativas nos parâmetros ecocardiográficos. Em conclusão, o tratamento contínuo com GH durante 4 anos no nosso grupo de pacientes com DGHA resultou em mudanças favoráveis na composição corporal associados com efeitos metabólicos benéficos.

ABSTRACT

The adult growth hormone deficiency syndrome (AGHD) is characterized by changes in body composition and in lipid profile, insulin resistance, reduction of muscle strength and bone mineral density (BMD), worsening of quality of life and, most likely, increased cardiovascular mortality. This study aims to evaluate a group of patients with AGHD before and four years after treatment with GH, concerning the following parameters: anthropometric evaluation, fat mass (FM) and lean body mass (LM) by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), BMD, lipid profile, fasting glucose, fasting insulin, insulin resistance index (HOMA-IR), thyroid function and echocardiogram. Eighteen patients (12 women, 6 men, age $50,5 \pm 13,2$ years), were submitted to clinical and laboratorial evaluations before and after four years of treatment with GH, in a fixed low dose of 0,6 IU/day (0,2mg/day) in the first year. Doses were individually adjusted in the following years, accordingly to the levels of IGF-1. No significant changes on weight, body mass index or abdominal circumference were observed after treatment. There was a reduction on the percentage of FM ($34,8 \pm 10,5\%$ to $31,8 \pm 10,3\%$, $p < 0,01$), and truncal FM ($36,7 \pm 10,0\%$ to $33,1 \pm 9,4\%$, $p < 0,01$), with an increase on total LM of 0,8 Kg ($p < 0,01$). There was a significant increase in BMD in lumbar spine ($p = 0,03$). No significant changes on fasting glucose levels and glycosilated hemoglobin were found. However, there was a significant decrease in fasting insulin levels after four years of treatment ($p = 0,05$), with HOMA-IR showing a tendency for reduction. Serum TSH decreased ($p = 0,01$) and free T4 increased ($p < 0,01$) with GH therapy. There was a significant decrease in total cholesterol ($p < 0,01$) and LDL cholesterol ($p < 0,01$), while HDL cholesterol and triglycerides levels remained unchanged. There were no changes in the echocardiogram parameters. In conclusion, four years of continuous treatment with GH in our group of patients with AGHD resulted in favorable changes in body composition associated with beneficial metabolic effects.

1 INTRODUÇÃO

O hormônio de crescimento (GH) é sintetizado, armazenado e secretado pelos somatotrófos, células localizadas na hipófise anterior. Além de essencial para o crescimento linear, o GH exerce importantes ações biológicas na vida adulta, incluindo regulação da composição corporal e influência no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras (CARROL *et al.*, 1998).

No final da década de 50, RABEN demonstrou, pela primeira vez, os efeitos do GH extraído de cadáveres sobre o crescimento linear de crianças com deficiência de GH (DGH) (RABEN, 1958). A primeira descrição de administração de GH em adultos com DGH data de 1962, quando uma mulher de 35 anos com hipopituitarismo notou “aumento do vigor, ânimo e sensação de bem-estar”, após dois meses de tratamento com GH obtido de hipófise de cadáver, indicando a importância do GH na vida adulta (RABEN, 1962). Entretanto, apenas a partir de 1985, com a introdução do GH recombinante na prática clínica, a síndrome clínica da DGH em adultos (DGHA) começou a ser caracterizada e tratada apropriadamente (JØRGENSEN *et al.*, 1989; SALOMON *et al.*, 1989; CUNEO *et al.*, 1992).

A DGHA ocorre na presença de uma doença hipotalâmica-hipofisária subjacente, incluindo desordens genéticas, tumores, traumas, doenças infiltrativas e inflamatórias, transtornos vasculares, radiação e cirurgia. Na maior parte das vezes, a DGHA resulta de tumores hipofisários ou peri-hipofisários, ou de seu tratamento (SÖNKSEN *et al.*, 1990).

Clinicamente, a DGHA se caracteriza por mudanças na composição corporal (redução na massa magra e adiposidade com predomínio de gordura visceral), alterações no perfil lipídico (aumento do colesterol total e LDL colesterol,

hipertrigliceridemia e redução do HDL colesterol), resistência insulínica, redução da força muscular, redução da densidade mineral óssea (DMO) com maior prevalência de osteoporose e maior risco de fraturas, diminuição da capacidade de exercício, pior qualidade de vida e mortalidade prematura, especialmente por doença cardiovascular (CARROL *et al.*, 1998; CARROL *et al.*, 2000).

Os estudos iniciais sobre reposição de GH em adultos usavam altas doses (5 UI GH/dia, correspondendo a 1,66 mg/dia), baseados no peso ou na superfície corporal, o que resultava em efeitos colaterais freqüentes, principalmente devido à retenção de fluidos (SALOMON *et al.*, 1989). Nos estudos subseqüentes, as doses foram reduzidas e individualizadas de acordo com a susceptibilidade ao tratamento com GH, que é influenciada principalmente por sexo, idade e adiposidade (JOHANNSSON *et al.*, 1997; DRAKE *et al.*, 1998; MURRAY *et al.*, 1999). A recomendação atual é que o tratamento seja iniciado com doses baixas (0,45 a 0,9UI/dia ou 0,15 a 0,3 mg/dia), com ajustes a intervalos mensais até atingir níveis normais de IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile do tipo 1), idealmente entre o valor mediano e o limite superior para idade e sexo do paciente. Entretanto, efeitos positivos do GH sobre a composição corporal, massa óssea e perfil lipídico podem ser observados em pacientes com DGHA tratados com doses baixas e fixas de GH, independente da normalização dos níveis de IGF-1 (BOGUSZEWSKI *et al.*, 2005).

GIBNEY e colaboradores (1999) publicaram o primeiro estudo controlado de longo prazo de reposição de GH em pacientes com DGHA, mostrando os efeitos de 10 anos de tratamento. O grupo de pacientes que usou GH apresentou aumento da massa muscular, melhora do perfil lipídico, redução da espessura da íntima da carótida e melhora do bem-estar psicológico. Não se observaram mudanças significativas quanto à gordura corporal ou parâmetros ecocardiográficos. Desde

então, poucos estudos de longo prazo têm sido publicados, existindo ainda muitas dúvidas com relação ao melhor esquema posológico, à manutenção dos efeitos benéficos, e ao impacto do tratamento na redução da morbi-mortalidade desses pacientes.

O presente estudo fez parte do registro epidemiológico internacional de pacientes com DGHA NORDIREG[®], patrocinado pelo Laboratório Novo Nordisk. Como parte do projeto, um grupo de pacientes com DGHA, acompanhados no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), foi tratado com GH recombinante (Norditropin[®] e Norditropin Simplexx[®]) gentilmente cedido pelo patrocinador.

No presente estudo, são apresentados os resultados de 4 anos de tratamento com GH recombinante num grupo de pacientes com DGHA. No primeiro ano, os pacientes foram tratados com dose baixa e fixa de GH, e os dados coletados foram objeto da Dissertação de Mestrado da Dra. Ludimyla Henriques Fernandes Meister e publicados recentemente (BOGUSZEWSKI et al., 2005). Nos 3 anos seguintes, houve ajuste individual das doses de GH, com o objetivo principal de atingir níveis adequados de IGF-1 para idade e sexo de cada paciente.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar um grupo de pacientes com DGHA antes e 4 anos após iniciar o tratamento com GH recombinante, com relação aos seguintes aspectos:

- a) Avaliação antropométrica
- b) Composição corporal [massa gorda (MG) e massa magra (MM)]
- c) DMO
- d) Perfil lipídico
- e) Glicemia, insulinemia e índice de resistência insulínica [*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR)]
- f) Função tireoideana
- g) Avaliação ecocardiográfica

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESTRUTURA DO GH

A presença de uma substância promotora do crescimento na hipófise anterior foi demonstrada pela primeira vez em torno de 1920, pela capacidade de extratos hipofisários recuperarem e manterem o crescimento de animais hipofisectomizados (EVANS *et al.*, 1921). O GH humano foi isolado pela primeira vez em 1956 (LI *et al.*, 1956) e, mais tarde, foi demonstrado que consistia de uma cadeia polipeptídica simples com 191 aminoácidos com duas pontes dissulfeto (LI *et al.*, 1971; NIALL, 1971). Posteriormente, o gene do GH foi clonado e caracterizado e, em meados da década de 80, o hormônio passou a ser produzido por meio da tecnologia de DNA recombinante (GOEDDEL *et al.*, 1979; HINTZ *et al.*, 1982).

O gene codificador do GH humano (*GH-N* ou *GH1*) faz parte de um grupo de 5 genes homólogos (GH1, CSHL1, CSH1, GH2, e CSH2), localizados no braço longo do cromossomo 17 (DATTANI & PREECE, 2004). A transcrição do gene GH1 codifica uma proteína de 22 KDa com 191 aminoácidos, enquanto, em 10-15% das vezes, ocorre uma quebra alternativa do RNA mensageiro, gerando uma forma de hormônio de 20KDa e 176 aminoácidos. Outras formas estão presentes na hipófise anterior e na circulação, contribuindo para a heterogeneidade molecular do GH (BOGUSZEWSKI, 2003). O GH produzido para uso terapêutico é uma molécula similar ao GH 22KDa (STROBL & THOMAS, 1994).

2.2 EIXO GH-IGF-1

A hipófise, que consiste de lobos anterior, intermediário e posterior, é o regulador central do crescimento, metabolismo e desenvolvimento. Suas funções

complexas são mediadas pelas vias hormonais sinalizadoras que regulam o balanço do controle homeostático, que se dá através da coordenação dos sinais hipotalâmicos com os órgãos endócrinos periféricos (DATTANI & PREECE, 2004).

Os somatotrófos, localizados na hipófise anterior, secretam GH de forma pulsátil. A forma de secreção pulsátil do GH é importante para os efeitos do hormônio na promoção do crescimento, como também para os seus efeitos metabólicos. A secreção de GH é estimulada pelo hormônio liberador do GH hipotalâmico (GHRH) e por secretagogos do GH e inibida pela somatostatina hipotalâmica (GIUSTINA *et al.*, 1998). A frequência e a amplitude dos pulsos de GH são reguladas por múltiplos fatores fisiológicos, incluindo idade (ZADIK *et al.*, 1985), sexo (JAFFE *et al.*, 1998), sono (VAN CAUTER *et al.*, 1992), composição corporal (VELDHUIS *et al.*, 1991), hormônios do estresse, esteróides gonadais, atividade física (SUTTON *et al.*, 1976) e níveis circulantes de IGF-1. As taxas de produção diária de GH em homens adultos variam de 0,25 a 0,52 mg/m² de superfície corporal.

Na circulação, o GH se liga a proteínas (GHBPs): uma com baixa afinidade, responsável pela ligação de 10-15% do GH (preferência pela proteína de 20KDa), e outra com alta afinidade, que representa a forma solúvel do domínio extracelular do receptor do GH, podendo ligar-se tanto ao GH de 20KDa como ao de 22KDa, regulando a sua meia-vida. A ligação do GH ao seu receptor leva à ativação de uma série de genes que vão mediar os efeitos do GH. Isto inclui uma série de fatores como c-jun, c-fos, e c-myc implicados na diferenciação, proliferação e crescimento celular, e também o estímulo para produção hepática de IGF-1 (CARTER-SU *et al.* 1996, & SMITH *et al.*, 1996).

2.3 HIPOPITUITARISMO

O hipopituitarismo é caracterizado pela redução ou ausência de secreção de um ou mais hormônios hipofisários. Pode resultar de uma alteração primária da hipófise, ou secundária à deficiência dos fatores hipotalâmicos. Diversas condições que comprometem a hipófise e/ou hipotálamo têm sido implicadas na patogênese do hipopituitarismo.

A presença de um tumor hipofisário, ou mesmo as conseqüências de seu tratamento (cirurgia e/ou radioterapia), parece ser uma das causas mais freqüentes de hipopituitarismo, sendo responsável por cerca de 70 a 80% dos casos. Outras causas incluem desordens genéticas, tumores extrapituitários, traumas, doenças inflamatórias e infiltrativas, alterações vasculares, radiação, cirurgia, entre outros (BLONDELL, 1991).

As taxas de mortalidade de pacientes com hipopituitarismo, especialmente entre as mulheres, são mais elevadas do que na população geral, como demonstrado em vários estudos epidemiológicos (ROSÉN *et al.*, 1990; BATES *et al.*, 1996; BÜLOW *et al.*, 1997; BATES *et al.*, 1999). A causa exata deste aumento de mortalidade permanece indefinida e tem sido objeto de muitos debates. Pacientes com hipopituitarismo têm deficiências endócrinas combinadas, e cada uma pode ter um papel importante. Esses pacientes são submetidos a diferentes tratamentos, como cirurgias, tratamento medicamentoso e radioterapia, todos os quais podem interferir na evolução. Além disso, a contribuição das doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratórias e doenças malignas, na avaliação da mortalidade geral, ainda não está bem definida (TOMLINSON *et al.*, 2001). Igualmente, a DGHA não tratada pode ser uma causa para a mortalidade aumentada nestes indivíduos.

2.4 HIPOPITUITARISMO E AUMENTO DA MORTALIDADE CARDIOVASCULAR

Sendo o hipopituitarismo uma doença heterogênea, é importante que se faça o diagnóstico de sua etiologia. Embora todas as causas estejam associadas ao aumento da mortalidade, pacientes com craniofaringeoma apresentam taxas de mortalidade aproximadamente dez vezes maiores do que a população (TOMLINSON *et al.*, 2001). Esta associação pode refletir o grau de lesão hipotalâmica e das anormalidades metabólicas subjacentes, principalmente a obesidade associada com esses tumores, e as inúmeras cirurgias e radioterapia a que esses pacientes são freqüentemente submetidos.

A influência de deficiências hormonais específicas é proposta como um determinante primário da evolução no hipopituitarismo – especificamente a mortalidade cardiovascular, desde a introdução da reposição de GH na prática clínica. O excesso de glicocorticóides, como visto em pacientes com síndrome de Cushing, leva a um aumento na mortalidade, principalmente por causas cardiovasculares. Acredita-se que a reposição excessiva de glicocorticóides no hipopituitarismo, em doses moderadamente altas por longo tempo, poderia aumentar o risco de doenças vasculares. Entretanto, não foram encontradas diferenças nas causas gerais ou específicas de mortalidade em pacientes com ou sem deficiência de ACTH. Sendo assim, os esquemas de reposição de glicocorticóides empregados atualmente, não parecem ser responsáveis pelo aumento de mortalidade observado nesses pacientes (TOMLINSON *et al.*, 2001). Pacientes com hipotireoidismo primário tratados com doses supressivas de levotiroxina parecem sofrer aumento da mortalidade cardiovascular (SAWIN *et al.*, 1994). No hipopituitarismo, não há evidências de que a reposição excessiva ou insuficiente de levotiroxina contribua para a elevação da mortalidade. A deficiência de vasopressina (ADH) também não

foi associada, de forma independente, com o aumento da mortalidade. Por outro lado, a deficiência de gonadotrofinas não tratada adequadamente foi um fator determinante na mortalidade, em pelo menos um estudo epidemiológico (TOMLINSON *et al.*, 2001).

A DGH parece exercer um papel central em mediar o aumento da mortalidade cardiovascular no hipopituitarismo (ERFURTH *et al.* 1999; PFEIFER *et al.*, 1999), pois possui elementos semelhantes à síndrome metabólica, entre eles obesidade visceral, insulino-resistência, hiperlipidemia, e disfunção endotelial vascular, o que levaria a um aumento no risco cardiovascular (ROSÉN *et al.*, 1993; BESHYAH *et al.*, 1999; EVANS *et al.*, 1999). Embora a reposição de GH resulte na melhora em vários desses fatores, ainda não existem dados sobre os efeitos desse tratamento nos índices de mortalidade. O grau de DGH está diretamente relacionado à gravidade do hipopituitarismo. Cerca de 70% dos pacientes com mais de uma deficiência hormonal hipofisária tem algum grau de DGH, e esta proporção sobe para mais de 95% em pacientes com deficiência de dois ou mais eixos hipofisários (TOOGOOD *et al.*, 1994). Não há evidências, até o momento, de que as taxas de mortalidade aumentem de acordo com o número de deficiências hormonais hipofisárias.

2.5 SÍNDROME DA DGHA

Diminuição de GH pode ocorrer devido a alterações na sinalização central ou periférica que normalmente modulam a sua secreção, como ocorre na obesidade e no envelhecimento. Já a DGHA somente deve ser considerada na presença de patologia orgânica, secundária a doença hipotálamo-hipofisária ou irradiação prévia sobre essa região, o que pode resultar na suspensão parcial ou total da secreção de GH. Para segurança de que pacientes com DGHA sejam identificados e tratados de

forma apropriada, a *Growth Hormone Research Society* (GRS) estabeleceu diretrizes para abordagem diagnóstica e terapêutica desta entidade clínica. O diagnóstico de DGHA deve ser definido bioquimicamente, dentro de um contexto clínico apropriado (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998), demonstrado na tabela 1.

A incidência de DGHA é desconhecida, mas estimativas indiretas baseadas na incidência de tumores hipofisários sugerem uma ocorrência de 10 casos/milhão/ano (CARROLL *et al.*, 1998).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS SUGESTIVAS DE DGHA

HISTÓRIA CLÍNICA
DOENÇA HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIA
SINAIS E SINTOMAS
ALTERAÇÃO DO BEM-ESTAR PSICOLÓGICO (humor depressivo, baixa auto-estima, ansiedade, redução da vitalidade e energia, isolamento social)
AUMENTO DA GORDURA CORPORAL, COM PREDOMÍNIO DE GORDURA VISCERAL (aumento da relação cintura/quadril) E REDUÇÃO DA MASSA MAGRA
REDUÇÃO DA FORÇA MUSCULAR E DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO
PELE FINA E SECA, EXTREMIDADES FRIAS
PARÂMETROS LABORATORIAIS
PICO DE GH < 3 µg/L DURANTE TESTE DE HIPOGLICEMIA INSULÍNICA
IGF-1 NORMAL OU BAIXO (para idade e sexo)
HIPERLIPIDEMIA (HDL baixo, colesterol total, triglicérides e LDL colesterol elevados)
REDUÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (especialmente na DGHA de início na infância)
FONTE: Adaptado de Sönksen & Christiansen, 1998.

De acordo com as diretrizes estabelecidas pela GRS, o diagnóstico bioquímico da DGHA deve ser estabelecido por testes provocativos da secreção de

GH. Para serem submetidos a essa avaliação, os pacientes devem estar em reposição adequada e estável dos outros déficits hormonais. Atualmente, o teste de hipoglicemia insulínica (THI) é o teste diagnóstico de escolha, porém está contraindicado em casos de história ou evidência eletrocardiográfica de doença isquêmica cardíaca, ou em pacientes com convulsões. Como teste alternativo, recomenda-se a administração combinada de arginina e GHRH, embora estes secretagogos não estejam disponíveis no nosso meio (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998). Assim, no Brasil, uma boa alternativa é utilizar o teste de secreção com glucagon (Conceição *et al.*, 2003). Alguns secretagogos usados para diagnóstico de DGH em crianças, como a clonidina, não podem ser utilizados em adultos, pois não são capazes de diferenciar indivíduos normais daqueles com DGHA. A maioria dos indivíduos normais responde ao THI e ao teste do glucagon com um pico sérico de GH acima de 5 µg/L. DGHA é definida pela presença de um pico de GH menor do que 3 µg/L, medido por radioimunoensaio (RIA) com anticorpos monoclonais, devidamente calibrado. Para se estabelecer o diagnóstico de DGHA isolada em adultos, é necessária a realização de 2 testes provocativos, e para pacientes com doença hipotálamo-hipofisária com um ou mais déficits hormonais associados, ou para reconfirmação de DGHA de início na infância, apenas um teste é suficiente.

Marcadores bioquímicos da ação do GH têm sido estudados para se determinar o seu potencial uso no diagnóstico da DGHA. Concentrações baixas de IGF-1 (ajustadas para idade e sexo) são sugestivas de DGHA na ausência de condições que podem levar à sua redução, como desnutrição, doença hepática, diabetes melito (DM) mal controlado, ou hipotireoidismo. Baixos índices de IGF-1 na presença de múltiplas deficiências hormonais hipofisárias indicam alta probabilidade de DGHA. A medida da proteína transportadora tipo 3 do IGF-1 (IGFBP-3) ou da

subunidade ácido-lábil não oferecem nenhuma vantagem em relação à dosagem do IGF-1 (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998).

Todos os pacientes com DGHA confirmada são elegíveis para a reposição de GH. Entretanto, as indicações de tratamento variam substancialmente entre diferentes países. O objetivo da reposição de GH em adultos é corrigir as anormalidades associadas com a DGHA.

2.6 ASPECTOS CLÍNICOS DA DGHA E EFEITOS A LONGO PRAZO DA REPOSIÇÃO DE GH

2.6.1 Composição corporal

O GH apresenta efeitos anabólicos e lipolíticos, além de ação antinatriurética (DAVIDSON, 1987; PRESS, 1988). Cada um desses efeitos terá impacto sobre a composição corporal. A maioria dos estudos investigando a composição corporal se refere ao modelo de dois compartimentos: massa gorda (MG) e massa magra (MM) corporal. Na DGHA existe redução importante da MM quando comparado à população normal (DE BOER *et al.*, 1995; BENGTSSON *et al.*, 1993). SALOMON e colaboradores (1989) foram os primeiros a demonstrar que a MG estava aumentada em cerca de 7% na DGHA. A distribuição da MG mostra um padrão truncal de acúmulo, principalmente no componente visceral (SALOMON *et al.*, 1989; SNEL *et al.*, 1995; AMATO *et al.*, 1993). A água corporal total está reduzida na DGHA (ROSEN *et al.*, 1993; AMATO *et al.*, 1993), principalmente devido à redução da água do compartimento extracelular (MOLLER *et al.*, 1996), parecendo haver redução do volume plasmático e do volume sanguíneo total (CHRIST *et al.*, 1997), que contribuem para a redução da água extracelular. Alguns estudos realizados a longo prazo têm demonstrado que a reposição de GH leva à redução da MG e aumento da

MM, além de aumento da água extracelular (TER MAATEN, 1999; GÖTHERSTRÖM *et al.*, 2001), embora outros não tenham encontrado os mesmos resultados. GIBNEY e colaboradores (1999) encontraram aumento da MM após 10 anos de tratamento, mas não foram vistas alterações com relação à MG. ARWERT e colaboradores (2005), avaliando medidas antropométricas, observaram que após dez anos de tratamento houve aumento do índice de massa corporal (IMC) e da relação cintura-quadril. A prega cutânea medida em tríceps foi inalterada em relação ao basal, após dez anos de tratamento.

2.6.2 DMO

Pacientes com DGH têm redução da DMO, o que está provavelmente relacionado à redução da formação óssea (DRAKE *et al.*, 2001). Redução da DMO ocorre particularmente nos pacientes com DGHA de início na infância (MURRAY *et al.*, 2004), e tanto na deficiência isolada de GH como na deficiência de múltiplos hormônios hipofisários (KAUFMAN *et al.*, 1992). A associação entre DGH e DMO é complexa, e depende da idade de início da DGH, sexo e deficiência de outros eixos hormonais (DEGERBLAD *et al.*, 1995; TOOGOOD *et al.*, 1997). ATTANASIO e colaboradores (2002) demonstraram que pacientes com DGH de início na infância, que foram tratados com GH até completar o crescimento estatural, têm menor massa óssea que pacientes jovens que iniciaram a DGH após completar o desenvolvimento puberal. Um estudo recente de MURRAY e colaboradores (2004) mostrou que poucos pacientes com DGH de início na idade adulta, exceto aqueles com idade abaixo de 30 anos, têm redução significativa da DMO. Apesar de a DMO ser normal na maioria dos idosos com DGH, é observado aumento do risco de fraturas, provavelmente pela maior tendência a quedas, devido à fraqueza muscular

e déficits visuais. RÓSEN e colaboradores (1997) avaliaram 107 pacientes com hipopituitarismo, que estavam recebendo tratamento de reposição hormonal para todas as deficiências, exceto GH, e observaram que pacientes com DGH têm um aumento de três vezes na frequência de fraturas, quando comparados com o grupo controle de pacientes saudáveis. Esse aumento no risco de fraturas foi confirmado por WÜSTER e colaboradores (2001) que avaliaram uma grande população de pacientes com DGH, e encontraram um risco 2,6 vezes maior nesses pacientes do que no grupo controle. Foi demonstrado um maior risco de fraturas em pacientes com DGH de início na idade adulta do que de início na infância, e pacientes com DGH isolada tiveram uma prevalência de fraturas semelhante aos pacientes com deficiência de múltiplos hormônios. Esse aumento no risco de fraturas parece ser atribuível exclusivamente à DGH, já que não foi observada relação com as outras deficiências hormonais ou as terapias de reposição. Quanto aos resultados da reposição de GH, GÖTHERSTRÖM e colaboradores (2001) observaram melhora da DMO em coluna lombar (CL) e colo de fêmur (CF), após cinco anos de tratamento de pacientes com DGHA. BIERMASZ e colaboradores (2004) observaram uma melhora significativa na DMO em CL ao final de quatro anos de reposição de GH. Após mais três anos de reposição, a DMO atingiu um platô, e nenhum aumento adicional foi observado. No estudo realizado por ARWERT e colaboradores (2005), avaliando os efeitos de dez anos de reposição de GH, observou-se melhora na DMO de CL. BRAVENBOER e colaboradores (2005) avaliaram pacientes com DGHA de início na infância, encontrando aumento significativo da DMO em corpo total, CL, CF e trocanter femoral, depois de cinco anos de tratamento. Dados histomorfométricos sugeriram que o GH tem um efeito maior no osso cortical que no trabecular. Alguns estudos têm demonstrado um aumento progressivo na DMO por cerca de um a dois

anos após a retirada do GH (RAHIM *et al.*, 1998; BILLER *et al.*, 2000; GOMEZ *et al.*, 2000).

2.6.3 Força muscular

Adultos com DGH têm redução da força muscular isométrica, e a força muscular isocinética está reduzida ao limite inferior do normal, quando se compara com controles saudáveis (CUNEO *et al.*, 1991; JOHANSSON *et al.*, 1997). O tratamento com GH aumenta o volume muscular, a força muscular isométrica voluntária máxima e a força isocinética, alterações que se tornam evidentes após um ano de tratamento (JOHANSSON *et al.*, 1997; JØRGENSEN *et al.*, 1991; RUTHERFORD, *et al.*, 1994; JANSEN *et al.*, 1999). Sugere-se que o aumento da força muscular observado durante o tratamento com GH ocorra principalmente por causa de um aumento no volume muscular, e não devido a alterações na morfologia ou metabolismo musculares (JANSEN *et al.*, 1999; RUTHERFORD *et al.*, 1995). GOTHERSTRÖM e colaboradores (2005) avaliaram os efeitos de cinco anos de tratamento na força muscular de 26 pacientes com DGH, com idade acima de 60 anos, mostrando que essa população apresenta redução de força muscular, sendo que depois de cinco anos de tratamento, observou-se aumento da força muscular, além de reversão do declínio na força muscular relacionada à idade, sugerindo que a reposição de GH é útil na preservação e aumento da força muscular em idosos.

2.6.4 Aterosclerose e Fatores de Risco Relacionados

2.6.4.1 Sensibilidade à insulina

A DGHA está associada com insulino-resistência (JOHANSSON *et al.*, 1995; HEW *et al.*, 1996). Os efeitos da reposição de GH sobre o metabolismo da glicose

são ainda motivo de debates. Avaliações realizadas com menos de um ano de terapia relatam, em geral, uma piora da sensibilidade à insulina (SI) (SALOMON *et al.*, 1989; FOWELIN *et al.*, 1993; O'NEAL, *et al.*, 1994; WEAVER *et al.*, 1995). Estudos mais prolongados (30 meses a 10 anos de duração) costumam mostrar que após uma piora inicial, a SI retorna aos valores basais ao final do período de tratamento (Al-SHOUMER *et al.*, 1998; GIBNEY *et al.*, 1999; CHRISOLIDOU *et al.*, 2000; SVENSSON *et al.*, 2002). ROSENFALK e colaboradores (2000) demonstraram piora dos índices de resistência à insulina após 30 meses de tratamento com GH. Por outro lado, SVENSSON e colaboradores (2002) avaliaram os efeitos de sete anos de reposição de GH, mostrando que a SI não se alterou nesse período, ao contrário do que ocorreu com os controles saudáveis, sugerindo que a reposição de GH em pacientes com DGHA pode prevenir a redução da SI relacionada à idade.

2.6.4.2 Lipoproteínas

Os estudos que comparam os lipídios plasmáticos e lipoproteínas entre pacientes com DGHA e controles saudáveis pareados por sexo e idade mostram concentrações aumentadas de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG) e apolipoproteína B, e valores mais baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL) na DGHA (ATTANASIO *et al.*, 1997; DeBOER *et al.*, 1994; JOHANSSON *et al.*, 1994; CUNEO *et al.*, 1993; ROSEN *et al.*, 1993). Sendo assim, a DGHA parece estar associada a um perfil lipídico aterogênico, relacionado à aterosclerose prematura e doenças cardiovasculares (CARROL *et al.*, 1998). ANGELIN e colaboradores (1992) e RUSSEL-JONES e colaboradores (1994) demonstraram os efeitos do GH na regulação do metabolismo hepático lipoprotéico,

influenciando no perfil de lipídios e lipoproteínas visto nos pacientes com DGHA. A reposição de GH leva a um aumento na expressão dos receptores hepáticos para LDL. A longo prazo, os principais efeitos da reposição de GH sobre o perfil lipídico incluem a redução no LDL colesterol (GIBNEY *et al.*, 1999) e CT, e aumento do HDL colesterol (GÖTHERSTRÖM *et al.*, 2001).

2.6.5 Estrutura e Função Cardíaca

A relação entre alterações na função e estrutura cardíacas e DGHA ainda não está bem definida. Os achados mais consistentes parecem ser a hipotrofia e hipocinesia cardíacas na DGH de início na infância (AMATO *et al.*, 1993; MEROLA *et al.*, 1993; CITTADINI *et al.*, 1994; CUOCOLO *et al.*, 1996). Alguns estudos mostram redução da massa do ventrículo esquerdo (VE), alteração da função cardíaca sistólica e redução da fração de ejeção (FE) em pacientes com DGHA (CUOCOLO *et al.*, 1996; COLAO *et al.*, 1999). Outros estudos avaliando tanto pacientes com DGH de início na idade adulta como na infância, encontraram função e estrutura cardíacas similares entre os pacientes e os controles saudáveis (DUNNE *et al.*, 1995; THUESEN *et al.*, 1994; VALCAVI *et al.*, 1995; NASS *et al.*, 1995). Após reposição de GH em doses suprafisiológicas, demonstrou-se uma tendência a aumento no índice de massa do VE (CUNEO *et al.*, 1991; JOHANSSON *et al.*, 1996). Os efeitos da reposição com GH sobre os parâmetros cardiológicos são bastante controversos. Ainda não há dados mostrando uma relação direta entre o tratamento com GH e a redução da mortalidade cardiovascular (COLAO *et al.*, 2003).

2.6.6 Qualidade de vida

McGAULEY (1989) observou que pacientes com DGHA envolvidos em um grande estudo de reposição de GH apresentavam sintomas como baixa energia, tendência a isolamento social, humor deprimido e ansiedade. Estes achados foram confirmados numa série de estudos comparando a qualidade de vida na DGHA com a população normal (BLUM *et al.*, 2003; ROSEN *et al.*, 1994; BURMAN *et al.*, 1995; WALLYMAHMED *et al.*, 1996). Estudos recentes têm demonstrado que os efeitos benéficos do GH na qualidade de vida foram mantidos com o tratamento a longo-prazo, demonstrando uma óbvia redução de qualidade de vida nos pacientes com DGHA não tratada (GILCHRIST *et al.*, 2002; ROSILIO *et al.*, 2004; ARWERT *et al.*, 2005).

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

No período entre março de 1999 e dezembro de 2000, pacientes portadores de hipopituitarismo que faziam acompanhamento no Ambulatório de Neuroendocrinologia do SEMPR foram avaliados para participação no estudo. Os critérios de inclusão obedeceram às normas diagnósticas para DGHA estabelecidas pela GRS (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998), devendo os pacientes estar em reposição adequada para as demais deficiências hormonais eventualmente presentes, por pelo menos quatro meses antes do início do estudo. Os critérios de exclusão foram DM descompensado no momento da triagem, retinopatia diabética, doença neoplásica em atividade, gestação, e terapia com GH nos 12 meses que antecederam o estudo.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1). Após informação detalhada sobre o desenho do estudo aos pacientes, foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

Todos os pacientes foram submetidos a um THI (0,1-0,15 UI/Kg de insulina regular endovenosa), sendo utilizado como critério diagnóstico para DGHA pico de GH inferior a 3 µg/L.

A amostra deste estudo constituiu-se de 18 pacientes (12 mulheres, 6 homens; idade $50,5 \pm 13,2$ anos). Em 14 casos, a doença teve início na idade adulta e, em 4 casos, na infância. Entre estes pacientes, apenas 2 fizeram reposição de GH na infância e ambos haviam parado a reposição há mais de 10 anos antes do início do estudo. O tempo de diagnóstico de DGH foi em média de 4,8 anos, variando de 1 a 22 anos (Tabela 2).

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial no tempo basal, e com intervalos de três meses no primeiro ano de acompanhamento, seguindo-se avaliação semestral nos anos seguintes, até o final do estudo (Tabela 3). Os pacientes não foram estimulados a modificar seu plano dietético ou de atividade física, ao longo de todo o período do estudo. A terapia de reposição foi realizada com Norditropin® ampolas de 4UI ou 12UI (Novo Nordisk A/S, Copenhague, Dinamarca), na dose de 0,6 UI (0,2 mg)/dia mantida fixa durante o

primeiro ano, com ajustes subseqüentes de acordo com critérios clínicos e/ou laboratoriais, objetivando normalizar os níveis de IGF-1. Nos últimos meses de estudo, os pacientes receberam Norditropin simplexx®.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS

PACIENTE	SEXO	IDADE	ETIOLOGIA DA DGH	INÍCIO DA DEFICIÊNCIA	TEMPO DE DIAGNÓSTICO DA DGH (anos)	OUTRAS DEFICIÊNCIAS
1	F	52	Sheehan	A	1	TCG
2	F	29	Craniofaringioma	A	5	TCGV
3	F	48	Prolactinoma	A	1	TCG
4	F	36	Tumor hipofisário	A	7	TCG
5	F	58	Sheehan	A	1	TCG
6	F	41	Deficiência Pit 1	I	6	T
7	F	31	Sela Vazia	I	22	TCG
8	F	30	Sheehan	A	1	TCG
9	F	54	Sheehan	A	1	TCG
10	F	25	Craniofaringioma	I	4	TCGV
11	F	57	Sheehan	A	6	TCG
12	F	61	Sela Vazia	A	2	-
13	M	42	Craniofaringioma	A	20	TCGV
14	M	46	Idiopático	I	4	TG
15	M	43	Traumatismo crânio-encefálico	A	1	TCG
16	M	57	Acromegalia	A	2	TCG
17	M	37	Apoplexia	A	2	TC
18	M	66	Tumor hipofisário	A	2	TCG

I = DGH de início na infância; A = DGH de início na vida adulta; T = Deficiência de TSH; C = Deficiência de ACTH; G = Deficiência de FSH/LH; V = Deficiência de vasopressina.

TABELA 3 – PROTOCOLO DO ESTUDO

	Meses										
	BASAL	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
Avaliação Clínica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IMC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DXA	X				X		X		X		X
Ecocardiograma	X				X		X		X		X
IGF-1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glicemia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Insulina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HbA1c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Colesterol total	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Triglicérides	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HDL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LDL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TSH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
T3 total	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
T4 total	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
T4 livre	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; DXA = *dual energy X-ray absorptiometry*; IGF-1 = fator de crescimento insulina-símile 1; HbA1c = hemoglobina glicada; HDL = *high density lipoprotein*; LDL = *low density lipoprotein*; TSH = hormônio tireoestimulante; T3 = triiodotironina; T4 = tiroxina.

3.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A aferição do peso foi realizada em uma única balança antropométrica (FILIZOLA®), digital, com uso de roupas leves. A estatura foi medida com estadiômetro calibrado (TONELLI), em centímetros, sendo utilizado o valor resultante da média de três aferições. O IMC foi calculado a partir do peso dividido pelo quadrado da estatura (Kg/m^2).

A medida da circunferência abdominal (CA) foi realizada pelo mesmo examinador, com uma fita métrica inelástica de 0,5cm de largura, anotando-se o milímetro mais próximo. Para obtenção dessa medida, o paciente permaneceu em pé, com os braços ao longo do corpo, o abdome relaxado e os pés unidos, vestindo roupas leves. O examinador se posicionou ao lado do paciente e a fita foi colocada ao redor e ao nível da maior extensão anterior do abdômen. A fita foi mantida rente à pele do paciente, porém sem comprimir os tecidos, e com a terminação zero abaixo do valor a ser registrado. A aferição foi feita ao final de uma expiração normal. A medida foi repetida três vezes, registrando-se a média dos três valores.

3.3 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

O método utilizado para avaliação de composição corporal e DMO foi o DXA (medida da absorção de raio-X de dupla energia), com aparelho da marca Lunar DPX (Madison WI). As imagens foram obtidas por uma técnica experiente e analisadas por um médico habilitado do Serviço de Densitometria do Laboratório Champagnat, em Curitiba, Paraná. Para a realização dos exames, o paciente vestia um avental de tecido leve, e era orientado a retirar todos os objetos metálicos.

Para realizar a avaliação da composição corporal, o paciente permaneceu na posição supina, imóvel na mesa de exame. O escaneamento foi realizado a partir da região superior da cabeça, até os dedos dos pés. A MM e a MG foram determinadas com aproximação de 1 g, sendo então calculados os percentuais de MG. O coeficiente de variação para a composição corporal foi de 1%.

Quanto à DMO, as regiões analisadas foram: CL, CF e fêmur total (FT). Para a DMO em CL foi considerado o valor médio das densidades obtidas nas vértebras L1, L2, L3 e L4. A obtenção das imagens seguiu as orientações do manual do fabricante. Os resultados da DMO foram expressos em valores absolutos (g/cm^2), e em desvios padrão (DP) em relação a uma população normal de adulto jovem (T score) e uma população pareada por sexo, raça, peso e altura (Z score). O coeficiente de variação foi de 1,2% para a CL, 1,2% para o FT e 1,5% para o CF.

3.4 DOSAGENS LABORATORIAIS

As coletas de sangue foram realizadas sempre no período da manhã, após 8 horas de jejum, e o soro foi separado através de centrifugação e armazenado em freezer a -20°C .

As dosagens de GH e IGF-1 foram realizadas de acordo com a rotina de atendimento e os métodos variaram conforme o laboratório onde as amostras foram processadas. Assim, o GH foi dosado pelos métodos de quimioluminescência e imunoradiométrico, enquanto os valores de IGF-1 foram determinados através de RIA, quimioluminescência e imunoradiometria. As faixas de referência de normalidade do IGF-1 para sexo e idade foram consideradas de acordo com o método de análise e as informações do fabricante. Para fins de padronização, foi

calculado o DP do IGF-1, expresso em ng/mL, sendo que escores entre -2 DP e +2 DP foram considerados normais. Nos pacientes, em que os resultados do IGF-1 estavam expressos em U/mL, o cálculo do DP não pôde ser realizado. Para cálculo do DP utilizou-se a fórmula:

Homens, 18 a 28 anos: IGF-1 DP =

$$\frac{\text{Log (IGF-1)} - 3.59686 + 0.07981 \times \text{idade} - 0.001212 \times (\text{idade})^2}{0.24928 - 0.01419 \times \text{idade} + 0.0003595 \times (\text{idade})^2}$$

Mulheres, 18 a 28 anos: IGF-1 DP =

$$\frac{\text{Log (IGF-1)} - 3.64235 + 0.08376 \times \text{idade} - 0.001294 \times (\text{idade})^2}{0.21944 - 0.01178 \times \text{idade} + 0.0003119 \times (\text{idade})^2}$$

Homens e mulheres, 29 a 70 anos: IGF-1 DP =

$$\frac{\text{Log (IGF-1)} - 2.36031 + 0.002393 \times \text{idade}}{0.137825 + 0.0001846 \times \text{idade}}$$

Os seguintes exames laboratoriais, seguindo-se os critérios de coleta preconizados, também foram realizados:

- CT: método calorimétrico enzimático (SERA PARK- Cholesterol, Bayer Corporation, Tarryton, NY);
- TG: método calorimétrico enzimático (SERA PARK- Triglycerides, Bayer Corporation, Tarryton, NY);
- HDL colesterol: método enzimático (HDL-C Plus, Roche Diagnostics GmbH, D-68298, Mannheim);
- LDL colesterol: os valores foram calculados através da fórmula de Friedewald: $\text{LDL} = \text{CT} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$;
- T4 Total: método de imunoensaio de fluorescência polarizada (FPIA – AxSYM T4 TOTAL 7A55XX, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL);
- T4 Livre: método de imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA – AxSYM 7A54XX, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL);
- T3: método de imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA – AxSYM T3 TOTAL 7A52XX, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL);
- TSH : dosado pelo método de RIA

- Glicemia: método enzimático, Glucose Hexokinase II (ADVIA 1650, Bayer Corporation, Tarryton, NY);
- Insulina: método de imunoenensaio enzimático de micropartículas (MEIA – AxSYN Insulina – N°2001-20, Abbott Laboratories, Minato-Ku, Tokyo);
- A resistência insulínica foi estimada através do HOMA-IR, de acordo com a equação proposta por MATTHEWS e colaboradores (1985): $HOMA-IR = \text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia (mmol/L)} / 22,5$. Foram considerados portadores de resistência insulínica os pacientes com HOMA-IR maior ou igual a 2,5 de acordo com BONORA, *et al.* (1998) e HREBICEK *et al.* (2002).
- As alterações do perfil lipídico foram analisadas de acordo com os critérios do III National Cholesterol Education Program (2001), considerando-se valores de risco $CT \geq 200 \text{ mg/dL}$, $LDL \geq 130\text{mg/dL}$, $TG \geq 150 \text{ mg/dL}$ e $HDL \leq 40 \text{ mg/dL}$.

3.5 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

As medidas de ecocardiografia foram realizadas segundo as recomendações da *American Society of Echocardiography* (SAHN *et al.*, 1978). Os exames foram realizados num mesmo aparelho, no Hospital de Clínicas da UFPR. Os exames de ecocardiografia transtorácica foram efetuados em um aparelho Hewlett-Packard Sonos 5500, utilizando transdutor eletrônico multifrequencial (1,8 a 3,6 mHz). Os parâmetros avaliados foram: dimensão de raiz aórtica, dimensão de átrio esquerdo (AE), dimensão diastólica de ventrículo direito (DDVD), espessura diastólica de septo ventricular (EDSV), dimensão diastólica de parede posterior do ventrículo esquerdo (DDPVE), dimensão diastólica final do VE (DDVE), dimensão sistólica do VE (DSVE), encurtamento percentual do VE, FE do VE e massa do VE. O índice de massa do VE (IMVE) foi calculado empregando-se a fórmula da ASE (DEVEREUX *et al.*, 1977 & DEVEREUX *et al.*, 1986).

$IMVE = \text{massa de VE} / \text{superfície corporal}$

$MVE = 0.8 (1.04 [(EDSV + DDVE + DDPVE)^3 - DDVE^3]) + 0,6g$

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram obtidos prospectivamente pelo pesquisador na avaliação dos pacientes e registrados no instrumento de coleta de dados (Anexo 3). Os dados foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e exportados para o programa Statistica®.

A diferença entre as variáveis contínuas medidas nos momentos basal, um, dois, três e quatro anos, foi avaliada através da aplicação do modelo de análise da variância para medidas repetidas e análise da variância de Friedman, na dependência da presença de normalidade ou não na distribuição da variável estudada.

A diferença entre as variáveis contínuas medidas nos momentos basal e aos quatro anos foi avaliada através da aplicação do teste t de Student para amostras dependentes para as variáveis de distribuição normal e teste de Wilcoxon para as variáveis de distribuição assimétrica.

A associação entre as variáveis contínuas foi estudada através do teste de correlação de Pearson.

Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 VARIAÇÃO DA DOSE DE GH UTILIZADA

Todos os pacientes usaram dose fixa de 0,6 UI/dia (0,2 mg/dia) no primeiro ano de estudo e, a partir de então, a dose de GH foi aumentada gradualmente durante os três anos seguintes, com o objetivo de atingir níveis normais de IGF-1 ajustados para sexo e idade dos pacientes. A dose máxima utilizada foi de 1,6 UI/dia (0,53 mg/dia), e a dose média, ao final do segundo, terceiro e quarto anos de tratamento, foi de 1,22 (0,24 mg/dia), 1,35 (0,45 mg/dia) e 1,34 UI/dia (0,44 mg/dia), respectivamente.

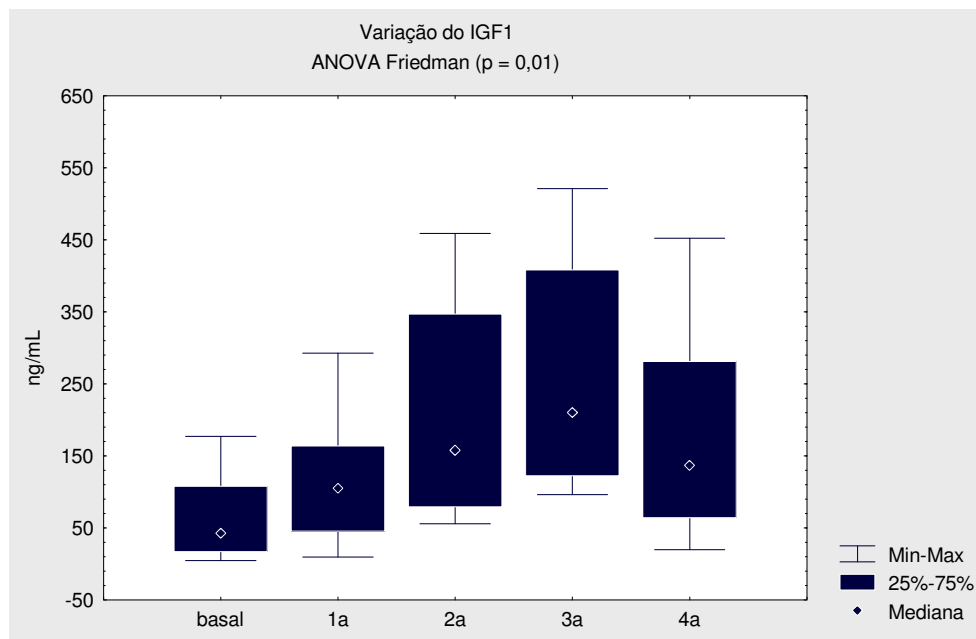
4.2 VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IGF-1

Antes do tratamento, os níveis séricos médios de IGF-1 eram de $64,6 \pm 55,9$ ng/mL. Observou-se aumento significativo dos níveis de IGF-1 durante o período do estudo ($p = 0,01$), sendo que os níveis médios, ao final do primeiro, segundo, terceiro e quarto anos de tratamento, foram de $111,4 \pm 82,6$ ng/mL, $209,3 \pm 160,2$ ng/mL, $253,9 \pm 148,7$ ng/mL e $178,6 \pm 142,8$ ng/mL, respectivamente (Figura 1).

Em 66% dos pacientes, os valores de IGF-1 estavam abaixo do limite inferior para idade e sexo ao início do tratamento. Ao final do primeiro, segundo, terceiro e quarto anos de tratamento, a porcentagem de pacientes com IGF-1 baixo (ajustado para idade e sexo) foi de 63 %, 28 %, 24% e 36%, respectivamente.

Antes do início do tratamento, a média do DP do IGF-1 foi de $-4,64 \pm 3,49$ (variação: -11,2 a -0,16) e, após 4 anos, de $-1,1 \pm 3$ (variação: -7,28 a 3,06).

FIGURA 1 – NÍVEIS DE IGF-1 ANTES E APÓS 1, 2, 3 E 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA



4.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH

Os dados referentes à avaliação antropométrica e composição corporal são resumidos na Tabela 4.

Não houve variação significativa no peso corporal, IMC e CA com o tratamento.

A MG total pré-tratamento reduziu de $34,8 \pm 10,5\%$ para $31,8 \pm 10,3\%$ ($p < 0,01$), equivalente a uma perda média de 2,8 kg de MG com o tratamento (variando de 1 a 8,2 Kg) (Figura 2). A reposição com GH proporcionou uma redução média de 1,9 kg da MG de tronco (variando de 0,6 a 6,9 Kg), que passou de $36,7 \pm 10,0\%$ no basal para $33,1 \pm 9,4\%$ após 4 anos de tratamento ($p < 0,01$; Figura 3). Concomitantemente, observou-se um aumento significativo, em média de 0,8 kg na MM corporal total (variando de 0,5 a 6,9 Kg) ($p < 0,01$; Figura 4). Não houve correlação entre os valores basais de MG total, MG de tronco e MM e as mudanças observadas nestes parâmetros com o tratamento.

TABELA 4 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS E COMPOSIÇÃO CORPORAL ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA

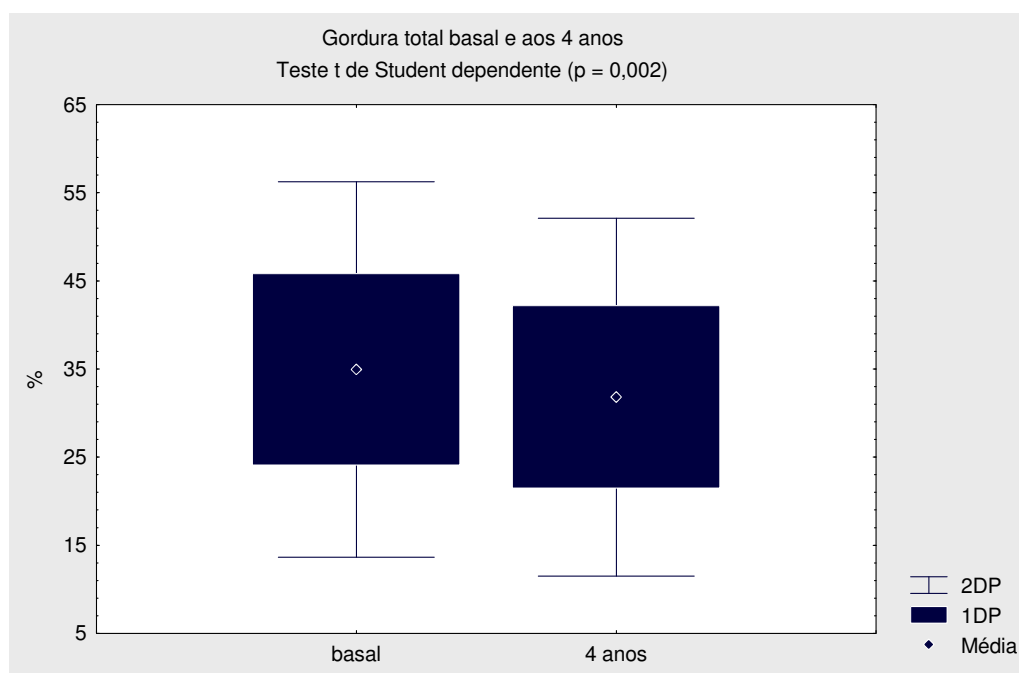
Parâmetros avaliados	Média ± DP Basal	4 anos
Peso corporal (Kg)	72,1 ± 14,1	70,3 ± 13,4
IMC (Kg/m ²)	29,0 ± 4,8	28,3 ± 4,4
CA (cm)	95,6 ± 10,2	93,4 ± 9,7
MG total (%)	34,8 ± 10,5	31,8 ± 10,3 **
MG tronco (%)	36,7 ± 10	33,1 ± 9,4 **
MG MMSS (%)	33,3 ± 14,2	32,7 ± 14,3
MG MMII (%)	36,1 ± 11,5	33,7 ± 12,2
MG total (Kg)	24,3 ± 8,3	21,5 ± 8,0 **
MG tronco (Kg)	12,3 ± 4	10,4 ± 3,9 *
MM total (Kg)	43,7 ± 13	44,5 ± 11,6 **
MM tronco (Kg)	21,4 ± 6,4	21,1 ± 5,6
MM MMSS (Kg)	4,67 ± 1,7	4,75 ± 1,6
MM MMII (Kg)	14,6 ± 4,4	15,4 ± 4,2

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; MG = massa gorda; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores; MM = massa magra.

* P < 0,05 vs basal ; ** P < 0,01 vs basal

FIGURA 2 - GORDURA CORPORAL TOTAL ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA EM PORCENTAGEM (A) E EM QUILOGRAMAS (B)

2A



2B

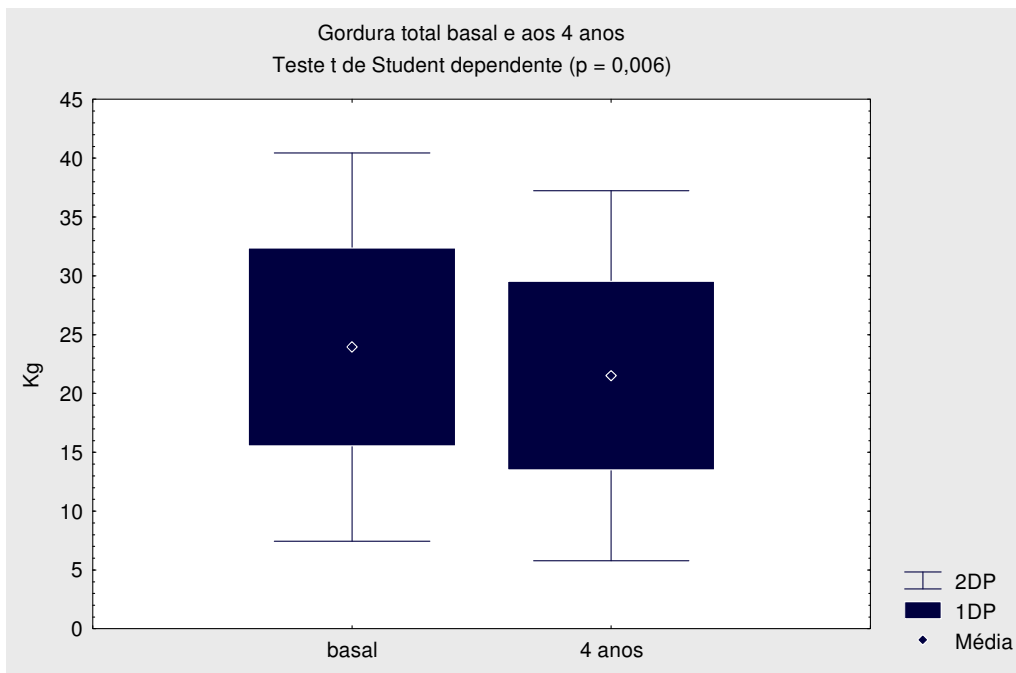
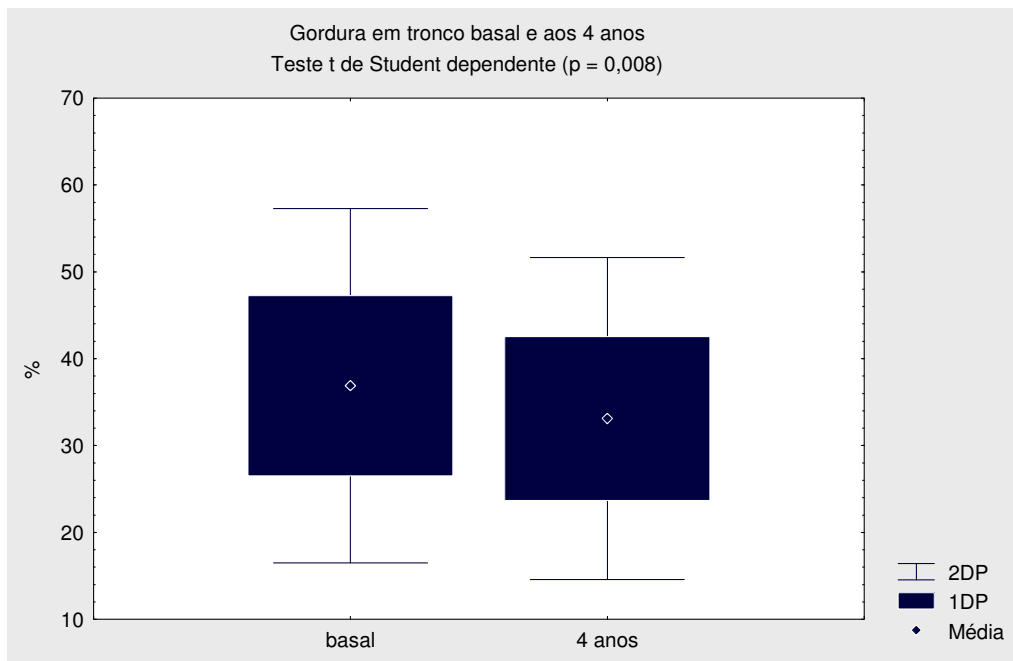


FIGURA 3 - GORDURA EM TRONCO ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA EM PORCENTAGEM (A) E EM QUILOGRAMAS (B)

3A



3B

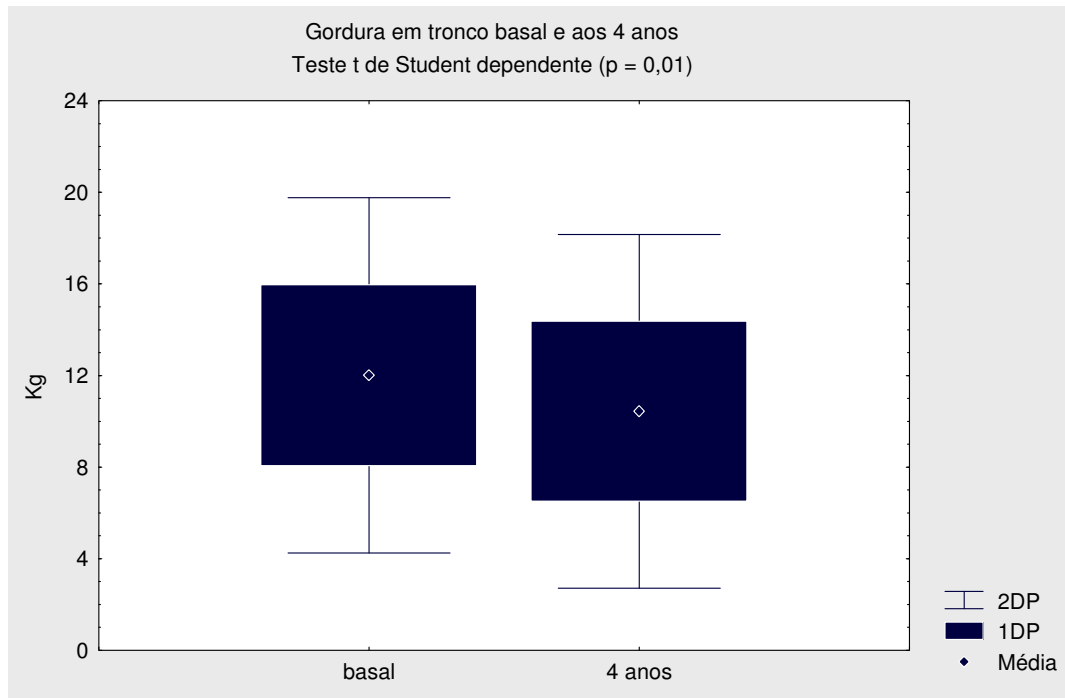
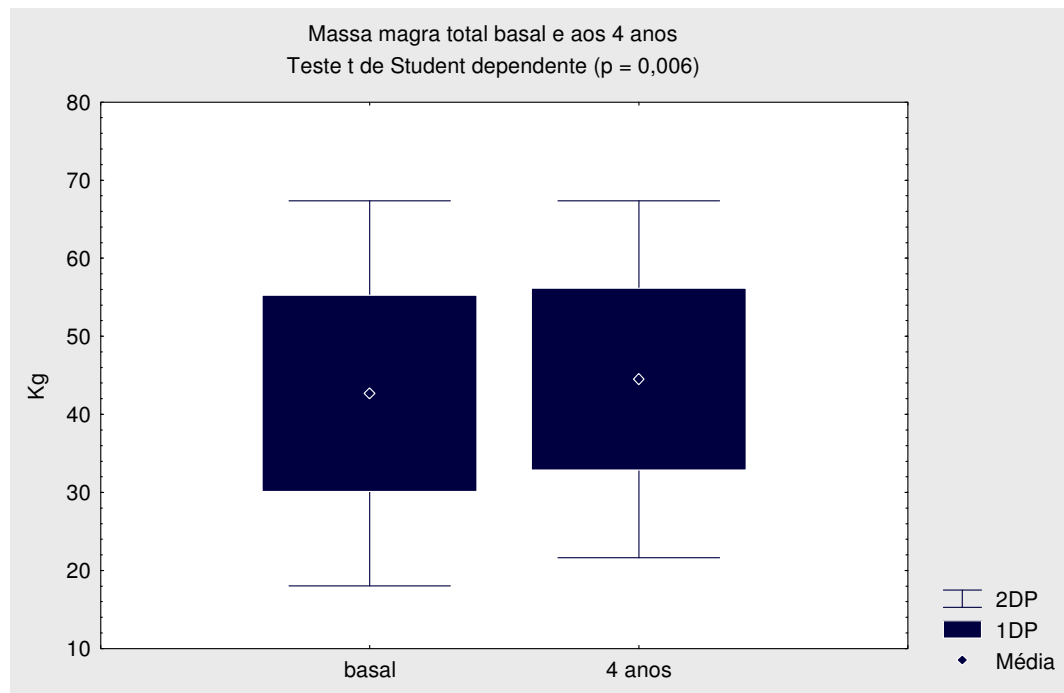


FIGURA 4 - MASSA MAGRA CORPORAL TOTAL ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA EM QUILOGRAMAS



4.4 AVALIAÇÃO DA DMO

A análise da DMO nos tempos basal e após quatro anos de tratamento com GH é apresentada na Tabela 5.

TABELA 5 – DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR (CL), FÊMUR TOTAL (FT) E COLO DE FÊMUR (CF), ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA

Sítios avaliados	Média ± DP Basal	4 anos
CL (g/cm ²)	1,083 ± 0,203	1,089 ± 0,210 *
FT (g/cm ²)	0,945 ± 0,171	0,994 ± 0,141
CF (g/cm ²)	0,896 ± 0,158	0,926 ± 0,156
CL (Z escore)	-0,61 ± 1,4	-0,12 ± 1,49
FT (Z escore)	-0,49 ± 1,1	0,34 ± 1,16
CF (Z escore)	-0,49 ± 1,1	0,14 ± 1,24
CL (T escore)	-0,80 ± 1,6	-0,84 ± 1,64
FT (T escore)	-0,87 ± 1,1	-0,23 ± 1,06
CF (T escore)	-0,95 ± 1,1	-0,64 ± 1,13

* p ≤ 0,05

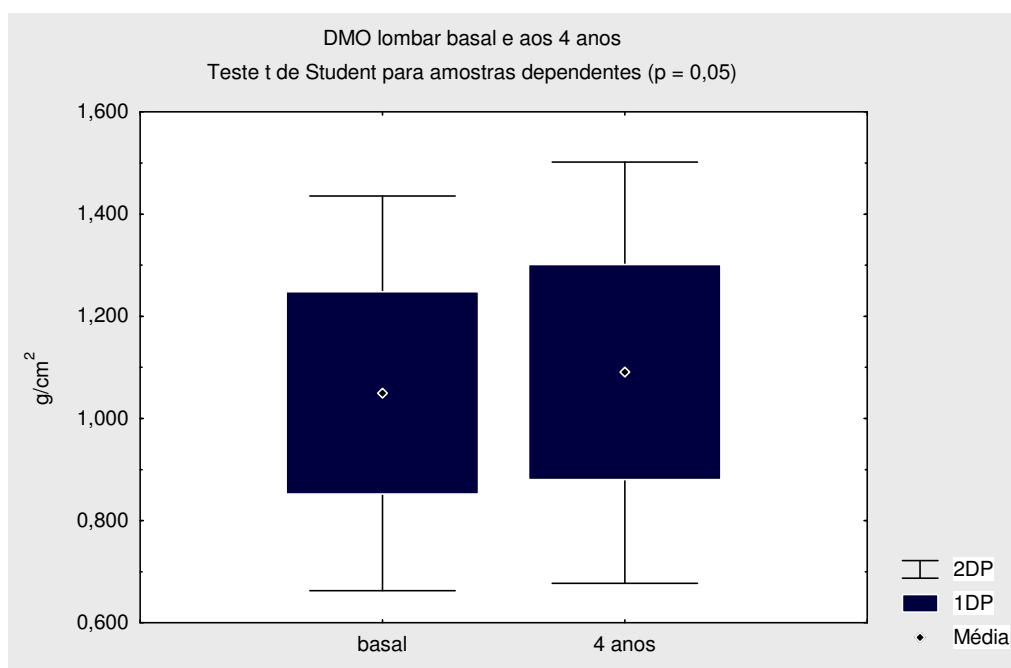
Observou-se diferença significativa na DMO de CL (n = 12; p = 0,05; Figura 5). Não houve diferença significativa de DMO em CF ou FT quando se comparou o momento basal com a medida realizada após quatro anos. Não houve correlação entre a DMO basal e sua variação final, ou entre a variação da DMO e a idade ao início do tratamento.

No grupo de estudo, o Z escore médio foi maior do que -1 em todos os sítios avaliados. Na análise individual, nove pacientes (50%) apresentavam em algum dos sítios estudados um Z escore abaixo de -1. Na CL, Z escore entre -1 e -2 foi achado em 3 pacientes, entre -2 e -3 em 2 pacientes e abaixo de -3 em 1 paciente. Já em CF e FT, Z escore entre -1 e -2 foi observado em 5 pacientes, respectivamente.

Após quatro anos de tratamento, 2 pacientes com Z escore entre -1 e -2 em CL obtiveram normalização desse parâmetro (1 paciente não fez o exame de 4 anos para comparação). Já entre os pacientes que apresentavam Z escore entre -2 e -3 em CL, um teve aumento de -2,4 para -1,5 e outro não fez avaliação aos 4 anos. O paciente com Z escore < -3 em CL permaneceu na mesma classificação ao final do

período de tratamento. Nos outros sítios, 3 pacientes fizeram avaliação ao início e ao final do estudo, sendo que normalização na DMO de CL foi observada em 2 casos e no FT em 1 caso.

FIGURA 5 – DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA (n=12)



4.5 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS

Os dados laboratoriais pré e pós-tratamento são apresentados na tabela 6.

Na avaliação basal, nenhum dos pacientes apresentava diagnóstico de DM. Um paciente com glicemia inicial de 103 mg/dL teve diagnóstico de DM após 6 meses de tratamento com GH, e um segundo paciente com glicemia inicial de 114 mg/dL, teve este mesmo diagnóstico após 1 ano de iniciada a reposição com GH. Esses pacientes iniciaram tratamento com metformina, e ambos obtiveram controle adequado dos níveis glicêmicos. Avaliando-se o grupo, não houve mudança significativa dos níveis de glicemia de jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c) após quatro anos de tratamento com GH. A insulinemia teve redução significativa depois de quatro anos de tratamento ($10,8 \pm 4,9 \mu\text{UI/mL}$ vs $8,7 \pm 8,8 \mu\text{UI/mL}$; $p = 0,05$), enquanto o HOMA-IR demonstrou uma tendência à redução ($2,3 \pm 1,4$ vs $1,9 \pm 2,1$; p

= 0,09). Houve correlação entre a variação da insulinemia e a variação na MG ($r = 0,52$; $p = 0,03$).

TABELA 6 – AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH

Parâmetros avaliados	Média ± DP Basal	4 anos
IGF-1 (ng/ml)	64,6 ± 55,9	178,6 ± 142,8 **
IGF-1 DP	-4,6 ± 3,4	-1,1 ± 3
GLICEMIA (mg/dL)	84,6 ± 12,6	87,8 ± 11,2
INSULINA (μUI/mL)	10,8 ± 4,9	8,7 ± 8,8 *
HOMA-IR	2,3 ± 1,4	1,95 ± 2,1
HbA1c	5,6 ± 1,1	5,5 ± 1
CT (mg/dL)	221,9 ± 45,5	197,1 ± 38,0 **
TG (mg/dL)	148,3 ± 80,4	154,4 ± 93,1
HDL (mg/dL)	48 ± 11,6	51,5 ± 8,5
LDL (mg/dL)	147,4 ± 49,5	115,1 ± 28,5 **
TSH (μUI/mL)	0,41 ± 0,6	0,36 ± 0,94 **
T3 TOTAL (ng/dL)	102,7 ± 21,5	110 ± 43,3
T4 TOTAL (μg/dL)	9,09 ± 2,5	9,15 ± 3,12
T4 LIVRE (ng/dL)	1,11 ± 0,4	1,44 ± 0,3 **

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Em relação ao perfil lipídico, 11 pacientes apresentavam CT > 200 mg/dL na avaliação basal, e 6 normalizaram após 4 anos; 4 pacientes apresentavam TG > 150 mg/dL, e em nenhum os níveis normalizaram; 6 pacientes apresentavam HDL < 40 mg/dL no basal, e após 4 anos todos estavam com valores > 40 mg/dL; 12 pacientes tinham níveis de LDL > 130 mg/dL no basal, com normalização em 9 pacientes após 4 anos. Observamos redução significativa dos níveis de CT (221,9 ± 45,5 mg/dL vs 197,1 ± 38,0 mg/dL; $p < 0,01$), e LDL (147,4 ± 49,5 mg/dL vs 115,1 ± 28,5 mg/dL; $p < 0,01$), enquanto não houve alteração significativa dos níveis de HDL ou TG. Houve correlação significativa entre os valores pré-tratamento de LDL ($r = 0,75$; $p < 0,01$) e HDL ($r = 0,69$; $p < 0,01$) e as mudanças ocorridas nestes parâmetros após tratamento com GH.

FIGURA 6 – NÍVEIS DE INSULINA ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA

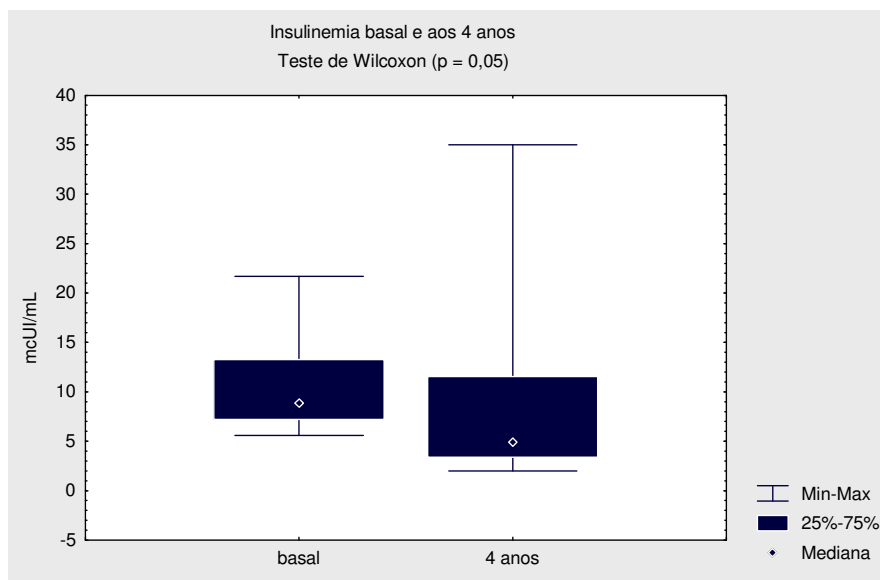


FIGURA 7 – HOMA-IR ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA

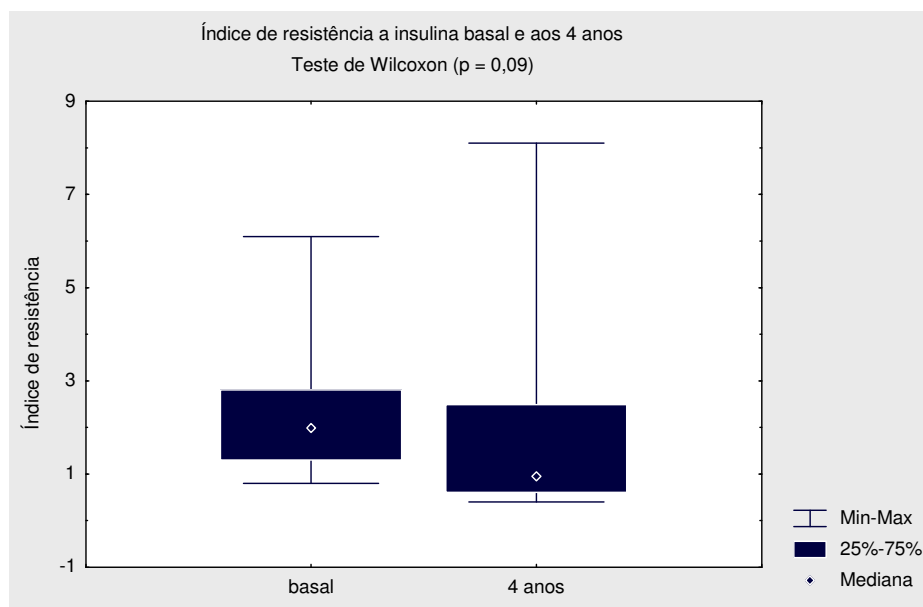


FIGURA 8 – CORRELAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO DA GORDURA TOTAL EM PORCENTAGEM E A VARIAÇÃO DA INSULINEMIA

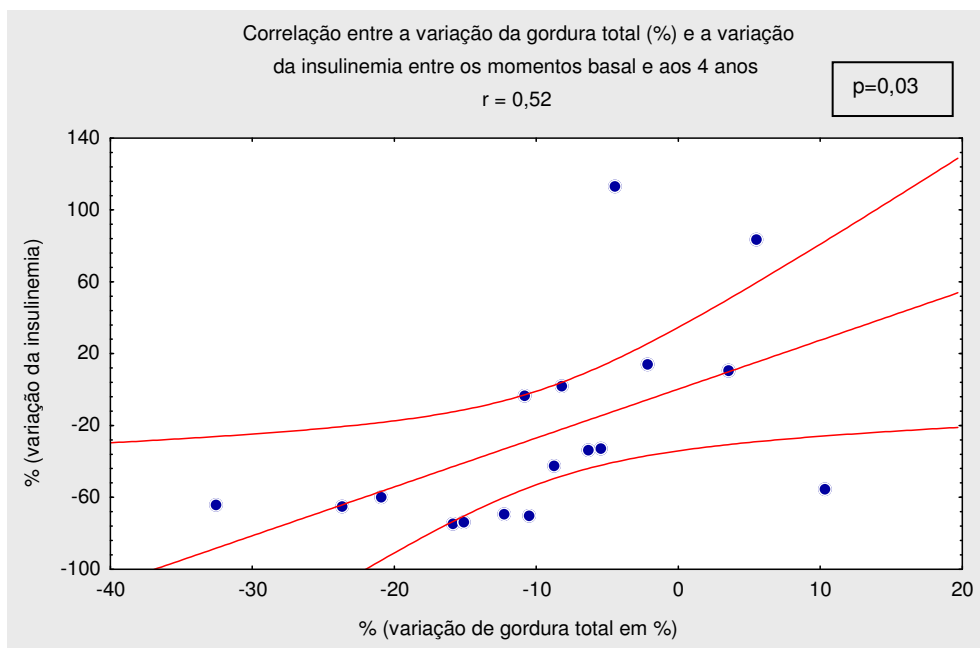


FIGURA 9 – NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA

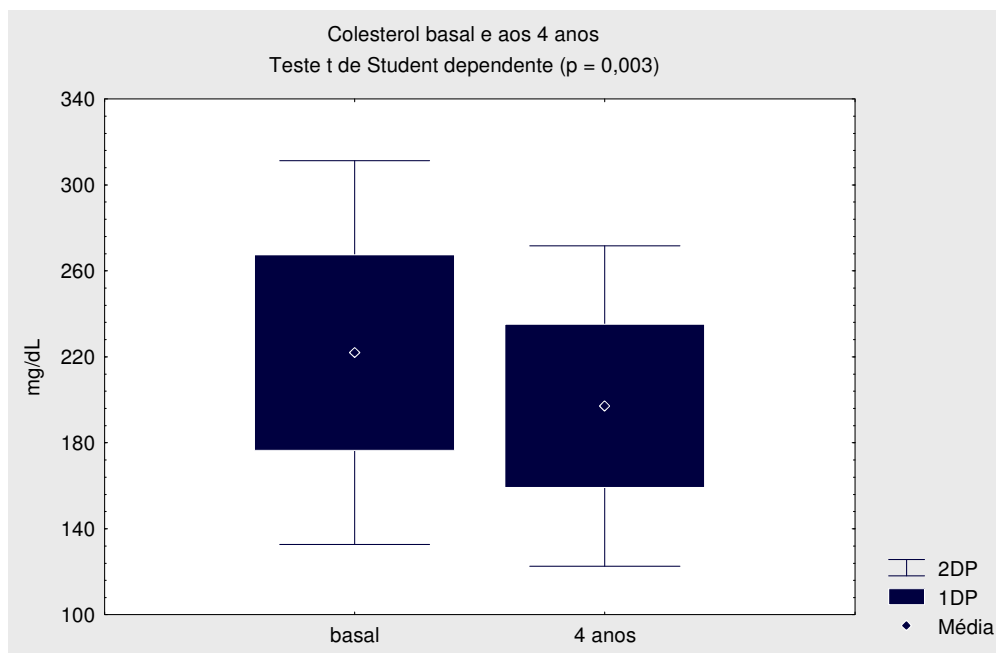


FIGURA 10 – NÍVEIS DE LDL COLESTEROL TOTAL ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA

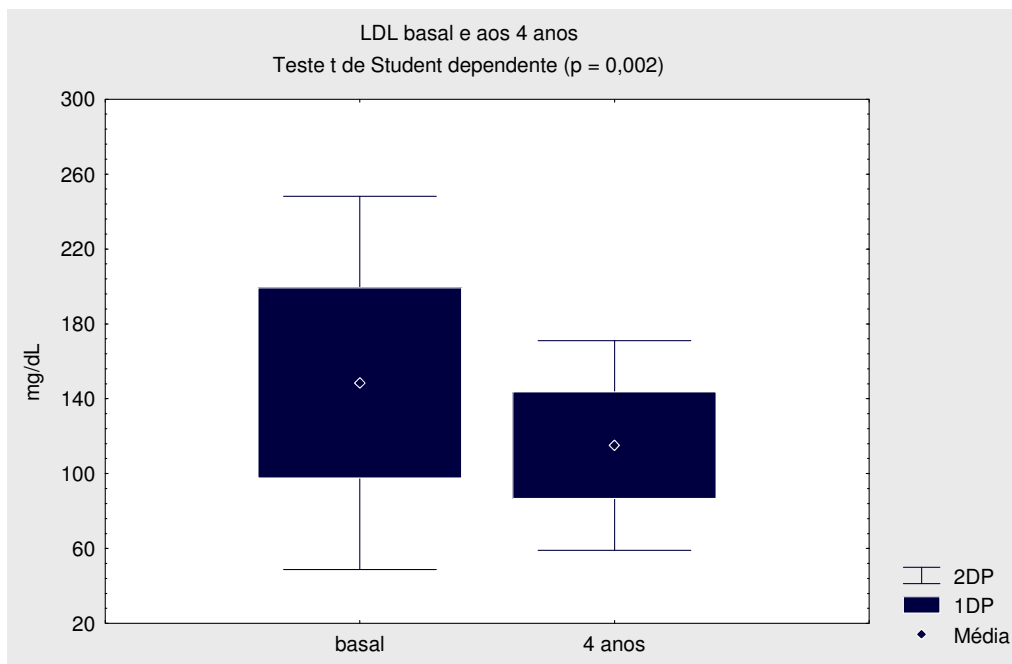


FIGURA 11 – CORRELAÇÃO ENTRE O LDL BASAL E SUA VARIAÇÃO FINAL

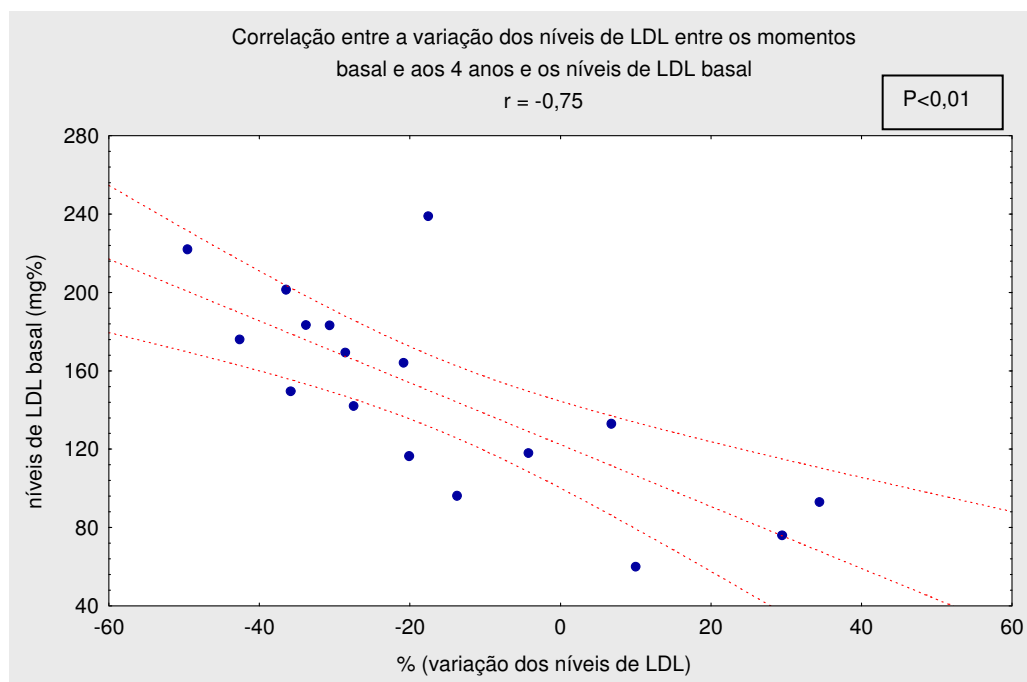
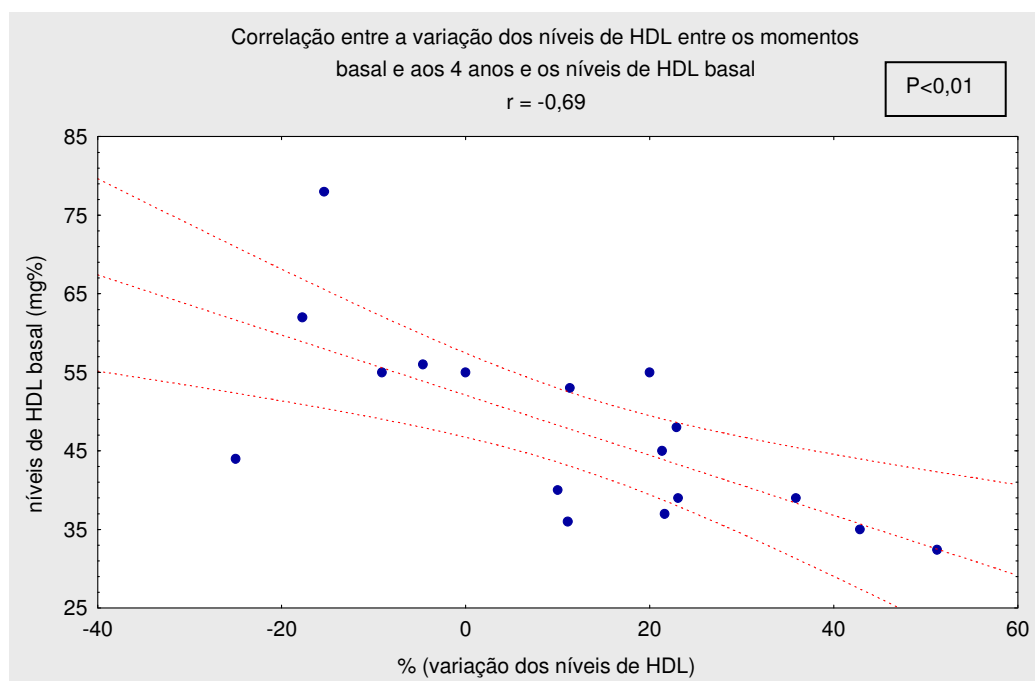


FIGURA 12 – CORRELAÇÃO ENTRE O HDL BASAL E SUA VARIAÇÃO FINAL



Na avaliação da função tireoideana, três pacientes foram excluídos da análise por terem necessitado aumento da dose de levotiroxina durante o período do estudo. Retirando-se da análise estes três pacientes, observamos que quatro anos de tratamento com GH resultaram numa redução significativa dos níveis de TSH ($0,41 \pm 0,71 \mu\text{UI/mL}$ vs $0,36 \pm 0,94 \mu\text{UI/mL}$; $p < 0,01$), e num aumento dos níveis de T4 livre ($1,11 \pm 0,4 \text{ ng/dL}$ vs $1,44 \pm 0,3 \text{ ng/dL}$ U; $p < 0,01$).

Os níveis de T3 total e T4 total não apresentaram alteração significativa durante o tratamento.

FIGURA 13 – NÍVEIS DE TSH ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA

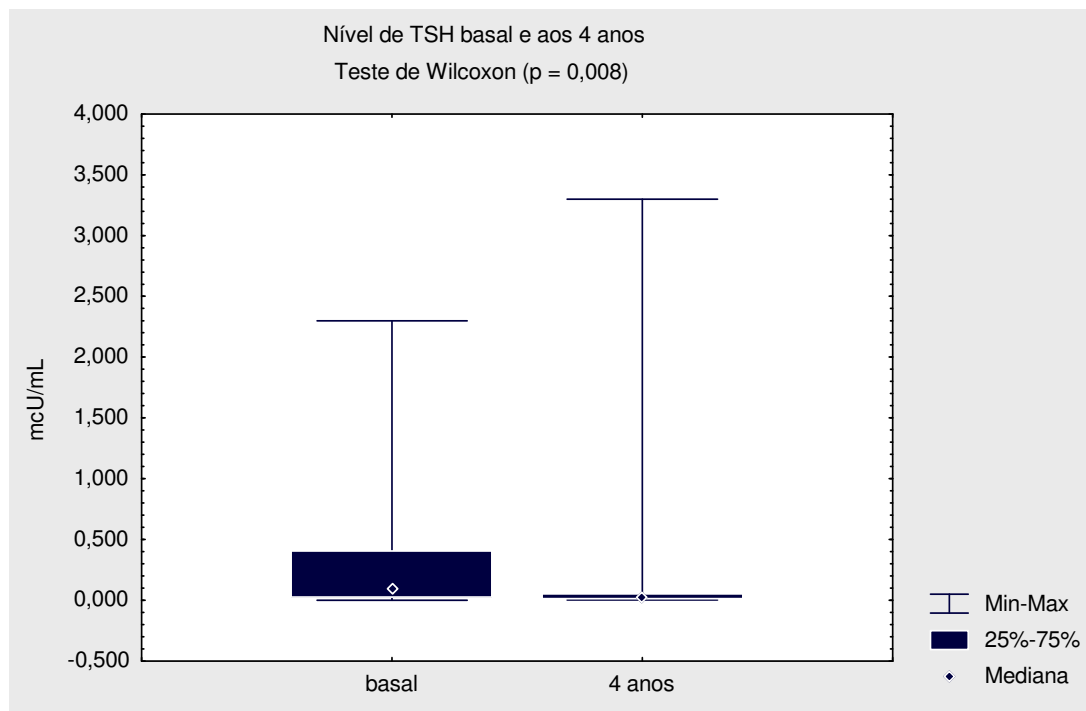
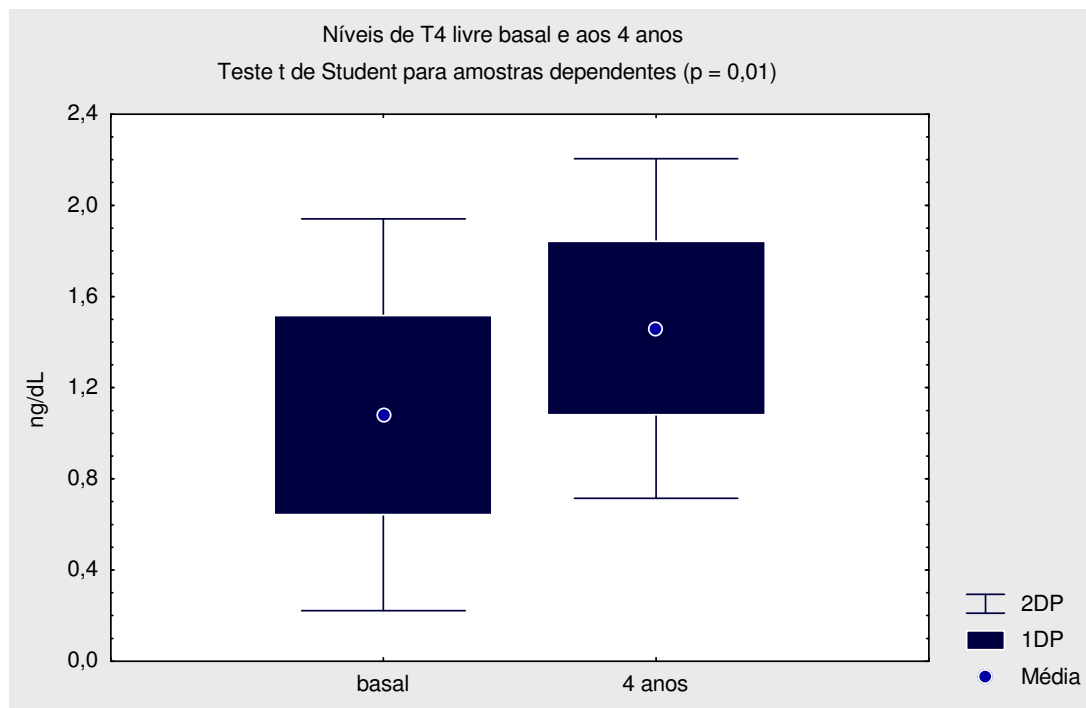


FIGURA 13 – NÍVEIS DE T4 LIVRE ANTES E APÓS 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM DGHA



4.6 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Seis pacientes faziam uso de antihipertensivos no começo do estudo, e um paciente iniciou após seis meses de tratamento com GH. Não observamos diferenças significativas em nenhum dos parâmetros avaliados. A Tabela 7 resume os resultados dos parâmetros ecocardiográficos.

TABELA 7 - AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DOS PACIENTES COM DGH ANTES E APÓS 1, 2, 3 E 4 ANOS DE TRATAMENTO COM GH

Parâmetros avaliados	Média ± DP				
	Basal (n=16)	1 ano (n=15)	2 anos(n=14)	3 anos (n=13)	4 anos (n=9)
RA (mm)	29,9 ± 3,8	29,7 ± 4,8	30,8 ± 4,4	29,1 ± 4,3	30,2 ± 3,8
AE (mm)	34,5 ± 4,9	34,5 ± 5	34,2 ± 5,5	32 ± 5,3	35,4 ± 5,5
DDVD (mm)	17,5 ± 3,2	18,5 ± 3,2	17,7 ± 3,6	18,6 ± 5,5	16,3 ± 4,4
EDSV (mm)	10 ± 2,4	10,4 ± 3,4	10,4 ± 2	9,6 ± 1,2	9,8 ± 1,4
DDPVE (mm)	10 ± 2,3	10 ± 3,5	10,2 ± 2,2	9,8 ± 1,8	9,5 ± 1,2
DDVE (mm)	43,4 ± 7	44,1 ± 5,6	46,4 ± 6,6	44,4 ± 7,5	46 ± 6,4
DSVE (mm)	25 ± 5,6	26,9 ± 3,9	27,5 ± 6,8	25,9 ± 6,8	29 ± 4
EP (%)	43,5 ± 6,6	40 ± 5,2	41 ± 6,4	42 ± 5,9	37,2 ± 3,5
FE (%)	71,3 ± 8,2	70,8 ± 6,1	72,2 ± 8,7	73,4 ± 7,9	66,8 ± 4,4
MVE (g)	151 ± 58,2	174 ± 109	166 ± 70	159 ± 77	162 ± 53
IMVE (g/m ²)	86,6 ± 24	98,6 ± 49,8	96 ± 29,2	90,4 ± 33,5	110,5 ± 55,4

RA = dimensão de raiz aórtica; AE = dimensão de átrio esquerdo; DDVD = dimensão diastólica de ventrículo direito; EDSV = espessura diastólica de septo ventricular; DDPVE = dimensão diastólica de parede posterior do ventrículo esquerdo; DDVE = dimensão diastólica final do VE; DSVE = dimensão sistólica do VE; EP = encurtamento percentual do VE; FE = fração de ejeção do VE; MVE = massa do VE; IMVE = índice de massa do VE.

4.7 EFEITOS COLATERAIS

Apenas 2 pacientes necessitaram de ajuste da dose em razão da ocorrência de efeitos colaterais. Um dos pacientes necessitou de redução da dose nos primeiros meses de tratamento, sendo esta aumentada de forma progressiva devido a edema, mesmo com doses baixas de GH (paciente com deficiência de Pit-1), e outro paciente apresentou cefaléia após aumento da dose de 1,2 para 1,6 UI/dia, necessitando de reajuste da dose.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo, longitudinal e não controlado, observamos que 4 anos de tratamento com GH, num grupo de 18 pacientes com DGHA, resultou em redução significativa da MG, especialmente de gordura truncal, aumento da MM e da DMO em CL, e mudanças significativas favoráveis nos níveis de insulina, CT e LDL colesterol. O tratamento foi bem tolerado, com poucos efeitos adversos relatados.

Ao final do estudo, a dose média de GH utilizada pelos nossos pacientes foi de 0,44 mg/dia, similar à dose de 0,48 mg/dia relatada por GÖTHERSTROÖM e colaboradores (2001), e de 0,4 mg/dia usada por ARWERT e colaboradores (2005), e menor que a dose de 0,61 mg/dia utilizada no estudo de GIBNEY e colaboradores (1999).

Apesar de suas limitações, o melhor marcador para adequação da dose de GH de que dispomos é a dosagem de IGF-1, que deve ser mantido próximo ao limite superior do normal para idade e sexo, evitando-se a reposição excessiva (DRAKE *et al.*, 2001). Durante o primeiro ano do estudo, usamos uma dose baixa e fixa de GH. Após o primeiro ano, foi realizado o ajuste individual das doses de GH, com o objetivo de normalização dos níveis de IGF-1. Observamos um aumento significativo dos níveis de IGF-1 durante o período do estudo, porém 36% dos pacientes continuavam com níveis baixos para idade e sexo, decorridos 4 anos de tratamento, o que provavelmente reflete problemas com a aderência ao tratamento, que exige aplicações diárias de medicação subcutânea. Apesar disso, tanto no tratamento com dose baixa e fixa onde não se obteve normalização dos níveis de IGF-1 numa grande proporção de pacientes (BOGUSZEWSKI *et al.*, 2005), como após 3 anos de tratamento com dose titulada, foram observados efeitos benéficos sobre a composição corporal, DMO e perfil lipídico. Estes dados demonstram que as dosagens de IGF-1 são mais adequadas para evitar dose excessiva durante o tratamento de reposição com GH do que para avaliar os efeitos desta terapia.

ARWERT e colaboradores (2005) estudaram os dados antropométricos de 23 pacientes masculinos com DGH de início na infância, com idade média de 28 anos, tratados durante 10 anos com GH. Nos primeiros dois anos a dose de GH foi de cerca de 2 U/m² de superfície corporal, sendo que após esse período as doses foram ajustadas de acordo com níveis normais de IGF-1 para idade e sexo. Apesar de uma redução da relação cintura-quadril com 4 anos de tratamento, houve

aumento após 10 anos de acompanhamento, associado com aumento significativo do IMC. Durante o período do estudo, nossos pacientes não apresentaram variação significativa do peso corporal, IMC ou CA.

Os estudos com duração de 2 a 36 meses que avaliam os efeitos da reposição de GH na DGHA têm demonstrado uma redução média de 4 a 6 Kg na MG, bem como um aumento médio de 2 a 5,5 Kg na MM (SIMPSON *et al.*, 2002), porém isso não é uma constante nos estudos a longo prazo, ou seja, naqueles com duração superior a 4 anos. GIBNEY e colaboradores (1999) publicaram o primeiro estudo controlado a longo prazo, de reposição de GH em pacientes com DGHA, mostrando os efeitos de 10 anos de tratamento. Os autores mostraram um aumento de 4,9 kg na MM, determinada através da técnica de potássio corporal total, mas não encontraram mudanças significativas na MG. GÖTHERSTROÖM e colaboradores (2001) avaliaram 118 pacientes com DGHA tratados com GH, numa dose inicial alta de 0,98 mg/dia, que foi reduzida gradativamente até 0,48 mg/dia ao longo de 5 anos, e observaram aumento médio de 2,3 Kg na MM, e redução média de 1,2 kg na MG total aferida por DXA. Depois de 4 anos de reposição, notamos uma redução média da MG total de 2,8 kg, maior do que a encontrada nos estudos a longo prazo supra-citados, além de uma redução média da MG de tronco de 1,9 kg. Paralelamente, houve um aumento médio de 0,8 kg na MM corporal total, menor do que o encontrado nos outros estudos. Em nossa casuística, não houve correlação entre os valores basais de MG total, MG de tronco e MM e as mudanças observadas nestes parâmetros com o tratamento. GÖTHERSTROÖM e colaboradores (2001) verificaram que a redução na MG foi semelhante entre homens e mulheres, quando avaliado por DXA. Em nosso estudo, a análise da resposta por sexo, ou mesmo por idade ao início da deficiência, ficou comprometida pelo pequeno número de pacientes.

Pacientes com DGHA têm redução dos marcadores de *turnover* ósseo que normalizam com a reposição de GH, indicando que o GH, diretamente, ou através da indução de IGF-1, está intimamente envolvido na remodelação óssea. Enquanto as evidências apontam para um papel importante do GH na aquisição de massa óssea durante a adolescência e no adulto jovem, o impacto da DGH adquirida numa fase mais tardia da idade adulta é menos claro (MUKHERJEE *et al.*, 2004). Estes mesmos autores mostraram que DMO anormal não é um achado comum na DGH de início na idade adulta, já que a maior parte dos pacientes que apresentavam Z

escore abaixo de -2 tinha menos de 30 anos de idade, enquanto pacientes com mais de 60 anos tinham DMO acima do encontrado na população de referência, e significativamente maior que nos pacientes jovens com DGHA. Isto poderia ser parcialmente explicado pela estatura mais baixa desses pacientes e pelo fato de que a DGH, nesta fase da vida, compromete o pico de massa óssea. Ter Maaten e colaboradores (1999), usando Z escore abaixo de -1 para indicar baixa massa óssea, encontraram valores médios de $-1,7 \pm 1,2$ em CL e $-1,2 \pm 1,0$ em CF em 38 homens com DGHA de início na infância. Quando classificamos nossos pacientes de acordo com o Z escore, observamos que 9 pacientes (50% da amostra) apresentavam Z escore menor que -1 em um ou mais sítios na avaliação basal. Entretanto, a média de Z escore no grupo como um todo foi maior que -1 em todos os sítios analisados.

Estudos avaliando os efeitos da reposição de GH na massa óssea, após 6 a 12 meses de tratamento, mostram que não há alteração significativa (AMATO *et al.*, 1993), podendo haver até redução da DMO ao final de tratamento (THOREN *et al.*, 1993), o que reflete o modelo bifásico da ação do GH no osso (OHLSSON *et al.*, 1998). Em nosso grupo de pacientes, observamos aumento significativo da DMO em CL, CF e FT após 1 ano de tratamento com dose baixa e fixa de GH, em pacientes com DGHA, sugerindo que este esquema terapêutico possa prevenir o declínio da DMO observado em esquemas que usam doses maiores de GH (BOGUSZEWSKI *et al.*, 2005). Os estudos mais prolongados demonstram um aumento da DMO de CL (BIERMASZ *et al.*, 2004; ARWERT *et al.*, 2005; BRAVENBOER *et al.*, 2005) e FT (BRAVENBOER *et al.*, 2005) com a reposição de GH. WILHELM & KANN (2004) realizaram um estudo com duração total de 84 meses, em que 20 pacientes foram randomizados para receber GH ou placebo. Nos primeiros 6 meses os pacientes receberam GH (0,25UI/Kg/semana) ou placebo, havendo inversão dos grupos nos 6 meses seguintes. Nos outros 72 meses de estudo, todos os pacientes receberam GH, e houve um grupo controle de pacientes saudáveis, pareados por idade e sexo. Observou-se uma resposta trifásica da DMO com a reposição de GH. Durante o primeiro ano de tratamento, houve redução da DMO, seguida por aumento progressivo (cerca de 12%), atingindo um platô após 60 meses. No início do estudo, os pacientes com DGH tinham menor massa óssea que os controles saudáveis, e após 72 meses, não foram encontradas diferenças significativas na massa óssea entre os grupos. Similarmente, os achados de GÖTHERSTRÖM e colaboradores

(2001) sugerem que ocorre um aumento progressivo na DMO e no conteúdo mineral ósseo em pacientes com DGHA tratados com GH a longo prazo. DMO e conteúdo mineral ósseo de CL aumentaram em média 7% e 5%, respectivamente, ao final do estudo, e DMO e conteúdo mineral ósseo de CF aumentaram em média 6% e 3% ao final do estudo. Os efeitos do tratamento com GH foram mais importantes nos homens que nas mulheres com DGH. No presente estudo, ao final de mais três anos de uso de GH em doses tituladas, observamos melhora significativa e persistente da DMO somente em CL. Entretanto, deve-se ressaltar que a análise dos dados de DMO ficou um pouco prejudicada por alguns pacientes não terem realizado o exame ao final do estudo.

Os estudos realizados a longo prazo têm demonstrado algumas divergências quanto aos efeitos do GH sobre a resistência à insulina. No estudo de GIBNEY e colaboradores (1999) não houve alteração significativa nos níveis de glicose ou insulina após 10 anos de acompanhamento. GÖTHERSTROÖM e colaboradores (2001) demonstraram aumento da glicemia de jejum sem alteração nos níveis de insulina e com redução da HbA1c ao final de 5 anos de tratamento com GH. Com base nestes achados, os autores concluíram que o uso noturno de GH levou a um aumento dos níveis de glicemia de jejum, associado com uma redução dos níveis médios de glicose durante o dia. GIAVOLI e colaboradores (2004) observaram um aumento na glicemia de jejum após um e cinco anos de tratamento, enquanto os níveis de insulina aumentaram após um ano, e se mantiveram estáveis até o final do estudo. O HOMA-IR aumentou significativamente após um ano, com tendência a redução posterior, sendo semelhante aos níveis basais ao final de cinco anos. Houve redução na MG, sugerindo que os efeitos benéficos do GH a longo prazo na composição corporal podem superar a influência negativa do GH no metabolismo da glicose. Em nossa casuística, observamos que dois pacientes desenvolveram DM no primeiro ano de estudo, porém ambos apresentavam glicemia de jejum acima de 100 mg/dL no tempo basal. Ambos apresentaram aumento dos níveis de insulina e do HOMA-IR ao final do primeiro ano de tratamento. O mesmo não se observou no grupo como um todo, que após quatro anos de tratamento com GH não apresentou mudança significativa dos níveis de glicemia de jejum ou da HbA1c. A insulinemia teve redução significativa, e o HOMA-IR demonstrou uma tendência à redução. A interpretação do significado desses novos casos de DM durante o tratamento com GH não é simples. No estudo publicado por ARWERT e colaboradores (2005), a

glicemia de jejum e a HbA1c tiveram um aumento em relação ao início do tratamento, o que provavelmente esteve relacionado à piora dos parâmetros antropométricos. Nesse estudo, a dose média de GH foi de 0,97 mg/dia no primeiro, e 0,71 mg/dia no quarto ano de estudo. Da mesma forma, SPINA e colaboradores (2004) encontraram um alto índice de desenvolvimento de intolerância à glicose ao avaliar 17 pacientes com DGHA após dois anos de tratamento com GH, administrando-se uma dose média de 0,84 mg/dia no primeiro ano de tratamento, que foi reduzida para cerca de 0,72 mg/dia ao final de dois anos. No início do tratamento apenas um paciente tinha intolerância à glicose, o que aumentou para oito pacientes ao final de dois anos. Isto provavelmente esteve associado a uma piora da resistência à insulina, sugerida pelo aumento progressivo dos níveis séricos de insulina duas horas após sobrecarga de glicose, apesar dos níveis de glicemia ou HOMA-IR não se alterarem durante o estudo, e a despeito de alterações favoráveis na composição corporal. Em ambos os estudos, a dose média de GH utilizada foi pelo menos 60% mais alta do que a administrada aos nossos pacientes. Da mesma forma, ROSENFALK e colaboradores (2000) demonstraram piora dos índices de resistência à insulina após 30 meses de tratamento com GH, administrando dose média diária de 1,6UI (0,53 mg). Três dentre os 11 pacientes desenvolveram intolerância à glicose. Os resultados discrepantes dos diferentes estudos poderiam refletir variações no tempo de tratamento empregado, nas doses de GH utilizadas, na composição corporal basal, na SI pré-existente, e na idade dos pacientes estudados (YUEN *et al.*, 2002). A escolha do método de avaliação de SI também influencia na interpretação dos resultados (MICIC *et al.*, 2002). Considerando as informações disponíveis, as evidências sugerem que nos primeiros meses de tratamento com GH há um decréscimo transitório da SI, seguido de uma melhora assim que se estabelecem os efeitos benéficos do GH sobre a composição corporal (SVENSSON & BENGTSSON, 2003).

Em 1993, ROSÉN e colaboradores foram os primeiros autores a avaliar o perfil lipídico de 104 pacientes com DGHA, comparando com controles saudáveis, demonstrando que os pacientes com DGHA tinham níveis mais altos de TG e mais baixos de HDL colesterol. Lobo e colaboradores (2005) avaliaram 31 pacientes com DGHA quanto à composição corporal e perfil lipídico, comparando-os com um grupo controle de indivíduos saudáveis, demonstrando aumento da adiposidade visceral e aumento das concentrações de TG associado à redução do HDL colesterol nos

pacientes com DGHA. Essas alterações foram mais proeminentes nas mulheres. Esses estudos evidenciam o padrão aterogênico do perfil lipídico apresentado pela população com DGH.

Em nossa casuística, apenas dois pacientes apresentavam perfil lipídico normal na avaliação basal. Entre os outros 16 pacientes, dez apresentavam hipercolesterolemia isolada, um apresentava hipertrigliceridemia isolada, três tinham diminuição isolada do HDL e, outros dois, hiperlipidemia mista. Ao final do estudo, seis pacientes apresentavam todos os parâmetros do perfil lipídico normais. No estudo multicêntrico brasileiro, iniciado em 1998, para o qual foram recrutados pacientes de três diferentes centros, incluindo o nosso serviço, 70 pacientes com DGHA foram avaliados com relação ao metabolismo lipídico e glicídico, função tireoideana, DMO e composição corporal, antes e após 24 meses de reposição de GH. Cada centro manteve protocolo próprio de acompanhamento. Nessa casuística, a reposição de GH levou a um aumento do HDL colesterol, bem como a uma redução significativa nos níveis de CT e LDL colesterol (CONCEIÇÃO *et al.*, 2003). No presente estudo, pudemos confirmar que as mudanças favoráveis no CT e no LDL colesterol se mantiveram após quatro anos de tratamento. Além disso, observamos que pacientes com HDL mais baixo e LDL mais alto no início foram os que obtiveram maior mudança nestes parâmetros com a terapia, indicando que, quanto mais desfavorável o perfil lipídico pré-tratamento, mais pronunciada é a resposta à reposição com GH. Essas mudanças no perfil lipídico não podem ser atribuídas ao uso de medicações hipolipemiantes associadas, visto que as intervenções nesse sentido foram mínimas. A melhora do perfil lipídico também é observada na maioria dos estudos de reposição de GH em DGHA realizados a longo prazo. Na população avaliada por GIBNEY e colaboradores (1999), não houve alteração significativa do CT e dos TG após dez anos de tratamento, enquanto houve redução significativa do LDL e aumento dos níveis de HDL colesterol. No estudo publicado por GÖTHERSTROÖM e colaboradores (2001), houve redução do CT e dos TG, e aumento do HDL colesterol. No estudo de ARWERT e colaboradores (2005), houve redução significativa do CT após 1, 2, 3, 4 e 5 anos; entretanto, após 10 anos de tratamento, o CT não teve diferença significativa em relação aos valores basais. Os níveis de LDL reduziram e os níveis de HDL tiveram aumento significativo após 10 anos de acompanhamento. Os TG não apresentaram alteração significativa. CHRISOULIDOU e colaboradores (2000) avaliaram, por 7 anos, um grupo de 33

pacientes com hipopituitarismo, sendo que 12 pacientes receberam GH por todo o período (média de 0,7 mg/dia), 11 receberam GH por até 18 meses, com uso prévio de GH por pelo menos 5 anos, e 10 pacientes nunca receberam GH. Nenhuma mudança significativa foi observada nos níveis de TG ou HDL colesterol. O CT reduziu de forma significativa em todos os grupos, o que também ocorreu com o LDL. As mudanças no perfil lipídico não tiveram diferença significativa entre os grupos, não ficando evidente o efeito do uso do GH sobre esses parâmetros, nessa casuística. Os autores acreditam que um dos motivos para que esses achados sejam discordantes da literatura seja o fato de que os pacientes de todos os grupos foram orientados a mudar seu estilo de vida, no decorrer do estudo, na tentativa de reduzir os fatores de risco cardiovascular.

A reposição de GH parece modular os níveis dos hormônios tireoideanos pelo aumento da conversão periférica do T4 a T3, sendo um provável regulador fisiológico do metabolismo periférico do T4 (JØRGENSEN *et al.*, 1994). Os resultados dos estudos que avaliam a ação do GH sobre a função tireoideana ainda são bastante controversos. O achado mais comum se constitui num discreto declínio dos níveis séricos de T4, e elevação do T3 (SALOMON *et al.*, 1989; JØRGENSEN *et al.*, 1994). Em nossa casuística, três pacientes foram excluídos da análise da função tireoideana por terem necessitado de aumento da dose de levotiroxina durante o período do estudo. Outros dois pacientes tiveram suas doses reduzidas. Observamos que quatro anos de tratamento com GH resultaram em redução significativa dos níveis de TSH, além de aumento dos níveis de T4 livre. Os níveis de T3 total e T4 total não apresentaram alteração significativa durante o tratamento. HUBINA e colaboradores (2004) avaliaram os efeitos do GH nas terapias de reposição associadas, em pacientes com DGHA. Vinte e dois pacientes fizeram parte de um estudo randomizado duplo-cego, e 90 pacientes foram avaliados num estudo aberto, no período basal e após 6 e 12 meses de reposição de GH. No grupo controlado por placebo, os níveis de T3 livre aumentaram após seis meses, e no grupo aberto, os níveis de T3 livre tiveram tendência a aumentar. Quatro pacientes necessitaram de aumento da dose de levotiroxina e dois necessitaram de redução. PORRETTI e colaboradores (2002) avaliaram os efeitos da reposição de GH na função tireoideana de 66 pacientes com DGHA após 3 e 6 meses de tratamento, sendo que 40 pacientes receberam GH em dose de 3 µg/Kg/dia por três meses, seguidos por mais três meses de 6 µg/Kg/dia, enquanto os demais pacientes

iniciaram com 6 µg/Kg/dia por três meses, seguidos por 12 µg/Kg/dia por mais três meses. Observou-se que, independente da dose utilizada, houve redução significativa dos níveis de T4 livre e T3 reverso, sem variações nos níveis de TSH, T3 total, ou na globulina ligadora dos hormônios tireoideanos. Avaliando-se o grupo como um todo, 25,7% dos pacientes tiveram piora da função tireoideana. No estudo de 10 anos de tratamento com GH de GIBNEY e colaboradores (1999), não foram observadas alterações significativas nos níveis dos hormônios tireoideanos.

Vários índices de estrutura e função cardíacas podem estar afetados nos pacientes com DGHA, embora a maioria dos pacientes não apresente sintomas (BESHYAH *et al.*, 1999). Estas alterações têm se mostrado mais proeminentes na DGH de início na infância, enquanto as anormalidades na DGH de início na vida adulta são menos evidentes. Quando pacientes com DGH de início na infância são avaliados através de ecocardiografia, redução da massa cardíaca e alteração da função sistólica são encontradas em alguns, mas não em todos os estudos (COLAO *et al.*, 2001). Por meio da angiografia por radionuclídeos de equilíbrio, que permite uma estimativa mais acurada do desempenho cardíaco com esforço, COLAO e colaboradores (2000) verificaram alteração da FE do VE, considerado o principal parâmetro da função sistólica, na grande maioria dos pacientes com DGHA. Redução do tamanho cardíaco foi um achado mais comum em pacientes com DGHA de início na infância (AMATO *et al.*, 1993; MEROLA *et al.*, 1993) e em crianças com DGH (SHULMAN *et al.*, 2003; SALERNO *et al.*, 2004) do que em adultos, enquanto a alteração do desempenho cardíaco não esteve relacionada com a idade dos pacientes, sendo encontrada tanto em jovens como na meia-idade (COLAO *et al.*, 2000) ou em pacientes idosos com DGH (COLAO *et al.*, 1999).

A primeira evidência dos efeitos benéficos da reposição de GH veio da observação de uma melhora dramática na função cardíaca em 2 relatos de caso de pacientes com miocardiopatia grave e DGH de início na infância (CUNEO *et al.*, 1989; FRUSTACI *et al.*, 1992). Falando a favor de uma potencial relação da DGH com disfunção cardíaca, uma série de estudos tem demonstrado que a reposição com GH pode levar à melhora da FE do VE (SALERNO *et al.*, 2004; CUOCOLO *et al.*, 1996; COLAO *et al.*, 2001; COLAO *et al.*, 2002; AMATO *et al.*, 1993; SHULMAN *et al.*, 2003). Foi demonstrado que adultos com DGH que não receberam terapia de reposição tiveram uma piora do desempenho cardíaco (COLAO *et al.*, 2002) e aumento da espessura da íntima arterial das artérias carótidas comuns (GIBNEY *et*

al., 1999). Em adolescentes com DGH, a interrupção da terapia com GH foi seguida de redução do tamanho cardíaco e do desempenho cardíaco, com melhora desses parâmetros após seis meses do reinício do tratamento (COLAO *et al.*, 2002). Entretanto, tanto a função sistólica como a diastólica permaneceram um pouco piores do que o observado no grupo controle. Além disso, COLAO e colaboradores (2004) compararam 100 pacientes com hipopituitarismo com um grupo de 80 controles saudáveis pareados por sexo e idade, e estudaram a correlação entre o grau de DGH e a gravidade da disfunção cardíaca. A DGH foi classificada como grave, parcial, ou ausente, de acordo com o pico de GH encontrado após o teste combinado de arginina e GHRH. Todos os pacientes estavam sob reposição adequada das deficiências hormonais associadas, e nenhum deles havia sido submetido a reposição de GH em qualquer período da vida. O método de avaliação foi angiografia por radionuclídeos de equilíbrio. Comparando-se com o grupo controle, pacientes com DGH grave apresentaram redução da FE do VE em repouso. Redução da FE do VE durante o esforço e redução da função diastólica em repouso foram encontradas em pacientes com DGH parcial ou grave, enquanto redução da capacidade e da duração dos exercícios foi vista em todos os grupos. Estes dados sugerem a presença de correlação entre o desempenho cardíaco e o grau de DGH. SNEPPEN e colaboradores (2002) realizaram um estudo em que 20 pacientes com DGHA foram randomizados para receber placebo ou GH (dose de 0,02 UI/Kg/dia por 4 semanas seguido por 0,03 UI/Kg/dia) por 18 meses. Os autores demonstram a importância da realização de um estudo controlado, visto que, ao final do tratamento, verificou-se um aumento significativo do IMVE, tanto no grupo que recebeu tratamento como no grupo placebo. Quando avaliada a contratilidade cardíaca, também não foram observadas diferenças entre os grupos.

Os resultados do tratamento da DGHA a longo prazo, quanto aos parâmetros cardíacos, são escassos. Em nossa casuística, não encontramos variação significativa de nenhum dos parâmetros ecocardiográficos avaliados, em acordo com outros estudos (GIBNEY *et al.*, 1999; CHRISOULIDOU *et al.*, 2000). GIBNEY e colaboradores (1999) não encontraram qualquer alteração nos parâmetros cardíacos ou hemodinâmicos avaliados por ecocardiografia, entre os pacientes que receberam ou não GH, após dez anos de acompanhamento. TER MAATEN e colaboradores (1999) avaliaram um grupo de 38 homens com DGH de início na infância, cuja média de idade foi de 28 ± 4 anos (20 a 35 anos), que haviam descontinuado o

tratamento de reposição de GH por pelo menos 1 ano antes do início do estudo. Nos primeiros dois anos os pacientes foram randomizados para receber GH na dose de 1, 2, ou 3 UI/m²/dia. Após o segundo ano, todos os pacientes passaram a receber 2 UI/m²/dia e, a partir de então, as doses foram ajustadas de acordo com os níveis de IGF-1, sendo em média de $1,3 \pm 0,8$ UI/m²/dia ao final de 60 meses. Durante o primeiro ano do estudo, houve aumento significativo da massa cardíaca. Entretanto, após dois anos de tratamento, o efeito hipertrófico do GH não foi mais observado e, ao final do estudo, a massa cardíaca foi semelhante aos valores pré-tratamento. Houve melhora do desempenho cardíaco, que foi acompanhada de melhora da capacidade para o exercício. Esta pode ter ocorrido por aumento na massa e força musculares, e, indiretamente, através de um maior grau de atividade física, observados durante o estudo. O aumento do volume de ejeção foi atribuído à retenção hídrica e ao aumento da pré-carga, conforme indicado pelo aumento concomitante no volume diastólico final de VE. Entretanto, um efeito direto do GH no inotropismo cardíaco não pode ser descartado (VALCAVI *et al.*, 1995).

6 CONCLUSÕES

No nosso grupo de pacientes com DGHA, os seguintes achados foram observados após quatro anos de terapia de reposição com GH:

- a) Não houve variação significativa no peso corporal, IMC e CA.
- b) Houve redução significativa da MG total (média de 2,8 Kg, variando de 1 a 8,2 Kg) e de tronco (média de 1,9 Kg, variando de 0,6 a 6,9 Kg), além de aumento na MM corporal total (média de 0,8 Kg, variando de 0,5 a 6,9 Kg).
- c) Aumento da DMO em coluna lombar e fêmur total.
- d) Redução dos níveis de CT e LDL colesterol, com correlação entre os valores pré-tratamento de LDL colesterol e as mudanças ocorridas neste parâmetro após tratamento com GH. Não houve alteração dos níveis de HDL colesterol, porém houve correlação entre os níveis basais e a variação após tratamento.
- e) Redução significativa da insulinemia, sem mudança significativa nos níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicada, e tendência à redução do HOMA-IR.
- f) Redução dos níveis de TSH, e aumento dos níveis de T4 livre.
- g) Ausência de alterações significativas nos parâmetros ecocardiográficos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AI-SHOUMER, K; GRAY, R.; ANYAOKU, V.; et al. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 48, p. 795-802, 1998.

AMATO, G.; CARELLA, C.; FAZIO, S.; et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. **J. Clin. Endocrinol. Metabolism.**, v. 77, p. 1671-1676, 1993.

ANGELIN, B.; RUDLING, M.; OLIVECRONA, H.; ERICSSON, S. Effects of growth hormone on low-density lipoprotein metabolism. **Acta Paediatr.** v. 383, p. 67-68, 1992.

ARWERT L. I.; ROSS, J. C.; LIPS, P.; TWISK, J. W.; MANOLIU, R. A.; DRENT, M. L. Effects of 10 years of growth hormone (GH) replacement therapy in adult GH-deficient men. **Clin. Endocrinol.** v. 63, n.3, p. 310-316, 2005.

ARWERT, L. I.; DEIJEN, J. B.; MULLER, M.; DRENT, M. L. Long-term growth hormone treatment preserves GH-induced memory and mood improvements: a 10-year follow-up study in GH-deficient adult men. **Horm. Behav.** v. 47, n.3, p. 343-349, 2005.

ATTANASIO, A. F.; LAMBERTS, S. W. J.; MATRANGA, A. M. C. et al. Adult growth hormone-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. **J. Clin. Endocrinol. Metabolism.**, v. 82, p. 82-88, 1997.

ATTANASIO, A. F.; HOWELL, S.; BATES, P. C.; FREWER, P.; CHIPMAN, J.; BLUM, W. F.; SHALET, S. M. Body composition, IGF-1 and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. **J. Clin. Endocrinol. Metabolism.**, v. 87, p. 3368-3372, 2002.

BATES, A. S.; VANT'HOFF, W.; JONES, P. J.; CLAYTON, R. N. The effect of hypopituitarism on life expectancy. **J. Clin. Endocrinol. Metabolism.**, v. 81, p. 1169-1172, 1996.

BATES, A. S.; BULLIVANT, B.; SHEPPARD, M. C.; STEWART, P. M. Life expectancy following surgery for pituitary tumours. **Clin. Endocrinol.**, v. 50, p. 315-319, 1999.

BENGTSSON, B. A.; EDEN, S.; LONN, L. et al. Treatment of adults with growth hormone deficiency with recombinant human GH. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** V. 76, p. 309-317, 1993.

BESHYAH, S. A.; JOHNSTON, D. G. Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism. **Clin. Endocrinol.**, v. 50, p. 1-15, 1999.

BIERMASZ, N. R.; HAMDY, N. A.; PEREIRA, A. M.; ROMIJN, J. A.; ROELFSEMA, F. Long-term skeletal effects of recombinant human growth hormone (rhGH) alone and rhGH combined with alendronate in GH-deficient adults: a seven-year follow-up study. **Clin. Endocrinol.** v. 60, p. 568-575, 2004.

BILLER, B.; SESMILO, G.; BAUM, H. et al. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, p. 970-976, 2000.

BLONDEL, R. D. Hypopituitarism. **Am. Fam. Physician**, v. 43, n. 6, p. 2029-2036, 1991.

BLUM, W. F.; SHAVRIKOVA, E. P.; EDWARDS, D. J.; ROSILIO, M.; HARTMAN, M. L.; MARIN, F.; VALLE, D.; van der LELY, A. J.; ATTANASIO, A. F.; STRASBURGER, C. J.; HENRICH, G.; HERSCHBACH, P. Decreased quality of life in adult patients with growth hormone deficiency compared with general populations using the new, validated, self-weighted questionnaire, questions on life satisfaction hypopituitarism module. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 99, n.9, p. 4158-4167, 2003.

BOGUSZEWSKI, C. L. Molecular heterogeneity of human GH: from basic research to clinical implications. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 26, n. 3: 274-288, 2003.

BOGUSZEWSKI, C. L.; MEISTER, L. H. F.; ZANINELLI, D. C. T.; RADOMINSKI, R. B. One year of GH replacement therapy with a fixed low-dose regimen improves body composition, bone mineral density and lipid profile of GH-deficient adults. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 152, p. 67-75, 2005.

BONORA, E.; KIECHL, S.; WILLEIT, J. ET AL. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. **Diabetes**, v. 47, p. 1643-1649, 1998.

BRAVENBOER, N.; HOLZMANN, P. J.; TER MAATEN, J. C.; STUURMAN, L. M.; ROSS, J. C.; LIPS, P. Effect of long-term growth hormone treatment on bone mass and bone metabolism in growth hormone-deficient men. **J. Bone Miner. Res.** v. 20, n. 10, p. 1778-1784, 2005.

BÜLOW, B.; HAGMART, L.; MICOCZY, Z.; NORDSTRÖM, C. H.; ERFURTH, E. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. **Clin Endocrinol.**, v. 46, p. 75-81, 1997.

BURMAN, P.; BROMAN, J. E.; HETTA, J.; WIKLUND, I.; ERFURTH, E. M.; HAGG, E.; KARLSSON, F. A. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80, p. 3585-3590, 1995.

CARROL, P. V. et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 382-395, 1998.

CARROL, P. V.; CHRIST, E. R.; SÖNKSEN, P. H. Growth hormone replacement in adults with growth hormone deficiency: assessment of current knowledge. *Trends Endocrinol. Metab.*, v. 11(6), p. 231-238, 2000.

CARTER-SU, C.; SCHWARTZ, J.; SMIT, L. S. Molecular mechanism of growth hormone action. *Annu Rev Physiol.*, v. 58, p. 187-207, 1996.

CHRISOULIDOU, A.; BESHYAH, S. A.; RUTHERFORD, O.; SPINKS, T. J.; MAYET, J.; KYD, P.; ANYAOKU, V.; HAIDA, A.; ARIFF, B.; MURPHY, M.; THOMAS, E.; ROBINSON, S.; FOALE, R.; JOHNSTON, D. G. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85 (10), p. 3762-3769, 2000.

CHRIST, E. R.; CUMMINGS, M. H.; PEARSON, T. C.; SÖNKSEN, P. H.; RUSSELL-JONES, D. L. Effects of growth hormone-deficiency on plasma volume and red cell mass. *Endocrinol. Metabol.*, v. 4 (A), p. 60, 1997.

CITTADINI, A.; CUOCOLO, A.; MEROLA, B.; FAZIO, S.; SABATINI, D.; NICOLAI, E.; COLAO, A.; LONGOBARDI, S.; LOMBARDI, G.; SACCA, L. Impaired cardiac performance in GH-deficient adults and its improvement after GH replacement. *Am. J. Physiol.*, v. 267, p. E219-E225, 1994.

COLAO, A.; CUOCOLO, A.; Di SOMMA, C.; CERBONE, G.; MORTE, A. M.; PIVONELLO, R.; NICOLAI, E.; SALVATORE, M.; LOMBARDI, G. Does the age of onset of growth hormone deficiency affect cardiac performance? A radionuclide angiography study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, v. 52, p. 447-455, 2000.

COLAO, A.; DI SOMMA, C.; MARZULLO, P.; LOMBARDI, G. Growth hormone and the heart. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, v. 54, p.137-154, 2001.

COLAO, A.; CUOCOLO, A.; Di SOMMA, C.; CERBONE, G.; DELLA MORTE, A. M.; NICOLAI, E.; et al. Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 84, p. 3950-3955, 1999.

COLAO, A.; DI SOMMA, C.; CUOCOLO, A.; SPINELLI, L.; TEDESCO, N.; PIVONELLO, R.; BONADUCE, D.; SALVATORE, M.; LOMBARDI, G. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance alter 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, p. 1874-1881, 2001.

COLAO, A.; DI SOMMA, C.; VITALE, G.; FILIPPELLA, M.; LOMBARDI, G. Influence of growth hormone on cardiovascular health and disease. *Treat. Endocrinol.*, v. 2 (5), p.347-356, 2003.

COLAO, A.; DI SOMMA, C.; SALERNO, M.; SPINELLI, L.; ORIO, F.; LOMBARDI, G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 87, p. 3650-3655, 2002.

COLAO, A.; DI SOMMA, C.; CUOCOLO, A.; FILIPPELLA, M.; ROTA, F.; ACAMPA, W.; SAVASTANO, S.; SALVATORE, M.; LOMBARDI, G. The severity of growth

hormone-deficiency correlates with the severity of cardiac impairment in 100 adult patients with hypopituitarism: an observational, case-control study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 12, p. 5998-6004, 2004.

CONCEIÇÃO, F. L.; BOGUSZEWSKI, C. L.; MEISTER, L. H. F.; ZANINELLI, D. C. T.; RADOMINSKI, R. B.; KNOEPFELMACHER, M.; VAISMAN, M. Deficiência de GH em adultos: resultados do estudo multicêntrico brasileiro. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 47, n. 4, p. 312-322, 2003.

CONCEIÇÃO, F.L.; BOJENSEN, A.; JORGENSEN, J.O.; CHRISTIANSEN, J.S. Growth hormone therapy in adults. **Front Neuroendocrinol.**, v. 22, p. 213-46, 2001.

CONCEIÇÃO, F. L.; SILVA, A. C.; COSTA, A. J. L.; VAISMAN, M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J. Endocrinol. Invest.*, v. 26 (11), p. 1065-1070, 2003.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; WILMSHURST, P.; et al. Cardiac failure responding to growth hormone. **Lancet**, v. 1, p. 838-839, 1989.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; WILMSHURST, P.; BYRNE, C.; WILES, C. M.; HESP, R.; SÖNKSEN, P. H. Cardiovascular effects of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: Stimulation of rennin-aldosterone system. **Clin. Sci. (lond)**, v. 81, p. 587-592, 1991.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; WATTS, G. F.; HESP, R.; SÖNKSEN, P. H. Growth hormone treatment improve serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone-deficiency. **Metab. Clin. Exp.**, v. 42, p. 1519-1523, 1993.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; WILES C. et al. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. Effects on muscle mass and strength. **J. Appl. Physiol.**, v. 70, p. 688-694, 1991.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; MCGAULEY, G. A.; SÖNKSEN, P. H. The growth hormone deficiency syndrome in adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 37, p. 387-397, 1992.

CUOCOLO, A.; NICOLAI, E.; COLAO, A.; LONGOBARDI, S.; CARDEI, S.; FAZIO, S.; MEROLA, B.; LOMBARDI, G.; SACCA, L.; SALVATORE, M. Improved left ventricular function after growth hormone replacement in patients with hypopituitarism: Assessment with radionuclide angiography. **Europ. J. Nucl. Med.**, v. 23, p. 390-394, 1996.

DATTANI, M.; PREECE, M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. **The Lancet**, v. 363, p. 1977-1987, 2004.

DAVIDSON, M. B. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr. Rev.* v. 8, p. 115-131, 1987.

DE BOER, H.; BLOK, G. J.; Van Der VEEN, V. A. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. **Endocr. Rev.**, v. 16, p. 63-86, 1995.

DE BOER, H.; BLOK, G. J.; VOERMAN, H. J.; PHILLIPS, M.; SCHOUTEN, J. A. Serum lipid levels in growth hormone-deficient men. **Metab. Clin. Exp.**, v. 43, p. 199-203, 1994.

DEGERBLAD, M.; BENGTSSON, B. A.; BRAMNERT, M.; JOHNELL, O.; MANHEM, P.; ROSEN, T.; THOREN, M. Reduced bone mineral density in adults with growth hormone deficiency : increased bone turnover during 12 months of GH substitution therapy. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 133, p. 180-188, 1995.

DEVEREUX R. B.; REICHEK N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method. **Circulation.** v. 55, p. 613-618, 1977.

DEVEREUX R. B.; ALONSO, D. R.; LUTAS, E. N.; GOTTLIEB, G. J.; CAMPO, E.; SACHS, I.; REICHEK, N. Echocardiographic ASSESSMENT of left ventricular mass hypertrophy: Comparison of necropsy findings. **Am. J. Cardiol.**, v. 57, p. 450-458, 1986.

DRAKE, W. M.; COYTE D.; CAMACHO-HUBNER, C.; JIVANJI, N. M.; KALTSAS, G.; WOOD, D. F.; TRAINER, P. J.; GROSSMAN, A. B.; BESSER; G. M. ; MONSON, J. P. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 3913-3919, 1998.

DRAKE, W. M.; HOWELL, S. J.; MONSON, J. P.; SHALET, S. M. Optimizing GH therapy in adults and children. **Endocr. Rev.**, v. 22, p. 425-450, 2001.

DUNNE, F. P.; ELLIOTT, P.; GAMMAGE, M. D.; STALLAND, T.; RYAN, T.; SHEPPARD, M. C.; STEWART, P. M. Cardiovascular function and glucocorticoid replacement in patients with hypopituitarism. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 43, p. 623-629, 1995.

ERFURTH, E. M.; BÜLOW, B.; ESKILSSON, J.; HAGMAR, L. High incidence of cardiovascular risk factors in women with hypopituitarism not receiving growth hormone treatment: preliminary results. **Growth Horm IGF Res.**, v. 9, p. 21-24, 1999.

EVANS, L. M.; DAVIES, J. S.; GOODFELLOW, J.; REES, J. A. E.; SCANLON, M. F. Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. **Clin. Endocrinol.**, v. 50, p. 457-64, 1999.

EVANS, H. M.; LONG, J. A. The effect of anterior lobe administered intraperitoneally upon growth maturity, and oestrous cycles of the rat. **Anat Rec.**, v. 21, p. 62-63, 1921.

FOWELIN, J.; ATTVAL, S.; LAGER, I; et al. Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency. **Metabolism**, v. 42, p. 1443-1447, 1993.

FRUSTACI, A.; PERRONE, G.A.; GENTILONI, N.; et al. Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 97, p. 503-511, 1992.

GIAVOLI, C.; PORRETTI, S.; RONCHI, C. L.; CAPIELLO, V.; FERRANTE, E.; ORSI, E.; AROSIO, M.; BECK-PECCOZ, P. Long-term monitoring of insulin sensitivity in growth hormone deficient adults on substitutive recombinant human growth hormone therapy. **Metabolism.**, v. 53, n. 6, p. 740-743, 2004.

GIBNEY, J.; WALLACE, J. D.; SPINKS, T.; SCHNORR, L.; RANICAR, A.; CUNEO, R. C.; LOCKHART, S.; BURNAND, K. G.; SALOMON, F.; SONKSEN, P. H.; RUSSELL-JONES, D. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**, v. 84 (8), p. 2596-2602, 1999.

GILCHRIST F. J.; MURRAY, R. D.; SHALET, S. M. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on quality of life (QoL) of GH-deficient adults. **Clin. Endocrinol.** v. 57, p. 363-370, 2002.

GIUSTINA A.; VELDHUIS, J. D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. **Endocr. Rev.**, v. 19, p. 717-797, 1998.

GOEDEL, D. V.; HEYREKER, H. L.; HOZUMI, T.; ARENTZEN, R.; ITAKURA, K.; YANSURA, D.G.; ROSS, M. J.; MIOZZARA, G.; CREA, R.; SEEBURG, P. H. Direct expression of Escherichia coli of a DNA sequence coding for human growth hormone, **Nature**, v. 281, p. 544-548, 1979.

GOMEZ, J.; GOMEZ, N.; FITER, J. et al. Effects of long-term treatment with GH in the bone mineral density of adults with hypopituitarism and GH deficiency and after discontinuation of GH replacement. **Horm. Metab. Res.**, v. 32, p. 66-70, 2000.

GÖTHERSTRÖM G.; SVENSSON, J.; KORANYI, M.; ALPSTEN, M.; BOSAEUS, I.; BENGTSSON B. A.; JOHANNSSON G. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.** v. 86, n. 10, p. 4657-4665, 2001.

GÖTHERSTRÖM G.; BENGTSSON B. A.; SUNNERHAGEN K. S.; JOHANNSSON G.; SVENSSON, J. The effects of five-year growth hormone replacement therapy on muscle strength in elderly hypopituitary patients. **Clin. Endocrinol.** v. 62, n. 1, p. 105-113, 2005.

HEW, F.; KOSCHMANN, M.; CHRISTOPHER, M., et al. Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 555-564, 1996.

HINTZ, R.L.; ROSENFELD, R.G.; WILSON, D.M.; BENNETT, A.; FINNO, J.; MCCLELLAN, B.; SWIFT, R. Biosynthetic methionyl human growth hormone is biologically active in adult man *Lancet* , 1(8284), p. 1276-1279, 1982.

HREBICEK, J.; JANOUT, V.; MALINCIKOVÁ, J. et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87(1); p. 144-147, 2002.

HUBINA, E.; MERSEBACH, H.; RASMUSSEN, A. K.; JUUL, A.; SNEPPEN, S. B.; GOTH, M. I.; FELDT-RASMUSSEN, U. Effect of growth hormone replacement therapy on pituitary hormone secretion and hormone replacement therapies in GHD adults. **Horm. Res.**, v. 61 (5), p. 211-217, 2004.

JAFFE, C. A.; OCAMPO-LIM, B.; GUO, W. Regulatory mechanisms of growth hormone secretion are sexually dimorphic. **J. Clin. Invest.**, v. 102, p. 153-64, 1998.

JANSEN, Y.; DOORNBOS, J.; ROELFSEMA, F. Changes in muscle volume, strength, and bioenergetics during recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with GH deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84; p. 279-284, 1999.

JOHANSSON, J. O.; FOWELIN, J.; LANDIN, K. et al. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. **Metabolism**, v. 44, p. 1126-1129, 1995.

JOHANSSON, J. O.; LANDIN, K.; TENGBORN, L.; ROSÉN, T; BENGTSSON B. A. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. **Arterioscler. Thromb.**, v. 14, p. 434-437, 1994.

JOHANNSSON, G.; ROSÉN, T; BENGTSSON B. A. Individualized dose titration of growth hormone (GH) during GH replacement in hypopituitary adults. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 47, p. 571-581, 1997.

JOHANNSSON, G.; BENGTSSON B. A.; ANDERSSON, B.; ISGAARD, J.; CAIDAHL, K. Long-term cardiovascular effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults: Preliminary data in a small group of patients. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 45, p. 305-314, 1996.

JOHANNSSON, G.; GRIMBY, G.; STIBRANT SUNNERHAGEN, K. et al. Two years of growth hormone (GH) treatment increase isometric and isokinetic muscle strength in GH-deficient adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 2877-2884, 1997.

JØRGENSEN, J. O.; PEDERSEN, S.A.; THUESEN, L.; INGEMANN-HANSEN, T; SKAKKEBAEK, N. E.; CHRISTIANSEN, J.S.C. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH deficient adults. **Lancet.**, v. 1, p. 1221-1225, 1989.

JØRGENSEN, J. O.; MOLLER, J.; LAURSEN, T.; ORSKOV, H.; CHRISTIANSEN, J. S.; WEEKE, J. Growth hormone administration stimulates energy expenditure and extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in a dose-dependent manner and suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GH-deficient adults. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 41, p. 609-614, 1994.

JØRGENSEN, J. O.; PEDERSEN, S. A.; THUESEN, L. et al. Long-term growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. **Acta Endocrinol.**, v. 125, p. 449-453, 1991.

KAUFMAN, J. M.; TAELEMAN, P.; VERMEULEN, A.; VANDEWEGHE, M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 74, p. 118-123, 1992.

LI, C. H.; DIXON, J. S. Human pituitary growth hormone XXXII. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 146, p. 233-236, 1971.

LI, C. H.; PAPERKOFF, H. Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. **Science**, v. 124, p. 1293-1294, 1956.

LOBO, M. P.; CONCEIÇÃO, F. L.; SOARES, D. V.; SPINA, L. D. C.; BRASIL, R. R. L. O.; SILVA, E. M. C.; VAISMAN, M. Perfil lipídico e composição corporal na deficiência de hormônio de crescimento em adultos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 51 (5), p. 265-269, 2005.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

McGAULEY, G. A. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. **Acta Paediatr. Scand.**, supl. 356, p. 70-72, 1989.

MEISTER, L. H. F. **Avaliação da composição corporal e de parâmetros laboratoriais em adultos com deficiência de hormônio de crescimento antes e após 12 meses de tratamento com dose baixa e fixa de hormônio de crescimento.** Curitiba, 2003. 72 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

MEROLA, B.; CITTADINI, A.; COLAO, A.; LONGOBARDI, S.; FAZIO, S.; SABATINI, D.; SACCA, L.; LOMBARDI, G. Cardiac structure and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 77, p. 1658-1661, 1993.

MICIC, D.; CVIJOVIC, G.; DOKNIC, M.; KENDERESKI, A.; POPOVIC, V. Effect of 12 months of recombinant human growth hormone replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults as determined by different methods. **J. Post. Grad. Med.**, v. 48, p. 260-265, 2002.

MOLLER, J.; FRANDSEN, E.; FISHER, S.; JØRGENSEN, J. O. L.; CHRISTIANSEN, J. S. Decreased plasma and extracellular volume in growth hormone-deficient adults and the acute and prolonged effects of GH administration: a controlled experimental study. **Clin. Endocrinol.** v. 44, p. 533-539, 1996.

MUKHERJEE, A.; MURRAY, R. D.; SHALET, S. M. Impact of growth hormone status on body composition and the skeleton. **Horm. Res.**, v. 62 (3), p.35-41, 2004.

MUKHERJEE, A.; MONSON, J. P.; JÖNSON, p. j.; TRAINER, P. J.; SHALET, S. M. Seeking the optimal target range for insulin-like growth factor I during the treatment of adult growth hormone disorders. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88 (12), p. 5865-5870, 2003.

MURRAY, R. D.; SKILLICORN, C. J.; HOWELL, S. J.; LISSET, C. A.; RAHIM, A.; SHALET, S. M. Dose titration and patient selection increases the efficacy of GH replacement in severely GH-deficient adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 50, p. 749-757, 1999.

MURRAY, R. D.; COLUMB, B.; ADAMS, J. E.; SHALET, S. M. Low bone mass is an infrequent feature of the adult Growth hormone deficiency syndrome on middle-age adults and the elderly. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89 (3), p. 1124-1130, 2004.

NASS, R.; HUBER, R. M.; KLAUSS, V.; MÜLLER, O. A.; SCHOPOHL, J.; STRASBURGER, C. J. Effect of growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with hGH deficiency acquired in adulthood. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80, p. 552-557, 1995.

NIALL, H. D. Revised primary structure for human growth hormone. **Nature**, v. 230, p. 90-91, 1971.

OHLSSON, C.; BENGTSSON, B. A.; ISAKSSON, O.; et al. Growth hormone and bone. **Endocr. Rev.**, v. 19, p. 55-79, 1998.

O'NEAL, D.; KALFAS, A.; DUNNING, P. et al. The effects of 3 months treatment with growth hormone (GH) therapy on insulin and glucose-mediated glucose disposal and insulin secretion in GH-deficient adults. A minimal model analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 79, p. 975-983, 1994.

PFEIFER M.; VERHOVEC R.; ZIZEK, B.; PREZELI J.; POREDOS, P.; CLAYTON, R. N. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 453-57, 1999.

PORRETTI, S.; GIAVOLI, C.; RONCHI, C.; LOMBARDI, G.; ZACCARIA, M.; VALLE, D.; AROSIO, M.; BECK-PECCOZ, P. Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does L-T(4) therapy become mandatory? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87 (5), p. 2042-2045, 2002.

PRESS, M. Growth hormone and metabolism. **Diabetes Metab. Rev.** v. 4, p. 391-414, 1988.

RABEN, M. S. Clinical use of human growth hormone. **N. Engl. J. Med.**, v. 266, p. 82-86, 1962.

RABEN, M. S. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 18 (8), p. 901-903, 1958.

RAHIM, A.; HOLMES, S.; ADAMS, J. et al. Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy. **Clin. Endocrinol.**, v. 48, p. 463-469, 1998.

ROSÉN T.; EDEN, E.; LARSON, G.; WILLHELMSSEN, L.; BENGTSSON, B. A. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol.**, v. 129, p. 195-200, 1993.

ROSÉN T.; WIREN, L.; WILLHELMSSEN, L.; WIKLUND, I.; BENGTSSON, B. A. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. **Clin. Endocrinol.**, v. 40, p. 111-116, 1994.

ROSÉN, T.; BOSAEUS, I.; TOLLI, J.; LINDSTEDT, G.; BENGTSSON, B. A. Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone-deficiency. **Clin Endocrinol.** V. 38, p. 63-71, 1993.

ROSÉN T.; WILLHELMSSEN, L.; LANDIN-WILLHELMSSEN, K.; LAPPAS, G.; BENGTSSON, B. A. Increased fracture frequency in adults patients with hypopituitarism and GH deficiency. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 137 (3), p. 240-245, 1997.

ROSÉN, T.; BENGTSSON, B.A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. **Lancet**, v. 336, p. 285-288, 1990.

ROSENFALCK, A.; MAGHSOUDI, S.; FISHER, S. et al. The effect of 30 months of low-dose replacement therapy with recombinant human growth hormone (GH) on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults. **J. Clin. Endocrinol Metabol.**, v. 85, p. 4173-4181, 2000.

ROSILIO, M.; BLUM, W. F.; EDWARDS, D. J.; SHAVRIKOVA, E. P.; VALLE, D.; LAMBERTS, S. W. J.; ERFURTH, E. M.; WEBB, S. M.; ROOS, R. J.; CHIHARA, K.; HENRICH, G.; HERSCHBACH, P.; ATTANASIO, A. F. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). **J. Clin. Endocrinol Metabol.**, v. 89, n. 4, p. 1684-1693, 2004.

RUSSEL-JONES, D. L.; WEISSBERGER, A.; WATTS, G. F.; NAOUMOVA, R.; MYERS, J.; THOMPSON, G. R.; SONKSEN, P. H. The effects of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. **Clin. Endocrinol.**, v. 41 (3), p. 345-350, 1994.

RUTHERFORD, O.; BESHYAH, S.; SCHOTT, J.; et al. Contractile properties of the quadriceps muscle in growth hormone-deficient hypopituitary adults. **Clin. Sci.**, v. 88, p. 67-71, 1995.

RUTHERFORD, O.; BESHYAH, S.; JOHNSTON, D. Quadriceps strength before and after growth hormone replacement in hypopituitary adults: relationship to changes in lean body mass and IGF-1. **Endocrinol. Metab.**, v. 1, p. 41-47, 1994.

SAHN D. J.; DeMARIA, A.; KISSLO, J.; WEYMAN, A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**. v. 58, p. 1072-1083, 1978.

SALERNO, M.; ESPOSITO, V.; SPINELLI, L.; DI SOMMA, C.; FARINA, V.; MUZZICA, S.; DE HORATIO, L. T.; LOMBARDI, G.; COLAO, A. Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 60, p. 630-636, 2004.

SALOMON, F.; CUNEO, R., HESP, R.; SÖNKSEN, P. H. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. **N. Engl. J. Med.**, v.321, p. 1797-1803, 1989.

SAWIN, C. T.; GELLER, A.; WOLF, P. A.; et al. Low serum thyrotrophin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. **N. Engl. J. Med.**, v.331, p. 1249-52, 1994.

SHULMAN, D. I.; ROOT, A. W.; DIAMOND, F. B.; BERCU, B. B.; MARTINEZ, R.; BOUCEK, R. J. Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, p. 4095-4099, 2003.

SIMPSON, H.; SAVINE, R.; SONKSEN, P.; BENGTSSON, B. A.; CARLSSON, L.; CHRISTIANSEN, J.S.; CLEMMONS, D.; COHEN, P.; HINTZ, R.; HO, K.; MULLIS, P.; ROBINSON, I.; STRASBURGER, C.; TANAKA, T.; THORNER, M.; G. R. S. COUNCIL. Growth hormone replacement therapy for adults: into the new millennium. **Growth Horm. IGF Res.**, v. 12, n. 1, p. 1-33, 2002.

SMITH, L. S.; MEYER, D. J.; BILLESTRUP, N.; NORSTEDT, G.; SCHWARTZ, J.; CARTER-SU, C. The role of growth hormone (GH) receptor and JAK1 e JAK2 kinases in the activation of stats 1, 3 and 5 by GH. **Mol. Endocrinol.**, v.10, p. 519-33, 1996.

SNEL, Y. E.; DOERGA, M. E.; BRUMMER, R. J.; ZELISSEN, P. M.; ZONDERLAND, M. L.; KOPPESCHAAR, H. P. Resting metabolic rate, body composition and related hormonal parameters in growth hormone-deficient adults before and after growth hormone replacement therapy. **Eur. J. Endocrinol.** V. 133, p. 445-450, 1995.

SNEPPEN, S. B.; STEENSGAARD-HANSEN, F.; FELDT-RASMUSSEN, U. Cardiac effects of low-dose growth hormone replacement therapy in growth hormone-deficient adults. **Horm. Res.**, v. 58, p. 21-29, 2002.

SÖNKSEN, P. H.; CHRISTIANSEN J. S. (on behalf of the Growth Hormone Research Society). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency. **Growth Horm. & IGF Res.** v. 8, p. 89-92, 1998.

SÖNKSEN, P. H. Replacement therapy in hypothalamo-pituitary insufficiency after childhood: management in the adult. **Horm. Res.**, v. 33 (3), p. 45-51, 1990.

SPINA, L. D. C.; SOARES, D. V.; BRASIL, R. R. L. O.; LOBO, P. M.; CONCEIÇÃO, F. L.; VAISMAN, M. Glucose metabolism and visceral fat in GH deficient adults: two years of GH-replacement. **Pituitary**, v. 7; p. 123-129, 2004.

STROBL, J. S.; THOMAS, M. J. Human growth hormone. **Pharmacol. Rev.**, v. 46 (1), p. 1-34, 1994.

SUTTON J.; LAZARUS, L. Growth hormone on exercise: comparison of physiological and pharmacological stimuli. **J Appl Physiol.**, v. 41, p. 523-527, 1976.

SVENSSON, J.; FOWELIN, J.; LANDIN, K., et al. Effect of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults. **J. Clin. Endocrinol Metabol.**, v. 87, p. 2121-2127, 2002.

SVENSSON, J.; JOHANNSSON, G. Long-term efficacy and safety of somatropin for adult growth hormone deficiency. **Treat. Endocrinol.**, v. 2, n. 2, p. 109-120, 2003.

SVENSSON, J.; BENGTSSON, B-A. Growth hormone replacement therapy and insulin sensitivity. **J. Clin. Endocrinol Metabol.**, v. 88, p. 1453-1454, 2003.

TER MAATEN, J.; de BOER, H.; KAMO, O.; et al. Long-term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. **J. Clin. Endocrinol Metabol.**, v. 84, p. 2373-2380, 1999.

THOREN, M.; SOOP, M.; DEGERBLAD, M.; SAAF, M. Preliminary study of the effects of growth hormone substitution therapy on bone mineral density and serum osteocalcin levels in adults with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol. (Copenh)**, v. 128 (2), p. 41-43, 1993.

THUESEN, L.; JORGENSEN, J. O. L.; MÜLLER, J. R.; KRISTENSEN, B. O.; SKAKKEBACK, N. E.; VAHL, N.; CHRISTIANSEN, J. S. Short and long-term cardiovascular effects of growth hormone therapy in growth hormone-deficient adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 41, p. 615-650, 1994.

TOMLINSON, J. W.; HOLDEN, N.; HILLS, R. K.; WHEATLEY, K.; CLAYTON, R. N.; BATES, A. S.; SHEPPARD, M. C.; STEWART, P. M.; AND THE WEST MIDLANDS PROSPECTIVE HYPOPITUITARY STUDY GROUP. Association between premature mortality and hypopituitarism. **Lancet.**, v. 357, p. 425-431, 2001.

TOOGOOD, A. A.; ADAMS, J. E.; O'NEAL, P. A.; SHALET, S. M. Elderly patients with adult-onset growth hormone deficiency are not osteopenic. **J. Clin Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 1462-1466, 1997.

TOOGOOD, A. A.; BEARDWELL, C. G.; SHALET, S. M. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to degree of hypopituitarism. **Clin Endocrinol.**, v. 41, p. 511-16, 1994.

VALCAVI, R.; GADDI, O.; ZINI, M.; IAVICOLI, M.; MELLINO, U.; PORTIOLI, I. Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: effects of one year of growth hormone treatment. **J. Clin. Endocrinol Metab.**, v. 80, p. 659-666, 1995.

VAN CAUTER, E.; KERKHOFS, M.; CAUFRIEZ, A.; VAN ONDERBERGEN, A.; THORNER, M. O.; COPINSCHI, G. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**, v. 74, p. 1441-1450, 1992.

VELDHUIS, J. D.; IRANMANESH, A.; HO, K. K. Y.; WATERS, M. J.; JOHNSON, M. L.; LIZARRALDE, G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**, v. 72, p. 51-59, 1991.

WALLYMAHMED, M. E.; BAKER, G. A.; HUMPHRIS, G.; DEWEY, M.; MacFARLANE, I. A. The development, reliability and validity of a disease specific quality of life model for adults with growth hormone deficiency. **Clin. Endocrinol.**, v. 44, p. 403-411, 1996.

WEAVER, J. U.; MONSON, J. P.; NOONAN, K.; et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. **J. Clin. Endocrinol Metabol.**, v. 80, p. 153-159, 1995.

WILHELM B.; KANN, P. H. Long-term effects of 7-year growth hormone substitution on bone metabolism, bone density, and bone quality in growth hormone-deficient adults. **Med. Klin.**, v. 99, n. 10, p. 569-577, 2004.

WÜSTER, C.; ABS, R.; BENGTTSSON, B. A.; BENNMARKER, H.; FELDT-RASMUSSEN, U.; HERNBERG-STAHN, E.; MONSON, J. P.; WESTBERG, B.; WILTON, P. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. **J. Bone Miner. Res.**, v. 16, n.2, p. 398-405, 2001.

YUEN, K.; ONG, K.; HUSBANDS, S.; et al. The effects of short-term administration of two low doses versus the standard GH replacement dose on insulin sensitivity and fasting glucose levels in young healthy adults. **J Clin Endocrinol Metabol.**, v. 87, p. 1989-1995, 2002.

ZADIK, Z.; CHALEW, S. A.; MacCARTER, R. J.; MEISTAS, M.; KOWARSKI, A. A. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. **J Clin Endocrinol Metabol.**, v. 60, p. 513-516, 1985.

ANEXOS

ANEXO 1 – CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA

HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Curitiba, 25 de fevereiro de 1.999.

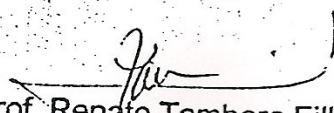
Ilmo(a) Sr(a).
Dr (a) Daniele Cristina Tokars
Departamento de Clínica Médica
Neste

Prezado (a) Senhor (a):

Comunico-lhe que o Projeto de Pesquisa intitulado " USO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM ADULTOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO " está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde e o referido projeto, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em reunião realizada no dia 23/02/99.

Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo-me,

Atenciosamente


Prof. Renato Tambara Filho
Coordenador do Comissão de Ética Médica e do Comitê de
Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR

ANEXO 2 – DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO

3.5. -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você tem um tipo de doença denominado de: DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO, e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado USO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE EM PACIENTES ADULTOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é estudar a eficácia do uso do Hormônio de Crescimento (GH) a longo prazo, no que diz respeito à melhora na qualidade de vida, redução de fatores de risco cardiovasculares, melhora da densidade óssea e diminuição da gordura corporal, o que tem sido demonstrado em trabalhos anteriores.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames periódicos como: exames de sangue (de 6 / 6 meses), tomografia e ecografia (anualmente), eletrocardiograma, entre outros, além da consulta médica para que seja possível a avaliação de seu bem estar geral e dos efeitos do tratamento.
- d) Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, como um discreto inchaço nos tornozelos e dedos devido a acúmulo de fluido (edema), o que pode ser controlado com redução gradativa das doses da medicação, e realização de exames como coleta de sangue e outros sem maiores riscos à sua saúde.
- e) As pesquisas até agora realizadas não demonstraram riscos envolvam o seu tratamento.
- f) Para tanto você deverá comparecer no HOSPITAL DE CLÍNICAS ou em outro serviço previamente determinado para consultas médicas de acompanhamento e realização de exames de laboratório, mensalmente nos três primeiros meses de tratamento, e então de 6 / 6 meses até o final do tratamento. Exames radiológicos deverão ser repetidos a cada 2 anos. A duração do tratamento será de 05 (cinco) anos.
- g) Contudo os benefícios esperados são: redução da gordura corporal; aumento do tecido muscular e da densidade óssea; redução dos fatores de risco cardiovasculares, aumento na capacidade de exercício além de melhora do bem estar geral.
- h) Os médicos: Dr César Boguszewski e Dra Daniele Cristina Tokars poderão ser contatados através do telefone 360-1800, R.6224 (Hospital de Clínicas – SAM 06) de Segunda a Sexta feira no período da tarde. São os responsáveis pelo seu tratamento e farão o acompanhamento através de: consultas médicas periódicas e realização de exames laboratoriais conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- i) Para o tratamento da deficiência de Hormônio de Crescimento não há tratamento alternativo ao que está sendo proposto.
- j) Você receberá todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- l) Neste estudo será utilizado um grupo controle, o que significa que um grupo de pacientes não receberá este tratamento, o que permitirá a comparação dos resultados obtidos com ou sem tratamento.
- m) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, poderá retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento anterior, que está assegurado.

n) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida

o) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos, etc...) não são da responsabilidade do paciente.

p) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.

q) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data _____

Data
Assinatura do paciente
____/____/____

____/____/____

Nome do pesquisador

ANEXO 3 – DADOS INDIVIDUAIS

PACIENTE	SEXO	IDADE	ID INÍCIO	CO_AO	ETIOLOGIA	REP_T4	REP_CORT	REP_MINER	REP_GON	DDAVP	OUTRAS	USO GH INF	RAÇA	TABAG	PACIENTE T	DX_HIP a	TESTE	PICO_GH
1	F	59	52	AO	Sheehan	x	x		x		HAS		branca	não	1	1	ITT	0,08
2	F	35	29	AO	Craniofa	x	x		x	x	-		branca	não	2	5	ITT	0,31
3	F	54	48	AO	Prolacti	x	x		x		HAS		branca	não	3	1	ITT	0,05
4	F	42	36	AO	Tu hipof	x	x	x	x		-		amarela	não	4	7	ITT	0,9
5	F	64	58	AO	Sheehan	x	x		x		HAS		branca	não	5	1	ITT	0,71
6	F	46	41	CO	Def Pit	x					-		branca	não	6	6	ITT	0,16
7	F	31	31	CO	Sela Vaz	x	x		x		-	x	branca	não	7	22	ITT	0,12
8	F	36	30	AO	Sheehan	x	x		x		-		branca	não	8	1	ITT	0,78
9	F	60	54	AO	Sheehan	x	x		x		HAS		branca	não	9	1	ITT	0,05
10	F	25	25	CO	Craniofa	x	x		x	x	-		branca	não	10	4	Clonidin	1,2
11	F	63	57	AO	Sheehan	x	x		x		-		branca	não	11	6	ITT	2,83
12	F	67	61	AO	Sela Vaz	x					HAS		branca	não	12	2	ITT	0,49
13	M	48	42	AO	Craniofa	x	x		x	x	-		branca	não	13	20	ITT	1,22
14	M	52	46	CO	Panhipo Id	x			x		-	x	branca	não	14	4	ITT	0,13
15	M	49	43	AO	anhipopós TC	x	x		x		-		branca	sim	15	1	ITT	0,16
16	M	62	57	AO	Acromega	x	x		x		HAS		parda	não	16	1	ITT	0,06
17	M	44	37	AO	Apoplexia	x	x				-		branca	sim	17	1	clonidin	0,8
18	M	72	66	AO	Tu hipof	x	x		x		HIPOLIP/HAS		branca	sim	18	1	ITT	0,02

PACIENTE	Jose GH I	Dose 1a	Dose 2a	Dose 3a	Dose 4a	ESTAT	Peso B	Peso 1	Peso 2	Peso 3	Peso 4	IMC B	IMC 1	IMC 2	IMC 3	IMC 4
1	0,56	1,2	1,2	1,6	1,6	148	78	78	78	78	74	35,6	35,6	35,6	37,2	33,7
2	0,56	1,2	1,6	1,6	1,6	164	67	71	71	76	73	25	26,4	26,4	28,3	27,3
3	0,56	1,2	1,2	1,2	1,2	159	83,6	79	76	71	75	33,1	31,3	30,1	28,1	29,7
4	0,56	1,2	1,2	1,2	1,2	159	60,4	60	57,1	59,9	60	23,9	23,8	22,6	23,7	23,8
5	0,56	1,2	1,2	1,6	1,2	146	54	55	54	52	55	25,3	25,8	25,3	24,4	25,8
6	0,56	1	0,8	1,2	0,8	118,5	53	53	54,2	55	50,7	38,1	38,1	38,9	39,5	36,4
7	0,56	1	1,2	1,2	1,2	1,45	56	53	55	56	60,5	26,6	25,23	26,57	26,6	28,8
8	0,56	1,2	1,2	1,2	1,6	164	74	73	74	75	76	27,6	27,2	27,6	27,9	28,3
9	0,56	1,2	1,2	1,6	2	151	60	60	54	59	50	26,3	26,3	23,6	25,8	21,9
10	0,56	1,2	1,2	1,6	1	155	81	73	69	77	83	33,7	30,4	28,7	32	34,5
11	0,56	1,2	1,2	1,2	1,2	158	69	70	68	69	69	27,7	28,1	27,3	27,7	27,7
12	0,56	1,6	1,6	1,6	1,2	156	92	91	91	87,3	85	37,8	37,4	37,4	35,9	34,9
13	0,56	1,2	1,2	1,2	1,6	173	93	94	93	91	88	31,1	31,4	31,1	30,4	29,4
14	0,56	1,2	1,2	1,2	1,2	152	58,9	60	60,4	59	57	25,4	25,9	26,1	25,5	24,6
15	0,56	1,2	1,2	1,2	1,2	161,7	62	60	57	61	60	23,7	22,9	21,8	23,3	22,9
16	0,56	1,2	1,2	1,2	1,6	175	76	77	77	74	75	24,8	25,1	25,1	24,1	24,5
17	0,56	1,2	1,2	1,4	1,2	179	82	77	77	76	78	25,6	24	24	23,7	24,3
18	0,56	1,2	1,2	1,6	1,6	174	98	100	95	97,7	97	32,4	33,1	31,4	32,3	32,1

PACIENTE	CA B	CA 1	CA 2	CA 3	CA 4	DEXA TT B	DEXA TT 1	DEXA TT 2	DEXA TT 3	DEXA TT 4	DEX ARM B	DEX ARM 1	DEX ARM 2	DEX ARM 3	DEX ARM 4
1	108	108	108	111	107	30,9	32,8	30,8	33,9	32,6	37,2	38,2	41,7	45,4	45
2	89	88	95	97	95	31,8	34,2	34,2		35,1	33	34	35,3		36,5
3	99	95	90	84	87	44	39,4	37	36	39,4	47,1	40,6	33,8	35,1	39
4	82	79	80	84	80	36,8	36,8	34,6	38,5	38,1	32,8	30,2	31,8	34,8	38
5	92	94	92	91	94	45	39,4	42,1	41,2	41,3	48,6	41,4	47,5	45,3	45,9
6	98	96	98	100	95	53,6	50,8	45,2	49	42,4	61,3	56	55,8	57,9	51,8
7	80,5	77	78	79	82	37,2	35,1	32,9	36,7	36,4	28,7	23,8	30,4	30,6	30,3
8	91	89	90	91	92	37,8	37,5	35,9	37,2	36,1	37,4	33,1	33,5	34,7	35
9	90	94	93	92	87	37,7	36,7	33,1	34,9	31,7	40,9	41,9	36,5	40,7	38,4
10	104	96	94	98	100	51,5	47,2	42,1	47,9	48,7	48,8	45,6	45,5	50,9	53,4
11	91	93	92	92	91	34,3	31,6	31	32,7	31,3	32,1	30,2	34,6	37,1	35,2
12	115	114		118	113	41,4	37,3	38	39,3	36,9	46,8	44,8	43	44,7	41,6
13	104	104	103	98	97	15,8	17	17,8	15,4	14,8	10	14	13	11,2	13,1
14	86	87	88	87	86	20,9	17,8	15	15,9	14,1	14,3	11,5	9,1	11,2	10,1
15	85	85	84	82	83	30	26,5			22,9	22,6	20,1			15,1
16	98	94	96,5	93	92	15,5	12,4	10,3	12,4	13,6	9,3	6,3	5,4	6	7,4
17	95	92	88	87	88	29,9	23,4	21,8	23,8	25,4	24,6	16,6	13,9	17,7	20,8
18	114	116	111	113	113	33	31	28,1	26,1		25,4	27,1	25,3	21,5	

PACIENTE	DEX LEG B	DEX LEG 1	DEX LEG 2	DEX LEG 3	DEX LEG 4	DEX TR B	DEX TR 1	DEX TR 2	DEX TR 3	DEX TR 4	Kg G MS B	Kg G MS 1	Kg G MS 2	Kg G MS 3	Kg G MS 4
1	30,4	31,5	26,8	31	26,7	31,3	33,8	32,2	34,6	34,7	2,901	3,332	3,22	3,56	3,7
2	31,7	31,9	31,4		32	34,3	39,6	38,4		39,4	2,077	2,159	2,383		2,529
3	49,5	46,5	44	43	46,4	45,5	42,7	35,4	33,5	37,4	4,798	3,405	2,376	2,353	3,012
4	37,2	36,9	36,6	39,2	41	36	37,4	34,9	40,7	39,3	1,474	1,629	1,721	1,96	2,236
5	44,5	41	40,4	42,8	42,5	49,2	40,5	46,2	44,4	44,2	2,09	1,603	2,23	1,911	2,246
6	55,9	51,8	50,5	56	50,1	54,7	52,6	42,8	46,4	39,2	2,601	2,691	3,001	2,85	2,818
7	40,5	38,7	40	42,5	44,1	38,6	36,6	31,7	35,6	35,9	1,236	0,92	1,389	1,482	1,524
8	41,2	39,1	38	40,7	40,6	38,9	40,1	38,3	38,6	36,2	3,07	2,258	2,426	2,562	2,681
9	36,1	36,2	32,7	35	31,9	40,2	39,3	36,8	37,3	35	2,23	2,599	1,949	2,584	2,026
10	53,5	48,7	49	54,2	54	54,2	50,3	41,1	47,7	48,3	3,075	2,395	2,449	3,413	3,703
11	37,8	34	36,8	37,7	35,8	34,4	32,4	28,4	30,9	30	2,207	2,043	2,428	2,692	2,538
12	43,5	37,8	39,5	39,4	35,9	40,8	37,7	38,3	40,7	39	4,893	4,25	3,697	4,32	3,48
13	14,5	15,4	14,1	13,2	11,8	19,6	20,7	22,8	19,7	19,1	0,893	1,402	1,279	1,105	1,305
14	21,1	18,9	17,6	19	17,2	25	20,8	17,3	17,1	15	0,828	0,665	0,543	0,682	0,613
15	31,7	27,5			25,1	32,6	28,3			24	1,289	1,013			0,983
16	15	10,9	8,7		9,6	11,4	18,5	15,6	12,9	16,5	0,742	0,471	0,453	0,454	0,591
17	30,9	23,9	22	25,3	27,1	33,2	26,7	26,1	27,8	28,7	2,355	1,331	1,121	1,434	1,75
18	35,6	33,5	29,4	28,9		35,3	32,2	30,2	27,6		2,079	2,448	2,482	2,036	

PACIENTE	Kg G MI B	Kg G MI 1	Kg G MI 2	Kg G MI 3	Kg G MI 4	Kg G TR B	Kg G TR 1	Kg G TR 2	Kg G TR 3	Kg G TR 4	Kg G TT B	Kg G TT 1	Kg G TT 2	Kg G TT 3	Kg G TT 4
1	7,616	7,249	6,659	7,76	6,15	11,728	13,347	12,508	13,07	12,6	23,718	25,539	23,88	26,1	24,2
2	7,274	7,5	7,463		8,78	10,579	13,303	13,28		12,632	21,027	24,21	24,494		25,198
3	14,696	13,073	11,761	12,027	13,101	16,525	15,159	11,267	10,077	12,499	37,947	33,331	26,478	25,519	29,754
4	6,428	6,417	7,479	8,28	8,861	8,125	9,857	8,519	10,5	9,979	21,701	17,436	19,08	22,2	22,598
5	7,783	7,366	6,459	7,396	7,566	12,679	10,937	12,871	10,672	11,712	23,699	21,333	22,578	20,917	22,571
6	8,037	7,836	8,41	9,997	8,216	15,608	14,13	11,112	12,245	8,765	27,598	26,225	24,095	26,55	20,838
7	7,302	6,509	7,542	8,823	8,888	10,193	9,243	7,879	8,977	8,817	20,258	18,109	17,774	20,302	20,293
8	9,732	8,813	9,337	11,037	10,545	13,647	14,187	13,096	12,941	12,528	27,686	26,815	26,09	27,863	27,143
9	5,525	6,097	5,517	6,501	4,878	12,521	11,615	9,207	10,133	7,884	21,724	21,544	17,555	20,35	15,53
10	15,85	12,927	12,605	16,495	16,068	19,966	16,637	12,305	15,28	18,816	40,872	33,703	28,226	36,222	39,861
11	9,288	7,793	8,765	9,247	8,807	10,373	10,724	8,664	9,422	9,193	23,293	21,842	20,876	22,4	21,451
12	11,298	9,34	12,048	10,95	8,58	18,95	18,329	16,743	16,868	17,79	37,2	33,592	34,19	33,69	31,1
13	4,355	4,701	4,238	4,128	3,502	8,457	9,229	10,162	8,265	7,601	14,433	16,019	16,676	14,237	13,193
14	3,967	3,706	3,608	3,992	3,538	6,539	5,712	4,444	4,303	3,472	12,086	10,714	8,895	9,327	8,05
15	6,423	5,082			5,733	8,853	7,969			6,35	17,764	15,31			13,782
16	3,43	2,425	1,93	2,078	2,54	6,831	6,024	5,001	5,882	6,277	11,832	9,6	7,971	9,1	10,219
17	7,942	5,577	5,301	6,319	6,663	12,503	9,721	9,454	9,502	10,475	24,391	17,792	16,654	17,941	19,743
18	10,737	19,5	7,332	8,844		17,691	16,62	14,498	13,295		31,962	30,647	26,898	25,383	

PACIENTE	Kg MM TT B	Kg MM TT 1	Kg MM TT 2	Kg MM TT 3	Kg MM TT 4	Kg MM MS B	Kg MM MS 1	Kg MM MS 2	Kg MM MS 3	Kg MM MS 4
1	50,931	50,096	52,089	49,3	48,5	4,907	5,398	4,494	4,29	4,52
2	43,074	43,237	45,012		44,498	4,21	4,196	4,366		4,401
3	42,173	42,395	42,843	43,249	43,57	5,379	4,972	4,663	4,343	4,702
4	30,719	33,05	33,825	33,2	34,376	3,016	3,379	3,442	3,425	3,646
5	27,441	31,171	29,393	28,203	30,269	2,213	2,267	2,465	2,312	2,647
6	22,618	23,681	27,799	26,201	26,77	1,643	2,112	2,376	2,096	2,618
7	32,246	31,508	34,508	33,151	33,447	3,065	2,949	3,187	3,154	3,504
8	43,231	41,998	44,226	44,585	45,692	5,139	4,562	4,806	4,816	4,99
9	34,048	35,312	33,523	35,992	31,442	3,219	3,606	3,392	3,77	3,25
10	35,917	35,146	36,732	37,238	39,914	3,229	2,861	2,935	3,297	3,231
11	42,172	44,837	44,271	44,025	44,914	4,67	4,727	4,594	4,572	4,662
12	50,064	54,325	53,627	49,855	51,288	5,552	5,248	4,911	5,348	4,881
13	72,998	74,311	73,423	74,46	71,997	8,071	8,592	8,552	8,786	8,659
14	43,08	46,645	47,847	46,588	46,419	4,948	5,107	5,413	5,398	5,432
15	39,603	40,561			46,528	4,418	4,023			5,511
16	61,458	64,245	65,919	61,248	61,954	7,214	6,976	7,876	7,103	7,451
17	53,732	54,997	56,682	54,141	54,946	7,233	6,685	6,948	6,664	6,67
18	61,901	64,852	65,818	68,77		6,11	6,576	7,332	7,44	

PACIENTE	DMO TT B	DMO TT 1	DMO TT 2	DMO TT 3	DMO TT 4	DMO CL B	DMO CL 1	DMO CL 2	DMO CL 3	DMO CL 4	DMO CF B	DMO CF 1	DMO CF 2	DMO CF 3	DMO CF 4	DMO FT B	DMO FT 1	DMO FT 2	DMO FT 3	DMO FT 4
1	0,983	1,036	0,956	0,997	0,945	0,697	0,727	0,691	0,674	0,652	0,827	0,853	0,82	0,819	0,826	0,899	0,956	0,903	0,917	0,897
2	1,013	1,023	1,011		1,048	0,905	0,964			1,026	0,756	0,759			0,787	0,795	0,822			0,856
3	1,163	1,155	1,126	1,104	1,091				1,074					0,928					0,939	
4	1,196	1,211	1,217	1,201	1,201	1,193	1,211	1,163	1,166	1,157		1,124	1,125	1	1,063		1,163	1,17	1,076	1,121
5	0,978	0,982	0,996	0,998	1,001	0,853	0,824		0,866	0,897	0,643	0,664		0,748	0,775	0,698	0,761		0,786	0,826
6	1,108	0,995	1,135	1,146	1,155	1,07	1,096	1,151		1,193	0,758	0,799	0,895		0,911	0,965	0,995	1,053		1,084
7	1,108	1,086	1,101	1,079	1,111	1,087	1,098	1,125	1,105	1,138	0,855	0,844	0,927	0,914	0,922	0,881	0,89	0,909	0,897	0,949
8	1,175	1,168	1,168	1,158	1,161	1,217	1,219		1,302		0,871	0,923		0,919		0,887	0,923		0,946	
9	1,058	1,061	1,064	1,064	1,06	0,858	0,93	0,935	0,924	0,949	0,838	0,872	0,907	0,89	0,889	0,937	0,945	0,965	1	0,981
10	1,14	1,141	1,146	1,169	1,134	1,063	1,061	1,08	1,036		0,944	0,962	0,985	0,999		1	0,995	0,992		
11	1,173	1,124	1,124	1,118	1,108	1,052	1,077	1,014	1,053	1,065	0,924	0,92	0,914	0,913	0,925	1,01	1,016	0,992	0,977	1,004
12	1,139	1,082	1,049	1,069	1,09	1,021	1,024	1,058		0,972	0,907	0,964	0,92		0,864	1,045	1,039	1,051		1,013
13	1,458	1,453	1,459	1,476	1,472	1,454	1,481	1,461			1,188	1,23	1,198			1,308	1,323	1,336		
14	1,237	1,269	1,267	1,296	1,284	1,317	1,369	1,445	1,407	1,415	1,245	1,247	1,276	1,334	1,352	1,231	1,259	1,278	1,295	1,335
15	0,973	0,945			0,968	0,873	0,882				0,721	0,733				0,741	0,771			
16	1,178	1,158	1,17	1,156	1,173	1,356	1,327	1,321	1,271	1,341	0,87	0,847	0,839	0,829	0,826	0,823	0,888	0,86	0,844	0,852
17	1,323	1,25	1,238	1,064	1,221	1,226	1,223	1,268	1,244		0,964	0,985	0,958	0,907		1,019	0,992	0,967	0,941	
18	1,228	1,224	1,187	1,216	1,216	1,184	1,157	1,218		1,272	1,037	0,974	0,966		0,976		0,987	1,002		1,012

PACIENTE	T-sc TT B	T-sc TT 1	T-sc TT 2	T-sc TT 3	T-sc TT 4	T-sc CL B	T-sc CL 1	T-sc CL 2	T-sc CL 3	T-sc CL 4	T-sc CF B	T-sc CF 1	T-sc CF 2	T-sc CF 3	T-sc CF 4	T-sc FT B	T-sc FT 1	T-sc FT 2	T-sc FT 3	T-sc FT 4
1	-1,8	-1,1	-2,1	-1,6	-2,2	-4	-3,8	-4,1	-4,2	-4,4	-1,3	-1,1	-1,3	-1,3	-1,3	-0,8	-0,4	-0,8	-0,7	-0,9
2	-1,4	-1,3	-1,4		-1	-2,3	-1,8				-1,3	-1,9	-1,8			-1,6	-1,7	-1,5		-1,2
3	0,47	0,4	0	-0,3	-0,4				-0,9					-0,4					-0,5	
4	0,9	1,1	1,1	0,9	0,9	0,1	0,3	-0,1	-0,1	-0,2		1,2	1,2	0,2	0,7		1,4	1,4	0,6	1
5	-1,8	-1,8	-1,6	-1,6	-1,5	-2,7	-3		-2,6	-2,4	-2,8	-2,8	-1,9	-1,7	-2,5	-2,5		-1,8	-1,4	
6	-0,2	0	0,1	0,7	0,4	1,07	-0,7	-0,2	0,1	-1,8	-1,5	-0,7	-0,6	-0,6	-0,3	0	0,4	0,7	0,7	
7	-0,2	-0,5	-0,3	-0,6	-0,2	-0,8	-0,7	-0,5	-0,6	-0,3	-1	-1,1	-0,4	-0,6	-0,5	-1	-0,9	-0,8	-0,9	-0,4
8	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,9		1		-0,9	-0,8		-0,5		-0,9	-0,6	-0,4		
9	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-2,7	-2,1	-2	-2,1	-1,9	-1,2	-0,9	-0,6	-0,7	-0,8	-0,5	-0,5	-0,3	0	-0,2
10	0,29	0,2	0,3	0,5	0,1	-0,97	-1	-0,8	-1,2		-0,3	-0,2	0	0,2		0	0	-0,1		
11	0,6	0	0	-0,1	-0,2	-1,1	-0,9	-1,4	-1,1	-1	-0,5	-0,5	-0,6	-0,6	-0,5	0,1	0,1	-0,1	-0,2	0
12	0,2	-0,5	-1	-0,7	-0,4	-1,3	-1,3	-1		-1,7	-0,6	-0,1	-0,5		-1	0,4	0,3	0,4		0,1
13	2,97	2,9	3	3,2	3,2	1,95	2,2	2			0,98	1,2	1			1,8	1,9			
14	0,2	0,6	0,6	1	0,8	0,8	1,2	1,9	1,6	1,6	1,3	1,4	1,6	2	2,2	1,1	1,3	1,4	1,6	1,9
15	-3,1	-3,4				-2,9	-2,8				-2,7	-2,6				-2,7	-2,5			
16	-0,5	-0,8	-0,6	-0,8	-0,6	1,1	0,9	0,8	0,4	1	-1,5	-1,7	-1,8	-1,9	-1,9	-2,1	-1,6	-1,8	-1,9	-1,8
17	1,3	0,4	0,2	-0,8	0	0,1	0	0,4	0,2		-0,8	-0,7	-0,9	-1,3		-0,5	-0,8	-0,9	-1,1	
18	0,1	0	-0,4	0		-0,3	-0,5	0		0,4	-0,28	-0,7	-0,8		-0,7		-0,8	-0,7		-0,6

PACIENTE	Z-sc TT B	Z-sc TT 1	Z-sc TT 2	Z-sc TT 3	Z-sc TT 4	Z-sc CL B	Z-sc CL 1	Z-sc CL 2	Z-sc CL 3	Z-sc CL 4	Z-sc CF B	Z-sc CF 1	Z-sc CF 2	Z-sc CF 3	Z-sc CF 4	Z-sc FT B	Z-sc FT 1	Z-sc FT 2	Z-sc FT 3	Z-sc FT 4
1	-1,9	-1,1	-2,1	-1,5	-1,9	-3,8	-3,4	-3,6	-3,6	-3,6	-0,9	-0,6	-0,8	-0,8	-0,6	-0,7	-1,1	-0,5	-0,3	-0,4
2	-1,5	-1,4	-1,7		-1,3	-2,4	-2			-1,5	-1,9	-2			-1,8	-1,8	-1,6			-1,4
3	-0,13	0	0	-0,2	-0,4				-0,6					0					-0,3	
4	1,5	1,3	1,4	1,2	1,2	0,4	0,4	0,2	0,1	0		1,4	1,6	0,5	1		1,5	1,7	0,9	1,2
5	-1,3	-0,5	-0,2	-0,5	0	-1,2	-1,4		-0,7	-0,5	-1,5	-1,3		-0,4	-0,2	-1,5	-0,9		-0,5	-0,2
6	0,3	0,5	0,6	1	1	-0,5	-0,3	0,1		0,6	-1,4	-1	-0,2	0	0	0,1	0,4	0,8	1,2	1,2
7	0,2	0	0,1	-0,2	0,2	-0,5	-0,3	-0,1	-0,3	-0,2	-0,8	-0,8	-0,1	-0,3	-0,3	-0,8	-0,6	-0,5	-0,6	-0,3
8	0,2	0,2	0,1	0	0	0	0,7		0,7		-1	-0,9		-0,6		-1,1	-0,8		-0,6	
9	0	0	0,4	0,3	0,7	-1,7	-1	-0,7	-0,8	-0,2	-0,3	0,1	0,6	0,4	0,6	0,2	0,3	0,7	0,9	1
10	-0,41	-0,1	0,1	0	-0,7	-1,51	-1,3	-1	-1,6		-0,85	-0,5	-0,2	-0,2			-0,3	-0,2	-0,4	
11	1,1	0,7	0,7	0,6	0,6	-0,2	0,1	-0,3	0,1	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,6	0,7	0,7	0,6	0,5	0,8
12	0	-0,6	-1	-0,5	-0,1	-0,8	-0,5	-0,2		-0,6	-0,1	0,5	0,2		-0,1	0,6	0,7	0,8		0,7
13	2,32	2,2	2,3	2,6	2,7	1,56	1,8	1,7			1,14	1,4	1,2				1,8	2		
14	1,1	1,4	1,4	1,9	1,7	1,6	2	2,6	2,4	2,5	2,3	2,3	2,6	3,1	3,3	1,9	2,1	2,3	2,4	2,8
15	-2,4	-2,7				-2,3	-2,2				-1,9	-1,8				-2	-1,8			
16	-0,4	-0,7	-0,5	-0,5	-0,3	1,5	1,2	1,2	0,9	1,4	-0,7	-0,9	-0,9	-0,9	-0,9	-1,5	-1	-1,2	-1,2	-1,1
17	1,1	0,4	-0,7	0,4	0	-0,1	0,1	0,4	0,3		-0,7	-0,4	-0,6	-0,9	-0,9	-0,5	-0,5	-0,9	-0,8	
18	-0,46	-0,5	-0,7	-0,5		-0,5	-0,8	-0,1		0,3	0,39	-0,1	0		0,1		-0,5	-0,3		-0,2

PACIENTE	IGF1 B	IGF1 1a	IGF1 2a	IGF1 3a	IGF1 4a	IGF1 DP B	IGF1 DP 1a	IGF1 DP 2a	IGF1 DP 3a	IGF1 DP 4a
1	95	167,2			153,9	-1,75	-0,07			-0,26
2	15,3	75,2	55,8		19,8	-7,72	-2,87	-3,75		-6,84
3	56	143,2	182	249	63,7	-3,38	-0,59	0,13	1,07	-2,92
4	7,2	292,8	459	521	370	-9,8	1,34	2,7	3,1	2,09
5	95				256,4	-1,64				1,31
6	26,4	160			53,3	-5,75	-0,39			-3,59
7	18	9,6		210	128	-7,18	-9,05		0,3	-1,17
8	4,8	7,2?			176,6	-11,2	-9,95			-0,22
9	29	15,3		96,1	106	-5,2	-7,05		-1,62	-1,32
10	109	206		99,5	27,3	-3,49	-0,76		-2,99	-7,28
11		79,7	133,4	252	85,6		-2,15	-0,63	1,24	-1,89
12					412,8					2,74
13	126	14			281	-1,09	-7,6			1,35
14	20	78,2	78,8	203	67,1	-6,48	-2,42	-2,37	0,43	-2,81
15	140	9,6		122	43,2	-0,76	-8,7		-1,11	-4,17
16	9,6	140,8		162	145	-8,36	-0,49		-0,048	-0,35
17	177	170,4	347	408	374	-0,16	-0,26	1,88		2,38
18	106	110		471	452	-1,18	-1,05		3,17	3,06

PACIENTE	GLIC B	GLIC 1	GLIC 2	GLIC 3	GLIC 4	INS B	INS 1	INS 2	INS 3	INS 4	HOMA B	HOMA 1A	HOMA 2A	HOMA 3A	HOMA 4A	HbA1c B	HbA1c 1	HbA1c 2	HbA1c 3	HbA1c 4
1	91	105	99	101	94	19,1	29,5	43	29	35	4,2	7,6	10,5	7,23	8,1					
2	76	77	84	77	69	12	16,2	16	23	5,3	2,2	3	3,3	4,3	0,9		5,2	5,6		
3	88	94	71	91	81	13,2	17,7	6,9	9	3,9	2,8	4,1	1,2	2	0,7	6,5	5,4	5	5,1	5,3
4	82	79	85	91	89	10,5	12,7		8,1	11,6	2,1	2,4		1,8	2,5		4,5	5,6	6,4	6,2
5	91	79	90	86	101	19,1	53	16	15,4	19,4	4,2	10,3	3,5	3,2	4,8					
6	95	97	97	87	75	9,8	9,7	6,8	5,2	3,9	2,2	2,3	1,6	1,1	0,7					
7	78	77	76	74	84	7,2	7,8	10	7	8,2	1,3	1,4	1,8	1,2	1,7			5,5	4,9	
8	78	80	78	90	93	7,7	14,3	10,5	14,1	16,4	1,4	2,8	2	3,1	3,7					
9	81	75	105	82	83	8	8,6	7,2	2	2	1,6	1,5	1,8	0,4	0,4					
10	75	72	69	81	62	6	6,3	8,2	6,4	4	1,1	1,1	1,3	1,2	0,6	4,3	4,4	4,2	4,6	3,7
11	80	82	90	96	89	8	8,5	10,4	5,8	4,6	1,5	1,7	2,3	1,3	1	6,1	6	6,3	6,3	6,9
12	114	136	124	115	106	21,7	46	61,7	20	21	6,1	15,4	18,8	5,6	5,4					
13	100	107	91	93	92	8	4,7	4	6,7	5,3	1,9	1,2	0,8	1,5	1,2					
14	72	87	93	86	92	5,6	16,9	6,1	2	2	0,9	3,6	1,4	0,4	0,4	4,4	6,32	4,7	4,6	4,9
15	62			84	82	5,7			2,6	2	0,8			0,5	0,4					
16	75	73	72	78	94	6,5	5,6	7	2	2	1,2	1	1,2	0,3	0,4	5,1	4,6	4,7	5,3	
17	82	93	87	75	94	12,7	7,2	17	5,3	3,3	2,5	1,6	3,6	0,9	0,7	5,8	5,7	6,2	5,5	5,7
18	103	244	107	92	101	13,8	24	6	12	6,8	3,5	14,4	1,5	2,7	1,6	7,4	7,9	6,6	5,6	6,1

PACIENTE	T3 B	T3 1a	T3 2a	T3 3a	T3 4a	T4 B	T4 1a	T4 2a	T4 3a	T4 4a	T4L B	T4L 1a	T4L 2a	T4L 3a	T4L 4a	TSH B	TSH 1a	TSH 2a	TSH 3a	TSH 4a
1	140	94,03		94,99	186	13,2	8,08			12,8	1,9	0,91	0,98	1	1,98	0,16	0,23	0,12	0,089	0,013
2	119	162	81,3		88		10,8	8,68		7,07	1,69	1,92	1,62	2,39	1,09	0,06	0,01	0,001	0,001	0,034
3	117	94,1	74,7	147,08	79,8	8,6	9,79	10,2	13,32	13,3	0,9	1,36	1,3	1,7	1,2	2,3	0,03	0,03	0,03	0,03
4	86,5	81,4	125	144,32	98,9	8,7	4,2	9,63	10,52	10,7	1,2	0,5	1,51	1,58	1,34		0,8	0,03	0,03	0,03
5	140	150,8	117	94,57	163	13,2	11,1	15,7		10,4	1,9	1,3	1,58	1,95	1,4	0,16	0,15	0,03	0,001	0,05
6	79,8	88,57	100,1	139,65		9,63				12,6	1,6	1,44	1,77	1,95		0,019	0,001	0,001	0,001	0,114
7	100	98,53	190	150	135	6,5			8,3	6,9	0,91	0,96	1,6	1,8	0,67					3,3
8	92,4	99	82	89,13	80		11,5	8,61	7,75	7,11	0,79	1,3	0,96	1,02	1,32	0,09	0,05	0,048	0,06	0,05
9	111,23	65	126,06	89,73		13,05	8,98	8,22	7,08	7,08	1,07	1,14	0,92	0,81	2,18	0	0,01	0,001	0,001	0,01
10	91,5	94,5	139	113	53,8		6,12	10	10,5	12,3	0,7	0,89	1,82	2,13	1,84	0,01	0,01	0,01		0,03
11		138	162	177	144	7,8	5,9	8,8		6,8		0,81	1,6	1,95	1,12	1	1,04	0,05	0,05	0,19
12			113	82,7	172		9,99			9,56	1,6	0,91	0,93	1,02	1,6		3,9		3,2	2,6
13	98,8	118,9	98	98,52	147	6,2	6,3		6,2	11,4	0,78	0,98	0,38	1,14	1,5	1,8	1,14	0,14	0,001	0,04
14	125	127,4	120	80,2	132	8,8			6,9	6,9	0,8	1,2	1,2	0,93	1,56	0,02	0,01	0,002	0,002	0,01
15	95,7	89,43		49,6	80	6,8			9,42	11,3	0,78	0,87		1,69	1,69	0,4			0,001	0,002
16	89,5	68,8	68	87,67	74,2		10,3			13,32		0,8	1,6	1,43	1,86	1,58	0,05	0,01	0,01	0,01
17	97,7	105,3	103	97,29	64	7,5	11,6	8,9	13,31	10,1	1,4	2	1,77	1,83	1,47	0,09	0,04	0,03	0,03	0,03
18	59,7	65	80,4	87,27	62,3	8,2	7,5	7,12	7,4	7,2	0,6	1,38	1,01	1,14	1,08	0,09	0,02	0,03	0,05	0,03

PACIENTE	COL T B	COL T 1a	COL T 2a	COL T 3a	COL T 4a	HDL B	HDL 1a	HDL 2a	HDL 3a	HDL 4a	LDL B	LDL 1a	LDL 2a	LDL 3a	LDL 4a	TG B	TG 1a	TG 2a	TG 3a	TG 4a
1	233	212	259	216	226	55	55	54	44	55	149,6	125	199	93,6	96	142	160	238	392	367
2	197	140	198	163	150	44	34	42	37	33	142	97	140	110	103	57	44	79	80	67
3	223	171	147	187	190	37	53,4	33	45,8	45	164,2	99	97,2	128,2	130	109	98	84	65	73
4	176	228	169	190	160	45	48,6	47,9	45,2	54,6	116,4	160	103,5	122,8	93	73	97	88	110	61
5	233	245	213	199	182	55	71,9	65,9	58	50	222	148,9		97,6	112	149	121		217	97
6	247	187	189	177	171	36	36	38	44	40	183,2	122,8	122	118,8	127	139	141	144	71	108
7	234	232	172	221	205	35	38	49	46	50	169,4	166,2	104	148,8	121	148	139	91	131	170
8	169		148	123	163	62		42	39	51	60		75	57	66	241		154	131	228
9	282	278	459	231	207	55	53	70	49	66	201,4	195,8	361,4	182	128	128	146	138	170	64
10	176	180	190	194	179	53	32	55		59	76	111	112		98,4		185	112	54	108
11	231	225	190	190	213	78	55	72	72	66	118	122	86	69,6	113	175	240	160	242	167
12	197	195	218	202	213	39	36	37	44	53	93	91,4	113	84,6	125	325	338	339	367	173
13	239	226	214	173	200	40	39	34	33	44	183,4	82,8	133	108,6	121,4	78	52	231	157	173
14	184	253	205	219	214	39	41	40	35	48	133	185,6	129	143,2	142	59	132	180	204	118
15	148,7			169	144	32,4			44	49	96,2			105	83	100,7			99	60
16	210	158	153	187	198	56	47	43	46,3		131,6	93	92	108,1		112	86	87	163	136
17	319	108	265	255	313	48	48,1	48,7	41	59	239	49,5	164,5	164,4	197	165	52	259	248	281
18	297	315	224	277	220	56	55	51	58,7	53,4	176		125	105,8	101	322	467	239	311	329

PACIENTE	RA B mm	RA 1a	RA 2a	RA 3a	RA 4a	AE B mm	AE 1a	AE 2a	AE 3a	AE 4a	DDVE B mm	DDVE 1a	DDVE 2a	DDVE 3a	DDVE 4a	EDSV B mm	EDSV 1a	EDSV 2a	EDSV 3a	EDSV 4a
1	33		36		29	35		37		38	15		15		14	11		12		11
2	26	28	26	30	27	35	40	36	35	35	19	19	20	16	21	10	9	10	11	8
3	30	23	27	24	25	31	38	42	37	37	15	18	20			8	8	10	8	10
4	25	28	26	25		25	27	26	29		18	19	19	29		8	9	9	9	
5	28	30	30	29	25	28	28	28	27	26	17	15	15	13	15	13	13	13	8	11
6	24	26	22	25		32	27	28	27		17	15	14	17		9	9	10	10	
7	24	24		26		32	31		30		13	17		16		9	6		9	
8																				
9	35	31	32	33		33	35	27	30		14	22	21	20		11	8	11	10	
10	26	23	27	25		39	36	32	27		18	17	17	17		7	9	9	10	
11	31	34	32	33	33	39	40	40	37	40	16	17	15	10	16	8	12	8	9	9
12	34	34	36		33	36	34	38		39	15	15	13		13	14	15	15		11
13	33	33	33	33		35	43	43	42	43	26	24	27	27	25	10	9	11	11	12
14	32	26	33		32	30	30	31		29	16	22	17		15	9	9	8		9
15	31	32	31		33	35	33	34		32	22	21	14		12	8	11	7		8
16														x						
17	34	35	33	29		36	37	37	29		20	14	19	19		10	9	11	9	
18	33	39	38	38		43	39	34	39		19	23	20	21		16	20	12	12	

PACIENTE	DDPVE B mm	DDPVE 1a	DDPVE 2a	DDPVE 3a	DDPVE 4a	DDVE B mm	DDVE 1a	DDVE 2a	DDVE 3a	DDVE 4a	DSVE B mm	DSVE 1a	DSVE 2a	DSVE 3a	DSVE 4a	EP B %	EP 1a	EP 2a	EP 3a	EP 4a
1	12		12	x	11	49		49		47	31		29		31	37		41		34
2	8	9	9	10	8	44	47	43	44	45	27	25	24	26	28	39	47	44	41	38
3	8	8	10	8	9	45	43	45	49	47	28	24	25	32	27	44	44	44	35	43
4	8	9	9	9		40	35	39	34			26	23	22		45	27	43	43	
5	12	12	12	8	10	32	45	45	41	35	20	27	27	20	22	37	40	40	51	37
6	10	7	10		11	34	41	38	40		17	24	19	20		50	41	50	50	
7	9	6		7		41	46		45		22	27		25		46	41		44	
8																				
9	11	9	10	10		39	41	37	38		19	25	21	22		51	39	43	42	
10	8	9	7	11		45	38	43	40		24	20	25	20		47	47	42	40	
11	9	12	8	11	9	45	45	49	42	43	20	25	24	22	26	56	43	51	48	41
12	14	15	15		11	32	40	43	x	42	18	35	25		29	44	35	42		31
13	11	9	11	9	11	58	60	56	57	58	32	35	33	34	36	45	42	41	40	38
14	9	9	8		9	46	43	49		45	29	29	30		29	36	33	38		36
15	6	7	8		8	53	44	55		52	33	25	34		33	37	43	38		37
16																				
17	10	9	10	10		46	47	45	43		32	29		26		32	38	35	40	
18	15	20	14	14		46	47	60	60		23	28	46	42		50	40	23	30	

PACIENTE	FE B %	FE 1a	FE 2a	FE 3a	FE 4a	MVE B gr	MVE 1a	MVE 2a	MVE 3a	MVE 4a	IMVE B g/m2	IMVE 1a	IMVE 2a	IMVE 3a	IMVE 4a
1	61		71		63	217		230	x	191	126		133		113
2	63	78	76	72	68	135	146	135	160	116	78	82	76	87	64
3	82	75	82	64	74	116	107	155	134	156	63	59	86	77	88
4	83	57	73	73		95	90	107	86	x	59	56	68	53	
5	62	71	70	83	68	128	213	100	90	115	88	145	69	63	79
6	76	73	82	82		92	101	135	137		75	82	109	110	
7	72	72		76		116	85		116		79	60		79	
8															
9	83	70	75	74		142	108	123	119		91	69	83	77	
10	73	80	73	82		107	103	107	107		59	60	64	61	
11	81	75	83	79	72	126	201	168	139	125	73	117	99	81	73
12	70	64	73		59	155	367	x	261	185	81	193	x	139	103
13	70	72	71	70	67	254	222	254	227	286	123	106	122	110	141
14	66	61	68		65	140	125	134		136	90	80	85		89
15	62	75	68		66	131	130	153		150	79	79	96		245
16															
17	61	69	73	70		161	146	166	135		80	74	85	69	
18	76	71	46	56		302	466	357	357		142	218	170	170	