

ADRIANA CLAUDIA LOPES CARVALHO FURTADO

AVALIAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA E APTIDÃO FÍSICA VOLTADA À SAÚDE EM PACIENTES PORTADORES DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO ANTES E APÓS A SUA REPOSIÇÃO.

Brasília, 2019

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ADRIANA CLAUDIA LOPES CARVALHO FURTADO

**AVALIAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA E APTIDÃO FÍSICA VOLTADA À
SAÚDE EM PACIENTES PORTADORES DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO ANTES E APÓS A SUA REPOSIÇÃO.**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Ansaneli Naves

Brasília
2019

ADRIANA CLAUDIA LOPES CARVALHO FURTADO

AVALIAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA E APTIDÃO FÍSICA VOLTADA À SAÚDE EM PACIENTES PORTADORES DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO ANTES E APÓS A SUA REPOSIÇÃO.

Tese apresentada como requisito para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 20 de setembro de 2019

BANCA EXAMINADORA

Luciana Ansaneli Naves
Universidade de Brasília

Luiz Guilherme Grossi Porto
Universidade de Brasília

Cesar Luiz Boguszewsky
Universidade Federal do Paraná

Jefferson Lessa Soares de Macedo
Universidade de Brasília

A DEUS

For all those times you stood by me
For all the truth that you made me see
For all the joy you brought to my life
For all the wrong that you made right
For every dream you made come true
For all the love I found in you
I'll be forever thankful baby
You're the one who held me up
Never let me fall
You're the one who saw me through through it all

You were my strength when I was weak
You were my voice when I couldn't speak
You were my eyes when I couldn't see
You saw the best there was in me
Lifted me up when I couldn't reach
You gave me faith 'cause you believed
I'm everything I am
Because you loved me

You gave me wings and made me fly
You touched my hand I could touch the sky
I lost my faith, you gave it back to me
You said no star was out of reach
You stood by me and I stood tall
I had your love I had it all
I'm grateful for each day you gave me
Maybe I don't know that much
But I know this much is true
I was blessed because I was loved by you

You were always there for me
The tender wind that carried me
A light in the dark shining your love into my life
You've been my inspiration
Through the lies you were the truth
My world is a better place because of you

Diane Eve Warren

AGRADECIMENTOS

- À Prof Dra Luciana Ansaneli Naves por nunca deixar de acreditar em mim;
- Ao meu marido, Wendel dos Santos Furtado, por estar ao meu lado, incondicionalmente, me salvando nas tortuosidades do caminho do saber;
- Às minhas filhas, Juliana Carvalho Furtado e Camila Carvalho Furtado, pela paciência e respeito nesses tempos difíceis;
- Ao meu pai, Ideberto Fernandes Carvalho, e irmãos, Andréa Cristina Lopes Carvalho, Claudia Cristina Lopes Carvalho, Rodrigo Leonardo Lopes Carvalho e Thiago André Lopes Carvalho, pelo apoio e respeito às minhas ausências;
- Aos meus colaboradores principais Dra Daniela Carvalho Louro, Dr Marcelo Palmeira, Dr Rodrigo Vasconcelos, Dr Ronaldo Vasconcelos, Dra Neysa Regattieri, Sra Patrícia Pirangi, Sra Cintia Ramari, Sr Edgard Soares, Sr Daniel Saint Martin. Sem vocês nada disso seria possível.
- Aos alunos do PIBIC Maria Luiza Ricardo Nogueira Montenegro e André Metzker Ferro. Muito obrigada pelo “Força-tarefa Doutorado”;
- À minha psicóloga Maria Augusta Bonardi e ao meu psiquiatra Dr Jorge Salim Risk por proporcionar a base da minha lucidez;
- A todos os meus amigos de profissão que, direta ou indiretamente, fizeram parte dessa minha aventura e torceram por um final feliz.

RESUMO

Introdução: A presença da deficiência de hormônio do crescimento (DGH) em pacientes com hipopituitarismo representa alto risco de doença hepática. Observa-se também importante repercussão na função muscular e no bem-estar global. **Objetivos:** Avaliar a presença de esteatose hepática e aptidão física em um grupo de pacientes com deficiência de hormônio do crescimento no adulto (DGHA), e a relação com parâmetros metabólicos clínicos e bioquímicos diferentes, antes e após seis meses de terapia de reposição com hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH). **Métodos:** Estudo transversal inicial de pacientes diagnosticados com hipopituitarismo e múltiplas deficiências hormonais pituitárias (MDHP), virgens de tratamento com rhGH prévio, mantendo reposição regular dos outros eixos há pelo menos 1 ano. Ensaio clínico de intervenção de seis meses em uma coorte selecionada não randomizada e não controlada. Realizada avaliação clínica e laboratorial com aferição do índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, dosagem de IGF-I, lipidograma, transaminases hepáticas, glicemia, insulina e cálculo do índice *Homeostasis Model Assessment* de resistência insulínica (HOMA-IR). Composição corporal através da densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DEXA), estudo do fígado utilizando o parâmetro de atenuação controlada (CAP), através da elastografia hepática transitória (TE), para identificação de esteatose hepática, e a aptidão física através de testes de força isométricos e isocinéticos, e pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6). O questionário de qualidade de vida (QoL) SF 36 foi utilizado para avaliação da intervenção com rhGH. Para análise estatística, o test t de Student foi utilizado para variáveis de distribuição normal e o teste não paramétrico de Mann-Whitney, para as variáveis de distribuição não normais. **Resultados:** Vinte e dois pacientes com DGHA foram distribuídos de acordo com a fase de início da deficiência, se na infância (DGH-Infância) ou adulta (DGH-Adulto). O IMC, circunferência abdominal, relação cintura/quadril, HOMA-IR e insulina foram significativamente maiores na população com DGH-Adulto. O CAP identificou esteatose em 36,3% dos pacientes no início do estudo (8/22), associada a níveis mais elevados de IMC, circunferência abdominal, insulina e alanina aminotransferase (ALT). Após seis meses de reposição de rhGH, as

medidas de CAP não alteraram significativamente, nem no grupo sem esteatose hepática ($p=0,267$), nem no grupo com esteatose hepática ($p=0,082$). A melhora significativa da composição corporal foi observada apenas no primeiro grupo. Analisando os pacientes divididos de acordo com a fase de início da deficiência, os testes de força e teste de caminhada de seis minutos não mostraram diferença entre os grupos no início do estudo. Os escores obtidos no teste de *hand grip* revelaram uma diminuição significativa na força muscular em ambos os grupos. Após seis meses de reposição de hrGH, não houve melhora nos testes de força muscular e observamos piora significativa no resultado do teste de caminhada de 6 minutos ($575,1m\pm 84,4$ para $545,4m\pm 90,6$; $p=0,033$), apesar da melhora na massa magra. O questionário de QoL SF36 mostrou que os pacientes com DGH-Adulto apresentaram comprometimento principalmente em termos de saúde mental e aspectos sociais no início do estudo. Após rhGh, observamos melhora da vitalidade no grupo DGH-Adulto e saúde mental no grupo DGH-Infância. **Conclusões:** Esse estudo mostrou importantes repercussões metabólicas, físicas e de qualidade de vida em pacientes adultos com DGH grave. Demonstramos a importância do CAP como ferramenta não invasiva na identificação da esteatose hepática e como indicador da gravidade dos distúrbios metabólicos em pacientes com hipopituitarismo e MDHP. A função muscular esteve comprometida nos pacientes e não houve melhora após seis meses de terapia de reposição hormonal. A piora do teste de caminhada de 6 minutos chamou atenção para o fato de que a qualidade da função muscular nesses pacientes depende não apenas da reposição hormonal, mas de hábitos de vida. Os pacientes mostraram deterioração significativa na qualidade de vida, e as diferenças foram observadas de acordo com a fase de início da deficiência.

ABSTRACT

Introduction: The presence of growth hormone deficiency (GHD) in patients with hypopituitarism represents a high risk of liver disease. There is also an important repercussion on muscle function and overall well-being. **Objective:** To assess the presence of hepatic steatosis and physical skills in a group of adult growth hormone deficiency (AGHD) patients, and the relationship to different clinical and biochemical metabolic parameters, before and after six months of recombinant growth hormone (rhGH). **Methods:** Initial cross-sectional study of patients diagnosed with hypopituitarism and multiple pituitary hormone deficiencies (MPHD) who had previously been treated with rhGH, keeping regular replacement of the other axes for at least 1 year. A nonrandomized, uncontrolled cohort of six-month intervention trial in a selected group was done. Clinical and laboratory evaluation was performed with body mass index (BMI), waist circumference, measurement of IGF-I, lipidogram, liver transaminases, blood glucose, insulin and HomeostasisModelAssessment of insulin resistance (HOMA-IR) calculation. Body composition by dual energy x-ray emission densitometry (DEXA), liver study using the controlled attenuation parameter (CAP), transient hepatic elastography (TE) to identify hepatic steatosis, and physical fitness through isometric and isokinetic strength tests, and the six-minute walk test (6mWT). The SF 36 quality of life questionnaire (QoL) was used to evaluate the rhGH intervention. For statistical analysis, Student's t-test was used for normal distribution variables and the Mann-Whitney nonparametric test for not normal distribution. **Results:** Twenty-two patients were allocated according to deficiency onset phase, childhood (CO-GHD) or adulthood (AO-GHD). Body index (BMI), waist circumference, waist/hip ratio, HOMA-IR and insulin were significantly higher in the AO-GHD population. Transient Elastography (TE) used to quantify liver fat showed, by controlled attenuation parameter (CAP), steatosis on 36.3% of baseline patients (8/22), associated with higher BMI, waist circumference, insulin, and alanine aminotransferase (ALT) levels. After 6 months of rhGH replacement, CAP measurements did not change significantly neither on group without hepatic steatosis at baseline, nor on group with hepatic steatosis. The significant improvement of body composition was observed only in the first group. The

strength tests and six-minute walk test showed no difference between groups at baseline. Scores achieved in the handgrip test revealed a significant decrease in muscle strength in both groups. After 6 months of hrGH replacement, no improvements in muscular strength tests were found. There was a significant worsening in the 6-minute walk test result ($575.1\text{m} \pm 84.4$ to $545.4\text{m} \pm 90.6$; $p = 0.033$) despite improvement in lean body mass. In response to SF36 according to deficiency onset phase, a severe AO-GHD patient was disturbed mainly in terms of mental health and social aspects at baseline. Impairment of vitality, as well as limitation by physical, social and emotional aspects in both groups, was more apparent when these domains were compared with the normal population. After rhGh, we observed improved vitality in the AO-GHD group and mental health in the CO-GHD group. **Conclusions:** This study showed important metabolic, physical and quality of life repercussions in adult GHD patients. We have demonstrated the importance of CAP as a noninvasive tool in identifying hepatic steatosis and as an indicator of the severity of metabolic disorders in patients with hypopituitarism and MPHD. Muscle strength has been compromised on patients and no improvement after six months hormone replacement therapy was observed. The worsening of the 6-minute walk test drew attention to the fact that the quality of muscle function depends not only on hormone replacement, but on lifestyle. The patients showed significant deterioration in quality of life, and the differences were observed according to deficiency onset phase.

LISTA DE ABREVIATURAS

GH: hormônio do crescimento

DGH: deficiência de hormônio do crescimento

DGHA: deficiência de hormônio do crescimento do adulto

GHRH: hormônio liberador de hormônio do crescimento

rhGH: hormônio do crescimento humano recombinante

IGF-1: *fator de crescimento insulina símile tipo 1*

IGFBP: proteína ligadora dos IGFs

ALS: subunidade ácido lábil

ITT: teste de tolerância à insulina

RNM: ressonância nuclear magnética

IMC: índice de massa corporal

LDL: lipoproteína de baixa densidade

HDL: lipoproteína de alta densidade

LPL: lipoproteína lipase

DMO: densidade mineral óssea

DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica

NASH: esteato-hepatite não alcoólica

HCC: hepatocarcinoma

LSM: liver stiffness measurement

CAP: *ControlledAttenuationParameter*

DMHP: deficiência múltipla de hormônios pituitários

Adulto-DGH: deficiência de GH iniciada na fase adulta

Infância-DGH: deficiência de GH iniciada na fase da infância

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

HOMA: *HomeostasisModelAssessment*

PT: pico de torque

PT/MC: pico de torque relativo à massa corporal

ISOM: isométrico

ISOK: isocinético

PM: preensão manual

TC6: teste de caminhada de 6 minutos

QoL: qualidade de vida

SF36: *medical outcome study short form 36*

ALT: alanina aminotransferase

AST: aspartato aminotransferase

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Amostra de pacientes.....	21
Figura 2. Escores do <i>hand grip</i> de acordo com sexo e idade.....	29
Figura 3. Número de pacientes de acordo com o grau de esteatose pelo CAP	36
Figura 4. Gráficos de correlação de Spearman entre CAP e parâmetros metabólicos.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Aspectos clínicos dos pacientes na avaliação inicial	33
Tabela 2 - Características auxológicas e bioquímicas dos pacientes com DGH de acordo com a fase de início da deficiência.....	34
Tabela 3 - Composição corporal e resultados da elastografia de pacientes com DGH de acordo com a fase de início da deficiência	35
Tabela 4 - Perfil metabólico dos pacientes com DGHA de acordo com esteatose hepática medida pelo CAP	35
Tabela 5 - Características iniciais da função muscular dos pacientes com DGH de acordo com a fase de início da deficiência	38
Tabela 6 - Testes de força muscular dos pacientes de acordo com a fase de início da deficiência.....	39
Tabela 7 - Teste de prensão manual dos pacientes de acordo com a fase de início da deficiência.....	39
Tabela 8 - Correlação dos testes de força isocinéticos com composição corporal	40
Tabela 9 - Testes de força muscular relativa dos pacientes divididos por sexo de acordo com a fase de início da deficiência.....	41
Tabela 10 - Domínios do SF 36 nos pacientes com DGH de acordo com a fase de início da doença comparados com a população normal	42
Tabela 11 - Alterações metabólicas no grupo de intervenção após 6 meses de terapia com rhGH	43
Tabela 12 - Alterações metabólicas no grupo de intervenção após 6 meses de terapia de reposição com rhGH de acordo com presença ou ausência de esteatose hepática medida pelo CAP	44
Tabela 13 - Testes de prensão palmar dos pacientes antes e depois do rhGH de acordo com a fase de início da deficiência	45
Tabela 14 - Avaliação da função muscular após 6 meses de reposição hormonal com rhGH	45
Tabela 15 - Avaliação do SF36 no grupo de intervenção após 6 meses de tratamento com rhGH	46
Tabela 16 - Avaliação do SF36 de acordo com a fase de início da deficiência após 6 meses de tratamento com rhGH.....	47

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	02
1.1 RELEVÂNCIA DO TRABALHO	02
1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	03
1.2.1 Ações biológicas do eixo GH/IGF1 no metabolismo do adulto.....	03
1.2.2 Definição de deficiência do hormônio do crescimento no adulto.....	04
1.2.3 Tratamento com hormônio do crescimento.....	06
1.2.3.1 Efeito sobre o metabolismo dos carboidratos.....	07
1.2.3.2 Efeitos sobre o metabolismo lipídico.....	08
1.2.3.3 Efeitos sobre a composição corporal.....	10
1.2.3.4 Efeitos sobre o desempenho neurocognitivo.....	10
1.2.3.5 Qualidade de vida.....	11
1.2.3.6 Efeito sobre a massa óssea.....	13
1.2.4 Interações no tratamento de múltiplas deficiências hormonais.....	14
1.2.5 Repercussões clínicas no adulto da interrupção da reposição do rhGH após atingido o crescimento linear final.....	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL..	18
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	18
3 PACIENTES E MÉTODOS	20
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	20
3.2 AMOSTRA DE PACIENTES	20
3.2.1 Critérios de Inclusão	21
3.2.2 Critérios de Exclusão	22
3.3 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS..	22
3.2.3.1 Avaliação clínica.....	23
3.2.3.2 Avaliação laboratorial.....	23
3.2.3.3 Estudo da composição corporal.....	25
3.2.3.4 Estudo do fígado por elastografia.....	25
3.2.3.5 Avaliação da função muscular.....	26
3.2.3.6 Avaliação da Qualidade de Vida (QoL).....	29
3.3 PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	30
3.4 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS	30

4 RESULTADOS	32
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	32
4.1.1 Parâmetros auxológicos e bioquímicos.....	33
4.1.2 Avaliação da composição corporal basal.....	34
4.1.3 Avaliação hepática por elastografia.....	34
4.2 AVALIAÇÃO DE FUNÇÃO MUSCULAR E QUALIDADE DE VIDA.....	38
4.2.1 Avaliação de força muscular.....	38
4.2.2 Avaliação de qualidade de vida.....	41
4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO SUBGRUPO DE INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA.....	42
4.3.1 Avaliação Metabólica.....	42
4.3.2 Avaliação da força muscular.....	45
4.3.3 Avaliação da qualidade de vida.....	46
5 DISCUSSÃO	49
6 CONCLUSÕES	58
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXO I – PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO – HIPOPITUITARISMO	67
ANEXO II – TERMO DE CONSNTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	73

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 RELEVÂNCIA DO TRABALHO

A reposição segura com hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH) em crianças com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) é realizada há mais de três décadas e traz grandes benefícios clínicos e metabólicos na infância (1, 2). Todavia, há mais de duas décadas, é descrita a piora dos parâmetros metabólicos desses pacientes após suspensão da terapia de reposição hormonal, caracterizando a síndrome de deficiência de hormônio do crescimento do adulto (DGHA) (3).

Estudos controlados realizados em pacientes com DGHA de início na infância identificaram repercussões metabólicas significativas após suspensão do rhGH, como aumento da massa gorda e redução da massa magra, aumento da gordura abdominal; anormalidades no perfil lipídico com aumento do colesterol total e LDL colesterol; e prevalência aumentada de intolerância à glicose, o que contribui com o aumento do risco de diabetes e doença cardiovascular (3-6).

Outros estudos em pacientes masculinos com DGH grave avaliaram os benefícios da intervenção terapêutica com rhGH na melhora da composição corporal, com redução da massa gorda e aumento da massa magra (7), assim como na melhora do metabolismo e densidade mineral óssea desses pacientes (8). Alguns autores descreveram a redução da morbimortalidade associada ao risco cardiovascular, com redução de LDL colesterol (9) e melhora da estrutura e função cardíaca nesses pacientes (10).

Esse estudo visa avaliar as repercussões metabólicas e impacto na qualidade de vida da reposição de rhGH nos pacientes com DGHA grave e trazer dados que possam auxiliar na conscientização e adesão à terapêutica complementar.

1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.2.1 Ações biológicas do eixo GH/IGF-1 no metabolismo do adulto

Mesmo após a finalização do crescimento linear, o GH continua exercendo efeito biológico direto ou indireto, mediado pelo IGF-1, no metabolismo corporal do adulto. Secretado continuamente pela hipófise na vida adulta, o GH tem ação direta sobre o metabolismo da gordura, estimulando a lipólise e oxidação da gordura; metabolismo dos carboidratos, reduzindo a oxidação da glicose e a ação da insulina; e no metabolismo das proteínas, reduzindo a oxidação e estimulando a síntese. O GH também está envolvido no gasto energético aumentando a conversão do T4 em T3, dessa forma regulando a taxa metabólica basal, e na regulação da homeostase do sódio. A observação de que o GH induz a retenção de sódio está mais diretamente relacionada à ação tubular renal do que ao estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (11).

O IGF-1 é secretado pelo fígado, sob estímulo do GH e tem 48% de homologia com a molécula de pró-insulina. Tem a meia vida e a degradação reguladas por 6 proteínas estruturalmente homólogas, mas com afinidade de ligação diferente; as proteínas ligadoras dos IGFs (IGFBPs). Cerca de 75% dos IGFs circulam ligados a um complexo ternário composto de IGF-1 ou IGF-2, IGFBP3 e uma subunidade ácido lábil (ALS) que confere estabilidade aos IGFs, prolongando a meia vida destes, em 12 a 15 horas (12).

O IGF-I apresenta efeito metabólico agudo sobre o metabolismo das proteínas e carboidratos e efeito prolongado sobre a replicação e diferenciação celular. Aumenta a oferta de glicose e aumenta a oxidação dos carboidratos. As IGFBP1 e IGFBP3 atenuam as ações do IGF-1 e as variações agudas dessas proteínas são capazes de modular ações semelhantes à insulina. A IGFBP1 regula os efeitos de curto prazo dos IGFs, e tem sua produção regulada negativamente pela insulina. Observa-se uma relação fortemente positiva da IGFBP1 com a sensibilidade à insulina e negativa com a função da célula beta pancreática (13).

O GH também tem papel importante na regulação do metabolismo ósseo com ação tanto na formação como na reabsorção óssea. A formação óssea é aumentada através de duas vias: pela ação direta em receptores de GH presentes nos osteoblastos e por estímulo da produção de IGF-1 de uma forma endócrina e autócrino/parácrina. A ação na reabsorção óssea é preconizada através da regulação na formação de osteoclastos pelo GH, observada em culturas de células da medula óssea. Não está claro o quanto da ação óssea é mediada diretamente pelo GH ou qual a porcentagem mediada indiretamente pelo IGF-1, mas o certo é que ambos são importantes no processo de remodelação óssea (14).

1.2.2 Definição de deficiência do hormônio do crescimento no adulto

A deficiência de GH no adulto pode ter origem como persistência da deficiência na infância ou ser adquirida na fase adulta. As causas de DGH adquirida no adulto são relacionadas a tumores hipofisários, ou à consequência do tratamento desses como cirurgia e radioterapia, e a danos no eixo hipotálamo-hipofisário causados por trauma crânio-encefálico. Devido aos comprovados efeitos benéficos da terapia de reposição de rhGH na fase adulta, recomenda-se que o tratamento seja mantido durante o período de transição nos pacientes sabidamente deficientes durante a infância, com objetivo de aquisição adequada da maturação óssea e muscular. Para confirmar a manutenção da deficiência, depois de atingida a estatura final, o paciente deve permanecer sem rhGH pelo menos 1 mês para ser submetido ao reteste do eixo somatotrófico hipofisário (15).

O teste provocativo padrão ouro recomendado é o teste de tolerância à insulina (ITT) com dosagem de GH e, alternativamente, pode ser realizado o teste de GHRH-arginina, com sensibilidade e especificidade semelhantes. Nos casos em que o ITT seja contraindicado, e o teste de GHRH-arginina não seja disponível, o teste de glucagon pode ser utilizado (16).

O teste de estímulo é considerado responsivo quando o GH atinge pico $>3\text{-}5\mu\text{g/L}$ no ITT, estabelecendo-se o maior ponto de corte para o período de

transição (17), $>4 \mu\text{g/L}$ no GHRH-arginina e $>3 \mu\text{g/L}$ no teste de glucagon. Para que o ITT seja considerado eficiente, a glicemia deve atingir valor menor que 40mg/dL . Os pontos de corte do GH aos testes provocativos, com exceção do ITT, podem variar de acordo com o IMC. A última diretriz sobre tratamento hormonal no hipopituitarismo chama a atenção para as características e limitações dos ensaios hormonais para diagnóstico das deficiências hipofisárias (18).

Novas alternativas para substituir o ITT como teste provocativo da secreção de GH são aguardadas, com objetivo de reduzir os efeitos indesejáveis e de risco em potencial para o paciente. Uma das alternativas promissoras é a utilização do acetato de macimorelina, um agonista do receptor de Ghrelina, que surge como teste provocativo com acurácia semelhante ao ITT, a um ponto de corte de $5,1 \text{ ng/ml}$ de GH (19).

Os pacientes com causas irreversíveis de DGH como causas genéticas/mutações comprovadas, lesões embriológicas causando deficiências múltiplas de hormônios hipofisários, e lesões com danos estruturais irreversíveis, não necessitam de testes provocativos adicionais. Nesses, a presença de IGF-1 baixo é suficiente para firmar o diagnóstico de DGH. Contudo, a presença de IGF-1 normal, não afasta o diagnóstico e, nesse caso, o teste provocativo faz-se necessário (16).

Os testes provocativos também não são indicados para pacientes com características bem definidas de DGH e três deficiências hormonais confirmadas (18) e podem ser substituídos pela dosagem do IGF-1 para confirmar a persistência de DGH de sobreviventes de neoplasias malignas (20). Por outro lado, mais recentemente, Lithgow e cols. (21) demonstraram a necessidade da realização dos testes provocativos para definir DGH em pacientes acometidos por concussão cerebral secundária a esporte ou vítimas de traumatismo cranioencefálico, uma vez que o IGF-1 sérico demonstrou ser ineficaz em predizer a DGH nesse grupo específico de pacientes.

1.2.3 Tratamento com hormônio do crescimento

O rhGH utilizado universalmente é o biossintético com equivalência de 3UI/mg. Recomenda-se iniciar o tratamento utilizando-se dose de 0,2-0,3 mg/dia, sendo 0,2mg para homens jovens e 0,3mg para mulheres jovens, dessa forma considerando-se idade, sexo e reposição estrogênica. A dose diária pode ser reajustada em 0,1-0,2 mg a cada 1 ou 2 meses (16, 17). Citações mais recentes recomendam iniciar com dose de 0,2-0,4 mg/dia para pacientes < 60 anos e de 0,1-0,2 mg/dia para pacientes > 60 anos, com reajuste da dose a cada 6 semanas (18).

Recomendações mais precisas quanto à monitorização do tratamento foram implementadas como: dosagem de IGF-1 a cada 6 meses após atingida dose terapêutica ideal; medidas de peso corporal, pressão arterial, circunferência abdominal e IMC a cada 6 meses; avaliar função tireoidiana e adrenal para reajuste das doses das reposições hormonais quando indicadas; avaliar massa óssea a cada 18 meses; realizar ressonância nuclear magnética (RNM) para avaliar massa tumoral residual periodicamente; e avaliar qualidade de vida (18).

A aplicação diária, subcutânea do rhGH muitas vezes representa uma dificuldade na adesão a essa forma de tratamento. Com isso, perspectivas futuras de formulações semanais, quinzenais, ou mesmo mensais, surgem como promessas de grande valia para melhor aceitação da terapia em pacientes com DGH (17).

Apesar da alta taxa de mortalidade observada no hipopituitarismo, a reposição de rhGH não mostrou melhora da mortalidade, mas tem papel importante na melhora da qualidade de vida dos pacientes com DGH. O tratamento com rhGH está contra-indicado nos pacientes com doença maligna ativa (18).

1.2.3.1 Efeito sobre o metabolismo dos carboidratos

Estudos em animais não deficientes de GH mostraram melhora da tolerância à glicose em camundongos obesos, tratados com GH exógeno, secundária à redução da massa adiposa, do estresse oxidativo e da inflamação crônica na gordura visceral. Também foram capazes de impedir a redução da expressão do gene da adiponectina em cultura de adipócitos (22).

Contudo, estudos em humanos com deficiência de GH não conseguiram replicar a mesma repercussão da reposição hormonal sobre o metabolismo dos carboidratos. Claessen e cols. (23), acompanhando um grupo de pacientes com DGHA, observaram risco aumentado de 1,3 vezes no desenvolvimento de síndrome metabólica, após cinco anos de tratamento com rhGH, em comparação com a população geral, independente do sexo, idade e índice de massa corpórea (IMC). Tal observação também foi confirmada no acompanhamento de pacientes tratados por período maior, de 10 anos, com aumento da prevalência de síndrome metabólica nos pacientes em tratamento com rhGH, a despeito da melhora de alguns fatores de risco cardiovascular, como redução do colesterol total e LDL-colesterol e aumento do HDL-colesterol (24).

Uma revisão sistemática da literatura, incluindo 23 estudos prospectivos com duração de tratamento com rhGH de 5 a 15 anos, revelou benefício global do tratamento na qualidade de vida, composição corporal, perfil lipídico, espessura da camada íntima-média da carótida e densidade mineral óssea (DMO). Contudo, não identificou benefício, ou até influência negativa, sobre as concentrações glicêmicas, índice de massa corpórea (IMC) e prevalência de síndrome metabólica (25). Com isso, alguns autores sugeriram que fatores independentes da reposição de GH, como falha da reposição de outras deficiências hormonais, além de obesidade e idade avançada, poderiam influenciar o desenvolvimento da síndrome metabólica após introdução da terapia com rhGH (26).

A observação de tendência à elevação da hemoglobina glicada foi relatada por van Bunderen e cols. (27) após uso de rhGH em pacientes com DGHA previamente tratados para acromegalia em comparação com pacientes tratados para tumores hipofisários não funcionantes.

Com a especulação sobre o desenvolvimento de síndrome metabólica no curso do tratamento com rhGH, Filipsson Nyström e cols. (28), mostraram que a melhora da sensibilidade insulínica de pacientes com DGHA em terapia com rhGH, só foi observada após suspensão em pacientes que já mantinham o tratamento por período médio de 10 anos. Contudo, a suspensão do tratamento resultou em piora da qualidade de vida e dos perfis inflamatórios e lipídicos.

1.2.3.2 Efeitos sobre o metabolismo lipídico

O GH age sobre o metabolismo lipídico promovendo lipólise, com redução da gordura visceral e subcutânea, e liberando ácidos graxos livres. Regula o perfil lipídico reduzindo o colesterol total, LDL-colesterol, e concentrações de apolipoproteína B com consequente aumento de HDL-colesterol (29). Nos pacientes com DGH, observa-se padrão de aumento de LDL-colesterol e triglicerídeos em ambos os sexos, e redução de HDL-colesterol mais proeminente em mulheres (30).

O GH também induz tanto a captação quanto a secreção de triglicerídeos pelo fígado. A captação é realizada através do aumento da expressão e atividade da lipoproteína-lipase (LPL) circulante e/ou da lipase hepática, e a secreção de triglicerídeos através de ação direta do GH, independente de IGF-1, o que protege o acúmulo de gordura hepática (31).

Alguns genes responsivos ao GH foram identificados regulando o metabolismo lipídico. Eles atuam na regulação da lipólise através do aumento da expressão do IGF-1 no tecido adiposo, da manifestação de novas enzimas capazes de hidrolisar triglicerídeos, da apresentação de gotículas lipídicas associadas ao armazenamento de proteínas e na promoção da síntese de diacilglicerol. Ocorre também inibição da 11-betahidroxiesteroide

desidrogenase local que ativa a produção de cortisol. A partir de todos esses efeitos sobre o ajuste do metabolismo lipídico, o GH mostra importante ação no crescimento, diferenciação e inflamação do adipócito (32).

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é a principal causa de doença hepática no mundo e afeta 1/3 da população ocidental. Mais de 80% dos pacientes com DHGNA evoluem com doença gordurosa hepática isolada (esteatose hepática) e cerca de 20% dos pacientes evoluem com esteato-hepatite não-alcoólica (NASH). Após 15 anos de doença, 11% dos pacientes com NASH evoluem com cirrose hepática e 7% evoluem com hepatocarcinoma (HCC) após 6,5 anos. Evidências epidemiológicas limitam o surgimento do HCC aos pacientes que desenvolveram cirrose (33-36).

A esteatose hepática pode resultar de várias causas, entre elas as alterações metabólicas que englobam a resistência insulínica, obesidade, hiperglicemia, hipertrigliceridemia. Caracteriza-se pelo acúmulo de lipídios, sobretudo triglicerídeos, nos hepatócitos, mais especificamente quando esse acúmulo excede mais de 5% do peso do fígado. A esteatose hepática é considerada uma alteração reversível, mas pode evoluir para processo inflamatório (esteato-hepatite), como consequência de ingestão alcoólica aumentada, obesidade ou síndrome metabólica (37).

A maior prevalência de esteatose hepática nos pacientes com DGHA, confirmada por biópsia hepática, revela que pacientes com deficiência de GH também apresentam risco aumentado de evoluir com esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) (38). A presença da DGH no grupo de pacientes com hipopituitarismo representa fator de risco de progressão da doença hepática (33, 39)

1.2.3.3 Efeitos sobre a composição corporal

O efeito anabólico do GH sobre o músculo está ligado à dinâmica do metabolismo das proteínas. Direciona os aminoácidos para síntese proteica, ao invés da via oxidativa, e também age através de mecanismos indiretos

endócrinos e parácrinos, por meio do IGF-1. Aumenta a força muscular, através do aumento da massa muscular, mas não tem influência sobre as diferentes fibras e contração muscular e age sobre o balanço energético gerando ATP dependente de substratos metabólicos tecido-específico (40).

O efeito benéfico da reposição de rhGH sobre a massa e força muscular é proposto desde 1989, com a observação da resposta positiva aos exercícios de força isométricos e da capacidade de exercício, em pacientes com deficiência de GH isolada e com múltiplas deficiências de hormônios hipofisários (41). Mais recentemente, um estudo de metanálise contendo quinze ensaios clínicos demonstrou que a reposição de rhGH esteve associada com o aumento de 10% da capacidade aeróbica dos indivíduos tratados (42). A utilização do dinamômetro isocinético para aptidão muscular representa um método de grande valia para avaliação de força, torção e contratura muscular, em pesquisa e na prática clínica (43).

Alguns estudos avaliaram a influência da etiologia do hipopituitarismo sobre as repercussões metabólicas, tais como Profka e cols. (44), que analisaram a resposta da terapia de reposição de GH, a curto prazo (1 ano) e a longo prazo (5 anos), em um grupo de pacientes operados de craniofaringeoma e outro grupo operado de tumor hipofisário não funcionante, observaram que o primeiro grupo apresentou menor benefício em relação ao perfil lipídico e a composição corporal, com tendência de piora da resistência insulínica e aumento da prevalência de síndrome metabólica.

1.2.3.4 Efeitos sobre o desempenho neurocognitivo

Em pacientes com DGHA secundário a dano cerebral pós-trauma, a reposição de rhGH resultou em melhoras das habilidades cognitivas, particularmente da memória verbal e não verbal, e restabelecimento de distúrbios psiquiátricos, sugerindo a atuação desse hormônio na melhora do estado neuropsicológico e psiquiátrico nesse grupo de pacientes (45).

Com essa diversidade de manifestações, a observação de respostas terapêuticas distintas para diferentes causas de DGHA continua sendo motivo de controvérsias. Assim, a atenção desviada para qualidade de vida do indivíduo nos estudos de desfecho clínico, desponta como importante foco de decisão terapêutica.

1.2.3.5 Qualidade de vida

Repercussões positivas de grande relevância na reposição do rhGH no adulto recaem sobre a melhora da qualidade de vida e de distúrbios psicoemocionais. Observa-se que distúrbios cognitivos estariam relacionados diretamente à deficiência do GH, mas que o aumento da prevalência de depressão, labilidade emocional e falta de energia, estariam na dependência da etiologia da DGHA e da presença de outras deficiências hormonais, influenciando no metabolismo das células neuronais (46).

A Organização Mundial da Saúde define qualidade de vida como “a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (47). Dessa forma, a tendência dos estudos clínicos está em considerar questões que aconteçam além da morbimortalidade e utilizar questionários de avaliação de qualidade de vida que permitem explorar o peso da doença sobre o indivíduo, podendo avaliar aspectos como as aptidões diárias, desconfortos físicos e emocionais, o que contribui para o planejamento e decisão de determinados tipos de tratamentos (48).

O SF 36 (*Medical Outcome Study Short Form 36*) é um questionário para avaliar qualidade de vida em pacientes submetidos a intervenções, de fácil entendimento e de rápida aplicabilidade, lançado pela equipe de consultores de segurança dos Estados Unidos (*RAND investigators*) do grupo de Estudos de Desfechos Médico (*Medical Outcomes Study - MOS*), e é utilizado com frequência nos estudos de desfechos clínicos. Esse questionário é composto por 36 itens divididos em oito domínios de saúde: Capacidade Funcional (10 itens) - avalia a presença e extensão de limitações relacionadas à capacidade

física; Aspecto Físico (04 itens) - avalia as limitações quanto ao tipo e quantidade de trabalho, bem como quanto essas limitações dificultam a realização do trabalho e das atividades da vida diária; Dor (02 itens)- avalia a presença de dor, sua intensidade e sua interferência nas atividades da vida diária; Estado Geral de Saúde (05 itens) - avalia como o paciente se sente em relação a sua saúde global; Vitalidade (04 itens) - considera o nível de energia e de fadiga; Aspecto Social (02 itens) - analisa a integração do indivíduo em atividades sociais; Aspecto Emocional (03 itens) - avalia o impacto de aspectos psicológicos no bem-estar do paciente; e Saúde Mental (05 itens) - inclui questões sobre ansiedade, depressão, alterações no comportamento ou descontrole emocional e bem-estar psicológico (48).

Dois questionários específicos foram validados para uso na Deficiência do Hormônio de Crescimento no Adulto: O Questionário de Avaliação de Qualidade de vida da Deficiência de GH no Adulto (QoL-AGHDA) e o Questionário de Satisfação de Vida - Hipopituitarismo (QLS-H) (49). Ultimamente, uma adaptação do QoL-AGHDA foi utilizado na população brasileira, com tradução e validação das questões pertinentes (50). Esse questionário de qualidade de vida adaptado desponta como importante instrumento de avaliação da reposição de rhGH nos pacientes com DGH, contudo ainda representa um instrumento de execução e compreensão trabalhosas.

Apesar do surgimento de questionários específicos de avaliação da qualidade de vida, os instrumentos gerais não diferem significativamente quando comparados e utilizados em populações determinadas. Além disso, os questionários específicos não permitem a divisão dos itens em domínios de saúde (51).

1.2.3.6 Efeito sobre a massa óssea

A utilização do rhGH no paciente com baixa densidade mineral óssea por DGH parece ter uma ação bifásica sobre a massa óssea, observando-se reabsorção óssea inicial, para depois cursar com aumento da mesma. Esse efeito bifásico do rhGH é consistente com a hipótese de que o hormônio de crescimento agiria tanto na formação como na reabsorção óssea, implementando o turnover ósseo (52, 53). O incremento de massa óssea chega a 4-10%, com ganho maior observado em osso vertebral trabecular (52). Trabalhos da literatura mostraram ganho de DMO na coluna lombar, com uso de rhGH, por período de 5 a 15 anos, com fase de platô posterior persistente durante todo o período do uso do rhGH (25, 54)

Com relação às características demográficas do paciente, como idade e sexo, observa-se menor densidade mineral óssea no paciente que apresentou DGH na fase da infância quando comparado com pacientes com manifestação de DGH na fase adulta. Esse achado pode estar relacionado à perda da fase anabólica do GH, após a suspensão do tratamento com a aquisição da estatura final, nos pacientes com DGH de início na infância. Durante o tratamento com rhGH, observa-se ganho de DMO maior no paciente com DGH de início na infância mas, após 5 anos de terapia de reposição, tal diferença desaparece (55).

Acredita-se que a atuação do GH no turnover ósseo é mantida durante todas as fases da vida, justificando a necessidade do tratamento de osteoporose em idades mais avançadas nos idosos com DGH. Elbornsson e cols. (56) demonstraram ganho de conteúdo e densidade mineral óssea, com uso de rhGH durante 3 anos, em pacientes idosos (>65 anos) que desenvolveram DGH na fase adulta.

Em estudo de metanálise, Barake e cols. (53) demonstraram efeito benéfico da terapia de reposição de rhGH no ganho de densidade mineral óssea, na coluna lombar e colo de fêmur de pacientes com DGH, relacionado ao tempo de tratamento. A resposta positiva ao rhGH só foi observada após um

ano de tratamento, intensificando nos primeiros 5 anos e retornando à densidade basal após 10 anos. O ganho de massa óssea foi maior quanto mais jovem o paciente, mostrando associação inversa com a idade; foi maior em homens quando comparado às mulheres; foi maior quanto menor o valor de Z escore da DMO e quanto menor a concentração de IGF- 1 pré- tratamento, com benefício do tratamento nos pacientes com baixa DMO e DGH grave.

A diferença entre os sexos mostrada pelos estudos, com ganho de DMO maior no sexo masculino que no sexo feminino, é explicada pela inibição da síntese do IGF-induzida pelo GH com uso da reposição estrogênica oral nas mulheres. A ação do GH no fígado é modulada pelo estrogênio oral através de mudanças na expressão hepática dos receptores e na inibição de vias de sinalização do GH. Dessa forma, faz-se necessário o uso de dose de rhGH maior nas mulheres em reposição estrogênica, para atingir concentrações de IGF-I normais. Esse efeito pode ser minimizado pela utilização da via transdérmica de reposição estrogênica. (54, 57).

1.2.4 Interações no tratamento de múltiplas deficiências hormonais

A DGH tem papel importante no metabolismo do cortisol. Pacientes com hipopituitarismo apresentam atividade aumentada da isoenzima 11 β hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, que converte a cortisona em cortisol, no fígado, gônadas, tecido adiposo e sistema nervoso central. Contudo, a elevação da concentração de IGF-I, induzida pela reposição de rhGH nesses pacientes, leva à inibição dessa enzima. Dessa forma, faz-se necessário o reajuste da reposição do corticóide em pacientes com hipopituitarismo elegíveis para reposição do rhGH (58).

A dose do corticoide utilizada na reposição dos pacientes com hipopituitarismo, também é um interferente importante da densidade mineral óssea. Behan e cols. (59) observaram que a dose de 15mg de hidrocortisona está relacionada ao aumento da concentração dos marcadores de formação óssea, sem mudança significativa nos fatores de reabsorção. Já doses acima desse limite, estariam influenciando negativamente o turnover ósseo.

A dose da somatropina recombinante preconizada para tratamento de DGA no adulto deve ser individualizada, sendo recomendado o início da terapia com doses baixas e tituladas de acordo com a resposta clínica, efeitos colaterais e níveis de IGF-I. Na decisão de iniciar o rhGH, deve-se considerar também o sexo, a reposição estrogênica e a idade do paciente. Recomenda-se doses menores de 0,1 a 0,2 mg/dia (0,3UI a 0,6UI/dia), para pacientes acima de 60 anos, e doses maiores de 0,4 a 0,5mg/dia, para paciente com menos de 30 anos (1,2UI a 1,5UI/dia). A titulação da dose deve ser feita inicialmente entre 1 e 2 meses até o estabelecimento da dose ideal individualizada. A partir de então, o acompanhamento deve ser semestral (16).

A demonstração de que a administração de baixas doses de rhGH (1,7µg/kg/dia) em pacientes com Síndrome Metabólica e intolerância à glicose, induz hiperglicemia de jejum mas melhora a tolerância da sobrecarga de glicose nesses pacientes (60), levanta a possibilidade de doses individualizadas de rhGH a ser utilizada, com objetivo de diminuir os efeitos adversos dessa terapêutica sobre o metabolismo dos carboidratos.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no Brasil, que delibera sobre o uso de rhGH no tratamento de adultos com DGH, foi publicado na portaria 110 de 10 de março de 2010, revogada pela portaria número 28 de 30 de novembro de 2018, e preconiza o uso de rhGH em pacientes com DGHA isolada ou associada a outras deficiências hormonais, decorrentes de persistência da DGH iniciada na infância e/ou presença de lesão da região hipotálamo hipofisária (tumor, radiação, trauma, doença inflamatória ou infecciosa) (ANEXO I).

1.2.5 Repercussões clínicas no adulto da interrupção da reposição do rhGH após atingido o crescimento linear final

Estudos iniciais controlados em adultos com diagnóstico de DGH de início na infância mostraram repercussões negativas significativas no metabolismo corporal em torno de 8 anos após suspensão do rhGH. Quando

comparados aos controles, os pacientes com DGH apresentavam 75% a mais de massa gorda, 85% a mais de gordura visceral, 20% a menos de massa magra, 10% a menos de massa óssea, 20% a mais de elevação do LDL-colesterol e 15% a menos de função cognitiva, além da observação da redução na função cardíaca (61).

Uma das observações clínicas mais evidentes projeta-se na composição corporal, com aumento da massa gorda, circunferência abdominal e redução da massa magra, compondo um fenótipo desfavorável que, somado à dislipidemia e resistência insulínica, contribuem para o aumento da prevalência de Síndrome Metabólica nesse grupo de pacientes (26, 62).

Outra repercussão negativa importante é a redução da massa óssea. O GH, assim como o IGF-1, tem papel importante no recrutamento e maturação de condrócitos, e no estímulo de osteoblastos. Considerando que o primeiro pico de massa óssea acontece na puberdade e o segundo pico de massa óssea antes dos 30 anos, a ausência desse fator anabólico ósseo em um período crítico do desenvolvimento da composição óssea final, predispõe o paciente à baixa massa óssea e, conseqüentemente, risco aumentado de fraturas (63).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Avaliar a presença de esteatose hepática e aptidão física em um grupo de pacientes com deficiência de hormônio do crescimento no adulto (DGHA), e a relação com parâmetros metabólicos clínicos e bioquímicos, antes e após seis meses de terapia de reposição com rhGH.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Identificar as diferenças de comorbidades entre os grupos de DGH iniciados na fase adulta (DGH-Adulto) e na fase da infância (DGH-Infância);

- Descrever o impacto metabólico nos grupos de pacientes com DGHA antes, e em um subgrupo de pacientes após seis meses de reposição hormonal;

- Avaliar qualidade de vida antes e após o tratamento;

PACIENTES E MÉTODOS

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de estudo transversal, com um braço formado por um subgrupo de coorte prospectivo clínico-intervencionista, onde os pacientes foram recrutados e acompanhados antes, durante e depois da intervenção terapêutica de 6 meses, a partir de abril de 2017.

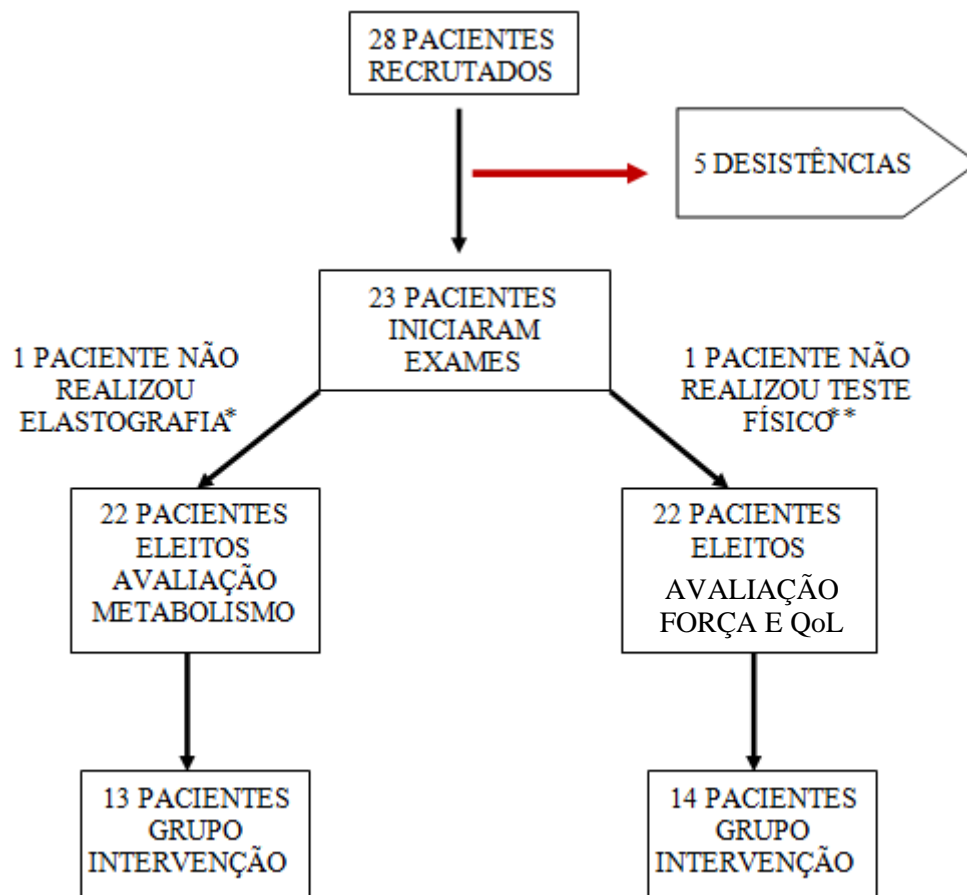
3.2 AMOSTRA DE PACIENTES

Foi recrutado um total de 28 pacientes acompanhados nos ambulatórios de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília e do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal. Todos os pacientes tinham diagnóstico de DGH há mais de 5 anos, ou não faziam reposição de rhGH há mais de 5 anos (Figura 1).

Vinte e três deles completaram a realização dos exames basais propostos. Um paciente do grupo eleito mostrou dificuldades técnicas na realização da elastografia hepática, sendo retirado do grupo de análise da esteatose hepática. Uma das pacientes não compareceu para realização dos testes físicos isométricos e isocinéticos, sendo retirada do grupo de análise da força.

Quatorze pacientes concordaram em participar do grupo de intervenção e receberam rhGH, iniciando com doses de 0,2mg (0,6UI)/dia para os homens e 0,3mg (0,9UI)/dia para as mulheres em terapia de reposição estrogênica oral. A dose foi reajustada mensalmente, com aumento de 0,1mg/dia de rhGH, até atingir concentração de IGF-I entre -1SD e +1SD. Esse grupo de pacientes foi submetido à nova avaliação 6 meses após atingir a concentração ideal de IGF-I. As repercussões metabólicas, composição corporal, função muscular e de qualidade de vida foram avaliadas antes e após o uso do rhGH.

Figura 1. Amostra de pacientes



QoL – qualidade de vida

* Paciente apresentou dificuldades técnicas na realização da elastografia; fazia parte do grupo de intervenção

** Paciente não compareceu para realizar os testes físicos; não fazia parte do grupo de intervenção

3.2.1 Critérios de Inclusão

Pacientes adultos, com deficiência múltipla de hormônios hipofisários incluindo GH, entre 20 e 65 anos:

- DGH iniciada e tratada na infância, há pelo menos 5 anos sem reposição de rhGH;
- DGH desenvolvida na vida adulta, há pelo menos 5 anos;
- DGH confirmada pela concentração de IGF-1 abaixo do limite inferior da faixa etária normal.

Pacientes adultos, com deficiência de um hormônio hipofisário mais GH, entre 20 e 65 anos:

- DGH iniciada e tratada na infância, há pelo menos 5 anos sem reposição de rhGH;
- DGH desenvolvida na vida adulta, há pelo menos 5 anos;
- deficiência de GH confirmada pelo pico de GH < 3ng/ml no ITT.

Assinatura do TCLE (ANEXO II).

3.2.2 Critérios de Exclusão

Pacientes com teste de estímulo de GH mostrando pico >3ng/ml;

Pacientes com hipopituitarismo secundário a tratamento de tumores hipofisários funcionantes (Doença de Cushing, Prolactinoma, Acromegalia);

Não assinatura do TCLE;

Uso crônico de dose supra-fisiológica de corticoide;

Presença de adenomas hipofisários com comportamento evolutivo e aumento recente de volume tumoral;

Pacientes portadores de doenças oncológicas ativas e sobreviventes de neoplasias malignas;

Pacientes com hipertensão intracraniana.

3.2.3 Procedimentos Técnicos

Os pacientes recrutados do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília e do Hospital de Base do Distrito Federal foram convidados a participar do estudo e assinaram o TCLE. No dia da primeira avaliação, foram submetidos à anamnese clínica e exame físico completo. Foram encaminhados ao Laboratório Sabin para a coleta de sangue para a análise de IGF-1 e/ou teste de estímulo de GH com insulina (ITT).

3.2.3.1 Avaliação Clínica

Os pacientes foram recebidos para a primeira consulta onde os dados como etiologia da DGH, classificação da DGH (de início na infância ou na fase adulta), deficiências hormonais hipofisárias presentes, tempo de diagnóstico da DGH, abordagem neurocirúrgica e radioterápica, foram coletados.

Para mensuração da estatura foi utilizado estadiômetro de parede e, para aferir o peso, foi utilizada balança digital Filizola® com sensibilidade de 2 a 150 kg. O IMC foi calculado utilizando-se a fórmula de peso dividido pela altura em metros, elevada ao quadrado. A circunferência abdominal foi medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. A abordagem clínica dos pacientes foi realizada por um único examinador.

3.2.3.2 Avaliação Laboratorial

a) Dosagem de GH

A determinação da concentração de GH foi realizada por método de Quimioluminescência com dois sítios de ligação (Immulite 2000). O ensaio tem sensibilidade de 0.01 ng/ml e o coeficiente de variação interensaio < 10%.

b) Dosagem de IGF-1

A determinação de IGF-1 foi realizada por método imunométrico de quimioluminescência em fase sólida, com pré-tratamento da amostra para extração de ligação com proteínas (Immulite 2000). O valor de referência é ajustado para a idade. O coeficiente de variação interensaio < 5%.

c) Dosagem de colesterol total

O colesterol total foi dosado por método enzimático, no equipamento ADVIA 2400 - Bayer.

Valores de referência:

Soro: Adultos acima de 20 anos: < 200 mg/dl

d) Dosagem de colesterol HDL

O colesterol HDL foi dosado por método enzimático, no equipamento ADVIA 2400 - Bayer.

Valores de referência:

Soro > 40 mg/dL(homens),
> 50 mg/dl (mulheres).

e) Dosagem de triglicerídeos

Os triglicerídeos foram dosados por método Trinder sem branco do soro, no equipamento ADVIA 2400 - Bayer.

Valores de referência:

Soro: Ótimo: \leq 150 mg/dL

f) Dosagem de glicose

A glicose foi dosada por método Hexoquinase, no equipamento ADVIA 2400 - Bayer.

Valores de referência:

Soro: < 99 mg/dl

g) Dosagem de hemoglobina glicada

A hemoglobina glicada foi dosada por método Cromatografia Líquida de Alta Performance por troca iônica

Valores de referência: Soro: <5,7%

h) Determinação do índice de HOMA

O HOMA foi estimado por meio do cálculo do *Homeostasis Model Assessment* {HOMA – IR=[insulina em jejum (pmol/l) x glicose plasmática em jejum (mmol/l)]/22,5 (64)}

3.2.3.3 Estudo da composição corporal

A composição corporal total, com definição dos percentuais de massa magra, massa gorda, e distribuição de gordura corporal foram obtidas com a utilização do Densitômetro Ósseo Lunar DPX (GE)

3.2.3.4 Estudo do fígado por elastografia

A avaliação hepática foi realizada pelo método FibroScan® Echosens, Paris, France. O FibroScan® baseia-se na tecnologia de “VibrationControlledTransientElastography”(VCTE™) – Elastografia de Transição com Vibração Controlada, tendo como princípio básico a mensuração da transmissão de uma onda mecânica gerada pela vibração. A propagação da velocidade da onda através do tecido é diretamente proporcional à elasticidade e correlaciona-se com a quantidade de fibrose hepática. Quanto mais endurecido é o tecido, mais rápida é a propagação das vibrações. É um método não invasivo, indolor, ambulatorial e de rápida execução. A quantificação da elasticidade hepática é aferida por kPa (kilopascals) (65), sendo considerado um marcador de estratificação de risco de fibrose hepática onde fibroscan<5 kPa representa baixo risco para presença de fibrose hepática; fibroscan 6-11kPa representa graus intermediários de fibrose, devendo-se considerar a biópsia hepática para complementação diagnóstica; fibroscan>11 kPa representa presença de fibrose avançada, devendo-se considerar a realização de outros testes não invasivos, ou mesmo biópsia hepática, para confirmação da presença de fibrose (39) Estudo utilizando a curva ROC para demonstrar validade do método, demonstrou sensibilidade de 93% para grau F3 de fibrose e de 95% para grau F4 (66).

O Parâmetro de Atenuação controlada (**Controlled Attenuation Parameter** - CAP) é uma ferramenta baseada no Fibroscan capaz de detectar esteatose hepática. Baseia-se no princípio de que os sinais de ultra-som são reduzidos durante a propagação em tecidos humanos. Quanto maior a esteatose, maior será o valor do CAP (67). Esse coeficiente de atenuação foi implementado no FibroScan e representa uma estimativa da atenuação da onda do ultrassom (trajeto de ida e volta) aferida através de uma sonda regular ou M do Fibroscan, a 3,5 MHz, e é expressa em dB.m-1 (decibel). Por exemplo, os valores de atenuação para diferentes tecidos ao ultrassom, com 3,5 MHz, são: gordura 175-630 dB.m-1; fígado 140-245 dB.m-1; tendão 315-385 dB.m-1, tecidos moles 105-280 dB.m-1 (65). Para avaliação de esteatose hepática pelo CAP utilizando a sonda M, os pontos de corte compreendem: ausência de esteatose (S0) < 248 dB/m; esteatose grau 1 (S1) = 248-267dB/m; esteatose grau 2 (S2) = 268-279dB/m; esteatose grau 3 (S3) ≥ 280dB/m (68).

3.2.3.5 Avaliação da função muscular

a) Avaliação de força muscular

Os testes utilizados para avaliar força e potência muscular estão direcionados às medidas isométricas, isotônicas e isocinéticas de um determinado grupo muscular. A realização do teste deve estar alinhada a alguns princípios básicos como: planejamento, onde se deve determinar o porquê e o que testar para obter-se a informação de interesse; segurança, desde a manutenção dos equipamentos, ambiente apropriado para realização do teste, experiência do supervisor com os aparelhos, até a capacidade de atuar em situações de emergência com suporte de vida; aquecimento, atividades leves exercidas pelo indivíduo, prévias a execução do teste, para elevação da temperatura muscular, reduzindo a chance de lesões; familiarização, colocar o indivíduo em contato prévio com o aparelho de avaliação, pois a maioria dos indivíduos não tem experiência na execução da atividade; especificidade, a escolha do tipo de teste a ser aplicado, para oferecer ao examinador a capacidade de conclusões específicas (69).

a.1) Testes isocinéticos/isométricos

Os testes isocinéticos são realizados em equipamentos chamados dinamômetros isocinéticos, que fornecem o maior número de modos de avaliação e o maior número de capacidades físicas medidas. São capazes de fornecer uma grande quantidade de curvas isocinéticas que permitem diagnosticar lesões e monitorar a evolução em tratamentos e desempenho esportivo (70).

a.1.1) Teste de força isocinética (ISOK)

Foram avaliadas as força máximas isocinéticas nas velocidades de 60, 90 e 180 graus/seg ($^{\circ}/s$) para análise do desempenho muscular. A técnica do exame consistiu no paciente, sentado na cadeira, com o braço do dinamômetro ajustado com o côndilo lateral do fêmur do joelho direito. Para evitar movimentos corporais desnecessários o paciente foi fixado por cintos, nas regiões da coxa, quadril e tronco e então foi instruído para realizar o máximo de força possível na fase concêntrica da extensão de joelho e não fazer força na fase de flexão. O teste em si consistiu na execução de duas séries de três segundos de contração máxima isométrica com um intervalo de um minuto entre as séries, seguida por duas séries de quatro repetições de contrações voluntárias máximas, em três velocidades distintas ($60^{\circ}/s$, $90^{\circ}/s$, $180^{\circ}/s$), nesta mesma ordem, com intervalo de dois minutos entre cada série. Todas as séries foram realizadas no membro inferior direito. O protocolo de aquecimento utilizado foi de doze repetições a $90^{\circ}/s$, começando com contrações fracas, indo para moderadas e terminando com contrações máximas. Através dos relatórios gerados pelo software do equipamento que controla o dinamômetro – Biodex Advantage 4.0 (Biodex Medical, Shirley, EUA) – foram obtidas três variáveis: pico de torque (PT) mensurado em newton/metro (n.m) e pico de torque relativo à massa corporal (PT/MC).

a.1.2) Teste de força isométrica (ISOM)

O paciente foi posicionado na cadeira de modo igual ao do TFMC, e então sua perna posicionada em um ângulo de flexão de joelho de 60° (0° sendo a extensão de joelho) para então realizar uma contração voluntária máxima. Através dos relatórios gerados pelo software do equipamento que controla o dinamômetro foram obtidas duas variáveis: o pico de torque (PT) e o pico de torque relativo à massa corporal (PT/MC).

a.2) Teste isométrico: *hand grip* (força de preensão manual)

A força de preensão manual (PM) é um método acessível de técnica simples, para avaliação da função muscular. É medida através de dinamômetros manuais de fácil manejo na prática clínica. O dinamômetro Jamar (Lafayette Instrument Company, USA) é apontado como padrão ouro na literatura, mas outros dinamômetros hidráulicos apresentam padrões similares (71).

A força foi medida três vezes em ambos os braços, com os participantes na posição sentada e o antebraço flexionado a 90°. Foi respeitado o intervalo de um minuto entre as medidas utilizando o dinamômetro hidráulico da SaehanCorp, Coreia. O escore final foi a soma dos dois maiores valores registrados pelo dinamômetro (kgf). O escore atingido foi categorizado em cinco classes que são elas: excelente, muito bom, bom, ruim e irregular (Figura 1) (72).

Figura 2. Escores do *hand grip* de acordo com sexo e idade

Sexo	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Idade	20-29 anos		30-39 anos		40-49 anos		50-59 anos		60-69 anos	
Excelente	≥ 115	≥ 70	≥ 115	≥ 71	≥ 108	≥ 69	≥ 101	≥ 61	≥ 100	≥ 54
Muito bom	104 - 114	63 - 69	104 - 114	63 - 70	97 - 107	61 - 68	92 - 100	54 - 60	91 - 99	48 - 53
Bom	95 - 103	58 - 62	95 - 103	58 - 62	88 - 96	54 - 60	84 - 91	49 - 53	84 - 90	45 - 47
Ruim	84 - 94	52 - 57	84 - 94	51 - 57	80 - 97	49 - 53	76 - 83	45 - 48	73 - 83	41 - 44
Irregular	≤ 83	≤ 51	≤ 83	≤ 50	≤ 79	≤ 48	≤ 75	≤ 44	≤ 72	≤ 40

b) Teste de caminhada de seis minutos (TC6)

Trata-se de um teste simples utilizado para avaliar a resposta de um indivíduo ao exercício. Através dele, consegue-se fazer uma avaliação geral dos sistemas respiratório, cardíaco e metabólico, com monitorização dos sinais vitais durante o teste. É um teste barato e de ampla aplicabilidade, refletindo, de maneira mais acurada, as limitações às atividades da vida diária (73). O TC6 avalia a distância que uma pessoa pode percorrer sobre uma superfície plana e rígida em seis minutos e avalia o estado ou a capacidade funcional do paciente

..

3.2.3.6 Avaliação da Qualidade de Vida (QoL)**- Questionário SF-36 (*Medical Outcome Study Short Form 36*)**

O questionário SF-36 é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida, sendo composto por 36 itens, subdivididos em 8 escalas ou componentes: Capacidade Funcional (10 itens) - avalia a presença e extensão de limitações relacionadas à capacidade física; Aspecto Físico (04 itens) - avalia as limitações quanto ao tipo e quantidade de trabalho, bem como quanto essas limitações dificultam a realização do trabalho e das atividades da vida diária; Dor (02 itens)- avalia a presença de dor, sua intensidade e sua interferência nas atividades da vida diária; Estado Geral de Saúde (05 itens) - avalia como o paciente se sente em relação a sua saúde global; Vitalidade (04 itens) - considera o nível de energia e de fadiga; Aspecto Social (02 itens) - analisa a integração do indivíduo em atividades sociais; Aspecto Emocional (03 itens) - avalia o impacto de aspectos psicológicos no bem-estar do paciente; e

Saúde Mental (05 itens) - inclui questões sobre ansiedade, depressão, alterações no comportamento ou descontrole emocional e bem-estar psicológico (48). O SF-36 foi traduzido para o português e adequado para as condições culturais e sócio-econômicas da população brasileira, sendo útil para avaliar uma determinada intervenção. Apresenta escore de zero a 100, onde zero corresponde ao pior estado de saúde e 100 ao melhor (74).

3.3 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado de acordo com a declaração de Helsinki e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da ESCS, CAAE 57718116.9.0000.5553. O termo de consentimento livre esclarecido (ANEXO II) foi obtido de cada paciente.

3.4 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram utilizados para testar a normalidade das variáveis. O teste de correlação de Pearson foi utilizado para as variáveis normais e o teste de correlação de Spearman para as variáveis não normais. O teste t de Student foi utilizado para analisar a significância das variáveis com distribuição normal, sendo expressa como média e desvio padrão. As variáveis independentes HOMA IR, IGF-1, insulina, triglicérides, gordura truncal, ALT, AST foram consideradas não normais e avaliadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, sendo expressas como mediana e intervalo interquartil.

O teste exato de Fisher foi utilizado para testar a associação entre duas variáveis nominais independentes. A análise dos dados foi realizada utilizando as variáveis independentes antes e 6 meses após o tratamento com rhGH e foi realizada utilizando o teste T de amostras pareadas para variáveis de distribuição normal e testes não paramétricos de duas amostras independentes para variáveis não normais.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Na avaliação inicial, o grupo de 22 pacientes apresentou uma distribuição similar entre os sexos e a maioria dos pacientes tinha um diagnóstico de deficiência de GH iniciado na infância. As doenças tumorais benignas foram a etiologia mais comum do hipopituitarismo (36,4%), mas condições inflamatórias e malignas também foram observadas. Metade dos pacientes foi submetida a procedimento neurocirúrgico. Seis pacientes (27% do total) foram submetidos a tratamento prévio com radioterapia adjuvante da patologia basal, há mais de 10 anos (quatro pacientes com craniofaringioma, um paciente com meduloblastoma e um paciente com disgerminoma supra selar). A insuficiência adrenal foi observada em 77% dos pacientes, tratados com 5mg de prednisona por mais de um ano (Tabela 1). Apenas uma mulher, de vinte anos, apresentava o eixo gonadotrófico funcionante. Todos os pacientes com hipogonadismo (21/22) estavam sob reposição de esteróides (estrogênio/progesterona ou testosterona) (Tabela 1).

Tabela 1 - Aspectos clínicos dos pacientes na avaliação inicial

Características	Nº (22)	% (100)
Sexo		
Masculino	11	50
Feminino	11	50
Diagnóstico inicial		
Infância	16	72,7
Adulto	6	27,3
Etiologia		
Idiopático	5	22,7
Craniofaringioma	4	18,2
ACNF ^a	4	18,2
TCE ^b	2	9,1
Outros ^c	7	3,8
Corticoterapia		
Não	5	22,7
Sim	17	77,3
Tempo de DGH		
5 – 10anos	13	59,1
>10anos	9	40,9
Radioterapia		
Sim	6	27,3
Não	16	72,7
Neurocirurgia		
Sim	11	50
Não	11	50

^aAdenoma Clinicamente Não-funcionante

^bTraumatismo cranioencefálico

^c1- Síndrome de Sheehan, 1- Síndrome de encefalopatia neonatal hipóxico-isquêmica

1-Meduloblastoma, 1-Disgerminoma, 1-Astrocitoma, 1-Sela Vazia, 1-Histiocitose X

DGH: Deficiência de hormônio do crescimento

4.1.1- Parâmetros auxológicos e bioquímicos:

Os pacientes foram divididos de acordo com a fase de início da deficiência, na infância (DGH-Infância) ou na fase adulta (DGH-Adulto). Foram coletados parâmetros clínicos como peso, altura, IMC, e catalogadas dosagens laboratoriais para categorização metabólica. O IMC, circunferência abdominal, relação cintura/quadril, HOMA-IR e insulina, mostraram-se significativamente maiores na população de DGH-Adulto. O lipidograma exibiu a presença de hipertrigliceridemia em ambos os grupos, sem alteração das concentrações do colesterol total e frações. Não foram detectadas alterações da glicemia e da hemoglobina glicada na amostra de pacientes (Tabela 2).

Tabela 2 - Características auxológicas e bioquímicas dos pacientes com DGH de acordo com a fase de início da deficiência

	DGH-Adulto (n = 6)	DGH-Infância (n = 16)	valor <i>P</i>
Idade (anos)	44,13 ± 9,5	27,65 ± 8,0	0,000
IMC (kg/m ²)	28,6 ± 3,5	23,2 ± 4,7	0,011
CA (cm)	98,7 ± 9,8	85,0 ± 12,0	0,021
Relação C/Q	1,2 ± 0,07	1,0 ± 0,10	0,003
IGF-1 (ng/ml)	70,5 ± 56,0	58,0 ± 48,0	0,494
HOMA IR	2,5 ± 2,3	0,7 ± 1,4	0,027
Glicose (mg/dl)	81,37 ± 8,9	77,8 ± 10,6	0,418
Insulina (μUI/ml)	12,7 ± 11,0	4,9 ± 6,2	0,049
HbA1c (%)	5,4 ± 0,3	4,8 ± 1,0	0,122
Colesterol total (mg/dl)	185,4 ± 36,5	191,8 ± 48,7	0,743
LDL-colesterol (mg/dl)	103,7 ± 30,3	112,1 ± 18,9	0,401
HDL-colesterol (mg/dl)	48,9 ± 11,1	45,9 ± 10,0	0,510
Triglicerídeos (mg/dl)	134,5 ± 147,0	99,0 ± 127,5	0,407

IMC – índice de massa corpóreo; CA – circunferência abdominal; Relação C/Q – relação cintura/quadril; IGF-1 - fator de crescimento insulina-like tipo 1; HOMA IR - insulin resistance index; HbA1c - hemoglobina glicada; LDL - low density lipoprotein; HDL - high density lipoprotein;

4.1.2 Avaliação da composição corporal basal

Os dados de composição corporal não mostraram diferença entre os pacientes de acordo com a fase de início da deficiência. As porcentagens de massa magra, massa gorda e gordura truncal entre os grupos não atingiram valores estatisticamente significativos.

4.1.3 Avaliação hepática por elastografia

Considerando os resultados do FibroScan®, o LSM não mostrou anormalidades ou diferenças nos pacientes com DGH, de acordo com a fase de início da deficiência. Os valores absolutos do CAP foram maiores nos pacientes com DGH iniciados na fase adulta (AO-GHD), mas sem significância estatística (Tabela 3). A avaliação do CAP mostrou esteatose hepática em 36,3% dos pacientes (8/22), associada à maior IMC, circunferência abdominal, insulina e ALT. O perfil lipídico e a composição corporal não foram associados à identificação da DHGNA pelo CAP (Tabela 4).

Tabela 3 - Composição corporal e resultados da elastografia de pacientes com DGH de acordo com a fase de início da deficiência

	DGH-Adulto (n = 6)	DGH-Infância (n = 16)	valor P
Idade (anos)	44,13 ± 9,5	27,65 ± 8,0	0,000
IMC (kg/m ²)	28,6 ± 3,5	23,2 ± 4,7	0,011
CA (cm)	98,7 ± 9,8	85,0 ± 12,0	0,021
MM (%)	58,0 ± 7,9	58,6 ± 8,9	0,867
MG (%)	39,3 ± 6,8	35,8 ± 8,9	0,403
GT (%)	43,4 ± 5,0	45,4 ± 12,0	0,341
LSM (kPa)	4,3 ± 0,9	4,8 ± 1,6	0,476
CAP (dB/m)	255,2 ± 56,1	228,3 ± 65,9	0,388

IMC – índice de massa corpóreo; CA – circunferência abdominal; MM – massa magra; MG – massa gorda; GT – gordura truncal; LSM - liver stiffness measurement; CAP - controlled attenuation parameter.

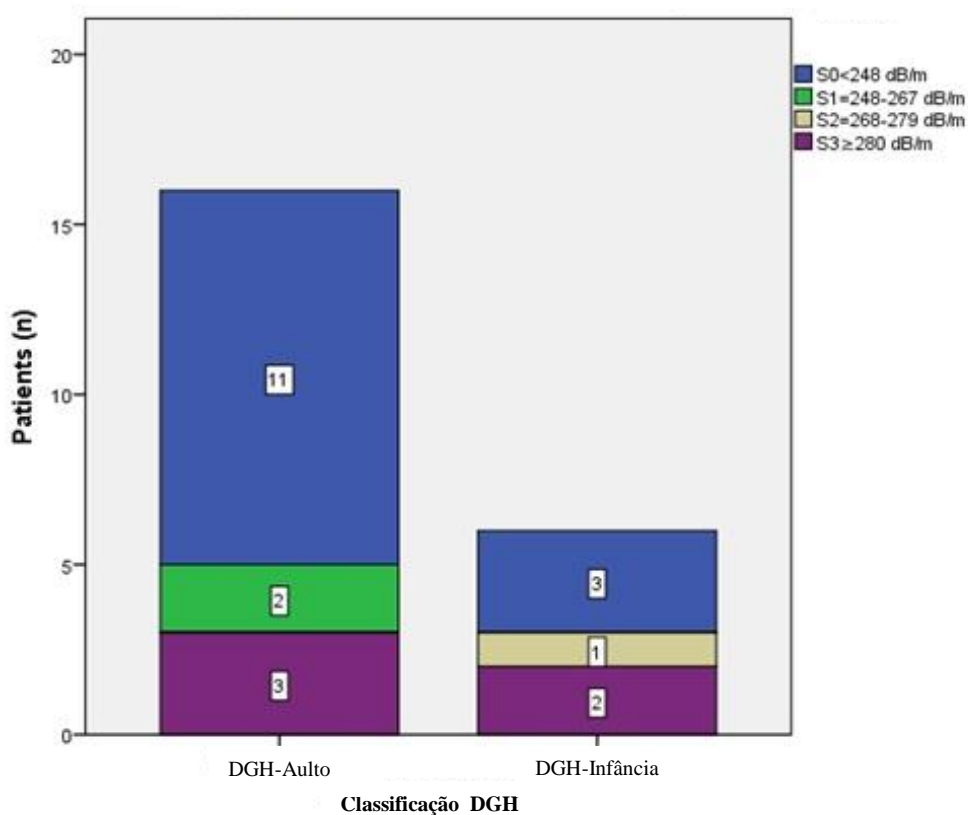
Tabela 4 - Perfil metabólico dos pacientes com DGHA de acordo com esteatose hepática medida pelo CAP

	Esteatose Hepática (CAP)		Valor P
	Não (n = 14)	Sim (n = 8)	
Idade (anos)	31.6 ± 12.2	30.9 ± 11.7	0.897
Sexo (M/F)	6/8	5/3	
Corticoterapia (N/S)	3/11	2/6	
IMC (kg/m ²)	21.6 ± 4.3	27.9 ± 3.9	0.003
CA (cm)	83.2 ± 11.2	98.2 ± 9.8	0.005
HOMA IR	0.75 ± 1.4	1.9 ± 1.9	0.110
Insulina (µUI/ml)	4.43 ± 7.1	8.5 ± 8.4	0.042
HbA1c (%)	5.1 ± 0.33	5.0 ± 0.33	0.458
IGF-1 (ng/ml)	52.0 ± 31.0	73.0 ± 61.2	0.330
Colesterol total(mg/dl)	178.4 ± 22.1	190.0 ± 30.3	0.314
HDL-colesterol (mg/dl)	48.1 ± 10.3	41.9 ± 12.4	0.218
LDL-colesterol (mg/dl)	108.6 ± 22.9	100.2 ± 34.3	0.500
Triglicerídeos (mg/dl)	95.5 ± 80.0	164.5 ± 371.0	0.127
AST (U/L)	21.0 ± 8.0	24.0 ± 34.0	0.868
ALT (U/L)	16.0 ± 10.0	26.0 ± 29.0	0.010
GGT (U/L)	16.5 ± 13.0	45.0 ± 13.0	0.059
MM (%)	59.3 ± 9.0	56.8 ± 7.8	0.516
MG (%)	35.6 ± 9.0	39.0 ± 7.3	0.374
GT (%)	43.0 ± 13.5	44.3 ± 3.9	0.815
Relação C/Q	1.05 ± 0.10	1.08 ± 0.13	0.536
LSM (kPa)	4.6 ± 1.7	4.8 ± 0.9	0.721
CAP (dB/m)	196.1 ± 32.7	304.9 ± 37.5	0.001

M/F - masculino/feminino; N/S - não/sim; IMC – índice de massa corpóreo; CA – circunferência abdominal; HOMA IR - insulin resistance index; HbA1c - hemoglobina glicada; IGF-1 - fator de crescimento insulina-like tipo 1; HDL - high density lipoprotein; LDL - low density lipoprotein; AST - aspartato aminotransferase; ALT - alanina aminotransferase; GGT - gamma glutamyltranspeptidase; MM – massa magra; MG – massa gorda; GT – gordura truncal; Relação C/Q – relação cintura/quadril; LSM - liver stiffness measurement; CAP - controlled attenuation parameter

De acordo com o grau de esteatose pelo CAP, a DGH na infância (DGH-Infância) foi graduada como S0 em 68,75% (11/16), S1 em 12,5% (2/16) e S3 em 18,75% (3/16) dos pacientes, enquanto DGH-Adulto foi classificado como S0 em 50% (3/6), S2 em 16,66% (1/6) e S3 em 33,33% dos pacientes (Figura 3).

Figura 3. Número de pacientes de acordo com o grau de esteatose pelo CAP



S0 – ausência de esteatose; S1 – esteatose grau 1; S2 – esteatose grau 2; S3 – esteatose grau 3

Para testar a relação entre o CAP e as variáveis independentes da síndrome metabólica, foi utilizada a correlação de Spearman. Correlação positiva moderada foi encontrada entre as medidas do CAP com o IMC ($\rho = 0,621$; $p = 0,002$), CA ($\rho = 0,632$; $p = 0,002$), HOMA IR ($\rho = 0,447$; $p = 0,037$), insulina ($\rho = 0,515$; $p = 0,014$) e triglicerídeos ($\rho = 0,476$; $p = 0,025$).

Figura 4. Gráficos de correlação de Spearman entre CAP e parâmetros metabólicos

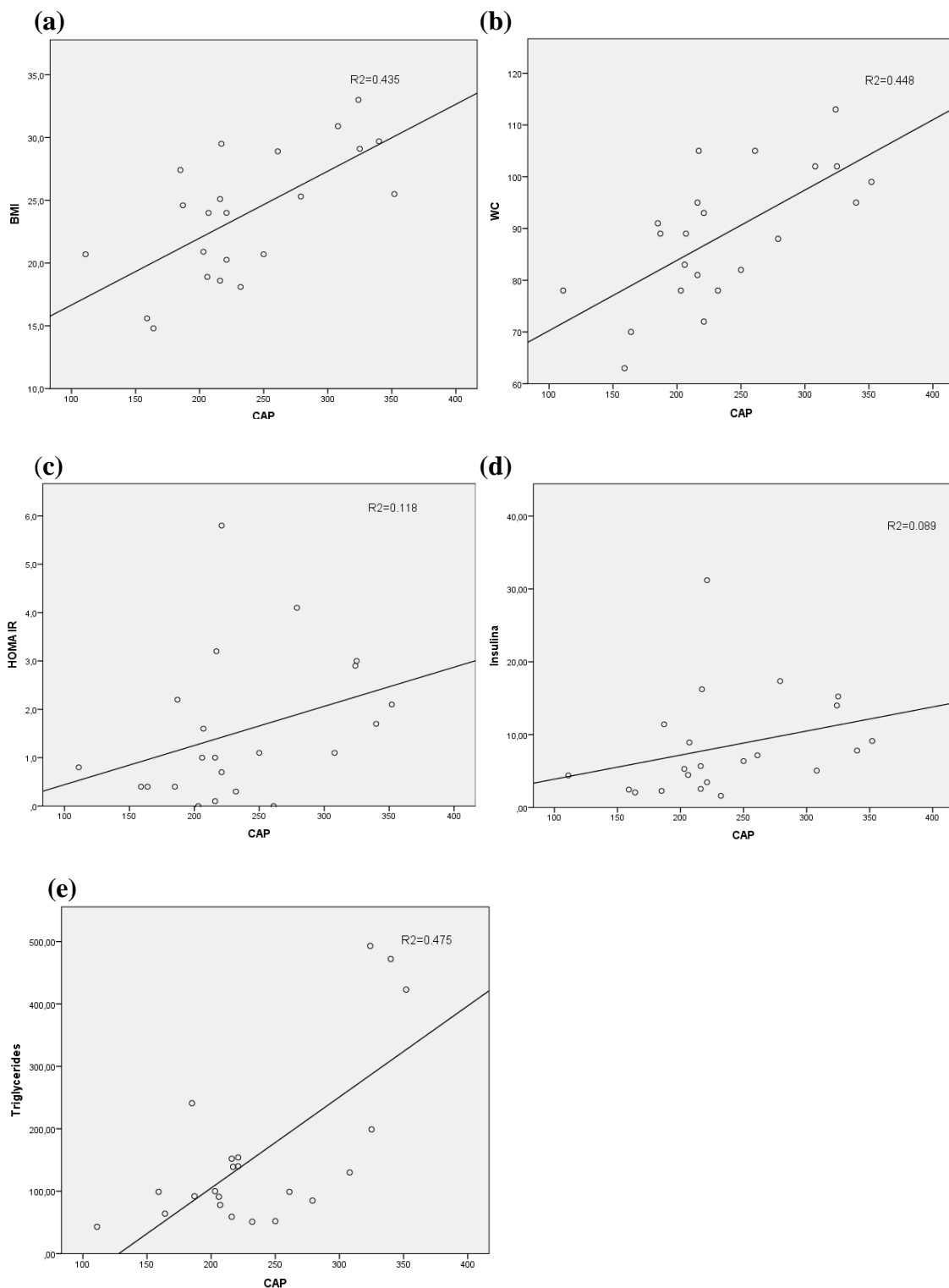


Figure 4(a)- CAP - controlled attenuation parameter(dB/m) and BMI – índice de massa corporal (kg/m²)

Figure 4(b)- CAP and WC – circunferência abdominal (cm)

Figure 4(c)- CAP and HOMA IR – modelo de resistência insulínica

Figure 4(d)- CAP and Insulina (μUI/ml)

Figure 4(e)- CAP and Triglicérides (mg/dl)

4.2- AVALIAÇÃO DE FUNÇÃO MUSCULAR E QUALIDADE DE VIDA

O grupo submetido à avaliação muscular foi composto, na maioria por pacientes do sexo masculino e diagnosticados com DGH de início na infância. Menos da metade dos pacientes foram submetidos a procedimento cirúrgico e 5 pacientes receberam tratamento adjuvante com radioterapia há mais de 10 anos (quatro pacientes com crânofaringioma e um paciente com disgerminoma supra selar). A etiologia, a insuficiência adrenal e a reposição de esteróides foram semelhantes em ambos os grupos.

4.2.1 Avaliação de força muscular

Os pacientes foram divididos de acordo com a fase de início da deficiência, e a resposta aos testes isométricos e isocinéticos relativos de avaliação da força muscular não diferiu entre os grupos (Tabela 5). O teste de caminhada de 6 minutos, também não revelou diferença significativa entre os grupos.

Tabela 5 - Características iniciais da função muscular dos pacientes com DGH de acordo com a fase de início da deficiência

	DGH - Adulto (n = 6),	DGH - Infância (n = 16)	valor <i>P</i>
Idade (anos)	47,3 ± 8,7	26,9 ± 7,8	0,001
IMC (kg/m ²)	28,1 ± 3,5	22,4 ± 4,8	0,017
IGF-1 (ng/ml)	72,2 ± 30,0	63,5 ± 36,0	0,607
MM (%)	57,9 ± 7,9	58,9 ± 8,6	0,816
MG (%)	39,3 ± 6,8	36,0 ± 9,1	0,434
PTISOK/MC 60 (n.m/kg)	2,18 ± 0,6	2,33 ± 0,6	0,580
PTISOK/MC 90 (n.m/kg)	1,99 ± 0,5	2,14 ± 0,5	0,546
PTISOK/MC 180 (n.m/kg)	1,52 ± 0,4	1,64 ± 0,4	0,547
PTISOM/MC (n.m/kg)	2,62 ± 0,7	2,91 ± 0,6	0,357
TC6 (m)	570,2 ± 76,0	554,1 ± 91,0	0,703

IMC – índice de massa corporal; IGF-1 – fator de crescimento insulina-like tipo 1; MM – massa magra; MG – massa gorda; PTISOK/MC 60 – pico de torque relativo isocinético 60 minutos; PTISOK/MC 90 – pico de torque relativo isocinético 90 minutos; PTISOK/MC 180 – pico de torque relativo isocinético 180 minutos; ISMPTBW – pico de torque relativo isométrico; TC6 – teste de caminhada de 6 minutos.
Os resultados estão expressos em média e desvio padrão.

Os valores absolutos de força encontrados nas avaliações isocinéticas não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de DGH, mesmo após retirar a interferência da massa corporal sobre a força (Tabela 6).

Tabela 6 - Testes de força muscular dos pacientes de acordo com a fase de início da deficiência

	DGH-Adulto (n = 6)	DGH-Infância (n = 14)	valor P
PTISOK (n.m)			
60 (°/s)	167,8 ± 57,5	140,8 ± 55,3	0,326
90 (°/s)	154,0 ± 51,3	130,4 ± 52,9	0,359
180 (°/s)	117,7 ± 40,2	100,2 ± 43,2	0,400
PTISOK/MC (n.m/kg)			
60 (°/s)	2,18 ± 0,6	2,34 ± 0,6	0,580
90 (°/s)	2,00 ± 0,5	2,14 ± 0,5	0,546
180 (°/s)	1,52 ± 0,4	1,63 ± 0,4	0,547
PTISOM (n.m)	199,0 ± 56,6	173,2 ± 57,4	0,356
PTISOM/MC (n.m/kg)	2,62 ± 0,7	2,91,0 ± 61,7	0,357

PTISOK – pico de torque isocinético absoluto; PTISOK/MC – pico de torque isocinético relativo; TMISOK – trabalho máximo isocinético

Os resultados estão expressos em média e desvio padrão.

Os escores atingidos no teste de preensão palmar revelaram importante diminuição da força muscular em ambos os grupos, sendo que apenas um paciente do grupo de DGH-Adulto apresentou classificação excelente ao executar o teste (Tabela 7).

Tabela 7 - Teste de preensão manual dos pacientes de acordo com a fase de início da deficiência

Hand Grip Categorização	DGH-Adulto (n=6)	DGH-Infância (n=16)
Excelente	1	0
Muito bom	0	0
Bom	1	1
Ruim	2	2
Irregular	2	13

A tabela 8 apresenta os resultados das correlações bidimensionais entre a força dos membros inferiores avaliada de forma isocinética e isométrica e os valores de massa magra e de massa gorda, assim como com a distância de caminhada no TC6. Os valores de massa magra de massa gorda também foram correlacionados com a força no teste de *hand grip* e com a distância no

TC6. Foram observadas correlações positivas e estatisticamente significativas da força, tanto a de membros inferiores quanto a força máxima no *hand grip*, e da distância alcançada no TC6 com os valores de massa magra. Assim como, as correlações dos parâmetros de força e da distância no TC6 com os valores de massa gorda apresentaram resultados negativos. Adicionalmente, ao correlacionar os dados de força dos membros inferiores com a distância percorrida no TC6 observou-se correlação significativamente positiva.

Tabela 8 - Correlação dos testes de força isocinéticos com composição corporal

Correlação Pearson	PTISOK/MC 60'	PTISOK/MC 90'	PTISOK/MC 180'	PTISOM/MC	DNMMD (<i>hand grip</i>)	DNMME (<i>hand grip</i>)	TC6
Massa magra total (%)	0,827 $p=0,000$	0,803 $p=0,000$	0,825 $p=0,000$	0,831 $p=0,001$	0,608 $p=0,003$	0,634 $p=0,002$	0,773 $p=0,001$
Massa gorda total (%)	- 0,823 $p=0,000$	- 0,780 $p=0,000$	- 0,802 $p=0,000$	- 0,836 $p=0,000$	- 0,499 $p=0,018$	- 0,510 $p=0,018$	- 0,805 $p=0,000$

PTISOK/MC 60' – força isocinética relativa 60 minutos; PTISOK/MC 90' - força isocinética relativa 90 minutos; PTISOK/MC 180' - força isocinética relativa 180 minutos; PTISOM/MC – força isométrica relativa; DNMMMD – dinamometria direita; DNMMME – dinamometria esquerda; TC6 – teste de caminhada de 6 minutos.

A análise de dados de força isocinéticos e isométricos por sexo não demonstrou diferenças significativas entre os grupos. Contudo, quando o pico de torque isocinético de 60 °/seg e de 180 °/seg dos grupos foi comparado com dados normativos do dinamômetro isocinético, observa-se menor força muscular do grupo de pacientes com DGH (Tabela 9)

Tabela 9 - Testes de força muscular relativa dos pacientes divididos por sexo de acordo com a fase de início da deficiência

Dinamômetro Isocinético	DGH-Adulto		DGH-Infância		valor <i>P</i>		Valores População Normal	
	M (<i>n</i> =3)	F (<i>n</i> =3)	M (<i>n</i> =9)	F (<i>n</i> =7)	M	F	M	F
PTISOK/MC (Nm/kg)								
60 (°/s)	2,46 ± 0,6	1,90 ± 0,5	2,53 ± 0,6	2,10 ± 0,4	0,879	0,536	*3,43	2,83
90 (°/s)	2,24 ± 0,6	1,75 ± 0,3	2,37 ± 0,5	1,86 ± 0,3	0,737	0,614		
180 (°/s)	1,70 ± 0,4	1,33 ± 0,3	1,89 ± 0,3	1,32 ± 0,2	0,471	0,930	*2,24	1,94
PTISOM/MC (Nm/kg)	2,75 ± 0,9	2,50 ± 0,6	3,13 ± 0,6	2,63 ± 0,6	0,400	0,752		

PTISOK/MC – pico de torque isocinético relativo; PTISOM/MC – pico de torque isométrico relativo; AO-GHD – deficiência de GH iniciada na fase adulta; DGH – deficiência de hormônio do crescimento;

Os resultados estão expressos em média e desvio padrão

* BiodexAdvantage 4.0

4.2.2- Avaliação de qualidade de vida

A avaliação dos domínios de qualidade de vida nos grupos de DGH da fase adulta e da infância demonstrou valores médios mais altos presentes no grupo de DGH de origem na infância. O grupo de DGH-Adulto mostrou pior domínio em relação à saúde mental e aspectos sociais, com tendência de piora também no domínio de limitação por aspectos físicos, apesar da diferença não mostrar-se estatisticamente significativa. Contudo, a vitalidade aparece comprometida nos dois grupos, com média abaixo de 50 pontos. O comprometimento da vitalidade, assim como da limitação por aspectos físicos, sociais e emocionais na DGH-Adulto fica mais aparente quando esse domínio é comparado com a população normal (75) (Tabela 10).

Tabela 10 – Domínios do SF 36 nos pacientes com DGH de acordo com a fase de início da doença comparados com a população normal

	DGH-Adulto (n = 6),	DGH-infância (n = 16)	valor <i>P</i>	População Geral (*Jenkinson, 1996)
Saúde Mental	50,0 ± 8,3	63,5 ± 19,3	0,033	68,4 ± 21,6
Limitação por Aspectos Emocionais	38,8 ± 49,1	54,2 ± 36,3	0,431	76,6 ± 25,0
Aspectos Sociais	50,0 ± 10,7	71,9 ± 27,2	0,014	60,3 ± 20,5
Vitalidade	38,3 ± 15,0	46,9 ± 26,2	0,356	75,9 ± 17,4
Estado Geral de Saúde	38,8 ± 19,3	50,8 ± 18,8	0,200	86,9 ± 21,9
Dor	61,0 ± 7,0	68,6 ± 13,7	0,214	84,8 ± 31,3
Limitação por Aspectos Físicos	33,3 ± 43,8	68,7 ± 39,3	0,082	80,1 ± 34,9
Capacidade Funcional	63,3 ± 23,4	68,7 ± 39,3	0,587	79,4 ± 23,8

DGH – deficiência de hormônio do crescimento
Os resultados estão expressos em média e desvio padrão

4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO SUBGRUPO DE INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

4.3.1 Avaliação Metabólica

Após seis meses de terapia de reposição de rhGH, os pacientes apresentaram melhora significativa na composição corporal, com redução da circunferência abdominal e distribuição de gordura corporal. Houve ganho significativo de massa magra e redução da massa gorda, sem alteração no IMC. No entanto, houve aumento significativo na glicemia, insulina e HOMA-IR. As medidas de LSM e CAP não se alteraram significativamente (Tabela 11).

Tabela 11 - Alterações metabólicas no grupo de intervenção após 6 meses de terapia com rhGH

	Antes rhGH (n=13)	Após 6 meses (n=13)	Valor P
IMC (kg/m ²)	24.03 ± 6.0	24.43 ± 5.0	0.360
CA (cm)	89.4 ± 14.1	87.0 ± 12.3	0.034
IGF-1 (ng/ml)	50.0 ± 45.0	169.0 ± 64.5	0.002
Glicose (mg/dl)	79.1 ± 8.3	85.5 ± 6.2	0.004
Insulina (μUI/ml)	5.1 ± 12.1	7.2 ± 11.3	0.013
HOMA IR	1.1 ± 2.6	1.5 ± 2.6	0.006
HbA1c (%)	5.2 ± 0.2	5.2 ± 0.2	0.331
Colesterol total (mg/dl)	185.8 ± 30.2	186.8 ± 41.2	0.919
HDL-colesterol (mg/dl)	47.7 ± 11.6	42.8 ± 8.1	0.059
LDL-colesterol (mg/dl)	110.0 ± 27.0	99.2 ± 25.3	0.251
Triglicérides (mg/dl)	99.0 ± 102.0	139.0 ± 276.0	0.064
AST (U/L)	23.0 ± 8.0	23.0 ± 6.0	0.753
ALT (U/L)	21.0 ± 13.0	16.0 ± 18.0	0.937
GGT (U/L)	17.0 ± 22.0	19.0 ± 23.0	0.700
CAP (dB/m)	217.0 ± 108.0	245.0 ± 98.0	0.972
LSM (kPa)	5.07 ± 1.62	4.62 ± 1.25	0.181
MM (%)	60.4 ± 8.5	64.7 ± 10.7	0.004
MG (%)	34.7 ± 8.8	32.0 ± 9.8	0.008
GT (%)	43.9 ± 5.9	41.7 ± 15.5	0.039
Relação C/Q	1.10 ± 0.18	1.06 ± 0.13	0.021

IMC – índice de massa corpóreo; CA – circunferência abdominal; IGF-1 - fator de crescimento insulina-like tipo 1; HOMA IR - insulin resistance index; HbA1c - hemoglobina glicada; HDL – lipoproteína de alta densidade; LDL – lipoproteína de baixa densidade; AST - aspartato aminotransferase; ALT- alanina aminotransferase; GGT - gamma glutamiltansaminotransferase; CAP – parâmetro de atenuação controlada; LSM medida da elasticidade hepática; MM – massa magra; MG – massa gorda; GT – gordura truncal; Relação C/Q – relação cintura/quadril

Os pacientes foram divididos de acordo com a presença de esteatose hepática medida pelo CAP. O grupo sem esteatose hepática era composto por 5 homens e 3 mulheres, sendo que apenas um paciente não estava sob corticoterapia, e a dose média de rhGH foi de 0,68(±0,2)mg. Já o grupo com esteatose hepática era composto por 3 homens e 2 mulheres, sendo que dois pacientes não estavam sob corticoterapia, e a dose média de rhGH foi de 0,48(±0,2)mg. Após 6 meses de rhGH, observou-se melhora estatisticamente significativa na composição corporal apenas nos pacientes sem esteatose hepática. As medidas do CAP não se alteraram significativamente em nenhum dos grupos. Porém, os valores absolutos de glicose, insulina e HbA1c apresentaram piora no grupo com esteatose hepática, apesar da redução da CA (Tabela 12).

Tabela 12 - Alterações metabólicas no grupo de intervenção após 6 meses de terapia de reposição com rhGH de acordo com presença ou ausência de esteatose hepática medida pelo CAP

	NÃO (<248 dB/m)		ESTEATOSE HEPÁTICA	SIM (≥248dB/m)		Valor P
	Antes rhGH (n=8)	Após 6 meses (n=8)		Antes rhGH (n=5)	Após 6 meses (n=5)	
IMC (kg/m ²)	21.7 ± 5.5	22.4 ± 4.2	0.296	27.8 ± 4.9	27.7.0 ± 4.65	0.704
CA (cm)	84.4 ± 13.3	83,0 ± 11.4	0.390	97.4.0 ± 12.4	93.4 ± 11.9	< 0.001
IGF-1 (ng/ml)	43.5 ± 13.6	158.1 ± 38.5	< 0.001	87.6 ± 38.7	182.1 ± 40.8	0.005
Glicose (mg/dl)	76.6 ± 7.2	82.7 ± 4.3	0.058	83.2 ± 9.2	89.8 ± 6.6	0.039
Insulina (μUI/ml)	5.6 ± 5.3	7.5 ± 2.7	0.147	11.6 ± 5.5	18.0 ± 9.0	0.024
HOMA IR	1.05 ± 1.1	1.5 ± 0.6	0.073	2.4 ± 1.3	4.1 ± 2.2	0.026
HbA1c (%)	5.1 ± 0.25	5.2 ± 0.18	0.096	5.2 ± 0.1	5.3 ± 0.2	0.056
Colesterol total (mg/dl)	179.5 ± 26.0	170.1 ± 35.8	0.474	195.8 ± 36.8	213.4 ± 37.5	0.262
HDL-colesterol (mg/dl)	49.6 ± 11.8	45.6 ± 6.6	0.305	44.6 ± 11.8	38.2 ± 9.0	0.060
LDL-colesterol (mg/dl)	107.1 ± 28.8	96.0 ± 21.0	0.184	114.5 ± 26.0	104.4 ± 33.2	0.662
Triglicerídeos (mg/dl)	117.4 ± 59.8	150.5 ± 126.3	0.426	191.8 ± 177.2	367.0 ± 317.3	0.085
AST (U/L)	27.0 ± 8.4	24.7 ± 6.6	0.526	21.0 ± 4.2	26.2 ± 8.8	0.308
ALT (U/L)	20.1 ± 10.1	18.5 ± 9.8	0.756	26.0 ± 9.6	31.8 ± 17.6	0.502
GGT (U/L)	18.6 ± 11.0	15.9 ± 8.3	0.339	55.4 ± 62.3	69.8 ± 70.7	0.433
LSM (kPa)	5.3 ± 1.9	4.7 ± 1.5	0.294	4.7 ± 1.02	4.4 ± 0.9	0.354
CAP (dB/m)	194.4 ± 24.3	215.4 ± 51.3	0.267	297.2 ± 32.3	276.4 ± 27.8	0.082
MM (%)	62.0 ± 10.2	67.4 ± 12.9	0.016	57.72 ± 4.5	60.2 ± 4.0	0.152
MG (%)	32.5 ± 10.5	28.6 ± 11.2	0.012	38.2 ± 3.5	37.5 ± 3.2	0.234
GT (%)	43.0 ± 11.7	32.8 ± 12.0	0.043	44.1 ± 1.6	48.4 ± 11.2	0.440
Relação C/Q	1.05 ± 0.11	0.98 ± 0.10	0.060	1.14 ± 1.07	1.11 ± 0.07	0.274

IMC – índice de massa corpóreo; CA – circunferência abdominal; IGF-1 - fator de crescimento insulina-like tipo 1; HOMA IR – índice de resistência insulínica; HbA1c - hemoglobina glicada; HDL – lipoproteína de alta densidade; LDL – lipoproteína de baixa densidade; AST - aspartato aminotransferase; ALT- alanina aminotransferase; GGT - gamma glutamiltranspeptidase; LSM – medida da elasticidade hepática; CAP – parâmetro de atenuação controlada; MM – massa magra; MG – massa gorda; GT – gordura truncal; Relação C/Q – relação cintura/quadril

4.3.2 Avaliação da força muscular

Com relação à avaliação da função muscular, o teste de preensão manual não mostrou progressão significativa para categorias superiores, excluindo melhora da força isométrica (Tabela 13).

Os testes de força isocinéticos e isométricos realizados no dinamômetro isocinético também não mostraram melhora após 6 meses de reposição de rhGH, sendo observado piora significativa no resultado do teste de caminhada de 6 minutos, apesar da melhora da massa magra. (Tabela 14).

Tabela 13 - Testes de preensão palmar dos pacientes antes e depois do rhGH de acordo com a fase de início da deficiência

Hand Grip Categorização	DGH – Adulto (n=5)		DGH – Infância (n=9)	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Excelente	0	0	0	0
Muito bom	0	2	0	0
Bom	1	0	1	0
Ruim	2	1	0	4
Irregular	2	2	8	5

DGH – deficiência de hormônio do crescimento

Tabela 14 – Avaliação da função muscular após 6 meses de reposição hormonal com rhGH

	Início de rhGH (n=14)	6 meses após (n=14)	valor <i>P</i>
IMC (kg/m ²)	24,1 ± 5,7	24,3 ± 4,8	0,588
IGF-1 (ng/ml)	61,0 ± 32,0	156,8 ± 46,2	<0,001
MM (%)	59,7 ± 8,6	63,6 ± 11,1	0,005
MG (%)	35,7 ± 9,2	32,9 ± 10,0	0,003
PTISOK/MC 60 (n.m/kg)	2,29 ± 0,6	2,44 ± 0,8	0,255
PTISOK/MC 90 (n.m/kg)	2,12 ± 0,5	2,21 ± 0,8	0,532
PTISOK/MC 180 (n.m/kg)	1,70 ± 0,4	1,8 ± 0,6	0,307
PTISOM/MC (n.m/kg)	2,85 ± 0,7	2,7 ± 0,8	0,329
TC6 (m)	575,1 ± 84,0	545,4 ± 90,6	0,033

IMC – índice de massa corporal; IGF-1 – fator de crescimento insulina-like tipo 1; MM – massa magra; MG – massa gorda; PTISOK/MC 60 – pico de torque relativo isocinético 60 minutos; PTISOK/MC 90 – pico de torque relativo isocinético 90 minutos; PTISOK/MC 180 – pico de torque relativo isocinético 180 minutos; PTISOM/MC – pico de torque relativo isométrico; TC6 – teste de caminhada de 6 minutos

4.3.3 Avaliação da qualidade de vida

No questionário de qualidade de vida, houve tendência de melhora na saúde mental e dor do grupo submetido ao tratamento com rhGH (Tabela 15). Todavia, mesmo após o tratamento, a maioria dos pacientes manteve escores médios inferiores comparados à população normal estudada por Jenkinson e colaboradores (75).

Tabela 15 – Avaliação do SF36 no grupo de intervenção após 6 meses de tratamento com rhGH

	Início de rhGH (n=14)	6 meses após (n=14)	valor <i>P</i>	População geral (*Jenkinson, 1996)
Saúde Mental	59,4 ± 18,7	66,0 ± 19,8	0,087	68,4 ± 21,6
Limitação por Aspectos Emocionais	47,6 ± 38,7	59,5 ± 41,8	0,357	76,6 ± 25,0
Aspectos Sociais	63,4 ± 27,1	68,0 ± 27,5	0,476	60,3 ± 20,5
Vitalidade	46,8 ± 25,0	55,0 ± 19,8	0,122	75,9 ± 17,4
Estado Geral de Saúde	49,8 ± 19,8	56,7 ± 15,8	0,118	86,9 ± 21,9
Dor	68,1 ± 14,7	78,3 ± 16,0	0,076	84,8 ± 31,3
Limitação por Aspectos Físicos	51,8 ± 45,4	67,9 ± 37,2	0,145	80,1 ± 34,9
Capacidade Funcional	65,7 ± 23,9	70,1 ± 26,5	0,066	79,4 ± 23,8

rhGH – hormônio de crescimento recombinante.

Contudo, quando avaliamos a resposta ao SF36 de acordo com a fase de início da deficiência, observamos melhora da vitalidade no grupo DGH-Adulto e da saúde mental no grupo DGH-Infância (Tabela 16).

Tabela 16 – Avaliação do SF36 de acordo com a fase de início da deficiência após 6 meses de tratamento com rhGH

	DGH-Adulto (n=5)		valor <i>P</i>	DGH-Infância (n=9)		valor <i>P</i>
	Antes	Depois		Antes	Depois	
Saúde Mental	50,4±9,2	59,2±14,2	0,414	64,4±21,1	70,0±22,2	0,050
Limitação por Aspectos Emocionais	46,6±50,6	46,6±38,1	0,998	48,2±33,9	66,7±44,1	0,249
Aspectos Sociais	50,0±12	52,6±22,3	0,846	70,8±30,7	76,6±27,4	0,465
Vitalidade	38,0±16,8	52,0±17,5	0,045	51,7±28,1	56,7±21,8	0,508
Estado Geral de Saúde	39,2±21,5	47,6±13,6	0,386	55,7±17,1	61,8±15,3	0,233
Dor	61,0±7,8	74,4±23,8	0,214	72,1±16,5	80,6±11,0	0,253
Limitação por Aspectos Físicos	25,0±43,3	50,0±50,0	0,266	66,7±41,4	77,8±26,3	0,403
Capacidade Funcional	62,0±25,9	52,6±22,2	0,468	67,8±24,1	73,3±25,6	0,107

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A importância do GH no desenvolvimento somático na infância e adolescência está bem estabelecida. Após o pico de produção na adolescência, continua sendo secretado em concentrações reduzidas por toda a vida. A manifestação da DGH no adulto ocorre de forma inespecífica, com sintomas gerais de baixa energia e redução na qualidade de vida. Clinicamente ocorre aumento da adiposidade central, redução da massa magra, redução da DMO e anormalidades no perfil lipídico (29).

Os pacientes com DGH podem ser classificados de acordo com a fase de início da doença desenvolvida na fase adulta ou na infância. Diferenças de manifestações clínicas entre esses grupos são sugeridas, com consequências que dependem do tempo de manifestação de deficiência, da causa, tipo de tratamento prévio, associação com outras deficiências hipofisárias e gravidade da DGH (76)

No início do estudo, o índice de massa corporal foi maior em pacientes que desenvolveram a doença na fase adulta, mas ambos os grupos apresentaram um alto percentual de massa gorda, sugerindo que há uma repercussão negativa da deficiência de GH na composição corporal (3). Maior alteração dos perfis clínicos de resistência à insulina, como índice de massa corporal e relação cintura/quadril, HOMA IR e insulina, foi observada no grupo de pacientes com DGH-Adulto, comparado com o grupo DGH-Infância. Como o intervalo (anos) sem terapia de reposição de rhGH foi semelhante entre os grupos, as diferenças encontradas nos parâmetros clínicos podem estar relacionadas à predisposição genética e à exposição a fatores gerais como comportamento alimentar, fatores dietéticos que contribuem para a resistência à insulina, disponibilidade de nutrientes e atividade física reduzida ou ausente (77-79).

Além disso, o envelhecimento é considerado importante como fator combinado de resistência à insulina, relacionado a mudanças na composição corporal, supressão da atividade da insulina por substratos como ácidos graxos

livres (AGL) e, provável resistência à leptina (80-82). Assim, como discutido por alguns autores, os pacientes com DGH-infância são mais propensos a acumular riscos metabólicos, porque eles têm um tempo maior para a exposição à deficiência hormonal (26).

Hipercolesterolemia moderada devido ao aumento do colesterol LDL é descrita em pacientes com DGH (26). Esses achados não foram observados na amostra estudada, podendo ser explicado, em parte, pelo uso do rhGH no grupo de pacientes com DGH-infância durante o período de desenvolvimento somático. O uso de estatinas (dados não mostrados) e as variações individuais extremas de lipídios (principalmente na concentração de triglicerídeos) também contribuíram para esses achados.

No início do estudo, a concentração de IGF1 não apresentou diferença significativa entre os grupos de acordo com a fase de início da deficiência, ao contrário dos relatos da literatura (76, 83, 84). Essa semelhança entre os grupos das concentrações de IGF-1 pode ser explicada pela gravidade da deficiência hipofisária presente em ambos os grupos de pacientes com múltipla deficiência de hormônios hipofisários.

Uma visão geral dos mecanismos fisiopatológicos que levam à resistência à insulina em pacientes com DGH proporciona risco maior de desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica (35). A avaliação da esteatose hepática pelo CAP na amostra arrolada confirmou a presença de fatores de risco como sobrepeso, aumento da circunferência abdominal e aumento dos níveis de insulina como componentes da manifestação hepática da síndrome metabólica (85, 86).

Considerando os critérios baseados na resistência à insulina e com dados da circunferência da cintura, a prevalência de síndrome metabólica varia entre 10 e 84% em todo o mundo, dependendo da região geográfica, ambiente urbano ou rural, características demográficas individuais da população estudada (sexo, idade, raça, etnia e origem) e os critérios usados para definir a síndrome metabólica (87).

Um estudo brasileiro, ELSA-Brasil, definiu a prevalência de síndrome metabólica de acordo com os pontos de corte da circunferência abdominal de 92 cm para homens e 86,6 cm para mulheres. Portanto, a prevalência de síndrome metabólica variou de 38,4% a 54,1% entre homens e 31,6% a 40,5% entre mulheres (88). Baseado nesse estudo, observamos uma maior prevalência de síndrome metabólica na amostra estudada do que na população geral de 54,5%, sendo que 63,3% no sexo masculino e 45,5% no sexo feminino. Este achado está de acordo com os relatos da literatura sobre pacientes com hipopituitarismo, com prevalência de síndrome metabólica significativamente aumentada de 20 a 50%, em comparação com a população geral (77).

A elastografia transitória do Fibroscan tem sido usada como método rápido, não invasivo e reprodutível para avaliar a fibrose hepática (89, 90). Além de avaliar precisamente a elasticidade hepática, a elastografia transitória também é capaz de quantificar a esteatose hepática através de um parâmetro físico (CAP), adquirido simultaneamente com a medida da elasticidade hepática pela sonda FibroScan e que estima os níveis de atenuação do fígado (68, 91).

A correlação positiva observada entre o CAP com índice de massa corporal, circunferência abdominal e marcadores de resistência insulínica, na amostra estudada, confirma o importante papel dessa ferramenta não invasiva na identificação da doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com hipopituitarismo. Dessa forma, atua como preditor independente, a longo prazo, da doença cardiovascular (35, 92).

O CAP é muito eficiente em detectar até mesmo baixo grau de esteatose. Contudo, nem a presença e nem a gravidade da esteatose hepática, predizem a curto espaço de tempo, eventos relacionados ao fígado, câncer ou eventos cardiovasculares (68, 93).

A biópsia hepática continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de esteato-hepatite e estadiamento de fibrose em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, e é considerado o mais forte preditor de mortalidade específica por doença. No entanto, a biópsia hepática é invasiva e está associada a um baixo índice de complicações, como dor e sangramento, além de restringir a monitorização da doença hepática (90, 94). A Associação Européia para o Estudo do Fígado (EASL), nas diretrizes atuais para o manejo da doença hepática gordurosa não alcoólica, recomenda a elastografia transitória como um método não invasivo para avaliação e monitoramento da fibrose hepática (95). Um estudo recente confirmou que a elastografia transitória apresenta o melhor desempenho não invasivo para avaliar a fibrose hepática na esteatose hepática (96). Em nossa série, nenhuma alteração de fibrose foi sugerida pela medida da elasticidade hepática, portanto, a biópsia hepática não foi indicada nessa coorte. Em pacientes hipopituitários com múltiplas deficiências hormonais hipofisárias, os riscos de complicações aumentaram, como hemorragia, relacionados ao uso de corticosteróides, estrogênios e testosterona (39).

Pacientes com esteatose hepática também podem apresentar maior concentração de alanina aminotransferase com ou sem esteato-hepatite. Embora as medidas do CAP tenham alcançado diferenças estatisticamente significativas nas transaminases, os valores absolutos não foram superiores aos valores de referência. Esses achados estão de acordo com relatos de transaminases normais em mais de 70% dos pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (97).

Considerando os achados metabólicos que sustentam o desenvolvimento da esteatose hepática no grupo DGH-Adulto, nota-se uma prevalência de esteatose grave em pacientes com DGH-Infância, destacando a necessidade de diagnóstico precoce e intervenção nesse grupo com DGH.

A intervenção com rhGH em um grupo selecionado de pacientes com DGH resultou em uma repercussão estatisticamente significativa nos perfis de composição corporal com o aumento da massa magra e diminuição da massa

gorda, massa gorda truncal e relação cintura/quadril. Contudo, essa observação ocorreu apenas no grupo de pacientes sem esteatose hepática no início do estudo. A falta de melhora na composição corporal em pacientes com esteatose hepática pode sugerir uma redução da sinalização de GH nessa condição, como recentemente descrito por Ruffinatscha e cols. (98). Por outro lado, essa hipótese também pode sugerir que a não melhora no grau de esteatose hepática medida pelo CAP está relacionada à redução da ação do GH nas enzimas hepáticas importantes para o metabolismo lipídico. Esse achado está de acordo com relatos de não melhora da esteatose com rhGH em pacientes com DGH avaliados por outros métodos de identificação de esteatose (86) e está em desacordo com o importante papel do GH e IGF-1 no fígado e na melhora da esteatose hepática (99). O curto período de acompanhamento desse estudo pode ter influenciado os resultados observados, uma vez que diferentes regimes de dose terapêutica do rhGH não foram capazes de promover diferenças significativas no perfil auxológico e metabólico de pacientes adultos com DGH (100).

O agravamento da resistência à insulina observada no grupo de intervenção correlacionado à esteatose pelo CAP poderia ser transitório e seguido pela recuperação da sensibilidade à insulina após a suspensão do tratamento, como já estabelecido (24, 28). Ao mesmo tempo, foi recentemente relatado que a sinalização de GH no fígado poderia ser diminuída em pacientes com esteatose hepática, levando à deterioração metabólica e da sensibilidade hepática à insulina (98).

O efeito do GH na força muscular também é mediado pelo IGF-I que atua estimulando a proliferação e diferenciação das células satélites em mioblastos com formação de novas miofibras. A força é uma variável que está normalmente associada à massa corporal, altura e sexo. As diferenças entre homem e mulher na verdade estão fortemente relacionadas à massa corporal (massa muscular). Contudo, não há evidências que o GH atue na melhora da função contrátil da musculatura esquelética (40).

Os pacientes do estudo demonstraram redução da força muscular isocinética de 60 e 180°/seg quando comparados aos valores normativos do dinamômetro isocinético, sem demonstrar diferença significativa entre os grupos de DGH-Adulto e DGH-Infância. Também não houve melhora dos testes de força isocinéticos e isométricos, nem na escala do teste de preensão palmar, após 6 meses de tratamento com rhGH, apesar da melhora significativa da concentração de IGF-1 e aumento da massa magra. Estudos de curto prazo não mostram melhora na força muscular de pacientes com DGH após tratamento com rhGH, com constatação da ausência de mudanças significativas na composição das fibras musculares desses pacientes por até 6 meses de tratamento (40, 101).

Johannsson e cols. (102) demonstraram redução da força muscular isométrica e isocinética em um grupo de pacientes adultos com DGH quando comparados à população geral. Esse mesmo grupo apresentou melhora dos testes de força muscular (pico de torque isométrico e isocinético) após 2 anos de tratamento, porém com diminuição da resistência muscular com o uso do rhGH. Outros estudos também mostram melhora da força após longo período de tratamento com rhGH, contudo sem normalização do teste de força isométricos de *hand grip* (103).

Uma vez que a redução da capacidade de força é associada ao aumento no risco das causas de mortalidade (104), doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, osteoporose e algumas formas de câncer na população em geral (105, 106), é importante salientar as possíveis causas relacionadas à redução das capacidades funcionais em pacientes que apresentam DGH.

Os resultados apresentados no nosso estudo demonstraram que a força de membros inferiores, os percentuais de massa magra e de massa gorda, assim como com a distância percorrida no teste de 6 minutos e a força dos membros inferiores foram positivamente correlacionadas com a distância nesse teste. Os achados sugerem que a força dos membros inferiores possui impacto direto na capacidade de caminhar, assim como a massa corporal total, o percentual de massa magra e de massa gorda influenciam as capacidades de

força e conseqüentemente na capacidade de caminhar. No entanto, embora o percentual de massa magra e de massa gorda tenham apresentado diferenças significativas após o tratamento com rhGH, as alterações ocorridas não foram suficientes para impactar na capacidade de produção de força e na capacidade de caminhar, haja visto que não houve diferença significativa apresentada na produção de força dos membros inferiores após o tratamento.

Com relação à redução na distância percorrida no teste de 6 minutos de caminhada após o tratamento, pode-se sugerir que o GH é capaz de promover lipólise tanto no repouso quanto no exercício, e de aumentar a concentração de glicose plasmática, promovendo glicogenólise e gliconeogênese. A oferta de ácidos graxos livres e piruvato como combustíveis metabólicos são capazes de prover substrato suficiente para formação de energia e aumentar a função muscular. Contudo, existem diferentes formas de regulação da síntese de energia para o exercício muscular que são dependentes, além de fatores hormonais, do estado nutricional, genética individual e estilo de vida (40, 107). As diferenças individuais de cada paciente e o estilo de vida do grupo arrolado podem justificar a piora do TC6 após intervenção terapêutica.

Nossos achados sugerem que a composição corporal dos pacientes foi alterada, porém não houve deslocamento para a capacidade funcional medida de forma objetiva. O ganho na capacidade de produção de força depende não só de alterações musculares, mas principalmente de adaptações neurais adquiridas por meio de exercícios de força (108). Por conseguinte, a melhora na capacidade de caminhar depende não só de adaptações neurais e musculares geradas pelo exercício de força, mas principalmente pela melhora das capacidades cardiorrespiratórias adquiridas por meio de exercícios físicos regulares e do aumento no nível de atividade física, como caminhar, correr, andar de bicicleta (109, 110). Uma vez que o nível de atividade física não foi mensurado nesse estudo, não é possível discutir sobre a causalidade dos resultados obtidos no teste de 6 minutos após o tratamento.

Os pacientes com diagnóstico de DGH têm importante repercussão no bem-estar global. Alguns questionários específicos de avaliação da qualidade

de vida são empregados com objetivo de aferir a repercussão da intervenção terapêutica (49, 50). Contudo, acabam sendo instrumentos de mensuração específicos da condição de satisfação do paciente. O SF36 é um questionário mais genérico capaz de identificar repercussões funcionais divididas em oito domínios. Nourollah e cols. (111) utilizaram o SF36 para mensurar as repercussões do hipopituitarismo desenvolvido em pacientes após trauma cranioencefálico (TCE), e após 6 meses de terapia de reposição hormonal, e observaram melhor avaliação dos pacientes pós TCE que desenvolveram hipopituitarismo e realizaram reposição hormonal, do que nos pacientes que não desenvolveram hipopituitarismo após TCE. Oświęcimska e cols. (112) só conseguiram demonstrar diferenças significativas na detecção de repercussões na fase de transição dos pacientes com DGH grave com uso do SF36, em detrimento ao uso de questionários específicos como o QoL-AGHDA

A avaliação inicial dos pacientes desse estudo mostrou índices piores nos domínios de saúde mental e aspectos sociais no grupo de DGH-Adulto quando comparados ao grupo de DGH-Infância. Essa condição pode estar embasada na circunstância de que pacientes com DGH-Adulto teriam anteriormente experimentado uma qualidade de vida adulta normal e, portanto, sofreram mais com a DGH que os pacientes com DGH-infância que cresceram e adaptaram-se à deficiência (76)

CONCLUSÃO

6 Conclusão

Esse estudo mostrou que a ausência de terapia de reposição de rhGH em pacientes com DGH grave, tem repercussões importantes com aumento de índice de massa corporal, circunferência abdominal, alteração da composição corporal, com perfil metabólico desfavorável. Os pacientes com DGH desenvolvido na fase adulta apresentaram piores perfis auxológicos, metabólicos e de qualidade de vida.

A elastografia transitória despontou como nova ferramenta na detecção da resistência insulínica, representada pela doença hepática gordurosa não alcoólica. Através do parâmetro de atenuação controlada (CAP), foi possível identificar perfis metabólicos resistentes às repercussões benéficas do uso do rhGH.

Os testes de avaliação do desempenho muscular mostraram redução da força, sem melhora após a terapia de reposição hormonal, e com piora do teste de caminhada de 6 minutos, chamando atenção de que a qualidade da função muscular não depende apenas da reposição hormonal, mas de condicionamento físico basal.

O curto tempo do estudo pode ter contribuído para não observação de melhora significativa dos perfis de força muscular após o tratamento, apesar do aumento da massa muscular. Contudo, mudanças nos domínios de qualidade de vida justificam a busca de pacientes selecionados para a terapia de reposição com rhGH.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

7 Referência bibliográfica

- 1.Foster C, Burton A, Scholl J, Scott ML, Gunter V, McCormick K. Lipid patterns in treated growth hormone deficient children vs. short stature controls. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014 Sep;27(9-10):909-14.
- 2.Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children:

- a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv.
- 3.de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev.* 1995 Feb;16(1):63-86.
- 4.Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992 Nov;37(5):387-97.
- 5.Colle M, Auzerie J. Discontinuation of growth hormone therapy in growth-hormone-deficient patients: assessment of body fat mass using bioelectrical impedance. *Horm Res.* 1993;39(5-6):192-6.
- 6.Rutherford OM, Jones DA, Round JM, Buchanan CR, Preece MA. Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991 Jun;34(6):469-75.
- 7.Jorgensen JO, Thuesen L, Muller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol.* 1994 Mar;130(3):224-8.
- 8.Amato G, Izzo G, La Montagna G, Bellastella A. Low dose recombinant human growth hormone normalizes bone metabolism and cortical bone density and improves trabecular bone density in growth hormone deficient adults without causing adverse effects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 Jul;45(1):27-32.
- 9.Binnerts A, Swart GR, Wilson JH, Hoogerbrugge N, Pols HA, Birkenhager JC, et al. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992 Jul;37(1):79-87.
- 10.Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Dec;77(6):1671-6.
- 11.Ho KK, O'Sullivan AJ, Hoffman DM. Metabolic actions of growth hormone in man. *Endocr J.* 1996 Oct;43 Suppl:S57-63.
- 12.Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995 Feb;16(1):3-34.
- 13.Heald AH, Cruickshank JK, Riste LK, Cade JE, Anderson S, Greenhalgh A, et al. Close relation of fasting insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) with glucose tolerance and cardiovascular risk in two populations. *Diabetologia.* 2001 Mar;44(3):333-9.
- 14.Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Slootweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev.* 1998 Feb;19(1):55-79.
- 15.Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):695-700.
- 16.Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609.
- 17.Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. *F1000Res.* 2017;6:2017.

18. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3888-921.
19. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, et al. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):3083-93.
20. Sfeir JG, Kittah NEN, Tamhane SU, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, et al. Diagnosis of GH Deficiency as a Late Effect of Radiotherapy in Survivors of Childhood Cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):2785-93.
21. Lithgow K, Chin A, Debert CT, Kline GA. Utility of serum IGF-1 for diagnosis of growth hormone deficiency following traumatic brain injury and sport-related concussion. *BMC Endocr Disord.* Apr 2;18(1):20.
22. Fukushima M, Okamoto Y, Katsumata H, Ishikawa M, Ishii S, Okamoto M, et al. Growth hormone ameliorates adipose dysfunction during oxidative stress and inflammation and improves glucose tolerance in obese mice. *Horm Metab Res.* 2014 Aug;46(9):656-62.
23. Claessen KM, Appelman-Dijkstra NM, Pereira AM, Joustra SD, de Mutsert R, Gast KB, et al. Abnormal metabolic phenotype in middle-aged GH-deficient adults despite long-term recombinant human GH replacement. *Eur J Endocrinol.* 2014 Feb;170(2):263-72.
24. Claessen KM, Appelman-Dijkstra NM, Adoptie DM, Roelfsema F, Smit JW, Biermasz NR, et al. Metabolic profile in growth hormone-deficient (GHD) adults after long-term recombinant human growth hormone (rhGH) therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):352-61.
25. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jul;169(1):R1-14.
26. Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, et al. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):74-81.
27. van Bunderen CC, van Varsseveld NC, Heymans MW, Franken AA, Koppeschaar HP, van der Lely AJ, et al. Effect of long-term GH replacement therapy on cardiovascular outcomes in GH-deficient patients previously treated for acromegaly: a sub-analysis from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults. *Eur J Endocrinol.* 2014 Dec;171(6):717-26.
28. Filipsson Nystrom H, Barbosa EJ, Nilsson AG, Norrman LL, Ragnarsson O, Johannsson G. Discontinuing long-term GH replacement therapy--a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3185-95.
29. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. *N Engl J Med.* 2019 Jun 27;380(26):2551-62.
30. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH--an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):18-29.
31. Vijayakumar A, Yakar S, Leroith D. The intricate role of growth hormone in metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011;2:32.
32. Zhao JT, Cowley MJ, Lee P, Birzniece V, Kaplan W, Ho KK. Identification of novel GH-regulated pathway of lipid metabolism in adipose tissue: a gene expression study in hypopituitary men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):E1188-96.

33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1592-609.
34. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jul;48(6):467-73.
35. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21;21(39):11053-76.
36. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Cancer, Based on Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10(12):1342-59.
37. Farrell GC. *Fatty liver disease : NASH and related disorders*. Malden, Mass.: Blackwell Pub.; 2005.
38. Ichikawa T, Hamasaki K, Ishikawa H, Ejima E, Eguchi K, Nakao K. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatic steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Gut*. 2003 Jun;52(6):914.
39. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr;13(4):196-205.
40. Chikani V, Ho KK. Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. *J Mol Endocrinol*. 2014 Feb;52(1):R107-23.
41. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet*. 1989 Jun 03;1(8649):1221-5.
42. Rubeck KZ, Bertelsen S, Vestergaard P, Jorgensen JO. Impact of GH substitution on exercise capacity and muscle strength in GH-deficient adults: a meta-analysis of blinded, placebo-controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Dec;71(6):860-6.
43. Drouin JM, Valovich-mcLeod TC, Shultz SJ, Gansneder BM, Perrin DH. Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements. *Eur J Appl Physiol*. 2004 Jan;91(1):22-9.
44. Profka E, Giavoli C, Bergamaschi S, Ferrante E, Malchiodi E, Sala E, et al. Analysis of short- and long-term metabolic effects of growth hormone replacement therapy in adult patients with craniopharyngioma and non-functioning pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest*. 2015 Apr;38(4):413-20.
45. Maric NP, Doknic M, Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Jasovic-Gasic M, et al. Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone-deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest*. 2010 Dec;33(11):770-5.
46. Prodam F, Caputo M, Belcastro S, Garbaccio V, Zavattaro M, Sama MT, et al. Quality of life, mood disturbances and psychological parameters in adult patients with GH deficiency. *Panminerva Med*. 2012 Dec;54(4):323-31.
47. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995 Nov;41(10):1403-9.
48. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res*. 1993 Dec;2(6):369-95.
49. Mo D, Blum WF, Rosilio M, Webb SM, Qi R, Strasburger CJ. Ten-year change in quality of life in adults on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: an analysis of the hypopituitary control and complications study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4581-8.

50. Ribeiro-Oliveira A, Jr., Mol SS, Twiss J, Alencar GA, Miranda PA, Naves LA, et al. The Brazilian version of the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA): Four-stage translation and validation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 Dec;54(9):833-41.
51. Mukherjee A, Tolhurst-Cleaver S, Ryder WD, Smethurst L, Shalet SM. The characteristics of quality of life impairment in adult growth hormone (GH)-deficient survivors of cancer and their response to GH replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1542-9.
52. Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency - benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:64.
53. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):852-60.
54. Elbornsson M, Gotherstrom G, Bosaeus I, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2012 May;166(5):787-95.
55. Koranyi J, Svensson J, Gotherstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson B, Johannsson G. Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct;86(10):4693-9.
56. Elbornsson M, Gotherstrom G, Franco C, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Effects of 3-year GH replacement therapy on bone mineral density in younger and elderly adults with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):181-9.
57. Fernandez-Perez L, Guerra B, Diaz-Chico JC, Flores-Morales A. Estrogens regulate the hepatic effects of growth hormone, a hormonal interplay with multiple fates. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:66.
58. Stewart PM, Toogood AA, Tomlinson JW. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and the cortisol-cortisone shuttle. *Horm Res*. 2001;56 Suppl 1:1-6.
59. Behan LA, Kelleher G, Hannon MJ, Brady JJ, Rogers B, Tormey W, et al. Low-dose hydrocortisone replacement therapy is associated with improved bone remodelling balance in hypopituitary male patients. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jan;170(1):141-50.
60. Yuen K, Wareham N, Frystyk J, Hennings S, Mitchell J, Fryklund L, et al. Short-term low-dose growth hormone administration in subjects with impaired glucose tolerance and the metabolic syndrome: effects on beta-cell function and post-load glucose tolerance. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jul;151(1):39-45.
61. de Boer H, van der Veen EA. Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jul;82(7):2032-6.
62. van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJ, Bos MB, Smit JW, Roelfsema F, et al. The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol*. 2007 Apr;156(4):455-62.
63. Lissett CA, Shalet SM. Effects of growth hormone on bone and muscle. *Growth Horm IGF Res*. 2000 Apr;10 Suppl B:S95-101.
64. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.

65. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Feb;36(1):13-20.
66. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):454-62.
67. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010 Nov;36(11):1825-35.
68. Liu K, Wong VW, Lau K, Liu SD, Tse YK, Yip TC, et al. Prognostic Value of Controlled Attenuation Parameter by Transient Elastography. *Am J Gastroenterol*. 2017 Dec;112(12):1812-23.
69. Brown LE, Weir JP. Accurate Assessment of Strength and Power Methods. *Journal of Exercise Physiology*. 2001;4(3):1-21.
70. Saldías DP, Martín CA, Martins D, Andrade MC. Conceitualização e Análise Crítica dos Dinamômetros Isocinéticos Brazilian Journal of Biomechanics. 2011;12(23):65-74.
71. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011 Jul;40(4):423-9.
72. Dumke CL. Heath-related physical fitness testing and interpretation. In: Riebe D, editor. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription* tenth edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2018. p. 128-84.
73. Morales-Blanhir JE, Palafox Vidal CD, Rosas Romero Mde J, Garcia Castro MM, Londono Villegas A, Zamboni M. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. *J Bras Pneumol*. 2011 Jan-Feb;37(1):110-7.
74. Ciconelli RM, Ferraz MB, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
75. Jenkinson C, Layte R, Coulter A, Wright L. Evidence for the sensitivity of the SF-36 health status measure to inequalities in health: results from the Oxford healthy lifestyles survey. *J Epidemiol Community Health*. 1996 Jun;50(3):377-80.
76. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jan;82(1):82-8.
77. Song YM, Lee K. Eating behavior and metabolic syndrome over time. *Eat Weight Disord*. 2019 Feb 4.
78. Schnack LL, Romani AMP. The Metabolic Syndrome and the Relevance of Nutrients for its Onset. *Recent Pat Biotechnol*. 2017;11(2):101-19.
79. Muller-Wieland D, Altenburg C, Becher H, Burchard J, Frisch A, Gebhard J, et al. Development of the Metabolic Syndrome: Study Design and Baseline Data of the Lufthansa Prevention Study (LUPS), A Prospective Observational Cohort Survey. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Nov 26.
80. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*. 1996 Jul;45(7):947-53.

- 81.Ma XH, Muzumdar R, Yang XM, Gabriely I, Berger R, Barzilai N. Aging is associated with resistance to effects of leptin on fat distribution and insulin action. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Jun;57(6):B225-31.
- 82.Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev*. 2009 Oct;8(4):339-48.
- 83.Mukherjee A, Shalet SM. The value of IGF1 estimation in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2009 Nov;161 Suppl 1:S33-9.
- 84.Lissett CA, Jonsson P, Monson JP, Shalet SM. Determinants of IGF-I status in a large cohort of growth hormone-deficient (GHD) subjects: the role of timing of onset of GHD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Dec;59(6):773-8.
- 85.Runchey SS, Boyko EJ, Ioannou GN, Utzschneider KM. Relationship between serum circulating insulin-like growth factor-1 and liver fat in the United States. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;29(3):589-96.
- 86.Meienberg F, Yee M, Johnston D, Cox J, Robinson S, Bell JD, et al. Liver fat in adults with GH deficiency: comparison to matched controls and the effect of GH replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jul;85(1):76-84.
- 87.Glivic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D, et al. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):30-9.
- 88.Cardinal TR, Vigo A, Duncan BB, Matos SMA, da Fonseca MJM, Barreto SM, et al. Optimal cut-off points for waist circumference in the definition of metabolic syndrome in Brazilian adults: baseline analyses of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:49.
- 89.Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;10(11):666-75.
- 90.Kennedy P, Wagner M, Castera L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB, et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology*. 2018 Mar;286(3):738-63.
- 91.Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;15(5):274-82.
- 92.Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015 Aug;63(2):470-6.
- 93.de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):911-8.
- 94.Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1547-54.
- 95.EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237-64.
- 96.Tovo CV, Villela-Nogueira CA, Leite NC, Panke CL, Port GZ, Fernandes S, et al. Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*. 2019 Apr 12.
- 97.Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):939-60.
- 98.Rufinatscha K, Ress C, Folie S, Haas S, Salzmann K, Moser P, et al. Metabolic effects of reduced growth hormone action in fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2018 Sep;12(5):474-81.

99. Takahashi Y. The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 5;18(7).
100. Cenci MC, Soares DV, Spina LD, Brasil RR, Lobo PM, Michmacher E, et al. Comparison of two dose regimens of growth hormone (GH) with different target IGF-1 levels on glucose metabolism, lipid profile, cardiovascular function and anthropometric parameters in gh-deficient adults. *Growth Horm IGF Res.* 2012 Jun-Aug;22(3-4):116-21.
101. Woodhouse LJ, Asa SL, Thomas SG, Ezzat S. Measures of submaximal aerobic performance evaluate and predict functional response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4570-7.
102. Johannsson G, Grimby G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increase isometric and isokinetic muscle strength in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9):2877-84.
103. Svensson J, Sunnerhagen KS, Johannsson G. Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):2061-9.
104. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Jan;61(1):72-7.
105. Buchman AS, Wilson RS, Boyle PA, Tang Y, Fleischman DA, Bennett DA. Physical activity and leg strength predict decline in mobility performance in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Oct;55(10):1618-23.
106. Mollaei N, Bicho E, Sousa N, Gago MF. Different protocols for analyzing behavior and adaptability in obstacle crossing in Parkinson's disease. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1843-57.
107. Rodriguez-Arnao J, Jabbar A, Fulcher K, Besser GM, Ross RJ. Effects of growth hormone replacement on physical performance and body composition in GH deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Jul;51(1):53-60.
108. Brentano MA, Pinto RS. Adaptações neurais ao treinamento de força. *Atividade Física & Saúde.* 2001;6(3):65-77.
109. Morales-Blanhir JE, Palafox Vidal CD, Rosas Romero MdJ, GarcÃa Castro MM, Londoño Villegas A, Zamboni M. Teste de caminhada de seis minutos: uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2011;37:110-7.
110. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Jul;43(7):1334-59.
111. Nourollahi S, Wille J, Weiss V, Wedekind C, Lippert-Gruner M. Quality-of-life in patients with post-traumatic hypopituitarism. *Brain Inj.* 2014;28(11):1425-9.
112. Oswiecimska JM, Roczniak W, Romanowicz D, Szymiak A, Mikolajczak A, Malczyk Z, et al. Quality of life in transition phase in adolescents and young adults with severe and partial growth hormone deficiency. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35(8):676-83.

ANEXO I

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO - HIPOPITUITARISMO

1. METODOLOGIA DE BUSCA

Para a análise do tratamento de hipopituitarismo em crianças na fase de crescimento e adultos deficientes de GH, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo até a data limite de 15/08/2009. Por se tratar de tratamento de reposição hormonal, são escassos os estudos randomizados, controlados e duplo-cegos. Foram avaliados os estudos mais relevantes disponíveis nas bases descritas, guidelines e consensos.

Na base Medline/Pubmed: "growth hormone deficiency"; "growth hormone deficiency in children"; "growth hormone deficiency in adults"; "growth hormone deficiency in children" and "diagnosis"; "growth hormone deficiency in adults" and "diagnosis"; "growth hormone deficiency in children" and "treatment"; "growth hormone deficiency in adults" and "treatment"

Na base Embase: 'growth hormone deficiency'/exp AND 'drug therapy'/exp

Na base Cochrane: "growth hormone deficiency"

No site da OMS: "growth charts"; "growth velocity charts"

No site do CDC/NCHS: "growth charts"; "growth velocity charts"

2. INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH) é um polipeptídeo produzido e secretado por células especializadas localizadas na hipófise anterior, e cuja principal função é a promoção do crescimento e desenvolvimento corporal; além disso, participa da regulação do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos.(1) Não existem estudos brasileiros sobre a incidência da deficiência de GH; em estudo americano a incidência foi de 1 em cada 3480 nascidos vivos.(2) A deficiência de GH pode ser congênita ou adquirida. As causas congênitas são menos comuns e podem ou não estar associadas a defeitos anatômicos. As causas adquiridas incluem tumores e doenças infiltrativas da região hipotálamo-hipofisária, tratamento cirúrgico de lesões hipofisárias, trauma, infecções e infarto hipofisário ou radioterapia craniana.(3,4) A deficiência de GH ocorre de maneira isolada ou em associação a outras deficiências de hormônios hipofisários.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

E23.0 Hipopituitarismo

4. DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Crianças

Os principais achados clínicos em crianças com deficiência de GH são baixa estatura e redução na velocidade de crescimento. É importante salientar que outras causas de baixa estatura, como displasias esqueléticas, Síndrome de Turner em meninas e doenças crônicas, devam ser excluídas.(3)

A investigação para deficiência de GH está indicada nas seguintes situações:

- baixa estatura grave, definida como estatura (comprimento/altura) inferior -3 desvios-padrão (z-score = -3) da curva da Organização Mundial de Saúde (OMS 2007).(5) disponíveis no site <http://www.who.int/growthref/>.

- baixa estatura, definida como estatura entre -3 e -2 desvios-padrão (z-score = -2 a -3) da estatura prevista para a idade e sexo (OMS 2007), associada à redução na velocidade de crescimento, definida como velocidade de crescimento inferior ao percentil 25 da curva de velocidade de crescimento (Anexos 1 e 2); (6,7)

- estatura acima de -2 desvios-padrão para idade e sexo, associada a uma baixa velocidade de crescimento (abaixo - 1 desvio-padrão da curva de crescimento em 12 meses). (3)

- presença de condição predisponente como lesão intracraniana e irradiação do sistema nervoso central;

- deficiência de outros hormônios hipofisários;

- sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo no período neonatal (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).

Adultos

A deficiência de GH do adulto pode ser isolada ou associada a outras deficiências hormonais e pode ser decorrente de duas situações(8):

- persistência da deficiência de GH iniciada na infância;

- presença de lesão da região hipotálamo-hipofisária (tumor, irradiação, trauma, doença inflamatória ou infecciosa) surgida na vida adulta.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Crianças

Na avaliação de baixa estatura, a dosagem de IGF-1 é importante. Valores de IGF-1 acima da média para idade e sexo são forte evidência contra o diagnóstico de deficiência de GH. Este deve ser confirmado pela realização de testes provocativos da secreção de GH e pela dosagem de IGF-1. Os testes provocativos envolvem estímulos como a administração de insulina, clonidina, levodopa, e glucagon, conforme protocolos específicos.(9,10) O teste com hipoglicemia insulínica não deve ser realizado em crianças com história de convulsões, cardiopatias ou em menores de 20 kg. Para técnicas como quimioluminescência, imunofluorometria, que utilizam anticorpos monoclonais, o ponto de corte utilizado é uma concentração de GH inferior a 5ng/ml. (10-13)

Nos casos de suspeita de deficiência isolada de GH são necessários dois testes provocativos para que se estabeleça o diagnóstico. Em pacientes que apresentam lesão anatômica ou defeitos da região hipotálamo-hipofisária, história de tratamento com radioterapia e/ou deficiência associada de outros hormônios hipofisários, apenas um teste provocativo é necessário para o diagnóstico. No caso de deficiência de outros hormônios hipofisários, estes devem estar adequadamente repostos antes da realização do teste.

Nos casos de suspeita de deficiência de GH no período prépuberal, deverá ser realizado priming com hormônios sexuais previamente a realização do teste provocativo de secreção de GH:

- meninas: com idade a partir de 8 anos e estágio puberal abaixo de M3 e PH3 de Tanner deverão receber estrógenos conjugados na dose de 1,25mg/m², via oral, 3 doses, administradas 72, 48 e 24h antes da realização do teste (adaptado de 14 e 15);
- meninos: com idade a partir de 9 anos e estágio puberal abaixo de PH3 de Tanner, deverão receber cipionato de testosterona 50mg IM, 2 doses, administradas 16 dias e 48h antes da realização do teste (adaptado de 15).

Adultos

Para comprovar a deficiência de GH iniciada na vida adulta, considera-se deficiência grave quando a concentração de GH for inferior a 3ng/ml no teste de estímulo (insulina, GHRH-arginina ou glucagon).(8) O paciente deve apresentar evidência de lesão hipotálamo-hipofisária e sintomas de deficiência, como dislipidemia e osteoporose.

Para que os testes de estímulo sejam valorizados, é imprescindível que os pacientes com outras deficiências hipotálamohipofisárias estejam fazendo adequada reposição hormonal.

4.3 DIAGNÓSTICO POR EXAMES DE IMAGEM

Crianças

Em crianças com baixa estatura e redução na velocidade de crescimento, a avaliação da idade óssea é um método auxiliar importante em crianças maiores de 2 anos.(11) Na deficiência de GH, em geral, a idade óssea tem um atraso maior de 2 desvios-padrão. Na suspeita clínica, com confirmação laboratorial de deficiência de GH, deverá ser realizada avaliação por imagem (tomografia computadorizada ou preferencialmente, ressonância nuclear magnética) da região hipotálamo-hipofisária buscando alterações anatômicas auxiliares no diagnóstico (transecção de haste hipofisária, neurohipófise ectópica, hipoplasia de hipófise, lesões expansivas selares ou displasia septoóptica).

Adultos

No caso de deficiência de GH iniciada na vida adulta, também deverá ser realizada avaliação por imagem (tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância nuclear magnética) da região hipotálamo-hipofisária. A avaliação da densidade mineral óssea, através de densitometria permite identificar a presença de osteoporose, sendo esta situação tratada através de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico (www.saude.gov.br).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

São necessários os itens abaixo além do diagnóstico de deficiência de GH conforme os critérios estabelecidos no item 3:

Crianças e Adolescentes

- Idade, peso e altura atuais
- Peso e comprimento ao nascer, idade gestacional*
- Velocidade de crescimento no último ano ou curva de crescimento (preferencial) em crianças maiores de 2 anos
- Estadiamento puberal
- Altura medida dos pais biológicos*
- RX mãos e punhos para idade óssea

- IGF-1, glicemia, TSH E T4 Total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário no caso de panhipopituitarismo) e as reposições hormonais realizadas

- Exame de imagem (RNM de hipófise, preferencial)

- 2 testes para GH com data e estímulos diferentes (informar se realizado priming com estradiol ou testosterona). Nos casos com alterações anatômicas pode se aceitar um teste.

- em lactentes, sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média), pode-se aceitar um teste.

* na impossibilidade de fornecer tais dados, em casos de crianças adotivas, por exemplo, justificar a não inclusão dos mesmos.

Adultos

- Idade

- Comprovar deficiência prévia, se existente

- Fatores de risco para deficiência iniciada na vida adulta

- IGF-1, glicemia, TSH E T4 Total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário, no caso de panhipopituitarismo)

- As reposições realizadas, se pertinente

- Exame de imagem (RNM de hipófise, preferencial)

- 1 teste de estímulo para GH

- Densitometria óssea

- Perfil lipídico: colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos séricos

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não poderão receber GH pacientes com qualquer uma das condições a seguir:

- doença neoplásica ativa;

- doença aguda grave;

- hipertensão intracraniana benigna;

- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa.

Em caso de doença neoplásica, o tratamento com somatropina somente poderá ser utilizado após liberação documentada por oncologista, decorridos 2 anos do tratamento e remissão completa da doença.(16,17)

Paciente com intolerância ao uso do medicamento.

7. CENTROS DE REFERÊNCIA

Os doentes devem ter avaliação diagnóstica e acompanhamento terapêutico por endocrinologistas e pediatras, cuja avaliação periódica deve ser condição para a dispensação do medicamento.

Pacientes com hipopituitarismo devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

8. TRATAMENTO

O tratamento da deficiência de GH foi realizado inicialmente com a administração de GH obtido a partir da hipófise de cadáveres humanos. Esta forma de tratamento foi suspensa em 1985 por estar relacionada à ocorrência da doença de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia).(18) Nesse mesmo período tornou-se disponível a somatropina humana recombinante, forma biossintética que substituiu o tratamento anterior.(19) A utilização da somatropina humana recombinante para tratamento da deficiência de GH foi avaliada em um ensaio clínico randomizado e em estudos de séries de casos. Setenta e sete crianças com baixa estatura foram submetidas a testes provocativos de secreção de GH e então randomizadas de acordo com a resposta dos testes para tratamento com diferentes doses de somatropina ou não tratamento durante 1 ano.(20) O estudo mostrou melhora no desvio padrão da altura e na velocidade de crescimento nos subgrupos tratados com somatropina. No entanto, esse estudo apresenta desenho complicado, não há descrição do método de randomização e os avaliadores não eram cegos para o tratamento.

Os estudos de coorte, embora não apresentem grupo de comparação e tenham sido realizados a partir de banco de dados da indústria farmacêutica, representam a principal evidência de benefício do tratamento com somatropina em crianças com deficiência de hormônio do crescimento. No estudo de Cutfield e colaboradores houve melhora do desvio padrão (DP) da altura de -3,1 DP pré-tratamento para -1,5 DP após tratamento por uma mediana de 8,1 anos.(21) No estudo de August e colaboradores houve melhora de -2,6 DP para 1,3 DP após tempo médio de tratamento de 4,5 anos. (22)

Em análise de custo-efetividade, realizada pelo sistema de saúde inglês a partir do resultado dos estudos publicados, o tratamento com somatropina em crianças com deficiência de GH foi considerado custo-efetivo.(23)

8.1 FÁRMACO

Existem apresentações comerciais da Somatropina disponíveis em miligramas (mg) e em unidades internacionais (UI). A fórmula de conversão é 1mg equivale a 3UI. Existem apresentações com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, assim como apresentações prontas, sem necessidade de diluição, o que deverá ser observado quando da prescrição e orientação ao paciente.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Crianças

Somatropina 0,025-0,035mg/kg/dia ou 0,075-0,10UI/kg/dia administrados via subcutânea à noite 6-7 vezes/semana para a fase de crescimento.

Adultos

Somatropina 0,15-0,3mg/dia ou 0,5-1,0 UI/dia (independentemente do peso corporal), ajustada com dosagem de IGF-1. (8, 24,25)

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- nos casos de crianças em período de crescimento: quando a velocidade de crescimento for inferior a 2 cm por ano e este achado estiver associado à idade óssea de 14-15 anos em meninas e de 16 anos em meninos;(26)
- não comparecimento a duas consultas subseqüentes, dentro de um intervalo de três meses, sem adequada justificativa;
- em caso de intercorrência, como processo infeccioso grave ou traumatismo necessitando internação, o tratamento deverá ser interrompido durante um a dois meses ou até que o paciente se recupere.
- em caso de câncer surgido ou recidivado durante tratamento, interromper e somente reiniciar após 2 anos livre da doença, conforme liberação pelo Oncologista.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO CLÍNICO

Aumento da altura e velocidade de crescimento em crianças.

Aumento da densidade mineral óssea em adultos.

Melhora da dislipidemia em adultos.

9. MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento com somatropina em crianças deverá ser realizada a partir de consultas clínicas com aferição das medidas antropométricas a cada 3-6 meses. Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana devem ser realizados a cada ano. Exame radiológico para avaliação da idade óssea também deverá ser realizado anualmente. Como forma de verificação do uso adequado da somatropina e monitorização da dose, deve ser realizada dosagem de IGF-1 anual ou após mudança de dose. Recomenda-se manter a dose de somatropina para pacientes com valores de IGF-1 dentro da normalidade e com velocidade de crescimento adequada. Em pacientes com crescimento insatisfatório e valores baixos de IGF-1, a aderência ao tratamento deve ser checada e o diagnóstico deve ser reavaliado. No caso de serem observados valores de IGF-1 acima dos limites superiores da normalidade, a dose de somatropina deve ser reduzida, com nova medida da IGF-1 após 30-60 dias e assim sucessivamente até a normalização dos níveis de IGF-1.

Adulto

No caso do tratamento após o final do crescimento e para o deficiente adulto, a dosagem de IGF-1 poderá ser realizada um mês após cada mudança de dose até o estabelecimento da dose adequada. A partir de então, a dosagem poderá ser realizada anualmente. A meta para adequação da dose é manter os níveis de IGF-1 próximos da média para idade, ou entre média e limite superior da normalidade.(8,24,25) Monitorizam-se as complicações da falta de reposição, como dislipidemia e osteoporose, além de inadequada distribuição de gordura corporal e baixa resistência à atividade física, e as complicações do excesso de reposição, como, por exemplo, alterações glicêmicas, características acromegálicas e miocardiopatia hipertrófica.

Segurança

A somatropina é considerada um medicamento seguro, com raros efeitos colaterais graves. Deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose e hipertensão intracraniana benigna.(27) Pacientes com doença neoplásica prévia deverão ser conjuntamente acompanhados por oncologista ou neurocirurgião. Em grande série de casos

não houve aumento da recorrência de neoplasia ou da incidência de novos casos em pacientes em uso de somatropina.(17)

10 ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

Crianças

Encerrada a fase de crescimento, interrompe-se o tratamento e num intervalo de 30 a 90 dias após, testa-se novamente, sendo necessário apenas 1 teste, e o estímulo deve ser com insulina, GHRH-Arginina ou glucagon. No reteste, para comprovar persistência da deficiência de GH no período de transição para a vida adulta, considera-se uma IGF-1 baixa para faixa etária e sexo e uma concentração de GH inferior a 5ng/ml no teste de estímulo. (28-30)

Adultos

Nos casos de deficiência de GH grave, a reposição hormonal é considerada permanente, ajustando-se a dose conforme os níveis de IGF-1. (8,24,25).

11. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR ESTADUAL

Recomenda-se a criação de Centro de Referência para a avaliação e monitorização clínica das respostas terapêuticas, decisões de interrupção de tratamento, avaliação de casos complexos e de diagnóstico difícil.

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thorner MO, Vance ML, Laws Jr ER, Horvalth E, Kovacs K. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9.ed. Philadelphia:WB Saunders Company. 1998. p. 249-341.
2. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994;125:29-35.
3. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9.ed. Philadelphia:WB Saunders Company. 1998. p. 1427-1509.
4. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5245-5251.
5. de Onis M, Onyango AW, Borghi, E, Siyam A, Nishida C & Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization 2007; 85:660-667.
6. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr. 1985; 107(3):317-29.
7. Rosenfield RL, Tanner JM, Healy MJR, Zachman M, Blizzard RM. Height and Height Velocity. Growth, Genetics & Hormones 1988; 5 (2): 8-9.
8. Jallad RS, Bronstein MD. Deficiência de GH na Vida Adulta: Como Diagnosticar e Quando Tratar? Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52 (5):861-871.
9. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. Pituitary 2008; 11:115-120.
10. De Paula LP, Czepielewski MA. Avaliação dos Métodos Diagnósticos para Deficiência de GH (DGH) na Infância: IGFs, IGFBPs, Testes de Liberação, Ritmo de GH e Exames de Imagem. Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52 (5):734-744.
11. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3990-3993.
12. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. Endocrine Reviews 1998; 19(2): 203-223.
13. Tauber M. Growth hormone testing in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editors. Growth hormone therapy in pediatrics - 20 years of KIGS. Basel, Karger, 2007: 54-85.
14. Martinez AS, Domené HM, Ropelato G et al. Estrogen priming effect on growth hormone(GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:4168-4172.

15. Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler Jr GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:537-541.
16. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. 1995 Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature: a report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr*. 1995;127:857-867.
17. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R on behalf of the National Cooperative Growth Study. Safety of Recombinant Deoxyribonucleic Acid-Derived Growth Hormone: The National Cooperative Growth Study Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1704-1710.
18. Hintz RL. The prismatic case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2298-2301.
19. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med*. 1999;341(16):1206-1216.
20. Soliman AT, Khadir MMA. Growth parameters and predictors of growth in short children with and without growth hormone deficiency treated with human GH: a randomized controlled study. *J Trop Pediatr*. 1996;42(5):281-286.
21. Cutfield W, Lindberg A, Wikland KA, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Pediatr*. 1999;suppl 428:72-75.
22. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: The National Cooperative Growth Study Experience. *Pediatrics*. 1998;102(2):512-516.
23. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of human growth hormone(somatropin) in children with growth failure. Technology Appraisal Guidance No. 42. May 2002. Disponível em: www.nice.org.uk.
24. GH Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-381.
25. Johannsson G. Treatment of Growth Hormone Deficiency in Adults. *Horm Res* 2009;71(suppl 1):116-122
26. Rapaport R, Bowlby DA. Clinical Aspects of Growth and Growth Disorders. In: Pescovitz O H & Eugster EA. *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management*. Philadelphia:Lippincott Williams&Willkins 2004. p 172-190.
27. *Drug Facts and Comparisons* 2002. 56 ed. St Louis:Facts and Comparisons,2002.
28. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*.2005;152:165-70.
29. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML , for The Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5):1621-1634.
30. Bonfig W, Bechtold S, Bachmann S, Putzker S, Fuchs O, Pagel P, Schwarz HP. Reassessment of the optimal growth hormone cut-off level in insulin tolerance testing for growth hormone secretion in patients with childhood-onset growth hormone deficiency during transition to adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21(11):1049-1056.

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação dos impactos clínicos e de qualidade de vida, relacionados à deficiência do hormônio de crescimento no adulto antes e após 12 meses de reposição com somatotropina recombinante humana

Nome da Instituição: UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA/HOSPITAL DE BASE DE BRASÍLIA

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina-Hospital Universitário de Brasília- Área de Endocrinologia/Hospital de Base do Distrito Federal - SMHS Quadra 101 área especial

Nome completo do paciente: _____

Número de Registro do paciente na Instituição: _____

Introdução

Você foi convidado (a) a participar de um estudo clínico. Este documento apresenta uma descrição do estudo e tem como objetivo ajudá-lo a decidir se você deseja ou não participar dele. Solicite que um membro da equipe e/ou o médico do estudo esclareça qualquer dúvida sobre qualquer ponto que não estiver claro neste documento. Não assine este documento a menos que você esteja satisfeito com as respostas às suas perguntas e que tenha decidido participar deste estudo.

Contatos para obtenção de informações

Os membros da equipe e/ou médico do estudo esclarecerão todas as suas dúvidas sobre esse estudo ou sobre a sua participação no mesmo. Você poderá fazer perguntas em qualquer momento durante a realização do estudo. Entre em contato com a equipe e/ou médico do estudo se você tiver qualquer dúvida durante o estudo.

- Médico responsável pelo estudo: **Dr(a) Adriana Claudia Lopes Carvalho Furtado**
- Número do telefone: **(61) 33151511/30378201/99946526/98466526**
- Número do telefone após o horário comercial: **(61) 98466526**

Informações sobre o estudo

Esse estudo destina-se a investigar os impactos clínicos e de qualidade de vida, relacionados à deficiência do hormônio de crescimento no adulto antes e após 12 meses de reposição com somatotropina recombinante humana. As grandes controvérsias descritas em estudos anteriores e a inexistência de estudo prospectivo consistente dos benefícios psicológicos, metabólicos e ósseos da reposição de GH em adultos previamente tratados na população brasileira, justificam a necessidade de estabelecer critérios para rastrear e identificar condições que assegurem o benefício de tal terapia sem proporcionar um aumento do risco cardiovascular ao paciente. Esse estudo poderá contribuir no estabelecimento de critérios para a seleção de pacientes adultos candidatos a reposição com hormônio de crescimento e a revisão do protocolo do Ministério da Saúde e Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

Objetivos do estudo

- Avaliar as principais manifestações clínico-laboratoriais de pacientes portadores de DGHA antes e após a reposição com hormônio de crescimento
- Identificar co-morbidades e fatores de risco cardiovascular antes do tratamento e descrever o impacto metabólico após 6 e 12 meses de tratamento;
- Descrever componentes do eixo somatotrófico marcadores precoces de resistência a insulina;
- Avaliar qualidade de vida, depressão e função cognitiva antes e após o tratamento;

Quem pode Participar?

- Pacientes adultos entre 30 e 50 anos de idade com diagnóstico de Deficiência de GH isolada, caracterizado por pico de GH <3ng/dl no Teste de estímulo com insulina, e/ou IGF-1 abaixo dos valores esperados para a idade.

Grupo 1: Pacientes que tiveram diagnóstico de deficiência de GH na infância, isolada ou no contexto clínico de hipopituitarismo, que fizeram reposição prévia com rhGH e suspenderam o tratamento ao atingirem a estatura final, estando há pelo menos 5 anos sem rhGH.

Grupo 2: Pacientes que tiveram diagnóstico de deficiência de GH na infância, isolada ou no contexto clínico de hipopituitarismo, que não fizeram reposição prévia com rhGH;

Grupo 3: Pacientes com deficiência de GH adquirida na fase adulta há pelo menos 5 anos, relacionados a adenoma hipofisário não funcionante, dano cerebral pós-trauma, hipofisite auto-imune ou que foram submetidos a cirurgia hipofisárias, sem tratamento prévio com rhGH.

Exames do Estudo, Riscos e Desconfortos

- Serão colhidas amostras de sangue, com volume de cerca de 10 ml, para a realização de dosagens de glicemia, insulina, colesterol total e frações, hemoglobina glicada, marcadores de formação e reabsorção óssea, IGF-I e IGFBP3. Os pacientes que apresentarem quadro de Deficiência de Hormônio de Crescimento isolada na Infância serão submetidos a teste de estímulo com insulina para dosagem de hormônio de crescimento.
- Avaliação de composição corporal por Bioimpedância a ser realizada no Hospital de Base do Distrito Federal.
- Avaliação de massa óssea por Densitometria Óssea a ser realizada no Hospital Universitário de Brasília
- A coleta de sangue, feita com agulha, pode provocar pequeno hematoma (mancha roxa) no local.

Benefícios

Os exames aos quais você irá se submeter no estudo, poderão ajudar no diagnóstico de deficiência de Hormônio de Crescimento e na identificação de alterações lipídicas, alterações da composição corporal, redução de massa óssea, que justifiquem a indicação da reposição com hormônio de crescimento, para melhora da qualidade de vida e risco cardiovascular.

Confidencialidade dos Registros

A assinatura deste termo autoriza o acesso de seus dados ao profissional citado acima, que manterá o sigilo e a confidencialidade de seus dados. Na análise dos resultados, você será identificado apenas por suas iniciais e por um número anônimo. As informações que o identificam individualmente não serão divulgadas em nenhum relatório nem publicação resultantes deste estudo.

Custos da participação

Não se espera que você (e/ou seu convênio médico) pague por nenhum dos procedimentos, medicamentos em estudo ou exames que são exigidos como parte deste estudo.

Você continuará sendo responsável pelos custos de seu tratamento médico habitual, inclusive pelos procedimentos e exames que não fizerem parte do estudo.

Obtendo Informações Adicionais

O Comitê de Ética em Pesquisa, que tem a responsabilidade de avaliar todas as solicitações de realização de pesquisas clínicas com voluntários, analisou e aprovou este estudo para ser conduzido nesta Instituição.

Se você tiver dúvidas ou perguntas sobre os seus direitos, você poderá ligar no telefone **(61)3346-7072**, cujo responsável é o Prof. **Dr(a):LUCIANA ANSANELI NAVES**.

Base da Participação

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou pode deixar de participar a qualquer momento sem qualquer penalidade ou perda de benefícios. Será

solicitado que você assine um documento explicando que foi informado (a) sobre estes problemas.

TERMO DE PARTICIPAÇÃO E ASSINATURAS

Eu li as informações acima deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu entendi os propósitos do estudo, bem com os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de forma satisfatória. Eu entendo que a participação neste estudo é voluntária, que posso recusá-lo ou deixá-lo a qualquer momento, sem que este fato possa afetar meus futuros cuidados médicos.

Ao assinar este termo eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo.

Eu autorizo o(a) médico(a) do estudo a coletar e processar meus dados, incluindo informações sobre minha saúde. Entendo que minhas informações possam ser enviadas para outros países do mundo e se eu optar por desistir do estudo, concordo que as informações colhidas até o momento da minha desistência possam continuar sendo processadas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu não estou desistindo de nenhum de meus direitos legais pela assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para o paciente acima citado.

_____ Data ____/____/____
 Nome e Assinatura da pessoa aplicando o termo
 (Se diferente do Investigador)

_____ Data ____/____/____
 Nome e Assinatura do paciente ou representante legal

_____ Data ____/____/____
 Nome e Assinatura da Testemunha (Se Aplicável)

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para a paciente acima indicada e fornecerei a este paciente uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado e datado.

_____ Data ____/____/____
 Nome e Assinatura do Investigador

PLANILHA DE ORÇAMENTO(mesmo que não receba financiamento de terceiros) (modelo no site da FEPECS-Comitê de ética, em formulários);

Planilha de Orçamento

Pesquisa: Avaliação dos impactos clínicos e de qualidade de vida, relacionados à deficiência do hormônio de crescimento no adulto antes e após 12 meses de reposição com somatropina recombinante humana

Item	Descrição	Quantidade	Custos (R\$)		Fonte de Recursos	Observações
			Unitário	Total		
1. Pessoal da Pesquisa						
• Pesquisador Principal	Adriana C L C Furtado	1	-	-	NA	
• Assistente	Luciana A Naves	1	-	-	NA	
• Secretária	-	-	-	-	-	
• Entrevistador(es)	A definir	2	-	-	NA	
• Outros (especificar)	-	-	-	-	-	
2. Sujeitos						
• Dispensação de drogas	SESDF	A definir			Ministério da Saúde	
• Visitas Clínicas		A definir	-	-	NA	
• Exames Laboratoriais (especificar)	GH, IGFI, IGFBPI, glicose, insulina, lipidograma, hemoglobina glicada, T4 livre, Fosfatase Alcalina	A definir	R\$2265,00	-	Núcleo de Apoio a Pesquisa SABIN	
• Exames Radiológicos (especificar)	Densitometria Óssea	A definir			HUB/HBDF	
• Outros (especificar)	Bioimpedância	A definir			HBDF	
3. Material Permanente						
• Informática (especificar)	Computador Próprio	1	-	-	NA	
• Laboratórios (especificar)	SABIN/HUB/HBDF	-	-	-	NA	
4. Material de Consumo						
• Escritório (especificar)	-	-	-	-	NA	
• Papelaria (especificar)	-	-	-	-	NA	
• Outros (especificar)	-	-	-	-	NA	
5. Serviços de Terceiros (especificar)						
• Consultoria					NA	
• Confecção de Material					NA	
• Outros					NA	
6. Outras Despesas (viagem, eventos científicos, correios, fone/fax, etc...)					NA	