

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÉ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

NELMO VASCONCELOS DE MENEZES

COMPONENTES VASCULARES E NEURAIS DA RETINA EM INDIVÍDUOS
COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

ARACAJU

2022

NELMO VASCONCELOS DE MENEZES

**COMPONENTES VASCULARES E NEURAIS DA RETINA EM INDIVÍDUOS
COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

**ARACAJU
2022**

76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M543c Menezes, Nelmo Vasconcelos de
Componentes vasculares e neurais da retina em indivíduos
com deficiência isolada do hormônio de crescimento / Nelmo
Vasconcelos de Menezes ; orientador Manuel Hermínio de Aguiar
Oliveira. – Aracaju, 2022.
70 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade
Federal de Sergipe, 2022.

1. Hormônio do crescimento. 2. Retina. 3. Tomografia. 4.
Tomografia de coerência óptica. I. Oliveira, Manuel Hermínio de
Aguiar, orient. II. Título.

CDU 616.43:617.735(813.7)

CRB-5: 1866

AGRADECIMENTOS

Chegamos ao final do mestrado. Nunca imaginei o que iria enfrentar ao iniciar o mestrado. O mundo mudou completamente, com o enfrentamento da pandemia. Aprendemos muito, nos adaptamos, crescemos e também tivemos perdas insuperáveis. Perdi meu pai e a madrinha de minha esposa para o COVID.

Agradeço pela oportunidade que tive em ajudar ao próximo nesse enfrentamento e agradeço também que muitos outros entes queridos passaram por esta infecção e conseguiram sobreviver. Sou uma outra pessoa após tudo isso. Espero melhorar mais ainda.

Agradeço muito ao meu orientador, Dr. Hermínio, um ser exemplar. “Se ele não for para o céu, ninguém vai”. Gentil, bondoso, inteligente, proativo, calmo, parceiro, um pai ou até uma mãe para quem o conhece. Lembro ele me explicando estatística e eu me sentindo em outro mundo. Mas, ele conseguiu fazer eu entender. Obrigado pela força, motivação, empenho, dedicação e exemplo.

A Dr. Salvatori pela valiosa ajuda na confecção do artigo. A Dr. Vinícius Gois, por ter ensinado tanto, ter cedido seu hospital para realizar a coleta de exames, bem como no momento de laudá-los. À Dra. Viviane pelo empenho com o trabalho. À Dra. Carla, Dra. Ângela, Dra. Elenilde, Alécia, Cindi, Neima, Viviane, Manuela, Armando e Djane pelo envolvimento.

Agradeço à banca da qualificação do mestrado, Dra. Carla, Dra. Elenilde e Dr Gustavo, pelas valiosas contribuições.

Por último, aos anões de Itabaianinha, todos, Toinho, Maria da Hora, que veio a falecer recentemente, que não apenas contribuíram para o nosso trabalho, mas sempre estiveram dispostos a contribuir com a sociedade e sempre se mostram solícitos quando necessitamos. Sempre alegres e simpáticos, como não houvesse limitação alguma, nunca reclamando da vida, um exemplo a ser seguido. Agradeço também aos participantes do grupo controle.

Obrigado a todos que de alguma forma contribuíram para a realização dessa pesquisa.

RESUMO

O eixo somatotrópico, incluindo o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GH) hipotalâmico (GHRH), o GH hipofisário e o fator de crescimento semelhante a insulina tipo I (IGF-I) circulante, é crítico para o tamanho do corpo. No entanto, a produção local de GH/IGF-I (e IGF-II) e outros peptídeos é relevante para outras funções do corpo, como funções vasculares, cerebrais e retinianas. As consequências da deficiência de GH (GHD) na estrutura retiniana ainda não são claras, possivelmente refletindo a heterogeneidade dos pacientes e os diferentes tipos de avaliação em publicações anteriores.

Objetivos: Avaliar medidas quantitativas dos componentes vasculares e neurais da retina em indivíduos com deficiência congênita do hormônio do crescimento (DIGH) congênita, bem como avaliar as variáveis da tomografia de coerência óptica (OCT) da retina e do nervo óptico e da OCT-A, nos indivíduos com DIGH.

Metodologia: Um estudo transversal foi realizado com 25 pacientes adultos com DIGH pareados com outros 25 controles combinados por idade e sexo. Para obter as informações necessárias, foram realizadas entrevistas, exame físico, exames laboratoriais, tomografia de coerência óptica (OCT) e OCT-A por OCT (OCTA).

Resultados: Não foi encontrada diferença pela OCT nas áreas médias da camada de fibras nervosas, nem nas áreas dos quadrantes superior, inferior ou nasal, entre os dois grupos. No entanto, as áreas do quadrante temporal ($p=0,041$), o disco óptico ($p=0,042$), a escavação ($p<0,0001$), bem como a relação escavação/disco ($p<0,0001$), foram maiores em indivíduos com DIGH do que em controles. A área da rima foi menor ($p=0,002$), embora ainda normal. Na OCTA, não houve diferença na espessura foveal mínima, fóvea central, zona avascular foveal e densidade retiniana em nenhuma área avaliada, entre os dois grupos.

Conclusão: DIGH parece aumentar o disco óptico, mas não afeta medidas quantitativas da retina vascular e neural.

Título de abreviação: Retina em GHD

Palavras-chave: GHD; DIGH, Retina, Tomografia, OCT, OCTA

ABSTRACT

The somatotrophic axis, including hypothalamic growth hormone (GH) releasing hormone (GHRH), pituitary GH, and circulating insulin-like growth factor I (IGF-I), is critical to body size. However, local production of GH/IGF-I (and IGF-II) and other peptides are relevant to other body functions such as vascular, brain and retinal functions. The consequences of GH deficiency (GHD) on the retinal structure are still unclear, possibly reflecting the heterogeneity of patients and the different types of assessment in previous publications.

Objectives: To evaluate quantitative measurements of the vascular and neural components of the retina in individuals with congenital deficiency growth hormone (IDGH), as well as to evaluate the variables of optical coherence tomography (OCT) of the retina and optic nerve and OCT-angiography (OCTA) in individuals with IDGH.

Methodology: A cross-sectional study was performed with 25 adult patients with IDGH matched with another 25 controls matched by age and sex. To obtain the necessary information, interviews, physical examination, laboratory workup, OCT and OCTA were performed.

Results: No difference was found by OCT in the middle areas of the nerve fiber layer, nor in the areas of the upper, lower or nasal quadrants, between the two groups. However, the areas of the temporal quadrant ($p=0.041$), the optic disc ($p=0.042$), the cup ($p<0.0001$), as well as the cup/disc ratio ($p<0.0001$), were higher in subjects with IDGH than in controls. The rim area was smaller ($p=0.002$), although still normal. In OCTA, there was no difference in minimum foveal thickness, central fovea, foveal avascular zone and retinal density in any evaluated area between the two groups.

Conclusion: IDGH appears to enlarge the optic disc but does not affect quantitative measures of the vascular and neural retina.

Abbreviation title: Retina in GHD

Keywords: GHD; GHRH, Retina, Tomography, OCT, OCTA

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das variáveis contínuas entre 50 olhos de indivíduos com DIGH e 50 olhos de indivíduos controles. Dados são expressos em média (desvio padrão), exceto para triglicerídeos (distância interquartilica)..... Pag. 32

Tabela 2 Comparação dos dados da OCT da mácula e do nervo óptico entre 50 olhos de indivíduos com DIGH e 50 olhos de indivíduos controles. Os dados são expressos como média (desvio padrão). Intervalo de confiança de 95% da diferença (IC 95%).....Pag. 33

Tabela 3 - Comparação das variáveis da OCT-A (espessura foveal mínima, setor central foveal, zona avascular foveal, densidade vascular retiniana e coroidal) entre 50 olhos DIGH e 50 olhos de indivíduos controles. Os dados são expressos como média (desvio padrão). IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença..... Pag. 35

298	Figura 1. Equipe do Hospital de Olhos Rolemberg Gois, juntos com 7 indivíduos do
299	grupo DIGH e mestrando ao centro. Eles apresentam fâcies de boneca, baixa estatura
300	proporcionada, obesidade truncal, pele enrugada e voz de timbre alto e agudo.....Pag. 17.
301	
302	Figura 2. Exemplo de nervo óptico, visto na fotografia do fundo de olho (a), e os pontos
303	terminais podem ser identificados nas varreduras radiais (b).....Pag. 21.
304	
305	Figura 3. Cubo macular Varredura (a). E na figura (b) varredura <i>raster</i> de 5 linhas de alta
306	definiçãoPag. 21.
307	
308	Figura 4. Exemplo de diferentes camadas vasculares vistas na OCT-A, camada
309	superficial (a), camada profunda (b) e coriocalilar (c).....Pag. 23.
310	
311	Figura 5. Exemplo de aferição de fluxo vascular e densidade vascular em camada
312	retiniana coriocalilar.Pag. 24.
313	
314	Figura 6. Mapa de densidade capilar da região macular mostrando a microvasculatura
315	retiniana de participantes com (a) pressão arterial mal controlada (menos densa) e (b)
316	pressão arterial bem controlada (mais densa).....Pag. 25.
317	
318	Figura 7. OCT de mácula, com medida da espessura nos quatro quadrantes e zona central,
319	seguido de corte transversal macular. Ao lado direito indivíduo portador de DIGH e, lado
320	esquerdo, indivíduo do grupo controle.....Pag. 28.
321	
322	Figura 8. OCT de nervo óptico. Figura da direita de indivíduo com DIGH e à esquerda
323	indivíduos do grupo controle.Pag. 28.
324	
325	Figura 9. Delineamento de perímetro da área avascular foveal, realizado manualmente.
326	À direita olho de indivíduo com DIGH e à esquerda indivíduo do grupo controle. Pag. 30.
327	
328	Figura 10 (a–c) Angiograma frontal da rede da camada do plexo capilar superficial de
329	olhos saudáveis (a), retinopatia diabética não proliferativa (NPDR) (b) e retinopatia
330	diabética proliferativa (PDR) (c). (d–f) Imagem binária correspondente gerada pelo nosso
331	algoritmo de olhos saudáveis (d), NPDR (e) e PDR (f). A linha vertical quebrada indicada
332	pelas <i>setas azuis</i> em (c) e em (f) é um artefato.Pag. 30.
333	
334	Figura 11. OCTA em três camadas vasculares diferentes, com exemplar de medida de
335	densidade vascular na camada coriocalilar. Na linha superior OCTA de indivíduos com
336	DIGH, com exemplo das camadas vasculares superficiais (a), profunda (b) e coriocalilar
337	(c). Na linha inferior, mesmas janelas de indivíduo do grupo controle. Nota-se
338	semelhança..... Pag. 34.
339	
340	
341	
342	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

343	
344	
345	AVF – Área avascular foveal
346	BM - Membrana de Bruch
347	CVP - Campo de visão permitido
348	DGH – Deficiência de hormônio de crescimento
349	DIGH – Deficiência isolada do hormônio do crescimento
350	DMRI – Degeneração macular relacionada à idade
351	ETRDS - Estudo de Tratamento Precoce de Retinopatia Diabética
352	EPR - Epitélio pigmentar da retina.
353	FGF - Fator de crescimento de fibroblastos
354	GH - Hormônio do crescimento
355	GHRH – Hormônio liberador do hormônio do crescimento
356	GHRH-R – Receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento
357	IGF-I – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I
358	IGF – Fator de crescimento insulina-símile
359	IMC – Índice de massa corpórea
360	ILM - Membrana limitante interna
361	IPL - Camada plexiforme interna
362	NPDR - retinopatia diabética não proliferativa
363	OCT – Tomografia de coerência óptica
364	OCT-A – OCT-A por OCT
365	OPL - Camada plexiforme externa
366	PAS - Pressão arterial sistêmica
367	PCR – Proteína C reativa
368	PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas
369	PDR - retinopatia diabética proliferativa
370	REM - Rapid Eye Moviment
371	RNFL - Camada de fibras nervosas da retina
372	RPE - epitélio pigmentar da retina
373	SNC - Sistema nervoso central
374	SSADA - OCT-A de amplitude de correlação de espectro dividido
375	VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular
376	ZAF – zona avascular foveal

SUMÁRIO

377		
378	1 INTRODUÇÃO	11
379	2 REVISÃO DE LITERATURA	13
380	2.1 Deficiência Isolada de Hormônio de Crescimento (DIGH).....	13
381	2.2 GH, IGF-1 e a retina.....	14
382	2.3 Deficiência de GH de Itabaianinha.....	15
383	2.4 Sistema visual do DIGH.....	19
384	2.4.1 OCT de nervo, mácula e OCT-A.....	19
385	3 OBJETIVOS	26
386	4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
387	4.1 Tipo de estudo	26
388	4.2 Delineamento do estudo	26
389	4.3 Local	26
390	4.4 Participantes	26
391	4.5 Critérios de inclusão	27
392	4.6 Critérios de exclusão	27
393	4.7 Métodos	27
394	4.7.1 Entrevista, exame físico e exames laboratoriais	27
395	4.7.2 Protocolo do estudo - Tomografia de coerência óptica (OCT)..	27
396	4.7.3 Angiografia por tomografia de coerência óptica (OCT-A).....	29
397	4.7.4 Análise Estatística	31
398	4.7.5 Aspectos Éticos	31
399	5 RESULTADOS	31
400	5.1 Dados da OCT.....	31
401	5.2 Dados da OCT-A.....	34
402	6 DISCUSSÃO	36
403	7 CONCLUSÕES	38
404	8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS DO ESTUDO	38
405	9 REFERÊNCIAS	39
406	10 APÊNDICE A: Artigo enviado para revista IJRV.....	44
407	11 APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	68
408	12 APÊNDICE C: Formulário com perguntas aos participantes da pesquisa.....	69
409	13 ANEXO – Aprovação do projeto pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa –	
410	CONEP	70
411		
412		

INTRODUÇÃO

O sistema composto pelo hormônio do crescimento (GH) e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) compreende o eixo somatotrópico, crítico para o tamanho do corpo, incluindo hormônio liberador de GH (GHRH), o GH hipofisário e o IGF-I circulante e os circuitos extra-hipofisários envolvendo a produção local de GH/IGF-I, IGF-II (AGUIAR-OLIVEIRA, BARTKE. *et al*, 2019), e outros peptídeos como fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), relevantes para funções corporais como vascular, cerebral e ocular (DELAFOUNTAIN, *et al*, 2004; CAICEDO, *et al*. 2018; HARVEY, *et al*, 2016). Enquanto a função vascular é essencial para garantir o suprimento sanguíneo para os diferentes tecidos, o sistema visual é essencial para o desenvolvimento neuromotor, adaptação ao meio ambiente e, em última análise, sobrevivência. A acuidade visual depende de um olho bem desenvolvido, capaz de gerar imagens na retina e processá-las no sistema nervoso central (SELVAM, *et al*, 2014; SPAIDE, 2015).

Embora estudos históricos sugiram danos vasculares cardio ou cerebrovasculares na deficiência adquirida de GH (DGH) (ROSEN, *et al*, 1999; BULOW, *et al*, 1997), artigos mais recentes não corroboram essa associação, sugerindo que o dano vascular na DGH adquirida pode estar associado a déficits gonadais, tireoidianos ou de cortisol associados, de reposição e/ou radioterapia (BURMAN, *et al*, 2013; BISCOTTO, 2014).

Descrevemos uma grande coorte de indivíduos residentes em Itabaianinha, Sergipe, com baixa estatura grave, mas comprimento axial ocular próximo do normal (FARO, 2017), devido a uma DGH congênita isolada (DIGH), causada pela mutação c.57+1G>A no gene do receptor do hormônio liberador de GH (GHRHR) (GHRHR OMIM n.618157) (SALVATORI, *et al*, 1999). Esses indivíduos têm função hipofisária normal e apresentam níveis séricos de GH extremamente baixos ao longo da vida e, na maioria dos casos, níveis séricos indetectáveis de IGF-I (SALVATORI, *et al*, 1999). Também apresentam obesidade visceral (GOMES-SANTOS, 2014), mas com aumento da sensibilidade à insulina (OLIVEIRA, *et al*, 2012). Apesar da pressão arterial sistólica elevada, níveis elevados de colesterol total e LDL e proteína C reativa (BARRETO-FILHO, *et al*, 2018), eles não apresentam evidências de aterosclerose precoce nas coronárias e na aorta (OLIVEIRA, *et al*, 2006; COSTA, *et al*, 2016; SOUZA, *et al*, 2014) e, conseqüentemente, têm longevidade normal (AGUIAR-OLIVEIRA, *et al*, 2010).

Recentemente, também mostramos que a vasorreatividade cerebral, um marcador substituto da doença cerebrovascular, não está prejudicada nesses indivíduos (MARINHO, et al, 2020).

A retina é composta por tecidos vasculares e cerebrais, e ambos podem ser avaliados de forma não invasiva, por meio de tomografia de coerência óptica (OCT) e OCT-A por OCT (OCTA) (SELVAM, *et al*, 2018).

A OCT fornece a medida da espessura da mácula, imagens transversais de alta resolução da retina, cabeça do nervo óptico e espessura da camada de fibras nervosas da retina (RNFL), uma medida da saúde axonal e neuronal nas vias visuais anteriores (SAKATA, *et al*. 2009). Por outro lado, a OCTA fornece visualização tridimensional da vasculatura retiniana e coróide perfundidas (MATSUNAGA, *et al*. 2019). Ao contrário da OCT estrutural padrão, além da intensidade da luz refletida, a OCTA também avalia as mudanças temporais do sinal da OCT. Usando imagens repetidas de cortes de OCT (B-Scans) do mesmo local na retina, são detectadas alterações de sinal temporal causadas por partículas em movimento (como eritrócitos que fluem pelos vasos), criando um contraste de imagem entre os vasos perfundidos e os tecidos estáticos circundantes. Através de varreduras de volume denso, é possível obter imagens de OCTA que são parecidas com imagens de OCT-A de fluorescência, que são o padrão-ouro clínico, mas requerem injeção de contraste. Além disso, enquanto a OCT-A de fluorescência fornece apenas imagens bidimensionais do fundo, a OCTA fornece visualização da estrutura e do fluxo sanguíneo no vítreo, retina e coróide, permitindo examinar as diferentes redes capilares da retina, com diâmetros de vasos em torno de 8 μ m (TAN, *et al*, 2012).

Em trabalho anterior, foram realizadas OCT da mácula e a retinografia desses adultos com DIGH não tratados. Em comparação aos controles locais, eles apresentam espessura macular semelhante avaliada pela OCT e redução moderada dos pontos de ramificação vascular. Também foram encontrados aumento do disco óptico e do tamanho da escavação, avaliados por método semiquantitativo (PEREIRA-GURGEL, et al, 2016). No presente estudo, realizamos OCTA para gerar varreduras volumétricas em profundidades específicas e, assim, obter informações sobre a estrutura e fluxo sanguíneo da retina central e vasculatura coróide, e analisamos a OCT do nervo óptico, para obter medidas quantitativas dos componentes vasculares e neurais da retina.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Deficiência Isolada de Hormônio de Crescimento (DIGH)

As células somatotróficas da hipófise anterior sintetizam e armazenam o GH, cuja principal ação no organismo é promover o crescimento linear somático. Isso ocorre através de várias funções no metabolismo proteico, lipídico, glicídico e mineral, na regulação do apetite e da temperatura corporal, na função sexual e fertilidade e na resposta ao estresse, entre outras (HARVEY, et al, 2016). O GH age de forma direta ou através do seu principal efector, o IGF-I. Ele exerce suas ações de forma endócrina, autócrina e parácrina (estas últimas predominando no circuito extra pituitários) (AGUIAR-OLIVEIRA, et al, 2019).

Os hormônios hipotalâmicos modulam a secreção hipofisária do GH. O GHRH atua como estimulatório da produção do GH e a somatostatina tem ação inibitória. Estímulos periféricos, como a grelina, modulam também a secreção do GH, através do ligante endógeno do GHSR (receptor específico para secretagogos do GH, presente na pituitária anterior e em várias áreas do cérebro). Além da grelina, outros secretagogos também estimulam a secreção do GH via GHSR. Além disso, também modulam a secreção do GH fatores como sono, hipoglicemia e hormônios periféricos como os tireoidianos, glicocorticoides e esteroides gonadais (AGUIAR-OLIVEIRA, et al 1999; SOUZA, et al, 2014). A secreção do GH ocorre em pulsos, 6 a 10 no homem e 6 a 20 pulsos na mulher nas 24 horas, principalmente no início das fases III e IV do sono. A periodicidade dos pulsos parece ser determinada pela somatostatina e a amplitude pelo GHRH (MARTINELLI JR, et al, 2001).

Na hipófise anterior, o GHRH age provocando a liberação do GH em 15-45 minutos com retorno aos níveis basais em 90-120 minutos. Além disso, age como fator de crescimento dos somatotrofos. O gene do GHRH também se expressa em outros tecidos humanos como ovário, útero e placenta, com função desconhecida. Entre as poucas funções extra pituitárias conhecidas do GHRH destaca-se o aumento do sono não REM (do termo em inglês *rapid eye movement*), período em que ocorre a maior secreção do GH (AGUIAR-OLIVEIRA, et al, 2011).

O acoplamento do GHRH ao receptor do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRHR) leva à ativação da subunidade alfa da proteína G. Em consequência, há aumento da adenilciclase que promove elevação do AMP cíclico (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico) citoplasmático, aumento de cálcio livre intracelular e consequente liberação de GH pré-formado, transcrição de RNA mensageiro e síntese de

514 novo GH. O gene que codifica o receptor de GHRH se localiza no braço curto do
515 cromossomo 7. Mutações neste gene causam formas familiares de deficiência de GH, como
516 a mutação descrita em Itabaianinha SE (SALVATORI, et al, 2001).

517 Os IGF-I e IGF-II têm sua síntese estimulada principalmente pelo GH na vida
518 pós-natal. O IGF-I e o IGF-II não são armazenados e são produzidos em quase todos os
519 tecidos e secretados à medida que são produzidos. Os IGFs I e II agem se acoplando ao
520 receptor IGF- 1R, enquanto que o IGF-II também se acopla IGF-2R, que não sinaliza,
521 funcionando para modular a concentração tecidual de IGF-II. Os receptores de IGFs se
522 expressam em diversos tipos celulares, indicando ação endócrina, autócrina e parácrina.
523 Na vida intrauterina os IGFs são menos dependentes do GH, de forma que crianças com
524 deficiência congênita de GH são normais ou pouco afetadas em relação ao comprimento
525 ao nascer, ao contrário de crianças deficientes em IGF-I. O IGF- II é menos dependente
526 do GH e é mais importante na vida embrionária. (MARTINELL; CUSTÓDIO; AGUIAR-
527 OLIVEIRA, 2008; OLIVEIRA et al., 2011).

529 **2.2 GH, IGF-1 e a retina**

530 Além da hipófise anterior, o gene do GH se expressa em vários outros tecidos
531 como os sistemas nervoso, digestivo, respiratório, imune, reprodutivo, tegumentar e, mais
532 recentemente descoberto, no sistema visual. Além de sítios de ação, esses tecidos são
533 produtores de GH. A ação do GH nesses tecidos ocorre tanto diretamente quanto via IGF-
534 I (BAUDET et al., 2008; HARVEY et al., 2007).

535 O GH foi detectado no sistema nervoso central (SNC) de fetos humanos e no
536 vítreo de pacientes sem doença ocular e com retinopatia diabética, descolamento de retina
537 e hemorragia vítrea. (BAUDET et al., 2008; HARVEY et al., 2007, 2009) Só mais
538 recentemente o papel da retina como sítio de ação e síntese de GH foi conhecido. Há
539 décadas a propriedade angiogênica do GH já foi documentada, assim como a capacidade
540 de estimular a proliferação de células endoteliais retinianas in vitro.(BAUDET et al.,
541 2008) O papel deste hormônio, diretamente ou através de fatores de crescimento por ele
542 estimulados, na neovascularização retiniana foi comprovado pelo aumento de GH no
543 diabetes mellitus mal controlado e o uso bem sucedido de drogas que bloqueiam a
544 secreção ou a ação de GH no tratamento de retinopatia diabética.(RYMASZEWSKI, et
545 al., 2001)

546 A retinopatia durante tratamento de reposição de GH demonstra também o papel
547 do GH na neovascularização da retina (HARVEY, et al., 2007), assim como os vários

relatos de regressão de retinopatia diabética após apoplexia hipofisária, que diminui os níveis de GH (POULSEN, ET AL 1953; WRIGHT et al., 1969). O mecanismo pelo qual o GH estimula angiogênese não é conhecido, mas é possível que ele aja como fator permissivo para fatores de crescimento circulantes ou produzidos localmente, como, por exemplo, o IGF- I e o VEGF (HELLSTRÖM et al., 2002).

Ao contrário das crianças que desenvolvem a retinopatia da prematuridade, as crianças prematuras que não desenvolvem retinopatia da prematuridade apresentam níveis crescentes de IGF- I logo após o nascimento (HELLSTRÖM et al., 2002). Ainda, pacientes com deficiência de GH ou de IGF- I, avaliados pela fundoscopia, apresentaram redução da vascularização retiniana, inclusive os submetidos ao tratamento com GH ou com IGF-I recombinante humano, já que angiogênese retiniana ocorre fundamentalmente no período fetal. Isto sugere que o IGF- II, crítico para o crescimento somático e ocular fetal, possa também influenciar a vascularização retiniana (CUTHBERTSON et al., 1989; HELLSTRÖM et al., 1999, 2002; ROTH, 1977).

Pesquisas já demonstraram uma redução da neovascularização na retinopatia diabética quando há redução dos níveis de GH (POULSEN, 1953), pela relação do eixo GH/IGF-I, que é importante para a vascularização normal da retina humana (DAS; MCGUIRE, 2003). Também foi visto que há uma redução da vascularização retiniana em crianças com deficiência de GH (HELLSTRÖM et al., 1999).

2.3 Deficiência de GH de Itabaianinha

Nesse contexto, descrevemos uma coorte numerosa, “os anões de Itabaianinha” que formam um grupo com deficiência isolada do GH (DIGH), devido a uma inatividade do receptor do GHRH, sendo assim, muitos destes indivíduos não têm interesse na reposição do GH, e por isso, pode-se estudar detalhadamente neles as alterações da deficiência hormonal no organismo como um todo (SOUZA et al., 2004).

A DIGH é causa de uma deficiência variável do crescimento somático. Enquanto em alguns indivíduos ela é resultado de defeitos hipotalâmicos, hipofisários ou funcionais. Em outros ela é idiopática, levando à baixa estatura se não tratada.

A DIGH congênita possui 4 tipos: IA, IB, II e III. A do tipo IA e IB são autossômicas recessivas, sendo a primeira com GH indetectável e a segunda é a forma congênita mais frequente com níveis de GH baixos, porém detectáveis. Já os tipos II e III são bem raros, sendo autossômico dominante e ligado ao X, respectivamente. A maioria dos casos não tem os defeitos genéticos conhecidos, porém, mutações do gene do receptor

do GHRH estão presentes em pelo menos 10% desses casos, como no caso de Itabaianinha (SALVATORI, et al, 2001).

A coorte de Itabaianinha inclui um grupo originalmente com 105 “anões” distribuídos em sete gerações com deficiência isolada do GH (DIGH), homozigóticos para a mutação no gene que codifica o GHRHR. Essa mutação origina um receptor truncado e inoperante, levando à deficiência severa, congênita e vitalícia do GH (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999; SALVATORI et al., 1999). É a segunda mutação descrita no gene do GHRHR. A primeira mutação foi detectada em 2 primas na Índia (WAJNRAJCH, *et al.*, 1996), em 18 paquistaneses de uma mesma família e geração (MAHESHWARI *et al.*, 1998) e em duas irmãs no Sri Lanka (NETCHINE, *et al.*, 1998). A deficiência de GH dos “anões” de Itabaianinha corresponde ao tipo IB que se caracteriza por herança autossômica recessiva, níveis muito baixos de GH e ausência de anticorpos anti-GH caso se faça o tratamento de reposição, diferindo dos tipos IA: herança autossômica recessiva, GH ausente, desenvolvimento de anticorpos anti-GH caso se faça o tratamento de reposição; tipo II: autossômica dominante, níveis muito diminuídos de GH, ausência de anticorpos anti-GH e tipo III: associada a complexas alterações clínicas, níveis muito baixos de GH, ausência de anticorpos anti-GH, muito rara, ligada ao cromossomo X (SALVATORI, *et al.*, 2001).

Os anões de Itabaianinha formam o grupo de DIGH mais numeroso que permite a descrição detalhada das alterações decorrentes da deficiência hormonal, já que a maioria não é submetida a tratamento de reposição com GH. Essa população apresenta níveis muito baixos de GH, IGF- I e IGF-II. Não respondem a testes de estímulo, seja com GHRH, hipoglicemia insulínica, clonidina ou outros secretagogos semelhantes à grelina que atuam no GHSR, sugerindo que os vários estímulos agem via GHRH (AGUIAR-OLIVEIRA, *et al.*, 1999; OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2011; SALVATORI *et al.*, 1999).

Figura 1. Equipe do Hospital de Olhos Rolemberg Gois, juntos com 7 indivíduos do grupo DIGH e
mestrando ao centro. Eles apresentam fâcies de boneca, baixa estatura proporcionada, pele enrugada,
obesidade truncal e uma voz de timbre agudo.



Fonte: Própria / Foto autorizada pelos participantes

Já foi descrito diversas características desta população de Itabaianinha em outros estudos: como a acentuada baixa estatura proporcionada de início pós-natal, com altura final variando entre 107 e 136 cm ou -9,6 a -5,1 desvios-padrão abaixo da média estatural, sendo que o crânio é proporcionalmente menos reduzido (OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2011). Enquanto a redução do crescimento ósseo ocorre proporcionada, mostrando uma ação homogênea do GH naquele tecido, nos tecidos não ósseos as alterações são variadas: a pituitária anterior é hipoplásica (OLIVEIRA, *et al.*, 2003); a tireoide (ALCÂNTARA, *et al.*, 2006), a massa ventricular esquerda (BARRETO-FILHO, *et al.*, 2002), o útero e o baço são menores; próstata e ovários são equivalentes, enquanto rins, pâncreas e fígado são maiores (dimensões corrigidas para a superfície corporal) (OLIVEIRA, *et al.*, 2008). A resistência óssea é menor, sem maior propensão a fraturas (DE PAULA, *et al.*, 2009). A voz apresenta um timbre agudo, com frequência fundamental aumentada, mesmo em comparação com outros grupos com baixa estatura por outras causas. Isto indica que a falta de GH provoca alterações específicas na conformação da face (OLIVEIRA NETO, *et al.*, 2011) e do aparelho fonador e consequentemente na qualidade da voz (VALENÇA, *et al.*, 2012). Estas alterações neutralizam, na DIGH, as modificações peculiares da voz nos sexos feminino e masculino que ocorrem tanto na puberdade como na senescência, mantendo na população com DIGH de Itabaianinha SE uma voz com padrão pré-puberal em ambos os sexos (VALENÇA, *et al.*, 2016). Os “anões” apresentam queixas de tontura e misofonia mais frequentemente que os controles e apresentam leve perda auditiva para altas frequências, além de menores escores para discriminação da fala (PRADO-BARRETO, *et al.*, 2014). Em relação aos aspectos metabólicos, já foi relatado a menor quantidade de massa magra e aumento percentual de gordura, com predomínio de gordura abdominal, alterações que são encontradas desde a infância e que persistem até a vida adulta (OLIVEIRA, *et al.*, 2011, 2008b). O colesterol total e LDL (*low density lipoprotein*) são aumentados também já desde a infância e igualmente persistem durante toda a vida (GLEESON, *et al.*, 2002), enquanto que os níveis de insulina e do índice de resistência à insulina são menores (MENEZES OLIVEIRA, *et al.*, 2006). Os anões de Itabaianinha não apresentam hipoglicemia na infância, como costuma ocorrer em outros tipos de deficiência de GH e, ao contrário da deficiência de GH de início na idade adulta, apresentam aumento de sensibilidade à insulina (OLIVEIRA, *et al.*, 2011). A fertilidade nesta população é normal, a puberdade algo atrasada, a paridade diminuída e o climatério é antecipado (MENEZES, *et al.*, 2008). Não apresentam comprometimento da qualidade de vida (BARBOSA, *et al.*, 2009) e a longevidade é normal (AGUIAR, *et al.*, 2010).

2.4 Sistema visual do DIGH

Em análise dos olhos dos DIGH, foi constatado que não houve alteração na pressão intraocular. Em contrapartida foi constatado aumento da escavação do disco e diminuição dos pontos de ramificação vascular nos indivíduos com DIGH. Este foi um estudo transversal com grupo controle e realizado por meio de retinografia colorida, com análise semiquantitativa desta (PEREIRA-GURGEL, *et al*, 2016).

Os indivíduos com DIGH apresentam acuidade visual, pressão intraocular e espessura do cristalino semelhantes, valores mais elevados de equivalente esférico e medidas mais baixas de comprimento axial ocular, profundidade da câmara anterior, profundidade vítrea e curvatura média da córnea em comparação aos controles, mas dentro de suas respectivas faixas de normalidade. Enquanto a média de estatura no grupo DIGH foi de 78% do controle, o perímetro cefálico médio foi de 92% e o comprimento axial ocular foi de 96% do grupo controle (FARO, *et al*, 2017).

Com estruturas semelhantes em função e tamanho, sabendo-se que a vascularização e o nervo óptico sofrem influência do GH, temos a hipótese de que há preservação da microestrutura e funcionalidade local regida pelo GH. Para melhor análise destes dados, foi utilizada tecnologia que possa aferir estes dados, como OCT de nervo e mácula e a OCT-A.

2.4 OCT de nervo, mácula e OCT-A.

Durante as últimas três décadas, houve desenvolvimento e implementação significativos de várias tecnologias de imagem projetadas sobretudo para detectar objetiva e quantitativamente a neuropatia glaucomatosa nos estágios iniciais da doença.

Uma tecnologia de imagem recente, a tomografia de coerência óptica de domínio espectral (OCT), permite visualizar e avaliar objetivamente a cabeça do nervo óptico, bem como a camada de fibras nervosas da retina e a mácula. Foi estabelecida como o método diagnóstico mais atual e comumente usado como auxílio de imagem para glaucoma (WEINREB, *et al*, 2019).

A tomografia de coerência óptica (OCT) é um análogo óptico da imagem de ultrassom que usa interferometria de baixa coerência para produzir imagens transversais da retina. Ele captura a dispersão óptica do tecido para decodificar detalhes espaciais das microestruturas do tecido. Ele usa luz infravermelha de um diodo superluminescente que é dividido em duas partes: uma é refletida por um espelho de referência e a outra é espalhada pelo tecido biológico. Os dois feixes de luz refletidos são feitos para produzir

padrões de interferência para obter o atraso de tempo do eco e suas informações de amplitude que compõem um A-Scan, que são capturados em locais adjacentes da retina pelo mecanismo de varredura transversal e combinados para produzir uma imagem bidimensional (HUANG, *et al*, 1991).

A saúde da cabeça do nervo óptico pode ser avaliada com base na quantidade de tecido da borda neuroretiniana presente. Como os axônios que saem do olho constituem uma porção significativa da borda neuroretiniana, sua perda está associada à perda da camada ganglionar retiniana e à degeneração axonal, ambas características de lesão glaucomatosa. O disco óptico constitui a superfície clinicamente visível dos tecidos neural e conjuntivo da cabeça do nervo óptico. A saúde da borda neuroretiniana é definida usando dois pontos de referência: a margem do disco óptico e a margem do nervo óptico. Esses dois pontos de referência definem a borda externa (margem do disco clínico) e a borda interna (margem da taça óptica) da borda neuroretiniana ou a área do aro. Um olho que exibe uma escavação de nervo óptico grande é indicativo de dano glaucomatoso potencial, pois a perda axonal resulta na expansão do copo do disco óptico. No entanto, tanto o disco óptico quanto a margem da escavação são definidos subjetivamente e são difíceis de delinear consistentemente. Portanto, a escavação de nervo óptico resultante e a quantificação clínica da borda neuroretiniana são variáveis (WEINREB, *et al*, 2019).

A espessura da retina é uma medida quantitativa reproduzível e comum que é usada para monitorar o processo da doença ou a resposta ao tratamento usando a OCT.

Algumas máquinas de OCT podem delinear camadas individuais da retina, incluindo os segmentos externos dos fotorreceptores e o epitélio pigmentar da retina (RPE). A correção manual das linhas de segmentação é possível no caso de artefatos de segmentação e a espessura da retina pode ser medida manualmente usando a função de paquímetro embutido. Os protocolos de escaneamento, ou seja, escaneamento 3D cubo e escaneamento radial, geram a grade de estudo de retinopatia diabética de tratamento precoce com os valores de espessura exibidos em cada setor (BROWNING, *et al*, 2007).

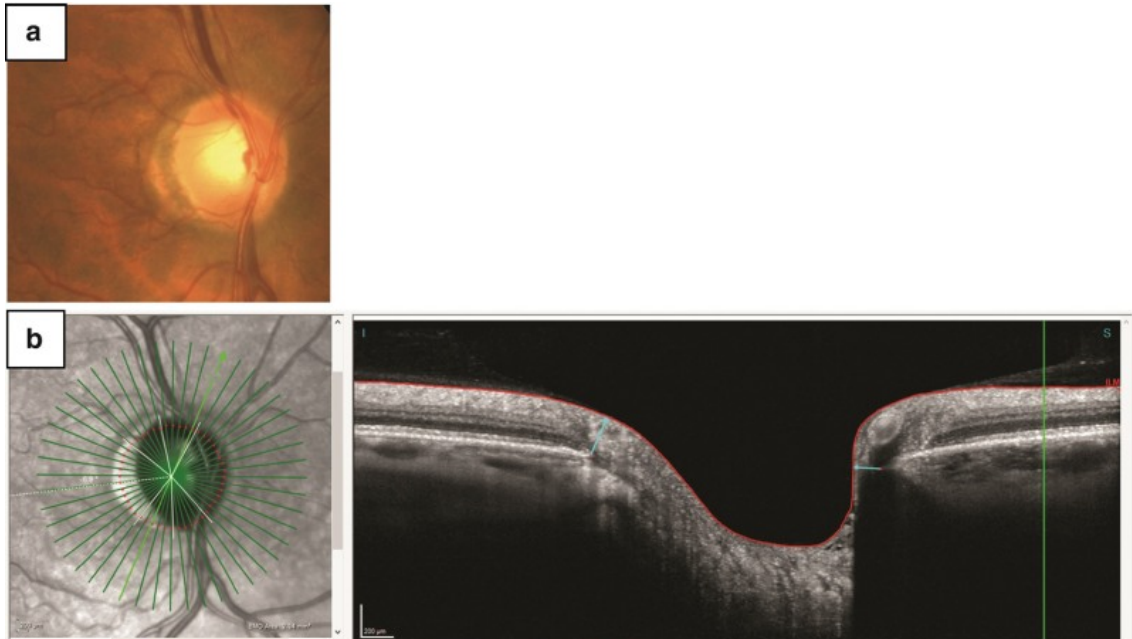


Figura 2. Exemplo de nervo óptico, visto na fotografia do fundo de olho (a), e os pontos terminais podem ser identificados nas varreduras radiais (b) Imagens cortesia de Mohammad Rafieetary, OD. Fonte: (BRESSLER, *et al.*, 2014).

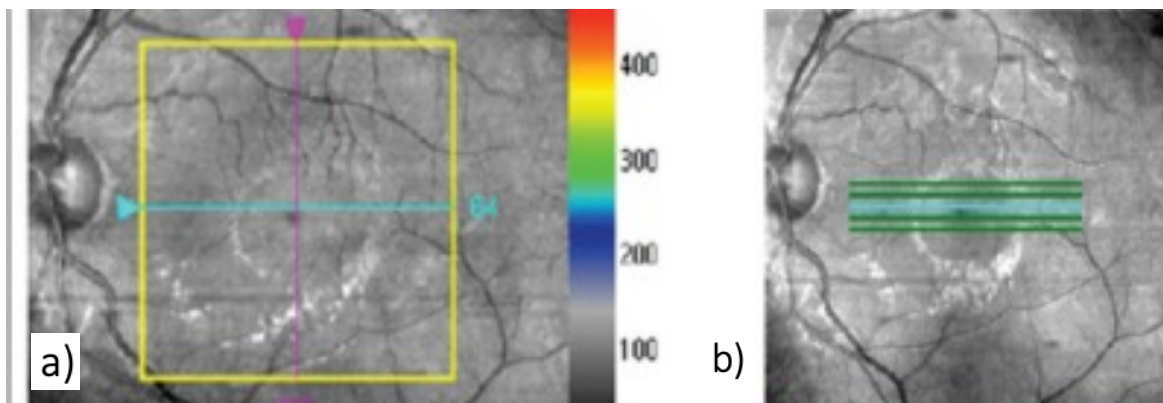


Figura 3. Cubo macular Varredura (a). E na figura (b) varredura *raster* de 5 linhas de alta definição. Fonte: (BHENDE, *et al.*, 2018)

Sendo não invasiva, rápida e reprodutível, a OCT é comumente usada no diagnóstico e no manejo de distúrbios do nervo óptico e da retina não apenas para diagnóstico, mas também como ferramenta de acompanhamento na prática clínica e em muitos estudos multicêntricos. Protocolos padronizados para medições, bem como aparências clássicas atribuíveis a diferentes mudanças estruturais, converteram uma imagem de OCT em uma biópsia óptica, visto na figura 3.

Um painel internacional com experiência em imagem da retina forneceu um léxico para a classificação de marcos anatômicos identificáveis na OCT da mácula normal (STAURENGHI, et al., 2014).

A OCT-A da OCT (OCT-A) é uma aplicação da tomografia de coerência óptica (OCT), que documenta diferenças na refletividade nos tecidos (retina) (MUSAT, et al., 2016).

A OCT-A analisa não apenas a intensidade do sinal refletido, mas também as mudanças de tempo na reflexão causadas pelas partículas em movimento (eritrócitos) que fluem através dos vasos. Essas alterações no sinal da OCT, medidas pela captura repetida de imagens da OCT (B-scans) em cada ponto da retina, permitem a criação de um contraste de imagem entre os vasos perfundidos e os tecidos circundantes, o que não exibe nenhuma alteração temporal no sinal devido à falta de movimento (SPAIDE, et al. 2011)

Geralmente, a imagem OCTA é exibida como um mapa de face da vasculatura, o que oferece a vantagem de permitir a visualização da vasculatura em toda a região da varredura em uma imagem e também corresponde ao que os oftalmologistas estão acostumados a ver em exames da retina e OCT-A com fluoresceína (JIA, et al., 2012).

A imagem vascular pode incluir todos os vasos vistos em toda a retina ou pode ser usada de forma isolada a visualização de vasos nas camadas internas da retina, na retina média e na retina externa. Às vezes, as diferentes camadas vasculares da retina podem ser codificadas por cores, permitindo que a exibição da informação 3D seja apresentada em um formato de exibição bidimensional (JIA, et al., 2012).

A segmentação superficial em camadas também permite a visualização da rede peripapilar radial dos vasos na área peripapilar. Uma segmentação mais profunda permite a visualização dos coriocapilares. No entanto, nesse nível, também pode haver uma perda de resolução devido à penetração reduzida do sinal da OCT além do epitélio pigmentar da retina. Além disso, uma OCT de varredura com comprimento de onda mais longo pode permitir uma melhor penetração após o epitélio pigmentar retiniano (RPE), permitindo

assim, uma melhor visualização dos coriocalpares e das estruturas sob o RPE (MUSAT *et al.*, 2016; NESPER *et al.*, 2017).

Os angiogramas transversais da OCT combinam informações de fluxo codificadas por cores sobrepostas às informações estruturais em escala de cinza. Portanto, o fluxo sanguíneo e as informações estruturais da retina são apresentados juntos. Isso é útil para a avaliação clínica da profundidade de anormalidades, como a neovascularização da retina ou da coroideia (YOUSEFI, *et al.*, 2014). Como a OCT-A da OCT gera um cubo de dados, a segmentação e a apresentação facial da perfusão vascular em várias camadas da retina podem resumir as informações de fluxo nas camadas ou lajes anatômicas relevantes. (Figura 4).

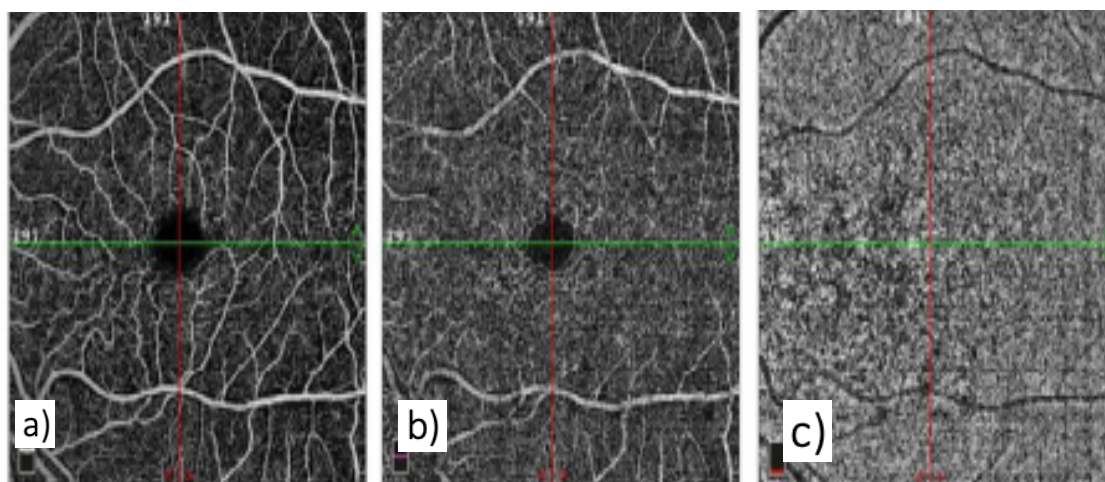


Figura 4. Exemplo de diferentes camadas vasculares vistas na OCT-A, camada superficial, camada profunda, coriocalpilar. Fonte: (ALAN, *et al.*, 2019, pag 2).

A densidade do vaso é definida como a área percentual ocupada pelos pixels de fluxo (Figura 5 e 6). Esses parâmetros foram utilizados para estudar patologia na degeneração macular relacionada à idade (DMRI), glaucoma e retinopatia diabética (HWANG *et al.*, 2016; JIA *et al.*, 2012).

Essas imagens podem ser mais facilmente interpretadas pelos médicos e auxiliam na capacidade de reconhecer anormalidades nos padrões vasculares. O índice de fluxo é o valor médio da correlação e contém informações sobre a velocidade do fluxo capilar, que contém informações sobre o fluxo do vaso, além da densidade do vaso (YOUSEFI, LIU, WANG, 2014).

Em análise de densidade vascular em pacientes com retinopatia diabética (RD) e grupo controle, foi demonstrado a diminuição altamente significativa no mapa de

densidade de vasos superficiais comparando o grupo não RD com o grupo RD proliferativo em todos os quadrantes (SAIF, *et al*, 2020).

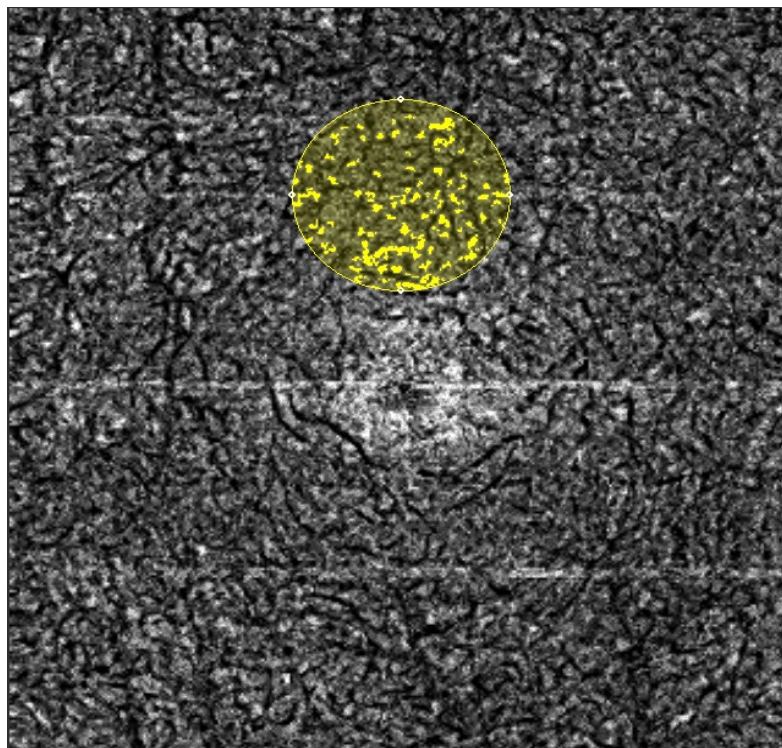


Figura 5. Exemplo de aferição de fluxo vascular e densidade vascular em camada retiniana coriocalar. Fonte própria.

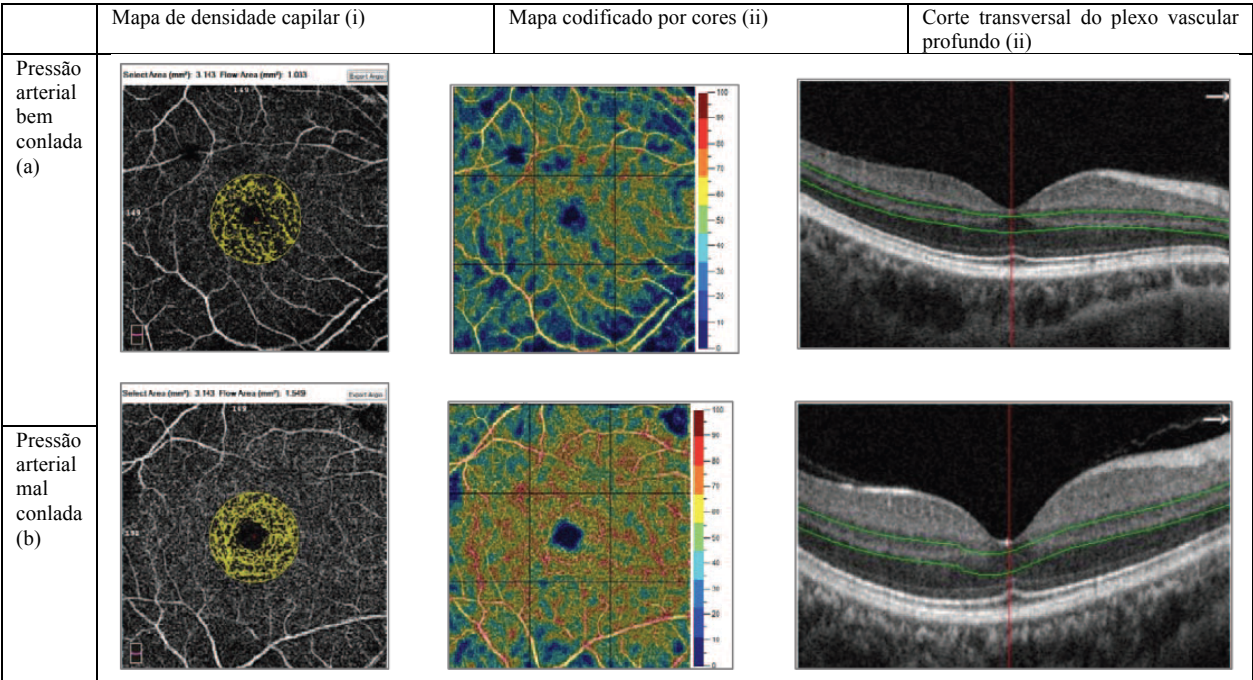
Os valores médios obtidos para os casos saudáveis são superiores aos correspondentes nos casos patológicos. Além disso, a densidade de vasos na camada do plexo capilar superficial é menor do que na camada do plexo capilar profundo (AHARONY, *et al*, 2019).

Foram encontradas menores densidades vascular total, densidade vascular parafoveal e densidade vascular perifoveal no plexo capilar profundo de OCT-A em grupo de fumantes comparado ao controle grupo (DOGAN, *et al*, 2020).

Pessoas com pressão arterial (PA) mal controlada, pressão arterial sistêmica (PAS) mais alta, pressão arterial média (PAM) mais alta e com taxa de filtração glomerular estimada inferior tiveram uma densidade capilar retiniana mais esparsa (CHUA, *et al*, 2019).

Em resumo, a OCT-A é uma nova modalidade de imagem promissora que fornece informações resolvidas em profundidade 3D na vasculatura da retina usando técnicas de imagem não invasivas sendo muito útil nas imagens da patologia

847 coriorretiniana, tanto no uso clínico como potencialmente melhorando a nossa
848 compreensão da patogênese e evolução da doença da retina.
849



850 Figura 6 Mapa de densidade capilar da região macular mostrando a microvasculatura retiniana de participantes
851 com (a) pressão arterial mal controlada (menos densa) e (b) pressão arterial bem controlada (mais densa). (i)
852 Mapa extraído da densidade capilar com região de medição circular (diâmetro de 1,0 mm centrado na fóvea)
853 definida. (ii) Mapa codificado por cores de densidade capilar. (iii) Plexo vascular profundo (limite de laje de 15
854 a 70 mm abaixo da camada plexiforme interna) (CHUA, et al, 2019).
855

856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870

3 OBJETIVOS

1. Avaliar as variáveis da OCT da retina, nos indivíduos com DIGH.
2. Avaliar as variáveis da OCT do nervo ótico nos indivíduos com DIGH.
3. Avaliar as variáveis da OCT-A nos indivíduos com DIGH.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado com indivíduos com DIGH com a mutação c.57 + 1G> A no gene do receptor do hormônio liberador de GH (GHRH) (*GHRHROMIM* n.618157) e controles com homozigose para o alelo *GHRHR* de tipo selvagem pareados por sexo e idade.

4.2 Delineamento do estudo

Foram recrutados por meio de propaganda colocada no prédio da Associação dos Anões de Itabaianinha, contato telefônico e convite oral com os moradores da área. A coleta de dados foi realizada no período de novembro de 2019 a janeiro de 2020, cada dia com participantes diferentes.

4.3 Local

Toda a coleta de dados oftalmológicos foi realizada no Hospital de Olhos Rolemberg Góis, em Aracaju, a capital do estado de Sergipe. E os exames laboratoriais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

4.4 Participantes

Vinte e seis indivíduos com DIGH que preencheram nossos critérios de inclusão se voluntariaram; um deles foi excluído por apresentar catarata grave. Observamos que havia três diabéticos, com tempo de diabetes de 7,0 (2,6) anos [média (desvio padrão)]. A partir de nosso banco de dados de indivíduos normais homozigotos genotipados residentes em Itabaianinha, recrutamos por telefone e boca a boca um controle com a mesma idade e sexo para cada indivíduo com DIGH. Também incluímos três diabéticos no grupo controle, com duração de diabetes semelhante à DIGH: 4,3 (4,9) anos. Portanto, o grupo DIGH incluiu 25 sujeitos sendo 10 mulheres e três diabéticos, com idade variando de 22 a 84 anos. Da mesma forma, o grupo controle incluiu 25 sujeitos sendo 10 mulheres e três diabéticos, com idade variando de 22 a 84 anos.

4.5 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para DIGH foram homozigose para a mutação c.57+G>A GHRHR.

4.6 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Terapia prévia de reposição de GH
- Impossibilidade de obtenção de imagens devido à turvação de meios, como catarata densa, cegueira ou hemorragia vítrea.
- Idade inferior a 20 anos.

4.7 Métodos

4.7.1 Entrevista, exame físico e exames laboratoriais

Os indivíduos foram primeiramente submetidos a uma entrevista incluindo fatores de risco para doenças cardiovasculares como hipertensão, tabagismo, dislipidemia, comorbidades e seus tratamentos. Posteriormente, foi realizada a aferição do peso corporal, altura e pressão arterial (média de três medidas após 10 minutos de repouso na posição sentada com manguito adequado ao tamanho do braço). O sangue foi coletado após jejum noturno para glicose, hemoglobina A1C, colesterol total e HDL, triglicerídeos, creatinina e proteína C reativa (PCR), todos medidos por técnicas padrão, e a concentração de LDL-C foi calculada.

4.7.2. Protocolo do estudo

Os estudos foram realizados sem necessidade de midríase induzida por drogas, usando o dispositivo Revo NX 130: OCT de mácula, nervo óptico e OCT-A com biômetro óptico Optopol Technology Sp. z o.o, 42-400, Zawiercie, Polônia.

Medimos a espessura dos quatro quadrantes maculares: superior, inferior, nasal e temporal, o disco óptico, a escavação, a área da rima, uma medida do número de células ganglionares da retina e a relação escavação/disco (Figura 7 e 8). Foi também aferida a acuidade visual com e sem correção, pressão intraocular e fundoscopia.

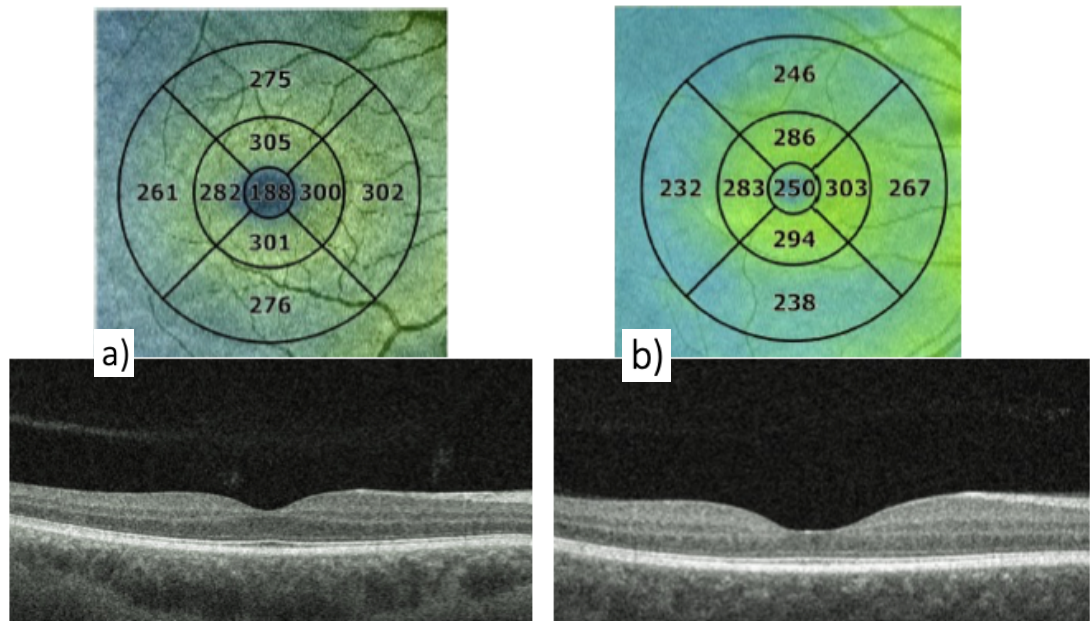


Figura 7. OCT de mácula, com medida da espessura nos quatro quadrantes e zona central, seguido de corte transversal macular. Figura (a) indivíduo portador de DIGH e figura (b) indivíduo do grupo controle. Fonte própria.

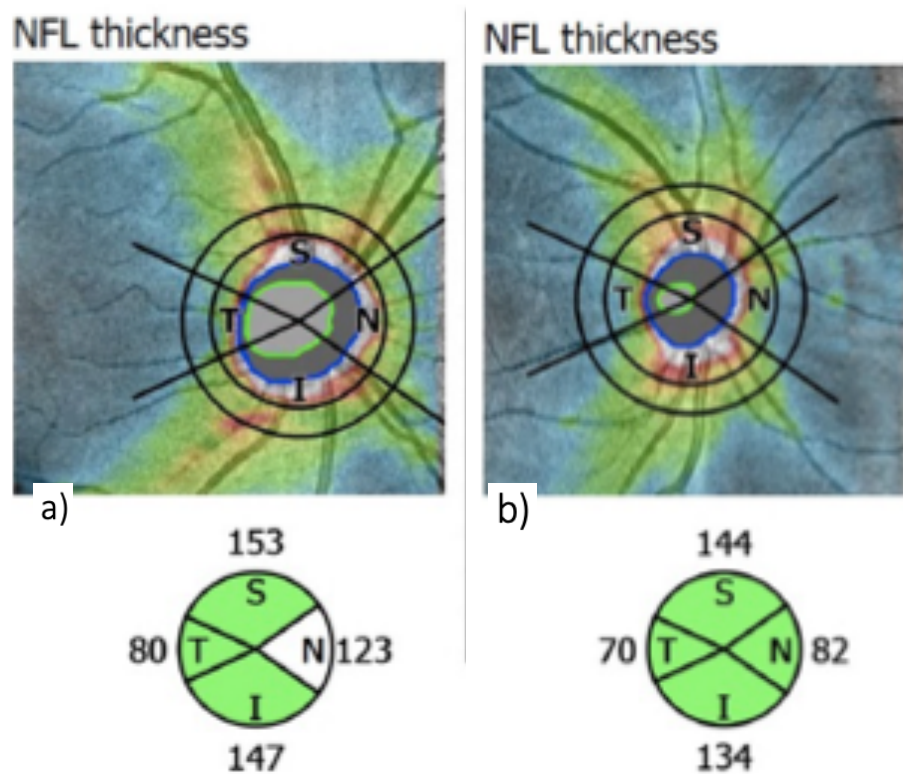


Figura 8. OCT de nervo óptico. Figura (a) de indivíduo com DIGH e figura (b) indivíduos do grupo controle. Fonte própria

4.7.3. OCT-A

A OCT-A é um exame não invasivo rápido (menos de 30 segundos) e efetivo em 82-86% dos pacientes. As medidas quantitativas do plexo capilar superficial e profundo foram obtidas por varreduras de 6x6 mm. A densidade vascular retiniana foi considerada a densidade média do plexo capilar superficial nos quatro setores (superior, inferior, temporal e nasal) inicialmente analisados separadamente. A densidade do vaso representa o comprimento total da vasculatura perfundida por unidade de área em uma região de medida (ALAN, *et al*, 2019).

O tamanho da zona avascular foveal (ZAF), a região ao redor da fóvea, desprovida de capilares retinianos e intimamente relacionada à visão, foi obtida por varreduras de 3x3mm. A área da ZAF e o perímetro foram delineados manualmente ao longo dos capilares mais internos no plexo capilar superficial (Figura 9).

O software quantifica o fluxo vascular na área medida e o mapa de densidade do vaso retiniano foi obtido pela porcentagem de fluxo no círculo interno da grade do Estudo de Tratamento Precoce de Retinopatia Diabética (ETDRS), permitindo a avaliação do milímetro central, os subcampos ETDRS superior e inferior, nasal e temporal (REZAR-DREINDL, *et al*, 2021; SAIF, *et al*. 2020) (Figura10).

Todas as imagens foram gravadas digitalmente e analisadas pelo mesmo examinador experiente (V.C.G.), cego para o status de GH. Essas imagens tinham um nível de qualidade 10 (em uma escala de 0 a 10), calculado pelo próprio software do aparelho.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe aprovou esses estudos e todos os sujeitos deram consentimento informado por escrito.

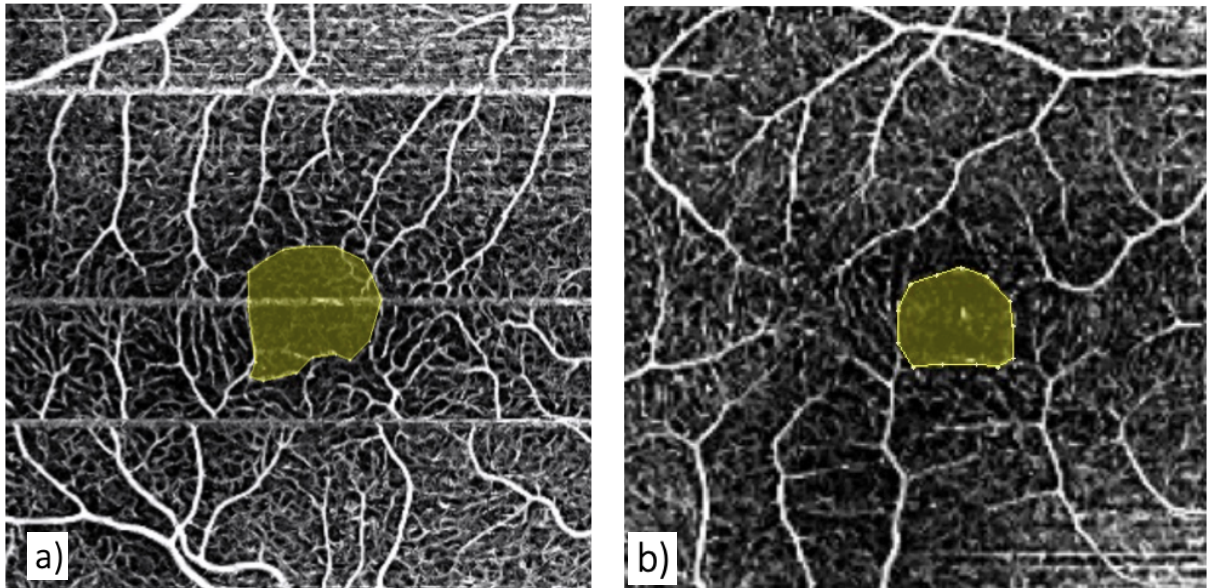


Figura 9. Delineamento de perímetro da área avascular foveal, realizado manualmente. Figura (a) indivíduo com DIGH e figura (b) indivíduo do grupo controle. Fonte própria.

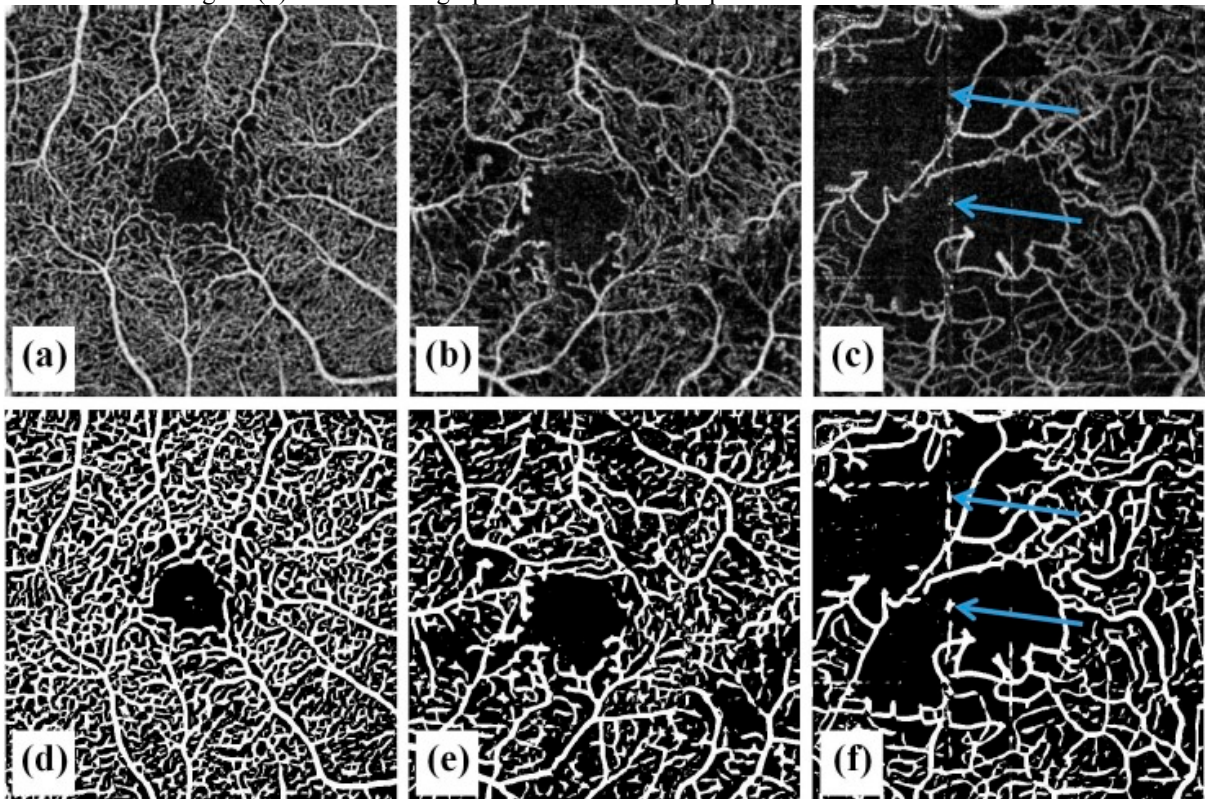


Figura 10 (a–c) Angiograma frontal da rede da camada do plexo capilar superficial de olhos saudáveis (a), retinopatia diabética não proliferativa (NPDR) (b) e retinopatia diabética proliferativa (PDR) (c). (d–f) Imagem binária correspondente gerada pelo nosso algoritmo de olhos saudáveis (d), NPDR (e) e PDR (f). A *linha vertical quebrada* indicada pelas setas azuis em (c) e em (f) é um artefato. Figura retirada do Transl Vis Sci Technol. 2019 julho; 8(4): 6.

4.7.4. Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média (desvio-padrão) e comparadas com testes estatísticos. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher. Também fornecemos o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para cada comparação de variáveis. Foram analisados dois olhos por indivíduo. Para essas análises, foi utilizado o software IBM SPSS Statistics 23 (Estados Unidos, 2015; RRID:SCR_002865). A significância estatística foi fixada em $p < 0,05$.

4.7.5 Aspectos éticos

O presente estudo faz parte de um grande projeto de pesquisa de duas décadas intitulado “*Consequências da deficiência isolada e vitalícia do GH*”. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B).

5 RESULTADOS

Dos 25 indivíduos com DIGH, 15 eram do sexo masculino, com média de 50 anos de idade, oito indivíduos com DIGH tinham histórico de hipertensão, enquanto seis nos controles; não houve diferença estatística no número de indivíduos com história de infarto do miocárdio (dois na DIGH e nenhum nos controles) ou acidente vascular cerebral (nenhum em ambos os grupos) entre os grupos. Da mesma forma, não houve diferença entre o número de olhos com retinopatia hipertensiva (dois olhos com DIGH e cinco olhos controles) e o número de indivíduos com micro-hemorragias (nenhum em olhos com DIGH e quatro olhos controles) ou outras patologias retinianas.

A Tabela 1 mostra as medidas antropométricas, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e variáveis bioquímicas. Altura, peso e pressão arterial foram menores no DIGH, mas o IMC e todas as variáveis bioquímicas foram semelhantes nos dois grupos, exceto para creatinina mais baixa e proteína C reativa mais alta no grupo DIGH.

5.1 Dados da OCT

A Tabela 2 mostra a OCT macular e os dados do nervo óptico de 50 olhos de DIGH e 50 olhos controles. Não foi encontrada diferença nas áreas da camada de fibras nervosas, nem nas áreas dos quadrantes superior, inferior ou nasal. As áreas do quadrante temporal ($p = 0,041$), do disco óptico ($p = 0,042$), da escavação ($p < 0,0001$), bem como da relação escavação/disco ($p < 0,0001$) foram maiores nas DIGH do que nos controles. A área da rima foi menor ($p = 0,002$) na DIGH, embora dentro da normalidade. A Figura 8 mostra a OCT do nervo óptico, com medição da área do disco, escavação, rima, relação

escavação/disco e camada de células ganglionares de um olho de um sujeito com DIGH, à direita, e de um olho de um controle normal, a esquerda.

Tabela 1. Comparação das variáveis contínuas entre 50 olhos de indivíduos com DIGH e 50 olhos de indivíduos controles. Dados são expressos em média (desvio padrão).

Parâmetros	DIGH	Controles	95% CI	<i>p</i>
Idade (anos)	50 (15,1)	50,5 (15,0)	-8,6 a 8,5	0,993
Gênero masculino (n, %)	15 (60%)	15 (60%)	-0,268 a 0,268	1,000
Altura (m)	1,28 (0,1)	1,66 (0,1)	-0,4 a - 0,3	<0,0001
Peso (Kg)	42,1 (10,7)	77,6 (12,13)	-42,3 a -28,9	<0,0001
IMC (Kg/m2)	25,7 (6,7)	28,1 (3,59)	-5,5 a 0,7	0,132
Pressão sistólica (mmHg)	113,8 (18,9)	130,2 (15,9)	-28,5 a -4,5	0,008
Pressão diastólica (mmHg)	72,9 (12,4)	83,0 (9,6)	-180 a -2,2	0,013
Glicose em jejum (mg/dl)	90 (24,3)	94,3(22,9)	-19,2 a 10,5	0,560
Hemoglobina glicada (%)	5,9 (0,9)	5,8 (1,0)	-0,6 a 0,7	0,804
Colesterol Total (mg/dl)	218,0 (34,3)	221,8 (40,8)	-29,8 a 22,0	0,759
Colesterol LDL (mg/dl)	147,1 (30,5)	146,7 (39,2)	-23,4 a 24,2	0,972
Colesterol HDL (mg/dl)	44,1 (6,8)	45,2 (10,1)	-6,8 a 4,6	0,689
Triglicerídeos (mg/dl)	132,1 (64,4)	148,8 (60,9)	-15,6 a 21,9	0,480
Creatinina (mg/dl)	0,7 (0,1)	1,4 (0,2)	-1,2 a -1,7	0,010
Proteína C-reativa (mg/l)	6,1 (5,7)	2,8 (1,3)	0,5 a 6,0	0,022

Tabela 2 Comparação dos dados da OCT da mácula e do nervo óptico entre 50 olhos de indivíduos com DIGH e 50 olhos de indivíduos controles. Os dados são expressos como média (desvio padrão). Intervalo de confiança de 95% da diferença (IC 95%)

Parâmetros	DIGH	Controles	95% CI	<i>p</i>
Média da camada de fibra nervosa (µm)	123 (14)	125 (12)	-7,43 a 2,98	0,399
Quadrante temporal (µm)	74 (12)	70 (8)	0,17 a 8,07	0,041
Quadrante nasal (µm)	100 (21)	104 (17)	-10,99 a 4,22	0,380
Quadrante superior (µm)	138 (19)	140 (15)	-8,84 a 4,68	0,543
Quadrante inferior (µm)	140 (19)	144 (15)	-11,41 a 2,30	0,190
Área da escavação (mm²)	0,99 (0,07)	0,57 (0,06)	0,24 a 0,61	<0,0001
Área do disco (mm²)	2,22 (0,08)	2,02 (0,06)	0,01 a 0,40	0,042
Área da rima (mm²)	1,23 (0,04)	1,45 (0,54)	-0,36 a -0,09	0,002
Relação da área do escavação/disco	0,42 (0,16)	0,27 (0,16)	0,09 a 0,22	<0,0001

5.2 Dados da OCT-A

A Tabela 3 mostra os dados da OCTA. Não houve diferença na espessura foveal mínima, fôvea central, zona avascular foveal ou densidade retiniana em nenhuma área avaliada. A Figura 11 mostra um mapa de densidade de vasos no capilar superficial e plexo profundo e coriocalilar da esquerda para a direita, do olho de um sujeito com DIGH acima e do olho de um controle normal abaixo.

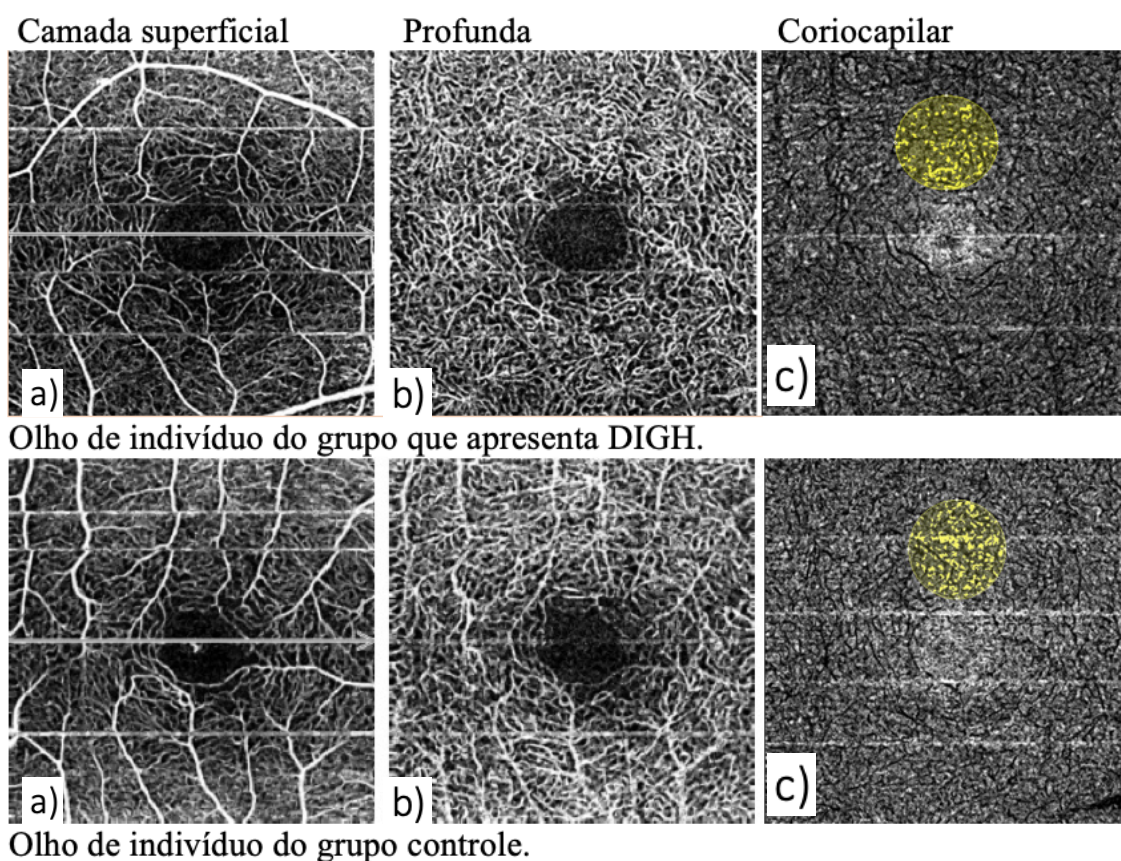


Figura 11. OCTA em três camadas vasculares diferentes, com exemplar de medida de densidade vascular na camada coriocalilar. Na linha superior OCTA de indivíduos com DIGH, com exemplo das camadas vasculares superficiais (a), profunda (b) e coriocalilar (c). Na linha inferior, mesmas janelas de indivíduo do grupo controle. Nota-se semelhança. Fonte própria.

Tabela 3 - Comparação das variáveis da OCT-A (espessura foveal mínima, setor central foveal, zona avascular foveal, densidade vascular retiniana e coroidal) entre 50 olhos de indivíduos DIGH e 50 olhos de indivíduos do grupo controle. Os dados são expressos como média (desvio padrão). IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença.

Parâmetros	DIGH	Controles	95% CI	<i>p</i>
Espessura foveal mínima (µm)	180 (32)	189 (25)	-20,48 a 2,68	0,130
Setor central foveal (µm)	232 (27)	238 (23)	-16,40 a 3,68	0,212
Zona avascular foveal (µm²)	0,31(0,16)	0,35 (0,13)	-0,10 a 0,19	0,191
Densidade retiniana superior (%)	12 (8,4)	11,9 (6,4)	-2,80 a 3,12	0,916
Densidade retiniana inferior (%)	12,8 (8,7)	13,7 (6,8)	-3,03 a 3,16	0,964
Densidade da retina nasal (%)	16,8 (9,2)	17,2 (8,4)	-3,88 a 3,11	0,828
Densidade retiniana temporal (%)	16,4 (8,4)	17,0 (8,1)	-3,82 a 2,70	0,735
Densidade coroidal superior (%)	5,9 (5,3)	7,3 (4,8)	-3,38 a 0,64	0,179
Densidade coroidal inferior (%)	9,2 (5,6)	7,3 (4,7)	-4,77 a 0,04	0,055
Densidade da coroide nasal (%)	12,1 (8,7)	11,2 (5,9)	-2,08 a 3,83	0,560
Densidade coroidal temporal (%)	13,2 (8,1)	13,4 (5,5)	-2,99 a 2,50	0,859

6 DISCUSSÃO

O sucesso evolutivo da espécie humana dependia de um corpo de tamanho considerável para obter alimento e se reproduzir, e de inúmeras funções do corpo atuando de maneira orquestrada. Dentre estes, as funções dos órgãos dos sentidos, principalmente a visão, são extremamente importantes para a sobrevivência. A acuidade visual depende de um olho bem desenvolvido, capaz de gerar as imagens na retina e processá-las no sistema nervoso central (PEREIRA-GURGEL, *et al*, 2016). A retina é uma estrutura altamente especializada, composta por tecidos cerebrais e tecidos vasculares, estimada com crescente sofisticação técnica, desde a fotografia de fundo de olho e retinografia com fluoresceína até OCT e OCTA.

Descrevemos anteriormente uma grande coorte de indivíduos com DIGH com baixa estatura grave devido a uma mutação inativadora homozigótica no gene GHRHR (SALVATORI, *et al*, 1999), mas com comprimento axial ocular próximo ao normal (FARO, *et al.*, 2017). Anteriormente, analisamos a OCT da mácula e a fotografia do fundo desses adultos com DIGH não tratados. Em comparação aos controles locais, eles apresentaram espessura macular semelhante e redução moderada dos pontos de ramificação vascular associada ao aumento do disco óptico e do tamanho da escavação, avaliados por análise semiquantitativa da fotografia do fundo de olho (PEREIRA-GURGEL, *et al*, 2016).

Na presente dissertação, usando métodos estritamente quantitativos, confirmamos o aumento do disco óptico, da escavação e da relação escavação/disco. No entanto, a redução moderada nos pontos de ramificação vascular foi associada ao fluxo sanguíneo normal da retina central e da vasculatura coróide. Também mostramos um aumento simultâneo do disco óptico e do tamanho da escavação, com redução da área da rima (embora ainda dentro dos valores normais). Esse achado pode garantir a preservação de número suficiente de células ganglionares da retina, cuja sobrevivência é influenciada pelo GH local, uma vez que tanto GH quanto receptores de GH foram demonstrados nessas células (SANDERS, *et al*, 2009). Nossos dados corroboram a hipótese de que um disco óptico aumentado poderia prever a possibilidade de DGH em uma criança com baixa estatura grave (PEREIRA-GURGEL, *et al*, 2016). Curiosamente, o tratamento com IGF-I em indivíduos com Síndrome de Laron, um modelo de resistência ao GH devido a mutações no gene do receptor de GH, parece estar associado à redução as medidas do disco óptico e da escavação (BOURLA, *et al*, 2011).

Outra descoberta do presente estudo é a espessura normal da camada de fibras nervosas nesses indivíduos, coincidindo com a normalidade da espessura macular. A espessura da camada de fibras nervosas foi relatada como mais fina em crianças tratadas com GHD congênita (não comprovada geneticamente) (NALCACIOGLU-YUKSEKKAYA, *et al.*, 2014) em crianças com deficiência adquirida de GH (YÜCE, *et al.*, 2018) e em mulheres adultas com síndrome de Sheehan, um modelo de hipopituitarismo adquirido com deficiência de GH (ATMACA, *et al.*, 2015). As células produtoras de GH podem ser identificadas na retina com nove semanas de gestação, enquanto o desenvolvimento neural embrionário ocorre em um período mais precoce (SPERLING, 2002). A normalidade da espessura normal da camada de fibras nervosas nos indivíduos com DIGH deste estudo argumenta contra um possível papel do GH hipofisário e do IGF-I circulante no desenvolvimento neural da retina, como sugerido anteriormente (YÜCE, *et al.*, 2018).

É comumente aceito que o IGF-II tem maior efeito quando se considera o desenvolvimento somático e ocular fetal. Não sabemos se esse peptídeo tem efeito sobre o desenvolvimento neural da retina na DIGH, pois o IGF-II é supra regulado nesses indivíduos (AGUIAR-OLIVEIRA, *et al.*, 1999).

Outro achado do presente estudo é que todas as medidas da arquitetura dos vasos retinianos OCT-A foram semelhantes entre indivíduos com DIGH e controles, sugerindo que o eixo somatotrófico não é crítico para o desenvolvimento de vasos retinianos, pelo menos em escala micrométrica. Nesses indivíduos com DIGH, parece haver uma diferença entre o comportamento dos vasos retinianos visíveis na fotografia do fundo, e a densidade vascular retiniana avaliada pela OCT-A. A morfologia retiniana na fundoscopia é paralela ao comportamento benigno da espessura média da íntima da carótida, que permanece normal nesses indivíduos após 14 anos de acompanhamento (OLIVEIRA, *et al.*, 2006; MARINHO, *et al.*, 2020). Por outro lado, sua microarquitetura normal dos vasos retinianos OCT-A parece ser paralela ao comportamento normal de sua vasorreatividade cerebral, medida pelo Doppler transcraniano, um marcador substituto de doença cerebrovascular (MARINHO, *et al.*, 2020). A normalidade da espessura foveal mínima, da fóvea central, da ZAF e da densidade vascular retiniana e coroidal em indivíduos com DIGH sugere a presença de um mecanismo compensatório local, garantindo sua normalidade da arquitetura microvascular retiniana.

Um ponto forte deste trabalho é o rigoroso processo de correspondência entre os 2 grupos. Apenas a pressão arterial e a creatinina foram menores, e a PCR foi maior no

grupo DIGH. A menor pressão arterial na DIGH provavelmente reflete o tratamento anti-hipertensivo oferecido a esses indivíduos, que sabidamente apresentam discreta elevação da pressão arterial (BARRETO-FILHO, *et al.* 2002). Níveis mais baixos de creatinina refletem sua menor massa muscular (COSTA, *et al.* 2016). A PCR mais alta é uma característica bem conhecida desse grupo (BARRETO-FILHO, *et al.* 2002), refletindo uma reação mútua inversa entre PCR e GH. De fato, a PCR está significativamente reduzida na acromegalia, um modelo de hipersecreção de GH (VERHELST, *et al.* 2013).

Como limitação do estudo tivemos não conseguir trazer toda coorte acompanhada, embora esta seja a maior do mundo. Não foram analisadas crianças, para comparativo de evolução do tamanho do nervo óptico.

7 CONCLUSÃO

1. Com exceção do quadrante temporal no indivíduo com DIGH, todas as demais medidas da OCT da retina foram similares entre o grupo DIGH e controle.
2. A área do disco óptico e da escavação foram maiores e a área da rima foi menor no grupo DIGH.
3. Não houve diferença nas variáveis da OCT-A entre os grupos DIGH e controle.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS DO ESTUDO

A normalidade dos componentes vasculares e neurais da retina sugere a ação local do GH ou de fatores de crescimento neste processo. O aumento do disco óptico e da escavação parecem estar associados a DIGH, embora aspectos de agregação familiar não podem ser excluídos nesta coorte com consanguinidade considerável. A frequência de glaucoma não parece maior neste grupo, embora deva ser sistematicamente reavaliada. As alterações do disco óptico deverão ser avaliadas nas poucas crianças com DIGH não tratadas com GH, existentes atualmente na coorte.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR-OLIVEIRA MH, BARTKE A. **Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity.** *Endocr Rev* 2019; 40(2): 575-601.
- AGUIAR-OLIVEIRA MH, GILL MS, BARRETTO ES, *et al.* **Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-Releasing Hormone Receptor on Insulin-like Growth Factors (IGFs), IGF-Binding Proteins, and ternary complex formation throughout life.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4118-4126.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M H. *et al.* **MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The multiple facets of GHRH/GH/IGF-I axis: lessons from lifetime, untreated, isolated GH deficiency due to a GHRH receptor gene mutation.** *European Journal of Endocrinology*, [s. l.], v. 177, n. 2, p. R85–R97, 2017. Disponível em: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/177/2/EJE-16-1047.xml>
- AGUIAR-OLIVEIRA MH, OLIVEIRA FT, PEREIRA RM, *et al.* **Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene.** *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 714-721.
- AHARONY O, GAL-OR O, POLAT A, NAHUM Y, WEINBERGER D, ZIMMER Y. **Automatic Characterization of Retinal Blood Flow Using OCT Angiograms.** *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8(4):6. Published 2019 Jul 15. doi:10.1167/tvst.8.4.6
- ALAN G, GUENANCIA C, ARNOULD L, *et al.* **Retinal Vascular Density as A Novel Biomarker of Acute Renal Injury after Acute Coronary Syndrome.** *Sci Rep.* 2019;9(1):8060. Published 2019 May 30. doi:10.1038/s41598-019-44647-9
- ANDRADE ROMO JS, LINDERMAN RE, PINHAS A, CARROLL J, ROSEN RB, CHUI TYP. **Novel Development of Parafoveal Capillary Density Deviation Mapping using an Age-Group and Eccentricity Matched Normative OCT Angiography Database.** *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8(3):1. Published 2019 May 1. doi:10.1167/tvst.8.3.1
- ATMACA M, KIZILDAĞ E, CANDAN Z, *et al.* **Ocular findings in Sheehan's syndrome.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(5): 759-763.
- BARRETO-FILHO JA, ALCANTARA MR, SALVATORI R, *et al.* **Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2018-2023.
- BISCOTTO IP, HONG VAC, BATISTA RL, *et al.* **Vasculometabolic effects in patients with congenital growth hormone deficiency with and without GH replacement therapy during adulthood.** *Pituitary* 2021; 24: 216-228.
- BHENDE M, SHETTY S, PARTHASARATHY MK, RAMYA S. **Tomografia de coerência óptica: Um guia para interpretação de doenças maculares comuns** [a correção publicada aparece em Indian J Ophthalmol. 2018 março;66(3):485]. *Indian J Ophthalmol* . 2018;66(1):20-35. doi:10.4103/ijo.IJO_902_17

- BOURLA DH, WEINBERGER D. Ocular findings in Laron Syndrome. In: Laron Z, Kopchick JJ. **Laron Syndrome - From man to mouse: Lessons from clinical and experimental experience**. Springer, Verlag, 2011; p. 201-207.
- BRESSLER SB, EDWARDS, A. R., CHALAM, K. V., GLASSMAN, A. R., JAFFE, G. J., MELIA, M., SAGGAU, D. D., & Plous, O. Z. (2014). **Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent time-domain metrics in diabetic macular edema**. *JAMA ophthalmology*, 132(9), 1113–1122. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.1698>
- BROWNING DJ, GLASSMAN AR, *et al*. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema**. *Ophthalmology*. 2007;114(3):525-536. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.052
- BULOW B, HAGMAR L, MIKOCZY Z, *et al*. **Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism**. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 75-81.
- BURMANM P, MATTSSONM AF, JOHANNSSONM G, *et al*. **Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality**. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1466-1475.
- CAICEDO D, DÍAZ O, DEVESA P, *et al*. **Growth Hormone (GH) and Cardiovascular System**. *Int J Mol Sci* 2018; 19(1): 290. doi: 10.3390/ijms19010290.
- CARLO TE DE, ROMANO A, Waheed NK, *et al*. **A review of optical coherence tomography angiography (OCTA)**. *Int J Retina Vitreous* 2015; 1:5. doi: 10.1186/s40942-015-0005-8.
- CHUA J, CHIN CWL, HONG J, *et al*. **Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography**. *J Hypertens*. 2019;37(3):572-580. doi:10.1097/HJH.0000000000001916
- COLLETT-SOLBERG PF, LIU GT, SATIN-SMITH M, *et al*. **Pseudopapilledema and Congenital Disc Anomalies in Growth Hormone Deficiency**. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(2): 261-266.
- COSTA UM, OLIVEIRA CR, SALVATORI R, *et al*. **Brazilian adult individuals with untreated isolated GH deficiency do not have accelerated subclinical atherosclerosis**. *Endocr Connect* 2016; 5: 41-46.
- DELAFOUNTAIN P, SONG YH, LI Y. **Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R and IGF-1 binding proteins in blood vessels**. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 435-444.
- DOGAN M, AKDOGAN M, GULYESIL FF, SABANER MC, GOBEKA HH. **Cigarette smoking reduces deep retinal vascular density**. *Clin Exp Optom*. 2020;103(6):838-842. doi:10.1111/cxo.13070

- FARO ACN, PEREIRA-GURGEL VM, SALVATORI R, *et al.* **Ocular findings in adult subjects with an inactivating mutation in GH releasing hormone receptor gene.** *Growth Horm IGF Res* 2017; 34: 8-12.
- GOMES-SANTOS E, SALVATORI R, FERRÃO TO, *et al.* **Increased Visceral Adiposity and Cortisol to Cortisone Ratio in Adults with Congenital Lifetime Isolated GH Deficiency.** *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3285-3289.
- HARVEY S, MARTINEZ-MORENO CG. **Growth hormone and ocular dysfunction: Endocrine, paracrine, or autocrine etiologies?** *Growth Horm IGF Res* 2016; 29: 28-32.
- HUANG D, SWANSON EA, LIN CP, SCHUMAN JS, STINSON WG, CHANG W, HEE MR, FLOTTE T, GREGORY K, PULIAFITO CA **Science**. 22 de novembro de 1991; 254(5035):1178-81.
- MARINHO CG, MELO HA, SALVATORI R, *et al.* **Cerebral vasoreactivity, a surrogate marker of cerebrovascular disease, is not impaired in subjects with lifetime, untreated, congenital isolated GH deficiency.** *Endocrine* 2020; 70(2): 388-395.
- MARTINELLI JR, CARLOS EDUARDO; CUSTÓDIO, RODRIGO JOSÉ; AGUIAR-OLIVEIRA, MANUEL HERMÍNIO. **Fisiologia do eixo GH-sistema IGF.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s. l.], v. 52, n. 5, p. 717–725, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000500002&lng=pt&tlng=pt
- MATSUNAGA D, YI J, PULIAFITO CA, KASHANI AH. **OCT angiography in healthy human subjects.** *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(6):510-515. doi:10.3928/23258160-20141118-04
- NALCACIOGLU-YUKSEKKAYA P, SEN E, YILMAZ S, *et al.* **Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with congenital isolated growth hormone deficiency.** *Eur J Ophthalmol* 2014; 24(6): 873-878.
- OLIVEIRA, CARLA R. *et al.* **Papel emergente do eixo GH/IGF-I no controle cardiometabólico.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s. l.], v. 97, n. 5, p. 434–439, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011001400012&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
- OLIVEIRA CR, SALVATORI R, BARRETO-FILHO JA, *et al.* **Insulin sensitivity and β -cell function in adults with lifetime, untreated isolated growth hormone deficiency.** *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1013-1019.
- OLIVEIRA JLM, MARQUES-SANTOS C, BARRETO-FILHO JA, *et al.* **Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation.** *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2093-2099.

- OLIVEIRA-NETO, LUIZ ALVES et al. **Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency.** *The Angle Orthodontist*, [s. l.], v. 81, n. 4, p. 578–583, 2011. Disponível em: <http://www.angle.org/doi/10.2319/102210-618.1>
- PEREIRA-GURGEL VM, FARO AC, SALVATORI R, et al. **Abnormal vascular and neural retinal morphology in congenital lifetime isolated growth hormone deficiency.** *Growth Horm IGF Res* 2016; 30-31: 11-15.
- REZAR-DREINDL S, EIBENBERGER K, Told R, et al. **Retinal vessel architecture in retinopathy of prematurity and healthy controls using swept-source optical coherence tomography angiography.** *Acta Ophthalmol* 2021; 99(2): e232-e239.
- ROSEN T, BENGTSSON BA. **Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism.** *Lancet* 1999; 336: 285-288.
- SAKATA LM, DELEON-ORTEGA J, SAKATA V, et al. **Optical coherence tomography of the retina and optic nerve-a review.** *Clin Ex. Ophthalmol* 2009; 37: 90-99.
- SAIF PS, SALMAN AEG, OMRAN NAH, et al. **Assessment of Diabetic Retinopathy Vascular Density Maps.** *Clin Ophthalmol* 2020; 17(14): 3941-3953.
- SALVATORI R, HAYASHIDA CY, AGUIAR-OLIVEIRA MH, et al. **Familial Dwarfism due to a novel mutation of the Growth hormone-releasing hormone receptor gene** *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 917-923.
- SALVATORI, ROBERTO et al. **Three New Mutations in the Gene for the Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone Receptor in Familial Isolated GH Deficiency Type IB 1.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s. l.], v. 86, n. 1, p. 273–279, 2001. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.86.1.7156>>
- SANDERS EJ, PARKER E, HARVEY S. **Endogenous growth hormone in human retinal ganglion cells correlates with cell survival.** *Mol Vis* 2009; 15: 920-926.
- SELVAM S, KUMAR T, FRUTTIGER M. **Retinal vasculature development in health and disease.** *Prog Retin Eye Res* 2018; 63: 1-19.
- SOUZA AH, FARIAS MI, SALVATORI R, et al. **Lifetime, untreated isolated GH deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation has beneficial consequences on bone status in older individuals and does not influence their abdominal aorta calcification.** *Endocrine* 2014; 47: 191-197.
- SAIF PS, SALMAN AEG, OMRAN NAH, FARWEEZ YAT. **Assessment of Diabetic Retinopathy Vascular Density Maps.** *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3941-3953. Published 2020 Nov 17. doi:10.2147/OPHTH.S256963
- SPAIDE RF, KLANCNIK JR JM, COONEY MJ. **Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography.** *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(1): 45-50.

- SPERLING M. **Disorders of Growth Hormone/Insulin-like growth factor secretion and action.** *Pediatric endocrinology* 2002; 2: 221-288.
- STAURENGHI G, SADDA S, CHAKRAVARTHY U, SPAIDE RF; **International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus.** *Ophthalmology.* 2014;121(8):1572-1578. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.023.
- YOUSEFI S, LIU T, WANG RK. **Segmentation and quantification of blood vessels for OCT-based micro-angiograms using hybrid shape/intensity compounding.** *Microvasc Res.* 2015;97:37-46. doi:10.1016/j.mvr.2014.09.007
- TAN PE, YU PK, BALARATNASINGAM C, *et al.* **Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(9): 5728-5736.
- VERHELST J, VELKENIERS B, MAITER D, *et al.* **Active acromegaly is associated with decreased hs-CRP and NT-proBNP serum levels: insights from the Belgian registry of acromegaly.** *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 177-184.
- WEINREB RN, BOWD C, MOGHIMI S, *et al.* **Diagnóstico por Imagem Oftálmica: Glaucoma.** 14 de agosto de 2019. In: Bille JF, editor. *Imagem de alta resolução em microscopia e oftalmologia: novas fronteiras na óptica biomédica* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Capítulo 5. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554039/doi : 10.1007/978-3-030-16638-0_5
- YÜCE Ö, YALÇIN NG, BIDEÇI A, *et al.* **Retinal Neural and Vascular Structure in Isolated Growth Hormone Deficiency Children and Evaluation of Growth Hormone Treatment Effect.** *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10(2): 113-118.

APÊNDICE A: Artigo - Medidas quantitativas dos componentes vasculares e neurais da retina em indivíduos adultos com deficiência do hormônio de crescimento (DIGH) congênita e sem tratamento submetido a revista International Journal of Retina and Vitreous..

International Journal of Retina and Vitreous
Quantitative measures of the vascular and neural components of the retina in adult individuals with congenital and untreated growth hormone deficiency
 –Manuscript Draft–

Manuscript Number:	
Full Title:	Quantitative measures of the vascular and neural components of the retina in adult individuals with congenital and untreated growth hormone deficiency
Article Type:	Original article
Funding Information:	
Abstract:	Background The somatotrophic axis, including hypothalamic growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), pituitary GH and circulating IGF-I, is critical for body size. However, the local production of GH/IGF-I (and IGF-II) and other peptides is relevant for other body functions, such as vascular, brain, and retinal function. The consequences of GH deficiency (GHD) on the retinal structure are still unclear, possibly reflecting the heterogeneity of patients and the different types of assessment in previous publications. Our purpose was to assess quantitative measures of the vascular and neural components of the retina in subjects with severe congenital isolated GHD (IGHD). Methods A cross-sectional study was carried out in 25 adult IGHD subjects and 25 age- and gender-matched controls. Interview, physical examination, laboratory data, optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) were performed. Results No difference was found by OCT in the areas of the nerve fiber layer average, nor in the areas of superior, inferior, or nasal quadrants, between the two groups. However, areas of the temporal quadrant ($p=0.041$), the optical disc ($p=0.042$), the cup ($p<0.0001$), as well as the cup/disc ratio ($p<0.0001$), were higher in IGHD subjects than controls. The rim area was smaller ($p=0.002$), although still normal. In OCTA, there was no difference in the minimum foveal thickness, central fovea, foveal avascular zone, and retinal density in any assessed area. Conclusions IGHD is associated to increased optical disc but does not affect quantitative measures of the vascular and neural retina.
Corresponding Author:	Manuel Aguiar-Oliveira, M.D., Ph.D. Federal University of Sergipe: Universidade Federal de Sergipe BRAZIL
Corresponding Author E-Mail:	herminio@infomet.com.br
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Federal University of Sergipe: Universidade Federal de Sergipe
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Manuel Aguiar-Oliveira, M.D., Ph.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Manuel Aguiar-Oliveira, M.D., Ph.D.

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

1462

	Nelmo V. Menezes
	Cynthia S. Barros-Oliveira
	Roberto Salvatori
	Vinicius C. Gois
	Cindi G. Marinho
	Carla R. P. Oliveira
	Viviane C. Campos
	Alécia A. Oliveira-Santos
	Hertz T. Santos-Júnior
	Elenilde G. Santos
	Enaldo V. Melo
	Augusto C. N. Faro
	Neima V. Oliveira
	Hérika M. Gumes-Felix
	Gustavo B. Melo
Order of Authors Secondary Information:	
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Is this study a clinical trial? A clinical trial is defined by the World Health Organisation as 'any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes'.	No

1463

1464

1465

1466

1 **Quantitative measures of the vascular and neural components of the**
 2 **retina in adult individuals with congenital and untreated growth**
 3 **hormone deficiency**

4 Nelmo V. Menezes¹, Cynthia S. Barros-Oliveira², Roberto Salvatori³, Vinicius C. Gois⁴,
 5 Cindi G. Marinho², Carla R. P. Oliveira², Viviane C. Campos², Alécia A. Oliveira-
 6 Santos², Hertz T. Santos-Júnior², Elenilde G. Santos², Enaldo V. Melo², Augusto C. N.
 7 Faro¹, Neima V. Oliveira¹, Hérica M. Gumes-Felix², Gustavo B. Melo⁵, Manuel H.
 8 Aguar-Oliveira²

9 ¹Division of ophthalmology, Health Sciences Graduate Program, Federal University of
 10 Sergipe 49060–100, Aracaju, Sergipe, Brazil.

11 ²Division of Endocrinology, Health Sciences Graduate Program, Federal University of
 12 Sergipe 49060–100, Aracaju, Sergipe, Brazil.

13 ³Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, The
 14 Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore, Maryland 21287 USA

15 ⁴Retinal specialist, Hospital de Olhos Rolenberg Gois, Aracaju, Sergipe, Brazil 49010-
 16 390.

17 ⁵Hospital de Olhos de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil

18 **Corresponding autor:**

19 Manuel H. Aguiar-Oliveira

20 Division of Endocrinology Federal University of Sergipe

21 University Hospital, Street Claudio Batista s/n, Aracaju, SE 49060–100, Brazil

22 Phone: (55) 79 32273026, E-mail: herminio@infonet.com.br

23 ORCID ID: 0000-0002-9979-9881

24 **Abbreviated title:** Retina in GH Deficiency

25 **Key words:** GH, GHRH receptor, IGF-I, Retina, OCT angiography

Abstract

Background: The somatotrophic axis, including hypothalamic growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), pituitary GH and circulating IGF-I, is critical for body size. However, the local production of GH/IGF-I (and IGF-II) and other peptides is relevant for other body functions, such as vascular, brain, and retinal function. The consequences of GH deficiency (GHD) on the retinal structure are still unclear, possibly reflecting the heterogeneity of patients and the different types of assessment in previous publications. Our purpose was to assess quantitative measures of the vascular and neural components of the retina in subjects with severe congenital isolated GHD (IGHD).

Methods: A cross-sectional study was carried out in 25 adult IGHD subjects and 25 age- and gender-matched controls. Interview, physical examination, laboratory data, optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) were performed.

Results: No difference was found by OCT in the areas of the nerve fiber layer average, nor in the areas of superior, inferior, or nasal quadrants, between the two groups. However, areas of the temporal quadrant ($p=0.041$), the optical disc ($p=0.042$), the cup ($p<0.0001$), as well as the cup/disc ratio ($p<0.0001$), were higher in IGHD subjects than controls. The rim area was smaller ($p=0.002$), although still normal. In OCTA, there was no difference in the minimum foveal thickness, central fovea, foveal avascular zone, and retinal density in any assessed area.

Conclusions: IGHD is associated to increased optical disc but does not affect quantitative measures of the vascular and neural retina.

51 Introduction

52 The GH/Insulin-like growth factors (IGFs) system comprises the somatotrophic
53 axis, critical for body size, including the hypothalamic GH-releasing hormone (GHRH),
54 pituitary GH and circulating IGF-I, and the local production of GH/IGF-I, IGF-II [1], and
55 other peptides like fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor
56 (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF), relevant for body functions, such as
57 vascular, brain and ocular functions [2-4]. While vascular function is essential to
58 guarantee blood supply to different tissues, the visual system is essential for neuromotor
59 development, adaptation to the environment, and ultimately survival. Visual acuity
60 depends on a well-developed eye, capable of generating images on the retina and
61 processing them in the central nervous system [5]. The retina is composed by vascular
62 and brain tissues, and both can be assessed non-invasively, by optical coherence
63 tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) [6].

64 OCT provides measurement of the macula thickness, high-resolution cross-
65 sectional images of the retina, optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness
66 (RNFL), a measure of axonal and neuronal health in the anterior visual pathways [7].
67 Conversely, OCTA provides three-dimensional visualization of the perfused retinal and
68 choroidal vasculature [8-10]. Unlike standard structural OCT, in addition to the intensity
69 of the reflected light, OCTA also assesses the temporal changes of the OCT signal. Using
70 repeated OCT section images (B-Scans) from the same location on the retina, temporal
71 signal changes caused by moving particles (such as erythrocytes flowing through vessels)
72 are detected, creating an image contrast between the perfused vessels and the surrounding
73 static tissues. Through dense volume scans, it is possible to obtain OCTA images that are
74 like fluorescence angiography images, which are the clinical gold standard, but require
75 dye injection. In addition, while fluorescence angiography provides only two-

76 dimensional images of the background, OCTA provides visualization of the structure and
 77 blood flow in the vitreous, retina and choroid, allowing to examine the different capillary
 78 networks of the retina, with vessel diameters around 8 μm [11].

79 Although historical studies suggest cardio or cerebrovascular vascular damage in
 80 acquired GH deficiency (GHD) [12, 13], more recent articles do not support this
 81 association, suggesting that vascular damage in acquired GHD may be linked to
 82 associated gonadal, thyroid, or cortisol deficits, their replacements and/or radiotherapy
 83 [14, 15]. We have described a large cohort of individuals residing in Itabaianinha, in the
 84 Brazilian state of Sergipe, with severe short stature, but near normal ocular axial length
 85 [16], due to a congenital isolated GHD (IGHD), caused by the c.57+1G>A mutation in
 86 the GH releasing hormone receptor (GHRHR) gene (*GHRHR* OMIM n.618157) [17].
 87 These individuals otherwise normal pituitary function, and present extremely low serum
 88 GH levels throughout life and, in most cases, undetectable levels of serum IGF-I [18].
 89 They also have visceral obesity [19], but with increased insulin sensitivity [20]. Despite
 90 high systolic blood pressure, increased levels of total and LDL cholesterol and C-reactive
 91 protein [21], they show no evidence of early atherosclerosis in the coronaries and aorta
 92 [22-24] and, consequently, have normal longevity [25]. Recently, we have also shown
 93 that cerebral vasoreactivity, a surrogate marker of cerebrovascular disease, is not
 94 impaired in these subjects [26]. Conversely, the consequences of GHD on the vascular
 95 and neural retinal aspects growth are still unclear, probably due to the acquired etiology
 96 of GHD in most previously published series, and the fact that GHD is often associated
 97 with additional pituitary deficits (thyrotrophic, corticotrophic and gonadotrophic
 98 hormones), whose replacement therapies are imperfect.

99 These IGHD subjects previously lived in the village of Carretéis and its rural
 100 surroundings in Itabaianinha city, an area surrounded by mountains, and subjected to

101 high geographic isolation and, therefore, with a high frequency of consanguineous unions.
 102 The current increase in mobility of affected IGHD and of heterozygotes (reducing the
 103 birth of homozygous affected newborns), and the GH treatment of IGHD children
 104 (reducing the number of untreated IGHD adults make the in-depth study of this cohort
 105 even more important, as it will not last forever [27]. More than seventy articles have been
 106 published with this IGHD cohort, describing most aspects of the human organism, in a
 107 context of almost no pituitary GH secretion [27]. Consequently, this cohort is the only
 108 opportunity to study the interrelationships of the somatotrophic system with the retina in
 109 adults with untreated lifetime congenital IGHD, a cohort that cannot be found in other
 110 parts of the world.

111 We have previously analyzed the OCT of the macula and the fundus photography
 112 of these untreated IGHD adults. In comparison to local controls, they have a similar
 113 macular thickness assessed by OCT, and a moderate reduction in vascular branching
 114 points associated to an increased optic disc and cup size, assessed by a semi- quantitative
 115 method [5]. In the current study, we performed OCTA to generate volumetric scans at
 116 specific depths and, thus, obtain information about the structure and blood flow of the
 117 central retina and choroidal vasculature, and we analyzed the OCT of the optic nerve, to
 118 obtain quantitative measures of the vascular and neural components of the retina.

119 Subjects and Methods

120 Subjects

121 In a cross-sectional study, IGHD and age and sex-matched normal stature control
 122 subjects were recruited by advertising placed on the Itabaianinha Dwarfs Association
 123 building, and by word of mouth among the inhabitants of the area. Inclusion criteria for
 124 IGHD were homozygosity for the c.57+G>A *GHRHR* mutation, while homozygosity for
 125 the wild-type *GHRHR* allele was required for the control group. Exclusion criteria were

age less than 20 years, previous GH replacement therapy, and impossibility of obtaining images due to severe cataracts. Twenty-six IGHD individuals who met our inclusion criteria volunteered; one of them was excluded due to severe cataracts. We noted that there were three diabetics, with duration of diabetes of 7.0 (2.6) years [mean (standard deviation)]. From our database of genotyped homozygous normal subjects living in Itabaianinha, we recruited by phone calls and by word of mouth one control with the same age and sex for each IGHD subject. We also included three diabetics in the control group, with similar duration of diabetes to IGHD: 4.3 (4.9) years. Therefore, the IGHD group included 25 subjects with 10 women and 3 diabetics, range of age from 22 to 84 years. Similarly, the control group included 25 subjects with 10 women and 3 diabetics, range of age from 22 to 84 years.

Interview, physical examination, and laboratory assessment

The subjects were first submitted to an interview including risk factors for cardiovascular disease such as hypertension, smoking, dyslipidemia, comorbidities, and their treatments. Subsequently, measurement of body weight, height, and blood pressure (average of three measurements after 10 minutes of rest in the sitting position with a cuff appropriate for the size of the arm) were carried out. Blood was collected after an overnight fast for glucose, hemoglobin A1C, total and HDL cholesterol, triglycerides, creatinine, and C-reactive protein (CRP), all measured by standard techniques, and LDL-C concentration calculated.

Study protocol

Optical coherence tomography (OCT)

Studies were performed without drug-induced mydriasis by using the Revo NX 130 device, Angio OCT-A with optical biometer Optopol Technology Sp. z o.o, 42-400, Zawiercie, Poland. We measured the nerve fiber layer; the thickness of four macular

151 quadrants: superior, inferior, nasal, and temporal; the optic disc, the cup the rim area, a
 152 measure of the number of the ganglionic retinal ganglion cells, and the cup-to-disc ratio.

153 **Optical coherence tomography angiography (OCTA)**

154 Quantitative measures of the superficial and deep capillary plexus were obtained
 155 by 6x6 mm scans. The size of the foveal avascular zone, the region surrounding the fovea,
 156 devoid of retinal capillaries and closely related to vision was obtained by 3x3mm scans.
 157 The foveal avascular zone area and the perimeter were outlined manually along the
 158 innermost capillaries in the superficial capillary plexus. The software quantifies the
 159 vascular flow in the measured area and the retinal vessel density map was obtained by the
 160 percentage of flow in the inner circle (segments 1–5) of the grid of Early Treatment of
 161 Diabetic Retinopathy study (ETDRS), allowing evaluation of the central millimeter, the
 162 superior and inferior as well as the nasal and temporal ETDRS subfields [28, 29].

163 All images were digitally recorded and analyzed by the same experienced
 164 examiner (V.C.G.) blinded to the GH status. These images had a quality level of 10 (in a
 165 scale from 0 to 10), calculated by the device's own software. All these exams were
 166 performed at *Hospital dos Olhos Rolemberg Góis*, located in the city of Aracaju, the
 167 capital of Sergipe state, 120 km from Itabaianinha. The Federal University of Sergipe
 168 Institutional Review Board approved these studies, and all subjects gave written informed
 169 consent.

170 **Statistical Analysis**

171 Continuous variables were expressed as mean (standard deviation) and compared
 172 by Student's *t* test. Categorical variables were compared by the Fisher's exact test. We
 173 also provide the 95% confidence interval (95% CI) for each comparison of variables. For
 174 these analyses, the software IBM SPSS Statistics 23 (United States, 2015;
 175 RRID:SCR_002865) was used. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

176 **Results**

177 There was no significant difference in number of smokers, two in IGHD and none
178 in controls. Eight IGHD subjects had a history of hypertension (using eleven
179 antihypertensive medications), while six in controls (using six antihypertensive
180 medications); No statistical difference was present in the number of individuals with
181 history of myocardial infarction (two in IGHD and none in controls), or stroke (none in
182 both groups) between the groups. Similarly, there was no difference between the number
183 of eyes with hypertensive retinopathy (two IGHD and five control eyes), and in the
184 number of individuals with micro hemorrhages (none in IGHD eyes and four control
185 eyes), or other retinal pathologies.

186 Table 1 shows the anthropometric measures, systolic blood pressure, diastolic
187 blood pressure, and biochemical variables. Height, weight, and blood pressure were lower
188 in the IGHD, but BMI and all biochemical variables were similar in the two groups,
189 except for lower creatinine and higher C-reactive protein in the IGHD group.

190 Table 2 shows the macular OCT, and the optic nerve data of 50 IGHD and 50
191 controls eyes. No difference was found in the areas of nerve fiber layer average, nor in
192 the areas of superior, inferior, or nasal quadrants. Areas of the temporal quadrant ($p=$
193 0.041), the optical disc ($p= 0.042$), the cup ($p< 0.0001$), as well as the cup/disc ratio ($p<$
194 0.0001) were higher in IGHD than controls. The rim area was smaller ($p= 0.002$) in
195 IGHD, although within the normal range. Figure 1 shows the OCT of the optic nerve,
196 with measurement of disc area, cup, rim, disc/rim ratio and ganglion cell layer from an
197 eye from a subject with IGHD, on the left, and from an eye from a normal control, on the
198 right.

199 Table 3 shows the OCTA data. There was no difference in minimum foveal
200 thickness, central fovea, foveal avascular zone or retinal density in any area evaluated.

201 Figure 2 shows a map of vessel density in the superficial capillary and deep plexus, and
 202 choriocapillaris from left to right of an eye from a subject with IGHD above, and of an
 203 eye from a normal control below.

204 Discussion

205 The evolutive success of the human species depended on a body size able to obtain
 206 food and to reproduce, and on numerous body functions acting in an orchestrated manner.
 207 Among these, the functions of the sense organs, especially vision, are extremely
 208 important to survival. Visual acuity depends on a well-developed eye, capable of
 209 generating the images on the retina and processing them in the central nervous system
 210 [5]. The retina is a highly specialized structure, composed by brain and vascular tissues,
 211 assessed with increasing technical sophistication, from fundus photography, and
 212 fluorescein retinography to OCT and OCTA

213 We have previously described a large cohort of IGHD individuals with severe
 214 short stature due to a homozygous inactivating mutation in the GHRHR gene [17], but
 215 near normal ocular axial length [16]. We have previously analyzed the OCT of the macula
 216 and the fundus photography of these untreated IGHD adults. In comparison to local
 217 controls, they had a similar macular thickness, and a moderate reduction in vascular
 218 branching points associated to an increased optic disc and cup size, assessed by a semi-
 219 quantitative analysis of fundus photography [5]. In the current paper, by using strictly
 220 quantitative methods, we confirm the increase in optical disc, the cup and in the cup-to-
 221 disc ratio. However, the moderate reduction in vascular branching points was associated
 222 with normal blood flow of the central retina and choroidal vasculature. We also show a
 223 simultaneous increase of the optic disc and cup size, with a reduction in the rim area
 224 (although still within normal values). This finding can guarantee preservation of enough
 225 retinal ganglion cell number, whose survival is influenced by local GH, as both GH and

226 GH receptors were demonstrated in these cells [30]. Our data raised in adults, corroborate
227 the hypothesis that an increased optic disc could predict the possibility of GHD in a child
228 with severe short stature [5, 31]. Our IGHD individuals are part of a unique large pedigree
229 and therefore are subject to other genetic influences, in addition to the inactivating
230 *GHRHR* OMIM n.618157 mutation, which in homozygosity causes IGHD. Although it
231 is well known that the optic disc and the cup to disc relationship have high heritability
232 and familial aggregation [32], we assume that the increase in these structures must be
233 incorporated into the phenotypic characteristics of this homozygous mutation.
234 Interestingly, IGF-I treatment in individuals with Laron Syndrome, a model of GH
235 unresponsiveness due to mutations in the GH receptor gene, seems to reduce the measures
236 of the optic disc and cup [33].

237 Another novel finding of the present study is the normal nerve fiber layer
238 thickness in these subjects, coinciding with the normality of the macular thickness. Nerve
239 fiber layer thickness was reported as thinner in congenital (not proven genetically) treated
240 GHD children [34], in children with acquired GH deficiency [35], and in adult women
241 with Sheehan syndrome, a model of acquired hypopituitarism with GH deficiency [36].
242 GH-producing cells can be identified in the retina at nine weeks of gestation, while
243 embryonic neural development occurs at an earlier period [37]. The normality of the
244 normal nerve fiber layer thickness in our subjects argues against a possible role of
245 pituitary GH and circulating IGF-I on the neural development of the retina as previously
246 suggested [35]. It is commonly accepted that IGF-II has a greater effect when fetal
247 somatic and ocular development is considered. We do not know if this peptide has an
248 effect in the neural development of the retina in IGHD, as IGF-II is upregulated in these
249 subjects [18].

250 Another finding of the present study is that all the measures of OCTA retinal
251 vessel architecture were similar between IGHD subjects and controls, suggesting that the
252 somatotrophic axis is not critical for the development of retinal vessels, at least in a
253 micrometric scale. In these IGHD individuals, there appears to be a difference between
254 the behavior of retinal vessels visible on fundus photography, showing fewer branching
255 points, and retinal vascular density as assessed by OCTA. The retinal morphology at
256 fundoscopy parallels with the benign behavior of their carotid intimal medial thickness,
257 which remains normal in these subjects after 14 years of follow-up [22, 26]. On other
258 hand, their normal OCTA retinal vessel micro-architecture seems to parallel the normal
259 behavior of their cerebral vasoreactivity, measured by the transcranial Doppler, a
260 surrogate marker of cerebrovascular disease [26]. The normality of the minimum foveal
261 thickness, the central fovea, the foveal avascular zone, and the retinal and choroidal
262 vascular density in IGHD subjects, suggests the presence of local compensatory
263 mechanisms, guaranteeing their normality of the microvascular retinal architecture.

264 A strength of this work is the strict matching process between the two groups.
265 Only blood pressure and creatinine were lower, and CRP was higher in the IGHD group.
266 The lower blood pressure in IGHD likely reflects the antihypertensive treatment offered
267 to these individuals, who are known to have a slight increase in blood pressure [21].
268 Lower creatinine levels reflect their smaller muscle mass [23]. Higher CRP is a well-
269 known feature of this group [21], reflecting an inverse mutual reaction between CRP and
270 GH. Indeed, CRP is significantly reduced in acromegaly, a state of GH hypersecretion
271 [38]. An additional merit of this work is its interdisciplinary approach, harmonizing the
272 links between ophthalmology, endocrinology, and genetics. The relatively low number of
273 subjects may appear as a limitation of this work. However, considering the rarity of

274 IGHD, and the fact that GHD is treated in most parts of the world, this is actually a
275 uniquely large group.

276 In conclusion, subjects with lifetime, untreated IGHD is associated to increased
277 optical disc, but have no abnormality in quantitative measures of the vascular and neural
278 retina.

279 **DECLARATIONS**

280 **Ethical approval and consent to participate:** All procedures performed in studies
281 involving human participants were in accordance with the ethical standards of the
282 institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and
283 its later amendments or comparable ethical standards. The Federal University of Sergipe
284 Institutional Review Board approved these studies, and all subjects gave written informed
285 consent.

286 **Consent for publication:** Not applicable

287 **Availability of data and materials:** The datasets used and/or analyzed during the current
288 study are available from the corresponding author on reasonable request.

289 **Competing interests:** R. Salvatori serves on Novordisk advisory board

290 **Funding:** This work was not supported by public or private funds.

291 **Authors' contributions:** All the authors fulfilled the International Committee of Medical
292 Journal Editors (ICMJE) authorship criteria.

293 **Acknowledgments:** The authors thank the Associação do Crescimento Fisico e Humano
294 de Itabaianinha, and the Hospital de Olhos Rolemberg Gois in Aracaju, Sergipe, for
295 assistance.

296

297

298 REFERENCES

299 1. Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity.

300 *Endocr Rev.* 2019; 40(2): 575-601.

301 2. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-

302 1R and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;

303 24: 435-444.

304 3. Caicedo D, Díaz O, Devesa P, Devesa J. Growth Hormone (GH) and Cardiovascular

305 System. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(1): 290. doi: 10.3390/ijms19010290.

306 4. Harvey S, Martinez-Moreno CG. Growth hormone and ocular dysfunction: Endocrine,

307 paracrine, or autocrine etiologies? *Growth Horm IGF Res.* 2016; 29: 28-32.

308 5. Pereira-Gurgel VM, Faro ACN, Salvatori R, Chagas TA, Carvalho-Junior JF, Oliveira

309 CRP, et al. Abnormal vascular and neural retinal morphology in congenital lifetime

310 isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2016; 30-31: 11-15.

311 6. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and

312 disease. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 63: 1-19.

313 7. Sakata LM, DeLeon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of

314 the retina and optic nerve-a review. *Clin Ex. Ophthalmol.* 2009; 37: 90-99.

315 8. Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AM. OCT angiography in healthy human

316 subjects. *Ophthalmic Surg Las Imag Retin.* 2014; 45(6): 510-515.

317 9. Spaide RF, Klancnik Jr JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein

318 angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;

319 133(1): 45-50.

320 10. Carlo TE de, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence

321 tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous.* 2015; 1:5. doi: 10.1186/s40942-

322 015-0005-8.

323 11. Tan PEZ, Yu PK, Balaratnasingam C, Cringle SJ, Morgan WH, McAllister IL, et al.
324 Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina.
325 Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53(9): 5728-5736.

326 12. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in
327 hypopituitarism. Lancet. 1999; 336: 285-288.

328 13. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström C-H, Erfurth EM. Increased
329 cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf). 1997;
330 46: 75-81.

331 14. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Höybye C, Holmer H, Dahlqvist P, et al.
332 Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress,
333 and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. J Clin
334 Endocrinol Metab. 2013; 98(4): 1466-1475.

335 15. Biscotto IP, Hong VAC, Batista RL, Mendonca BB, Arnhold JP, Bortolotto LA, et
336 al. Vasculometabolic effects in patients with congenital growth hormone deficiency
337 with and without GH replacement therapy during adulthood. Pituitary. 2021; 24: 216-
338 228.

339 16. Faro ACN, Pereira-Gurgel VM, Salvatori R, Campos VC, Melo GB, Oliveira FT, et
340 al. Ocular findings in adult subjects with an inactivating mutation in GH releasing
341 hormone receptor gene. Growth Horm IGF Res. 2017; 34: 8-12.

342 17. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips JA, Souza AHO, Gondo
343 RG, et al. Familial Dwarfism due to a novel mutation of the Growth hormone-releasing
344 hormone receptor gene J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(3): 917-923.

345 18. Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, Sde E, Barretto A, Alcântara MRS, Miraki-Moud F,
346 et al. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-
347 Releasing Hormone Receptor on Insulin-like Growth Factors (IGFs), IGF-Binding

- 348 Proteins, and ternary complex formation throughout life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;
349 84(11): 4118-4126.
- 350 19. Gomes-Santos E, Salvatori R, Ferrão TO, Oliveira CRP, Diniz RDCA, Santana JAM,
351 et al. Increased Visceral Adiposity and Cortisol to Cortisone Ratio in Adults with
352 Congenital Lifetime Isolated GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(9):
353 3285-3289.
- 354 20. Oliveira CR, Salvatori R, Barreto-Filho JA, Rocha IES, Mari A, Pereira RMC, et al.
355 Insulin sensitivity and β -cell function in adults with lifetime, untreated isolated growth
356 hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(3): 1013-1019.
- 357 21. Barreto-Filho JA, Alcantara MR, Salvatori R, Barreto MA, Sousa ACS, Bastos V,
358 et al. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic
359 blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5):
360 2018-2023.
- 361 22. Oliveira JLM, Marques-Santos C, Barreto-Filho JA, Filho RX, Britto AVO, Souza
362 AHO, et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated
363 growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation. *J*
364 *Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 2093-2099.
- 365 23. Costa UMM, Oliveira CRP, Salvatori R, Barreto-Filho JAS, Campos VC, Oliveira
366 FT, et al. Brazilian adult individuals with untreated isolated GH deficiency do not have
367 accelerated subclinical atherosclerosis. *Endocr Connect.* 2016; 5(1): 41-46.
- 368 24. Souza AHO, Farias MIT, Salvatori R, Silva GMF, Santana JAM, Pereira FA, et al.
369 Lifetime, untreated isolated GH deficiency due to a GH-releasing hormone receptor
370 mutation has beneficial consequences on bone status in older individuals and does not
371 influence their abdominal aorta calcification. *Endocrine.* 2014; 47: 191-197.

- 372 25. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RMC, Oliveira CRP, Blackford A, Valença
373 EHO, et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a
374 homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2):
375 714-721.
- 376 26. Marinho CG, Melo HA, Salvatori R, Nunes MAP, Oliveira CRP, Campos VC, et al.
377 Cerebral vasoreactivity, a surrogate marker of cerebrovascular disease, is not impaired in
378 subjects with lifetime, untreated, congenital isolated GH deficiency. *Endocrine.* 2020;
379 70(2): 388-395.
- 380 27. Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R. Disruption of the GHRH receptor and its impact on
381 children and adults: The Itabaianinha syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.*
382 2021;22(1):81-89.
- 383 28. Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Told R, Neumayer T, Steiner I, Sacu S, et al. Retinal
384 vessel architecture in retinopathy of prematurity and healthy controls using swept-source
385 optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol.* 2021; 99(2): e232-e239.
- 386 29. Saif PS, Salman AE-RG, Omran NAH, Farweez YAT. Assessment of Diabetic
387 Retinopathy Vascular Density Maps. *Clin Ophthalmol.* 2020; 17(14): 3941-3953.
- 388 30. Sanders EJ, Parker E, Harvey S. Endogenous growth hormone in human retinal
389 ganglion cells correlates with cell survival. *Mol Vis.* 2009; 15: 920-926.
- 390 31. Collett-Solberg PF, Liu GT, Satin-Smith M, Katz LL, Moshang Jr T.
391 Pseudopapilledema and Congenital Disc Anomalies in Growth Hormone Deficiency. *J*
392 *Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11(2): 261-266.
- 393 32. Klein BE, Klein R, Lee KE. Heritability of risk factors for primary open-angle
394 glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(1):59-62.

395 33. Bourla DH, Weinberger D. Ocular findings in Laron Syndrome. In: Laron Z,
396 Kopchick JJ. Laron Syndrome - From man to mouse: Lessons from clinical and
397 experimental experience. (Springer, Verlag, 2011) 201-207.

398 34. Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Sen E, Yilmaz S, Elgin U, Gunaydin S, Aycan Z.
399 Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with congenital isolated growth
400 hormone deficiency. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 24(6): 873-878.

401 35. Yüce Ö, Yalçın NG, Bideci A, Döğre E, Emeksiz HC, Hasanreisoglu M, et al. Retinal
402 Neural and Vascular Structure in Isolated Growth Hormone Deficiency Children and
403 Evaluation of Growth Hormone Treatment Effect. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;
404 10(2): 113-118.

405 36. Atmaca M, Kızıldağ E, Candan Z, Özbay MF, Seven İ. Ocular findings in Sheehan's
406 syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253(5): 759-763.

407 37. Sperling M. Disorders of Growth Hormone/Insulin-like growth factor secretion and
408 action. *Pediatr. Endocrinol.* 2002; 2: 221-288.

409 38. Verhelst J, Velkeniers B, Maiter D, Haentjens P, T'Sjoen G, Rietzschel E, et al. Active
410 acromegaly is associated with decreased hs-CRP and NT-proBNP serum levels: insights
411 from the Belgian registry of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168: 177-184.

412

413

414

415

416

417

418

419

420 **Figure legends**

421 **Figure 1.** OCT of the optic nerve, with measurement of disc area, cup, rim, disc/rim ratio
422 and ganglion cell layer measurement from an eye from a subject with IGHD, on the left,
423 and from an eye from a normal control, on the right.
424 **Figure 2.** A map of vessel density in the superficial capillary and deep plexus, and
425 choriocapillaris, from left to right, of an eye from a subject with IGHD above, and of an
426 eye from a normal control below.

Table 1. Comparison of anthropometric measures, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and biochemical variables between 25 IGHD and 25 controls. Data are expressed as mean (standard deviation), except for sex (male) expressed in n (percentage).

Parameters	IGHD	Controls	95% CI	<i>p</i>
Age (years)	50 (15.1)	50.5 (15.0)	-8.6 to 8.5	0.993
Gender male (n,%)	15 (60%)	15 (60%)	-0.268 to 0.268	1.000
Height (m)	1.28 (0.1)	1.66 (0.1)	-0.4 to- 0.3	<0.0001
Weight (Kg)	42.1 (10.7)	77.6 (12.13)	-42.3 to -28.9	<0.0001
BMI (Kg/m2)	25.7 (6.7)	28.1 (3.59)	-5.5 to 0.7	0.132
SBP (mmHg)	113.8 (18.9)	130.2 (15.9)	-28.5 to -4.5	0.008
DBP (mmHg)	72.9 (12.4)	83.0 (9.6)	-18.0 to -2.2	0.013
Fasting glucose (mg/dl)	90 (24.3)	94.3(22.9)	-19.2 to 10.5	0.560
Hemoglobin A1C (%)	5.9 (0.9)	5.8 (1.0)	-0.6 to 0.7	0.804
Total cholesterol (mg/dl)	218.0 (34.3)	221.8 (40.8)	-29,8 to 22.0	0.759
LDL-cholesterol (mg/dl)	147.1 (30.5)	146.7 (39.2)	-23.4 to 24.2	0.972
HDL-cholesterol (mg/dl)	44.1 (6.8)	45.2 (10.1)	-6.8 to 4.6	0.689
Triglycerides (mg/dl)	132.1 (64.4)	148.8 (60.9)	-15.6 to 21.9	0.480
Creatinine (mg/dl)	0.7 (0.1)	1.4 (0.2)	-1.2 to -1.7	0.010
C-reactive protein (mg/l)	6.1 (5.7)	2.8 (1.3)	0.5 to 6.0	0.022

1530
1531
1532
1533

1534

Table 2. Comparison of the macula OCT and optic nerve data between 50 IGHD and 50 controls eyes. Data are expressed as mean (standard deviation). 95 % confidence interval of difference (95% CI)

Parameters	IGHD	Controls	95% CI	<i>p</i>
Nerve Fiber Layer average (μm)	123 (14)	125 (12)	-7.43 to 2.98	0.399
Temporal quadrant (μm)	74 (12)	70 (8)	0.17 to 8.07	0.041
Nasal quadrant (μm)	100 (21)	104 (17)	-10.99 to 4.22	0.380
Superior quadrant (μm)	138 (19)	140 (15)	-8.84 to 4.68	0.543
Inferior quadrant (μm)	140 (19)	144 (15)	-11.41 to 2.30	0.190
Cup area (mm ²)	0.99 (0.07)	0.57 (0.06)	0.24 to 0.61	<0.0001
Disc area (mm ²)	2.22 (0.08)	2.02 (0.06)	0.01 to 0.40	0.042
Rim area (mm ²)	1.23 (0.04)	1.45 (0.54)	-0.36 to -0.09	0.002
Cup/disc area ratio	0.42 (0.16)	0.27 (0.16)	0.09 to 0.22	<0.0001

1535

1536

1537

1538

1539

1540

1541

1542

1543

Table 3. Comparison of the OCTA variables (minimum foveal thickness, the foveal central sector, foveal avascular zone, retinal and choroidal vascular density) between 50 IGHD and 50 controls eyes. Data are expressed as mean (standard deviation). 95% CI: 95 % confidence interval of difference.

Parameters	IGHD	Controls	95% CI	<i>p</i>
Minimum foveal thickness (µm)	180 (32)	189 (25)	-20.48 to 2.68	0.130
Foveal central sector (µm)	232 (27)	238 (23)	-16.40 to 3.68	0.212
Foveal Avascular zone (µm ²)	0.31(0.16)	0.35 (0.13)	-0.10 to 0.19	0.191
Superior retinal density (%)	12 (8.4)	11.9 (6.4)	-2.80 to 3.12	0.916
Inferior retinal density(%)	12.8 (8.7)	13.7 (6.8)	-3.03 to 3.16	0.964
Nasal retinal density(%)	16.8 (9.2)	17.2 (8.4)	-3.88 to 3.11	0.828
Temporal retinal density(%)	16.4 (8.4)	17.0 (8.1)	-3.82 to 2.70	0.735
Superior Choroidal density(%)	5.9 (5.3)	7.3 (4.8)	-3.38 to 0.64	0.179
Inferior Choroidal density (%)	9.2 (5.6)	7.3 (4.7)	-4.77 to 0.04	0.055
Nasal Choroidal density (%)	12.1 (8.7)	11.2 (5.9)	-2.08 to 3.83	0.560
Temporal Choroidal density (%)	13.2 (8.1)	13.4 (5.5)	-2.99 to 2.50	0.859

1545

1546

1547

1548

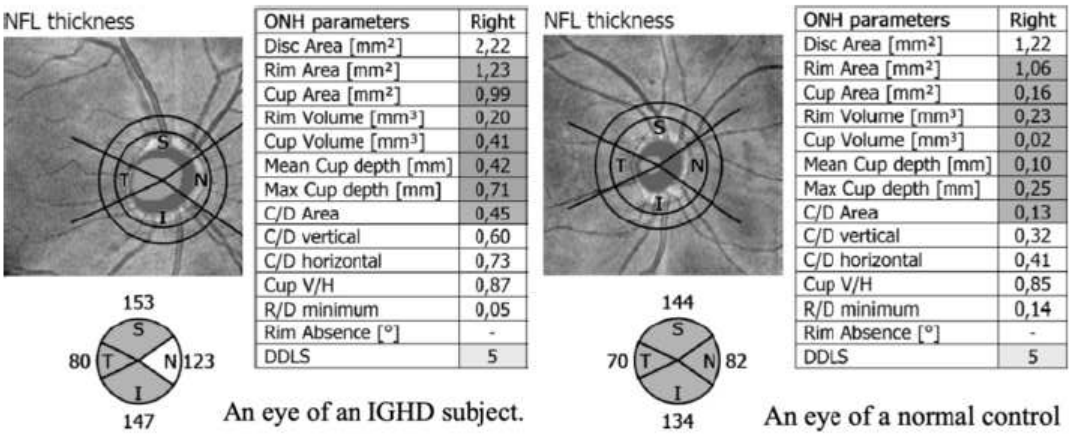
1549

1550

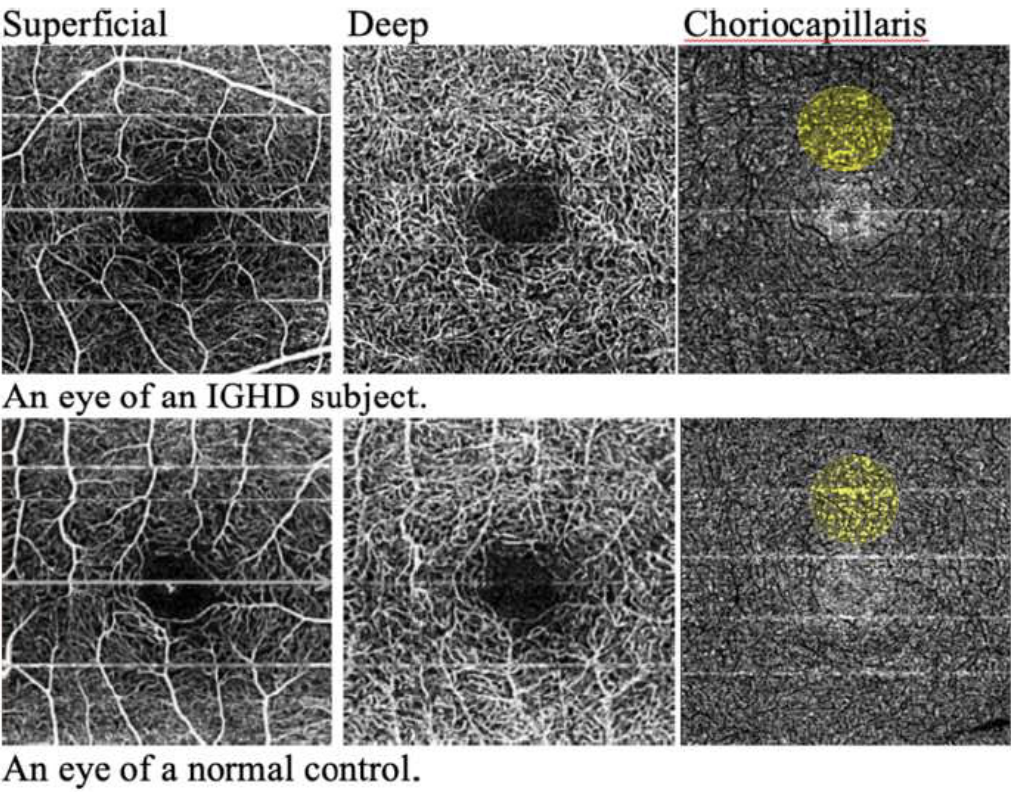
1551

1552

1553



1554



1555

Apêndice B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Caro participante,

Estamos convidando-o a participar da pesquisa intitulada **ALTERAÇÕES RETINIANAS EM PACIENTES COM DIABÉTICOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO** que faz parte da linha de pesquisa **Consequências da Deficiência Isolada e Vitalícia do Hormônio de Crescimento** que há 24 anos procura estabelecer as consequências da falta do hormônio de crescimento no organismo dos “anões de Itabaianinha”. Serão realizados exames não invasivos de fotos do fundo do olho, onde basta olhar fixamente para uma seta verde durante cerca de 2 minutos, não sendo necessário dilatar. O presente trabalho envolve uma coleta de 10 ml de sangue que pode provocar alguma dor ou mancha que desaparece espontaneamente no local. Todos os resultados serão entregues aos participantes. Diante de resultados anormais, será procedido o encaminhamento necessário.

Assinatura ou datiloscopia do participante ou responsável (CPF)

Assinatura ou datiloscopia de testemunha (CPF)

Assinatura do pesquisador (CPF)

Aracaju, ____ de _____ de _____

1589 Apêndice C: Formulário com perguntas aos participantes da pesquisa.

PESQUISA

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ Idade: _____

Doenças pessoais prévias:

Hipertensão arterial	() Sim	() Não
Diabetes mellitus	() Sim	() Não
Infarto agudo de miocárdio	() Sim	() Não
Acidente Vascular Encefálico	() Sim	() Não
Outras	_____	

Histórico Familiar:

Infarto agudo de miocárdio	() Sim	() Não
Acidente Vascular Encefálico	() Sim	() Não

1590

Medicamentos em uso:

Hábitos e vícios:

±	Etilismo (tipo e frequência)	
	Tabagismo atual	() Sim () Não
	Atividade física	() Sim () Não

□

Exame físico:

Peso		Pressão arterial medida 1	
Altura		Pressão arterial medida 2	
IMC		Pressão arterial medida 3	
		Média da PA	

1591

1592

ANEXO – Aprovação do projeto pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Conselho Nacional de Saúde

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 1361/2004

Registro CONEP: 10212 Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 043/2004

Processo nº 25000.064789/2004-90

Projeto de Pesquisa: "*Consequências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento*".

Pesquisador Responsável: Dr. Manuel Herminio de Aguiar Oliveira.

Instituição: Universidade Federal de Sergipe/SE

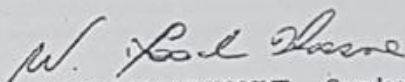
Área Temática Especial: Genética humana c/c cooperação estrangeira.

Ao se proceder à análise das respostas ao Parecer CONEP nº 112/2004, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a- Foram atendidas as solicitações do referido parecer. 1
- b- O projeto preenche os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos:
- c- O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado
Brasília, 15 de julho de 2004.



WILLIAM SAAD HOSSNE Coordenador da
CONEP/CNS/MS